

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Les BPC sont un standard de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnu au plan international, pour la planification, l'élaboration, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil de données, l'analyse et l'expressions des résultats des essais cliniques

La compliance avec ce standard assure le public :

Du respect des droits, de la sécurité et de la protection des patients dans les essais

Que les données résultant des essais sont complètes, et précises

Que la crédibilité, ainsi que le confidentialité sont respectées

Comment se conformer aux BPC?

En suivant :

Les Guidelines et les réglementations établies par les autorités

Les Pratiques Standards de Recherche Clinique établies par le promoteur

HISTORIQUE DES BPC

1906	Pure Food and Drug Act (US)
1938	Food, Drug, and Cosmetic Act (US)
1947	Nuremberg Code
1962	Amendement Kefauver-Harris (US)
1964	Declaration d'Helsinki
1970	US regulation of Institutional Review Boards, Sponsors, and Investigators (US)
1975	Directive Normes et Protocoles (75/318/CEE) (EUR)
1980	Japanese, French, British, and Nordic Guidelines
1990	European CPMP Guidelines, Australian Guidelines, WHO Draft Guidelines
1991	BPC européennes pour la conduite des essais de médicaments dans la communauté européenne (EUR)
1996	ICH Guideline for GCP
1997	Note for Guidance on GCP (CPMP/ICH/135/95;E6) (EUR)
2001	EU Directive for European Union (EUR)
2005	Directive Bonnes Pratiques Cliniques (2005/28/CE du 08 Avril 2005)

Dates clés du développement des BPC - FRANCE

- 1978 Création de la Commission AMM
- 1987 Avis aux promoteurs et aux investigateurs sur les BPC
- 1988 **Loi Huriet-Sérusclat (n°88-1138) – Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales**
- 1990 1ers décrets d'application de la loi Huriet-Sérusclat
- 1993 art. R5118 du CSP (En France, les essais doivent être réalisés selon les BPC...)
- 1996 arrêté du 9 déc. 1996, modifié en 2000 (BPC pour les essais dont les données sont jointes à une demande d'AMM)
- 2004 arrêté du 23 avril 2004 abrogeant l'arrêté du 9 décembre 1996 (transposition de la directive 2003/63/CE)
- 2004 Loi politique de santé publique (n°2004-806) : loi française modifiée au vu notamment de la directive 2001/20/CE

Dates clés du développement des BPC - FRANCE

Décret RBM du 26 avril 2006

(applicable depuis le 27 août 2006)

Arrêtés d'application

Décision du 24 Novembre 2006 : Règles de BPC pour les RB (Recherches avec Bénéfice Médical) portant sur des médicaments à usage humain

Décision BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments expérimentaux) du 11 décembre 2006

Guidelines ICH pour les BPC

- Standard unifié pour la planification, l'élaboration, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil de données, l'analyse et l'expressions des résultats des essais cliniques
- Responsabilités des Institutional Review Board (IRB)/ des Comités d'Ethiques Indépendants (IEC), des Investigateurs et des promoteurs
- Contenu des Protocoles et des Amendements
- Contenu et format des Brochures Investigateurs
- Documents Essentiels pour évaluer la conduite des études et la qualité des données

Responsabilités des Investigateurs

Qualifications et Engagements de l'Investigateur

- Fournir une preuve des qualifications et de l'expérience - CV
- Sélectionner et former le personnel
- Maintenir à jour un document d'enregistrement des qualifications du personnel
- Autoriser le monitoring, les audits & les inspections réglementaires
- Assurer que les équipements nécessaires sont adéquats

Implication adéquate dans l'essai

Participation active à l'essai

Ceci inclut:

Temps dégagé pour rencontrer le moniteur

Maintenir le personnel informé de toutes les questions relatives à l'essai

Connaître le protocole et les amendements

Prédire le recrutement de façons précise et maintenir à jour un « *subject enrolment log* »

L'investigateur principal peut déléguer des tâches mais pas abdiquer toutes responsabilités

Compliance au Protocole

La signature de l'investigateur du protocole et des amendements confirme son accord à le suivre

Toute déviation du protocole doit être autorisée par le promoteur (sous réserve de ne pas mettre en jeu la sécurité immédiate du patient)

La documentation de toutes les déviations au protocole est requise

Communication avec IRB/Comité d’Ethique (1)

Le Comité d’Ethique donne son accord que l’essai est organisé et mis en œuvre selon les BPC

Ne pas débuter un essai clinique sans accord écrit du Comité d’Ethique

Le Comité d’Ethique revoit et approuve tous les documents clés y compris les documents complétés par le patient et les publicités

Il revoit également la liste des centres investigateurs et la qualification de tous les médecins impliqués dans l’essai

Communication avec IRB/Comité d’Ethique (2)

Au cours de la progression de l’essai, sont transmis au Comité d’Ethique :

Toute mise à jour de la Brochure Investigateur et toutes les informations de tolérance

Les Amendements au protocole

Les rapports de Tolérance Réglementaires (selon les requis locaux)

Tout autre modification de l’étude (ex : augmentation du nombre de sujets cible)

La qualification de tout nouveau médecin impliqué dans l’essai

Produit à l'étude (Investigational Product)

L'investigateur doit être complètement familier avec l'usage correct du produit à l'essai, tel que décrit dans le protocole, ainsi que dans la brochure investigateur en cours, dans l'information produit, et dans toute autre source fournie par l'investigateur (ICH 4.1.2)

Produit à l'étude (Investigational Product)

Donner au patient les informations concernant le traitement au cours du processus d'obtention du consentement écrit

Donner au patient les informations nécessaires complémentaires en cours d'essai

Suivre la procédure de randomisation de l'essai – Lever l'aveugle qu'en accord avec le protocole

Stockage comme indiqué par le promoteur et en accord avec la réglementation locale

Comptabilité des traitements : quantités reçues par le site, détenues sur site, utilisées par chaque patient, retournées au promoteur

S'assurer que les produits non utilisés sont détruits de façon appropriée ou retournés au promoteur

Produit à l'étude (Investigational Product) Tenue des dossiers:

Les dossiers doivent :

Inclure les dates, quantités, lots/numéros de séries, dates d'expiration et le code unique attribué au traitement et au patient,

Spécifier que le patient a reçu les doses prévues par le protocole

Permettre la réconciliation des produits reçus du promoteur (ICH 4.6.3)

Produit à l'étude (Investigational Product)

Tenue des dossiers:

Documents possibles :

- Investigational Supply Shipment Order
- Clinical Trial Supply Return Form
- IP Accountability Log & Reconciliation
- IP Dispensing Record
- Temperature Log
- IP Destruction Form
- Drug transfer Form etc, etc.

Produit à l'étude (Investigational Product) Destruction:

Les IP peuvent être détruits :

Sur site investigateur si les installations sont conformes aux réglementations locales

Par un intervenant tierce si en accord avec la réglementation locale

Par le promoteur

Les installations doivent pouvoir être en mesure de gérer la sécurité et permettre la destruction des IP conformément à toutes les réglementations impliquées.

Avec l'accord du promoteur !

Consentement écrit

UN DES POINTS FONDAMENTAUX DE LA CONDUITE D'UN ESSAI CLINIQUE

Processus d'échanges des informations concernant l'étude entre l'investigateur et le patient

Doit être signé et daté en personne par chacune des parties AVANT TOUTE PROCEDURE DE L'ESSAI

Documentation dans le dossier source du patient que le sujet a daté et signé le consentement avant de débuter sa participation à l'essai

Safety Reporting: Adverse Events

Rapporter tous les Evénements Indésirables (AEs)

Rapporter tous les Evénements Indésirables Sérieux (SAEs) immédiatement (dans les 24 heures après en avoir eu connaissance) au promoteur

Rapporter SAEs to IRB/Comité d’Ethique si requis par la réglementation locale ou régionale

Ne pas utiliser des noms de patients (seulement des numéros de patients) et ne pas reporter d’informations personnelles telles qu’une adresse, un numéro de téléphone etc...

Documentation source

Vérifier l'existence de chaque patient

Les conclusions de l'étude transmises doivent pouvoir être reconstruites à partir de la source

Documenter et expliquer toutes les déviations au protocole

Contenu des documents sources

Identifiants des patients

Histoire médicale

Evidence claire de participation à l'essai

Information sur la prise de traitement de l'essai

Contenu des documents sources (suite)

Preuves de l'avancement du patient dans l'essai et de son évolution clinique :

Résultats des tests de diagnostic

Documentation de soins adéquats des AE/SAEs & de la revue des résultats de laboratoire

Notes pour chaque visite incluant :

- Chaque date de visite and chaque AE/ SAEs
- Les changements de dose du traitement à l'essai
- Les traitements concomitants

Données sources

Toute information contenue dans les documents originaux concernant les résultats cliniques, observations ou autres activités dans un essai clinique, nécessaire pour la reconstruction et l'évaluation de l'essai.

ICH 1.51

**Les données Sources sont
contenues dans les
documents sources!**

Documents sources

Documents originaux, toutes données enregistrées

Documents hospitaliers, comptes-rendus de consultations, dossiers infirmiers, courriers, agendas, résultats de laboratoire/notes, carnets des patients & check-lists d'évaluation, Documents de dispensation des traitements, Données des instruments automatisés tels que radio, scanners, IRM etc...

ICH 1.52

Données sources

Premier endroit où les observations cliniques ont été retranscrites.

Sont une partie des notes médicales concernant un patient.

Propriété de l'investigateur / hôpital (et/ou du patient).

Doivent être écrites en temps réel, pas des semaines ou des mois après un événement.

Le Cahier d'observation (Case Report Form - CRF) : document source

Le CRF peut suffire comme document source pour les données nécessaires uniquement pour l'essai (non essentielles pour les soins cliniques et non enregistrées en routine).

Exemples:

- Auto-évaluations des patients
- Échelles visuelles analogiques
- Signes vitaux répétés, etc.

Le protocole peut définir ce qui peut être considéré comme donnée source dans le CRF.

Vérification des documents sources

Source Documentation Verification (SDV)

Vérification des données du CRF par rapport aux informations contenues dans les notes médicales du patient et tout autre document source, dans plusieurs buts dont permettre de déterminer si les données du CRF sont complètes et précises, et les authentifier.

D'après l'ICH, un document permet de décrire l'accord entre le promoteur et le site, sur quels documents sources seront évalués lors de la vérification des données du CRF

= SDV Agreement

Importance de la SDV

“Il est de la responsabilité de l’investigateur de fournir toutes les données au promoteur / moniteur et aux autorités pour la vérification, les audits et les inspections.” *Ref: Applied clinical trials Sept 1994, 3;9:38-45.*

La SDV doit être faite sur une base régulière tout au long de l’essai

La SDV doit être faite avant que le CRF soit complet et finalisé

La SDV doit être faite à chaque visite

Le moniteur conserve un formulaire décrivant pour quels patients il a réalisé une SDV

Enregistrements électroniques

Les données doivent être récupérables et reproductibles sous une forme lisible

Un accès direct aux données pertinentes doit être possible à tout moment

Des impressions papier (datées et signés) sont requises si :

- Le moniteur ne peut consulter des données électroniques du patient directement

- La fiabilité du système informatique n'est pas sûre

Documents Essentiels pour la conduite d'un essai clinique ICH Section 8

Documents Administratifs

Permettent l'évaluation de la conduite de l'essai et la qualité des données

Démontrent la compliance de l'investigateur et du promoteur

Assistent dans le management de l'essai

Confirment la validité de la conduite de l'essai et l'intégrité des données pendant les audits et inspections

Il est Important d'avoir ces documents pendant l'essai et de les archiver après l'essai

Documents du dossier sur site avant l'essai

- Brochure pour l'investigateur
- Protocole et amendements signés
- CRF vierge
- Consentement écrit, autres informations données au patient et publicité
- Contrats financiers et assurances
- Accords signés
- Accord du Comité d'Ethique (CPPRB)
- Composition du Comité d'Ethique
- Accord des autorités réglementaires (AFSSAPS)
- CV de l'investigateur principal et des co-investigateurs
- Valeurs normales de laboratoire et procédures
- Instructions concernant le traitement à l'essai
- Documentation Envoi des traitements
- Procédures de levée d'aveugle si essai en aveugle
- Rapport de monitoring de visites d'initiation
- Formulaire 1572 si essai sous IND

Documents du dossier sur site pendant l'essai

- Mises à jour de la brochure investigateur
- Modifications du :
 - Protocole/CRF
 - Consentement Ecrit
 - Accords du Comité d'Ethique
 - CV des nouveaux co-investigateurs
 - Mises à jour des valeurs normales de laboratoire et des procédures
 - Documentation des envois de traitements
 - Courriers
 - Consentements Ecrits signés
- Documents sources
- Copies des CRFs et des corrections
- Déclarations des SAEs
- Notification par le promoteur des informations de tolérance
- Subject Screening Log
- Subject Identification Code List
- Subject Enrolment Log
- Formulaires de comptabilité des traitements
- Formulaire de signatures
- Envois d'échantillons

Documents du dossier sur site après l'essai

Tous les documents précédents

Comptabilité finale des traitements

Documentation de la destruction des traitements si réalisée sur site

Subject Identification Code list