GIRCI EST

La recherche clinique paramédicale et en soins infirmiers

FICHE TECHNIQUE n°5

Comment réaliser son projet

girci est
Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation

De l'idée de recherche à la publication

1

La conception, l'appui méthodologique

- Réflexion, état de l'art
- Rédaction du protocole, estimation du budget
- Présentation du dossier à un appel d'offre

2

Les appels à projets, recherche de financement

- Réponse, calendrier, format spécifique
- L'instruction
- La décision

3

Enregistrement réglementaire et mise en place

- Promotion
- Autorisations des autorités compétentes
- Définitions des circuits pour la réalisation de l'étude

4

Réalisation, suivi, évaluation

Vous êtes ici

5

Valorisation des résultats

- Analyse des données après gel de base
- Rapport de fin d'étude
- Communications et publications

Unité méthodologique

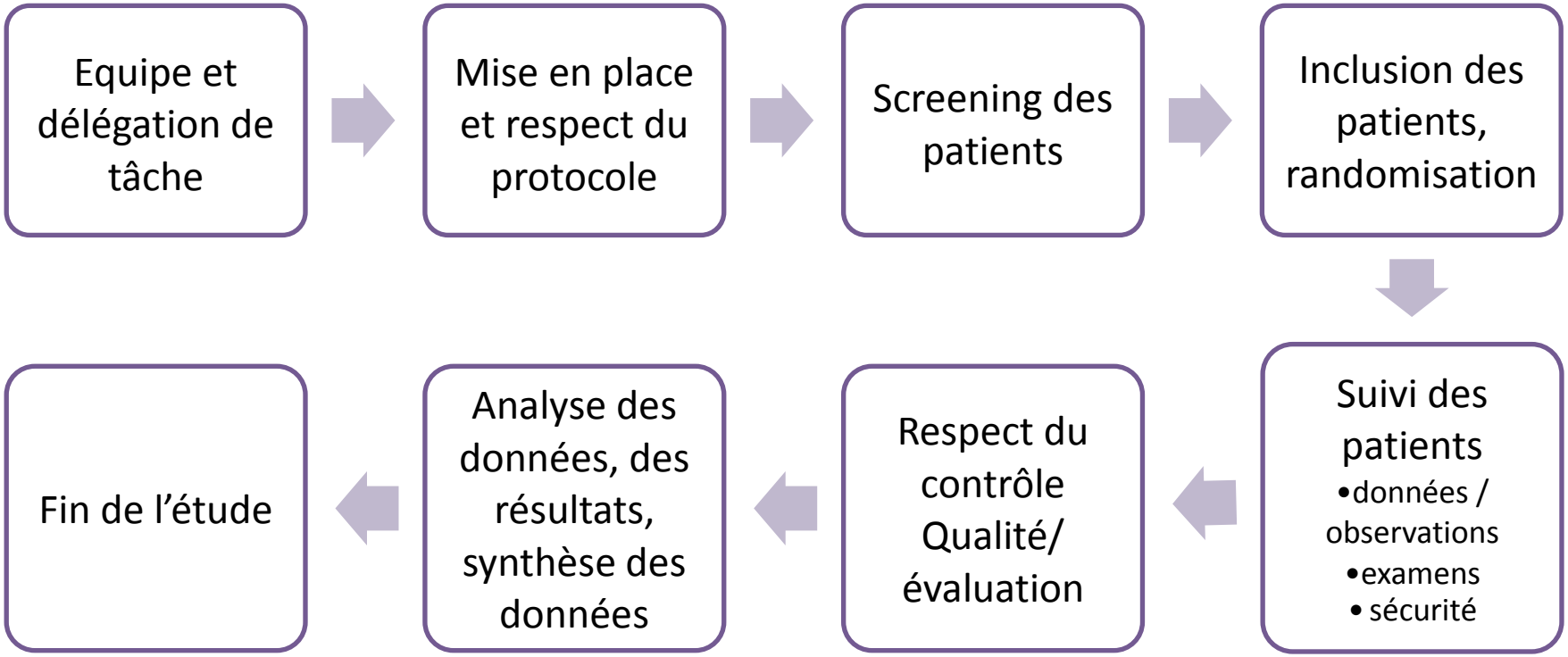
DRCI

Équipe d'investigation

Biostatisticiens / DRCI

La conduite d'une étude

Réaliser son projet en quelques étapes



Etape 1 : L'équipe d'investigation

Les personnes pouvant constituer l'équipe d'investigation :

Médecin, infirmière, autre professionnel paramédical - Secrétaire - Technicien d'étude clinique - Infirmière de recherche clinique

Délégation de tâches

Il est essentiel qu'un investigateur s'entoure d'une équipe afin de pouvoir réaliser un essai dans les contraintes de son activité quotidienne.

L'investigateur principal reste responsable de l'étude et de l'équipe

Il peut déléguer un certain nombre de tâches à d'autres personnes (dans le respect des contraintes liées aux statuts/ BPC) qui seront notifiées par écrit.

L'investigateur s'assure de la disponibilité et des compétences de chaque membre de l'équipe dans la réalisation des tâches qui leur sont déléguées.

L'Equipe d'investigation est formée au protocole, au traitement à l'essai le cas échéant, au remplissage du CRF (@ ou papier)

Etape 1 :
L'équipe d'investigation

Le promoteur peut mettre à disposition des moyens d'aide à l'investigation, notamment des techniciens d'étude clinique (TEC)

Tâches en relation avec le promoteur pouvant être déléguées

- Corrections non médicales avec l 'ARC du Promoteur
- Gestions des RDVs promoteur / centre investigateur (monitoring)
- Gestion des tâches administratives : classement / archivage

Tâches en relation avec les patients pouvant être déléguées selon les compétences de chacun, dans le respect des BPC

- Information sur les procédures de l'essai et le déroulement des visites
- Gestion de planning / relances téléphoniques des patients
- Dispensation des traitements / comptabilité des retours / relation avec la pharmacie
- Examens types : ECG / prélèvements / pouls / tension / poids
- Saisie des données dans le CRF

Etape 2 :
La mise en Place

Mise en place de l'essai dans le centre investigateur

- Amener un centre sélectionné à pouvoir inclure des patients
- S'assurer que les processus sont conformes pour une réalisation de l'essai dans les meilleures conditions
- **Ne peut avoir lieu qu'après** :
  - l'obtention des autorisations administratives (ANSM, CPP, etc.) ;
  - les signatures de la convention hospitalière
- Les **produits de l'essai sont envoyés** (obligatoirement) à la pharmacie de l'établissement lorsque l'étude se déroule dans un établissement de soins

Concerne l'ensemble de l'équipe d'investigation et intervenants du centre investigateur

Etape 2 :
Le respect du protocole

Un investigateur s'engage à :

- Respecter les procédures d'information des patients et d'obtention du consentement
- Respecter les critères d'inclusion / exclusion (sans interprétation)
- Respecter les procédures et les délais de déclarations au promoteur de tous les événements indésirables qu'ils soient jugés reliés ou non au produit et/ou à l'étude
- Déclarer au promoteur les événements indésirables graves dans les 24H suivant leur connaissance et suivre ces événements (*examens complémentaires – transmissions de la documentation ad'hoc*)
- Respecter le calendrier et le calendrier des visites, des examens spécifiques ou non
- Respecter les consignes concernant la gestion et l'attribution des traitements de l'étude

Son équipe est sous sa responsabilité.

Etape 3 :
Le screening des patients

Identification des patients potentiels correspondant aux critères du protocole :
Réalisé à partir du dossier médical et après vérification rigoureuse des critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude.

Connaître parfaitement les critères de sélection

Pathologies chroniques	Pathologies aigues
•Mettre en place une méthode proactive de recrutement par une recherche dans les bases de données de l'établissement, la file active du service, les dossiers médicaux , les staffs du service	•Recruter au « fil de l'eau » mais avec identification d'une stratégie permettant d'avoir accès aux patients présentant la pathologie ciblée par l'essai •Collaborer avec les interlocuteurs les plus susceptibles de fournir des renseignements sur des patients potentiels

Etape 3 :
Le screening des patients

Comment **optimiser** le screening ?

QUI ?

L'investigateur

- sélectionne les patients

L'IRC / le TEC

- aide l'investigateur dans l'identification des patients éligibles

Etape 3 :
Le screening des patients

Comment **optimiser** le screening ?

INFORMER

Le personnel médical

- Diaporama de présentation de la recherche (au cours des staffs du service par exemple)
- Affiches avec les critères d'inclusion / non inclusion
- Plaquettes mémentos

Le personnel paramédical du service

- Affiches des différents circuits (patients, prélèvements)
- Calendrier et déroulement de la recherche
- Plaquettes mémentos

Les patients éventuellement

- Affiches dans les salles d'attente

Etape 4 : La participation des patients

Du ressort de l'investigateur

- Obtention d'un accord de principe de participation à l'étude
- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude
- Vérification de l'affiliation à un régime de sécurité sociale
- **Information préalable** du patient par l'investigateur: présentation détaillée du protocole d'après le document d'information
- Signature de l'attestation de consentement (après un délai de réflexion si nécessaire) par le patient et l'investigateur qui délivre l'information
  - Le document d'information et l'attestation de consentement sont conservés par l'investigateur, une copie est remise au patient
- Inscription du patient dans le fichier national
- Examen médical préalable à la recherche pour chaque participant

Etape 4 :
L'information à transmettre

Information préalable : nécessité de compréhension pour une relation transparente avec le patient

- L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles (effets indésirables, examens complémentaires), y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- Le produit à l'essai le cas échéant ;
- Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ;
- Les droits du patient :
    - Son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment ;
    - Son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu'il détient
    - Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national ;

Etape 4 :
L'information à transmettre

- L'avis du comité de protection de personnes et l'autorisation de l'Autorité Compétente

- A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

- A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information.

Etape 4 :
Le consentement

Consentement recueilli par l'investigateur ou un médecin qui le représente

Consentement donné par le patient, obligatoire avant toute procédure

- **Libre** : aucune forme de contraintes ou pression de quelque nature que ce soit
- **Éclairé** : information préalable par le médecin investigateur destinée à éclairer le consentement du patient en lui permettant de prendre sa décision à savoir accepter ou refuser la recherche en pleine connaissance de cause
- **Exprès :** caractère explicite, manifesté par le patient
- **Écrit en général :** formalisation dans un document ou **oral selon le type d'étude**

Etape 4 :
L'inclusion des patients

Consentement signé : le patient est inclus dans le protocole

- pour le début des actes liés à la recherche
- pour le début de surveillance des évènements liés à la recherche (EI / EIG)
- le patient est **assuré** par l'assurance contractée par le promoteur pour l'étude

Etape 4 :
La randomisation

La randomisation* se fait obligatoirement après l'inclusion.

*(*Uniquement pour les études dites « randomisées »)*

L'investigateur suit les procédures de randomisation définies par le promoteur.

Randomisation (ou tirage au sort): Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon **aléatoire**

- en vue de **réduire les biais** dans la réalisation de la recherche
- en ayant des **groupes homogènes**

Type de randomisation

- En aveugle (simple, *Double aveugle : ni le patient, ni le médecin investigateur ne sont informés du groupe dans lequel le patient a été inclus)*
- En ouvert

Etape 4 : La randomisation

Les outils de la randomisation

Le choix de l'outil est fonction de l'étude et de ses spécificités

Par téléphone (serveur vocal, ex : IVRS)

Par internet (ex : IWRS - @-room)

Par fax

Médicaments préparés à la pharmacie selon liste

Enveloppes de randomisation (avec liste de randomisation, dans le service, opaques, scellées, numérotées)

Etape 5 : Le suivi

Réalisation de l'étude et suivi des patients

Prise en charge et suivi médical du patient

- classique par rapport à la pathologie
- spécifique au protocole : notification immédiate des EIG et faits nouveaux au promoteur

Le recueil des données

- l'ensemble des éléments concernant les patients inclus dans l'essai doit être documenté de la manière la plus exhaustive possible afin de respecter les principes des Bonnes Pratiques Cliniques, y compris les éléments de sécurité (EI)
- les données sont recueillies dans un cahier d'observation CRF (@ ou papier) à partir du dossier source

Les examens spécifiques et standards

- doivent être réalisés et documentés conformément aux prérequis du protocole et dans les délais impartis
- tous les actes liés à la recherche doivent être réalisés (dosage biologiques supplémentaires, envoi des échantillons, mise en sérothèque, …)
- toutes les visites doivent être réalisées

Etape 5 : Les outils de suivi

Les outils pour le suivi des patients

Ne pas oublier de :

- Programmer les examens
- Gérer les prélèvements
- Collaborer avec la pharmacie pour la dispensation des traitements
- Anticiper le transport des patients
- Informer le personnel du service

Fiche descriptive des visites

Fiche d'organisation de la logistique / des circuits complémentaires (biologies, imagerie, liens pharmacie….)

Tableau de suivi des patients (dates de visites/ examens /détail des biologies… → alertes

Etape 5:
La sécurité

Les patients inclus dans une étude, doivent être surveillés par les investigateurs de manière encore plus précise que dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique classique :

- afin de protéger au mieux leur intégrité physique
- afin de permettre d'établir un profil de tolérance le plus précis possible du médicament étudié, ou de la nouvelle stratégie thérapeutique

L'investigateur à l'obligation de reporter tous les Évènements Indésirables (EI) que présente un patient inclus dans l'étude (depuis la signature de l'attestation de consentement)

Certains événements particuliers (Appelés **événements indésirables graves** suivant la définition réglementaire) sont à déclarer au Promoteur

- Dès la prise de connaissance par l'investigateur
- Sont transmis par le Promoteur aux autorités dans des délais impartis.

Définition De l'Evénement Indésirable = *Toute manifestation nocive et non voulue, subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée aux médicaments de l'essai et quelle que soit la cause de cette manifestation.*

Etape 6 : Le monitoring

Le suivi de l'essai et le contrôle de qualité dans les centres est réalisé par une personne habilitée par le Promoteur : **l'attaché de recherche clinique (ARC).** Il vérifie le bon déroulement et l'avancement de l'essai clinique dans les centres.

L'ARC est astreint au secret professionnel et il peut à ce titre consulter les dossiers médicaux des patients participants et ayant consenti.

L'ARC lors de visites régulières, vérifie notamment :

- que **les données cliniques** recueillies respectent le protocole et ses amendements, les procédures du promoteur, les BPC et les obligations réglementaires en vigueur
- que les **données saisies** dans le CRF sont complètes, exactes, vérifiables et cohérentes par rapport aux données sources (issues du dossier médical)

les droits et le bien être des patients sont respectés : **existence et conformité des consentements, respect du bras de randomisation, dispensation des traitements, EI déclarés**

- que les examens demandés sont réalisés conformément aux requis du protocole

- Préparer les visites en amont : consentements, CRF, dossiers médicaux, classeur investigateur, mise à jour des fiches de délégations de fonction, la liste de patients inclus…)
- Etre disponible pour l'ARC et le monitoring

Etape 6 : Le monitoring

Peuvent être mises en évidence

Déviations au protocole

- ex : EIG non notifiés

+

Données erronées/ erreurs de transcription / dossier source

- données illisibles
- données manquantes

=

Les corrections sur le CRF se font avec l'investigateur ou une personne habilitée

Les données recueillies sont ensuite analysées et vérifiées et des demandes de corrections ultérieures sont émises (queries)

Etape 6 : Les contrôles

Audit à la demande du promoteur

Examen indépendant et méthodique des activités et des documents relatifs à la recherche en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette recherche ont été réalisées, si les données ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, de procédures opératoires standardisées (POS), des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur

Inspection des autorités de santé

Contrôle officiel par les autorités compétentes des documents, des locaux et matériels, des enregistrements et de toutes les autres ressources considérées par ces autorités comme étant en rapport avec la recherche (Ex : ANSM, CNIL)

Le contrôle de la conformité aux BPC est effectué par des médecins et pharmaciens, inspecteurs de la santé. Il peut être déclenché soit de façon aléatoire, soit pour des motifs liés aux différents intervenants, soit pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même.

Etape 6 : L'évaluation

Evaluation de l'avancement de l'étude par les financeurs

Le suivi administratif, scientifique et financier peut être réalisé par les tutelles ou financeurs selon des modalités et calendriers propres. Vous aurez à transmettre les données de suivi au promoteur.

Exemple : suivi des projets financés par la DGOS (PHRC, PHRIP…)

Le suivi s'appuie sur un découpage en phases qui conditionne le financement adapté à l'avancement de la recherche, fondé sur la production d'éléments par le promoteur à chaque phase.

Phase 1 : instruction du projet de recherche
Phase 2 et 3 : période d'inclusion ou de recueil de données
Phase 4 : analyse des données
Phase 5: rapports scientifiques techniques, publications

Etape 7 :
L'analyse des données

Des prérequis avant de clôturer la recherche et analyser les données

- Les inclusions et le suivi des personnes incluses sont terminés
- Le plan d'analyse statistique est validé (en accord avec les statisticiens)
- Toutes les données recueillies doivent être validées par le promoteur en vue du gel de base de données et analyse

Analyse des données → Répondre ou non à la question posée

Etape 8 :
La fin de la recherche

Lorsque l'essai est terminé, après le gel de base, le Promoteur procède à **la « clôture » de l'étude** dans le centre investigateur :

- **Clôturer les activités** de la recherche sur le site
- **Vérifier** l'ensemble **des Documents Essentiels de la recherche**
- Procéder au retour ou destruction des traitements et du matériel non utilisés
- **Préparer l'archivage** des dossiers de l'essai chez l'Investigateur *(minimum 15 ans après la clôture mais la durée diffère selon la nature et la sensibilité des Produits)*

Le Promoteur et l'investigateur coordonnateur rédigent le rapport d'étude clinique = document analysant, résumant et discutant l'ensemble des résultats de l'essai

L'investigateur informe les participants des résultats globaux de l'étude

Le Promoteur transmet les résultats de l'étude aux autorités et informe tous les investigateurs des résultats globaux de la recherche.

Etape 8 :
La valorisation des résultats

Valorisation de la recherche et des résultats

- Bilan des inclusions, des actes, des visites, des monitorings...
- Facturation définitive au promoteur
- Participation à la rédaction d'un article scientifique
  - Penser à citer les financeurs !
- Communication scientifique : congrès, colloque
- …

Lexique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC : Attaché de recherche clinique
BPC : Bonnes pratiques cliniques
CNIL : Commission nationale Informatique et Libertés
CPP : Comité de protection des personnes
CRF : Case report form
DGOS : Direction générale de l'offre de soins
DRCI : Délégation recherche clinique et innovation
EIG : Evénement indésirable grave
IVRS : Interactive voice response system
IWRS : Interactive web response system
POS : Procédure opératoire standard
TEC : Technicien d'études cliniques