

SOPAV1.2 : LES ACTEURS DE L'ESSAI CLINIQUE

Rédaction : J. Chabert

Révision : J. Chabert 08/2010

Approuvé par : J. Desmeules

Signature



Version : GeV5

Date : 23/08/2010

1. Introduction

La réalisation d'une étude clinique est une tâche complexe, multidisciplinaire, de relativement longue haleine, et non dénuée de risques, qu'il s'agisse de résultats invalides, d'accidents médicaux, ou encore de conflits d'intérêts touchant les intervenants. Mettant en jeu des collaborateurs d'horizons divers, dont aucun ne réunit à lui seul toutes les compétences nécessaires, elle nécessite un travail d'équipe. De plus, les différentes personnes impliquées entrent en jeu à des moments différents, et ont également d'autres charges (autres projets, activités cliniques et d'enseignement). Un projet d'étude requiert donc un haut degré d'organisation et de coordination, si l'on veut qu'il porte ses fruits. En effet, il y a tout lieu de craindre qu'une organisation floue ne soit dommageable à la qualité de la recherche, compromette la réalisation des buts et augmente le risque d'issues défavorables.

2. But

Ce document vise à préciser les compétences requises et les responsabilités des acteurs d'un essai clinique.

3. Responsabilités

- Le **promoteur** est une personne, une compagnie pharmaceutique, une institution ou une organisation qui prend la responsabilité d'initier, de gérer ? et de financer un essai clinique (ICH E6).

Le promoteur est le propriétaire légal des données récoltées dans le cadre de l'essai clinique.

Les responsabilités du promoteur portent entre autres sur :

- le choix d'investigateurs et de collaborateurs qualifiés et la répartition des responsabilités liées à l'essai qui doivent être définies avant d'entreprendre un essai
- la rédaction du protocole, des documents officiels, des rapports et des publications qui en découlent
- la mise en œuvre de procédures d'assurance et de contrôle qualité : mise en place des systèmes de procédures permettant d'assurer la qualité de chaque aspect de l'essai (SOPs, monitoring), y compris celle de la qualité des données
- le maintien d'une documentation complète et adéquate regroupée dans le Trial Master File (cf. SOPAV1.5)
- la demande d'autorisation de l'essai clinique aux autorités d'enregistrement (Swissmedic)
- la mise en place d'un Data Safety Monitoring Board (DSMB) si nécessaire
- la création et la mise à jour annuelle de la brochure d'investigateur
- l'approvisionnement, le stockage, la conservation et la destruction des médicaments à l'étude

- le financement de l'étude et le cas échéant la rémunération des sujets et des investigateurs participant à l'essai clinique qui doit être conforme aux exigences réglementaires applicables.
 - la prise en charge d'éventuels dommages subis par les sujets de recherche dans le cadre de l'essai clinique, par exemple par le biais d'une assurance souscrite spécifiquement pour l'étude et couvrant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de l'investigateur
 - la communication aux investigateurs et aux autorités d'enregistrement de toute modification du protocole, de tout événement indésirable grave, de tout fait nouveau de sécurité concernant le produit à l'étude, de l'interruption prématurée ou de la fin de l'étude
 - l'accès direct à tous les lieux où se déroulent l'essai, aux données source afin que les organismes de réglementation puissent procéder aux inspections requises
 - la rédaction et la remise aux autorités réglementaires du rapport d'étude clinique
- **L'investigateur** conduit l'essai clinique. Selon la loi (OClin art 8), est habilité à réaliser des essais cliniques à titre d'investigateur « quiconque est médecin et habilité à exercer cette profession, et quiconque justifie d'une formation ou d'une expérience suffisante en matière de bonnes pratiques des essais cliniques ». Les investigateurs doivent faire état de leurs qualifications dans un curriculum vitae à jour laissé à disposition du comité d'éthique ou des organismes de réglementation et dans le Trial Master File. Depuis janvier 2010, les investigateurs doivent fournir la preuve de leur formation aux bonnes pratiques des essais cliniques par le biais d'une attestation de participation à un cours accrédité par Swissmedic, si leur CV ne les dispense pas de la participation à une telle formation (par exemple par une expérience suffisante à des projets de recherche clinique au cours desquels ils ont pu recevoir une formation, organisée par un promoteur industriel). En revanche cela est laissé à l'appréciation du président du Comité d'Ethique et des reviewers médicaux de Swissmedic.

Les responsabilités de l'investigateur sont les suivantes :

- o il a la responsabilité de toutes les décisions médicales prises pour l'étude et il assure la supervision globale du projet
- o il veille à ce que l'essai clinique soit valide scientifiquement et soit décrit dans un protocole clair et détaillé. Il atteste de son approbation du protocole par une signature
- o il communique avec le Comité d'Ethique tout au long de l'étude : soumission et demande d'approbation du protocole d'étude, de tout changement de celui-ci, annonce de tous les événements indésirables graves, annonce de la fin ou de l'interruption de l'essai
- o il s'assure que des soins adéquats sont fournis aux sujets de recherche, pendant et après leur participation à l'étude, notamment pour tout effet indésirable
- o il s'assure de la protection des sujets et de l'indemnisation des participants à l'étude en cas de dommage survenant durant l'étude et en lien avec celle-ci

- il explique à chaque sujet le but de l'étude, les risques et avantages potentiels. Il est chargé d'obtenir l'accord écrit et éclairé des sujets avant leur entrée dans l'étude (cf. SOPAV 1.4)
 - il s'assure périodiquement que les instructions sont suivies correctement (comédications interdites...).
 - il informe le médecin de famille du sujet de recherche de la participation de ce dernier à l'étude, s'il est d'accord
 - il suit les règles de Bonnes Pratiques des Essais Cliniques et le protocole qui a préalablement reçu l'accord du Comité d'Ethique.
 - il est au courant de la réglementation et des SOPs qui s'appliquent à ses activités
 - il relève et évalue systématiquement les événements indésirables, il les communique au promoteur et au Comité d'Ethique selon les procédures
 - il veille à avoir suffisamment de temps pour mener l'étude à bien
 - il recrute le nombre de volontaires nécessaires dans la période de recrutement convenue
 - il est familier avec l'emploi approprié du produit étudié et de sa sécurité d'utilisation comme décrit dans le protocole, et avec les différentes techniques couramment utilisées dans l'Unité
 - il s'assure que la livraison, le stockage, la distribution et la comptabilisation du produit étudié sont faites correctement, si possible par un pharmacien. Il s'assure de la manipulation correcte du code de randomisation
 - il est responsable de la mise en place d'une équipe formée et en nombre suffisant pour la durée prévue de l'étude
 - il délègue les fonctions requises par l'étude aux divers collaborateurs et s'assure que les personnes qualifiées à qui il délègue des tâches sont toutes correctement informées sur le protocole, le produit étudié, leurs tâches et leurs fonctions respectives dans l'étude
 - il permet et facilite le monitoring et les éventuels audit et inspection par les autorités réglementaires
 - il s'assure que toutes les données obtenues pendant l'essai sont enregistrées, manipulées et archivées de façon à permettre l'interprétation et les vérifications
 - il veille à l'archivage correct des données d'étude
- Dans le cas où une équipe d'investigateurs travaille en collaboration sur un même site, l'**investigateur principal** est le médecin qui assume la responsabilité de la réalisation de l'étude pour le site concerné. Les autres investigateurs sont alors des co-investigateurs.
 - Le **co-investigateur** (subinvestigator en anglais), est un membre de l'équipe chargé de réaliser l'essai clinique, désigné et supervisé par l'investigateur principal et dont le rôle consiste à exécuter les procédures spécifiques liées à l'essai. Selon l'ICH, le co-investigateur peut être un non médecin (pharmacien, chercheur universitaire, etc...), mais selon OClin art8, l'investigateur est forcément un médecin. C'est en général un co-investigateur qui est en charge de l'étude et intervient en première ligne dans les tâches requises par l'étude, sous la responsabilité de l'investigateur principal.

Selon le guideline approuvé par divers organismes officiels dont l'AGEK (Communauté de travail des commissions d'éthique cantonales), l'ASSM (Académie suisse des sciences médicales), et Swissmedic, les formations destinées aux investigateurs sont classées en 3 catégories en fonction du degré d'implication de l'investigateur dans l'essai clinique : co-investigateur, investigateur et investigateur-promoteur. Il est à noter que dans ce dernier cas **l'investigateur est aussi le promoteur de l'étude et il endosse les responsabilités de l'un et de l'autre.**

- **L'attaché de recherche clinique** (ARC) doit avoir reçu une formation spécialisée approfondie aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques. Il doit connaître la documentation de l'étude, les SOPs et la réglementation locale. Il est responsable de la bonne application du protocole et du respect des règles éthiques, scientifiques et des Bonnes Pratiques des Essais Cliniques. Il assure souvent le lien entre le promoteur et l'investigateur et peut exercer le rôle de **moniteur** (cf. SOPPD2.5) : il est alors en charge du monitoring, activité de contrôle-qualité systématique de l'essai clinique
- **L'infirmière de recherche** apporte ses compétences métiers lors du déroulement de l'étude, et reporte les données correspondantes dans les CRFs, elle s'assure de la sécurité des patients et suit les protocoles selon les règles des Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.
- **Autres collaborateurs** : un soutien pour différents aspects techniques de l'étude est apporté par d'autres collaborateurs, dont le rôle est de se charger de certaines tâches déléguées par l'investigateur dans un domaine délimité requérant des compétences particulières :
 - Le **pharmacien** : fabrication, conditionnement, gestion et destruction des médicaments de l'étude, randomisation (cf. SOPAV1.14)
 - Le **data manager** : conception du CRF, saisie des données, gestion et gel de la base de données
 - Le **statisticien** : méthodologie, calcul du nombre de patients, plan d'analyse statistique, analyse statistique
 - Un **pharmacologue** peut participer à titre indépendant à la constitution d'un Data Safety Monitoring Board (DSMB cf. SOPAV1.7).

Références :

- *International Conference on Harmonisation (ICH E6)*
(<http://www.ich.org>) (suivre Publications, Guidelines, Efficacy Topics, E6)
- *Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (Etat au 1er avril 2010)*
(<http://www.admin.ch/ch/fr/rs/8/812.214.2.fr.pdf>)
- *Swissmedic (Exigences posées en matière de formation des co-investigateurs, des investigateurs principaux et des investigateurs-promoteurs pour les essais cliniques de produits thérapeutiques)*
(<http://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00089/01100/index.html?lang=fr>)