

PHARMASPECIFIC



MENEZ VOTRE ÉTUDE
CLINIQUE AU SUCCÈS

Edition 3

A lire – Très important

Ce livre est une œuvre collective. Vous n'êtes pas autorisé à le vendre ou à l'intégrer à des offres sous peine d'être puni par la loi de votre pays. Vous êtes libre de le distribuer à qui vous voulez, à condition de ne pas le modifier et de toujours citer la société Pharmaspecific comme l'auteur de ce livre, et d'inclure un lien vers <https://pharmaspecific.com/>

Sommaire

Introduction	5
Qui sommes-nous ?	6
I – Les 10 commandements du chef de projet clinique	12
II – La gestion du projet	19
III – Le choix du prestataire	24
IV – Les procédures opératoires standardisées (POS)	26
V – La veille réglementaire	30
VI – Les déviations protocolaires	31
VII – Les consentements éclairés	35
VIII – L’ALCOA	42
I. L’ALCOA, ça vient d’où ?	42
II. L’ALCOA, qu’est-ce que c’est ?	43
a. <i>Attributable</i>	43
b. <i>Legible</i>	44
c. <i>Contemporaneous</i>	44
d. <i>Original</i>	44
e. <i>Accurate</i>	45
f. <i>Complete, Consistent, Enduring, Available when needed, ...</i>	45
III. Comment appliquer l’ALCOA au quotidien ?	45
IX – Les événements indésirables graves (SAE/EIG)	48
X – Les inspections	52
XI – Toutes les recettes pour booster les inclusions	57
XII – Les attentes des investigateurs	64
XIII – Le recrutement des investigateurs	66
XIV – Les visites de monitoring stratégiques	69
a. La visite de sélection	69
b. La visite de mise en place	70
c. <i>La visite de suivi (monitoring)</i>	74
d. <i>Le remote monitoring ou monitoring à distance</i>	81
e. <i>Le risk-based monitoring</i>	84
f. <i>La rédaction du rapport de monitoring</i>	89

XIV- Le remboursement des frais engagés par les patients	96
XV - Conclusion	101

Introduction



Je suis Vanessa Montanari, Attachée de Recherche Clinique, Chef de projet et Dirigeante, depuis 9 ans, de [Pharmaspecific](http://www.pharmaspecific.com), ma propre société de prestation de services, en recherche clinique.

Après 15 ans d'expérience en recherche clinique, j'ai eu des victoires et des échecs. Ce guide est un condensé des leçons tirées de cette expérience.

Ce guide vous aidera à mener vos projets de recherche clinique avec succès et en accord avec les Bonnes pratiques cliniques. Si vous êtes un client ou futur client français, vous y trouverez toutes les informations nécessaires dont celle applicable à la France. Si vous êtes un client étranger, vous verrez l'aspect des études internationales et retrouvez également des aspects spécifiques à la France.

Bon courage pour vos essais cliniques. Vous pouvez consulter [notre site](http://www.pharmaspecific.com) si besoin (www.pharmaspecific.com), et m'envoyer un email à contact@pharmaspecific.fr

Appelez-nous directement pour toutes demandes de devis au +33(0)987046492.

Vanessa Montanari, Dirigeante

Qui sommes-nous ?

Fondée en 2010, notre société certifiée ISO9001, est située en région parisienne.

Spécialistes de la recherche clinique, nous fournissons une prestation complète pour la réalisation et le suivi de vos essais cliniques et études observationnelles.

Nous avons à cœur de contribuer au succès de la mise en place et du suivi de vos essais cliniques, tout domaine thérapeutique confondu, en vous fournissant efficacité, disponibilité, réactivité et proactivité.

Nous collaborons avec l'industrie pharmaceutique (médicaments humains et vétérinaires), les CROs, les Biotechs, les centres hospitaliers ainsi que les fabricants de dispositifs médicaux.

a) Nos engagements

- Écoute et garantie de qualité des prestations fournies et du respect de vos délais.
- Certitude que vos études soient pilotées de manière rigoureuse et d'obtenir des données de qualité, totalement fiables.
- Assurance du respect des droits, de la sécurité et de la protection de chaque participant à l'essai.
- Suivi minutieux de vos protocoles d'étude, en conformité avec les ICH, les directives européennes et la réglementation française.
- Amélioration continue des connaissances et compétences de nos salariés.
- Amélioration constante de nos processus et prestations de services.
- Satisfaction des exigences d'un environnement ultra-réglementé.
- Confidentialité des données dans le déroulement de notre travail grâce à la mise en place de systèmes informatiques sécurisés et fiables.
- Possibilité pour vous de gérer audits et inspections en toute sérénité.

b) Notre éthique

Pharmaspecific attend de chacun de ses employés et indépendamment de sa position hiérarchique :

- Un comportement d'éthique et d'intégrité,
- Le respect des lois et des règlements contre la corruption.

C'est ce que vous, clients et partenaires de Pharmaspecific, attendez de nous. Nous tenons à ce que chaque collaborateur, dans son domaine de compétence, participe de manière active au respect de ces orientations dans la mise en œuvre de son travail.

Les violations de ces lignes directrices ne sont pas tolérées et entraîneront des sanctions envers les personnes concernées.

c) Notre politique Qualité

En lien avec notre engagement d'excellence et de fiabilité de nos pratiques, nous organisons notre développement autour d'une Politique qualité claire et organisée autour des thèmes suivants :

1 – L'écoute : des attentes de nos clients, des [investigateurs](#) et patients.

2 – Le respect :

- de la réglementation en vigueur : répondre aux exigences légales et réglementaires propres à l'activité de la société,
- des bonnes pratiques cliniques dans le cadre de notre travail (notamment avec les investigateurs et autres intervenants).

3 – Une démarche d'amélioration continue afin d'assurer la qualité de nos [services](#), d'accroître notre efficacité, de maintenir la satisfaction de nos clients.

4 – La mise en place d'un système de management qualité certifié ISO9001 en concordance avec la satisfaction et l'évolution de nos différents interlocuteurs.

Retrouvez l'intégralité de notre [Politique qualité au format PDF](#).

d) Vos données sous haute protection



Nous prenons à cœur la confidentialité des données industrielles et personnelles qui nous sont transmises. Ainsi, nous avons pris de nombreuses dispositions pour vous garantir un niveau de protection de ces informations.

Les disques durs des ordinateurs que nous utilisons au quotidien sont cryptés.

Tout notre parc informatique est protégé par un firewall et notre système de messagerie est sécurisé.

La conservation des documents est sécurisée par la mise en place d'un système d'archivage en mode crypté.

L'accès à tous les documents est strictement réservé aux personnels habilités.

Les habilitations et autorisations sont gérées par notre responsable informatique.

La maintenance de notre parc informatique est réalisée de manière régulière pour s'assurer que les systèmes d'exploitation des postes, les antivirus et autres logiciels de protection ainsi que les applications, sont à jour du point de vue des correctifs applicables.

Nous respectons les lois suivantes : FDA21 CFR11, RGPD.

La sécurité physique de nos locaux est également renforcée.

e) Nos services

La Coordination et management de projet.

Un interlocuteur unique gère la totalité de votre projet. Il est ainsi chargé de la mise en place de l'équipe projet et du suivi rigoureux de votre essai clinique.

- Conception et rédaction des documents de l'étude.
- Gestion globale de projet.
- Gestion budgétaire.
- Revue des rapports de visite de monitoring.
- Gestion financière des honoraires, des surcoûts de centres investigateurs.
- Contrôle de la distribution du matériel de l'étude et de la documentation.
- Préparation des contrats, négociation des surcoûts

Le monitoring

Le monitoring correspond à un contrôle rigoureux de l'exactitude et de l'exhaustivité des données recueillies tout au long de votre essai clinique et ce, en accord avec les documents sources. Pour optimiser la mise en place de chacun de vos essais cliniques, un Attaché de Recherche Clinique se déplace régulièrement sur site pour vous assurer un suivi optimal tout au long de votre étude :

- Visite de qualification
- Visite d'initiation
- Visite de monitoring
- Préparation d'audit

Les affaires réglementaires

Nous souhaitons que vos affaires réglementaires soient gérées de manière optimale. Nous assurons un suivi rigoureux de vos essais pour une parfaite conformité avec les exigences du secteur de la recherche clinique.

Pour cela, nous préparons vos dossiers selon les directives européennes et la réglementation en vigueur :

- Soumission auprès du Comité d'éthique.
- Soumission auprès du Conseil National de l'Ordre des Médecins.
- Soumission auprès des autorités de santé, telles que l'ANSM.
- Soumission auprès de la CNIL.

La coordination sur site

Afin de coordonner et de contrôler la réalisation des études cliniques, nous pouvons fournir aux investigateurs aide et appui sur le centre.

- Saisie des données dans les cahiers d'observation.
- Sélection, inclusion et suivi des patients.
- Gestion logistique.
- Gestion administrative.

La gestion des frais patient

La rémunération de sa participation à un essai clinique est soumise à certaines conditions. Toutefois, les frais liés à cette participation sont intégralement remboursés. En tant que promoteur, vous n'êtes pas autorisé à recevoir les données personnelles des patients afin d'effectuer ce remboursement. Vous devez passer par un tiers payant (par exemple l'hôpital où est traité le patient ou une société spécialisée dans la gestion des frais patient). En général, l'hôpital ne souhaite pas gérer ce type de prestations car cela est trop chronophage pour eux. C'est là que Pharmaspecific intervient.

Pour plus de simplicité, nous prenons en charge l'organisation et le suivi des remboursements des frais patients, liés aux déplacements notamment, dans le cadre de leur participation à votre essai.

- Mise en place de la procédure et des fiches de remboursements
- Gestion administrative
- Reporting mensuel

L'Audit BPC

Nos auditeurs sont formés aux bonnes pratiques cliniques (BPC), expérimentés et régulièrement informés sur les législations européennes et américaines encadrant les BPC.

Nous réalisons des audits qualité pour contrôler que les méthodes de travail respectent l'intégralité des réglementations en vigueur (lignes directrices ICH, européennes, locales, Code de la Santé Publique...)

Mise à disposition de personnel

Vous bénéficieriez sur la durée que vous souhaitez d'un personnel composé d'experts, chefs de projets, techniciens d'études cliniques, des assistants de projet, des gestionnaires de données (data manager), des responsables de pharmacovigilance, des statisticiens, des rédacteurs médicaux, responsable affaires réglementaires et attachés de recherche clinique pour la réussite de vos projets.

- Vous serez libéré de vos démarches de recrutement.
- Vous n'aurez plus aucune formalité administrative.
- Vos attentes seront satisfaites par nos candidats

La formation

Notre société est enregistrée en tant qu'organisme de formation.

En effet, nous avons à cœur d'enseigner nos connaissances, de partager et de transmettre les compétences acquises, développées et renforcées aux professionnels de la recherche clinique ainsi qu'aux étudiants souhaitant accéder à nos métiers.

Nous mettons nos connaissances au service des autres notamment par le biais de notre plateforme de formations, d'événements, de conseils et de coaching : www.pharmaspecific-training.com

I – Les 10 commandements du chef de projet clinique

Vous êtes Chef de projet clinique ou ARC coordinateur junior ou expérimenté ? Le management de projet clinique consiste à planifier, organiser, suivre et maîtriser tous les aspects d'une étude clinique, de façon à atteindre les objectifs en respectant les coûts et les délais. Je vous donne ici quelques pistes pour avoir un management de projet efficace.

Vous trouverez ci-dessous les 10 commandements du chef de projet clinique :

1. Des objectifs clairs, vous définirez

Vous définirez des objectifs clairs à votre équipe c'est-à-dire des buts à atteindre qui seront mesurables (c'est-à-dire chiffrés).

2. L'étude, vous planifierez

Vous planifierez votre étude et vous distribuerez cette planification à votre équipe. Vous indiquerez sur cette planification :

- L'échelle de temps.

Vous séparerez votre planification en plusieurs périodes (par exemple, tous les 3 mois) afin d'avoir un document lisible pour votre équipe.

- Toutes les tâches à réaliser pour faire avancer le projet.
- Le nom des personnes responsables de ces tâches.

Chaque membre de l'équipe (y compris l'assistante, le data manager, le statisticien...) verra ainsi ses propres responsabilités et celles des autres (même celles du chef de projet). Le but sera d'avoir une transparence sur la gestion du projet. Cela augmentera la cohésion du groupe et permettra à tous d'évaluer les priorités et l'impact de chacun des membres de l'équipe sur le projet.

- Les indicateurs d'avancement de l'étude

Exemple d'indicateur d'avancement :

70% de CRFs monitorés, 3 mois avant la fermeture de base

- 80% de CRFs monitorés, 2 mois avant la fermeture de base
- 90% de CRFs monitorés, 1 mois avant la fermeture de base
- 100% de CRFs monitorés, 15 jours avant la fermeture de base
- Les contrôles qualité mis en place pour le projet

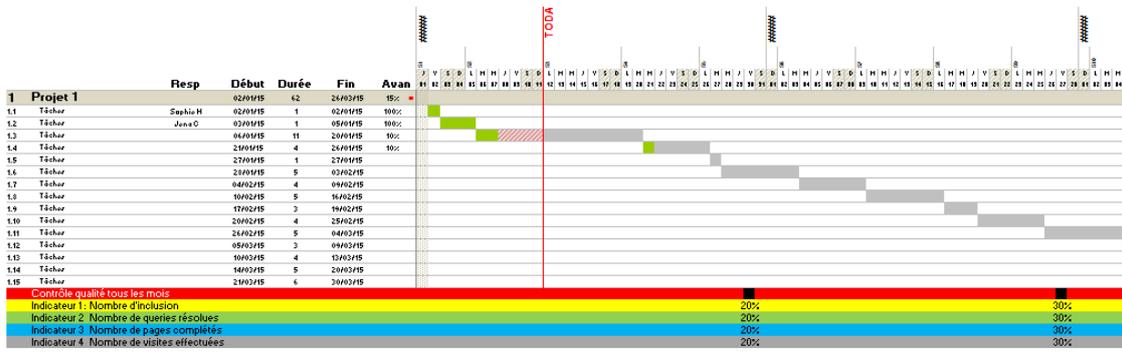
Par exemple la vérification du % de CRF monitorés, tous les mois

Cette planification pourra être mise à jour tous les mois et permettra de suivre et présenter l'avancement du projet lors des réunions d'équipe.

Planning OVAR

Détails du projet	
Nom du projet	Etude XXX
Chef de projet	Vanessa Montanari
Révision	3
Commentaires : objectifs : 200 patients en 12 mois du 01/01/14 au	

Personnalisation	
Jours ouvrés uniquement	Oui
Prefixe pour les semaines	S
Langue	Français
Date de la ligne rouge	12 janvier 2015
1er jour de diagramme	1 janvier 2015



3. Un plan de management des risques, vous créez

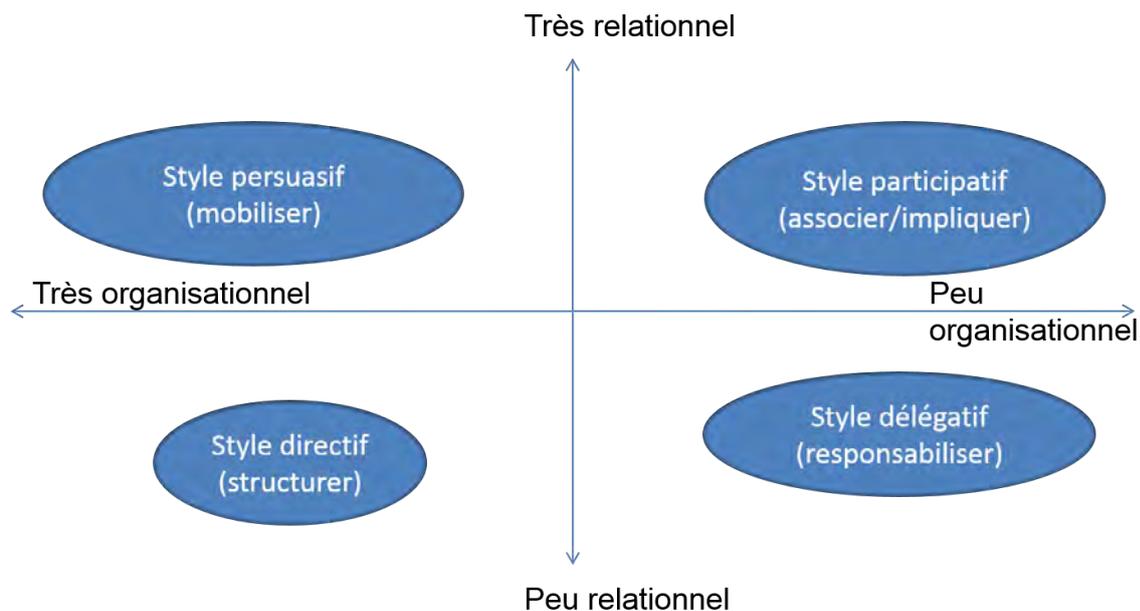
Vous créez un plan de management des risques qui pourra évoluer en fonction du temps. Vous y centraliserez tous les risques possibles pour votre projet, leur impact possible sur votre projet, la probabilité de survenue de ces risques, les actions préventives que vous mettrez en œuvre au cas où ces risques arriveraient et leur évolution au moment de l'écriture du plan de management des risques. Il faut essayer de prévoir tous les risques (par exemple : l'absence d'un collaborateur, la défaillance d'un sous-traitant, le manque d'inclusion ...). En ayant fait ce travail, vous pallierez plus facilement à toutes sortes de problèmes car vous y aurez réfléchi en amont.

Projet XXXX			PLAN DE GESTION DES RISQUES					V1 du 13 mars 2014	
Référence	Date	Description du risque	Impacts	Type de risque	Probabilité	Impact	Poids	Actions préventives engagées	Evolution du risque
1	JJ/MM/YY	Facteur, contexte, Mise à jour du descriptif avec la date de mise à jour	Conséquence si le risque se transforme en événement	Projet, Contractuel, Fonctionnel, Technique, Organisationnel	1 à 5	1 à 5	Prob * Impact = 1- 25	Actions engagés Actions différés Pas d'actions pour l'instant	JJ/MM/YYYY: + (augmenté), - (diminué) =(stable) 0 (clos)
2									

4. Le style de management adéquat, vous appliquerez

Il existe 4 styles de management. Aucun style de management n'est meilleur qu'un autre. Les styles de management sont plus ou moins bien adaptés à un collaborateur, dans une situation donnée. Vous devrez adapter votre style de management en fonction des membres de votre équipe, de leur autonomie et des situations qu'ils traversent.

Les 4 styles de management :



Le style directif: Commander et organiser.

- Votre attitude : Vous êtes ferme et vous surveillez de près les résultats.
- L'avantage : Cela permet d'obtenir un résultat immédiat.
- Le risque : Vos collaborateurs peuvent développer l'attentisme et cela peut démobiliser les personnes de bonne volonté.

Le style persuasif: Expliquer et convaincre.

- Votre attitude : Vous écoutez les avis et les suggestions, tout en prenant les décisions et en les expliquant à votre équipe.
- L'avantage : Cela permet de souder l'équipe, de donner de la motivation pour le projet.
- Le risque : Ce style risque tout de même de freiner l'autonomie et l'esprit d'initiative car vous continuez à prendre toutes les décisions.

Le style participatif: Associer et dialoguer.

- Votre attitude : Vous jouez le rôle d'arbitre, vous partagez les décisions et les idées, vous écoutez et négociez.
- L'avantage : Vous développez le sentiment d'appartenance à l'équipe.
- Le risque : Certains collaborateurs, qui ont besoin d'être cadrés, se sentiront dépassés.

Le style délégatif : Déléguer et suivre

- Votre attitude : Vous laissez presque totalement l'initiative, vous validez les solutions proposées, vous aidez ponctuellement et évaluez périodiquement.
- L'avantage : vous vous libérez de certaines tâches, cela motive votre collaborateur et accroît son expérience.
- Le risque : Vous ne connaîtrez pas les difficultés réelles de votre collaborateur, ce qui peut mener à l'échec.

Sources : Wikipédia, les 4 styles de management.

5. Votre équipe, vous responsabilisez et de l'autonomie vous lui donnerez

Vous devrez faire comprendre à votre équipe ce que vous attendez et en quoi c'est important pour eux et pour vous. Vous pouvez par exemple reformuler et faire reformuler pour vous assurer que votre demande a bien été comprise. En effet, la même phrase ne sera pas comprise de la même manière entre différentes personnes.

Vous vous assurerez que la responsabilité ou la mission est bien adaptée aux compétences de votre collaborateur. Vous l'assisterez dans les difficultés et vous ferez des contrôles réguliers pour vérifier que les objectifs sont atteints.

Vous devrez avoir confiance en votre équipe et vous ne baisserez pas les bras s'ils font des erreurs.

Vous félicitez les réussites car c'est encourageant !

6. A votre équipe, vous déléguez

Vous devrez choisir un collaborateur capable d'accomplir la tâche à déléguer et vous communiquerez clairement la nature de la tâche. Vous devrez insister sur le résultat à obtenir, l'importance de la tâche et le délai pour la réaliser. Toute l'équipe devra être informée de la tâche déléguée, de

l'autorité déléguée et de la nouvelle responsabilité de votre collaborateur afin de lui donner de la légitimité. Cela permettra d'éviter les confusions et les contestations.

Vous ne déléguerez pas uniquement les tâches inintéressantes car vous prendrez le risque de démotiver votre équipe. Vous ne donnerez pas trop de responsabilités en même temps et surtout pas au dernier moment.

7. Du contrôle qualité, vous ferez

Vous effectuerez impérativement un contrôle qualité sur votre projet (Pas plus de 3 à 4 niveaux de contrôle. Par exemple : les inclusions, les CRFs, les déviations, le TMF) et vous vous engagerez sur la fréquence et le contenu de votre contrôle auprès de votre équipe. Les résultats de ces contrôles seront discutés et présentés à l'écrit en réunion mensuelle d'équipe.

Vous demanderez à votre équipe d'effectuer un autocontrôle qualité sur leur travail, qu'ils vous communiqueront (par exemple : Le temps passé sur site, La transmission des rapports de monitoring).

Vous effectuerez votre propre autocontrôle qualité que vous communiquerez à votre équipe. Il y aura également une transparence sur votre travail de chef de projet (Par exemple : Respect du planning des réunions projet, Réalisation des contrôles qualité).

8. Des réunions projet, vous organiserez

Avant chaque réunion, vous enverrez un planning que vous suivrez. Les réunions ne devront pas durer plus d'1h30 au risque de perdre votre auditoire.

Au cours de ces réunions, vous discuterez des objectifs précis, des priorités, de l'organisation, des freins éventuels des membres de l'équipe ou des intervenants extérieurs sur le projet et des contrôles qualité réalisés ou à réaliser.

9. Un tableau de bord, vous créerez

Le tableau de bord permettra de communiquer des résultats concernant l'avancement du projet à l'équipe et au supérieur hiérarchique. Il devra être visuel (courbe) et contenir toujours le même type d'informations afin de pouvoir apprécier l'évolution du projet. Il tiendra en une seule page pour résumer les informations essentielles. On y mettra de la couleur, pour indiquer si l'indicateur d'avancement est bon ou pas.



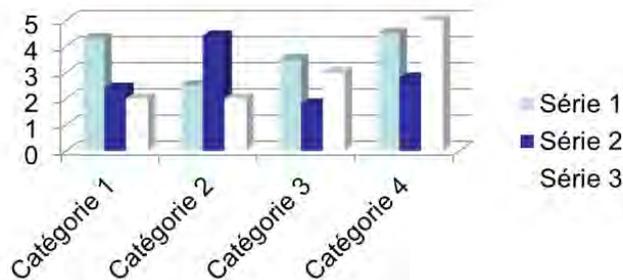
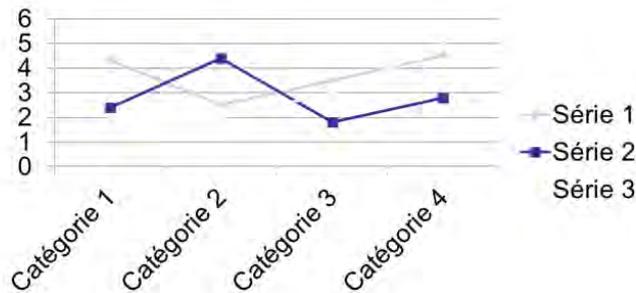
TABLEAU DE BORD Projet XXX

Indicateur 1 :
Nombre d'inclusion par mois :
XXXX

Indicateur 2 :
Nombre de déviation dans l'étude :
XXXX

Indicateur 3 :
Nombre de centre ayant plus de
queries : XXXX

Indicateurs 4 :
Nombre de visites de monitoring
par mois : XXXX



Commentaires :

Confidentiel - Ce document est la propriété de Pharmaspecific

10. Le budget, vous suivrez

Pour suivre votre budget, vous utiliserez le cahier des charges, le devis ou le contrat de votre projet. Vous préparerez un tableau d'avancement du budget et vous suivrez mensuellement l'avancée de la consommation du budget.

MD-MAN-257 - Tableau d'avancement des unités réalisées v1.8 juin 15 ex - Excel

F17

Prestations	Profil	Type d'unité	Total unités prévues	Total des unités réalisées	Ecart Unités	Commentaires	Frais fixes		
							Prix unitaire	Total prix prévues	Total réalisés (euros)
Budget (MHA)									
I DOCUMENTS DE L'ETUDE ET PREPARATION									
Protocole	medical writer	jour							
CRF, autoquestionnaire, note d'info, tryptique	CDP	jour							
Consentement éclairé									
Brochure de l'investigateur									
Newsletter	CDP	jour							
TOTAL							0,00 €	0,00 €	
II SOUMISSIONS REGLEMENTAIRES									
CCTIRS/CNIL	CP	jour							
CNOM	CP	jour							
CPP	CP	jour							
ANSM	CP	jour							
TOTAL							0,00 €	0,00 €	
III MISE EN PLACE TECHNIQUE									
Visite de sélection	ARC								
Mise en place sur site	ARC								
IV COORDINATION									
Coordination générale de l'étude	CP	jour							
Réunion face/face de suivi avec le sponsor	CP	jour							

Suivi des unités réalisées

La relation humaine est une composante importante de la gestion d'une équipe projet. Il n'y a bien entendu pas de recette secrète pour gérer l'humain. Pour réussir au mieux dans la mission de chef de projet clinique, il faut communiquer le plus possible avec son équipe et avec les intervenants extérieurs pour avancer ensemble dans la même direction.

II – La gestion du projet

Bien entendu avant de commencer un projet de recherche clinique, il faut une idée, un produit ou un médicament, un thème. Il faut également un protocole qui sera rédigé par un rédacteur (medical writer) et une équipe médicale qui sera la référence médicale du projet. Nous n’aborderons pas ces détails dans ce guide sinon il ferait plus de 100 pages 😊 Nous allons vous décrire comment le chef de projet doit s’organiser pour mener à bien son projet de recherche clinique.



Ressources humaines

Le chef de projet va devoir planifier les ressources humaines nécessaires au projet.

Le chef de projet réalise en général un tableau de gestion des ressources pour évaluer les ressources nécessaires et le met à jour régulièrement afin de voir la différence entre le prévu et le réel. En cas de discordance par rapport aux ressources prévues, le chef de projet identifie les causes de discordance et met en place un plan d’actions (recadrage des équipes, nouveau collaborateur) afin de rester dans le budget alloué et dans le temps imparti.

Avant la mise en place et tout au long du projet, les membres de l’équipe doivent être formés à l’étude par le chef de projet ou tout autre intervenant

préalablement défini. Le mieux est de rédiger un plan de formation spécifique au projet afin de pouvoir former chaque membre de l'équipe de la même manière (ex nouvel arrivant). Le plan de formation comprendra une formation sur le protocole, le produit, l'aire thérapeutique... Bien sûr, tout devra être documenté dans des formulaires de formation.

En tant que chef de projet, il est nécessaire de documenter les membres de l'équipe projet sur un formulaire et de conserver le CV daté et signé de chaque membre de l'équipe projet.

Afin de maintenir une continuité dans les activités, le chef de projet peut organiser des réunions de passation, en cas de changement de personnel. Nous recommandons de documenter cette réunion de passation sur un formulaire adéquate détaillant les informations fournies.

Organisation

En général, le chef de projet organise la réunion de lancement de l'étude. Tous les membres de l'équipe, en fonction de leur rôle peuvent participer à cette réunion. Cette réunion est documentée par l'envoi d'un agenda aux participants puis par des attestations de présence, des diaporamas de présentation et un compte-rendu de réunion.

La réunion de lancement aborde les sujets spécifiques suivants :

- Le contexte de l'étude, l'aire thérapeutique et la maladie étudiée,
- L'étude, ses enjeux et ses spécificités (ce qui fait la différence entre cette étude et une autre)
- le design de l'étude,
- le recrutement des médecins,
- la collecte des données (CRF électronique/papier),
- le monitoring,
- les objectifs en terme de nombre de patients, de deadline, de facteurs de succès
- Organisation administrative
- Les étapes réglementaires
- L'organisation logistique

- Le flux de communication entre les membres de l'équipe (A qui devra-t-on s'adresser pour les problématiques techniques ? Qui valide quoi ? Qui coordonne les équipes ?)
- L'organisation et le planning
- Les responsabilités au sein de l'équipe (la présentation des équipes, les rôles et les responsabilités précises de chacune de ces personnes)
- L'organisation de la vigilance
- La liste des livrables à fournir
- Les dates des reporting et leur contenu
- Les risques (actions préventives)
- Les facteurs clefs de succès

Le chef de projet s'occupe également de la création des documents et des outils de l'étude (CRF, outils de monitoring etc...) Il va créer les tableaux de suivi de l'étude (avec l'aide éventuellement d'une assistante). De nos jours ces tableaux se trouvent intégrés dans un CTMS (Clinical Trial Management System). Il s'agit d'un système informatisé permettant le suivi de l'avancé de l'étude. Le CTMS n'est pas obligatoire même s'il est très utilisé de nos jours. Des tableaux Excel peuvent tout aussi bien faire l'affaire. Le chef de projet crée et met à jour ces tableaux de suivi avec l'aide de l'équipe projet (les ARCs et l'assistant de projet). Il y a plusieurs types de suivi :

- Tableau de suivi de visites patients
- Tableau de suivi des EIGs (Evénements Indésirables Graves)
- Tableau de suivi des déviations et des violations
- Registre de monitoring
- Tableau de suivi des soumissions réglementaires
- Tableau du suivi de l'envoi et de la livraison des traitements.

Nous recommandons la création d'une foire aux questions accessibles à toute l'équipe, afin que les questions posées puissent être répertoriées et retrouvées rapidement.

Il est préférable que le chef de projet prépare un plan de management de projet. Ce plan va présenter le projet, décrire l'organisation, la conduite et la

gestion du projet. On y trouve également les check-lists de contrôle qualité effectuées par le chef de projet au cours de l'étude.

Tout au long de l'étude, le chef de projet est amené à créer des manuels de gestion de l'étude avec l'aide de différents intervenants. Il crée si nécessaire :

- Le plan de monitoring (en collaboration avec le ou les ARCs de l'étude)
- Le plan de data management (rédigé par le Data Manager et revu/validé par le chef de projet)
- Le plan statistique (rédigé par le statisticien et revu/validé par le chef de projet)

Avant de débiter l'étude, le chef de projet peut mettre en place ou suivre différents types de comités pour l'étude, dont le plus courant est le Data Safety Monitoring Board (DSMB) ou Independent Data Monitoring Committee (IDMC) : Ce groupe d'experts revoit régulièrement les données de l'étude concernant la sécurité de l'étude, la conduite et l'avancement de l'étude ainsi que, si applicable, l'efficacité du produit à l'étude. Il émet des conseils concernant la poursuite, la modification ou la fin de l'étude.

Le chef de projet est également amené à effectuer les soumissions réglementaires et à sélectionner les différents prestataires de l'étude (CRF, laboratoire centralisé, société de stockage de médicaments ...)



Suivi financier

Le chef de projet élabore le budget de l'étude. Il se base sur le synopsis (nombre de visites et durée de l'étude par patient), les objectifs en nombre de patients, le nombre de centres et la durée de la période d'inclusion.

Ces informations permettent d'estimer le nombre de visites dans le temps et le nombre de patients inclus par mois et par centre.

Certains coûts sont faciles à anticiper : examens complémentaires, temps infirmier, temps médecin, forfait logistique, déplacement patients, location matériel, budget CRO, budget pharmacie, budget CIC, etc...

Les postes à détailler dans le budget sont les suivants :

- Honoraires investigateurs par patient complet
- Honoraires investigateurs par screen failure (et le nombre de screen failure à régler au maximum par centre)
- Honoraires de coordination
- Frais pour examens supplémentaires (Evaluateur indépendant, etc...)
- Surcoûts hospitaliers (fixes et variables, CIC)
- Frais de matériels (ECG, centrifugeuses, autres)
- Frais d'imprimeur
- Frais de traduction
- Remboursement des frais de déplacements patients/autres
- Frais de transporteur

Le chef de projet effectue un suivi financier mensuel de l'étude avec la création d'un tableau de suivi financier. Il effectue une évaluation mensuelle et annuelle (de préférence au mois d'octobre) des dépenses pour les années à venir (Last Best Estimate). Il effectue également une estimation mensuelle des ressources humaines nécessaires pour le projet et pendant toute la durée du projet. Il centralise cette estimation dans le tableau de suivi financier. Il effectue le suivi

de la facturation du projet et des fournisseurs qu'il centralise également dans le tableau de suivi financier.

Contrôle qualité

Le chef de projet est responsable du contrôle qualité du projet. Il effectue un contrôle régulier et planifié des activités. En cas de besoin, un contrôle aléatoire peut être réalisé. Le chef de projet utilise la check-list de contrôle qualité qu'il a déjà rédigé et qui se trouve dans le plan de management de projet.

III – Le choix du prestataire

Que vous soyez une CRO, un laboratoire pharmaceutique, un laboratoire de biotechnologie, une entreprise du DM, vous aurez forcément besoin d'un prestataire en recherche clinique au cours de votre vie professionnelle. On vous donne 5 conseils pour bien le choisir :

Assurez-vous que votre prestataire vous fournira un travail de qualité

Les bonnes pratiques cliniques sont claires à ce sujet : lors de la réalisation de vos essais cliniques, vous devez travailler dans le cadre d'un système de management qualité adapté. En cas d'inspection des autorités, ce point sera vérifié. Pensez à demander à votre prestataire s'il possède un certificat de qualité (par exemple ISO9001) et cela même si vous n'utilisez pas son propre système qualité pour votre projet. Vous aurez au moins l'assurance que la qualité est un point crucial pour lui et qu'il s'en donne les moyens. Si votre prestataire n'a pas ce type de certificat, trouvez un autre moyen de vous assurer qu'il vous fournira un travail de qualité !

Assurez-vous que votre prestataire a un fort taux de satisfaction client

Le prestataire avec qui vous voulez travailler évalue-t-il le taux de satisfaction de sa clientèle ? Publie-t-il ce résultat ? Comment peut-il vous garantir que vous aurez des chances d'être satisfait ... à méditer.

Assurez-vous que votre prestataire a l'expérience suffisante

Attention il y a deux types d'expériences : l'expérience thérapeutique et l'expérience de gestion de projet. Assurez-vous que votre prestataire ait les deux. Pensez à demander à votre prestataire la liste de ses références.

Ne choisissez pas un prestataire uniquement sur une offre plus basse

Est-ce que l'offre proposée a pris en compte tous les paramètres en termes de temps ? Certains prestataires vous font une proposition sur la base d'un taux horaire uniquement et ne détaillent pas les activités. Demandez une évaluation détaillée (tâches et temps) afin d'avoir un budget global clair. Demandez d'anticiper les changements en fonction du nombre de sites et en cas de modification du protocole. Il faut garder en tête que la plupart des études auront des changements. Avoir toutes ces informations dès le départ vous permettra de mieux gérer votre budget et d'éviter les surprises.

Evaluez le degré d'importance que représente votre projet aux yeux de votre prestataire et assurez-vous qu'il a l'habitude de terminer les projets qu'il débute.

Si votre prestataire a d'autres projets qui ont « plus de valeur » à leurs yeux, il se peut que vous ne soyez pas satisfait du niveau d'attention qu'il porte à votre projet. Soyez donc vigilant au moment des négociations (évitez de trop faire baisser les tarifs par exemple) et vérifiez que votre prestataire aura suffisamment de temps pour gérer votre projet.

Voici les astuces que nous utilisons afin de choisir au mieux les prestataires avec lesquels nous travaillons et établir une relation de confiance.

IV – Les procédures opératoires standardisées (POS)

Selon les BPC, le promoteur 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 (POS), qui garantit que les recherches sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Il s'agit donc de documents cruciaux à la reconnaissance de votre projet de recherche par les autorités. Nous allons vous donner la recette pour des POS au top.

Une procédure opératoire standardisée, est un **document** qui décrit comment réaliser une activité, selon les « normes » de l'entreprise et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

En d'autres mots, ce document décrit de manière chronologique les opérations que le collaborateur va devoir réaliser, afin de mener à bien une activité spécifique.

On peut comparer les procédures, grossièrement, à une « recette de cuisine » : vous pouvez suivre chacune des étapes et ainsi réaliser une activité au sein de l'entreprise.

Par exemple :

- *Procédure pour réaliser une visite de monitoring*
- *Procédure de soumission réglementaire au Comité de protection des personnes (CPP)*

En général, les POS vont vous aider à **réaliser une tâche ou une activité en toute autonomie**, lorsque vous avez un doute sur certaines actions dans le cadre de votre travail ou que vous voulez comprendre comment est réalisée une activité.

Elles vont également servir à **former un nouvel arrivant** dans l'entreprise.

Elles vont également permettre à votre entreprise de **fournir un « résultat constant »**, car toutes les activités seront réalisées de la même manière par chaque membre de l'équipe.

Ces procédures sont utiles aussi pour comprendre le fonctionnement d'une **activité complexe** à réaliser.

Tout membre d'une équipe peut être amené à participer de la rédaction des procédures. C'est intéressant qu'elles soient **rédigées par les collaborateurs** : ils sont les premiers concernés par ces documents et peuvent donc les adapter aux mieux à la réalité. De plus, cela va permettre de mieux comprendre le document.

Il est nécessaire que ces procédures soient **relues par d'autres collaborateurs**, afin que chacun « apporte sa pierre à l'édifice » et apporte sa propre vision.

Les mots d'ordre pour la rédaction d'une POS sont **simplicité** et **efficacité**.

Oui, il faut que vous rédigiez la procédure avec des **mots simples**, faciles à comprendre pour chaque collaborateur, qu'il soit nouveau ou pas. Ces mots doivent décrire au mieux l'action à réaliser.

Dans ces procédures, vous devez donner **suffisamment de détails, mais pas trop non plus**, pour pas qu'elles deviennent complexes et décourageantes pour le lecteur. Essayez de garder à l'esprit qu'une **procédure bien rédigée** est une **source de motivation** pour celui qui va s'en servir.

Sur la forme, essayez d'opter pour une **mise en page aérée**, agréable à lire. Vous pouvez également ajouter des **schémas**, des **dessins** qui vont beaucoup aider ceux qui ont une mémoire visuelle.

Autre chose, vous pouvez vous **inspirer d'autres procédures** existant déjà au sein de l'entreprise, pour rester conforme.

Voici, par exemple, la structure d'une procédure :

Nom de la procédure (Ex : « Procédure de visite de monitoring »)

Crée par : *(Nom de l'employé)*

Approuvé par : *(Nom d'un autre employé)*

1. **Objet** (ici, vous devez décrire le but de la procédure, par exemple : « Cette procédure a pour but de décrire la préparation, la réalisation et le suivi d'une visite de monitoring dans un centre »)
2. **Domaine d'application** (ici, vous devez détailler l'ensemble des activités, des opérations et/ou des salariés concernés par la procédure et déterminer les limites dans lesquelles cette procédure s'applique, par exemple : Processus de monitoring au centre d'investigation pour les ARC, chef de projet, stagiaire).
3. **Documents de référence** (dans cette section, vous pouvez mettre les titres des documents de source externe et interne que vous utilisez pour rédiger votre procédure. Par exemple « Code de la Santé Publique, Article R1123-39 »)
4. **Documents associés** (ici, vous pouvez indiquer quels documents ou formulaires sont utilisés, lors de la réalisation de cette procédure. Par exemple « Rapport de visite de monitoring »)
5. **Définitions** (dans cette section, vous indiquez toutes les définitions des mots qui vont aider à la compréhension de la procédure, vous pouvez aussi décrire les abréviations que vous avez utilisé pour la rédaction. Par exemple « **BPC** = Bonnes Pratiques Cliniques »)
6. **Responsabilités** (ici, vous définissez qui est responsable d'actions liées à cette procédure « Du côté du promoteur : ARC, chef de projet / Du côté du centre : Médecin investigateur, TEC, pharmacien ...)
7. **Déroulement** (Enfin, dans cette section, vous entrez dans le vif du sujet, c'est-à-dire que vous décrierez chacune des étapes nécessaires à la réalisation de l'activité. Par exemple : « L'ARC consulte le guide de monitoring avant toute action. L'ARC prend contact avec l'investigateur pour fixer une date de visite de monitoring. L'ARC contacte également la pharmacie et les autres intervenants, si nécessaire. »)

Nous recommandons de préparer à minima des procédures pour les thèmes suivants :

- Soumissions réglementaires
- Contrôle qualité (Monitoring)
- Assurance qualité (Audit)
- Management de projet
- Gestion des contrats cliniques
- Data management, Statistiques, Rédaction médicale, Vigilance ...

V- La veille réglementaire



La veille réglementaire est l'activité d'anticipation des réglementations nationales ou internationales susceptibles d'avoir une influence sur les activités de recherche clinique ou la stratégie de l'entreprise.

Vous devez vous occuper de la veille réglementaire en recherche clinique. Nous vous recommandons de compléter mensuellement un tableau de suivi de la veille réglementaire et de vérifier avec un autre collaborateur quelles sont les mises à jour à implémenter dans les procédures de l'entreprise et programmer la date de mise à jour.

Il est important de former votre équipe régulièrement sur les nouvelles mises à jour qui ont un impact direct sur leur travail.

Il existe des organismes spécialisés dans la veille réglementaire en santé. Pharmaspecific utilise d'ailleurs l'un d'entre eux pour s'assurer d'être à jour pour les prestations fournis à ses clients.

VI – Les déviations protocolaires

Il arrive que le protocole ne soit pas respecté, c'est une déviation au protocole. Ces déviations doivent être évitées au maximum car cela entraîne une baisse de qualité des données de l'étude. Un trop grand nombre de déviations peut même entraîner la remise en cause de votre étude par les autorités. Vu le prix que coûte une étude, cela n'aurait rien de plaisant ni pour vous, ni pour votre budget. Le chef de projet et les ARC doivent tout mettre en œuvre pour maintenir une bonne qualité des données de l'étude. Vous trouverez ci-dessous quelques conseils.

1. Anticiper les problèmes

Tout se joue au moment de l'étude de faisabilité, de la visite de sélection et de la mise en place. C'est là que certaines choses peuvent être anticipées. Au moment de la visite de sélection ou de mise en place, les ARC seniors sont les plus à même, grâce à leur expérience de présenter et identifier les futures problèmes (évaluation des risques possibles) sur le centre.

2. Assister les acteurs du centre et vérifier de manière régulière leur compréhension du protocole

Le chef de projet et son équipe doivent prendre le protocole et le CRF pour identifier avec l'aide du centre les procédures qui ne font pas parties de la pratique courante et les données qui ne sont habituellement pas recueillies dans le service. Le chef de projet peut préparer des fiches aide-mémoire ou des modèles de fiches de travail pour éviter les éventuelles confusions ou les déviations effectuées par l'investigateur et son équipe.

Si vous préparez des fiches de travail pour les centres, n'oubliez pas de prévoir un endroit pour que la personne qui a recueilli la donnée puisse indiquer son nom, dater et signer. Ce document servira alors de documents sources.

Vous pouvez également recommander et aider les centres à préparer des modes opératoires à destination des personnes dont la recherche clinique n'est pas le métier premier, ex : les infirmières. Cela est d'autant plus important si l'étude comporte des prélèvements biologiques qui devront être envoyés à un laboratoire centralisé (matériel à utiliser, etc.).

De plus, si les prélèvements sont analysés localement, vous pouvez proposer à l'investigateur des modèles d'ordonnances toutes prêtes comprenant toutes les analyses prévues par le protocole par visite. Il arrive, en effet, que certains éléments ne soient pas analysés en pratique courante.

De même, voyez avec l'investigateur et le pharmacien, s'ils n'ont pas besoin d'un modèle d'ordonnance pour les traitements alloués au patient.

Les modèles d'ordonnances tous prêts permettent d'éviter des erreurs à la rédaction (dose, délais, bras...)

3. Communiquer avec toute l'équipe de soins

Il arrive que d'autres acteurs dont la recherche clinique n'est pas le rôle premier, puissent être impliqués dans l'étude : infirmières, pharmaciens, radiologues, ... Il est crucial de rencontrer ou discuter directement avec ces intervenants et de leur présenter l'étude dès la sélection du centre et notamment l'importance de recueillir les données.

Assurez-vous que toutes les personnes susceptibles de voir les patients de l'étude sont toutes adéquatement formées aux procédures spécifiques de l'étude et veillez à répondre à leurs questions. Pensez aux changements de personnel, identifiez plusieurs acteurs clefs et leurs back-ups. Impliquez également les éventuels supérieurs hiérarchiques, comme les cadres de santé afin qu'ils aident à mettre l'étude en place.

Enfin, vérifiez que les rôles et surtout que les tâches soient clairement définis dans le centre d'investigation.

Demandez à l'investigateur ou à son TEC d'accompagner les premiers patients d'un service à un autre, afin de bien rappeler aux acteurs qu'il s'agit de patients particuliers et que les procédures de l'étude doivent être appliquées.

4. Aider les centres à préparer la venue du patient

Ça y est, tout le monde a été formé, le premier patient identifié et la visite organisée.

Avant le début de l'étude, assurez-vous que le TEC ou l'investigateur a bien des checklists d'action pour préparer une visite, durant la visite et après la visite. Ainsi, au moment T, il n'aura plus qu'à suivre la checklist et cocher ce qu'il a

déjà fait. Vous pouvez proposer votre aide dans la réalisation de cet outil ou vous assurez de manière indirecte que ces outils sont bien construits.

Quelques jours avant la venue du patient, recontactez le centre afin de vérifier que tout se passe bien et que le TEC et l'investigateur sont prêts et qu'ils ont bien à leur disposition :

- La dernière version du formulaire de consentement et de la note d'information au patient si c'est la première venue du patient ou si l'étude a été amendée,
- Les documents à remettre au patient (carnet de suivi, auto-questionnaires à faire compléter, ...)
- Toutes les feuilles de travail pour chacun des acteurs impliqués dans l'étude,
- Les éventuels modèles d'ordonnance,
- Les kits de biologie.

Vous pouvez recommander au centre, s'il n'est pas rodé aux essais cliniques de prévoir un « kit d'inclusion » avec tous les documents nécessaires regroupés dans une pochette, comme cela, plus de stress, s'il faut inclure un patient en urgence, tout est prêt et ils n'oublieront rien. Vous pouvez aussi demander au centre d'appeler le patient quelques jours avant sa venue afin de s'assurer qu'il viendra. Ce sera le moment de lui rappeler de ramener les traitements à l'étude vides ou les carnets de suivi, si nécessaire.

En bref, suivez l'étude de près et communiquez un maximum avec le centre d'investigation, notamment lors de l'inclusion des premiers patients.

5. Effectuer le suivi de la venue du patient

Dès que le patient aura eu sa première visite, il est préférable d'envoyer immédiatement un ARC pour une première visite de monitoring. L'ARC vérifiera le dossier source et les checklists de travail afin de s'assurer que tout se passe en conformité avec le protocole de l'étude. Il sera encore temps de rattraper les éventuels oublis afin d'éviter que cela ne se reproduise dans le centre ou dans d'autres centres (retour d'expérience).

Enfin, l'ARC doit penser à interroger régulièrement l'investigateur afin de vérifier que tout se passe bien et qu'il n'y a pas une information qui lui aurait

échappée : difficultés que l'investigateur peut rencontrer ou encore survenue d'un évènement indésirable grave.

6. Mettre en place des actions correctives et préventives ou curatives

Malgré toutes les actions mises en œuvre, une déviation au protocole a eu lieu. Il arrive que la déviation puisse être « rattrapée » et que l'information puisse tout de même être récupérée. Mettez en place une action curative afin de résoudre ce problème. Cela peut prendre différentes formes : demander à l'investigateur de récupérer la donnée lors d'une prochaine visite, prévoir un test supplémentaire à la prochaine venue du patient, si c'est très urgent, demander à ce que le patient soit contacté par téléphone, etc.

La déviation au protocole est arrivée, il ne faudra cependant pas qu'elle se reproduise, pour cela, il faut réfléchir à des actions correctives. Il faut que vous identifiez la source du problème et que vous réfléchissiez à un moyen de résoudre ce dysfonctionnement. Présentez le résultat de vos réflexions à l'équipe soignante, l'investigateur ; ils vous aideront à évaluer la faisabilité de votre idée et peut-être à l'améliorer.

Enfin, il se peut que vous identifiez un défaut de fonctionnement au cours de l'étude mais qui n'a pas encore mené à une déviation. Parfait. Cependant, là encore, il va falloir réfléchir à des actions préventives, pour éviter que cela n'arrive à l'avenir.

En suivant ces règles, vous éviterez les déviations au protocole au mieux. Cela implique une grande préparation, mais c'est du temps que vous gagnerez par la suite. Certains promoteurs font du « risk-based monitoring » selon le centre. En effet, un calcul automatique prenant en compte plusieurs facteurs, dont les déviations au protocole, pour calculer le nombre de visites de monitoring devant être réalisées sur le centre afin de suivre certains centres de plus près.

VII – Les consentements éclairés

Les ARC de votre équipe ont la responsabilité de vérifier sur site les consentements éclairés. Voici quelques conseils à leur donner.

I. Comment préparer le monitoring du consentement ?

Ça y est, sa visite de monitoring est bookée, c'est son premier déplacement sur ce site. Il va falloir vérifier les notes d'information au patient et les formulaires de consentement éclairé. Un petit conseil, s'il se déplace pour la première fois sur un site, même si un de ses collègues a déjà vérifié les consentements par le passé, recommandez lui tout de même de revoir les consentements afin de s'assurer qu'il est bien autorisé à consulter les dossiers des patients, on ne sait jamais (pas de consentements signés = pas de revue de dossier médical par l'ARC).

Il peut être utile pour lui de vérifier les informations suivantes en amont afin d'être sûr de ne pas se tromper ou oublier des informations une fois sur site :

- Le nombre et la nature du ou des formulaire(s) de consentement et de la (des) lettre(s) d'information qu'il devrait trouver sur site pour chaque patient. Il arrive que sur certaines études, plusieurs consentements soient prévus pour des sous-études, la conservation d'échantillons à long-terme, les différentes classes d'âge, les différentes phases de l'étude ou encore différentes situations (par exemple, en cas d'inclusion en situation d'urgence). Tous les patients ne doivent pas forcément signer tous les consentements. Il doit bien vérifier quels consentements doivent être signés par quels patients.
- La date, la version du ou des formulaire(s) de consentement et de la (des) lettre(s) d'information qu'il devrait trouver sur site pour chaque patient
Y a-t-il eu des amendements au protocole ? Si oui, il doit vérifier quel consentement était en vigueur au moment de l'inclusion de chaque patient et quels patients sont concernés par les changements.

- Les informations à vérifier sur la note d'information au patient et le formulaire de consentement éclairé. Ces documents peuvent être différents selon le promoteur de l'étude, la CRO ou même le CPP qui a examiné le document. Pour être sûr de ne pas passer trop de temps sur la revue de ces documents et de ne pas oublier d'informations, il doit prévoir à l'avance quelles informations il doit vérifier :
 - o Le patient et le médecin doivent-ils parapher chaque page de la note d'information et du formulaire de consentement éclairé ?
 - o Y a-t-il des informations à compléter et à quelles pages (par exemple : le nom du médecin, les coordonnées de la personne à contacter, ... Ces informations peuvent se trouver en première page, en avant-dernière, en dernière page ou n'importe où dans le consentement) ?
 - o Y a-t-il des cases à cocher par le patient ? Il arrive que l'étude comporte des prélèvements sanguins ou d'autres tests facultatifs. Il doit bien noter la page où se trouvent ces éléments.

Afin de permettre à votre ARC d'être le plus efficace possible une fois sur site, proposez à votre ARC un outil de monitoring comprenant les informations relatives à la vérification des consentements éclairés : date d'inclusion du patient, date de signature du ou des consentement(s) éclairé(s), version du ou des consentement(s), nom de l'investigateur ayant signé, informations à vérifier. Il se servira de cet outil pour récupérer les informations essentielles qui lui serviront à remplir un rapport de visite par la suite.

De même, recommandez lui d'imprimer la version approuvée des formulaires de consentement éclairé et note d'information au patient. En cas de doute sur site, il pourra accéder facilement aux documents afin de vérifier les informations qu'il recherche.



II. Que faire au moment de la visite sur site ?

Ça y est, il est devant les formulaires de consentement éclairé et les notes d'information au patient, il n'a plus qu'à les vérifier. Le consentement est la première chose que l'ARC monitore, il n'a pas le droit de lire les dossiers médicaux des patients s'il n'a pas la preuve écrite que le patient a bien accepté de participer à l'étude. S'il n'a pas de consentement, il ne pourra pas monitorer le dossier du patient.

Voici les informations qu'il doit vérifier sur site :

1. Comme indiqué plus haut, type de consentement, version et date du consentement.
2. Nombre de pages : il doit vérifier que toutes les pages sont présentes. Oui, toutes. Celle du formulaire de consentement éclairé et de la note d'information au patient.
3. Date de signature du consentement éclairé. Il doit s'assurer que le formulaire de consentement éclairé a été signé avant la mise en œuvre de toute procédure relative à l'étude. La date de signature doit être antérieure ou du moins égale à la date de la première procédure spécifique à l'étude. De même, la date de signature de l'investigateur doit être la même que celle du patient.

4. Médecin signataire : il doit s'assurer que l'investigateur qui a signé le formulaire de consentement éclairé est bien déclaré sur la feuille de délégation des tâches et a été adéquatement formé au protocole de l'étude.
5. Patient signataire : il doit s'assurer que le patient qui a signé est bien le patient dont il a le dossier médical et qui a été inclus dans l'étude (numéro d'inclusion du patient, nom, prénom, parfois, date de naissance).
6. Données à compléter/à cocher : il doit vérifier que le patient a bien coché les cases qu'il devait cocher et que toutes les informations ont bien été complétées par le patient et par le centre.

Une fois le formulaire de consentement éclairé et la note d'information monitorés, il va falloir qu'il vérifie que l'information est bien documentée dans le dossier source du patient. En général, les informations suivantes doivent être mentionnées afin de vérifier que le centre respecte les Bonnes Pratiques Cliniques et la loi :

- Le patient a bien reçu les informations nécessaires à sa participation à l'étude par l'investigateur,
- Le patient a pu poser les questions qu'il avait et une réponse a été apportée à toutes les questions du patient,
- Le patient a eu le temps nécessaire pour réfléchir à sa participation,
- Le patient a accepté de participer et a signé le formulaire de consentement éclairé. Préciser la version signée et la date de signature,
- L'investigateur a signé le formulaire de consentement éclairé,
- Un exemplaire du formulaire de consentement signé et de la note d'information au patient a été remis au patient (ou le duplicata en cas de formulaires dupliqués ou tripliqués)

En cas d'étude portant sur des personnes qui ne sont pas en état de donner leur consentement éclairé ou sur des mineurs : il doit bien vérifier l'identité du signataire la documentation de l'information et la signature du responsable légal dans le dossier source. Attention, en France, les deux parents doivent signer les formulaires de consentement éclairé pour les mineurs. Vous retrouverez les modalités de consentement des personnes particulièrement protégées dans l'[article L1122-2 du Code de la Santé Publique](#).

Votre ARC a tout vérifié et tout est conforme. Parfait, il peut maintenant ouvrir le dossier médical du patient et commencer à monitorer.

iii. Le consentement n'est pas conforme

Il se peut que le consentement ne soit pas conforme. Que faire ? Voici quelques exemples non-exhaustifs de ce qui pourrait arriver sur site.

Tout d'abord, votre ARC doit essayer de comprendre ce qui s'est passé pour éviter que cela ne se reproduise à l'avenir. Il doit en discuter avec le TEC et l'investigateur et les aider à trouver une solution. En cas de non-conformité, il doit former de nouveau systématiquement les investigateurs et les TEC aux procédures relatives au consentement éclairé pour éviter que cela ne se reproduise à l'avenir.

Certaines non-conformités ne sont pas trop graves et peuvent être réparées immédiatement : si cela n'a pas été fait, la signature du consentement peut être documentée dans le document source à posteriori par l'investigateur. Attention toutefois à respecter les principes de l'[ALCOA](#).

Si les coordonnées du centre sont manquantes sur la note d'information ou le formulaire de consentement éclairé, il doit s'assurer que ces informations aient bien été données au patient et demander au centre de le documenter dans le dossier source en respectant les principes de l'ALCOA.

Votre ARC a retrouvé deux formulaires de consentement éclairé ou note d'information dans le dossier médical du patient ? Il doit s'assurer que le centre a remis un exemplaire au patient. Si cela n'a pas été le cas, il doit demander au centre de le remettre au patient au plus vite et de le documenter dans le dossier source du patient.

D'autres non-conformités, au contraire sont plus graves et nécessitent plus d'attention : le médecin n'a pas signé à la même date que le patient ou la date de signature du médecin ou du patient est manquante ? Il doit s'assurer que le médecin a bien donné l'information au patient conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Si le médecin a simplement oublié de dater ou de signer lors de la venue du patient ou si le patient a oublié de dater, l'ARC doit demander à l'investigateur de documenter sur le formulaire de consentement éclairé et/ou dans les documents sources que l'information a bien été donnée, la date à laquelle l'information a été donnée et la raison pour laquelle le médecin ou le patient n'a pas signé le formulaire de consentement éclairé le même jour, et dater la modification puis la parapher.

De même, si un investigateur non déclaré a signé le formulaire de consentement éclairé, votre ARC doit vérifier que l'investigateur a bien été formé à l'étude avant de signer le formulaire de consentement éclairé et qu'il a bien donné la bonne information au patient. Votre ARC doit demander au centre de documenter la date de formation de l'investigateur sur les certificats de formation et de mettre à jour le formulaire de délégation des tâches.

S'il apparaît que l'investigateur signataire n'était pas déclaré ou formé, que le patient n'a pas eu l'information adéquate ou pas d'information du tout ou si le patient n'a pas signé de formulaire de consentement éclairé, votre ARC doit immédiatement vous faire remonter l'information. Il s'agit d'une violation majeure des bonnes pratiques cliniques et votre ARC doit décider des actions à mettre en œuvre pour la suite.

En cas de formulaire de consentement non conforme et s'il est prévu que le patient revienne sur site, le centre doit demander au patient d'indiquer ce qu'il s'est passé sur le formulaire de consentement éclairé, par écrit, de dater à la date du jour et de signer. Par exemple, en cas de date manquante, le patient doit indiquer qu'il a bien reçu les informations nécessaires et qu'il a signé le formulaire de consentement éclairé et préciser la date à laquelle il a reçu les informations.

Enfin, il se peut qu'en revoyant plusieurs formulaires de consentement éclairé, votre ARC se rende compte que l'écriture de l'investigateur et des patients est similaire ou que plusieurs patients ont la même écriture, une signature proche, etc. Il peut y avoir des suspicions de fraude. Cependant, ce n'est pas une accusation à porter à la légère. Demandez à votre ARC de vous contacter pour vous faire part des faits et afin que vous lui donnez des instructions.

Voici quelques conseils utiles pour vérifier les formulaires de consentement éclairé. Il se peut que les investigateurs trouvent la procédure de consentement éclairé lourde. Vos ARC doivent être capables de leur expliquer pourquoi il est si important que toutes les informations soient documentées : en recherche clinique, ce qui n'est pas documenté n'a pas été fait, il est donc primordial de noter toutes les étapes du consentement éclairé.

VIII – L’ALCOA

Vous avez peut-être entendu parler de la notion d’ALCOA, mais savez vous ce que cela signifie exactement ? ALCOA est un acronyme signifiant **Attributable, Lisible, Contemporaneous, Original et **Accurate**. Souvent, les équipes internationales l’utilisent beaucoup mais c’est moins le cas en France, est-ce vraiment un nouveau concept ? Voici quelques explications au sujet de ce nouveau mot : d’où vient-il ? Que signifie t’ il concrètement et comment l’appliquer ?**

I. L’ALCOA, ça vient d’où ?

Des Etats-Unis, eh oui ! L’acronyme ALCOA a été inventé par le Dr Stan Woolen au début des années 1990. L’histoire raconte que le Dr. Woolen devait faire de nombreuses présentations au sein du département de la FDA dans lequel il travaillait. N’étant pas habitué à parler en public, le Dr. Woolen mit en place plusieurs techniques pour se souvenir de ce qu’il devait dire et organiser son discours. L’une de ses techniques était d’utiliser des acronymes. Un jour, alors qu’il manquait de place dans l’une de ses diapositives, il introduit cet acronyme afin de se souvenir d’évoquer cette notion, ALCOA était facile à retenir car il s’agit du nom d’une entreprise connue aux Etats-Unis.

L’assemblée demanda ce qu’était ce « jargon du gouvernement » et depuis ce jour, le Dr. Woolen réexpliqua à de nombreuses reprises ce concept.

La notion d’ALCOA, quant à elle, apparaît pour la première fois dans un texte des bonnes pratiques de laboratoire de la Food and Drug Administration (FDA), le 21 CFR 58.130, parties c et e. Si voulez en savoir plus, vous pouvez trouver le texte [ici](#).

A ce jour, la notion d’ALCOA figure dans la dernière version des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de l’International Conference of Harmonization (ICH).

L’Agence Européenne du Médicament, l’EMA, a quant à elle, ajouté quatre autres notions à cet acronyme : Complete, Consistent, Enduring, Available when needed (ALCOACCEA) dans un papier de réflexion concernant les

données sources électroniques et la transcription des données sources dans un système électronique ([ici](#)). La notion d'ALCOA a été ajoutée récemment dans les ICH-GCP(R2).

II. L'ALCOA, qu'est-ce que c'est ?

Comme indiqué plus haut, ALCOA signifie **A**ttributable, **L**egible, **C**ontemporaneous, **O**riginal et **A**ccurate, c'est-à-dire : Attribuable, Lisible, Contemporain, Original et Précis.

a. **Attributable :**

Attribuable signifie que l'on doit pouvoir trouver la source d'une donnée. On doit pouvoir retrouver qui a observé et recueilli la donnée, quand cette donnée a été recueillie, de même que la source de la donnée elle-même : le patient.

De même, en cas de correction, la personne qui a réalisé cette correction doit pouvoir être identifiée. Evidemment, l'intervenant doit être autorisé par l'investigateur à apporter ces modifications aux documents sources, via le formulaire de délégation des tâches.

Nous retrouvons cette notion dans les BPC Françaises :

- Concernant les dossiers médicaux des patients :

1.19. Dossier de la personne qui se prête à la recherche ou dossier médical [...] Les éléments figurant dans le dossier médical d'un patient hospitalisé dans un établissement de santé sont définis aux articles R. 1112-2 et R. 1112-3 du Code de la Santé Publique.

Et l'article R. 1112-3 du Code de la Santé Publique nous dit : « Chaque pièce du dossier est datée et comporte **l'identité du patient avec son nom, son prénom, sa date de naissance ou son numéro d'identification**, ainsi que **l'identité du professionnel de santé qui a recueilli ou produit les informations**. Les prescriptions médicales sont **datées** avec indication de l'heure et signées ; le nom **du médecin signataire est mentionné en caractères lisibles**. »

- Concernant les modifications des données

4.9.3. Toute modification ou correction apportée à un cahier d'observation **est datée et paraphée par l'investigateur ou une personne désignée par lui, et ne doit pas masquer l'inscription originale** (c'est-à-dire qu'un tracé d'audit doit être conservé) ; les raisons des modifications sont indiquées si nécessaire. Cela s'applique aux modifications et corrections effectuées **quel que soit le support** (voir 5.18.4)

b. Lisible

La donnée doit être lisible et le rester à long terme. La donnée doit donc être recueillie à l'aide d'un matériel qui permette cette lisibilité sur le long terme.

Les BPC françaises l'évoquent également, à plusieurs reprises :

4.9.1. L'investigateur s'assure que les données, communiquées au promoteur dans les cahiers d'observation et les rapports requis, sont recueillies et enregistrées au fur et à mesure, de manière exacte, complète et **lisible**.

8. Documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale [...] : Les moyens employés pour conserver les documents essentiels doivent permettre que ces documents restent complets et **lisibles** tout au long de la période de conservation requise.

c. Contemporaneous

La donnée doit être contemporaine, cela signifie que le moment où la donnée est enregistrée doit correspondre au moment où la donnée est collectée. Pour documenter cela, évidemment, les documents doivent comporter **une date**. Si la donnée est corrigée ou collectée sur le tard, cela doit être adéquatement justifié.

Les BPCs françaises nous indiquent bien : 4.9.1. L'investigateur s'assure que les données, communiquées au promoteur dans les cahiers d'observation et les rapports requis, sont recueillies et enregistrées **au fur et à mesure**.

d. Original

Les données doivent être originales, c'est-à-dire qu'elles doivent provenir du premier enregistrement de la donnée : la plus fiable. En cas de copie, la copie doit être certifiée par la personne ayant fait la copie afin de documenter l'exactitude des données.

Vous remarquerez sans doute que cela correspond à la définition même des documents sources dans les BPC françaises :

1.17. Documents sources : Documents **originaux**, données et enregistrements présentant un intérêt pour la recherche.

e. Accurate

Pour terminer, les données doivent être fiables. Evidemment, les données doivent être conformes à la réalité. Cette fiabilité est vérifiée lors du contrôle qualité mentionné par les BPC :

4.9.1. L'investigateur s'assure que les données, communiquées au promoteur dans les cahiers d'observation et les rapports requis, sont recueillies et enregistrées au fur et à mesure, de manière **exacte**, complète et lisible.

5.1.3. Le contrôle de la qualité doit être mis en œuvre à toutes les étapes du traitement des données pour garantir que celles-ci sont fiables et ont été traitées correctement.

f. Complete, Consistent, Enduring, Available when needed,

L'EMA a donc complété l'ALCOA en ajoutant que les documents doivent également être complets au jour de la revue des documents, cohérents, durables et disponibles dès que besoin dans le cadre du monitoring, d'audit ou d'inspection.

III. Comment appliquer l'ALCOA au quotidien ?

Tous les documents de l'étude doivent être conformes à la notion d'ALCOA : documents sources, documents essentiels de l'étude et documents figurant

dans les cahiers d'observations, qu'ils soient électroniques ou en version papier.

Voici quelques exemples d'application au quotidien, notamment par l'ARC :

Premièrement, l'ARC vérifie que les données sont attribuables lors de la revue des données sources, il vérifie que les données ont été recueillies par une personne autorisée à participer à l'étude et donc, figurant sur la feuille de délégation des tâches. Pour pouvoir être vérifiées, ces données doivent forcément contenir la trace de la personne l'ayant rédigée. De même, chaque document source doit contenir l'identifiant du patient et la date de la donnée.

Lors de la revue des documents sources, des CRF papiers et des documents essentiels, l'ARC s'assure que les données ne soient pas raturées ou masquées, c'est-à-dire lisibles. Dans ce cas, il reforme l'investigateur et son équipe aux procédures de correction : barrer la donnée en s'assurant qu'elle reste lisible, écrire la donnée correcte à côté, parapher et dater. Les BPCs françaises nous disent que la raison de la correction doit être indiquée si nécessaire. Par exemple, si la correction est faite plusieurs mois après la collection initiale de la donnée, le correcteur doit justifier cette correction (donnée contemporaine).

En cas de documents sources électroniques, une journalisation (audit trail) doit être mis en place afin de suivre les corrections effectuées, leur auteur, la date et la raison, il s'agit d'un point à vérifier en début d'étude.

L'ARC doit également s'assurer que les données soient lisibles : le crayon à papier est donc proscrit sur les documents de l'étude ou les dossiers médicaux car il peut être effacé à l'aide d'une gomme ou tout simplement par le temps ! Si des données ont été écrites au crayon, le document doit être photocopié, daté, paraphé, certifié conforme et conservé avec l'original.

L'ARC vérifie, si possible, que la donnée a été retranscrite dans des délais acceptables après l'émission de la donnée, c'est-à-dire, que la saisie dans le CRF électronique ait été faite dans les temps requis par les Procédures du promoteur, si applicable et en documente la raison dans le rapport de monitoring en cas de retard.

Enfin, l'ARC vérifie la fiabilité des données du CRF électronique lors du contrôle qualité des données sources. Dans une certaine mesure, l'ARC vérifie

également la fiabilité des documents sources. Il peut malheureusement arriver qu'un membre de l'équipe d'investigation fraude. Ce cas reste heureusement rare.

L'ALCOA est donc un ensemble de règles à appliquer afin que les données et les documents d'un essai clinique soient les plus corrects possibles et puissent être vérifiés longtemps après la fin de l'essai. Bien que ce système puisse être perçu comme contraignant par certains, il s'agit d'une habitude à prendre afin que l'essai clinique se passe au mieux. L'ALCOA ne concerne pas uniquement les équipes investigatrices, ARCs, TECs, DMs, chefs de projet, statisticiens, assistants projets, éditeurs de CRF, toute l'équipe est concernée.

IX – Les événements indésirables graves (SAE/EIG)

Nous allons vous donner quelques conseils pratiques sur le thème des EIGs. En effet, en tant que chef de projet, vous devez être informé dans les meilleurs délais afin de décider de poursuivre l'étude ou non.

Parlons un peu de la pratique ...Vos ARC doivent former les centres d'investigation dès la mise en place (investigateur et TEC en particulier) sur les points ci-dessous. Assurez-vous que vos ARC sont au clair avec ces notions avant le début de l'étude.

1. Déclarez immédiatement les suivis des EIGs au même titre que les EIGs initiaux

Lorsqu'un centre reçoit des informations, même basiques sur un EIG déjà déclaré, il est primordial de transmettre immédiatement le suivi de cet EIG ! En effet, il est important de garder en tête qu'un suivi de l'EIG est aussi important que la déclaration initiale de l'EIG. Certaines informations, qui pourraient paraître anodines, peuvent devenir très importantes pour les services de Vigilance. Alors s'il vous plaît, déclarez les suivis d' EIG et ce, dans les 24h (il s'agit du délai prévu dans la grande majorité des protocoles d'essais cliniques) au même titre que les EIGs initiaux.

2. N'attendez pas la signature de l'investigateur si vous savez que c'est un SAE

Votre ARC retrouve un EIG non déclaré dans un dossier et n'a pas pu rencontrer l'investigateur pour en discuter. Rappelle-lui qu'il peut quand même déclarer l'EIG sans attendre la vigilance. Si des modifications doivent être faites par la suite ou si l'EIG doit être annulé par son investigateur, elles le seront par la suite !

Un EIG doit être déclaré **sans attendre** dans les 24h suivant sa prise de connaissance (par l'investigateur ou par l'un des membres de l'équipe investigatrice)

Votre ARC n'a pas de formulaires d' EIG dans l'immédiat ? Il peut envoyer un email au service de Vigilance en attendant 😊

3. Déclarez les EIGs s'il arrive le week-end ou le vendredi soir !

Votre investigateur ne doit pas attendre le Lundi suivant pour le déclarer. En effet, des choses importantes peuvent se passer durant le week-end et en plus, si la déclaration n'est pas faite dans les temps, il s'agira d'une violation au BPC. L'investigateur principal et les co-investigateurs doivent donc être au courant qu'ils doivent effectuer la déclaration dans les 24 h obligatoirement, et cela même durant le week-end. Le fait que leur TEC ou leur ARC ne soit pas là n'est pas une raison. Votre ARC doit vraiment faire passer ce message.

Si le centre n'a pas le formulaire adéquate, il peut déclarer un EIG avec un minimum d'informations et cela par email. Le centre indique :

1. N° de protocole
2. Numéro du centre / nom de l'investigateur principal
3. Initiales patient (si autorisé par le protocole) / numéro du patient
4. Intitulé de l' EIG ou symptômes

4. Déclarez les EIGs même si votre patient est hospitalisé dans un autre hôpital et que vous n'avez pas de comptes rendus !

Idem, le centre peut compléter le formulaire d' EIG avec les informations disponibles. Il faut à minima un intitulé d' EIG (ex : « Symptômes »).

5. Les EIs (événements indésirables) de grade 4 sont de potentiels EIGs

La définition d'un grade 4 selon le NCI-CTCAE version 4.03 est : « mise en jeu du pronostic vital, intervention d'urgence indiquée ».

Pour rappel la définition d'un événement indésirable est la suivante :

« Conformément au 1° de l'article R. 1123-39 du Code de la Santé Publique, toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. »

En clair, un « Événement indésirable » n'implique pas nécessairement de relation causale avec le produit étudié. Il peut s'agir d'un signe, d'un symptôme ou d'une affection qui apparaît ou s'aggrave pendant la période d'observation.

Pour rappel la définition d'un événement indésirable grave est la suivante :
« Conformément au 6° de l'article R. 1123-39 du Code de la Santé Publique, tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, quelle que soit la dose administrée. »

Cela peut également être un événement médical important (par exemple, un avortement spontané ou provoqué).

La menace du pronostic vital est un des critères d'un EIG. Vous devez faire attention aux Els de grade 4 (ex. en Oncologie : thrombocytes, PNN, hémoglobine) qui doivent être déclarés en tant que EIG. Renseignez-vous auprès de votre investigateur et du médical monitor de l'étude pour savoir s'ils considèrent qu'il y a une réelle menace du pronostic vital. Il est possible que cela puisse être reconnu comme un événement médical important. L'ARC doit poser la question et documenter la réponse dans son rapport et dans sa lettre de suivi. Il demande à l'investigateur d'en faire de même dans son dossier médical.

6. Gravité et causalité

Pour les EI comme pour les EIG, l'investigateur doit documenter dans le dossier médical la gravité et la causalité.

1. La gravité : c'est-à-dire le grade 1, 2, 3, 4 (en Oncologie) ou « Léger », « Modéré » ou « Sévère ».
2. La causalité : c'est-à-dire à quoi cela est lié : au traitement à l'étude ou à autre chose ? Et cela de manière « probable », « possible », « peu probable », « non relié » ?

Ces informations doivent se trouver dans le dossier médical de manière précise et pas uniquement dans le CRF. L'absence de ces informations dans le dossier - médical peut être gênant, en cas d'audit ou d'inspection. Votre ARC doit s'assurer que ce qui est noté dans le CRF est bien présent dans le dossier source.

7. Formez vos investigateurs et vos co-investigateurs sur les EIGs

Former les investigateurs à la mise en place, c'est bien. Tout au long de l'étude, c'est encore mieux. On n'est jamais trop prudent. Certaines bases peuvent être oubliées, surtout quand cela n'arrive pas souvent. Votre ARC s'assure que les co-investigateurs sont bien au courant de la manière dont on déclare les EIGs et de la définition d'un EIG. L'ARC prévoit de les former en milieu de présentation de mise en place plutôt qu'en fin de mise en place : il arrive que certains investigateurs souhaitent écourter la présentation en fin de mise en place dès qu'on commence à parler de BPC.

X – Les inspections



Nous allons vous donner des conseils pratiques pour que ce jour se passe sans stress. Pour vous aider, nous avons même noté les textes de référence.

1. Un classeur investigateur à jour

ICH GCP 4.9.4, ICH GCP 8.2.18

Le classeur investigateur contient tous les documents essentiels (protocole, page de signature de l'investigateur, formulaire FDA1572 à jour, Financial Disclosure signé pour tous les médecins intervenants, lettres de suivi présentes ...). L'investigateur et son équipe doivent s'assurer qu'il est complet et à jour avec toutes les versions des documents. En effet, c'est une des responsabilités de l'investigateur. Votre ARC peut aider l'investigateur en transmettant les documents nécessaires et en fournissant une liste des documents applicables. Afin de faciliter la tâche des centres même si ce n'est pas son rôle, votre ARC peut ranger les documents essentiels dans le classeur pour l'investigateur.

2. Des certificats de formation, CV et formulaire de délégation des tâches « impeccables »

ICH GCP 4.1.1, 4.1.3, 4.2.4

Il faut que vous vérifiez que tous vos investigateurs ont été formés à toutes les versions du protocole applicables, et à l'étude (par exemple à la mise en place), qu'ils ont tous un certificat de formation aux BPC à minima. Tous les membres de l'équipe doivent avoir eu une formation en adéquation avec leur tâche. Pour chaque formation, un certificat de formation doit être signé afin de la documenter. N'oubliez pas, en recherche clinique, ce qui n'est pas écrit n'existe pas ;)

Vous pouvez vous assurer que tous les CV (datés et signés) de tous les membres de l'équipe sont présents (de l'investigateur, au TEC, en passant par le pathologiste, le biologiste, le technicien, l'infirmière, le radiologue et le pharmacien). N'oubliez aucun membre de l'équipe. S'ils sont impliqués dans l'étude, alors leur CV doit être présent.

Vous pouvez également comparer les CV et la liste de délégation des tâches. Toute personne se trouvant sur cette liste doit avoir un CV disponible et un certificat de formation à l'étude avant de commencer à travailler sur le projet. Et surtout, n'oubliez pas de mettre l'investigateur principal sur la liste 😊

3. Les EIs et EIGs bien documentés et bien rangés

Décision du 24 nov. 2006 8.3.16

Il est préférable que la liaison entre les traitements de l'étude et les événements indésirables soient bien reportés dans le dossier médical (« possible », « non lié », etc.) ou à minima dans une feuille de travail reprenant tous les événements indésirables. En effet, toute information se trouvant dans le CRF doit se retrouver dans le dossier médical et en particulier celle-ci. Son impact étant très important pour la sécurité du patient.

Votre ARC doit vérifier que les formulaires d'EIG sont bien rangés ensemble ainsi que les preuves d'envoi (fax ou mail). Ce n'est pas parce que le formulaire est complété qu'il a été envoyé 😊

4. Les déviations au protocole toutes expliquées

ICH GCP 4.5.1, 4.5.3 ; Décision du 24 nov. 2006 8.3.11

Toute déviation au protocole doit être expliquée dans le dossier médical. Par exemple, dans le cas où la compliance du patient ne serait pas totale ou qu'il manquerait des comprimés. Ce type de déviation doit être expliqué sur la fiche de comptabilité ou dans le dossier médical du patient.

Je vous recommande de noter quelles actions correctrices et préventives ont été prises pour remédier à ces déviations. Le promoteur doit aider à la mise en place d'action et doit également reformer les centres, si nécessaire. Votre ARC doit documenter toute formation supplémentaire ou information au centre afin de prouver que le promoteur a bien suivi la recherche comme il se doit.

5. Les consentements

Décision du 24 nov. 2006 4.8.8. 4.8.6. CSP



En cas de mise à jour des consentements, les dernières versions des consentements doivent être signées par les patients de l'étude et cela dans les temps (lors de la visite suivant la réception du nouveau consentement par le centre) afin qu'ils prennent connaissance des nouvelles informations de sécurité.

La modalité de recueil du consentement doit être reportée dans le dossier médical. La « modalité » est la manière dont le médecin a obtenu le consentement éclairé. Une simple phrase telle que : « Consentement signé ce jour » pour documenter le recueil du consentement n'est pas suffisante. Les idées que l'on doit retrouver dans le dossier médical sont les suivantes :

- Le patient a pu poser toutes les questions souhaitées,
- Le patient a eu le temps de réflexion dont il avait besoin pour prendre sa décision,
- La signature du consentement a eu lieu avant toute procédure de l'étude,
- Une copie ou un exemplaire a été donné au patient.

6. Les comptes rendus médicaux électroniques et papiers

FDA 21 CFR part 11

Les comptes rendus médicaux papiers doivent être validés par l'investigateur, c'est-à-dire datés et signés. Si ce sont des notes médicales, on doit pouvoir savoir qui les a rédigées. Votre ARC doit s'assurer que c'est fait. Si le centre possède un dossier électronique, les accès doivent être personnels et via un login et mot de passe. On doit pouvoir voir qui a fait des modifications, quelles modifications, et quand. Sinon, il faut imprimer tous les comptes rendus et les faire dater et signer par l'investigateur.

7. Faites attention aux données récupérées dans le CRF

MR001 (n° 2018-153 du 3 mai 2018)

Une erreur classique : certaines données personnelles sont demandées dans les CRF rédigés par les promoteurs américains. Par exemple : la race et l'origine ethnique. Pour rappel, vous pouvez récupérer ce type de données uniquement

si votre protocole le prévoit (pour une raison particulière, par exemple, pour mettre en évidence des différences entre les origines ethniques concernant l'efficacité du traitement) et que cela a été soumis et accepté par le CPP, que le patient est au courant via le consentement éclairé (c'est-à-dire qu'il y a bien une phrase expliquant au patient que ses origines ethniques vont être récupérées). Sinon, ne complétez pas cette information au risque de récupérer des données non autorisées (MR001 - texte CNIL).

8. Note au dossier médical ou au classeur investigateur

Il est possible de faire des notes au dossier pour expliquer les déviations et les actions correctrices ou préventives mises en œuvre. Vous pouvez les utiliser pour expliquer qu'un document n'est pas à sa place et expliquer où il est localisé ou s'il est non applicable. Néanmoins, il ne faut pas trop en abuser.

9. En tant que promoteur, simplifiez la vie de l'inspecteur !

Vous pouvez par exemple préparer un outil permettant de connaître les différentes versions des documents applicables (consentements et protocole par exemple, et leur date d'approbation par l'ANSM ou le CPP.) Cela peut-être fastidieux à réaliser mais c'est un document qui vous permettra de bien suivre votre étude et facilitera le travail de l'inspecteur qui pourra s'y reporter si un point n'est pas clair.

Conclusion : Si vous faites attention à tous ces points tout au long de l'étude, votre travail n'en sera que simplifié et l'inspection ne pourra se faire que sereinement.

XI - Toutes les recettes pour booster les inclusions

Vous débutez un projet en recherche clinique et vous voulez atteindre vos objectifs en termes d'inclusions de patients ? En tant que chef de projet, vous avez ou vous avez peut-être été confronté à un ou plusieurs investigateur(s) qui n'inclue(nt) pas de patients et vous voulez trouver des solutions afin d'augmenter les inclusions ? Voici nos recettes pour faire de votre projet un succès.

Avant tout : AN-TI-CI-PER !

En tant que chef de projet, il est important d'anticiper les difficultés que pourraient rencontrer les investigateurs au moment de la mise en œuvre de l'essai et ce, dès la phase de conception de l'étude.

Vous pouvez notamment réfléchir, en amont, à votre plan d'actions et le reporter dans votre plan de gestion des risques.

Etape 1 : Entourez-vous lors de la rédaction des documents de l'étude

- Dès la rédaction du protocole, consultez plusieurs experts et leaders d'opinion sur le design et la faisabilité de l'étude. Intégrez leurs propositions dans le protocole avant de le finaliser et de le soumettre aux autorités compétentes.
- Prévoyez un support de recrutement pour présenter l'étude aux patients et leur donner l'envie d'en parler à leur investigateur. Il peut s'agir d'une affiche que l'investigateur accrochera ou un dépliant qu'il déposera dans sa salle d'attente, une communication sur un site internet ou même dans les médias grands publics. Ce support permettra à votre investigateur d'identifier des patients auxquels il n'aurait pas pensé au premier abord ou de faire venir de nouveaux patients en consultation. Toute stratégie de recrutement des patients doit être soumise au CPP pour avis ainsi que les supports de recrutement utilisés. Pensez-y !



- Prévoyez une plaquette à l'intention de l'investigateur. Indiquez-y le titre de l'étude, l'objectif principal, les critères d'inclusion et de non-inclusion et toute information importante pour la sélection ou l'inclusion d'un patient. L'investigateur pourra ainsi conserver ce document dans son bureau ou dans sa blouse afin de se remémorer l'étude.

Etape n°2 : Prévoyez la bonne rémunération

- Les investigateurs doivent être rémunérés à la hauteur du travail fourni : plus l'étude demandera un investissement en termes de temps et de moyens, plus la rémunération devra être élevée. Cela devra être négocié avec vos centres avant la signature des contrats. Si vous prévoyez une rémunération trop faible, il y a des risques que les investigateurs n'incluent finalement pas de patients dans l'étude.
- Le contrat unique permet une rémunération supplémentaire pour chaque inclusion et/ou en cas d'atteinte d'objectifs. Cette rémunération peut être affectée à plusieurs destinataires.

Renseignez-vous sur son devenir et utilisez ce nouveau dispositif pour encourager vos investigateurs.

Etape n°3 : Sélectionnez bien vos centres

- Sélectionnez vos centres grâce à un questionnaire ou un appel de faisabilité puis par le biais d'une visite de sélection.
- Choisissez des investigateurs qui ont des méthodes de screening éprouvées et qui ont inclus des patients dans des études similaires. Vérifiez si votre entreprise a déjà réalisé ce type d'études ou demandez au promoteur la liste d'anciens investigateurs ayant travaillé sur des études du même type.
- Avant de vous rendre en visite de sélection, demandez à votre investigateur de vérifier, dans sa base de données, le nombre de patients qui répondent aux critères de sélection. Demandez-lui de préparer cette liste de pré-screening avant votre rencontre, afin que vous puissiez évaluer son potentiel de recrutement.
- Lors de la visite de sélection, assurez-vous que l'investigateur a les moyens humains et matériels nécessaires à la mise en œuvre de l'étude. Vérifiez également avec lui qu'il n'a pas d'autres études en cours qui pourraient concurrencer votre projet. En effet, il doit avoir du temps à consacrer à votre essai clinique et ses patients doivent pouvoir être inclus dans votre projet uniquement.
- Présentez en détail les critères d'inclusion et de non-inclusion à l'investigateur. Demandez-lui quels sont les critères qui pourraient avoir un impact sur ses inclusions. Il est peut-être encore temps de modifier le protocole. De même, si l'ANSM ou le CPP ont des demandes de modification, revenez vers les investigateurs afin de vérifier si cela n'aura pas d'effet négatif sur leur potentiel de recrutement.
- Évaluez la motivation de l'investigateur. Identifiez pourquoi il veut participer à l'étude : l'aspect financier, le prestige, le bien-être des patients, l'aspect scientifique ? Cela vous permettra par la suite de trouver les bons arguments pour le convaincre d'accorder du temps à votre projet.
- Assurez-vous que l'investigateur possède un bon réseau relationnel dans son centre et avec des confrères extérieurs. Demandez-lui s'il communique régulièrement avec ce réseau, lors de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) par exemple. En effet, il peut

trouver, par ce biais, des patients qu'il ne voit pas forcément lui-même en consultation.

- Choisissez bien l'investigateur coordinateur national de l'étude. Il doit avoir de l'expérience dans les essais cliniques et du leadership afin de motiver les autres investigateurs principaux et les encourager à inclure.
- Lors de votre visite de sélection, si l'investigateur vous a promis d'inclure 10 patients, n'hésitez pas à diviser ce nombre par 2 et à ouvrir d'autres centres. Il peut rencontrer des difficultés auxquelles il ne s'attendait pas (refus des patients, par exemple). On n'est jamais trop prudent.
- Enfin, si vous constatez que votre potentiel de recrutement en France est trop faible, vous pouvez proposer au promoteur d'ouvrir les inclusions à d'autres pays. Cela vous permettra de booster les inclusions.

Etape n°4 : Encouragez le partage d'expérience

- Lors des meetings pour les investigateurs, invitez toujours les TEC des centres. Ils sont les acteurs de la sélection et de l'inclusion des patients. Grâce à ces réunions, ils seront doublement formés à l'étude (l'étude leur sera également présentée lors de la mise en place). Ils auront l'occasion d'échanger avec les TEC des autres centres et pourront ainsi partager leur expérience et mieux appréhender les inclusions.
- Discutez avec l'équipe du centre avant la mise en place de l'étude : ont-ils besoin d'outils particuliers afin de leur faciliter la mise en œuvre de ce projet ? Créez des procédures opératoires standardisées et des feuilles de travail afin de les aider à réaliser ce projet : cela peut être des documents pour les aider à noter les traitements concomitants, à déclarer et suivre les événements indésirables, des ordonnances spécialement prévues pour l'essai à remettre aux investigateurs, des manuels spécifiques pour les TEC ou les infirmiers, ... Le but ? Eviter que l'équipe rencontre des difficultés dans la réalisation de l'étude et que cela ait un impact sur les inclusions.

Etape n°5 : Encouragez la présélection de patients avant la mise en place et suivez l'évolution des inclusions semaine après semaine

Deux semaines avant la mise en place de l'étude, demandez à votre investigateur de préparer une autre liste de pré-screening. Cela leur permettra d'avoir une liste de patients toute prête et ils pourront débiter les inclusions dès le lendemain de la mise en place du centre.

- Il est intéressant de prévoir des appels de relance des investigateurs pour identifier rapidement les difficultés qu'ils peuvent rencontrer et mettre en œuvre les actions appropriées. Vous pourrez également répondre à leurs questions et leur rappeler l'existence de votre étude.
- Demandez la liste des patients en vue et la date de la prochaine visite de ces patients. Notez bien ces informations et recontactez le centre le lendemain de la venue des patients afin de savoir où en est la sélection.
- Rappelez régulièrement les critères d'inclusion et de non-inclusion et les procédures à suivre pour inclure un patient.
- De temps en temps, confirmez le nombre de patients que le centre comptait inclure initialement.

Montrez-vous disponible pour l'investigateur, il doit se sentir soutenu et que l'équipe projet est prête à l'aider en cas de difficultés.

Etape n°6 : Communiquez sur votre étude

Rédigez une newsletter. Une newsletter est un document qui peut être envoyé par email ou par courrier aux investigateurs participants à votre étude. Elle peut contenir des informations générales sur l'étude ainsi que des éléments concernant l'avancée de l'étude : nombre de centres ouverts, nombre de patients inclus, les investigateurs ayant inclus le plus de patients dans l'étude... Vous pouvez créer grâce à ce document, une dynamique compétitive afin d'atteindre un nombre plus important d'inclusions.

Et si, malgré vos efforts, vos centres n'incluent pas ?

Etape n°7 : Identifiez la cause

Lors des contacts avec votre centre, discutez avec l'investigateur afin de comprendre pourquoi il n'inclut pas de patients dans l'étude. Les causes peuvent être multiples et les identifier vous permettra de mettre en œuvre les bonnes solutions.

Etape n°8 : Les actions à mettre en œuvre

- En cas de protocole trop contraignant :

Identifiez précisément ce qui pose problème à l'investigateur. S'il s'avère que plusieurs centres rencontrent les mêmes difficultés, peut-être qu'un amendement au protocole pourra être discuté.

- En cas de manque de patients éligibles :

Vous pouvez proposer à l'investigateur et à son équipe d'entrer en contact avec des associations de patients afin de leur parler de l'étude.

- En cas de manque de temps ou d'organisation :

Peut-être qu'il est possible de mettre un TEC à disposition afin de l'aider à présélectionner les patients qui pourraient être inclus dans l'étude.

- En cas de manque d'intérêt ou de démotivation de la part de l'investigateur :

Plusieurs solutions peuvent être mises en œuvre afin de le remotiver :

- Débloquez les rémunérations pour les premiers patients inclus. Profitez d'une newsletter afin d'annoncer à tous les investigateurs que les rémunérations vont débiter. Cela motivera peut-être les investigateurs ayant déjà inclus à inclure plus et les investigateurs qui n'ont pas inclus à inclure leur premier patient.
- Communiquez au sujet de l'étude. Si vous avez déjà des résultats de l'étude, pourquoi ne pas aller les présenter à la communauté scientifique ?

Renseignez-vous au sujet des différents congrès qui ont lieu dans votre spécialité. Souvent, vous pouvez soumettre des *Abstracts*. Prévoyez une communication orale ou un poster. Si votre projet a été accepté pour ces congrès, parlez-en à vos investigateurs.

- Proposez à l'investigateur coordonnateur national ou à un des membres du comité scientifique de contacter votre investigateur. Ainsi, ils

pourront discuter ensemble des difficultés et trouver des solutions appropriées.

- Vous pouvez également organiser une visite de monitoring en présence d'un membre du promoteur ou du chef de projet. Cela permettra à l'investigateur de rencontrer les membres de l'équipe et de discuter directement de ce manque d'inclusions.

Si votre centre n'inclut pas malgré les actions mises en œuvre, cela signifie qu'il n'inclura plus. Vous pouvez éventuellement penser à fermer ce centre et à en ouvrir d'autres.

En tant que chef de projet, anticipez les difficultés et préparez des actions en amont en les rédigeant dans votre plan de gestion des risques afin de ne pas être pris au dépourvu.

Votre ARC doit communiquer avec vos investigateurs et leurs équipes afin de connaître au plus vite les problèmes rencontrés et mettre en œuvre les actions correctives. Enfin, il doit rester toujours courtois, disponible et motivé. Il doit convaincre les investigateurs que cela vaut la peine d'accorder du temps à votre projet. N'oubliez pas, son rôle est également de motiver l'équipe de votre centre, leur rappeler l'étude ou les aider dans la mise en œuvre du projet.

XII – Les attentes des investigateurs

Le rôle de l'ARC est de s'assurer que l'étude se déroule en accord avec le protocole, les Bonnes Pratiques Cliniques, la Règlementation en vigueur ainsi que les procédures opératoires standardisées (POS) du promoteur. Vous savez que la bonne gestion d'un essai clinique dépend de plusieurs choses telles que de bons outils de suivi, une bonne organisation etc. Cela passe également par une bonne communication avec le médecin et l'équipe investigateur.

Vous trouverez ci-dessous ce qu'attendent réellement de vous les médecins investigateurs dans un essai clinique.

1. De la communication

La clef d'un projet bien mené est la communication ! En effet, il est primordial que vous teniez régulièrement au courant le médecin investigateur du déroulement de l'étude.

Votre ARC doit rencontrer l'investigateur à chaque visite de monitoring pour discuter de l'étude. Cependant, en son absence il peut en discuter avec le TEC qui s'occupe de l'étude, le médecin en sera informé dans le courrier de suivi de visite de monitoring et également par téléphone. Si à plusieurs reprises votre ARC n'arrive pas à voir le médecin lors de ses venues sur site, il peut voir avec lui s'il est possible de programmer un rendez-vous téléphonique.

2. Un gain de temps

Les médecins sont très sollicités et ont très peu de temps libre entre les consultations, les réunions.... Alors pour alléger leur charge de travail, vous pouvez les aider en anticipant et préparant certains documents.

Par exemple, si un document doit être créé (note au dossier, par exemple...), rempli ou signé par l'investigateur, demandez à vos ARCs de les préparer, de les

pré-remplir et de les envoyer avec la lettre de suivi de monitoring, ou par mail au TEC hospitalier, pour validation et signature du médecin.

3. De la disponibilité et la gestion de la logistique

La disponibilité de votre ARC est également une des attentes du médecin ; notamment s'il a besoin d'une information. De bons outils de suivi vous permettront de fournir de façon rapide et efficace les informations demandées par le médecin (dates d'inclusion, de randomisation, de visites de suivi, d'appels, etc.). Alors ne sous-estimez pas les outils de suivi !

En tant que promoteur, il est de votre devoir de communiquer régulièrement avec le TEC hospitalier et le médecin sur l'étude, aussi bien par mail, téléphone ou lors des visites sur site, afin de contribuer au bon déroulement de l'étude.

XIII - Le recrutement des investigateurs

En tant que chef de projet, vous avez la responsabilité de recruter des médecins investigateurs pour une recherche. Nous vous présentons ci-dessous des astuces simples à mettre en œuvre afin de trouver facilement des médecins auxquels proposer votre projet. Ces solutions sont plus ou moins coûteuses et chronophages, à vous de choisir la bonne méthode et le bon moment en fonction de votre type de projet.

1. On est mieux servi que par soi-même. 😊

Consultez les archives de votre entreprise. Si vous avez déjà travaillé sur des recherches portant sur la même pathologie ou le même domaine d'expertise, alors, utilisez les noms des médecins qui ont participé à ces projets. Assurez-vous que la MR001 concernant les données de ces médecins a bien été respectée dans votre entreprise puis sélectionnez en priorité ceux qui ont inclus des patients, vous aurez plus de chance d'atteindre vos objectifs en terme de recrutement ;)

2. Internet, le meilleur outil pour trouver vos investigateurs !

Cherchez des médecins qui font déjà de la recherche clinique. Vous pouvez consulter des sites qui répertorient les essais cliniques en cours ou terminés.

- a. Le site américain clinicaltrials.gov recense les essais menés dans le monde entier. Vous pouvez effectuer une recherche en précisant la pathologie sur laquelle porte votre essai ou la spécialité des médecins que vous recherchez. N'oubliez pas de préciser le pays dans lequel vous voulez mettre en place votre étude.

Cependant, toutes les études proposées n'indiquent pas les noms des investigateurs, il faudra chercher un peu.
<https://clinicaltrials.gov/>

- b. Si votre étude porte sur le cancer, l'institut National du Cancer (INCa) propose un registre des essais en France. Vous pouvez

sélectionner une famille d'organes ou un organe en particulier.
<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/recherche-avancee>

- c. Si votre étude porte sur le sida ou les hépatites virales, vous trouverez peut-être vos investigateurs sur le site de l'ANRS. Le site propose la liste des essais réalisés par l'ANRS en France.
<http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Clinique/Repertoire-des-etudes-cliniques>
- d. Si votre étude porte sur une maladie orpheline ou une maladie rare, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins ORPHANET propose une liste d'essais. Vous pouvez effectuer vos recherches selon la maladie sur laquelle porte l'étude ou selon le gène impliqué. Ce site propose la liste d'essais en cours en Europe.
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials.php?lng=FR>

3. Le bouche à oreille, ça marche aussi !

Si vous avez recruté quelques médecins investigateurs, mettez-les à contribution. Au moment d'une conversation avec l'investigateur, demandez-lui s'il connaît des médecins qui pourraient être intéressés par cette étude et aurait un bon potentiel de patients à inclure. S'il refuse de vous donner leur nom, demandez-lui s'il veut bien en parler à ses confrères. S'il accepte, transmettez lui votre carte de visite et un formulaire de présentation de l'étude maintenant la confidentialité de votre projet afin qu'il puisse les remettre facilement à ses confrères intéressés.

4. Les rencontres scientifiques pour mieux recruter ...

Vous pouvez également vous rendre sur un congrès dédié à la spécialité que vous recherchez. Accompagnez l'équipe scientifique à ce congrès en vue de proposer l'étude directement aux médecins sur place.

5. La publicité, pourquoi pas ?

Vous pouvez également placer une annonce dans la presse spécialisée. Contactez-les, ils accepteront peut-être d'écrire un article sur votre projet. Sinon, pensez à contacter leur régie publicitaire.

6. Votre recherche doit être ciblée.

Cherchez les médecins à la source : les lieux où ils exercent (maisons et centres de santé, services spécialisés dans la pathologie donnée, ...) ou les associations ou réseaux de médecins.

7. Faites-vous aider par un prestataire spécialisé.

Si vous avez besoin d'un grand nombre de médecins investigateurs, vous pouvez envisager d'acheter un fichier de médecins auprès d'un organisme.



XIV - Les visites de monitoring stratégiques

a. La visite de sélection

La visite de sélection a pour but de présenter l'étude à l'investigateur et d'évaluer la capacité du centre à participer à l'étude clinique dans les conditions décrites dans l'article 1121-13 du Code de la Santé Publique et dans les Bonnes Pratiques Cliniques.

Après la réception du questionnaire de faisabilité stipulant que le médecin est intéressé par l'étude clinique et validation par le chef de projet, votre ARC prend contact par téléphone avec le centre investigateur pour fixer la date de visite de sélection. Votre ARC prend rendez-vous avec le TEC, l'investigateur, la pharmacie (si applicable), le laboratoire d'analyses biomédicales et tout autre service impliqué dans l'étude.

Votre ARC demande à l'investigateur de vérifier le nombre de patients qui répondent aux critères de sélection dans la base de données de son centre en vue de la visite de sélection.

L'ARC rédige et envoie une lettre de confirmation de visite de sélection au centre une semaine avant la date de visite.

Puis, l'ARC confirme sa venue par téléphone un jour avant la visite de sélection.

Votre ARC peut adapter une check-list de visite de sélection selon les spécificités du protocole (Eventuels documents à recueillir, services à visiter, ...).

Lors de la visite de sélection, l'ARC a pour objectif de :

- présenter le protocole de l'étude à l'investigateur,

- s'assurer de la motivation, de la qualification et de la disponibilité de l'investigateur de l'étude,
- vérifier avec l'investigateur le nombre de patients vus dans son service avec la pathologie donnée et le nombre de patients qui pourraient être inclus dans l'étude,
- vérifier dans les services qui sont impliqués dans le projet, que le centre dispose des moyens techniques, matériels nécessaires (ordinateurs, congélateurs, pièce pouvant fermer à clef pour le stockage du matériel, ...) et humains (personnel qualifié, en assez grande quantité) nécessaires pour réaliser l'étude.

Une fois la visite effectuée, votre ARC rédige le rapport de visite de sélection. Il y reporte tous les points discutés avec l'investigateur, le TEC, le pharmacien, le responsable du laboratoire et toute autre personne rencontrée lors de la visite. Le rapport vous est fourni dans les plus brefs délais pour vérification.

Les investigateurs potentiels peuvent participer à l'étude une fois que vous aurez donné votre accord par écrit. Cet accord doit être donné rapidement après la visite de sélection.

b. La visite de mise en place

Nous allons vous détailler la visite de mise en place (MEP). Vous trouverez quelques conseils afin que votre équipe réussisse au mieux cette visite.

1. A quoi sert une visite de mise en place ?

La visite de MEP a pour but de présenter à l'investigateur principal, ainsi qu'à toute son équipe (médecins, pharmaciens, Infirmières de Recherche Clinique (IRC), TECs...) le protocole de l'étude ainsi que les informations qui leur seront utiles pour inclure, suivre les patients et pour mener à bien la conduite de l'essai.

Il vous faudra donc préparer en amont une présentation, abordant les points suivants : protocole, objectifs de l'étude, schéma de l'étude (c'est-à-dire le calendrier des visites prévues pour le patient, avec les examens spécifiques à réaliser), le ou les produit(s) étudié(s), les critères de sélection des patients, les procédures de recueil des consentements, des données et des événements indésirables, etc.

Cette visite vous permettra également de récupérer les documents indispensables pour débiter l'étude : les CVs (en anglais et/ou en français) datés et signés des différents intervenants de l'étude (ceux mentionnés dans la « Delegation log » ou Liste des intervenants sur site), les conventions signées, les accords de confidentialité, etc.

2. Quand une visite de MEP doit-elle avoir lieu ?

La visite de MEP est obligatoire. Elle doit se dérouler :

Après l'obtention de tous les accords réglementaires (avis favorable du CPP et autorisation de l'autorité compétente ANSM ; et éventuellement, après l'obtention du CCTIRS et du CNIL, selon le type de recherche), l'obtention de l'attestation d'assurance par le Promoteur et la réception des conventions financières signées (hôpital, investigateurs).

Mais avant la mise en place, il faudra informer par courrier la Direction Hospitalière (ainsi que le département de Pharmacie, si applicable) de la conduite de la Recherche Il faudra également vous assurer que le matériel a bien été envoyé, et tout ceci, avant l'inclusion du premier patient dans l'étude.

Pour les essais se déroulant à l'hôpital, une visite de MEP à la Pharmacie est aussi à prévoir, pour la gestion des unités de traitements. Selon le type d'étude (phase IV + post-AMM), une MEP téléphonique peut être envisageable.

3. Comment bien préparer une visite de MEP ?

Avant toute action, votre ARC consulte le guide de monitoring de l'étude. Vous aurez bien pris le soin d'y mettre des informations qui l'aideront dans la préparation de cette visite.

Ensuite, il contactera l'investigateur et son équipe, pour convenir d'une date de MEP. Il en profitera pour leur préciser la durée, les personnes devant être présentes, ainsi que la réservation d'une salle.

Chose importante, il doit s'assurer de la présence de l'investigateur principal, mais aussi de toutes les personnes qui seront impliquées dans l'essai clinique (IRCs, TECs, pharmaciens, radiologues, responsable de laboratoire etc...). Ces intervenants pourront intervenir dans le recueil des consentements, l'inclusion et le suivi des patients, le remplissage et les corrections des cahiers d'observation et la réalisation des examens complémentaires.



Une fois le rendez-vous fixé, l'ARC doit envoyer suffisamment à l'avance (selon les délais définis dans le Guide de Monitoring) une lettre de confirmation par courrier et/ou par email : cela pour rappeler l'agenda de la visite (lieu, date, heure, ordre du jour), les personnes attendues et les documents éventuels à fournir.

La veille de sa visite, il doit penser à passer un coup de fil ou à envoyer un email pour confirmer sa venue (on ne sait jamais !☺) et voit avec le centre s'ils ont bien reçu les documents nécessaires (classeurs investigateur et pharmacie, matériel de l'étude, traitement ...).

L'ARC doit penser à emporter lors de cette visite le protocole, des exemplaires de formulaires vierges (formulaires de délégation des tâches, de formation à l'étude...), les documents à transmettre au site, la checklist du classeur investigateur... et à imprimer plusieurs exemplaires de la présentation, afin de les donner aux personnes qui ne pourraient pas être présentes pendant toute la durée de la MEP.

4. Une fois sur place, comment se déroule une visite de MEP ?

A l'aide de la présentation Powerpoint que vous lui aurez préparé, et comme indiqué plus haut, il faudra que l'ARC aborde les points suivants :

- Le protocole de l'étude : justification de l'étude, objectifs principal et secondaires, critères d'évaluation, critères d'inclusion et de non-inclusion des patients, déroulement de l'étude (durée estimée, calendrier des visites, etc.)
 - La procédure d'obtention et de recueil des consentements
 - Les procédures d'inclusion : explication de l'étude au patient, délai de réflexion, signature en plusieurs exemplaires des formulaires de consentement et de la note d'information au patient (dont un remis obligatoirement au patient), possibilité de retrait de l'étude à tout moment.
 - Le produit à l'étude : modalités de dispensation, préparation, récupération et comptabilité
 - Les prélèvements à effectuer, leur conservation, leur préparation et leur envoi, ainsi que les laboratoires intervenant pendant l'étude
 - Le mode de recueil, de remplissage et de correction des données sur papier ou via un CRF électronique
 - Les EIG et leurs modalités de déclaration
 - La gestion des arrêts de traitement, de levée d'insu et de sorties d'étude
 - Le rôle et les responsabilités de chaque membre de l'équipe
 - Les visites de monitoring : leur fréquence, durée et déroulement
 - Le classeur de l'étude (centre/pharmacie), son contenu et les modalités d'archivage
 - Les autres procédures et documents relatifs à l'étude.

Une fois la présentation effectuée, l'ARC prendra le temps nécessaire pour répondre à chacune des questions de l'équipe. S'il n'a pas de réponses à donner, pas de panique, il expliquera tout simplement qu'il va se renseigner auprès de vous et qu'il reviendra vers eux.

Il prendra bien des notes au cours de la visite, cela lui permettra de gagner du temps lors de la rédaction du rapport 😊

Il profitera de la présence de l'investigateur et de son équipe pour leur faire signer le registre de monitoring, le formulaire de délégation des tâches... mais aussi pour récupérer les documents manquants.

Il pensera à vérifier que le centre possède les documents nécessaires à l'étude, et ce, dans les bonnes versions ! Formulaires de consentement, lettre d'information au patient, protocole, brochure investigateur ou RCP etc.

Pour finir votre ARC doit penser à contrôler le matériel et les produits à l'étude reçus par le centre et ne doit pas oublier de sensibiliser l'équipe aux possibilités d'audit et d'inspection et de leur rappeler les règles de publications du promoteur.

5. Et après ?

Après avoir fait tout ça, il lui faudra rédiger le rapport de visite de MEP (en anglais ou en français selon la procédure du promoteur), envoyer la lettre de suivi et mettre à jour ses outils de suivi. Il pourra ensuite vous le transmettre pour revue et validation.

c. La visite de suivi (monitoring)

Votre projet a déjà commencé ? Vos ARC ont des visites de monitoring à effectuer ? Nous allons vous donner les recettes d'une visite de monitoring réussie que vous pouvez communiquer à vos ARCs !

A. Mais d'abord, rappel sur les objectifs d'une visite de monitoring

La visite de monitoring, appelée aussi visite de suivi (ou de « Follow-up ») a plusieurs objectifs :

- D'un point de vue réglementaire, elle permet de vérifier et de garantir que l'étude est conduite conformément au protocole (et à ses amendements si applicable), aux Procédures Opératoires Standardisées

(POS) du promoteur, aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

- D'un point de vue du patient, la visite de monitoring permet de s'assurer que le bien-être et les droits des personnes se prêtant à la recherche sont respectés.

- Du point de vue de l'étude, la visite de monitoring permet :

- de vérifier la qualité, la fiabilité et l'authenticité des données recueillies par rapport aux données sources, afin d'aboutir à des résultats fiables et interprétables,
- de surveiller l'avancement de l'étude,
- d'assurer le soutien et la motivation des équipes de recherche,
- et de garantir une bonne coordination de l'étude.

Pour une nouvelle étude, il est en général recommandé de se rendre rapidement sur site après l'inclusion du premier patient.

En effet, à l'ARC de corriger rapidement les pratiques non-compatibles avec les exigences du protocole, de la réglementation en vigueur et des BPC, avant que le centre n'inclue d'autres nouveaux patients. L'ARC pourra alors faire un rappel, si nécessaire, et un point avec l'équipe pour savoir s'ils ont des questions, s'ils ont rencontré des difficultés en particulier ou si certains points du protocole n'étaient pas suffisamment clairs. Cela pour éviter d'éventuelles déviations ou violations au protocole à l'avenir, et pour vous assurer du respect des procédures de l'étude.

Les autres visites de monitoring sont programmées selon un rythme que vous aurez défini (tout cela doit être noté dans le Guide de monitoring ou « Monitoring plan »). Tout dépend de la complexité de l'essai, des visites des patients, du rythme d'inclusion des patients, etc.

Afin de mener à bien les visites de monitoring, vous trouverez ci-dessous quelques conseils, à titre indicatif. Cependant, il vous faudra toujours suivre les procédures internes que vous aurez mises en place.

B. Conseil n°1 : Comment bien préparer sa visite ?

Bien préparer une visite de monitoring, c'est gagner du temps. Une bonne préparation permettra à votre ARC de ne rien oublier, et surtout, d'être efficace et productif lors de sa venue sur site.

Avant toute chose, il doit consulter le « Guide de monitoring ». Il doit d'ailleurs le relire régulièrement pour s'en imprégner. Ce guide est un manuel créé par le chef de projet, en tant que chef de projet, qui permettra de savoir quels sont les points spécifiques à vérifier lors de la visite (consentements, critères d'éligibilité, déclaration des Evènements Indésirables Graves (EIG), classeur investigateur ...), les délais dans lesquels effectuer les visites sur site, les délais de rédaction du rapport et de la lettre de suivi, la procédure à suivre lors de la survenue d'un EIG ...

Pour commencer, votre ARC prend contact avec l'investigateur et/ou le coordonnateur de l'étude pour fixer une date de visite de monitoring. Il doit contacter également la pharmacie et les autres intervenants (laboratoire, radiologue ...). Il est préférable qu'il les contacte tous en même temps, afin de ne pas oublier l'un d'entre eux et de se voir refuser une visite à la pharmacie pour appel tardif.

La semaine précédant sa venue, il envoie une lettre et/ou mail de confirmation de visite (en fonction du centre) sans oublier la pharmacie (si applicable). Dans cette lettre, il faudra évoquer la nécessité de mettre à disposition les dossiers sources, le(s) classeur(s) investigateur(s) et de pharmacie si applicable, d'un local ou bureau, et d'un ordinateur avec un accès internet (si possible).

Quand il enverra sa lettre ou mail de confirmation, il doit penser à joindre sa dernière lettre de suivi de monitoring, pour leur rappeler les actions en attente. Cela fera gagner du temps à tout le monde et ils auront probablement le temps de finaliser les actions avant sa venue.

Un jour avant la visite, nous recommandons qu'il rappelle sa venue au centre par un appel téléphonique et/ou par email. On n'est jamais trop prudent ! Il peut arriver que les dossiers ne soient pas sortis parce qu'on a oublié que l'ARC venait... ☹

Une fois ces actions réalisées, votre ARC va pouvoir préparer sa visite au bureau, à l'aide du rapport de monitoring et de la lettre de suivi de la visite précédente. Il établit une « checklist » avec les points essentiels à effectuer, vérifier et/ou aborder lors de sa venue, ainsi que les documents à récupérer et/ou à fournir au centre.

Votre ARC doit noter tous les points pour ne rien oublier !

À l'aide de cette liste, il pourra élaborer l'agenda de la visite.

Pour optimiser sa visite, il rassemble tous les outils qu'il aura préalablement préparés (outils de monitoring patients, etc...). Il imprime plusieurs formulaires vierges potentiellement nécessaires durant la visite : par exemple des formulaires de délégation des tâches, des formulaires de formation à l'étude, de déclaration des EIGs, de comptabilité des unités de traitement, etc. au cas où certains seraient manquants sur site, car il est parfois difficile d'imprimer ou de photocopier directement des documents une fois sur site !

C. Conseil n°2 : Comment réussir sa visite ?

Durant la visite, votre ARC doit penser à utiliser une checklist sur les tâches à effectuer sur site, ainsi qu'un outil de monitoring pour la revue du CRF et du dossier médical de chaque patient. L'utilisation de ce type d'outil lui permettra de gagner du temps. C'est vous, en général, en tant que chef de projet qui prépare les outils afin de faciliter le travail de votre ARC.

La checklist sur les tâches à effectuer sur site détaillera les points essentiels à faire sur site, notamment la vérification des points suivants :

1. Le recueil et la signature des formulaires de consentement et des notes d'information au patient.

Votre ARC doit veiller à ce que le formulaire de consentement soit daté et signé par le patient et l'investigateur.

Pour rappel, la signature du patient doit être antérieure aux premières opérations relatives à l'essai. De plus, l'investigateur qui a signé, doit être formé à l'étude et doit être présent sur le formulaire de délégation des tâches et la FDA1572 (pour un médicament expérimental destiné à obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis) et cet investigateur doit avoir été déclaré au CPP.

Votre ARC doit également veiller :

- À la véracité des informations du patient (nom, prénom, date de naissance, adresse si applicable)
- À ce que les cases, s'il y en a, soient bien cochées
- À ce que toutes les pages soient présentes
- À ce que le nom de l'étude auquel le patient participe et la date de signature du consentement soient mentionnées dans le dossier médical du patient. Il doit également être noté dans le dossier médical qu'une copie ou un exemplaire a été donné au patient (l'investigateur conserve également un exemplaire), ainsi que les modalités de recueil du consentement (par exemple, que le patient a

pu poser toutes les questions nécessaires et qu'il a eu le temps dont il avait besoin pour réfléchir à sa décision).

2. Les critères d'inclusion et de non-inclusion pour chaque nouveau patient inclus

3. Le reste, c'est-à-dire :

Le protocole : Votre ARC doit s'assurer que le protocole est respecté et qu'il n'y a pas de déviations ou de violations, que le schéma thérapeutique est respecté, que la randomisation a été faite et le bon traitement administré, etc.

Le CRF : Votre ARC doit veiller à ce que les données du CRF sont conformes aux données sources (dossier médical), que les réponses aux queries sont apportées ...

Dans le cas des dossiers médicaux électroniques : Votre ARC doit pouvoir y accéder lors de sa venue sur site, via ses propres codes qui vous seront fournis par le centre. Si le centre est dans l'incapacité de vous fournir un code d'accès personnel, l'intégralité des pages du dossier devra être imprimée, datée et signée par l'investigateur pour valider la conformité des documents.

Les documents sources : concernant les rapports de biologie, de radiographie et autres tests réalisés dans le cadre de l'étude, votre ARC doit assurer de la présence de la date de revue, d'un commentaire et de la signature de l'investigateur. En effet, cela permet de montrer que l'investigateur a bien revu les résultats et les éventuels événements indésirables (EI) avant de continuer l'étude. Sur ce point les avis sont mitigés. En effet selon l'ancien AFSSAPS (maintenant ANSM), cela n'était pas obligatoire. Mais un bon nombre de promoteurs américains l'exigent. A vous de voir !

Le classeur investigateur : la présence des documents nécessaires (mise à jour des documents réglementaires : CV, document de transparence financière, FDA 1572 ou « non-IND agreement » pour les études non-interventionnelles etc...) à l'aide de la checklist du classeur investigateur/pharmacie que vous aurez fourni à votre ARC.

Le stockage et l'envoi des prélèvements : votre ARC doit recueillir les relevés de température du lieu où sont stockés les échantillons (congélateur ou réfrigérateur), les formulaires d'envoi, et vérifier le nombre de kits de prélèvement restants ainsi que leur date de péremption.

Le matériel de l'étude : il faut récupérer les certificats de maintenance des réfrigérateurs, thermomètres utilisés dans le cadre de l'étude

La déclaration des EIGs doit être faite auprès de votre département de vigilance dans les 24 heures suivant la prise de connaissance de l'évènement par l'investigateur, par envoi d'un formulaire de déclaration d'EIG par fax ou email à la vigilance.

Un formulaire doit être rempli et signé par l'investigateur pour chaque EIG. Les informations suivantes sont indiquées par l'investigateur dans le formulaire de déclaration d'EIG : date de survenue, date de fin si applicable, traitements concomitants, traitements administrés pour résoudre l'EIG, lien de causalité, ... En cas d'absence de l'investigateur, les formulaires d'EIG seront signés par le technicien de recherche clinique jusqu'au retour de l'investigateur qui contresignera les formulaires à la date du jour.

Un suivi de l'EIG doit être complété dans les 24-48 heures en cas de nouvelles informations. Votre ARC doit s'assurer que cela soit fait dans les temps.

Lors de la visite de monitoring, votre ARC doit vérifier dans le dossier médical du patient que :

- Tout évènement indésirable répondant à la définition d'EIG a bien été déclaré dans les 24h suivant la prise de connaissance de celui-ci par l'investigateur.
- La déclaration a été réalisée par un investigateur déclaré dans le formulaire de délégation des tâches et formé à l'étude.
- La déclaration a été documentée de façon appropriée (rapports de laboratoire, tests ... datés, signés et commentés).
- Les informations du formulaire sont correctes.
- L'EIG a été suivi (dès qu'il y a modification de l'état du patient) et que le suivi a été réalisé par un investigateur déclaré et formé à l'étude.

Si votre ARC met en évidence un EIG dans le dossier médical du patient et que cet EIG n'a pas été déclaré par l'investigateur, il doit faire remplir et envoyer le formulaire par l'investigateur le jour de la visite. Il doit également le reformer à la déclaration des EIG 😊

Si l'investigateur refuse de déclarer un EIG ou s'il n'est pas disponible pour déclarer l'EIG, votre ARC doit déclarer l'EIG, en complétant le formulaire prévu à cet effet. Hors de question d'attendre quand il s'agit d'EIG !

D. Conseil n°3 : et pour la Pharmacie ?

Pendant la visite, il faudra vérifier les points suivants :

- la gestion des traitements : comptabilité, observance, dispensation (nombre de traitements envoyés au centre, administrés aux patients, restants, dates d'expiration, etc)
- les réponses aux queries
- le lieu de stockage du traitement : récupération des relevés de température à partir de la date de réception des traitements ou depuis la dernière visite. Vérifie que les traitements ont été conservés à la bonne température, en accord avec le protocole, la brochure investigateur ou le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP).
- le classeur pharmacie : présence et mise à jour des documents essentiels à l'aide de la checklist.

Après le contrôle qualité de votre ARC, le pharmacien procède à la destruction des traitements utilisés et/ou périmés selon les POS de votre entreprise : votre ARC ne doit pas oublier de récupérer les certificats de destruction, qui doivent être datés et signés par le Pharmacien.

Attention, en cas d'études sur un traitement cytotoxique, le centre peut exiger de détruire les traitements après leur administration sans attendre sa venue comme expliqué [ici](#).

E. Conseil n°4 : en fin de visite...

En fin de visite et selon les disponibilités de l'investigateur, votre ARC doit essayer de s'entretenir avec lui (ou dans le cas échéant avec le TEC du centre), afin de discuter de l'avancée de l'étude, des difficultés rencontrées (l'informer de toute erreur, omission ou données illisibles dans les CRF) au cours de l'essai et pour la signature de documents si nécessaire.

Pour toute déviation ou violation au protocole, aux BPC, à la législation en vigueur ou aux POS de l'étude, votre ARC fait un rappel de ces différents points en reformant l'investigateur et son équipe, pendant sa visite mais aussi dans le courrier de suivi de visite de monitoring. Vérifiez bien qu'il a documenté tout cela dans son rapport de monitoring.

Vos ARCs doivent réunir l'ensemble de leurs notes de monitoring sur un même type de formulaire afin d'éviter l'éparpillement. En effet, cela leur permettra de retrouver leurs notes dans un seul endroit et de gagner du temps lors de la rédaction de leur rapport. L'évolution des demandes de correction et des problèmes sera suivi sur ce formulaire jusqu'à complète résolution.

F. A l'issue de la visite de monitoring

Suite à cette visite, votre ARC devra rédiger :

- un rapport de monitoring, en anglais ou en français selon la procédure du promoteur, pour envoi et vérification à ton chef de projet,
- une lettre de suivi pour évoquer les différents points vus lors de la visite, les queries à corriger et éventuellement, les actions à réaliser à ce sujet.

A son retour au bureau, votre ARC ne doit pas oublier de mettre à jour ses propres outils : tableaux de suivi des visites patients, de suivi des EIGs, de suivi des déviations et des violations au protocole, des documents de l'étude à l'aide des informations recueillies lors de sa visite de monitoring sur site.

Pour le monitoring centralisé, prévoyez également un tableau de suivi de monitoring centralisé : cela vous permettra de voir rapidement où en est votre ARC et d'accéder rapidement à certaines informations, sans avoir à chercher dans les rapports ou lettres de suivi.

d. Le remote monitoring ou monitoring à distance

Depuis quelques années et avec l'expansion du cahier électronique, les entreprises pharmaceutiques privilégient de plus en plus le remote monitoring et mettent en place des outils afin d'aider l'ARC à l'appliquer. Certains voient une nouvelle façon de créer une relation de confiance avec le centre investigateur en le responsabilisant d'avantage sur le recueil des données dont il a la charge, quand d'autres ne voient qu'un nouveau moyen de réduire les coûts liés au monitoring pour l'entreprise pharmaceutique.

Le remote monitoring...ça consiste en quoi ?

Le remote monitoring consiste en une revue de certaines données à distance, cela implique bien sûr l'utilisation d'un CRF électronique (eCRF). Dès lors que le personnel du centre a saisi les données dans l'eCRF, l'ARC vérifie leur

cohérence et les valide en tant que « datas reviewed ». Vérifier la cohérence des données c'est tout simplement vérifier, par exemple, qu'un patient défini comme « masculin » n'a pas comme antécédent médical une hystérectomie...

Cette revue se fait toutes les semaines ou dès que les données sont saisies en période de screening afin de pouvoir identifier des possibles échecs de sélection et surtout éviter des inclus à tort.

Toutes les données saisies dans l'eCRF sont revues dans ce sens, et certaines peuvent être vérifiées par comparaison avec d'autres systèmes électroniques utilisés dans le cadre de l'étude :

- Système de revue des résultats de laboratoire (date de naissance, date de la visite, poids du patient, sexe du patient...)
- Système pour la dispensation du traitement à l'étude (date de la dispensation, bras attribué au patient si applicable, numéro des lots dispensés au patient, poids du patient si applicable)

Lorsqu'une donnée ne semble pas cohérente ou est différente de celle trouvée sur un autre système, une query peut alors être émise et permettre au Technicien d'Etude Clinique (TEC) de vérifier et corriger (ou pas) la donnée.

Et le « vrai » monitoring ...que devient-il ?

Le monitoring est la revue des données recueillies par le centre investigateur où se déroule l'étude, par comparaison entre le cahier de report des données (Clinical Report Form) et les « données sources » (dossier du patient, compte-rendu clinique, notes médicales...). Le remote monitoring ne remplace pas cette partie du monitoring mais la simplifie en éliminant les erreurs de saisie bien avant la venue de l'ARC sur le centre.

Lors de son monitoring, l'ARC peut donc se concentrer sur la vérification de la véracité des données, et se consacrer à d'autres activités liées au monitoring tel que la formation du personnel de l'étude, la revue et collecte des documents essentiels ou encore la revue des lettres de suivi des évènements indésirables graves.

Certains protocoles établissent une revue focalisée que sur certaines données de l'étude (endpoint, safety, critères d'efficacité). La revue n'est donc plus sur 100% des données mais que sur des données dites « cibles ». Dans ce cas on est sur du « target source data verification ». La revue des autres données se fait alors essentiellement à distance.

Balance Bénéfices / Risques de ce type de monitoring :

- ✓ La relation promoteur-centre (ARC-TEC) est approfondie par une prise de contact plus régulière.
- ✓ Le centre se responsabilise un peu plus dans la saisie des données sachant qu'elles vont être vérifiées rapidement.
- ✓ Les erreurs rapidement identifiées sont rapidement corrigées et même évitées lors des prochaines saisies.
- ✓ Le centre comprend mieux les attentes du promoteur quant à cette saisie et le mode de collaboration n'en est qu'amélioré.
- ✓ L'ARC sait quelle type de collaboration va être mise en place avec le centre, au vue du rythme des saisies des données, de leur exactitude, il peut orienter sa collaboration en étant plus insistant dans le suivi ou au contraire beaucoup moins.
- ✓ Les coûts sont diminués de part la réduction du nombre de visites sur centre : en effet l'équation est simple, plus de temps sur centre donc plus de données revues donc moins de visites supplémentaires pour terminer la revue de l'ensemble des données.

Le remote monitoring est un nouveau moyen efficace de revue des données à distance. Des études comparatives ont démontré que le niveau de risque d'erreur reste inchangé entre un monitoring classique avec une revue de 100% des données et un remote monitoring avec une vérification de données ciblées.

A l'heure où toutes nos actions sont liées à l'électronique et les réseaux informatiques (cours à distance, sport à distance, bientôt médecine à distance...) le cybermonitoring trouve toute sa place et a encore beaucoup de façon de se développer !

e. Le risk-based monitoring

Depuis quelques années, nous assistons à un véritable changement concernant la façon de réaliser le monitoring d'un essai clinique, et ce, à l'échelle internationale.

En effet, une nouvelle approche fondée sur le risque a été intégrée dans les [Bonnes Pratiques Cliniques](#) (BPC ; ICH GCP, section 5.1) et dans la [Directive Européenne 2005/28/EC](#). On parle de « Monitoring des essais cliniques adapté au risque » (ou « Risk-based monitoring », en anglais).

1. Contexte réglementaire

En Europe, les BPC se sont imposées à l'ensemble des essais cliniques portant sur un médicament à usage humain par les directives européennes 2001/20/CE et 2005/28/CE (les BPC ont été transposées dans le droit français par la décision du 24 novembre 2006). Elles y intègrent de nombreuses notions, dont celle du monitoring.

Définition du monitoring (issue de la Décision du 24 Novembre 2006) :
« *Activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche biomédicale et à s'assurer qu'elle est conduite et que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux BPCs et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur* »

Le monitoring de la totalité des dossiers sources sur site a longtemps été considéré comme l'approche standard, appliquée par les ARCs. Mais depuis quelques années, une nouvelle tendance se dessine.

En effet en 2013, la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA (*European Medicines Agency*) ont publié respectivement un guide (« [Oversight of clinical investigations - a risk based approach to monitoring](#) ») et « [Electronic source data in clinical investigations](#) ») et un texte de réflexion (« *Reflection paper on risk based quality management in clinical trials* », téléchargeable

encourageant les industries pharmaceutiques à considérer une nouvelle approche de monitoring, le « Risk-based monitoring » (RBM).

Cette approche a été créée suite à des défaillances significatives dans la surveillance des essais cliniques malgré 100% de SDV (Source Data Verification = Vérification des données sources) sur site. La FDA et l'EMA ont donc recommandé une approche plus centralisée du monitoring, comprenant de nombreux indicateurs de performance pour identifier les problèmes sur le site de recherche, et pour limiter la quantité de SDV effectuée.

Le RBM intègre donc la notion de risque, encouru par le participant, et consiste à adapter le rythme des visites de monitoring de l'ARC en fonction de ce risque.

2. Le monitoring adapté au risque (Risk Based Monitoring, RBM), en quoi cela consiste-il ?

Contrairement au monitoring « standard » qui consiste à vérifier 100 % des données sources et à identifier les erreurs de transcription de données sources dans le CRF papier ou électronique, le Monitoring adapté au risque (RBM) souhaite optimiser et alléger le monitoring.

L'intensité de la vérification des données sur site sera donc adaptée au niveau de risque, préétabli dès le début de l'étude dans le « Risk management plan ». Cela permettra entre autres d'optimiser le monitoring sur site, donc de réduire le temps passé dans le centre, et en conséquence, le coût alloué au monitoring (près de 30% du budget d'une étude est consacré au monitoring !).

Cela passe notamment par du « Remote monitoring » (voir le chapitre précédent).

A noter que les vérifications des consentements, des critères d'éligibilité, et des données de sécurité (EIG) restent inchangées lors des monitorings sur site.

Dans son guide, la FDA encourage les promoteurs à « effectuer des analyses statistiques globales de données de l'étude pour identifier les sites qui sont aberrants par rapport aux autres ». Autrement dit, le promoteur peut identifier les centres dont les données diffèrent considérablement des autres grâce à des algorithmes statistiques. Le promoteur va chercher à détecter une information incompatible générée par un centre, par rapport aux données produites par l'ensemble des autres sites participant à l'essai clinique.

Par exemple, si un centre fait les mêmes erreurs sur plusieurs patients inclus ou, lorsqu'au contraire, un centre ne fait jamais d'erreur, le promoteur doit

être capable de l'identifier grâce à son logiciel. Ainsi, le promoteur évalue la cohérence des données de chaque centre et détecte les données anormales pour identifier les problèmes spécifiques de chaque centre.

En identifiant ainsi les écarts de données, le promoteur pourra déclencher une visite de monitoring sur site, ou bien orienter l'ARC sur tels ou tels points à vérifier lors de sa prochaine visite sur site.

Prévenir et identifier les risques (détection des erreurs, laisser-aller, fraude, falsification) le plus tôt possible grâce aux statistiques permet d'anticiper et de corriger le problème avant qu'il ne s'aggrave.

3. L'application du RBM dans l'AP-HP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)

Depuis 2003, l'AP-HP applique le Risk-based monitoring, selon le type d'essai clinique (avec ou sans médicaments) et selon la phase de l'étude concernée, notamment pour des raisons budgétaires.

Vous trouverez ci-dessous 3 grilles qu'utilisent l'AP-HP pour définir le niveau de monitoring (A, B, C, ou D ; D étant le niveau le plus élevé) d'un essai clinique :

Monitoring level tailored to the risks & constraints added by the research (AP-HP, since 2003) – drug clinical trials



Risk level	Drug clinical trials	Level of monitoring
A		Consent
B	Phase 4 : licensed drugs in their indication (comparative effectiveness research, optimization, observational) Phase 3 : Combination of licensed drugs in their indication	Basic data* in all patients + monitoring of all relevant data in a few dossiers
C	Phase 3 : new drug under development or licensed drug in new indication	Basic data* in all patients + monitoring of all relevant data of 10-20% of Case Report Forms
D	Phase 1 or 2 : new drug under development	100% of Case Report Forms

* Consent, Serious Adverse Event (SAE), eligibility, primary endpoint...

Monitoring level tailored to the risks & constraints added by the research (AP-HP, since 2003) – non drug trials

Risk level	Gene or cell therapy	Physiopathology, imagery	Psychiatry	Radiotherapy isotopes, surgery	Medical device (MD)
A		None invasive, e.g. blood puncture, imagery without injection of contrast agent	Non risky use of patient questionnaires	Routine technique or surgery, non severe biopsy (skin, ganglion)	The risk depends : • Of the <u>grade</u> of the MD (I, IIa, IIb, III)
B		Slightly invasive procedure Imagery with injection of contrast agent	Use of patient questionnaires with a risk of destabilizing the patients	Generalization of a new or recent technique	• Whether <u>invasive</u> or not • Whether use in or outside the approved <u>indication</u>
C		Invasive procedure		Learning phase of a new technique	• Of the <u>novelty</u> of use in practice
D	Gene or cell therapy			New technique	• Whether availability of the <u>CE</u> conformity marking

Monitoring level tailored to the risks & constraints added by the research (AP-HP, since 2003): What is monitored ?

Risk level →	A	B	C	D
Initial meeting, commitment to comply with good clinical practice (GCP)	X	X	X	X
Monitoring of consent	X	X	X	X
Monitoring of SAE	X	X	X	X
Basic monitoring (6 points)	-	X	X	X
Monitoring of primary endpoint	-	X	X	X
Monitoring of selected secondary endpoints	-	-	X	X
% of CRF monitored at 100%*	-	1 st /centre 1 st /investigator	10 - 20 %	100 %

* Important data

4. Compétences requises pour l'ARC

Dans le RBM, l'ARC intégrera l'examen de la qualité des données dans son ensemble. Pour cela, l'ARC devra améliorer et/ou renforcer certaines de ses compétences :

- Utiliser des logiciels statistiques afin d'identifier les écarts de données ;
- Interpréter ces écarts, c'est-à-dire, avoir une vue d'ensemble sur les données de l'étude : évaluer l'ensemble des données d'un site, par rapport à celles des autres sites afin de voir si des erreurs sont récurrentes, et donc les corriger au plus vite.
- Effectuer du monitoring et à distance (par téléphone, remote monitoring, ...)
- Rédiger des outils d'aide à la prise de décision en fonction des types de risque
- Rédiger un « risk management plan »

Les formations initiales ou continues en recherche clinique devront s'adapter afin de permettre aux ARC d'acquérir ces nouvelles compétences.

Il a été démontré qu'une fréquence élevée de monitoring sur site ne conduisait pas nécessairement à une meilleure qualité des données de l'essai. En apportant plus de clarté et d'efficacité, le Monitoring basé sur le risque sera la nouvelle norme à adopter par tous les ARCs. La nouvelle génération d'ARC devra donc développer de nouvelles compétences afin de réaliser ce type de monitoring dans les bonnes conditions : proactivité, compétences en statistiques et analyse, etc.

L'intégration de logiciels de statistiques dans le Monitoring basé sur le risque sera donc indispensable au promoteur pour prévenir les risques éventuels, et pour l'aider à améliorer l'efficacité de son processus de monitoring mais aussi la qualité et la fiabilité de ses données cliniques.

Sources :

- Journal of clinical research best practices, Vol. 9, N°9, September 2013, [« Adaptive monitoring: Risk-based monitoring and beyond » by Michael Rosenberg](#)
- « [Competencies for the changing role of the clinical study monitor: implementing a risk-based approach to monitoring](#) », April 29, 2014 by Charlene Stubbs et al.
- <http://www.cluepoints.com/solutions/reduce-regulatory-submission-risk>
- <http://www.fcrin.org/>

f. La rédaction du rapport de monitoring

Vos ARCs ont un rapport de monitoring à rédiger. Voici nos 8 points incontournables pour un rapport de monitoring au top.

Les textes ci-dessous sont strictement à titre d'exemple. Chaque ARC a son style d'écriture. L'idée est de retrouver les informations importantes et de répondre aux questions suivantes quand vos ARCs rédigent un rapport : qui, quoi, quand, comment ? Nous vous recommandons, en tant que chef de projet, de transmettre un rapport de monitoring annoté à vos ARCs afin qu'il cerne mieux vos attentes, si cela n'est pas encore fait. De plus, recommandez-leur de se reporter régulièrement au plan de monitoring qui leur donnera de nombreux éléments pour améliorer la qualité de leur rapport.

Les rapports de monitoring s'écrivent à la 3^{ème} personne du singulier (ex L'ARC a revu les CRF n°4, 5, 6).

1. Les patients inclus et les consentements

Dans cette partie, votre ARC précise combien de patients sont inclus dans le centre et où ils en sont dans leur avancée dans l'étude (en suivi, en cours de traitement ...). Il doit également être précis sur la date de signature du consentement et par qui.

Par exemple :

Patient 01 :

Signature du consentement général v1.0 du 17Août16, par le patient et Dr Dupont le 17mai16.

Signature du consentement pharmacocinétique v1.0 du 17 Août16, par le patient et le Dr Dupont le 17mai16.

Le patient est actuellement en cours de traitement, à la visite V1 (17juillet16).

2. CRF et dossier source

Ici, il doit préciser les items qu'il a vérifié et s'il a revu toutes les queries.

Par exemple :

Patient 01 :

Monitoring des visites V1 (vérification totale), V2 (vérification totale), V3 (vérification partielle), E1 (vérification partielle), Traitements concomitants (vérification partielle)

Ce jour, les queries ont toutes été revues, corrigées et monitorées.

3. Les EIGs

Dans un premier temps, il est important de confirmer s'il y a eu ou non des EIGs dans le centre. Il doit également préciser s'ils ont été déclarés dans les temps ou non.

Un suivi des EIGs et des FU (suivi) d'EIG doit être fait au sein de son rapport, Il doit également préciser s'il a monitoré les données en rapport avec cet EIG ou ce FU d'EIG. Il peut écrire des phrases du type :

« Patient 001 : EIG «hospitalisation pour douleur dorsale » a été déclaré par le Pr XXX en date du XXX » L'EIG n'a été déclaré dans les 24h au service de pharmacovigilance. Le XXX, l'ARC a monitoré toutes les données concernant l'EIG. Un suivi d'EIG doit être reporté dès réception de nouvelles informations par l'investigateur. L'investigateur, les co-investigateurs et le TEC ont été reformés à la gestion et à la déclaration des EIGs. Cette déviation majeure a été reportée au chef de projet clinique, le jour de la visite »

4. Les déviations

Toutes les déviations retrouvées au cours de sa visite doivent être reportés dans son rapport de monitoring. Il doit également faire des distinctions entre les déviations mineures, majeures ainsi que les violations au BPC ou au protocole. Il doit également préciser, les raisons de ces déviations et ce que l'investigateur a mis en place pour éviter que cela ne se reproduise (actions préventives) et ce qu'ils ont mis en place pour corriger la déviation (actions correctives).

Par exemple :

Déviaton mineure : L'ECG n'a pas été effectuée lors de la visite V1. Le TEC a oublié d'effectuer cet examen car il n'était pas reporté sur le document de travail qu'il utilise habituellement dans le cadre de l'étude. Le document de travail utilisé par le TEC a été modifié par le TEC afin que ce type d'erreur ne puisse pas se reproduire. De plus, l'ARC a revérifié les documents de travail afin de s'assurer que tous les examens de l'étude étaient bien reportés. L'investigateur et le TEC ont été reformés sur les différents examens nécessaires dans le cadre de l'étude. Une fiche de rappel a été transmise à l'équipe afin qu'ils puissent s'y reporter.

En général, on classe les déviations de la manière suivante :

Les déviations mineures : les exigences, les pratiques ou les processus qui ne sont pas susceptibles d'affecter les droits, la sécurité ou le bien-être des sujets ou à l'intégrité de la qualité et des données.

Les déviations majeures : les exigences, les pratiques ou les processus qui peuvent avoir une incidence sur les droits, la sécurité ou le bien-être des sujets ou de la qualité et de l'intégrité des données.

Les violations (d'ordre critique) : les exigences, les pratiques ou les processus qui affectent les droits, la sécurité ou le bien-être de sujets ou de la qualité et de l'intégrité des données.

En pratique, en tant que chef de projet clinique, nous vous recommandons d'élaborer un listing clarifiant le type de déviations que vous considèrerez comme mineures, majeures ou critiques sur lequel les ARCs peuvent se reporter.

5. Les « issues » c'est-à-dire problèmes ou dysfonctionnements

Tout au long de son rapport, l'ARC doit décrire les problèmes et les moyens de les résoudre. En général, il doit reporter en fin de rapport, le résumé de toutes les « issues » ayant eu lieu lors de la visite, ainsi que les « issues » non résolues lors de la visite précédente.

Nous vous recommandons de donner un numéro à chaque « issue » et de conserver ce numéro dans le temps, cela vous permettra de mieux suivre les issues et de vous rendre compte rapidement si il a fait une mauvaise manipulation (exemple suppression d'une « issue » non résolue) ou si l' « issue » est très ancienne. Les issues doivent normalement être résolues d'une visite sur l'autre. Ce n'est pas toujours simple en fonction des différentes activités à traiter ou du bon vouloir de l'équipe d'investigation. Cependant, votre ARC doit être proactif et essayer de résoudre toutes les issues avant sa prochaine visite de monitoring.

Par exemple :

Date	Problèmes	Commentaires	Date de résolution
17Mai2016	<p><i>L'ECG n'a pas été effectué lors de la visite V1. Le TEC a oublié d'effectuer cet examen car il n'était pas reporté sur le document de travail qu'il utilise habituellement dans le cadre de l'étude.</i></p>	<p><i>Le document de travail utilisé par le TEC doit être modifié. L'ARC doit vérifier les documents de travail lors de la prochaine visite. L'investigateur et le TEC devront être reformés sur les différents examens nécessaires dans le cadre de l'étude. Une fiche de rappel sera transmise à l'équipe lors de l'envoi de la lettre de suivi de monitoring.</i></p>	En attente

6. Le contenu du classeur investigateur

Il doit faire un résumé des documents manquants à partir de la checklist du classeur investigateur.

« Par exemple : Le classeur investigateur est rangé dans une armoire fermée à clef. Il a été mis à jour par l'ARC, ce jour.

Les documents suivants ont été rangés dans le classeur :

-
-
-

Les documents suivants sont actuellement manquants et devront être transmis avant la prochaine visite de monitoring ».

-
-
-

Tous documents manquants devront bien entendu être reportés dans la liste des « issues » afin qu'il n'oublie pas de gérer cette « issue ».

7. Les traitements

L'ARC doit reporter s'il est passé à la pharmacie. Il reporte dans son rapport, le nombre de traitements reçus, utilisés depuis la dernière visite. Il précise si le compte est bon. Il peut également parler de la compliance du patient et la calculer. Il peut parler des traitements détruits, des traitements périmés. Il précise également si les traitements ont été conservés correctement et les relevés de température vérifiés.

Par exemple :

L'ARC a visité la pharmacie le 17 Mai 2016. L'ARC a revu les relevés de température en ambiant du 14 Février 2016 12h au 17 Mai 2016 12h. Aucune excursion de température n'a été observée.

Comptabilité des traitements :

5 flacons (Date de péremption : 7 Juillet 2018) ont été reçus depuis la dernière visite.

4 flacons ont été utilisés (détruits le 17 Mai 2016, un certificat de destruction a été fourni).

Reste 1 flacon (Date de péremption : 7 Juillet 2018) à ce jour.

Une commande urgente a été faite par le pharmacien. L'ARC a reformé le pharmacien sur la nécessité d'effectuer des commandes régulières de traitement.

8. Le matériel de l'étude

Votre ARC peut préciser le nombre de kits de laboratoire restant dans le centre.

Par exemple :

Il reste :

- ***0 kit : Screening***
- ***1 kit : V1 (Date d'expiration 22 Mai 2019)***
- ***1 kit : V2 (Date d'expiration 22 Mai 2019)***

Une commande de kits a été effectuée par l'ARC, le jour de la visite.

La rédaction d'un rapport complet est cruciale pour le suivi d'un centre d'investigation, votre ARC doit le rédiger de manière à ce que n'importe quelle autre ARC puisse reprendre son travail et comprendre de quoi il s'agit. Il doit être précis sur qui, quoi, quand, comment ?

Pour rappel en cas d'inspection ou d'audit, les rapports seront scrutés à la loupe, alors restez rigoureux et vigilant lors de la vérification de ces rapports.

XIV - Le remboursement des frais engagés par les patients

En tant que chef de projet, il faudra prévoir dans votre budget, et ce dès le début de l'étude, le remboursement des frais patients en choisissant un prestataire. Lors de la mise en place, votre ARC devra aborder cet aspect avec le centre.

Mais le remboursement patient, comment ça fonctionne ? Qui s'en occupe ?

Le remboursement des frais dans une étude clinique est une obligation du code de la santé publique.

1. Quelle est la différence entre « remboursement » et « indemnisation » ?

Le remboursement et l'indemnisation sont deux termes à distinguer. On parle « d'indemnisation » lorsque le promoteur verse de l'argent aux volontaires sains, ou aux patients dont la pathologie est sans rapport avec la recherche.

L'indemnité est la même pour l'ensemble des participants d'une étude. Elle n'est ni un salaire ni un honoraire et permet de compenser les contraintes subies par les volontaires participants. Par exemple, une hospitalisation ou la réalisation d'actes désagréables ou douloureux.

Le montant et les modalités d'indemnisation doivent être inscrits dans le protocole, dans le consentement et la note d'information patient. Ils sont communiqués au CPP pour approbation. Elle est interdite pour les personnes vulnérables (mineurs, personnes sous tutelle, prisonniers...)

Le « remboursement » quant à lui, concerne les patients participant à un protocole d'essai clinique interventionnel. En acceptant d'y participer, le patient aura des examens supplémentaires définis par le protocole, nécessitant des déplacements sur site, et donc des frais supplémentaires par rapport à un suivi « classique ». Ces frais concernent les transports (taxi, VSL, véhicule personnel, etc..), mais peuvent aussi prendre en compte les logements ou la restauration. Les types de frais remboursés ainsi que leurs plafonds sont définis par le promoteur, et transmis à la société prestataire du service des remboursements patients avec laquelle il a contracté.

2. Que disent les textes de lois français ?

« Aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci », [Article 16-6 du Code Civil](#).

« Le recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies (...) », [Article L1121-11 du Code de la Santé Publique](#).

Actuellement, les textes réglementaires abordent la question de l'indemnisation. Comme dit précédemment, l'indemnisation est versée par le promoteur et est plafonnée à 4500 euros sur 12 mois consécutifs (montant défini par l'arrêté ministériel du 25 avril 2006), afin d'éviter tout excès « au regard du principe fondamental de non marchandisation du corps et pour éviter un éventuel cumul de risque ». Par ailleurs, ces personnes sont enregistrées par l'investigateur dans le Fichier National des Patients, institué par la Loi Huriet-Sérusclat. Ce fichier garantit la sécurité des personnes car elle permet de s'assurer du respect de la période d'exclusion du patient (c'est-à-dire sa non-participation à une autre recherche biomédicale) mais aussi celui du plafond de l'indemnisation. Ce fichier est accessible par les investigateurs uniquement.

Quant aux remboursements, le seul texte réglementaire sur le sujet se trouve dans la MR-001 (Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016.

Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD : n° 2016-679) est également a utilisé dans le cadre de la gestion des données personnelles.

3. Comment cela se passe-t-il concrètement en France ?

Selon la décision du 24 Novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, le promoteur ne doit avoir aucun accès aux données

personnelles du patient. C'est pourquoi les patients sont identifiés par un numéro dès la signature du consentement. Pour garantir leur sécurité et la confidentialité de leurs données, les promoteurs doivent donc passer par une société prestataire de service (indépendante de l'équipe projet), qui aura seule le droit d'accéder aux données confidentielles du patient (noms, prénoms, adresse, inscrits sur les formulaires de demandes de remboursement et sur tous les justificatifs joints tels que les factures, ou sur les RIB ou cartes grises par exemple, fournis par le centre hospitalier). Vous et votre ARC devrez évidemment valider les visites réalisées, mais c'est le prestataire qui effectuera les remboursements.

4. Serait-il plus simple de fixer un forfait pour les patients d'une même étude ?

Afin de faciliter la gestion du budget pour le chef de projet de l'étude, on pourrait se demander si un forfait regroupant l'ensemble des dépenses liées au protocole pour le patient pourrait être prévu.

Les forfaits peuvent s'appliquer pour les indemnités, mais pas pour les remboursements. Les patients venant de toutes les régions de France, et les centres étant le plus souvent situés dans les grandes villes, il semble difficile de concrétiser cette idée. En effet, les frais de déplacements sont très variables d'un patient à l'autre. Ils peuvent être de quelques dizaines d'euros, à des centaines d'euros pour un trajet simple. Il y a donc là une énorme variabilité au sein d'un même groupe de patients pour une même étude, et cela pourrait être un obstacle pour qu'un patient y participe.

De plus, cela irait à l'encontre de la loi. Prenons pour exemple, un forfait de 50 € par patient. Si le coût réel du trajet pour le patient est supérieur à ce montant, le patient doit couvrir ses frais par lui-même. Or, le Code de la Santé Publique prévoit que le patient soit remboursé pour l'ensemble des frais. Un remboursement forfaitaire (supérieur au montant des frais réellement engagés par la personne participant à la recherche) pourrait être requalifié en indemnité compensatrice « déguisée », interdite.

Il est donc préférable de faire au cas par cas dans l'intérêt du patient, mais aussi pour éviter les éventuels abus.

Le remboursement patient est un sujet auquel on ne pense pas forcément lorsqu'on est chef de projet. Il est important d'y penser dès le début de l'étude,

pour ne pas dépasser son budget, mais aussi pour rembourser les patients dans les meilleurs délais.

5. Combien de temps les données des patients doivent -ils être conservés dans le cadre du remboursement patient ?

Les notes de frais reçus et des factures provenant des sociétés de transport ou des patients sont des pièces comptables et doivent être conservés en accord avec le code du commerce. Ces données doivent être gardées durant une période qui n'excède pas celle nécessaire à la réalisation de la mission (c'est-à-dire le remboursement). Une fois le paiement effectué, le prestataire devraient supprimer les données. Cependant, il doit garder les pièces comptables pour un suivi fiscal, jusqu'à 6 ans après la clôture de l'exercice.

Selon la délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016.

Les sous-traitants, agissant pour le compte du responsable de traitement et n'ayant pas la qualité de lieu de recherche, peuvent être destinataires des données administratives d'identification des personnes se prêtant à la recherche (nom, prénom, coordonnées postales, électroniques et téléphoniques, coordonnées bancaires) dans le strict respect des conditions cumulatives suivantes :

L'accès aux données à caractère personnel a pour objet de permettre :

- le remboursement des frais de transport des personnes et/ou le versement d'indemnités

Les données sont conservées par le sous-traitant pendant une durée qui n'excède pas celle nécessaire à la réalisation de ses missions ;

Une table de correspondance, spécifique à la réalisation de ces missions, est établie et conservée de manière sécurisée par le sous-traitant.

Conclusion

Ce guide est un condensé des derniers articles de notre blog (www.blogdelarechercheclinique.com) sur le thème du monitoring et du management de projet, ainsi que certaines de nos procédures internes. Nous y avons abordé uniquement notre cœur de métier. Nous espérons qu'il vous aura été utile et qu'il vous permettra de mieux gérer votre étude clinique.

Ma plus grande satisfaction est de voir les projets cliniques, que nous prenons en charge, avancés et le sourire sur le visage de nos partenaires. Lorsque le produit arrive enfin sur le marché, nous sommes heureux d'avoir participé au progrès de la science. C'est pour nous un aboutissement.

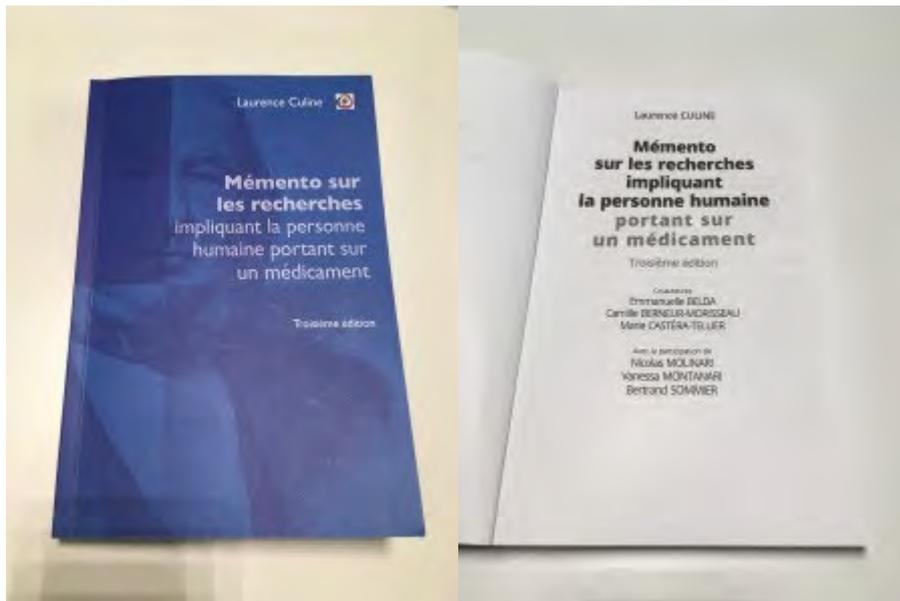
Cliquez sur les liens suivants pour rester connecté au Blog de la recherche clinique et à Pharmaspecific :

- Youtube : <https://www.youtube.com/channel/UC6P9d1aaNVAYjGdQ5rg8uPA>
- Instagram : <https://www.instagram.com/blogrechercheclinique/>
- Facebook : <https://www.facebook.com/blogdelarechercheclinique>
- Twitter : <https://twitter.com/pharmaspecific>
- Viadeo : <http://fr.viadeo.com/fr/company/pharmaspecific>
- LinkedIn : <https://fr.linkedin.com/company/Pharmaspecific>

Envoyez-moi une demande de contact via LinkedIn, nous serons ainsi connectés et vous recevrez toutes mes actualités : <https://www.linkedin.com/in/vanessamontanari/>

Achetez le memento sur les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament – Laurence Culine – 3ème édition – Autoédition – Janvier 2019 – 30 euros dont je suis co-auteure. Je vous détaille le contenu de ce livre sur ma chaîne YouTube, c'est un « must-have » : <https://youtu.be/sw4OO4VhX5c>

Pour commander, il faut contacter Laurence Culine sur le courriel suivant : memento.rc@gmail.com, informez-la que vous venez de notre part.



Vous pouvez diffuser ce guide à qui vous le souhaitez, à partir du moment que vous ne le modifiez pas et que vous citez www.pharmaspecific.com

Pharmaspecific
www.pharmaspecific.com

Tous droits réservés - 2019