

Manuel de bonnes pratiques professionnelles des centres d'investigation clinique

Catherine Cornu^{1*}, Clémence Camberlein^{2*}, Christine Binquet³, Carine Robert⁴, Céline Vigouroux¹, Caroline Bouyssou⁵, Alexandra Felin³, Marie-Françoise Dupont-Mordelet⁶, Annabelle Saily⁷, Christine Kubiak⁸, Géraldine Poli⁹, Sonia Gueguen⁹, Charlène Duchesne², Stéphanie Ploix¹⁰ et Claire Thalamas¹¹

- 1 Inserm, CIC201, Lyon, France ; CHU Lyon, Service de Pharmacologie Clinique, Lyon, France ; Université Lyon, UMR 5558, Lyon, France
- 2 CIC 0004, Inserm, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France
- 3 Inserm, CIE1, Dijon, France ; CHRU Dijon, Centre d'Investigation Clinique - Épidémiologie Clinique/Essais Cliniques, Dijon, France ; Université de Bourgogne, Dijon, France
- 4 CIC P0901, Inserm, Hôpital Cochin, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France ; Unité de Recherche Clinique Cochin Necker, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France
- 5 Inserm, CIC-EC7, Bordeaux, France
- 6 Inserm CIC-P, CHU de Rennes, Rennes, France
- 7 Inserm CIC-P, Centre de Ressources Biologiques, CHRU de Lille, Lille, France
- 8 Inserm, ECRIN (European clinical Research Infrastructures Networks), Paris, France
- 9 Inserm, Institut de Santé Publique, Pôle Recherche Clinique, Paris, France
- 10 Inserm, U1015, CICBT507, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
- 11 Inserm, CIC 9302 Toulouse ; CHU Toulouse, Service de pharmacologie médicale et clinique, Toulouse, France

Texte reçu le 27 septembre 2011 ; accepté le 21 octobre 2011

Mots clés :

investigation clinique ;
recherche clinique ;
bonnes pratiques ;
démarche qualité

Résumé – Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures de recherche clinique académiques appartenant à un réseau national, coordonné par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), comportant des groupes de travail et des réseaux thématiques. Le groupe « Harmonisation des procédures des CIC » (HPCIC) a élaboré un manuel de bonnes pratiques professionnelles, présenté dans cet article.

Le manuel a été élaboré par consensus, relu par les coordonnateurs des CIC, des experts externes, et validé par des représentants des deux tutelles Inserm et DGOS. Le manuel de bonnes pratiques professionnelles des CIC est un guide, structuré en 2 parties : une première partie abordant la gestion générale d'une structure CIC (commune à l'ensemble des CIC), et une deuxième partie traitant de la partie opérationnelle, des activités-métier gérées par les CIC : la gestion d'études cliniques (fonctions de coordination d'études, investigation clinique, gestion des données, analyse statistique, et valorisation). Le manuel est mis à disposition des CIC, et de toute structure académique qui souhaiterait l'utiliser. Il servira de base à des auto-évaluations, audits croisés entre les CIC puis externes des CIC. Cette démarche reflète une volonté d'harmoniser les pratiques et procédures des CIC au niveau national, afin de garantir une qualité optimale dans la réalisation des études.

Keywords:

clinical investigation;
clinical research;
good practices;
quality approach

Abstract – A Manual of Good Professional Practices for the Clinical Investigation Centres. Clinical Investigation Centres (CICs) are academic organisations for performing clinical studies. They are a part of a national network which is co-ordinated by French national institute for health and medical research (Inserm), and the head office of healthcare provision (DGOS). There are working groups and specialised networks within the overall CIC network. The Harmonisation of CIC Procedures (HPCIC) group wrote a manual of good professional practices for clinical research. This manual is described here. This manual was written by consensus. It was approved by the coordinators of all CICs, external experts, and validated by representatives of both Inserm and the General directorate of healthcare provision (DGOS). The CIC Good Professional Practices manual is a guide divided into two sections. The first section covers the general management of a CIC (common to all CICs). The second section covers the core activities of CICs, running clinical studies (clinical study coordination, clinical investigation, data management, statistical analysis, valorisation). This manual is available for all CICs and any other clinical research organisations. It will serve as a basis for CIC self-quality evaluation, audits between CICs, and external audits. This manual shows how much the CICs want to standardise practices and procedures nationwide to offer their partners the best quality in performing clinical studies.

Abréviations : voir en fin d'article

* Ces auteurs ont une contribution scientifique équivalente.

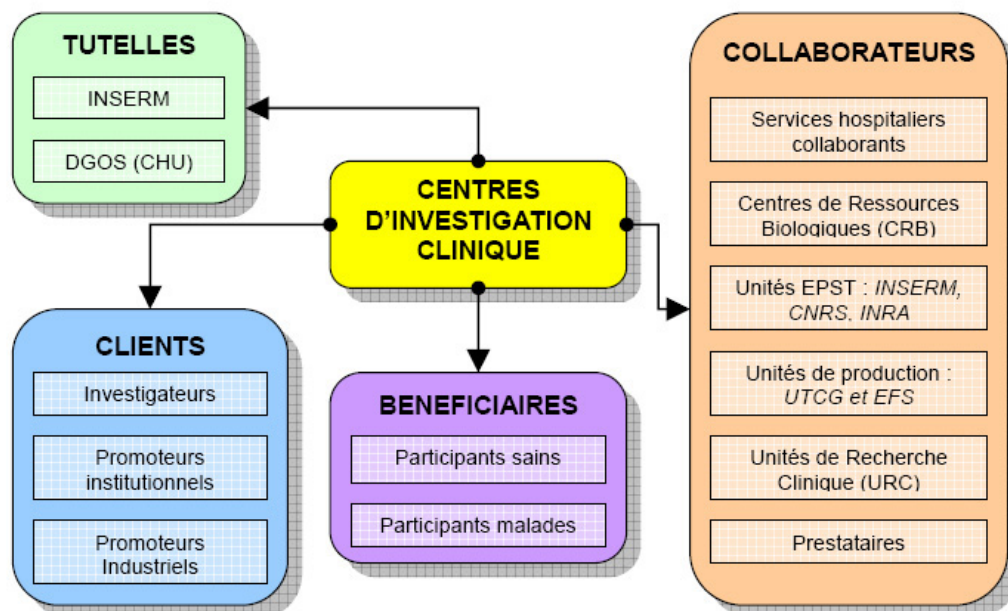


Fig. 1. Partenaires des Centres d'investigation clinique.

CNRS : Centre national de la recherche scientifique ; **CRB** : Centres de ressources biologiques ; **DGOS** : Direction générale de l'offre de soins ; **EFS** : Établissement français du sang ; **EPST** : Établissements publics de sciences et technologie ; **INRA** : Institut national de la recherche agronomique ; **Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale ; **URC** : unités de recherche clinique ; **UTCG** : unités de thérapie cellulaire et génique.

1. Contexte

Les centres d'investigations cliniques (CIC) sont des structures publiques dédiées à la réalisation d'études cliniques au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU) avec du personnel spécialisé en recherche clinique.

Les CIC sont issus d'un partenariat entre l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), l'université pour certains, et font partie intégrante de l'organisation de la recherche clinique en France.^[1] Ils ont pour vocation : i) de mobiliser des acteurs scientifiques et hospitaliers autour de l'évaluation clinique de méthodes thérapeutiques et diagnostiques innovantes ; ii) de réaliser des études cliniques (physiologiques, physiopathologiques, épidémiologiques, essais cliniques en thérapie cellulaire et génique) pour des partenaires (investigateurs, Inserm, CHU, ou industriels) en leur offrant un environnement méthodologique et logistique adapté ; iii) de répondre aux besoins de la communauté scientifique en matière de recherche.^[2]

Leurs activités sont multiples et variables d'un CIC à l'autre. On distingue notamment l'aide méthodologique et l'aide à la conception d'études cliniques, l'aide à la réalisation d'études cliniques, la coordination d'étude, la gestion et l'analyse de données, le recrutement de participants, le support technique, l'accès à des

réseaux d'investigateurs, la formation aux métiers de la recherche clinique, de même leurs partenaires sont multiples (figure 1).

En 2011, 53 modules de CIC sont actifs, en France, avec 4 types de modules : les CIC plurithématiques (CIC-P), plus spécifiquement dédiés aux études cliniques à caractère translationnel, études thérapeutiques et physiopathologiques, les CIC intégrés en biothérapies (CIC-BT) prenant en charge les projets de recherche en thérapie cellulaire et génique, immunothérapie et vaccination, les CIC épidémiologie clinique (CIC-EC) plus spécifiquement dédiés aux études sur de grandes cohortes, les CIC innovations technologiques (CIC-IT) assurant l'évaluation des biomatériaux, des dispositifs médicaux thérapeutiques ou diagnostiques.

Les CIC sont regroupés en réseaux thématiques (neurosciences, gastro-entéro-hépatologie, cardiovasculaire, pédiatrie,^[3] métabolisme et nutrition, vaccinologie), permettant la réalisation de projets communs et l'accès à une file active de participants. Des groupes de travail ont été constitués : le groupe « Harmonisation des procédures » (HPCIC) a conduit au développement d'un logiciel commun « LOGIC-CIC », le groupe éthique a publié des recommandations pour la rédaction des documents destinés aux participants^[4] et le groupe « Harmonisation des procédures », à l'origine de ce manuel,

Le groupe de travail « Harmonisation des procédures » a été créé en 2003, pour harmoniser les procédures et améliorer la

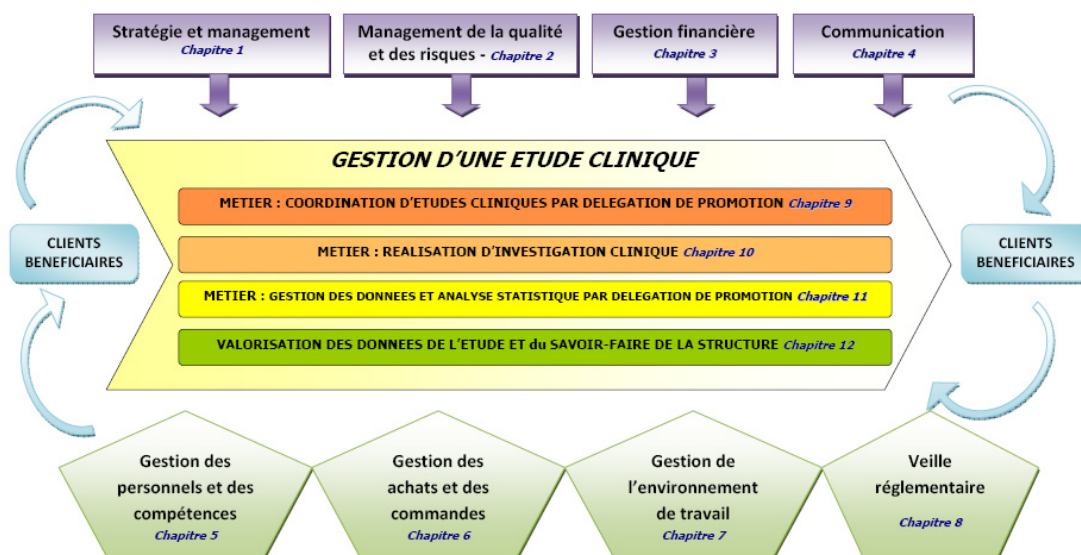


Fig. 2. Cartographie de l'activité des centres d'investigation clinique.

qualité des pratiques au sein des CIC.^[5] En 2005, une campagne d'audits externes avait été réalisée au sein des CIC. Dès 2006, les conclusions de ces audits ont été analysées par le groupe afin de mettre en place des plans d'actions. Le groupe a orienté son travail sur la production consensuelle de « chartes », qui correspondait à des listes d'exigences minimales à respecter par les CIC pour chaque activité clef. En 2008, après une réflexion sur les référentiels existants,^[6] afin de valoriser ces chartes, et sous l'impulsion du bureau du réseau des CIC de l'Inserm, la décision d'élaborer un manuel de Bonnes Pratiques Professionnelles a été prise. La coordination des CIC à l'Inserm a confié la mission de conception de ce manuel au Comité de pilotage du groupe HPCIC.^[7] Le groupe a reçu une formation spécifique pour cette mission. Une cartographie des processus commune a été réalisée (figure 2), servant ainsi de base à la structure du manuel.

Ce manuel a pour objectifs : i) harmoniser les pratiques professionnelles au sein du réseau des CIC ; ii) améliorer de façon continue la qualité et la performance des pratiques professionnelles des CIC ; iii) améliorer de façon continue la qualité des études et leur valorisation en terme de publications et de brevets ; iv) constituer une référence commune à la fois aux professionnels, aux clients et aux partenaires ; v) favoriser la reconnaissance du savoir-faire du réseau des CIC à l'échelle nationale et internationale. Le manuel constitue également une référence pour la réalisation d'auto-évaluations des CIC, pour la mise en œuvre d'audits croisés entre les CIC, et des audits externes commandités par les tutelles des CIC tous les 4 ans.

Le manuel est basé sur les référentiels suivants : la norme ISO 9001 : 2008, il est conforme à la réglementation relative à la

recherche clinique, à la bioéthique et aux droits des malades, et d'autres référentiels de bonnes pratiques (BP) existants tels que les bonnes pratiques cliniques (BPC),^[8] les référentiels de *data management*,^[9] les BP d'épidémiologie,^[10] et au manuel de certification de la Haute Autorité de santé (HAS).

Ce manuel ne s'inscrit pas dans une démarche d'obtention de certification. Chaque CIC est cependant libre de conduire un tel projet s'il le souhaite.

Le manuel couvre les activités réalisées par les CIC dans toute leur diversité, depuis l'investigation clinique (véritable cœur de métier des CIC), à la conception d'études, l'aide méthodologique, la coordination d'études, la gestion de données ou l'analyse statistique. Chaque CIC détermine le périmètre d'application du manuel en fonction de ses activités propres.

2. Méthodes

2.1. Groupes de travail

Des groupes de travail ont été constitués dont les thèmes sont décrits par la cartographie en figure 2. Des groupes « Valorisation », « Biothérapies » et « Innovations technologiques » sont envisagés mais n'ont pas encore été activés.

Les groupes étaient composés de membres du groupe HPCIC, représentant la plupart des CIC, et des métiers de la recherche clinique : référents assurance qualité, attachés de recherche clinique (ARC), infirmières de recherche clinique, chefs de projets, médecins

de recherche clinique, statisticiens, *data managers*. Chaque groupe a élaboré des listes d'exigences avec pour chacune des critères permettant de les expliciter, et de fournir des recommandations pratiques pour répondre à ces exigences.

Le Comité de pilotage a validé les listes, assuré une homogénéité des travaux, leur conformité réglementaire, et leur adéquation aux structures des CIC.

2.2. Relecture et validation

Un circuit de relecture interne et externe a été élaboré, comportant : i) le bureau du réseau des CIC, et l'ensemble des CIC ; ii) des relecteurs externes, sélectionnés pour leurs compétences et leur expérience en recherche clinique (y compris phase I, recherche pédiatrique), en gestion et analyse de données, management de la qualité, expérience de la promotion institutionnelle, de l'éthique de la recherche clinique, leur participation à des comités de protection des personnes, ou de centres de ressources biologiques (CRB).

Le circuit de validation comportait : i) le comité de pilotage du groupe HPCIC ; ii) le bureau du réseau des CIC ; iii) les tutelles des CIC : DGOS et Inserm.

2.3. Diffusion

Le manuel validé a été diffusé à l'ensemble des CIC et à leurs tutelles : directions régionales de l'Inserm, leur Direction hospitalière. Chaque CIC a la liberté de diffuser ce manuel auprès de ses clients, de ses partenaires et de ses collaborateurs.

2.4. Mise à jour

Le manuel sera mis à jour lors de tout changement majeur (réglementaire, normatif...) et sa pertinence sera réévaluée annuellement par le comité de pilotage HPCIC.

Les suggestions d'amélioration peuvent être transmises *via* l'adresse mail (contact.cic@inserm.fr).

3. Discussion

Le manuel de bonnes pratiques professionnelles des CIC est structuré en 2 parties, 12 chapitres, 96 exigences et 373 critères (annexe I).

À chaque chapitre correspondent des exigences, elles-mêmes déclinées en critères, qui facilitent la vérification de l'application des exigences.

La première partie porte sur la gestion de la structure et s'intéresse à son organisation, son fonctionnement interne, son système qualité et ses ressources.

La seconde partie porte sur la gestion d'une étude clinique depuis la conception, l'aide méthodologique, la préparation, la réa-

lisation, la gestion et l'analyse de données, jusqu'à la valorisation des études prises en charge par le CIC. Cette seconde partie du manuel concerne les activités représentant le cœur de métier des CIC.

Les activités peuvent différer d'un CIC à l'autre et d'une étude à l'autre; en fonction des prestations confiées au CIC. Le CIC s'engage à mener les actions décrites ou à vérifier qu'elles ont été réalisées selon des procédures compatibles avec ses exigences, à notifier les non-conformités aux partenaires concernés. L'ensemble des exigences et critères de ce manuel figurent en annexe.

Le manuel est un véritable guide décrivant les pratiques professionnelles au sein des CIC. Le manuel permet aux CIC de disposer d'un outil commun de qualité proposant des exigences dont les bases réglementaires garantissent des pratiques de recherche clinique de qualité quelles que soient les activités de recherche clinique exercées.

Son approche globale et fonctionnelle permet une représentativité claire et précise de l'ensemble des activités des CIC, et de la façon dont ils assurent leurs missions. Ce document a également été conçu pour servir de référence à de nombreuses structures actrices de la recherche clinique institutionnelle en France, et à l'international.

Il donne une bonne représentation de l'activité d'un CIC. Ce document peut aussi servir de référence pour les nombreuses structures qui sont des acteurs de la recherche clinique institutionnelle en France, mais aussi à l'étranger. Le réseau d'infrastructures de recherche Européen « *European Clinical Research Infrastructure Network* » (ECRIN), participe aux groupes de travail HPCIC et pourra utiliser ce manuel.

Ce manuel est actuellement le seul guide pratique abordant les activités de recherche clinique dans leur globalité. Ce document est le premier en son genre, il n'existe pas actuellement de référentiel pratique concernant l'activité d'investigation clinique dans tous ses aspects.

Suite aux premières utilisations (à des fins d'auto-évaluations et d'audits internes), un besoin de hiérarchisation des critères et des exigences est apparu, en cours de discussion au sein du groupe. Cette hiérarchisation sera envisagée pour une version révisée du manuel. De même, des indicateurs de performance d'activité et de satisfaction des exigences et critères devront être proposés.

La mise en pratique de ce manuel permet une amélioration progressive et continue dans tous les CIC, et une harmonisation des pratiques professionnelles. Cette harmonisation apporte aux partenaires des CIC une garantie supplémentaire de qualité, pour la sécurité du patient, la qualité de son accueil, de son information, et de son suivi, tout en cherchant à optimiser le recrutement, la gestion des prélèvements, la qualité et la sécurité des données, en conformité avec la réglementation et la législation en vigueur. Les CIC s'appuient sur des exigences scientifiques et éthiques dans le choix des recherches prises en charge.

Certaines activités des CIC (activités spécifiques aux modules de biothérapie et d'innovation technologique) ne sont pas abordées

dans cette version du manuel. Elles feront l'objet de documents additionnels. De même une harmonisation relative à la gestion financière est en cours de discussion. Le déploiement à l'international du manuel est envisagé pour les infrastructures de recherche des réseaux institutionnels.

4. Conclusions

La mise à disposition de ce manuel est une avancée importante vers une harmonisation des pratiques des CIC et l'amélioration de la démarche qualité constituant un réel atout pour ce réseau structuré au sein des hôpitaux, qui assure une interface efficace de qualité optimale entre les investigateurs et le patient.

5. Remerciements

Comité de pilotage du manuel : Clémence Camberlein, CIC-P et BT de Nantes et Carine Robert, URC-CIC Cochin-Necker de Paris, responsables qualité, chefs de projet ; Christine Biquet, médecin délégué, CIC EC de Dijon ; Caroline Bouyssou, responsable qualité, CIC EC de Bordeaux ; Catherine Cornu, médecin délégué, CIC-P de Lyon, responsable du groupe HPCIC, Inserm, membre CPP Sud-Est II ; Charlene Duchesne, CIC-P et BT de Nantes ; Marie-Françoise Dupont-Mordelet, pharmacien, RAQ, CIC-P de Rennes, pôle recherche santé publique, animateur du réseau B qualité, DIRC HUGO, responsable veille réglementaire HPCIC, Inserm ; Alexandra Félin, ARC-coordonnateur, CIC-EC de Dijon ; Christine Kubiak, manager, animateur groupe qualité, réseau ECRIN ; Stéphanie Ploix, Institut Gustave Roussy, Paris ; Annabelle Saily, ARC, responsable qualité, CIC-P et CRB de Lille ; Claire Thalamas, médecin délégué, CIC-P de Toulouse ; Céline Vigouroux, gestionnaire du centre, CIC-P de Lyon.

Membres des groupes de travail : L'ensemble des membres du COPIL cités ci-dessus ont participé activement aux groupes de travail. Annabelle Saily, ARC, responsable qualité, CIC-P et CRB de Lille ; Sabrina Schilling, ARC, CIC-P de Lille ; Laurence Memes, coordonnatrice, CIC-P de Bordeaux ; Asma Ouchoual, ARC, RAQ, CIC-P de Rouen ; Yolande Costa, chef de projet, RAQ, CIC-P Bichat de Paris ; Jeanne Meunier, cadre de santé, CIC-P de l'HEGP de Paris ; Christine Foulon, ARC, CIC-P de Tours ; Hélène Fortin-Prunier, ARC, CIC-P de Brest ; Amandine Malivert, ARC, CIC-P de Limoges ; Nathalie Juteau, chef de projet, CIC-P de Tours ; Zineb Ghrieb, chef de projet, CIC-P de Saint-Louis de Paris ; Adeline Paris, chef de projet, Pharmacien, CIC-P et IT de Grenoble ; Lise Laclautre-Perrier, RAQ, CIC-P de Clermont-Ferrand ; Laurence Attolini, ARC, RAQ, CIC-P de Marseille ; Sophie Laurent, RAQ, CIC-P de Nancy ; Florence Fraisse, ARC, RAQ, CIC EC Antilles-Guyanes ; Pierre-Jean Saunier, médecin délégué, CIC-P de Poitiers ; Elodie Rogeon, gestionnaire du

centre, CIC-P de Poitiers ; David Gendre, médecin délégué, CIC-P de Tours ; Carole Isambert, IDE, CIC-P de Dijon ; Vanessa Brochard, ARC, CIC-P La Pitié Salpêtrière de Paris ; Elisabeth Lelandais, ARC, CIC-P Quinze-Vingts de Paris ; Hugues Chevassus, pharmacien gestionnaire d'essais, CIC-P de Montpellier ; Thibaut Murat, médecin de santé publique et AHU, CIC de Montpellier ; Hélène Bertet, *data-manager*, CIC de Montpellier ; Khalide Seddik, CEC, CIC-BT Cochin de Paris ; Phi Linh Nguyen, RAQ, CIC EC de Nancy ; Rym Boukdedid, CIC EC de Robert Debré de Paris ; Frédéric Barbot, coordonnateur scientifique, CIC-IT de Garches ; Isabelle Vaugier, statisticienne, CIC-IT de Garches ; Amélie Le Gouge, Biostatisticienne, CIC-P de Tours ; Carine Coffre, *data-manager*, CIC-P de Tours.

Relecteurs externes : Corinne Alberti, coordonnateur CIC-EC, Hôpital Robert Debré, Paris ; Béatrice Barraud, responsable mission réglementation et qualité en recherche clinique, Inserm siège, Paris ; Khalida Bentrari, responsable qualité, CRB Ferdinand Cabanne, Dijon ; Julie Boussuge, responsable du département promotion institutionnelle, DRCI du CHU de Bordeaux ; Sonia Bremard, ingénieur qualité, U915, CRB, CHU, Nantes ; Philippe Chaumet-Riffaud, consultant, service de médecine nucléaire, Le Kremlin Bicêtre ; Jeanne-Hélène Di Donato, consultante, responsable 3C-R, expert en CRB, CPP Sud Ouest Outre mer I, membre du comité consultatif des ressources biologiques ; Gilbert Farges, enseignant-chercheur, Dr Ing HDR Université de Technologie, Compiègne ; Maya Grünig, project manager quality assurance, Swiss Clinical Trial Organisation, Bâle, Suisse ; Valérie Journot, statisticienne et méthodologiste, Inserm U897 - CMG-EC/ANRS, Bordeaux ; Berhouz Kassaï, coordinateur scientifique CIC pédiatrie, HCL, Lyon ; Elisabeth Morreau, RAQ, Inserm SC10, Villejuif ; Anne Omnes, responsable bureau recherche, CHU, Nantes ; Leire Olazabal Aulon, attachée de recherche clinique qualité et formation, DIRC Sud-Ouest Outre-Mer, Bordeaux ; Isabelle Parrain, consultante, For Drug Consulting, Malakoff ; Valérie Plattner, responsable du groupement des promoteurs institutionnels, responsable DRCI, CHU, Lyon ; Virginie Ringa, chercheur épidémiologiste, Inserm, Le Kremlin Bicêtre ; Michel Sibille, ex directeur unité de phase I (association de recherche thérapeutique), HCL, CHU, Lyon ; Aminata Tall, responsable qualité, CMG-EC de l'Inserm U897/ANRS, Bordeaux.

Comité de validation : Direction générale de l'offre de soins (DGOS) : Jean-Pierre Duffet, chargé mission Innovations & Recherche PF4-SDPF ; Marie Lang, adjointe bureau PF4 innovation et recherche clinique ; Claire Lévy-Marchal, responsable du pôle de recherche clinique de l'Institut Thématique, Santé Publique ; Olivier Rascol, responsable du bureau national des CIC et coordonnateur du CIC pluri thématiques de Toulouse ; Philippe Chaumet-Riffaud, MCU-PH service de biophysique et médecine nucléaire, CHU de Bicêtre et Université Paris Sud.

Conflits d'intérêts. Aucun.

Abréviations. ARC : attaché de recherche clinique ; BP : bonnes pratiques ; BPC : bonnes pratiques cliniques ; CHU : centre hospitalier universitaire ; CIC : centre d'investigation clinique ; CIC-BT : centre d'investigation clinique « biothérapies » ; CIC-EC : centre d'investigation clinique « épidémiologie clinique » ; CIC-P : centre d'investigation clinique « plurithématique » ; CNRS : Centre national de la recherche scientifique ; CRB : centre de ressource biologique ; DGOS : Direction générale de l'offre de soins ; EFS : Établissement français du sang ; EPST : Établissement public de science et de technologie ; HAS : Haute Autorité de santé ; HPCIC : harmonisation des procédures ; INRA : Institut national de la recherche agronomique ; INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale ; SIS CIC : harmonisation des systèmes d'information ; URC : Unité de recherche clinique ; UTCG : Unité de thérapie cellulaire et génique.

Références

1. Jaillon P. Organisation of clinical research in France: the new missions of inter-regional delegations for clinical research. *Bull Acad Natl Med* 2008; 192(5): 929-37; discussion 37-9
2. Montagne O, Le Corvoisier P. The Clinical Investigation Centers in France: What's for? What for? How does it work? *J Fr Ophtalmol* 2008; 31(1): 87-9
3. Jacqz-Aigrain E, Kassai B. Presentation of the French network of paediatric clinical investigation centres (CIC.P). *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21(2): 105-10
4. Henin Y, de Boischevalier B, Reboul-Salze F, *et al.* Informed consent form for biomedical research: a tutorial for redaction. *Thérapie*; 65(2): 71-94
5. Cunisse C, Ferrari N. Proceedings of a workshop entitled "Procedures Used in Clinical Investigation Centers". *Thérapie* 2004; 59(1): 149-50
6. http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_sante/20072008/camberlein_clemence_master_2008.pdf
7. Diebolt V, Pletan Y. How to improve clinical research performances in France? *Thérapie* 2008; 63(4): 291-300
8. <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidtexte=TORFTEXT0000008192568dateTexte=%20>
9. Good clinical data management practices. October 2009 Edition, Society of Clinical Data Management
10. <http://www.rees-france.com/IMG/pdf/adelf.pdf>

Correspondance et offprints : Catherine Cornu, Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Louis Pradel, 28 avenue du Doyen Lépine, 69500 Bron, France.

E-mail : catherine.cornu@chu-lyon.fr

Annexe I. Contenu du manuel de bonnes pratiques professionnelles des centres d'investigation clinique (CIC).

SOMMAIRE

Textes de références

Partie 1 : Gestion de la structure

Chapitre 1. Stratégie et management

Chapitre 2. Management de la qualité et des risques

Chapitre 3. Gestion financière

Chapitre 4. Communication

Chapitre 5. Gestion des personnels et des compétences

Chapitre 6. Gestion des achats et des commandes

Chapitre 7. Gestion de l'environnement de travail : maintenance, hygiène et sécurité

Chapitre 8. Veille réglementaire

Partie 2 : Gestion de l'étude

Chapitre 9. Métier : coordination d'études par délégation formalisée du promoteur

Chapitre 10. Métier : réalisation de l'investigation clinique

Chapitre 11. Métier : gestion des données et analyse statistique

Chapitre 12. Valorisation des données de l'étude et du savoir faire de la structure

Liste des abréviations

TEXTES DE RÉFÉRENCES

1. Good clinical data management practices. Edition, Society for Clinical Data Management. October 2009
2. Guide « Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé » publié par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) à l'intention des professionnels exerçant en établissement de santé. Janvier 2003
3. Procédures d'hygiène hospitalière du centre hospitalier
4. Article information/consentement du groupe Éthique des CIC
5. DRASS. Guide de maintenance des DM-DRASS Midi-Pyrénées-2005
6. Méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales - MR 001- CNIL - janvier 2006
7. Norme ISO 9001. Systèmes de management de la qualité. 2008
8. Norme ISO 9004. Systèmes de management de la qualité - Lignes directrices pour l'amélioration des performances. 2000
9. Service public de la diffusion du droit français.
<http://www.legifrance.gouv.fr/>
10. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
<http://www.afssaps.fr/>
11. Agence européenne d'évaluation de la médecine.
<http://www.emea.europa.eu/>
12. Ministère de la santé et de la solidarité/Recherche biomédicale.
<http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/>
13. Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. <http://www.ich.org/>
14. Food and drug administration, agence officielle américaine chargée de contrôler la qualité des aliments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché pour les produits pharmaceutiques <http://www.fda.gov.fr/>
15. Recommandations du groupe CONSORT <http://www.consort-statement.org/>

PARTIE 1 : GESTION DE LA STRUCTURE

Les centres d'investigation clinique (CIC) sont sous la double tutelle de la DGOS et de l'Inserm, et sont implantés au sein des structures hospitalières. C'est pourquoi, dans cette première partie, de nombreuses activités sont soumises aux procédures en vigueur au niveau institutionnel au sein de chaque CHU et de chaque délégation régionale Inserm. La mise en place de certaines exigences est dépendante de la politique et du fonctionnement hospitalier et Inserm local. Les référents pour certaines activités supports du CIC peuvent appartenir aux entités Inserm ou hospitalières.

CHAPITRE 1

STRATÉGIE ET MANAGEMENT

Le CIC dispose d'une stratégie et d'une politique de management permettant d'assurer la pérennité et le développement de ses activités en anticipant les évolutions scientifiques et les politiques de recherche, tout en répondant aux besoins des partenaires, en lien avec ses tutelles.

Exigence 1.1. Le CIC dispose d'instances de pilotage définissant les orientations stratégiques du CIC.

Critères :

1. Une instance de pilotage définit et valide annuellement les orientations stratégiques du CIC.
2. La tenue des réunions à des fréquences définies contribue au bon fonctionnement de la structure.
3. Une instance de pilotage technique examine tout nouveau projet de recherche clinique sur le plan scientifique, stratégique et de la faisabilité.
4. Des documents rendent compte de l'activité de chaque instance. Ils sont diffusés à l'ensemble des personnes concernées.
5. Les instances sont connues du personnel et des partenaires, qui savent comment les saisir d'un dossier ou d'une problématique.

NB : On distingue, suivant les CIC, des instances de pilotage aux dénominations et aux missions différentes : comité technique, comité de pilotage, conseil de gestion ou autres termes.

Exigence 1.2. Le coordonnateur assure le pilotage des activités de la structure en s'appuyant sur le médecin ou le pharmacien délégué.

Critères :

1. La politique et les objectifs de la structure sont définis par le coordonnateur en concertation avec ses instances de pilotage.
2. Les autorisations réglementaires sont conformes aux activités exercées.
3. Une planification des activités du CIC est assurée par le coordonnateur.
4. Le respect des missions du CIC (recherche, formation, enseignement) est assuré par le coordonnateur.
5. Les orientations scientifiques sont définies par le coordonnateur.
6. Les objectifs opérationnels et les ressources nécessaires pour les atteindre sont fixés par le coordonnateur.
7. Une diffusion des objectifs au personnel de la structure est réalisée par le coordonnateur.
8. La pertinence et l'efficacité des activités du CIC sont vérifiées par le biais d'indicateurs.
9. Un rapport annuel des activités de la structure est réalisé et présenté aux instances de pilotage.
10. Une veille sur les appels d'offre est réalisée. Les appels d'offre sont diffusés aux porteurs de projet concernés, une assistance est proposée pour la soumission des dossiers.

Exigence 1.3. La coordination du CIC met en place des moyens efficaces de gestion des évaluations internes et externes de la structure (audits, inspections, évaluation par les tutelles).

Critères :

1. Une revue de direction est réalisée, au moins une fois par an. Des enseignements pour innover, apprendre et progresser ressortent de ses réunions.
2. Le personnel est sensibilisé régulièrement aux méthodes de préparation et de gestion des évaluations.
3. Une procédure documentée détaille la conduite à tenir pour les évaluations par les tutelles.
4. Une procédure documentée détaille la conduite à tenir pour les audits et les inspections réalisées dans le cadre des études cliniques.

Exigence 1.4. La coordination du CIC s'assure que les exigences de ses partenaires sont déterminées et respectées.

Critères :

1. En début d'étude, un cahier des charges ou contrat est établi et validé avec les principaux partenaires.
2. Le respect des exigences définies avec les clients est vérifié tout au long de l'étude.
3. Les articles de la convention de structuration du CIC signée entre les tutelles sont connus et intégrés dans le fonctionnement du CIC.
4. Des enquêtes de satisfaction auprès des partenaires sont réalisées et analysées.
5. L'analyse des retours des partenaires est prise en compte et des réponses sont apportées.

CHAPITRE 2

MANAGEMENT DE LA QUALITÉ ET DES RISQUES

Le CIC dispose d'un système de management de la qualité permettant une organisation efficace de son fonctionnement, dans un objectif d'amélioration continue.

Le CIC dispose aussi d'un système de management des risques permettant de garantir la sécurité des personnes, des données, des circuits logistiques et de l'environnement de travail.

Exigence 2.1. Le CIC définit la politique qualité définie par les tutelles nécessaire à la réalisation des objectifs stratégiques.

Critères :

1. Les orientations principales de la politique qualité sont définies par une instance de pilotage.
2. Les objectifs opérationnels de la politique qualité sont définis par le coordonnateur.
3. La politique qualité est cohérente avec les orientations stratégiques de la structure et des tutelles.
4. La politique qualité présente les objectifs qualité généraux et les ressources mises à disposition pour les atteindre.
5. La politique qualité est diffusée aux tutelles et à l'ensemble du personnel de la structure.
6. La politique qualité prend en compte les résultats des différentes évaluations.

Exigence 2.2. Le coordonnateur délègue la gestion du système de management de la qualité à un référent qualité compétent au sein de sa structure.

Critères :

1. Cette délégation est formalisée par écrit.
2. Une planification du système de management de la qualité du CIC est assurée par le coordonnateur, les instances de pilotages et le référent qualité. Cette planification est documentée et communiquée aux personnes concernées.
3. Le référent qualité dispose des connaissances et des aptitudes nécessaires pour exercer cette fonction dans les meilleures conditions. L'accès du référent qualité aux formations lui permettant d'approfondir ses connaissances et ses compétences est favorisé.

Exigence 2.3. Le CIC identifie les processus d'activité constituant son système de management de la qualité et leur application.

Critères :

1. Une cartographie présente les processus de réalisation, de support et de management du CIC et leurs interactions.
2. Les partenaires du CIC sont identifiés au regard de ses différentes activités.

Exigence 2.4. Le CIC dispose d'un système documentaire approprié décrivant les modalités de réalisation de son organisation et de ses activités.

Critères :

1. La gestion des documents qualité, de leur circuit de rédaction à leur diffusion et leur archivage, fait l'objet d'une procédure documentée.
2. Les documents qualité applicables à la structure sont revus à une périodicité définie ou lors d'une modification majeure de la législation et diffusés à l'ensemble du personnel concerné.
3. La maîtrise des principaux documents créés dans le cadre d'une étude, de leur rédaction à leur diffusion, est décrite dans une procédure documentée.
4. La maîtrise des enregistrements fait l'objet d'une procédure documentée.
5. Pour certaines de leurs activités, les procédures des structures dont ils dépendent (CHU, Inserm, Université) sont intégrées dans le système documentaire.
6. Si des procédures autres que celles des CIC s'appliquent dans le cadre d'une étude, cette application est documentée.
7. Les documents qualité sont revus par des personnes compétentes pour assurer leur conformité avec la réglementation.
8. Les documents qualité sont accessibles à l'ensemble du personnel.

Exigence 2.5. Le CIC dispose d'un manuel qualité présentant le fonctionnement du CIC et ses dispositions relatives à la qualité.

Critères :

1. Le manuel qualité est validé par le coordonnateur.
2. Le manuel qualité est revu à chaque changement important concernant le système de management de la qualité.
3. Le manuel qualité est mis à disposition du personnel et des partenaires.

Exigence 2.6. Le CIC sensibilise et forme son personnel à la qualité, de façon adaptée à leur fonction.

Critères :

4. Le personnel est formé aux procédures du CIC.
5. Les formations du personnel à la qualité en interne et en externe sont tracées dans leur dossier individuel.

Exigence 2.7. Le CIC définit, met en œuvre et suit des indicateurs relatifs à ses activités et à la qualité.

Critères :

1. Les indicateurs sont documentés, collectés dans un tableau de bord et analysés aux fréquences définies.
2. Le référent qualité s'assure qu'un suivi régulier des indicateurs est réalisé et qu'ils sont communiqués au coordonnateur.
3. Les actions nécessaires pour atteindre la cible pour chaque indicateur sont définies et mises en œuvre.

Exigence 2.8. Le CIC planifie et met en œuvre des audits internes et/ou des auto-évaluations afin de vérifier l'efficacité de son système qualité.

Critères :

1. La gestion des audits internes et/ou des auto-évaluations est décrite dans une procédure documentée.
2. Un planning des audits internes et/ou des auto-évaluations est mis en place et sa réalisation est suivie par le référent qualité.
3. Les résultats de ces évaluations sont documentés et analysés et font l'objet de corrections et d'actions d'amélioration.
4. Un suivi du respect des obligations réglementaires et légales correspondant aux activités du CIC est réalisé.

Exigence 2.9. Le CIC s'assure de l'amélioration continue de son système de management de la qualité.

Critères :

1. Les circuits de gestion des non-conformités, actions correctives, actions préventives sont formalisés dans des procédures documentées.
2. Un programme qualité est élaboré et suivi annuellement.

Exigence 2.10. Le CIC met en place une politique de gestion des risques, cohérente avec celles des institutions dont il dépend, ayant pour objectif d'assurer la sécurité des personnes et la sécurité des données.

Critères :

1. Une politique de gestion des risques est définie par le coordonnateur et diffusée à l'ensemble du personnel de la structure. Elle présente les objectifs généraux et les ressources mises à disposition pour les atteindre.
2. Une procédure concernant la sécurité des personnes, des biens et des données est documentée.
3. Les responsabilités en termes de gestion des risques sont identifiées aux niveaux appropriés.
4. Un programme de gestion des risques est élaboré par le coordonnateur et mis en œuvre par le référent qualité.
5. L'analyse des résultats de la politique et du programme de gestion des risques est réalisée en revue de direction.
6. Des mesures sont prises pour suivre et évaluer l'efficacité du programme de gestion des risques à partir des objectifs d'amélioration fixés préalablement.

Exigence 2.11. Le CIC met en place la maîtrise des processus externalisés qui impactent sur la qualité des projets de recherche et qui sont nécessaires à son système de management de la qualité.

Critères :

1. Les activités relatives au processus externalisés sont décrites avec précision afin de définir à chaque étape les responsabilités des intervenants. La délégation des activités donne lieu à un cahier des charges ou un contrat entre les parties.
2. La maîtrise des processus externalisés est décrite.
3. Un suivi des activités externalisées est réalisé, des actions sont mises en place pour contrôler la qualité et valider la conformité du résultat de l'activité par rapport à la réglementation, au protocole, aux procédures et par rapport à ce qui est initialement convenu dans le cahier des charges.

CHAPITRE 3

GESTION FINANCIÈRE

Le CIC dispose d'un système de gestion financière permettant à la fois une identification prospective des dépenses nécessaires au regard de la politique et des objectifs, ainsi qu'une identification précise de ses besoins et des ressources disponibles, nécessaires à son bon fonctionnement et à la pérennité de ses activités.

Exigence 3.1. Le suivi financier du CIC est réalisé en lien avec les différentes structures dont émanent les ressources.

Critères :

1. L'interlocuteur CHU, responsable de l'unité de gestion ainsi que l'interlocuteur Inserm susceptibles de transmettre les informations financières sur les utilisations réalisées sont identifiés.
2. Une périodicité des échanges d'informations entre les services financiers des structures CHU et Inserm et le référent budgétaire est définie.

Exigence 3.2. Le CIC dispose de moyens humains et matériel permettant d'assurer le suivi de sa gestion financière, sous la responsabilité du référent budgétaire, en lien avec les services financiers des tutelles.

Critères :

1. Un référent budgétaire formé à la gestion comptable et financière est identifié. Il assure le lien avec les structures allouant les ressources.
2. Le CIC est identifié comme une unité de gestion ou service à part entière pour que les frais de structure générés par le CIC et pris en charge par le CHU puissent être clairement identifiés dans les recettes et les dépenses du CIC.

Exigence 3.3. Le CIC réalise un suivi régulier de ses budgets.

Critères :

1. Un tableau de suivi du budget de fonctionnement est réalisé et tenu à jour par le référent budgétaire.
2. Pour les études où le CIC assure la gestion globale du budget, des tableaux de suivi des budgets par projet sont réalisés et tenus à jour.

CHAPITRE 4

COMMUNICATION

La coordination du CIC s'assure que les informations nécessaires au fonctionnement de la structure et à l'atteinte de ses objectifs sont bien comprises et reçues en temps utile en interne comme en externe.

Exigence 4.1. La coordination du CIC définit et met en œuvre un processus efficace de communication auprès de son personnel concernant la politique, les exigences, les objectifs et les résultats relatifs à la structure.

Critères :

1. Des outils sont identifiés et mis à disposition du personnel pour faciliter la circulation des informations au sein de la structure : réunions d'équipe, entretiens individuels, tableaux d'affichage, supports audiovisuels/électroniques.
2. Les circuits de communication entre entités (unités, départements, services) d'un même site ou entre différents sites appartenant à un même organisme sont établis.

Exigence 4.2. Le CIC met en place les moyens et les outils de communication nécessaires à son bon fonctionnement interne.

Critères :

1. Le langage de communication et de rédaction des documents est choisi en fonction de leur objectif et de leur cible.
2. Le rythme et le type d'outils de communication sont définis. Les transmissions des informations sont enregistrées.

Exigence 4.3. Le CIC définit ses modalités de communication vis-à-vis de ses partenaires et de l'extérieur en accord avec les organismes de tutelles.

Critères :

1. Les cibles de la communication sont identifiées : clients, communauté scientifique (incluant chercheurs EPST), cliniciens, fournisseurs, autorités et tutelles.
2. Des supports d'information concernant les modalités de fonctionnement et de réalisation des projets de recherche au sein du CIC sont réalisés et diffusés.
3. Les communications réalisées sont tracées.

CHAPITRE 5

GESTION DES PERSONNELS ET DES COMPÉTENCES

Le CIC s'assure de l'adéquation des compétences de ses personnels avec ses activités.
La gestion du personnel dépend de l'organisation du CIC et de la politique de management du personnel par les responsables hiérarchiques. Elle est réalisée par les directions ressources humaines des tutelles, employant les agents.

Exigence 5.1. La coordination du CIC définit les responsabilités ainsi que les relations fonctionnelles et hiérarchiques au sein du CIC.

Critères :

1. Le CIC dispose d'un organigramme fonctionnel et hiérarchique pour l'ensemble de la structure.
2. L'organigramme, et notamment la liste du personnel, est mis à jour à chaque fois qu'un changement intervient dans l'organisation.
3. L'organigramme est diffusé à l'ensemble du personnel de la structure.
4. Chaque collaborateur du CIC dispose d'une fiche de poste précisant les tâches, les responsabilités relatives à son poste de travail et son rattachement hiérarchique fonctionnel et administratif. Ce document est signé par l'agent et mis à jour lors de tout changement concernant les missions, le poste ou la fonction.
5. Les *curriculum-vitae* spécifiant les formations et les expériences en termes de recherche clinique des membres du personnel sont archivés.

Exigence 5.2. Le CIC favorise l'intégration de tout nouveau personnel.

Critères :

1. Une procédure documentée décrit les modalités d'intégration du nouveau personnel.
2. Un livret d'accueil détaillant le fonctionnement de la structure du CIC est remis à tout nouveau personnel.
3. Un bilan à 1 mois et à 3 mois est réalisé avec l'agent et son responsable et/ou cadre.

Exigence 5.3. La gestion administrative du personnel du CIC est réalisée en collaboration avec les entités administratives des tutelles dont dépendent les agents et les responsables hiérarchiques.

Critères :

1. Un responsable hiérarchique fonctionnel est défini pour chaque agent en lien avec le service des ressources humaines de la tutelle concernée.
2. Le suivi quotidien de chaque agent (planification de la présence au travail en adéquation avec la charge de travail, planification des congés, suivi des arrêts maladie, participation aux actions de formation, évaluation, etc...) est assuré par son responsable hiérarchique.
3. La coordination du CIC dispose pour chaque agent d'un dossier personnel de suivi, centralisé au niveau de la direction des ressources humaines de la tutelle employant l'agent.

Exigence 5.4. Le CIC a une politique de recrutement des personnels, en cohérence avec celle des tutelles, lui permettant de renouveler, consolider et développer ses compétences.

Critères :

1. La politique de recrutement est définie et documentée.
2. Un profil de recrutement est établi pour tout nouveau poste afin de cibler précisément les compétences recherchées.

Exigence 5.5. Le CIC s'assure de l'adéquation des compétences de ses personnels par rapport aux fonctions qui leur sont dédiées et par rapport aux activités qu'il réalise.

Critères :

1. Un entretien annuel d'évaluation de chaque personnel est réalisé par le responsable hiérarchique ou un cadre par délégation.
2. Les modalités de déroulement de cet entretien sont précisées dans un document spécifique.

Exigence 5.6. Le CIC favorise la formation professionnelle de son personnel, en lien avec les services formations de ses tutelles.

Critères :

1. Un plan annuel de formation est défini après recueil des souhaits du personnel, des besoins de la structure et du budget disponible.
2. Des sessions de formation pour les investigateurs et les collaborateurs sont organisées.
3. Les formations du personnel sont enregistrées et leur intérêt est évalué.

Exigence 5.7. Le CIC favorise l'accueil et la formation de stagiaires au sein de la structure.

Critères :

1. La capacité d'accueil et de financement de stagiaires est évaluée annuellement.
2. Des partenariats sont réalisés avec des écoles/structures dispensant des formations en recherche clinique.
3. Une politique d'accueil des stagiaires est définie. Les objectifs de stage sont définis. Un tuteur est désigné pour chaque stagiaire.
4. Une évaluation du stagiaire en fin de stage est réalisée.

CHAPITRE 6

GESTION DES ACHATS ET DES COMMANDES

Le CIC dispose, à tout moment, des moyens nécessaires à la bonne réalisation de l'ensemble des études, dans le respect des règles s'appliquant aux achats.

Les exigences relatives aux achats concernent uniquement celles ayant un impact sur la qualité des études ou la satisfaction des partenaires.

Exigence 6.1. Le CIC dispose d'un ou plusieurs référents achats pour assurer la gestion des commandes nécessaires à son fonctionnement.

Critères :

1. Le référent a connaissance des règles des marchés publics.
2. Le référent est formé aux logiciels de gestion des achats des tutelles.
3. Le référent recueille et/ou liste les besoins et les transmet aux personnes assurant l'approvisionnement.

Exigence 6.2. Le CIC définit les circuits des achats et des commandes et vérifie leur conformité aux procédures des tutelles.

Critères :

1. Les besoins sont formalisés *via* un cahier des charges et/ou un bon de commande.
2. Le circuit des achats et des commandes fait l'objet d'une procédure documentée.
3. Le matériel ou la prestation achetée doit être contrôlé ou vérifié quant à son adéquation avec la demande.
4. Les fournisseurs et prestataires externes sont sélectionnés (prises en compte des contraintes des marchés publics) et évalués en fonction de leur impact sur l'activité et leur aptitude à répondre aux besoins formalisés. Des audits d'évaluation des fournisseurs peuvent être mis en place si nécessaire et selon les ressources humaines et matérielles dont dispose le CIC.

Exigence 6.3. Le CIC respecte les règles des marchés publics en tenant compte de la spécificité des achats liés aux activités de recherche.

Critères :

1. Les entreprises ont le même niveau d'information à tous les stades de la procédure d'achat.
2. Les procédures sont transparentes : les choix des prestataires sont justifiés.

Exigence 6.4. Le CIC vérifie la conformité des commandes à leur réception.

Critères :

1. Les bons de livraisons sont co-signés après contrôle de la conformité du produit livré.
2. La mention « bon pour accord » est portée sur les bons de livraison avant d'être renvoyé au gestionnaire ayant initié la commande.

CHAPITRE 7

GESTION DE L'ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL : MAINTENANCE, HYGIÈNE ET SÉCURITÉ

Le CIC dispose de locaux, d'équipements et de systèmes informatisés adaptés aux études qu'il réalise. Ces conditions permettent d'assurer la sécurité du personnel et des participants, et l'obtention de résultats fiables et reproductibles.

Exigence 7.1. Le CIC s'assure qu'il dispose des autorisations de lieux et d'activités nécessaires pour la réalisation des recherches en conformité avec la réglementation.

Critères :

1. Une personne qualifiée met en œuvre la demande de renouvellement et établit le dossier d'autorisation de lieu pour envoi à l'autorité compétente concernée.
2. Les autorisations sont facilement accessibles et tenues à la disposition des autorités compétentes et des partenaires.

Exigence 7.2. Le CIC organise la maintenance de l'ensemble des équipements et locaux mis à sa disposition en conformité avec la réglementation en vigueur et les recommandations des fournisseurs.

Critères :

1. Un référent compétent pour la gestion de la maintenance est identifié.
2. La maintenance des équipements et des locaux fait l'objet d'une procédure documentée.
3. La maintenance du matériel est effectuée en lien avec le service biomédical de la tutelle ayant réalisé l'achat du matériel.
4. L'entretien et la vérification des locaux et équipements du CIC sont effectués selon les modalités et les fréquences préconisées.
5. Une liste du matériel est établie et mise à jour régulièrement.
6. Un enregistrement de maintenance annuel pour l'ensemble des équipements est réalisé et tenu à jour.
7. Des contrôles périodiques du matériel sont réalisés selon les fréquences préconisées par le fabricant.
8. Les enregistrements des interventions réalisées sur les équipements, locaux et matériels sont conservés pendant toute leur durée de vie.

Exigence 7.3. Le CIC identifie les matériels dits « critiques » et met en place une métrologie, une qualification et une habilitation adaptée à leurs utilisations.

Critères :

1. Le matériel est dit critique lorsqu'il a un impact direct sur la sécurité des intervenants de l'étude et sur la fiabilité des données de l'étude (dont les dispositifs médicaux). Le matériel critique est listé.
2. Si nécessaire, des contrats de maintenance sont souscrits pour ce matériel après validation de la tutelle concernée.
3. Des procédures d'utilisation des matériels d'exploration sont réalisées et mises à disposition du personnel concerné.

Exigence 7.4. Les règles d'hygiène en vigueur sont connues du personnel et appliquées dans le cadre des activités d'investigation clinique se déroulant dans les locaux du CIC.

Critères :

1. Des référents compétents pour l'hygiène et la sécurité sont identifiés.
2. Les référentiels documentaires en matière d'hygiène et de sécurité sont disponibles.
3. Des évaluations périodiques sur la compréhension et l'application des règles sont réalisées.
4. Pour les locaux accueillant des participants aux études, un contrôle est réalisé par le service d'hygiène hospitalière au moment de l'ouverture des locaux et à la demande si nécessaire.

Exigence 7.5. Le CIC s'assure de la sécurisation du matériel et des locaux d'investigation.

Critères :

1. Le matériel critique est stocké dans des locaux à l'accès restreint et sécurisé.
2. Les locaux critiques sont identifiés et un système de sécurisation approprié est mis en place.

Exigence 7.6. Le CIC s'assure de la sécurité de ses systèmes informatisés en conformité avec la réglementation CNIL, et en lien avec les services informatiques des tutelles.

Critères :

1. Si le CIC assure le traitement de données personnelles, il s'assurera que ce traitement soit assuré en conformité avec la loi CNIL.
2. Si les traitements sont faits dans le cadre de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérées dans le cadre de recherches biomédicales (MR 06 001), le CIC s'assure qu'une personne physique ou morale a bien été autorisée à mettre en oeuvre le traitement.
3. La personne physique ou morale désigne au sein du CIC un « responsable de la recherche ».
4. Le responsable de la recherche veille à l'intégrité des informations et au respect de leur confidentialité dans le cadre de la finalité de la recherche.
5. La sécurité des traitements est assurée par :
 - Une politique de confidentialité, de protection et de sécurisation des données.
 - Des locaux dédiés à l'informatique.
 - Un personnel spécialement affecté à sa maintenance.
 - Des moyens informatiques sécurisés physiquement : accès des locaux et protection des systèmes.
 - L'utilisation de mots de passe et la journalisation des connexions.
6. Les données sont sauvegardées sur des réseaux sécurisés et sur des supports externes, eux-mêmes stockés dans des locaux sécurisés différents. Le processus de sauvegarde et de restauration des données fait l'objet d'une procédure documentée.
7. En cas d'échanges de données avec l'extérieur, des sécurisations spécifiques sont mises en places.
8. Une liste des équipements informatiques est établie et tenue à jour.

CHAPITRE 8

VEILLE RÉGLEMENTAIRE

Le CIC assure une veille réglementaire dans le domaine des activités de recherche clinique exercées, dans les autres domaines spécifiques à son activité ainsi que concernant les exigences de ces tutelles.

Exigence 8.1. Le CIC désigne un correspondant veille réglementaire chargé de relayer au sein du CIC les informations reçus par l'intermédiaire du réseau national et par d'autre voie en fonction des domaines d'activité.

Critères :

1. La veille est réalisée par l'intermédiaire du réseau *via* des sources d'informations identifiées permettant de couvrir la réglementation française, européenne et internationale applicable aux CIC.
2. Une liste des sites consultés est tenue à jour.
3. Le référent assure la diffusion des informations réglementaires et législatives au sein de la structure.
4. Le référent veille à ce que les textes législatifs et réglementaires applicables au CIC soient mis à disposition du personnel au sein de la structure.

Exigence 8.2. Pour toute nouvelle réglementation, une analyse d'impact est effectuée par des personnes compétentes, afin de déterminer les modifications à réaliser sur le système qualité, les documents des recherches et les méthodes de travail lorsque la réglementation l'impose.

Critères :

1. Selon le processus concerné et l'impact évalué, le référent qualité s'assure de la mise à jour des documents.
2. Un système de communication est mis en place et formalisé entre le référent réglementaire et le référent qualité responsable de la gestion documentaire.

PARTIE 2 : GESTION DE L'ÉTUDE

Cette seconde partie du manuel concerne les activités représentant le cœur de métier des CIC. Elles sont détaillées les unes après les autres suivant le parcours d'une étude au sein du CIC. Les activités réalisées par les CIC sont variables d'une étude à l'autre. Certaines activités ne sont réalisées que par certains CIC et/ou uniquement pour certaines études. Pour les CIC qui réalisent des activités de coordination et de gestion des données et d'analyse statistique, elles sont effectuées pour le compte du promoteur, par délégation de ce dernier. La responsabilité de ces activités reste du fait du promoteur. Dans certains CIC, une partie des activités est réalisée en lien avec des centres de méthodologie et de gestion (unités de recherches cliniques ou URC)...). En fonction de son rôle dans chaque étude, le CIC s'engage à mener les actions décrites ou à vérifier qu'elles ont été réalisées conformément à ses exigences, à notifier les non-conformités aux structures concernées, et à mettre en œuvre les actions correctrices ou préventives qui sont de son ressort.

LES DIFFÉRENTES PHASES D'UNE ÉTUDE

La conception

La phase de conception débute à la formalisation de la demande par le porteur du projet, jusqu'à la date de dépôt du protocole auprès des autorités compétentes.

Durant cette phase, le CIC assure un rôle de support auprès des investigateurs, pour les aider à concevoir leur projet de recherche. La réalisation des exigences de ce chapitre se fait en lien avec le promoteur dès que celui-ci est identifié.

Il s'agit dans la majorité des cas d'études, à l'instigation d'un porteur de projet institutionnel.

La préparation

La phase de préparation débute à la date de dépôt des dossiers auprès des autorités compétentes jusqu'à la date de la première inclusion d'un participant.

Dès que les autorisations sont obtenues, le CIC s'engage à faire en sorte que l'étude démarre sans délai.

La réalisation des exigences de ce chapitre se font en lien avec et sous la responsabilité du promoteur.

La réalisation

La phase de réalisation débute à la date de première inclusion jusqu'à la date de gel de base. La réalisation des exigences de ce chapitre se fait en lien avec et sous la responsabilité du promoteur.

La fin de l'étude et les résultats

La phase de fin de projet débute une fois la base définitivement gelée jusqu'à l'archivage du dossier de l'étude.

Le CIC assure l'analyse des données et un bilan de l'étude (versant investigation et/ou coordination) sous la responsabilité du promoteur.

CHAPITRE 9

MÉTIER : RÉALISATION DE L'INVESTIGATION CLINIQUE

Le CIC assure une prestation d'investigation clinique pour les promoteurs de projets de recherche dans des locaux propres ou au sein des services hospitaliers.

Exigence 9.1. Le CIC sélectionne les projets à prendre en charge en s'appuyant sur des critères définis par les instances de pilotage.

Critères :

1. Les projets sont évalués en fonction des orientations stratégiques et des choix thématiques du CIC.
2. Les projets comprenant des collaborations avec une équipe de recherche institutionnelle sont favorisés.
3. La pertinence, l'originalité et la qualité scientifique de l'étude sont pris en compte.
4. Les retombées attendues en termes de santé publiques sont évaluées.
5. La faisabilité de l'étude au sein du CIC (potentiel de recrutement, ressources disponibles...) est évaluée.
6. Le budget nécessaire au projet est évalué au regard de la prestation à mettre en place. L'adéquation du budget avec la prestation est vérifiée.
7. Les possibilités de valorisation des résultats et de la participation du CIC sont évaluées (avec notamment les publications et la place du CIC dans la publication).

Exigence 9.2. Le CIC vérifie que tous les éléments nécessaires au démarrage de l'étude sont réunis.

Critères :

1. La prise en charge de l'étude est validée par l'instance de pilotage. Les intervenants au sein du CIC sont définis ainsi que leur rôle dans l'étude et leur localisation.
2. Les prérequis administratifs et réglementaires sont vérifiés, en particulier la mise à disposition des documents essentiels par le promoteur.
3. La réalisation d'une mise en place de l'étude avant l'inclusion du premier patient est vérifiée. La présence d'un investigateur du site lors de la réunion est vérifiée.
4. Les services impliqués sont informés et conviés à la mise en place si nécessaire.
5. Les circuits logistiques sont adaptés au fonctionnement du centre.
6. Le(s) produit(s) ou dispositif(s) à l'étude est(sont) disponible(s) le cas échéant.
7. Une planification prévisionnelle des visites de l'étude est réalisée.
8. Un contrat ou un cahier des charges est établi et validé avec les principaux intervenants.

Exigence 9.3. Le CIC s'engage à prendre en charge les participants à l'étude dans le respect des règles technico-réglementaires et avec un niveau de sécurité optimal.

Critères :

1. L'accueil administratif du participant est assuré conformément aux procédures hospitalières et en adéquation avec les contraintes de l'étude.
2. Une information sur l'étude et sur ses droits est donnée au participant par l'investigateur. Un délai de réflexion est proposé. Une note d'information lui est remise.
3. Son consentement libre, exprès et éclairé est recueilli, avant toute procédure prévue dans les phases de pré-inclusion ou inclusion.
4. Un exemplaire signé du consentement est remis au participant et l'original est conservé par l'investigateur.
5. Lorsque cela est mentionné dans le protocole, le participant est inscrit dans le fichier national des volontaires en recherche biomédicale.
6. La prise en charge médicale, l'information et la continuité des soins sont assurées tout au long de l'étude, et organisées à l'issue de celle-ci, en relation avec le médecin traitant si le participant ne s'y oppose pas.
7. La sécurité du participant est assurée en continu et de façon adaptée aux contraintes de l'étude. Une procédure concernant la gestion des urgences vitales est documentée.
8. Les événements indésirables graves sont déclarés au promoteur par l'investigateur au plus tard 24 h après qu'il en ait connaissance.

Exigence 9.4. Le CIC veille à optimiser de façon continue le recrutement des participants à l'étude.

Critères :

1. Des indicateurs quantitatifs et qualitatifs de suivi du recrutement du centre sont mesurés de façon régulière.
2. En cas de difficultés de recrutement, des actions appropriées sont mises en place.

Exigence 9.5. Le CIC veille à ce que la dispensation du produit ou du dispositif à l'étude soit conforme au circuit logistique défini pour l'étude.

Critères :

1. Le circuit du produit ou dispositif à l'étude est défini au sein du CIC en lien avec la pharmacie ou le service concerné.
2. Le personnel intervient dans le respect du protocole, des procédures et possède la compétence et l'information nécessaires à sa bonne réalisation.
3. Le produit ou dispositif est délivré ou administré conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires.
4. L'observance du produit ou du dispositif à l'étude par le participant est évaluée à chaque visite.
5. La traçabilité du produit ou dispositif est assurée.
6. Les conditions de stockage des produits ou dispositifs de l'étude sont maîtrisées et les lieux de stockage sont sécurisés.
7. La date de péremption des produits est contrôlée.

Exigence 9.6. Le CIC assure une gestion des échantillons biologiques conformément au circuit défini pour l'étude.

Critères :

1. Le personnel intervient dans le respect du protocole, des procédures et possède la compétence, la formation et l'information nécessaires à la bonne gestion des échantillons.
2. La traçabilité des échantillons est assurée.
3. Les conditions de traitement, de stockage et de transport des échantillons sont maîtrisées. Les lieux de stockage sont sécurisés et à accès restreint.
4. Lorsque le CIC externalise la gestion des échantillons biologiques (par exemple *via* un CRB), le CIC établit un contrat ou un accord et maîtrise ce processus externalisé.

Exigence 9.7. Le CIC s'assure que le dossier investigateur est à disposition et à jour sur ses lieux de recherche.

Critères :

1. Les documents de l'étude, incluant note d'information et consentement signés, sont mis à jour et conservés de manière à être rapidement mis à la disposition des moniteurs du promoteur ou des autorités compétentes.
2. La liste d'identification des participants est tenue à jour.
3. La liste des intervenants et de délégation de tâches est tenue à jour.

Exigence 9.8. Le CIC s'assure de la bonne tenue des dossiers et des documents sources.

Critères :

1. L'information du participant, l'acceptation de sa participation à l'étude et les modalités de recueil de son consentement sont consignées dans son dossier médical.
2. L'ensemble des informations pertinentes au regard du protocole figure dans le dossier source.
3. Le dossier source et/ou les données sources sont définis dans une procédure spécifique conforme au protocole.
4. Le dossier source est mis à disposition du moniteur lors des visites de monitoring.
5. L'accès à ces documents est adapté en fonction du support utilisé (papier, électronique).

Exigence 9.9. Le CIC s'assure du bon remplissage des supports de recueil des données.

Critères :

1. Les données collectées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources.
2. La gestion des demandes de correction dans les délais convenus est assurée et tracée.

Exigence 9.10. Le CIC veille au respect de la confidentialité, l'anonymisation et la protection des données à caractère personnel concernant les participants de l'étude.

Critères :

1. Aucune donnée identifiante n'est transmise en externe. Tout document comportant l'identité du participant est anonymisé avant envoi.
2. Pour les études comportant des collections biologiques, une procédure spécifique documente les modalités de cession des données et des échantillons biologiques.

Exigence 9.11. Le CIC veille au respect de la confidentialité concernant les informations relatives à l'étude.

Critères :

1. Le lieu de stockage des documents de l'étude est sécurisé et à accès restreint.
2. Un accord général de confidentialité est signé par le personnel du CIC.

Exigence 9.12. Le CIC assure la transmission des résultats globaux de la recherche aux participants en ayant fait la demande.

Critères :

1. La transmission des résultats globaux par le promoteur est vérifiée.

2. Les participants qui en ont émis la demande sont informés des résultats globaux de l'étude.
3. Des supports de communication adaptés et accessibles à la compréhension des participants sont réalisés et mis à la disposition des investigateurs pour informer les participants.

Exigence 9.13. Le CIC regroupe les documents nécessaires à la clôture du centre et garantit la conservation des documents d'investigation de l'étude conformément à la réglementation.

Critères :

1. L'investigateur conserve un enregistrement présentant la liste des documents archivés et les lieux d'archivage des documents des essais auxquels il a participé.
2. L'investigateur s'assure de l'archivage et informe le promoteur du lieu d'archivage des données.
3. La destruction des documents est planifiée, suivie et tracée avec les accords du promoteur et de l'investigateur principal.

CHAPITRE 10

MÉTIER : COORDINATION D'ÉTUDES PAR DÉLÉGATION FORMALISÉE DU PROMOTEUR

Le CIC assure une prestation de coordination d'études cliniques pour le compte du promoteur, par délégation formalisée de ce dernier. Les activités réalisées par le CIC sont détaillées chronologiquement de la conception de l'étude jusqu'à sa clôture.

Intervention du CIC lors de la conception de l'étude

Exigence 10.1. Le CIC sélectionne les projets à prendre en charge en s'appuyant sur des critères définis et sur des instances de pilotage.

Critères :

1. Les projets sont évalués en fonction des orientations stratégiques et des choix thématiques du CIC.
2. Les projets comprenant des collaborations avec une équipe de recherche institutionnelles sont favorisés.
3. La pertinence, l'originalité et la qualité scientifique de l'étude sont pris en compte.
4. Les retombées attendues en termes de santé publiques sont évaluées.
5. La faisabilité de l'étude au sein du CIC (potentiel de recrutement, ressources disponibles...) est évaluée.
6. Le budget nécessaire au projet est évalué au regard de la prestation à mettre en place. L'adéquation du budget avec la prestation est vérifiée.
7. Les possibilités de valorisation des résultats et de la participation du CIC sont évaluées (avec notamment les publications et la place du CIC dans la publication).

Exigence 10.2. Le CIC constitue une équipe projet, dirigée par un chef de projet, pour finaliser l'ensemble des documents et démarches nécessaires au démarrage de l'étude.

Critères :

1. L'équipe projet comprend l'ensemble des compétences nécessaires à la réalisation de l'étude. Des réunions régulières sont organisées.
2. Un tableau de responsabilité de chaque participant au projet est établi et enregistré.
3. L'équipe projet est formée à l'étude par le porteur du projet.
4. Les tâches et responsabilités déléguées par le promoteur au CIC sont décrites dans un enregistrement (validé par les parties prenantes) le cas échéant.
5. Les missions et responsabilités de chacun sont clairement définies et consignées par écrit.
6. Si un CRB est impliqué dans la gestion des collections nécessaires à la réalisation de l'étude, il est impliqué dans l'équipe projet.

Exigence 10.3. Le CIC s'assure que la conception de l'étude garantit sa qualité scientifique, ainsi que sa faisabilité et l'aspect réglementaire et éthique en lien avec le promoteur.

Critères :

1. L'argumentaire scientifique est solide, référencé et à jour. Une hypothèse claire est formulée.
2. Les choix méthodologiques sont conformes aux exigences scientifiques, avec un souci de préserver la sécurité des participants et de limiter leurs contraintes, tout en s'assurant de la faisabilité du protocole et de sa conformité réglementaire.
3. Les critères de jugement/évaluation sont pertinents. Les méthodes de mesure validées, référencées, standardisées et centralisées si cela est pertinent.
4. La validation du protocole est réalisée avec le promoteur.

Exigence 10.4. Le CIC participe à l'élaboration du formulaire de recueil du consentement et de la note d'information de manière à garantir la conformité éthique et réglementaire.

Critères :

1. Un document type et/ou une grille de vérification sont mis à disposition pour rédiger les formulaires d'information, de consentement ainsi que les documents pour les participants.
2. La validation du consentement et de la note d'information est réalisée avec le promoteur.

Exigence 10.5. Le CIC aide à la conception des supports de recueil de données en conformité avec le protocole en lien avec le promoteur.

Critères :

1. Le support le mieux adapté au recueil des données est choisi.
2. La conformité du contenu des supports de recueil des données par rapport au protocole est vérifiée.
3. Une phase de test en situation réelle est réalisée afin d'optimiser l'adéquation des supports aux contraintes pratiques.
4. Les supports sont validés par l'ensemble de l'équipe projet (notamment le data-manager, le statisticien, le méthodologiste, l'unité de pharmacovigilance, l'ARC site et l'investigateur).

Exigence 10.6. Le CIC met en place en lien avec le promoteur la vigilance de l'étude.

Critères :

1. Le circuit de déclaration des EI est défini.
2. Les documents de recueil et de déclaration des EI sont préparés.

Exigence 10.7. Le CIC définit en lien avec le promoteur les comités nécessaires pour assurer la qualité des données et la sécurité des participants dans le cadre de l'étude.

Critères :

1. Les comités garantissant le bon suivi de l'étude scientifique, éthique et réglementaire sont définis.
2. Pour chaque comité, son rôle et sa composition sont définis, en particulier pour le comité de surveillance indépendant.

Exigence 10.8. Le CIC prévoit en lien avec le promoteur les circuits logistiques et de communication nécessaires au bon déroulement de l'étude et vérifie leur faisabilité.

Critères :

1. Les structures support intervenant dans la logistique du projet sont identifiées.
2. Le circuit des unités thérapeutiques, de leur conditionnement jusqu'à leur destruction est identifié en lien avec la pharmacie à usage intérieur.
3. Le circuit de recueil et de traitement des données papiers et informatiques est défini.
4. Le circuit des examens biologiques et des prélèvements est prévu.

5. Le circuit des examens d'imagerie est prévu.
6. Les circuits des investigations paramédicales (protocole de réalisation, centralisation des résultats, validation par des experts...) sont prévus.
7. Les modalités de randomisation sont définies (centralisées ou autres).
8. Les modalités de levée d'insu sont définies et validées par le promoteur et l'unité de vigilance.
9. Le circuit de l'information liée à l'évaluation de la sécurité du participant est défini.
10. Le circuit de communication, auprès des intervenants de l'étude, est défini.
11. Le circuit de gestion des visites des participants est prévu.

Exigence 10.9. Le CIC participe à l'élaboration du budget et du plan de financement, ainsi qu'à la gestion administrative de l'étude en lien avec les différents partenaires et le promoteur.

Critères :

1. Les coûts de tous les postes budgétaires applicables à l'étude sont évalués.
2. La liste des conventions et des contrats nécessaires en fonction du type d'étude est établie avec le promoteur, les investigateurs et les prestataires éventuels.
3. Les modalités de versement des indemnités et remboursements pour les participants sont définies.

Exigence 10.10. Le CIC aide à la sélection des centres investigateurs en lien avec le promoteur.

Critères :

1. La sélection des centres investigateurs est fonction de leur environnement technique, de la compétence de leur personnel, de l'expérience de l'investigateur et de leur potentiel de recrutement.
2. Le recours aux réseaux thématiques concernés en particulier ceux des CIC est favorisé.

Exigence 10.11. Le CIC met en place des moyens visant à évaluer et favoriser le recrutement des participants à l'étude, dans le respect des critères d'éligibilité du protocole.

Critères :

1. Le circuit des participants est identifié ainsi que les collaborations avec des réseaux médicaux.
2. Le potentiel de recrutement est évalué de façon active et formelle dès les critères d'éligibilité définis (étude de faisabilité sur site).
3. Le montant de l'indemnisation du participant est évalué au regard des contraintes subies.
4. Des supports de communications adaptés au type de participants sont préparés.
5. Des indicateurs quantitatifs et qualitatifs de suivi du recrutement dans l'étude et par centre sont identifiés.

Exigence 10.12. Le CIC accompagne les démarches administratives et réglementaires auprès des autorités compétentes en lien avec le promoteur.

Critères :

1. Le statut réglementaire de l'étude et son niveau de risque sont définis par l'équipe projet en concertation avec le promoteur.
2. La répartition et les éventuelles délégations de tâches pour les démarches réglementaires sont définies avec le promoteur et consignées par écrit.

Exigence 10.13. Le CIC réalise et finalise les supports de recueil des données et s'assure qu'ils sont adaptés.

Critères :

1. La conformité du contenu des supports de recueil des données par rapport au protocole est vérifiée.
2. Une phase de test en situation réelle est réalisée afin d'optimiser l'adéquation des supports aux contraintes pratiques.
3. Les supports sont validés par l'ensemble de l'équipe projet (notamment le data-manager, le statisticien, le méthodologiste, l'unité de pharmacovigilance, l'ARC site et l'investigateur).

Intervention du CIC lors de la préparation de l'étude

Exigence 10.14. Le CIC participe à l'élaboration du plan de monitoring de l'étude en collaboration avec le promoteur et l'investigateur.

Critères :

1. Les exigences du promoteur et de l'investigateur sont prises en compte.
2. Le risque méthodologique et le risque en terme de sécurité sont pris en compte en terme de fréquence de monitoring (sur site et à distance) et du pourcentage de dossiers monitorés.

Exigence 10.15. Le CIC s'assure en lien avec le promoteur de la constitution des comités scientifiques, nécessaires et adaptés, à l'étude.

Critères :

1. Pour chaque comité, le CIC s'assure que les membres pressentis sont contactés pour proposition et validation de leur implication dans le comité. Les modalités de fonctionnement sont établies.
2. Pour chaque comité, son rôle, sa composition et sa procédure de fonctionnement sont définis, en particulier pour le comité de surveillance indépendant.

Exigence 10.16. Le CIC met en place les circuits logistiques nécessaires au bon déroulement de l'étude.

Critères :

1. Les procédures spécifiques sont rédigées en lien avec les intervenants concernés.
2. Les circuits sont vérifiés avec les intervenants.

Exigence 10.17. Le CIC s'assure en lien avec le promoteur de l'obtention des prérequis réglementaires et de l'établissement des conventions et contrats nécessaires au démarrage de l'étude.

Critères :

1. La vérification de l'obtention de l'ensemble des assurances, avis et autorisations est réalisée.
2. Le suivi des conventions et des contrats de leur élaboration jusqu'à leurs signatures est réalisé.

Exigence 10.18. Le CIC s'assure que les circuits de communication entre les intervenants d'une même étude existent et sont efficaces.

Critères :

1. Une personne au sein de l'équipe projet (généralement le chef de projet) met en œuvre un circuit de communication efficace et efficient entre les différents intervenants de l'étude, avec un rythme adapté à la phase d'avancement de l'essai.
2. Une réunion de lancement de l'étude, réunissant l'ensemble des intervenants internes, est réalisée.

Exigence 10.19. Le CIC organise la mise en place de l'étude pour tous les intervenants des centres investigateurs pour le compte du promoteur.

Critères :

1. La présence d'un investigateur du site lors de cette réunion est vérifiée.
2. Toutes les personnes intervenant dans l'étude au sein du centre sont conviées.
3. La gestion des documents nécessaires à la réunion est réalisée.
4. La présentation réalisée comprend tous les aspects fondamentaux de l'étude : scientifique, méthodologique, réglementaire, éthique, vigilance, procédures pratiques et circuits d'information.
5. La disponibilité sur site de l'ensemble du matériel et du produit à l'étude est vérifiée.
6. Un rapport de la visite de mise en place est rédigé et validé par une personne au sein de l'équipe projet (le plus souvent le chef de projet). Le rapport est diffusé à l'ensemble des intervenants du centre investigateur et au promoteur.

Intervention du CIC lors de la réalisation de l'étude

Exigence 10.20. L'équipe projet du CIC assure la coordination entre tous les intervenants ainsi qu'un suivi qualitatif et quantitatif de l'étude en conformité au protocole.

Critères :

1. Une liste des intervenants de l'étude est tenue à jour.
2. L'efficacité des circuits d'information entre les différents intervenants est vérifiée.
3. La composition de l'équipe projet est adaptée aux besoins et aux évolutions de l'étude.
4. Le bon déroulement de l'étude sur site est vérifié en particulier le bon déroulement des premières inclusions, l'harmonisation des investigations cliniques entre les centres.
5. Des mesures sont mises en place pour optimiser le suivi des participants, en particulier pour éviter les perdus de vue, et pour assurer le recueil du critère principal.
6. La formation des nouveaux intervenants est assurée, tracée et coordonnée par l'investigateur principal du site.
7. Des bilans réguliers du suivi de l'étude sont réalisés.
8. Toute information pertinente concernant la gestion et la conduite de l'étude est documentée.
9. Le respect de l'application des procédures spécifiques à l'étude et au promoteur est vérifié.
10. Les non-conformités sont enregistrées et des actions correctives, curatives et préventives sont mises en œuvre le cas échéant.

Exigence 10.21. L'équipe projet du CIC participe au suivi réglementaire de l'étude en lien avec le promoteur.

Critères :

1. Les besoins de modifications du protocole sont transmis au promoteur.
2. Après obtention des autorisations réglementaires, la diffusion et la disponibilité des documents réglementaires au sein des centres sont vérifiées.

Exigence 10.22. L'équipe projet du CIC participe au suivi budgétaire de l'étude en lien avec le promoteur.

Critères :

1. Un suivi régulier du budget est réalisé.
2. De nouvelles évaluations et répartitions budgétaires peuvent être réalisées au cours de l'étude si nécessaire.
3. Des financements complémentaires sont recherchés si nécessaire par l'équipe projet.

Exigence 10.23. L'équipe projet du CIC veille en permanence au bon fonctionnement des circuits logistiques (des échantillons biologiques, des produits ou dispositifs à l'étude...) en collaboration avec les services concernés.

Critères :

1. Les dysfonctionnements possibles sont identifiés et des actions préventives et correctives sont mises en place, documentées et tracées (formation des intervenants et mise à disposition de procédures).
2. Des indicateurs de suivi de l'étude sont définis et mesurés tout au long de l'étude, permettant ainsi la détection précoce des points critiques.
3. Un contrôle qualité est mis en place si nécessaire.

Exigence 10.24. L'équipe projet du CIC assure la gestion des documents de l'étude conformément à la réglementation.

Critères :

1. La conservation des documents dans le CIC est organisée de manière à ce que les documents soient facilement accessibles pour le promoteur et les autorités compétentes qui en feraient la demande.
2. Une liste des documents de l'étude est établie et tenue à jour. Elle contient les numéros des versions applicables des documents, les personnes à qui elle est diffusée ainsi que l'ensemble des modifications apportées.
3. Lorsqu'un amendement est nécessaire, les autres documents support de l'étude sont adaptés en conséquence.

4. Le dossier investigateur de l'étude est mis à la disposition des centres participants. Il est mis à jour au fur et à mesure de l'étude. Un contrôle qualité de ce dossier est réalisé lors des visites sur site.

Exigence 10.25. L'équipe projet peut réaliser le monitoring de l'étude, pour le compte du promoteur, conformément au plan de monitoring défini en début d'étude, afin de contrôler la qualité des données recueillies et le respect de la réglementation.

Critères :

1. Le moniteur est mandaté par le promoteur pour cette activité dans le cadre de l'étude, ce mandat fait l'objet d'un enregistrement. Le moniteur est indépendant de l'activité d'investigation clinique du centre.
2. Le moniteur possède la formation nécessaire pour assurer le suivi de l'étude de manière adéquate : formation à l'étude, aux procédures de l'étude, et à la réglementation. Cette formation est documentée.
3. Le monitoring est réalisé par le ou les moniteur(s) selon les consignes préétablies. Il comporte des objectifs de support à l'investigateur, de formation, d'information, de contrôle qualité de la mise en œuvre du protocole et des données dans le centre et à distance.
4. Tout contact ayant un impact sur la prise en charge, la réalisation ou en lien direct avec les responsabilités du promoteur ou de l'investigateur, est tracé et transmis au promoteur.
5. Suite au monitoring, des actions spécifiques pour l'amélioration de la qualité de l'étude sont mises en œuvre en accord avec l'équipe projet.
6. Le plan de monitoring peut être adapté en cours d'étude si nécessaire.

Exigence 10.26. L'équipe projet du CIC participe à la surveillance de l'étude, en lien avec l'unité de vigilance mandatée par le promoteur, au regard de la sécurité des participants.

Critères :

1. Lorsqu'un comité de surveillance indépendant a été constitué, il se réunit conformément à la procédure définie par le promoteur dans le protocole.
2. La détection, la notification et la documentation des événements indésirables graves et non graves et des faits nouveaux, sont réalisées conformément au protocole et suivies sur site et à distance.
3. Une veille sur les nouvelles informations qui apparaissent est réalisée pour assurer la sécurité des participants et la pertinence de l'étude. En cas de fait nouveau, les centres sont informés et les mesures décidées sont mises en place.
4. Les déviations au protocole sont relevées et analysées pour permettre la mise en place d'actions adaptées le cas échéant.
5. Les levées d'insu sont enregistrées et gérées conformément au protocole.
6. Des analyses intermédiaires des résultats sont mises en œuvre conformément au plan d'analyse statistique ou à la demande du comité de surveillance.
7. Des rapports périodiques de sécurité sont émis conformément à la réglementation par l'unité de vigilance (à minima annuellement).

Intervention du CIC lors de la fin de l'étude et l'analyse des résultats

Exigence 10.27. L'équipe projet du CIC assure la clôture des centres pour le compte du promoteur.

Critères :

1. Le moniteur vérifie la complétude du dossier investigateur et rappelle les conditions d'archivage des documents de l'étude. Un compte-rendu est rédigé et adressé au promoteur et aux investigateurs du centre.
2. Le moniteur s'assure de la destruction et/ou de la récupération du matériel de l'étude.
3. Les informations relatives à l'étude sont mises à jour, si celles-ci ont été enregistrées sur un registre d'essai clinique type répertoire des essais cliniques de l'Affsaps et clinicaltrials.gov.
4. La déclaration de la fin de l'étude par le promoteur aux instances réglementaires concernées est vérifiée.

Exigence 10.28. Le CIC s'assure en lien avec le promoteur que le rapport d'étude clinique est rédigé conformément à la réglementation dans un délai maximum d'un an suivant la fin de l'étude.

Critères :

1. Le rapport d'étude est rédigé avec l'investigateur coordonnateur l'étude à partir d'un plan type conforme aux recommandations internationales et des résultats de l'analyse.
2. Le rapport validé par le promoteur est diffusé aux investigateurs, aux autorités compétentes à leur demande.
3. Un résumé du rapport final est rédigé et transmis aux autorités compétentes.
4. Les destinataires du rapport sont déterminés à l'avance avec l'investigateur et le promoteur.

Exigence 10.29. Le CIC diffuse les résultats globaux de l'étude.

Critères :

1. La traçabilité de la diffusion des résultats aux investigateurs est assurée.
2. Des supports de communication adaptés et accessibles à la compréhension des participants sont réalisés et mis à la disposition des investigateurs pour informer les participants.

Exigence 10.30. Le CIC s'assure du suivi des échantillons biologiques à l'issue de l'étude.

Critères :

1. Les démarches en cas de changement de finalité d'utilisation des échantillons biologiques sont mises en œuvre.
2. La destruction et/ou la cession sont documentées.

CHAPITRE 11

MÉTIER : GESTION DES DONNÉES ET ANALYSE STATISTIQUE

Le CIC assure une prestation de gestion des données (préparation de la base de données, saisie, contrôles de données manquantes et incohérentes, gel de base,...) et d'analyse statistique pour le compte du promoteur, par délégation de ce dernier.

Exigence 11.1. Le CIC sélectionne les projets à prendre en charge en s'appuyant sur des critères définis et sur des instances de pilotage.

Critères :

1. Les projets sont évalués en fonction des orientations stratégiques et des choix thématiques du CIC.
2. Les projets comprenant des collaborations avec une équipe de recherche institutionnelle sont favorisés.
3. La pertinence, l'originalité et la qualité scientifique de l'étude sont pris en compte.
4. Les retombées attendues en termes de santé publiques sont évaluées.
5. La faisabilité de l'étude au sein du CIC (potentiel de recrutement, ressources disponibles...) est évaluée.
6. Le budget nécessaire au projet est évalué au regard de la prestation à mettre en place. L'adéquation du budget avec la prestation est vérifiée.
7. Les possibilités de valorisation des résultats et de la participation du CIC sont évaluées (avec notamment les publications et la place du CIC dans la publication).

Exigence 11.2. Le CIC valide le protocole sur tous les aspects statistiques.

Critères :

1. Le calcul du nombre de sujets nécessaires est réalisé.
2. L'adéquation du circuit de gestion des données est vérifiée.
3. L'adéquation des critères et des objectifs avec l'analyse est vérifiée.
4. La validation par les biostatisticiens et le gestionnaire des données est documentée.

Exigence 11.3. Le CIC s'assure que la gestion des données (data-management) est organisée de façon à garantir leur complétude, leur cohérence et leur sécurité.

Critères :

1. La conformité du contenu des supports de recueil des données par rapport au système de gestion et d'analyse est vérifiée.
2. La base de données est constituée sur la base des supports de recueil validés en tenant compte des analyses statistiques envisagées.
3. La base de données est construite par une personne compétente et fait l'objet d'une validation. L'accès à la base est limité et sécurisé.
4. Un plan de validation des données (contrôles à effectuer sur la base) est élaboré par une personne compétente en collaboration avec l'investigateur coordonnateur.
5. La structure de la base est documentée ainsi que les modifications qui lui sont apportées en cours d'étude.
6. Le devenir des données à l'issue de l'étude est programmé (maintien ou destruction).

Exigence 11.4. Le CIC met en place le système d'allocation du bras d'intervention lorsque l'étude le nécessite.

Critères :

1. La randomisation s'appuie sur une méthode adaptée à la taille de l'échantillon et est effectuée à l'aide d'outils validés ; elle est préparée par une personne compétente.
2. Les modalités de transmission des demandes et des résultats sont organisées avant la mise en place du premier centre.
3. Lorsque la randomisation s'appuie sur une liste pré-établie, celle-ci est identifiée de façon claire, validée et conservée de façon confidentielle et sécurisée ; elle doit clairement identifier les participants à l'aide des codes d'identification spécifiques à l'étude.
4. La randomisation est organisée pour être réalisée après l'inclusion définitive du participant, le plus près possible du début de l'intervention testée.
5. Une procédure de levée d'aveugle est établie et diffusée.

Exigence 11.5. Le CIC élabore le plan d'analyse statistique de l'étude.

Critères :

1. Le plan d'analyse est établi par une personne compétente, conformément au protocole, en accord avec l'investigateur coordonnateur de l'étude et le promoteur.
2. Les modifications des versions du plan d'analyse au cours de projet sont tracées, justifiées et validées.

Exigence 11.6. Le CIC organise le circuit des données de façon à garantir la traçabilité, l'intégrité et la qualité des données à chacune des étapes.

Critères :

1. Le circuit des données est organisé de manière à ce que les données recueillies soient complètes, exactes et cohérentes.
2. Une procédure documentée détaille la saisie, le codage, les corrections, les contrôles et la validation des données.
3. La réalisation de chaque étape du circuit est tracée.
4. Des sauvegardes régulières des données sont réalisées.

Exigence 11.7. Le CIC réalise une réconciliation des données de la base de vigilance et de la base des données cliniques.

Critères :

1. La réconciliation des données est réalisée pour chaque émission de rapport annuel de sécurité.
2. Les bases ne sont réconciliées qu'après le contrôle de conformité aux dossiers sources conformément au plan de monitoring.
3. Les modifications des bases consécutives à la réconciliation des données sont tracées.

Exigence 11.8. Le CIC réalise une revue des données de l'étude (blind-review) afin de valider la base en vue du gel de base.

Critères :

1. La liste des personnes participant à la revue est définie.

2. Les objectifs de la revue sont définis spécifiquement pour chaque projet.
3. Les décisions prises lors de la revue sont enregistrées (compte-rendu de réunion ou rapport de data management ou rapport d'analyse statistique).

Exigence 11.9. Le CIC réalise le gel de base en vue d'une analyse principale ou intermédiaire.

Critères :

4. Le gel de base est réalisé par une personne compétente sur une base validée.
5. La base gelée fait l'objet d'un archivage spécifique, sécurisé, accompagné des documents permettant de reconstituer le fichier.
6. Le dégel est exceptionnel, il est réalisé sur décision motivée du conseil scientifique et/ou du responsable de l'analyse et il est documenté.

Exigence 11.10. Les analyses sont réalisées en fin d'étude conformément au plan d'analyse statistique en collaboration avec le promoteur.

Critères :

1. L'analyse est réalisée à partir d'une base de données gelée, par une personne compétente, sur la base de logiciels et/ou programmes validés. L'analyse peut être réalisée en insu lorsque l'étude est conduite en aveugle conformément au plan d'analyse statistique.
2. Un contrôle qualité de l'analyse du critère principal est réalisé.
3. Les étapes de réalisation de l'analyse statistique sont tracées et les déviations par rapport au plan d'analyse statistique sont justifiées.
4. Un rapport d'analyse statistique est établi par le statisticien de l'étude détaillant les résultats de l'analyse. Ce rapport est transmis à l'investigateur, au méthodologiste et au promoteur pour interprétation.

CHAPITRE 12

VALORISATION DES DONNÉES DE L'ÉTUDE ET DU SAVOIR FAIRE DE LA STRUCTURE

L'amélioration continue et la capitalisation du savoir-faire ont lieu tout au long de l'étude, de la conception à la valorisation. Le CIC s'engage à valoriser ses projets et son savoir-faire.

Exigence 12.1. Le CIC réalise une réunion bilan à la fin de chaque projet de recherche.

Critères :

1. La réunion de bilan intègre les partenaires de l'étude (internes et externes).
2. Un bilan sur les aspects budgétaires, logistiques et administratifs est réalisé.
3. Une revue finale des indicateurs de suivi de l'étude, des non-conformités et des actions mises en place est réalisée. L'efficacité des actions est évaluée.

Exigence 12.2. Le CIC veille à la valorisation de ses études.

Critères :

1. L'enregistrement de l'étude dans les bases exigées pour les publications est vérifié (comme dans la base clinicaltrials.gov).
2. La publication des résultats des études auxquelles participe le CIC est favorisée, en accord avec l'investigateur coordonnateur et le promoteur.
3. Les recommandations internationales des éditeurs de revues biomédicales sont appliquées.
4. La mention du CIC et l'affiliation des auteurs lors de la publication des résultats sont vérifiées et le respect des règles bibliométriques en vigueur sur le site.

5. Les innovations technologiques font l'objet d'un dépôt de brevet ou de marquage CE ou d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dès que cela est possible ; les démarches sont initiées en concertation avec l'investigateur coordonnateur et le promoteur en lien avec les cellules de valorisation des EPST.

Exigence 12.3. Le CIC communique sur ses activités, ses productions scientifiques et ses savoir-faire.

Critères :

1. Les communications sur les études et ses savoir-faire sont tracées : publication dans des journaux scientifiques, participations à des congrès, communication orale, posters...
2. Une communication extérieure sur les activités de chaque CIC est réalisée avec des supports adéquats : plaquettes, web...
3. Une traçabilité de l'ensemble des communications est réalisée.
4. La liste annuelle des publications est transmise aux tutelles dans le cadre du rapport annuel d'activité.

Exigence 12.4. Le CIC mesure la satisfaction de ses partenaires et cherche à l'améliorer en continue en mettant en place des mesures correctrices.

Critères :

1. Les informations collectées lors de l'écoute des clients et des partenaires de l'étude (enquêtes de satisfaction et réclamations formulées en cours de projet) sont analysées en vue de la capitalisation du savoir-faire et la mise en place d'actions correctives pour la réalisation des prochaines études.
2. Les échanges avec les clients pour anticiper leurs besoins futurs et les intégrer dans la conception de ses recherches ou prestations à venir sont favorisés.

Exigence 12.5. Le CIC améliore ses processus et ses recherches ou prestations à partir des informations collectées lors des audits d'études cliniques.

Critères :

1. Les résultats des audits internes ou externes de projet sont analysés afin de mettre en place des actions d'amélioration si nécessaire, pour répondre aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.
2. Les résultats des indicateurs relatifs au projet sont analysés.
3. Les informations collectées lors des audits sont analysées.
4. Les non-conformités détectées au cours du projet sont revues pour une analyse globale et la mise en place d'actions correctives sur le système de management de la qualité.

Liste des abréviations

ARC : attaché de recherche clinique

AMM : autorisation de mise sur le marché

BP : bonnes pratiques

BPC : bonnes pratiques cliniques

CE : Communauté européenne

CIC : Centre d'investigation clinique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIC-P : Centre d'investigation clinique plurithématique

CIC-BT : Centre d'investigation clinique intégré en biothérapie

CIC-EC : Centre d'investigation clinique épidémiologie clinique

CIC-IT : Centre d'investigation clinique innovations technologiques

CMG-EC : Centre de méthodologie et de gestion épidémiologie clinique

CNIL : Commission nationale informatique et libertés

CRB : centre de ressources biologiques

DIRC : Délégation interrégionale à la recherche clinique

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DRCI : Délégation à la recherche clinique et à l'innovation

ECRIN : European Clinical Research Infrastructure Network

EI : effets indésirables

EPST : Etablissements publics de sciences et technologie

HAS : Haute autorité de santé

HCL : Hospices civils de Lyon

HDR : habilitation à diriger les recherches

HPCIC : harmonisation des procédures des centres d'investigation clinique

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

PF4-SDPF : Bureau de l'innovation et de la recherche clinique sous direction du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins

RAQ : responsable assurance qualité