

# Organiser un site investigateur : un référentiel national de formation pédagogique

Catherine Cornu<sup>1,2,3</sup>, Frédérique David<sup>4</sup>, Luc Duchossoy<sup>5</sup>, Sylvie Hansel-Esteller<sup>6</sup>, Pierre-Henri Bertoye<sup>7</sup>, Alain Giacomino<sup>8</sup>, Stéphane Mouly<sup>9</sup>, Vincent Diebolt<sup>10</sup> et Sylvie Blazejewski<sup>11</sup> pour le Comité de pilotage de la formation de formateurs F-CRIN\*

1 INSERM CIC201, CHU Lyon, Lyon, France

2 Service de Pharmacologie clinique, Lyon, France

3 Université de Lyon, UMR 5558, Lyon, France

4 Assurance qualité et de la gouvernance médicale, Laboratoire GSK, Paris, France

5 Coordination des projets transverses, Laboratoire Sanofi, Paris, France

6 Faculté de Pharmacie, CHRU de Montpellier, Montpellier, France

7 P-H Bertoye Conseil, Paris, France

8 Faculté de médecine de Tours ; Maison de santé pluri-professionnelle universitaire du Veron, Avoine, France

9 Université Paris Cité-Diderot, AP-HP, Hôpital Lariboisière, Paris, France

10 French-Clinical Research Infrastructures Network, Toulouse, France

11 Coordination opérationnelle-CIC plurithématique, CHU, Bordeaux, France

Texte reçu le 4 février 2014 ; accepté le 24 février 2014

## Mots clés :

essai clinique ;  
site investigateur ;  
recrutement des patients

**Résumé – Objectifs.** Plusieurs indicateurs ont mis en évidence une performance française insuffisante dans la conduite d'essais cliniques, en partie liée à une formation des investigateurs et une organisation des sites insuffisantes et hétérogènes. Un groupe multidisciplinaire a construit une formation de futurs formateurs à l'investigation clinique. Nous décrivons ici le référentiel élaboré par le groupe sur l'organisation des sites investigateurs. **Résultats.** Le groupe de travail incluait des personnes impliquées dans la recherche clinique d'origine académique, industrielle, autorité de santé, libérale, ou consultants indépendants. Des méthodes et outils permettant une bonne organisation du site investigateur ont été développés. **Conclusion.** Les outils proposés sont axés sur la connaissance par les investigateurs de leurs responsabilités, de leur environnement à l'hôpital ou en ville, de l'analyse de la faisabilité, de méthodes actives de recrutement des patients. Ils devraient permettre une meilleure organisation des sites investigateurs, pour de meilleures performances dans la conduite des études cliniques.

## Keywords:

clinical trial conduct;  
investigating site;  
patient recruitment

**Abstract – Organising an Investigation Site: a National Training Reference Document. Objective.** Several surveys have shown a declining performance of French investigators in conducting clinical trials. This is partly due to insufficient and heterogeneous investigator training and site organisation. A multidisciplinary group was set up to propose solutions. We describe the tools developed to improve study site organisation. **Results.** This working group was made up of clinical research experts from academia, industry, drug regulatory authorities, general practice, and consulting. Methods and tools were developed to improve site organisation. **Conclusions.** The proposed tools mainly focus on increasing investigators' awareness of their responsibilities, their research environment, the importance of a thorough feasibility analysis, and the implementation of active patient recruitment strategies. These tools should be able to improve site organisation and performances in conducting clinical trials.

**Abréviations :** voir en fin d'article.

\* voir remerciements.

## 1. Introduction

La recherche clinique est une activité essentielle pour la science et le développement des connaissances, pour la santé, et pour permettre le développement et le bon usage des stratégies de prévention, de diagnostic, et de traitement. Cette activité est aussi importante sur le plan économique, industriel et pour le financement des établissements de santé, puisqu'elle est prise en compte dans la tarification à l'activité (T2A) à travers les scores « système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques » (SIGREC), et un score bibliométrique obtenu grâce au logiciel « système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques » (SIGAPS).<sup>[1]</sup>

Une enquête réalisée en 2012 par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) sur le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)-2010 montre que seuls 115 projets sur 325 (dont 11 publiés) ont inclus au moins 30 % des sujets attendus ; pour 185 projets le nombre de patients inclus était inférieur à 30 % de ce qui était attendu.<sup>[2]</sup> Sur l'enquête 1997, la proportion de projets « perdus de vue » ou « arrêtés » est passée de 8 % [19] en 1994 à 17 % [50] en 1997.<sup>[3]</sup>

« Les Entreprises du médicament » (LEEM) réalise tous les 2 ans une enquête auprès de 30 entreprises du médicament afin de définir la place de la France dans la recherche clinique internationale. Les indicateurs étudiés incluent entre autres : le nombre d'études, de patients par étude, de patients recrutés par centre, de patients recrutés par centre et par mois, les délais d'approbation et de mise en place. L'évolution de ces indicateurs a été suivie sur la période 2010-2012 (415 et 559 études respectivement).<sup>[4]</sup> En 2010, 7,6 % des patients étaient recrutés en France, alors qu'en 2012 ce n'est plus que 6,5 %. Le nombre de patients recrutés en Europe diminue au profit des États-Unis/Canada et de l'Asie. Sa productivité est perçue comme inférieure à celle des autres pays concernant le coût de développement clinique, la qualité des données, la vitesse de recrutement.

Les publications sur la difficulté du recrutement dans les essais cliniques sont très nombreuses.<sup>[5-7]</sup> Les difficultés de recrutement ont été attribuées à un retard d'identification des patients éligibles, au manque d'implication des investigateurs, et la participation des patients à des essais simultanés,<sup>[8]</sup> ainsi qu'à la méconnaissance de la méthodologie, de la randomisation, et du placebo par les investigateurs.<sup>[9]</sup> Diverses pistes d'amélioration ont été proposées, comme par exemple la mise en place de systèmes d'alertes sur les dossiers électroniques de patients, la révision des critères d'inclusion, l'allongement des périodes d'inclusion, les visites sur sites, les fermetures et remplacement des sites au recrutement insuffisant.<sup>[10, 11]</sup> Les facteurs liés à un moindre nombre de refus des patients de participer à une recherche biomédicale sont l'expérience de l'investigateur et le temps disponible pour informer les familles.<sup>[12]</sup> Une méta-analyse récente d'essais cliniques évaluant les performances de méthodes de recrutement de patients concluait à l'insuffisance méthodologique des études publiées. Les stratégies les plus efficaces étaient : les rappels téléphoniques, les plans expérimentaux

ouverts, les stratégies où le patient doit affirmer sa volonté de ne pas participer plutôt que celle de vouloir participer, ainsi que les incitations financières pour les participants.<sup>[13]</sup>

Les mauvaises conduites ou la fraude dans les essais cliniques augmentent,<sup>[14]</sup> et les investigateurs n'ont pas toujours conscience des conséquences. Les non-conformités constatées sur des sites investigateurs conduisent à des enquêtes supplémentaires des autorités,<sup>[15]</sup> un suivi supplémentaire de nombreux patients,<sup>[16]</sup> ou une révision du rapport bénéfice/risque d'un produit.<sup>[17]</sup> Enfin des peines à l'encontre des auteurs de mauvaise conduite ou fraudes peuvent être requises, incluant des peines de prison, amende pouvant aller jusqu'à 150 000 euros et une interdiction d'exercer la médecine pendant cinq ans.<sup>[18]</sup>

Parmi les propositions d'action pour améliorer la situation, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), dans son rapport de 2011 « Faciliter la coopération internationale dans les essais cliniques non commerciaux » proposait : la simplification administrative, la conduite des essais basée sur le risque, et une amélioration de la formation des acteurs de la recherche.<sup>[19,20]</sup> Une publication récente souligne que le choix du site investigateur par les promoteurs d'essais cliniques est surtout guidé par la formation et l'expérience du site.<sup>[21]</sup>

En 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), le LEEM et l'Association française des organisations de recherche clinique (AFCRO) ont élaboré un programme type de formation des investigateurs.<sup>[22]</sup> L'*European Science Foundation* (ESF) a aussi inscrit la formation des investigateurs dans les actions à mener et proposé un contenu de formation,<sup>[23]</sup> comme le consortium européen *European Clinical Research Infrastructure Network* (ECRIN)/Pharmatrain.<sup>[24]</sup> La formation d'investigateur peut être vue à plusieurs niveaux, connaissances et compétences nécessaires pour : i) être investigateur d'essai clinique ; ii) être investigateur coordonnateur, et iii) être médecin à l'initiative d'essais cliniques.

Un consortium réunissant les acteurs de la recherche en France s'est constitué autour du *French Clinical Research International Network* (F-CRIN), la composante française d'ECRIN, une infrastructure européenne soutenant la réalisation d'essais cliniques multinationaux,<sup>[25]</sup> sous le parrainage de la conférence des doyens d'universités, en partenariat avec, la Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCP), l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), l'École des hautes études en santé publique (EHESP), le Leem, le Centre national de gestion des essais de produits de santé (Cengeps), le Comité national de coordination de la recherche (CNCR) et l'AFCRO. Une réflexion a été menée afin de proposer une stratégie de formation des investigateurs d'essais cliniques en France, devant le constat que les formats des formations existantes sont hétérogènes et ne semblent pas correspondre à leurs attentes et besoins. La stratégie retenue a été de proposer une formation qualifiante de perfectionnement pédagogique destinée aux intervenants dans des formations à l'investigation clinique. Le champ considéré est celui des essais cliniques interventionnels, et

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578835>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578835>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)