



COURS Recherche / Clinique

Édition 2019 du 4 au 7 avril

Grand-Bassam - Côte d'Ivoire



Bonnes Pratiques Cliniques

Raoul Moh
Irmine Ahyi
Babacar Sylla





Pourquoi et pour qui?

- Une formation destinée à tous les acteurs ou futurs acteurs d'une étude clinique, pour garantir :
 - la sécurité des patients ;
 - l'intégrité des données collectées ;
 - la qualité globale des études cliniques, conformément aux exigences des autorités de santé à travers le monde.
- Les principes enracinés dans les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) doivent guider l'équipe de recherche.



SOMMAIRE

- Historique, définitions et objectifs
- Principes des bonnes pratiques cliniques
- Responsabilités du promoteur
- Responsabilités du comité d'éthique
- Responsabilités de l'investigateur
- Documents essentiels
- Conclusion



Un peu d'histoire.....

- **1906 Etats-Unis: Pure Food and Drug Act** (1^{ère} loi protection consommateurs)
- **1930 Etats-Unis: Food and Drug Administration (FDA)**
- **1937: L'Elixir Sulfanilamide tue 107 personnes**
- **1947: Rédaction du Code de Nuremberg** (sur l'expérience humaine)
- **1961: Retrait du Thalidomide** (effet tératogène femmes enceintes)
- **1964: Déclaration d'Helsinki** (principes essentiels fondant l'éthique internationale de la recherche médicale)
- **1978** : Loi 78-17 relative à l'Informatique aux fichiers et aux libertés
- **1987: Publication** d'un avis sur les BPC aux promoteurs et aux investigateurs par l'agence du médicament (BO n°87-32 bis)



COURS Recherche / Clinique



Édition 2019 du 4 au 7 avril Grand-Bassam - Côte d'Ivoire

- **1988 : Loi Huriet-Sérusclat (n°88-1138)** : Transposition en Europe de la déclaration d'Helsinki (*protection des personnes*)
- **1990: Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH)**
- **2001 : Directive européenne 2001/20/CE** : Réglementation européenne pour les essais de médicaments
- **2004:** Loi n°2004-801 du 06 août 2004 relative à la protection de personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel (modification de la loi 78-17)
- **2004:** Loi n°2004-806 du 09 août 2004 relative à la politique de santé publique : Transposition en droit français de la directive 2001/20/CE. Révision globale du dispositif législatif français
- **2005:** Directive de la Commission Européenne
- **2006** : Relatif aux recherches biomédicales : modalités réglementaires applicable depuis le 27 août 2006 Décret du 26 avril 2006 - Décision du 24 novembre 2006 : règles des BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain





DEFINITIONS

- S'appliquent aux **recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain** conformément aux articles L.1121-1 et R. 1121-1 du code de la santé publique
- **Norme internationale** pour la **conception, la conduite, l'exécution, le suivi, l'évaluation, l'enregistrement, les analyses** et les **rapports** relatifs aux essais cliniques
- Ensemble d'**exigences de qualité** dans les domaines éthique et scientifique, **reconnues au plan international**, qui doivent être respectées
- Procure l'assurance que les données et les résultats publiés sont **fiables et exacts**, et que les **droits, l'intégrité et la confidentialité des personnes** participant à l'essai ont été protégés.



OBJECTIFS

- Assurer la protection des **droits**, de la **sécurité** et de la **protection des personnes** se prêtant aux recherches
- Assurer la **crédibilité** et la **confidentialité des données** à caractère personnel et des résultats des recherches
- Assurer la **qualité** et l'**authenticité** des données scientifiques
- Assurer le respect de l'**éthique**
- Préciser les **responsabilités respectives** du promoteur et de l'investigateur
- Assurer la mise en place d'un ensemble de **contrôles** adaptés pour le suivi de la recherche
- → Ces règles sont destinées aux **promoteurs**, aux **investigateurs** et à **toute personne appelée à collaborer** à des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.



SOMMAIRE

- Historiques, définitions et objectifs
- **Principes des bonnes pratiques cliniques**
- Responsabilités du promoteur
- Responsabilités du comité d'éthique
- Responsabilités de l'investigateur
- Documents essentiels
- Conclusion



Principes des bonnes pratiques cliniques

- **Principe 1:** l'étude doit être menée conformément à la **Déclaration d'Helsinki et en respect des BPC** et de toute exigence réglementaire qui pourrait s'appliquer.
- **Principe 2:** tout **risque et inconvénient prévisible pour le sujet** doit être mesuré **par rapport aux bénéfices** anticipés.
- **Principe 3:** les droits, la sécurité et le **bien-être des participants doit toujours avoir la priorité** sur les intérêts de la science et de la société.
- **Principe 4:** les informations non-cliniques et cliniques disponibles au sujet du médicament expérimental doivent être adéquates et **justifier l'étude**.
- **Principe 5:** la recherche doit être scientifiquement fondée et décrite dans un **protocole clair et détaillé**
- **Principe 6:** le protocole doit être **approuvé par le Comité d'éthique** de la recherche compétent.



Principes des bonnes pratiques cliniques

- **Principe 7:** la prise en charge médicale doit être réalisée par un **médecin qualifié**.
- **Principe 8:** les personnes impliquées dans la conduite d'études cliniques doivent avoir la **formation et l'expérience nécessaires** pour exécuter leurs tâches.
- **Principe 9:** chaque participant doit fournir librement son **consentement éclairé**.
- **Principe 10:** les informations doivent être **enregistrées en continu, gérées, et conservées** de manière à garantir la précision de leur archivage, de leur interprétation et de leur vérification.
- **Principe 11:** toutes les informations recueillies sont traitées, conservées d'une façon **strictement confidentielle**.
- **Principe 12:** les **médicaments expérimentaux** doivent être utilisés conformément au protocole approuvé.
- **Principe 13:** des **procédures** visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai doivent être mis en place avec l'accent sur la protection des participants et la fiabilité des résultats de l'essai.



SOMMAIRE

- Historiques, définitions et objectifs
- Principes des bonnes pratiques cliniques
- **Responsabilités du promoteur**
- Responsabilités du comité d'éthique
- Responsabilités de l'investigateur
- Documents essentiels
- Conclusion



Responsabilités du promoteur

- Mise en place et suivi d'un système de qualité : **POS** pour toutes les étapes de la réalisation de la recherche garantissant le respect des BPC et du protocole
- **Délégations** des fonctions :
 - Peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions à des organismes prestataires
 - Liste équipe projet
- **Convention** écrite et signée entre le promoteur, les CRO (Contract Research Organisation) et les investigateurs



Responsabilités du promoteur

- **Mise en œuvre** de la recherche
 - Conception – supervision- suivi-vérification des données- analyses statistiques -rédaction rapport
- **Rédaction du protocole**
 - Document daté, approuvé par le promoteur et par l'investigateur
 - Intégrant le cas échéant les modifications successives
 - Décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche



Responsabilités du promoteur

○ Sélection des **investigateurs** de l'étude

- Accord écrit (engagement de confidentialité, signature protocole....)
- Compétence professionnelle
- Moyens humains matériels et techniques
- Potentiel de recrutement
- Disponibilité nécessaire pour la conduite de l'étude

○ **Financement** de la recherche

- Validation, exécution, contrôle du budget
- Contractualise avec le fournisseur des médicaments ou s'assure de la disponibilité et de l'engagement des autorités sanitaires nationales
- Souscription d'un contrat d'assurance



Responsabilités du promoteur

- Obtention avant mise en application des protocoles et des amendements de l'**avis favorable des comités éthiques**, CNIL, autorités nationales....
- Évalue de façon continue la sécurité des patients → Surveillance des EIG...
- Validation du **rapport final**
 - Communication
 - Contribue à informer les différents comités éthiques et les centres



Responsabilités du promoteur

○ Médicaments expérimentaux

- En lien étroit avec le fabricant (Conditionnement, étiquetage, température de conservation, durée de stockage), importation, distribution
- Respect des exigences législatives et réglementaires
- Informe les parties concernées : investigateurs, pharmaciens, moniteurs...
- Mise en place d'une procédure de pharmacie (gestion de stockages..)
- S'assure que les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication ou l'importation
- Mise à disposition de la brochure investigateur du produit : document de référence pour analyser l'imputabilité ou pas d'un évènement indésirable au traitement de l'essai



Responsabilités du promoteur

- **Constitution d'un conseil scientifique (10 à 15 personnes: investigateurs, co-investigateurs, associations de patients, experts...)**
 - Se réunit avant le démarrage de l'essai, puis chaque fois que nécessaire (avec un minimum de 2 fois par an) sur convocation de son président
 - Examine les données globales en cours d'essai (état d'avancement de l'essai, indicateurs qualité, population de l'étude, critères d'efficacité et de tolérance....)
 - Prend les décisions concernant la bonne marche de l'essai (recrutements, sécurité, amendements, application décision CSI)



Responsabilités du promoteur

- **Constitution ou non d'un Comité Indépendant de Surveillance (3 à 5 personnes neutres: experts+++)**
 - Il est chargé de donner au CS un avis sur la conduite de l'essai (problèmes scientifiques, éthiques, tolérance)
 - Veille à la sécurité thérapeutique des personnes participant à l'essai. Il constitue une protection pour les malades traités.
 - Surveille le bon déroulement de l'essai et de proposer des solutions pour le rendre le plus "performant" et le plus éthique possible: **arrêt de l'essai, d'un bras, d'une stratégie**



Responsabilités du promoteur

○ **Monitoring**

■ 3 **objectifs** pour le monitoring :

- Vérifier les droits, la sécurité et la protection des personnes
- Que les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources
- Que la recherche est conduite conformément au Protocole, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur

○ **Archivage** des documents et des données relatifs à la recherche qui lui sont spécifiques



SOMMAIRE

- Historiques, définitions et objectifs
- Principes des bonnes pratiques cliniques
- Responsabilités du promoteur
- **Responsabilités du comité d'éthique**
- Responsabilités de l'investigateur
- Documents essentiels
- Conclusion



Responsabilités du comité d'éthique

- Les comités d'éthiques sont saisis par les chefs de projets pays.
- **L'essai ne peut débuter qu'après avis du comité** dans des délais précis, prévus dans son règlement intérieur
- Cet avis porte sur:
 - La pertinence du protocole soumis
 - Appréciation de la qualification de l'investigateur pour l'essai
 - L'adéquation des moyens dont il dispose
 - L'adéquation de l'objectif de l'essai, ses risques potentiels et les désagréments liés aux modalités prévues par le protocole
 - L'information destinée aux sujets, les modalités de recueil de consentement
 - L'existence d'une assurance
 - En cours d'essai le comité est saisi quand il y a des modifications significatives du protocole
 - Les correspondances entre le comité éthique et l'investigateur sont **toutes** conservés





SOMMAIRE

- Historiques, définitions et objectifs
- Principes des bonnes pratiques cliniques
- Responsabilités du promoteur
- Responsabilités du comité d'éthique
- **Responsabilités de l'investigateur**
- Documents essentiels
- Conclusion



Responsabilités de l'investigateur

- **Investigateurs** : La ou les personnes qui **veille(nt)** à la bonne réalisation de la recherche sur un **lieu (site investigateur)**

Il est en général le responsable du site (mais il peut déléguer)

- **Compétences et obligations** :

- ✓ L'investigateur Principal fournit un CV à jour, daté et signé.
- ✓ **Qualifié** (médecin en exercice déclaré au Conseil de l'Ordre)
- ✓ **Formé** (au produit et au protocole)
- ✓ **Compétent** (règlementation et BPC)
- ✓ **Responsable** (du suivi de la recherche)



Responsabilités de l'investigateur

○ Adéquation des ressources

- Liste fixant les fonctions respectives des différents membres de l'équipe → **délégation de tâches**
- Chaque collaborateur établit un **CV daté, signé** et à jour.
- Veille à ce que les collaborateurs aient la **compétence appropriée** pour ces fonctions
- Dispose de personnel compétent en **nombre suffisant** et de conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche
- **Potentiel patient:** Montre la possibilité de recruter dans les délais prévus le nombre de personnes pour lequel il s'engage
- Dispose de suffisamment de **temps**
- S'assure que les personnes se prêtant à la recherche ne participent pas déjà à une autre recherche



Responsabilités de l'investigateur

- **Obtention du consentement éclairé des personnes participant à l'étude**
 - **Avant la réalisation de tout acte lié à la recherche**
 - **Consentement: Manifestation libre, éclairée et écrite de la volonté d'une personne...après que lui a été délivrée l'information...Notice d'information**
 - **Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion**
 - **Temps** de lecture , de réflexion et de questions laissé aux patients
 - **Triplicate (ou duplicate) : 1 patient, 1 investigateur, 1 promoteur**
- **Les enfants?**
 - **< 7 ans: consentement des parents**
 - **De 7 à la majorité: assentiment + consentement des parents (un des parents dans le cas du VIH)**
- **En situation d'urgence?**
 - **Représentant légal**
 - **Exemple essai Favipiravir EBOLA: recueilli par 2 conseillers communautaires et signé par eux**



La notice d'information

La recherche en cours

Objectifs de l'étude

Le médicament à l'étude

La randomisation

Les procédures

Les responsabilités du patient

Les aspects expérimentaux

Les risques potentiels

Les alternatives thérapeutiques

La prise en charge des frais

La participation volontaire

La liberté d'arrêter l'essai

L'accès au dossier médical

La confidentialité

Les informations nouvelles

Les personnes à contacter

La possibilité de retrait

La durée de l'essai

Le nombre de patients impliqués



Responsabilités de l'investigateur

○ **Respect du protocole de l'étude**

- Signature de l'engagement de responsabilité
- Signature de l'accord de confidentialité
- N'effectue aucun changement dans la conduite de l'essai
- Justifie et document toute déviation

○ **Prise en charge médicale des personnes participants à l'étude**

- Soins médicaux et suivi appropriés, en cas d'EI lié à la recherche
- Examen médical adapté à la recherche et résultats communiqués à la personne
- En cas de retrait de consentement, l'investigateur s'efforce d'en déterminer les raisons dans le respect du choix de la personne





Responsabilités de l'investigateur

- **Responsable des médicaments expérimentaux sur site**
 - Réception, Distribution et dispensation
 - Conditions de stockage (dans un espace dédié): les lots intacts doivent être séparés des lots utilisés ou retournés.
 - Inventaire : stock, dispensation,



Responsabilités de l'investigateur

○ Déclaration des Evènements Indésirable Graves (EIG)

- Décès , Menace vitale immédiate , Invalidité ou incapacité , Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation , Evènement médical important selon l'investigateur, Evènement clinique ou biologique de grade 4,
- Notification de l'EIG dès la prise de connaissance (dans les 24h) → **déclaration initiale**
- Compléments d'informations en continu jusqu'à la clôture de l'évènement → **déclaration complémentaire**



SOMMAIRE

- Historiques, définitions et objectifs
- Principes des bonnes pratiques cliniques
- Responsabilités du promoteur
- Responsabilités du comité d'éthique
- Responsabilités de l'investigateur
- **Documents essentiels**
- Conclusion



DOCUMENTS ESSENTIELS

- **Base documentaire** lors d'un audit ou d'une inspection
 - Le dossier permanent de la recherche doit être établi dès le début de la recherche : Accessible à certains acteurs (**Trial Master File/ Classeur Coordination**) et dans les centres (**Dossiers centres/ Classeurs Investigateurs**)
 - Vérifiés avant la Clôture de l'essai et tout au long des visites de monitoring (mise à jour)
 - L'Investigateur, le Promoteur et tous les responsables des sites investigateurs prennent toute mesure nécessaire pour **empêcher la destruction** accidentelle ou prématurée des documents ou données
 - Conservés de manière à pouvoir être **rapidement mis à disposition**
 - Toute **modification** des enregistrements doit pouvoir être **tracée**



CONCLUSION

- Droits, intégrité et confidentialité des personnes participant à l'essai protégés
- Données et résultats publiés **fiables et exacts**



Qq sites formation BPC en ligne

- www.citiprogram.org
- www.wwarn.org/fr/outils-et-ressources/la-boite-outils-wwarn/cours-en-ligne
- <https://gcp.nidatraining.org>
- www.pdexternal-roche.com/story.html
- <https://crc.hug-ge.ch/enseignement/cours-bonnes-pratiques-des-essais-cliniques>