

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Enjeux des Comités de
Surveillance Indépendants (CSI)
vis à vis des recherches promues
par l'Assistance Publique des
Hôpitaux de Paris (AP-HP)**

Auffray Yseult

Née le 22 mai 1998 à Angers (49)

Sous la direction de Mmes Touat Katya et Savary Camille

Membres du jury

| Eveillard Matthieu
| Touat Katya
| Savary Camille
| Dalibey Sarra

Soutenue publiquement le :
27 Novembre 2023

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée Yseult AUFFRAY,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes
formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.

signé par l'étudiante le **18 /05 / 2023**

Liste des enseignants de la faculté de santé d'Angers

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure
Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérard	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine

RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Je remercie Mme Katya Touat, responsable adjointe du secteur Vigilance de la DRCI.

Un grand merci à toi, Katya, d'avoir accepté de prendre la direction de ma thèse. Merci pour ton accompagnement sans faille tout au long de cette année de rédaction et durant mon année de Master 2, pour ta disponibilité, ta réactivité, ton efficacité, ta gentillesse et tes précieux conseils.

Je remercie Dr Sarra Dalibey responsable du secteur Vigilance de la DRCI.

Merci à toi Sarra, pour m'avoir suggéré le sujet des CSI. Un immense merci de m'avoir offert l'opportunité de faire un premier pas dans le secteur de la vigilance et de m'avoir fait confiance pour mon alternance, puis de m'avoir permis de continuer d'apprendre et de me former à vos côtés, dans un service bienveillant.

Je remercie Mme Camille Savary, pharmacienne et Maitresse de conférences de la faculté de Pharmacie d'Angers.

Je vous remercie d'avoir accepté de codiriger ma thèse. Je vous remercie pour vos enseignements de toxicologie qui m'ont passionnée et qui m'ont permis de développer mon intérêt pour la pharmacologie et le domaine de la vigilance.

Je remercie M. Matthieu Eveillard, pharmacien et professeur de la faculté de Pharmacie d'Angers.

Je vous remercie pour vos enseignements, votre pédagogie et pour m'avoir encadrée durant mon stage de 5HU dans le service de bactériologie, dans un cadre bienveillant et dans la bonne humeur. Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse.

Je remercie l'ensemble des professeurs de la faculté de Pharmacie d'Angers pour la qualité de leurs enseignements.

Je remercie l'ensemble de mes collègues du secteur Vigilance de la DRCI pour leur accueil, leur bienveillance et leur soutien quotidien.

Merci à Thibaut Vanrietvelde, Chef de projet du pôle Promotion de la DRCI, d'avoir participé à l'élaboration du mémoire de Master 2, sans qui je n'aurais pas pu obtenir autant de données à exploiter. Merci pour ton implication et le temps consacré.

Je remercie mes parents, pour m'avoir transmis cette vocation pour le domaine de la santé, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée, tout au long de mon parcours scolaire et de ma vie personnelle. Je vous remercie sincèrement pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées et pour tout l'amour que vous m'apportez.

Je remercie mon frère Edouard et ma sœur Eléonore, pour notre complicité.

REMERCIEMENTS

Je remercie Baptiste, mon meilleur ami et partenaire de vie. Je remercie du plus profond de mon cœur l'étoile qui t'a mis sur mon chemin. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté et tout ce que l'on a partagé depuis plus de 5 ans maintenant. Merci d'être depuis le premier jour un soutien sans faille, merci pour ta patience, merci pour tes mots, merci de m'élever vers le haut. Merci de me faire rire et de m'apporter du bonheur au quotidien.

Je remercie Flavie, amie indétronable. Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, ton écoute, ta franchise, tes précieux conseils. Tu sais à quel point je t'admire. Merci pour ces 10 ans d'amitié.

Je remercie Charlotte, binôme de choc durant ces années de pharmacie. Merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir tant fait rire pendant les cours d'anglais ou les TP. Je n'oublierai jamais ces moments passés.

Je remercie Marion, coup de cœur amical de ces années de pharmacie. Merci pour ton amitié, ta spontanéité, les fous rires partagés. Pas besoin de plus de mot, tu sais déjà tout.

Je remercie Capucine, camarade de danse classique dans notre enfance puis véritable amie. Merci pour ta bonne humeur, ton sourire, ta générosité. Tu m'es précieuse.

Un immense merci à toutes mes copines de pharmacie, à qui je n'ai pas dédié un paragraphe individuel mais à qui je tiens tout autant. Sans vous, les années pharma n'auraient pas été les mêmes. Je suis heureuse du plus profond de mon cœur de vous avoir rencontrées, Laura, Dorine, Marion, Angèle. Ma joie de vivre pendant ces 5 années. Mes plus belles rencontres.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE SANTE D'ANGERS	3
REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES ABREVIATIONS	12
ENJEUX DES COMITES DE SURVEILLANCE INDEPENDANTS (CSI) VIS A VIS DES RECHERCHES PROMUES PAR L'AP-HP	13
1. Introduction	13
2. Les principaux acteurs intervenants dans la surveillance de la recherche clinique	14
2.1. Promoteur	14
2.2. L'investigation	14
2.2.1. L'investigateur	14
2.2.2. Le Technicien d'Étude Clinique (TEC)	14
2.3. Pôle Promotion	14
2.3.1. Chef de projet	15
2.3.2. Secteur Vigilance	15
2.4. Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS)	16
2.5. Unité de Recherche Clinique (URC)	16
2.5.1. L'Attaché de Recherche Clinique (ARC)	16
2.6. Participants	16
2.7. Autorités compétentes	16
2.7.1. Comité de Protection des Personnes (CPP)	16
2.7.2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	16
3. Comité de Surveillance Indépendant (CSI)	17
3.1. Rôles et acteurs	18
3.2. Déroulement d'un CSI à l'AP-HP	19
3.2.1. La réunion tripartite	19
3.2.2. La première réunion de CSI	19
3.2.3. Les réunions subséquentes	20
3.3. Réglementation applicable	20
3.4. Recommandations	21
3.4.1. Responsabilités et pouvoirs	21
3.4.2. Critères de mise en place	22
3.4.3. Composition et choix des membres	23
3.4.4. Indépendance et conflits d'intérêt	23
3.4.5. Transparence et confidentialité	24
3.5. Ressources internes	24
3.5.1. Mode opératoire	24
3.5.2. Charte	25
3.5.3. Tableau de suivi des réunions par le référent CSI du secteur Vigilance	25
4. Contexte de l'étude	26
4.1. Inspection de 2018	26
4.2. Objectifs	26
5. Analyse des données rétrospectives de la conformité de la gestion des CSI par l'AP-HP vis à vis du mode opératoire	28
5.1. Hypothèse	28
5.2. Objectifs	28
5.3. Méthodologie	28
5.3.1. Origine des données	28
5.3.2. Critères de jugement	29
5.4. Résultats	30
5.4.1. Analyse portant sur les RIPHI avec date de réunion tripartite entre le 01/07/18 et le 06/04/2022 ...	30
a) Pourcentage de recherches avec la présence ou non d'un CSI indiqué dans Easydore®	30
b) Y a-t-il un compte-rendu de tripartite ?	31
c) Combien d'études ont réellement un CSI mis en place ?	31

d)	Le compte-rendu de réunion tripartite justifie-t-il ou non la décision ?.....	32
5.4.2.	Analyse portant sur les RIPH1 avec CSI avec date de réunion tripartite et autorisations initiales du CPP et de l'ANSM entre le 01/07/18 et le 06/04/2022	35
a)	Pourcentage de formulaires de participation de CSI signés	35
b)	Pourcentage d'experts éligibles au CSI	36
c)	La charte est-elle disponible ?	37
d)	La charte de CSI est-elle signée par tous ?	38
e)	Quand a eu lieu la première réunion de CSI ?	39
f)	Pourcentage de réunions de CSI organisées dans les temps (+/-30 jours)	40
g)	Pourcentage de comptes rendus de réunion CSI disponibles	42
h)	Pourcentage de comptes rendus de CSI disponibles signés par le président	43
5.5.	Intérêts et limites	44
5.5.1.	Intérêts	44
5.5.2.	Limites	45
6.	Analyse des données prospectives des différents aspects des ressources documentaires de l'AP-HP vis à vis de la gestion des CSI.....	46
6.1.	Hypothèse	46
6.2.	Objectifs	46
6.3.	Méthodologie.....	47
6.3.1.	Origine des données	47
6.3.2.	Critères de jugement	47
6.4.	Résultats	49
6.4.1.	Taux de réponse et profil des répondants.....	49
a)	Taux de réponse	49
b)	Profil des répondants	49
6.4.2.	Connaissance du mode opératoire	50
6.4.3.	Clarté et utilité du mode opératoire	51
a)	Clarté du mode opératoire	51
b)	Utilité du mode opératoire	51
6.4.4.	Formation à la préparation et à la participation à un CSI	52
6.4.5.	Clarté de la distribution des rôles entre Promotion, Vigilance et URC.....	52
6.4.6.	Évaluation des ressources documentaires de l'AP-HP	53
6.4.7.	Clarté et précision des critères de mise en place d'un CSI.....	55
6.4.8.	Outil centralisé pour le suivi des réunions de CSI	56
a)	Pratiques actuelles	56
b)	Nécessité de mettre en place un outil unique centralisé	57
6.4.9.	Évaluation globale de la gestion des CSI à l'AP-HP	57
6.4.10.	Bilan	58
6.5.	Intérêts et limites	58
6.5.1.	Intérêts	58
6.5.2.	Limites	59
7.	Enjeux des CSI vis à vis de la sécurité des patients.....	60
7.1.	Hypothèse	60
7.2.	Objectifs	60
7.3.	Méthodologie.....	60
7.3.1.	Origine des données	60
7.3.2.	Critères de jugement	61
7.4.	Résultats	62
7.4.1.	Analyse des données de vigilance et d'efficacité – comparaison des études avec/sans CSI	62
a)	Plan de monitoring	62
b)	Nombre moyen d'EIG reçus par an	63
c)	Délais moyen et médian de notification	65
d)	Nombre de Demandes d'Informations Complémentaires (DIC) en attente de réponse	67
e)	Nombre d'écarts suite aux réconciliations	69
f)	Actions entreprises au cours de la recherche	70
7.5.	Intérêts et limites	71
7.5.1.	Intérêts	71
7.5.2.	Limites	72
8.	Conclusion et perspectives	74

BIBLIOGRAPHIE	77
TABLE DES FIGURES	79
TABLE DES TABLEAUX.....	80
ANNEXES.....	82

Liste des abréviations

AGEPS	Agence Générale des Équipements et Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CEC	Coordonnateur d'Étude Clinique
COPILs	Comité de Pilotage
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
CSP	Code de la Santé Publique
CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative
DEC	Département des Essais Cliniques
DIC	Demande d'Informations Complémentaires
DIU	Diplôme Inter-Universitaire
DMC	Data Monitoring Committee
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EIG	Évènement Indésirable Grave
ED	Easydore®
EMA	European Medicines Agency
EPAP-HP	Etablissement Pharmaceutique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
FAQ	Foire Aux Questions
FDA	Food and Drug Administration
FIEC	Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques
GED	Gestion Électronique des Documents
GHU	Groupements Hospito-Universitaires
GIRCI	Groupements Interrégionaux pour la Recherche Clinique et l'Innovation
IC	Investigateur Coordonnateur
IFIS	Interactives Formations Industrie de Santé
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTI	Médicaments de Thérapie Innovantes
PH-HP	Pharmacie Hospitalière des Hôpitaux de Paris
PIC	Pôle d'intérêt Commun
Q-CROC	Consortium de Recherche en Oncologie Clinique du Québec
RIPH1	Recherche Impliquant la Personne Humaine de type 1
SOC	Système Organe Classe
URC	Unité de Recherche Clinique

Enjeux des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) vis à vis des recherches promues par l'AP-HP

1. Introduction

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) est le plus grand promoteur d'essais cliniques en Europe avec la gestion de plus de 1200 projets de recherche. Elle obtient le label Carnot en 2020, label d'excellence d'origine française attribué par le ministère de l'Enseignement supérieur de la Recherche et de l'Innovation, permettant de favoriser la recherche avec divers partenaires privés et/ou publics (laboratoires, entreprises, startup, etc.) pour développer l'innovation, la technologie et la compétitivité.

La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) constitue un Pôle d'Intérêt Commun (PIC) de l'AP-HP. Elle est composée de trois directions, de quatre pôles et de quatorze unités de recherche clinique (annexe 1).

La DRCI est chargée de piloter les projets de recherche développés par l'AP-HP et de suivre l'ensemble des activités se déroulant au sein de l'institution :

- près de 3 707 projets de recherche en cours, tous promoteurs confondus ;
- près de 1018 projets de recherche dont l'AP-HP assure la promotion et la gestion ;
- plus de 24 604 patients inclus dans des essais cliniques à promotion AP-HP.

La DRCI met notamment en œuvre, conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables, l'ensemble des dispositifs nécessaires pour la promotion et la gestion de la recherche clinique au sein de l'AP-HP. Elle accompagne les cliniciens et les équipes de recherche, suit et contrôle la réalisation des projets en lien avec les Unités de Recherche Clinique (URC), antennes locales du département situées au sein des Groupements Hospitalo-Universitaires (GHU) de l'AP-HP.

Deux structures à caractère transversal sont également impliquées : l'URC en économie de la santé et le département des essais cliniques (DEC) de l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS).

En outre, la DRCI met en œuvre une politique de valorisation de la recherche par l'intermédiaire de son pôle Transfert et Valorisation (1).

Un essai clinique est une recherche pratiquée sur l'être humain pour permettre d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un médicament, d'un dispositif médical (DM) ou d'une méthode diagnostique.

Il existe 3 catégories de recherches que sont les recherches interventionnelles (catégorie 1), les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales (catégorie 2), les recherches non interventionnelles (catégorie 3).

La surveillance par le secteur Vigilance de l'AP-HP porte sur les recherches de catégorie 1. Pour celles-ci, le protocole de recherche, une fois rédigé, doit être soumis à l'avis du Comité de protection des personnes (CPP) et à l'autorisation de l'Agence nationale pour la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (figure 1).

Le CPP, indépendant, veille à la protection des participants et à la qualité de leur information. L'ANSM évalue quant à elle la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, afin de s'assurer que la sécurité des participants est garantie (2).

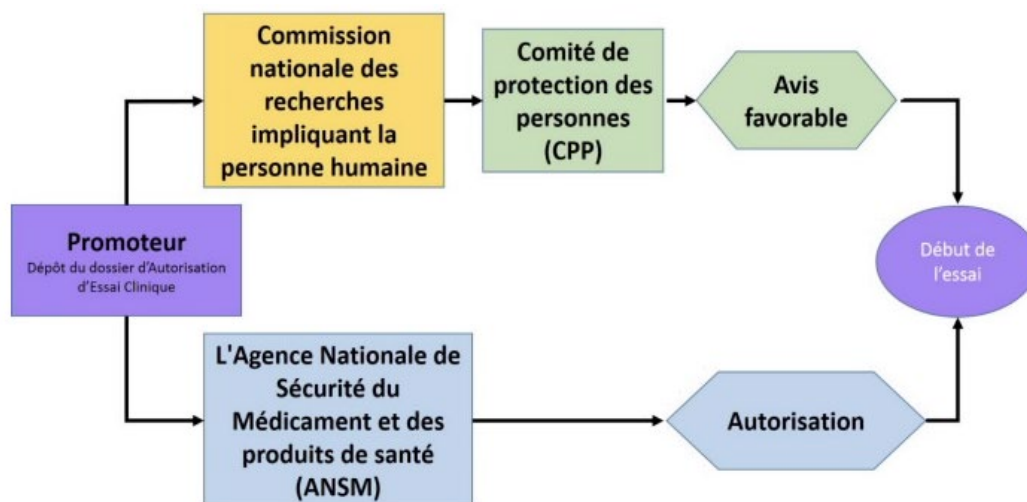


Figure 1 : Schéma de l'autorisation du lancement d'un essai clinique pour une RIPH1 (2)

2. Les principaux acteurs intervenants dans la surveillance de la recherche clinique

2.1. Promoteur

Le promoteur est la personne physique, la société ou l'institution qui propose de mettre en œuvre un essai clinique et qui en assure le financement. Il est chargé de choisir l'investigateur, de recruter les attachés de recherche clinique (ARC) et il est responsable devant les autorités administratives du bon déroulement de l'essai (4).

2.2. L'investigation

2.2.1. L'investigateur

L'investigateur est un professionnel de santé, responsable de bon déroulement de l'essai et du respect des bonnes pratiques cliniques. Il recueille les informations des participants et s'engage, en cas de survenue d'un événement indésirable grave (EIG), à en informer immédiatement le promoteur (4).

2.2.2. Le Technicien d'Étude Clinique (TEC)

Le TEC contribue à la réalisation et au bon déroulé de l'essai clinique sous la responsabilité de l'investigateur. Il a pour mission la saisie des données cliniques recueillies auprès des participants, diffuse ces données à l'investigateur et en assure le suivi (5).

2.3. Pôle Promotion

Le pôle Promotion pilote la promotion des essais cliniques nationaux et internationaux portés par les cliniciens de l'AP-HP. Il s'assure du respect de l'intégrité scientifique de l'élaboration du projet jusqu'à la publication. Il comporte une équipe de chefs de projets en charge de la conformité technico-réglementaire des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) dont l'AP-HP est promoteur.

Il coordonne l'équipe vigilance qui garantit la sécurité des participants inclus dans les essais cliniques. Il est en lien étroit avec les unités de recherches cliniques (URC), les investigateurs et les partenaires publics et privés de la recherche (6).

2.3.1. Chef de projet

Le chef de projet gère un portefeuille de projets de recherche en collaboration avec le promoteur. Il gère l'intégralité des missions de la conception jusqu'à la clôture du projet et s'occupe notamment des aspects réglementaires, financiers, logistiques, administratifs, organisationnels et humains (6).

2.3.2. Secteur Vigilance

Le secteur Vigilance de la DRCI, constitué de 27 membres, a une mission de veille sanitaire sur plus de 400 essais cliniques en cours. Cela passe notamment par la surveillance de la survenue des événements indésirables graves (EIG) et le respect de la balance bénéfices/risques afin d'assurer la sécurité des participants tout au long de la recherche clinique.

Les projets sont des recherches interventionnelles impliquant la personne humaine (RIPH), portant sur tout type de population y compris les personnes âgées, les femmes enceintes, ou encore la population pédiatrique.

Pour ce faire, le secteur est divisé en 3 activités dont les objectifs sont décrits dans la figure 2 ci-après :

- L'activité de « gestion en temps réel des EIG ».
- L'activité de « gestion périodique des EIG ».
- L'activité « expertise de vigilance documents de la recherche ».

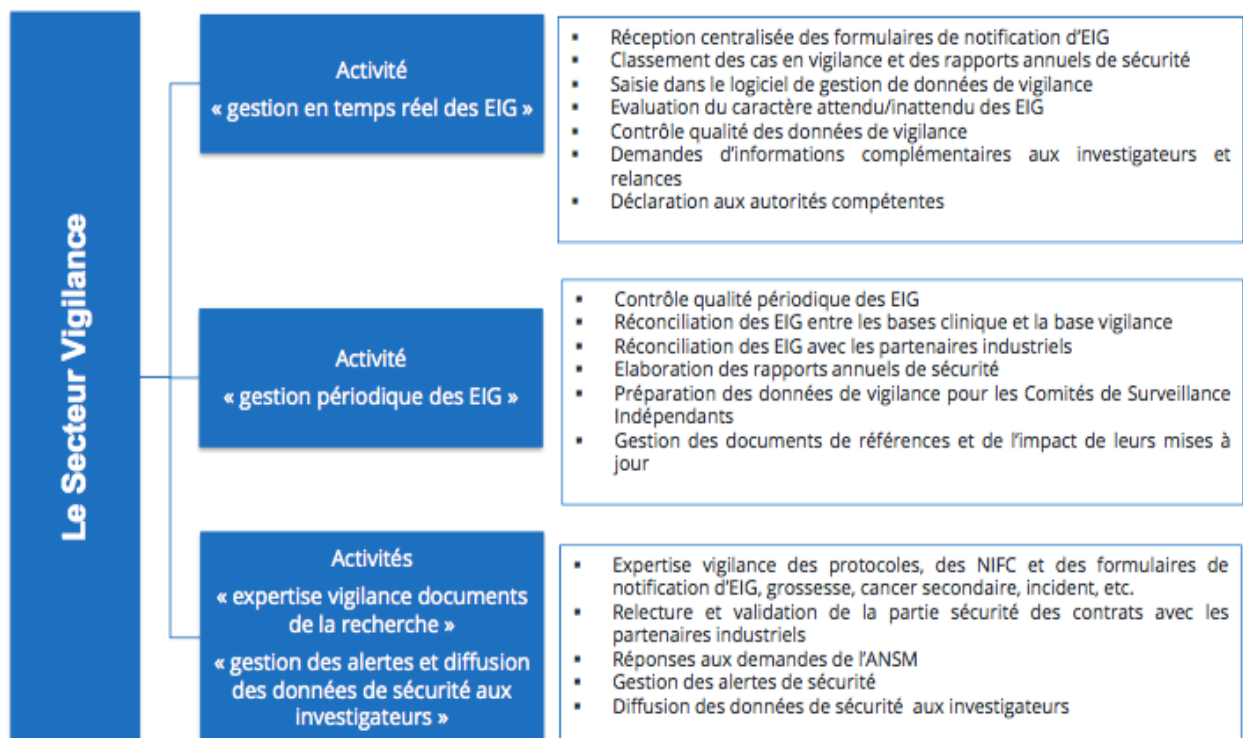


Figure 2 : Schéma de l'organisation du secteur Vigilance et de ses différentes activités.

La vigilance interagit étroitement avec l'AGEPS, particulièrement dans la gestion des alertes de sécurité portant sur les médicaments, transmises par l'ANSM ou les laboratoires.

2.4. Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS)

L'AGEPS est composée de deux pôles. Le premier correspond au pôle Établissement Pharmaceutique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (EPAP-HP) qui est en charge de la recherche, du développement, de la production, du contrôle et de la mise sur le marché des médicaments non pris en charge par l'industrie pharmaceutique.

Le second pôle est le pôle Pharmacie Hospitalière des Hôpitaux de Paris (PH-HP) qui est en charge de l'évaluation, de l'information, du contrôle, de l'approvisionnement et de la distribution des produits de santé (7).

2.5. Unité de Recherche Clinique (URC)

L'URC a pour mission principale d'accompagner les investigateurs dans l'élaboration puis dans la réalisation des études cliniques. Les missions de l'URC couvrent toutes les étapes du projet, depuis l'aide à la conception du protocole jusqu'à la valorisation des résultats (8).

2.5.1. L'Attaché de Recherche Clinique (ARC)

L'ARC veille à la qualité des données recueillies sur les sites d'investigations. Interface entre le promoteur et l'investigateur, il s'assure que l'étude clinique se déroule en accord avec le protocole et selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et la réglementation en vigueur (9).

2.6. Participants

Les participants à un essai clinique peuvent être des patients ou des volontaires sains. Ces derniers sont sélectionnés selon des critères d'inclusion (âge, sexe, antécédents, maladie, ...). Il est indispensable que ceux-ci soient remplis et que le participant soit affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale pour être inclus dans l'essai. De plus, le consentement libre et éclairé doit obligatoirement être recueilli.

2.7. Autorités compétentes

2.7.1. Comité de Protection des Personnes (CPP)

Les CPP sont des structures indépendantes, constituées de membres bénévoles, en charge de donner un avis éthique sur toutes les RIPH. En France, il existe 39 CPP composés chacun de 14 membres, agréés par le ministère en charge de la santé pour une durée de 6 ans. Ces derniers doivent déclarer leurs liens d'intérêt avec les promoteurs et les investigateurs de l'essai afin de garantir leur indépendance. Leur mission est de veiller à la sécurité des participants, au bien-fondé et à la pertinence de la recherche. Un avis favorable du CPP est obligatoire pour débiter un essai clinique (10).

2.7.2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a la responsabilité de délivrer aux promoteurs les autorisations pour les RIPH1. Elle est chargée d'évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé et en assure la surveillance. L'ANSM est responsable de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques et délivre les autorisations de mise sur le marché. Elle assure une réévaluation constante de la balance bénéfice/risque via une surveillance continue des effets indésirables (11).

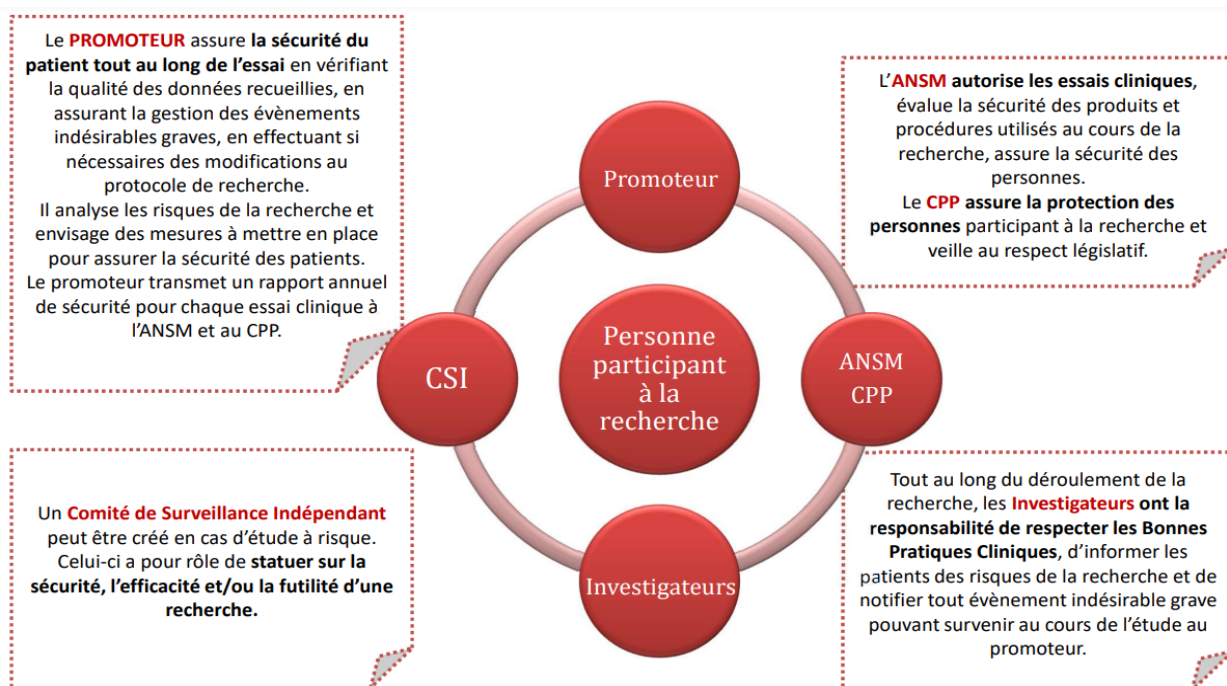


Figure 3 : Les différents acteurs de la recherche clinique (12).

Le promoteur peut également décider de la nécessité de mettre en place ou non un comité de surveillance indépendant (CSI). La mise en place de ce dernier constitue un élément supplémentaire de sécurité, justifié pour certaines études cliniques particulièrement sensibles nécessitant une vigilance renforcée. Sont présentés dans la figure 3 ci-dessus les différents acteurs et leurs principales missions.

3. Comité de Surveillance Indépendant (CSI)

« Un comité de surveillance indépendant est un groupe d'experts indépendants externes à une étude évaluant les progrès, les données de sécurité et, si nécessaire, les critères critiques d'efficacité d'une étude clinique. [...] Pour ce faire, un CSI peut examiner les informations de l'étude en ouvert pendant la conduite de l'étude. Sur la base de son examen, le CSI fournit au promoteur des recommandations concernant la modification, la poursuite ou l'arrêt de l'étude. [...] » (13)

Les membres des CSI disposent, en ouvert ou semi-ouvert, de l'ensemble des données de sécurité, d'efficacité et de suivi, collectées afin de s'assurer que (14):

- Le rapport bénéfices/risques de la recherche reste favorable.
- Les risques et contraintes appliqués aux patients restent acceptables.
- La pertinence de la recherche reste opportune.

Ces experts sont également amenés à conseiller le promoteur et l'investigateur coordonnateur sur le design et la méthodologie de l'étude. Lorsque l'essai met en œuvre des analyses intermédiaires non prévues au protocole, le CSI les conduit en toute indépendance et rend ses conclusions au promoteur.

Les CSI sont invités à rendre trois différents types de recommandations :

- Poursuivre l'essai sans modification.
- Poursuivre l'essai avec modification.
- Suspendre ou arrêter les inclusions.

Plus précisément, les CSI peuvent être amenés à recommander la suspension ou l'arrêt des inclusions pour les quatre raisons suivantes (14):

- En cas de bénéfices/risques défavorable pour le sujet.
- En cas d'efficacité prouvée de manière anticipée.
- En cas d'inutilité ou d'absence de possibilité raisonnable de conclure.
- En cas de problème d'intégrité scientifique.

Il est important de noter que les CSI ne disposent pas de pouvoir décisionnel. Seul le promoteur prend, après prise de connaissance de l'avis du comité, la décision de continuer, modifier, suspendre ou arrêter la recherche. Toutefois, dans les faits, le non-suivi des recommandations du CSI par le promoteur reste exceptionnel.

3.1. Rôles et acteurs

Les différents acteurs d'un CSI et leurs rôles respectifs sont présentés dans la figure 4 ci-dessous.

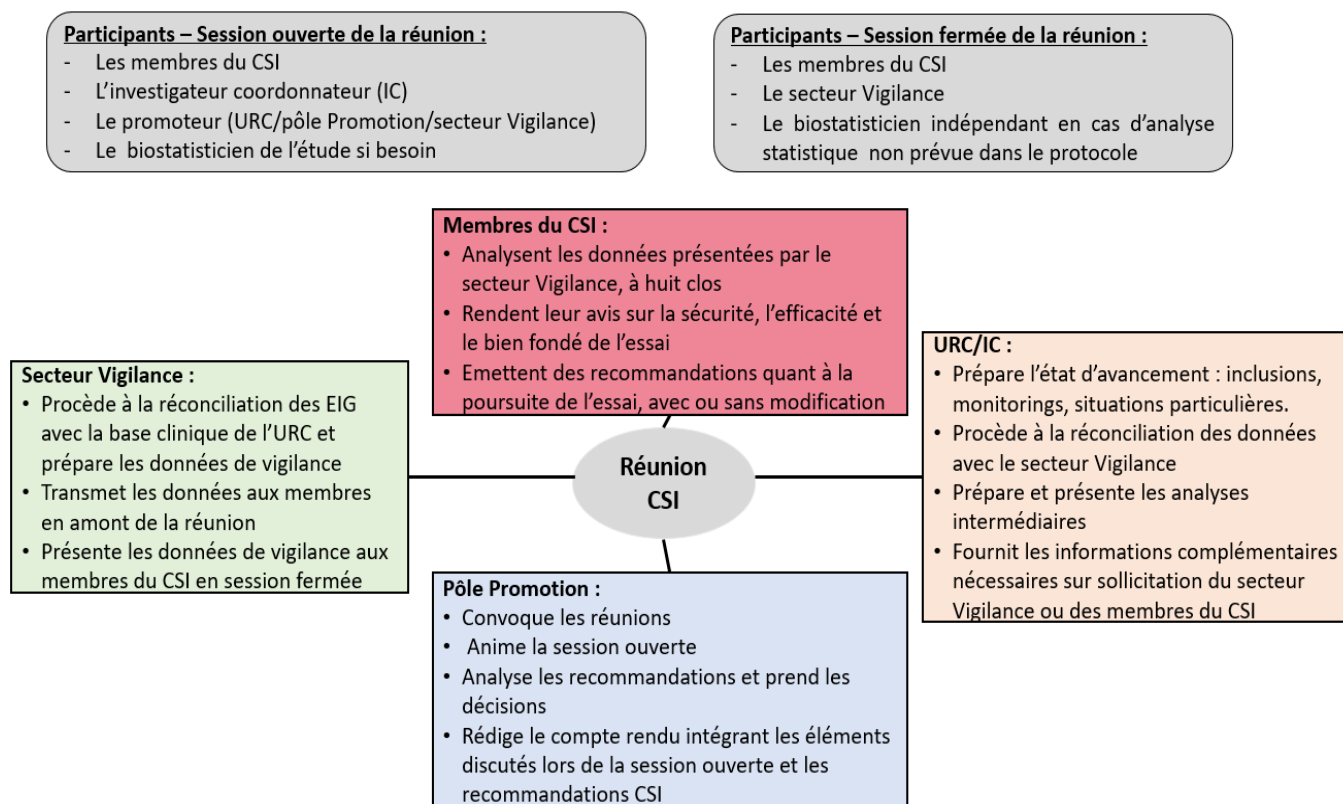


Figure 4 : Les différents acteurs et leurs rôles dans la gestion des CSI.

3.2. Déroulement d'un CSI à l'AP-HP

En tant que premier groupe hospitalier européen et principal promoteur d'essais cliniques en France, l'AP-HP gère de nombreux CSI. Chaque année, pas moins de 300 réunions de CSI sont ainsi convoquées pour les recherches à promotion AP-HP.

Ci-après est décrit la première réunion dite « réunion tripartite », se déroulant en amont de la demande d'autorisation à l'ANSM, au cours de laquelle les différentes parties de la recherche clinique se rencontrent. Le déroulé des différentes réunions du comité une fois le CSI mis en place est également présenté.

3.2.1. La réunion tripartite

La réunion tripartite est une rencontre symbolisant le début de l'instruction de la recherche et rassemblant l'investigateur coordonnateur, le chef de projet du pôle Promotion et le chef de projet ou coordonnateur d'étude clinique (CEC) de l'unité de recherche clinique (URC).

Lorsque la recherche s'y prête, d'autres représentants de la DRCI (Vigilance, Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), Collaboration, Gestion, Europe, etc.) sont également conviés.

Lors de cette réunion tripartite, les différents acteurs discutent des modalités de la recherche (typologie, budget, gestion des produits de santé, sécurité des sujets, etc.) et des éventuelles modifications majeures à apporter au protocole.

C'est à l'issue de cette réunion que les participants déterminent, entre autres, la nécessité ou non de mettre en place un CSI pour l'étude. Pour ce faire, ils disposent d'une liste de critères de mise en place dans un mode opératoire publié en 2020 (annexe 2).

3.2.2. La première réunion de CSI

La première réunion de CSI rassemble l'investigateur coordonnateur, les référents Promotion, Vigilance et URC et les experts invités à participer au CSI. Quelque temps avant la réunion, le chef de projet Promotion fait parvenir à chaque expert un formulaire de participation dans lequel celui-ci indique accepter le fait de participer au comité, ne pas avoir de conflit d'intérêt avec la recherche et de respecter les règles de confidentialité.

Lors de la réunion de mise en place, les différents acteurs de l'AP-HP présentent aux experts les documents de la recherche (protocole, note d'information, circuit des produits, etc.) et du comité (charte et formulaire de participation) puis invitent les experts à donner leur avis sur la méthodologie, les critères de sélection, la sécurité et le déroulement de la recherche.

C'est lors de cette rencontre que les membres du CSI indiquent les données de sécurité et d'efficacité qu'ils souhaitent se voir communiquer ainsi que la périodicité à laquelle le comité doit se réunir.

Enfin, en clôture de session, les membres du CSI élisent un président.

3.2.3. Les réunions subséquentes

Les réunions subséquentes sont convoquées sur la base d'une périodicité définie lors de la réunion de mise en place et qui peut se fonder préférentiellement sur le temps (ex : tous les 6 mois) ou le nombre d'inclusions (ex : toutes les 100 inclusions), et plus rarement sur le nombre d'EIG (ex : tous les 10 EIG) ou une combinaison des trois. Pour qu'une réunion ait lieu, au moins 2 des 3 membres doivent être présents, dont le président.

Afin de préparer la réunion, le chef de projet du pôle Promotion prévient au moins un mois en avance le secteur Vigilance pour que celui-ci procède à une réconciliation des données de vigilance avec la base clinique. La base clinique est ensuite gelée deux semaines avant la date prévue de réunion et les données de vigilance sont transmises exclusivement aux membres du CSI au moins une semaine avant la réunion par le secteur Vigilance. Ces données comprennent le bilan des Événements Indésirables Graves notifiés au promoteur, la liste des EIG avec descriptif, la répartition des EIG par classe organe selon la classification MedDRA (SOC), les EIG faisant l'objet d'un suivi particulier par le promoteur, et enfin les décès.

Enfin, le chef de projet Promotion fait parvenir à tous les participants l'ordre du jour, les documents de la recherche ainsi que tous ceux définis dans la charte au moins une semaine avant la date de réunion.

A l'issue de chaque réunion, un compte rendu doit être rédigé mentionnant la date, les différents participants, l'ordre du jour ainsi que les conclusions et recommandations apportées.

3.3. Réglementation applicable

Les promoteurs français désirant mettre en place un CSI doivent s'appuyer sur une base juridique succincte, essentiellement non-contraignante (tableau 1).

Le "droit contraignant" comprend les normes juridiques qui créent des obligations envers les autorités sanitaires françaises. Elles laissent peu de place à l'interprétation et doivent être exécutées sous peine de sanction. Le "droit non-contraignant" comprend toute norme juridique émise par une institution publique et faisant part d'un avis ou de recommandations sans créer d'obligation.

Documents	Contraignant	Portée
Code de santé publique (15) (16)	Oui	Exige que le protocole des RIPH1 et 2 explique de manière motivée au Comité de Protection des Personnes (CPP) et à l'ANSM si un CSI est constitué.
Arrêté (17)	Oui	Exige que le document additionnel de la recherche explique de manière motivée au CPP si un CSI est constitué.
Bonnes pratiques cliniques (18)	Oui	Définit la notion de CSI, et enjoint à tenir compte du guide 2005 de l'EMA, à posséder des procédures opératoires et à conserver une trace écrite des réunions.
Guideline de l'EMA sur les CSI (19)	Non	Recommandations couvrant tous les aspects de la mise en place et la gestion des CSI.

FAQ de l'EMA sur les CSI (3)	Non	Complète la guideline de l'EMA sur certains sujets, en particulier les pouvoirs des CSI, le respect de la confidentialité, la notification des décisions des CSI aux autorités, les règles d'arrêt d'étude et les critères de mise en place pour une étude de phase précoce.
Guidance de la FDA sur les CSI (20)	Non	Recommandations couvrant tous les aspects de la mise en place et la gestion des CSI.
Guidance ICHE3 de l'EMA sur les rapports des recherches cliniques (21)	Non	Demande que soient décrites : Les procédures d'accès aux données ouvertes, les procédures pour maintenir l'insu, ainsi que la composition et les procédures des CSI.
Guideline ICHE6 de l'EMA sur les BPC	Non	Définit la notion de CSI, insiste sur la possibilité pour le promoteur de constituer un CSI et enjoint de conserver les procédures et les traces écrites des réunions.
Guidance ICHE9 de l'EMA sur les principes statistiques (22)	Non	Enjoint de conserver les procédures et les traces écrites des réunions pour garantir l'intégrité des analyses ; Enjoint de clarifier les rôles des éventuels représentants du promoteur, en particulier en ce qui concerne l'accès aux données ouvertes.

A cette documentation, il convient d'ajouter des recommandations d'experts ou groupes d'experts prodiguant aux promoteurs des conseils allant au-delà des documents précités (tableau 2).

Tableau 2: Recommandations d'experts pour les Comités de Surveillance Indépendants.

Documents	Contraignant	Portée
Modèle de charte du groupe DAMOCLES (23)	Non	Propose un modèle de charte "clef en main" aux promoteurs d'essais cliniques, ainsi que plusieurs recommandations pour l'élaboration par les promoteurs de leurs propres chartes.
Recommandations du Clinical Trials Transformation initiative (CTTI) (24) (25)	Non	Produit des recommandations concrètes pour l'amélioration des procédures de mise en place et de gestion des CSI.
Article sur les défis des CSI (26)	Non	Introduit quelques pistes de réflexion sur les défis et les évolutions à venir pour les CSI.

3.4. Recommandations

3.4.1. Responsabilités et pouvoirs

Les responsabilités et pouvoirs qui incombent au CSI sont présentés ci-dessous (tableau 3).

Tableau 3: Responsabilités du CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP.

Responsabilités des CSI	Guideline de l'EMA(19)	Guidance de la FDA (20)	Mode opératoire de l'AP-HP
Monitoring de la sécurité	X	X	X
Monitoring de l'efficacité	X	X	
Monitoring du bon déroulement de l'étude	X	X	
Monitoring de l'intégrité scientifique	X	X	
Prise en compte des résultats d'essais similaires	X	X	
Accès aux données ouvertes ou semi-ouvertes	X	X	X

Eventuelles analyses intermédiaires	X	X	X
Application de méthodes statistiques appropriées	X	X	
Respect de la confidentialité	X	X	X
Recommandations motivées au promoteur :			
Continuer sans modification	X	X	X
Continuer avec modification	X	X	X
Suspendre ou arrêter l'étude	X	X	X
Lever l'insu			X
Écriture, conservation et archivage de minutes	X	X	X

Ainsi, le mode opératoire de l'AP-HP oublie quelques responsabilités mais cela reste sans doute peu suivi de conséquences, bien qu'il gagnerait tout de même à être complété.

3.4.2. Critères de mise en place

Les critères de mise en place d'un CSI sont multiples (tableau 4).

Tableau 4: Critères de mise en place d'un CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP.

Critères de mise en place	Guideline de l'EMA (19)	Guidance de la FDA (20)	Mode opératoire de l'AP-HP
Étude de longue durée	X	X	X
Étude en urgence sans recherche immédiate systématique du consentement du sujet		X	
Étude à grands effectifs et multicentriques		X	
Indication ou critère de jugement relatif au statut vital	X	X	X
Tout critère de jugement dont le résultat hautement favorable ou défavorable ou la futilité à l'occasion d'une analyse intermédiaire requerra l'arrêt de l'étude		X	
Maladie grave	X		X
Caractère invasif du produit		X	X
Inclusion de :			
Mineurs	X	X	X
Sujets avec troubles psychiatriques	X	X	X
Femmes enceintes		X	X
Personnes âgées		X	X
Malades en phase terminale		X	
Sujets à risque d'évènements cliniques graves		X	
Signaux ou suspicion d'effets secondaires graves du produit	X	X	X
Design complexe où une modification sur la base de données intermédiaires ouvertes est possible	X	X	
Analyse intermédiaire prévue	X		X
Évaluation d'un produit ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), produit avec AMM mais évalué en dehors de son indication, dispositifs médicaux (DM) de classe III implantable avec ou sans marquage CE, médicaments de thérapie innovantes (MTI)			X
Manipulation de données codées en semi levée d'insu (répartition par groupe A, B, C et D)			X

Il est à noter que le mode opératoire de la DRCI de l'AP-HP transpose correctement l'ensemble des recommandations de l'EMA, s'approprie certains critères additionnels de la FDA et introduit même quelques précisions.

3.4.3. Composition et choix des membres

Les critères de sélection des membres des CSI sont présentés ci-après (tableau 5).

Tableau 5: Critères de sélection des membres des CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP.

Critères de sélection des membres des CSI	Guideline de l'EMA (19)	Guidance de la FDA (20)	Mode opératoire de l'AP-HP
Expertise scientifique	X	X	X
Expertise pratique de la conduite d'un essai clinique	X	X	X
Participation antérieure à un CSI dont au moins : Le président Si un seul biostatisticien : le biostatisticien	X	X	
Absence de conflits d'intérêt	X	X	X
Disponibilité			X

Le mode opératoire de l'AP-HP s'aligne correctement sur les recommandations de l'EMA et de la FDA. Il pourrait cependant préciser que le président doit avoir déjà participé à un CSI, au vu de l'importance de la fonction.

3.4.4. Indépendance et conflits d'intérêt

Les critères d'indépendance des CSI sont nombreux (tableau 6).

Tableau 6 : Critères d'indépendance du CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de AP-HP.

Critères d'indépendance et d'absence de conflits d'intérêt	Guideline de l'EMA (19)	Guidance de la FDA (20)	Mode opératoire de l'AP-HP
Absence d'intérêt financier avec le promoteur autre que la rémunération touchée pour participer au CSI	X	X	X
Absence d'intérêt financier dans les résultats de l'étude	X	X	
Ne pas être employé du promoteur	X	X	
Ne pas être impliqué par ailleurs dans l'étude (côté investigation ou promotion)	X	X	
Ne pas être cité dans les auteurs de la publication	X		
Ne pas être expert dans un CSI pour la même indication mais avec un promoteur différent	X		
Ne pas avoir de conflit d'intérêt intellectuel avec la recherche		X	X
Ne pas avoir de relation personnelle avec les investigateurs ou le promoteur qui pourrait affecter l'objectivité		X	
Ne pas exercer sur le même site que l'investigateur coordonnateur			X

Le mode opératoire de l'AP-HP gagnerait à redéfinir la notion de conflits d'intérêt et à distinguer ses versants intellectuels, relationnels et financiers. A ce titre, il pourrait reprendre les critères de l'EMA et de la FDA.

3.4.5. Transparence et confidentialité

Afin de garantir l'intégrité scientifique de l'étude et la validité des conclusions de ces CSI, le promoteur doit respecter des principes de transparence et de confidentialité résumés ci-dessous (tableau 7).

Tableau 7 : Principes de transparence et de confidentialité selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP.

Principes de transparence et de confidentialité	Guideline de l'EMA (19)	Guidance de la FDA (20)	Mode opératoire de l'AP-HP
Le promoteur dispose de procédures écrites pour encadrer la communication entre le CSI et les acteurs de la recherche	X	X	X
Le promoteur doit conserver la trace de tous les échanges avec le CSI, pendant et hors des réunions CSI			X
En dehors des réunions, le CSI n'échange qu'avec les représentants du promoteur		X	X
Les données de sécurité ou d'efficacité en ouvert ou semi-ouvert ne sont connues que du CSI et des vigilants ou statisticiens qui les préparent, y compris en essai ouvert	X	X	X
Les réunions sont séparées en parties ouverte et fermée	X	X	X
Le CSI rédige un compte-rendu de la session fermée et le garde confidentiel jusqu'à la fin de la recherche		X	X
Les vigilants ou statisticiens qui préparent et analysent les données peuvent être employés du promoteur	X	X	X

Le mode opératoire de l'AP-HP transpose l'essentiel des recommandations de l'EMA et de la FDA en ce qui concerne les principes de transparence et de confidentialité à appliquer aux CSI.

3.5. Ressources internes

3.5.1. Mode opératoire

Le mode opératoire « Mise en place et gestion des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI » (annexe 2), mis en application le 09 juillet 2020, émane d'un groupe de travail du pôle Promotion.

Ce dernier recense le rôle du CSI, les critères de mise en place, sa composition avec la qualification des membres, les différentes réunions avec leurs modalités respectives, leur fréquence et leur déroulement.

Il mentionne également la validation des recommandations particulières (arrêt prématuré, suspension temporaire ou définitive d'inclusions, ...), les différents interlocuteurs que peut avoir le comité, les données qui lui seront transmises et enfin, les conditions de confidentialité, de conservation et d'archivage des documents.

Par ailleurs, on trouve en annexe le schéma organisationnel du déroulement d'une réunion de CSI, avec les différents participants et leur rôle associé.

3.5.2. Charte

Ce document contient le titre, l'acronyme et le code projet de la recherche ainsi que les coordonnées de l'investigateur coordonnateur, du président du CSI et du promoteur. La signature de la charte par tous les membres est obligatoire. Son rôle est de décrire le rôle, les responsabilités et les modalités de fonctionnement du CSI pour la recherche concernée.

La charte détaille le déroulement de la première réunion et des réunions suivantes et précise le paramètre définissant la périodicité de celles-ci, et donc sur lequel les membres du CSI s'appuieront pour se réunir (nombre d'EIG, nombre d'inclusions, temps). De plus elle indique qu'un compte rendu de réunion devra être rédigé après chaque concertation du CSI, en précisant quel rôle incombe à chacun.

Enfin, tout comme le mode opératoire, on y retrouve les différents interlocuteurs que peut avoir le comité, les données qui lui seront transmises ainsi que les conditions de confidentialité, de conservation et d'archivage des documents.

3.5.3. Tableau de suivi des réunions par le référent CSI du secteur Vigilance

Afin de garder une organisation optimale sur la planification et le déroulé des réunions de CSI, le secteur Vigilance centralise les informations sur les réunions dans un tableau au format Excel.

Sur ce dernier est répertoriée l'intégralité des recherches pour lesquelles un CSI est programmé ou en cours de programmation, ou pour lesquelles une réunion tripartite est programmée. Ce document permet ainsi de garder une vue d'ensemble, de tracer l'avancée de chacune des recherches renseignées et d'organiser la préparation des réunions.

4. Contexte de l'étude

4.1. Inspection de 2018

La décision de consacrer cette thèse aux enjeux des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) fait suite à la rédaction et à la mise en application par l'AP-HP d'un mode opératoire de gestion des CSI en 2020, consécutif à l'inspection de la DRCI par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en 2018.

Cette inspection de routine s'est déroulée sur site sur trois jours (10, 11 et 12 avril 2018) et a concerné deux études. Elle avait pour objectif de vérifier la conformité de l'organisation de la DRCI de l'AP-HP en tant que promoteur d'essais cliniques et de contrôler les moyens mis en œuvre pour veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires relatives à la protection des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine (RIPH), en plus du respect des bonnes pratiques cliniques (BPC).

Cette inspection a conduit à la mise en lumière de 44 écarts, parmi lesquels 2 concernent la gestion des CSI :

Écart E14 (mineur, formalisation des décisions de mises en place ou non d'un CSI):

La décision finale visant à mettre en place ou non un CSI (et ses motifs) prise au décours de la réunion tripartite n'est pas systématiquement formalisée. Cette traçabilité apparaît particulièrement nécessaire dans le cas où la décision est négative.	
Criticité	Mineur
Responsabilité	Promoteur
Référence	BPC § 2.10, 2.13, 5.1.1 et 5.5.1

Écart E15 (majeur, absence de validation des comptes rendus des CSI par leurs membres) :

Les comptes rendus des réunions des CSI sont transmis aux participants par courriel. Le mode opératoire QUA-MOPE-0019 ne prévoit pas la validation de leurs conclusions.	
Criticité	Majeur
Responsabilité	Promoteur
Référence	BPC § 2.13 et 5.1.1

4.2. Objectifs

Ainsi, trois ans après la mise en application du mode opératoire et cinq ans après l'inspection de l'ANSM, l'objectif est de vérifier la gestion et l'impact de la mise en place des CSI sur la surveillance et la sécurité des participants se prêtant à la recherche.

Cet état des lieux se fera selon trois types d'analyses :

- L'analyse sur 4 ans (2018 – 2022) de l'ensemble des projets promus par l'AP-HP disposant d'un CSI, sur la base de divers critères de qualité et du respect des recommandations.
- L'analyse, via un questionnaire, de la clarté et de la satisfaction du personnel de la DRCI vis à vis des ressources documentaires mises à leur disposition.
- L'analyse comparative de divers critères sur 90 études avec et sans CSI, toutes typologies et risques confondus.

L'exploitation de ces données permettra de mettre en évidence le potentiel impact de la mise en place des CSI sur la vigilance des participants, dans le but *in fine*, de répondre à la problématique suivante « La mise en place des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) a-t-elle un impact sur la vigilance des recherches promues par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) ? ».

Ainsi l'intérêt de ce travail est double, veiller à la sécurité des participants et faire valoir l'effort continu de mise en conformité de l'AP-HP en cas de nouvelle inspection de l'ANSM.

En parallèle, il existe un accroissement des essais « mixtes » où coopèrent recherche industrielle et recherche institutionnelle, lesquels nécessitant généralement la présence d'un CSI dans l'organisation et la conduite de l'essai.

Enfin, à cela s'ajoute l'augmentation du nombre d'essais cliniques dans des populations dites « à risque » où la survenue d'évènements morbides majeurs, voire la mortalité, est le critère de jugement principal, entraînant une sollicitation croissante des CSI.

5. Analyse des données rétrospectives de la conformité de la gestion des CSI par l'AP-HP vis à vis du mode opératoire

5.1. Hypothèse

L'hypothèse est que la gestion des CSI à la DRCI de l'AP-HP respecte des indicateurs de qualité relativement élevés (au moins 80% de moyenne de complétion pour chacun des indicateurs de qualité développés ci-dessous). Cependant, il n'est pas exclu qu'il existe des pistes d'amélioration, en particulier au niveau des ressources documentaires mises à disposition, ainsi que sur la formation du personnel de la DRCI impliqué dans les CSI.

Ce chiffre de 80% a été calculé en prenant en compte un taux moyen de complétion espéré de 90% pour chaque indicateur, rapporté à 80% dans la mesure où 11 indicateurs différents seront mesurés, et qu'il faut que chacun soit supérieur à 80% pour valider l'hypothèse. Le moindre indicateur sous les 80% conduit donc à rejeter l'hypothèse.

En ce sens, un taux de 80% pour l'ensemble des moyennes des valeurs paraît refléter une qualité globale de gestion élevée.

5.2. Objectifs

L'objectif primaire de cette partie est de démontrer cette conformité.

Le critère de jugement principal est la conformité des différents indicateurs qualité aux attendus de la réglementation et des procédures de la DRCI de l'AP-HP.

Les objectifs secondaires consistent à identifier des indicateurs de qualité sous performants, mesurer la résolution des écarts reportés en 2018 par l'ANSM, mesurer l'impact de la parution du mode opératoire de 2020 et identifier des pistes d'amélioration.

5.3. Méthodologie

5.3.1. Origine des données

L'ensemble des données recueillies pour cette partie sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Origine des données pour l'analyse rétrospective de la conformité de la gestion des CSI à l'AP-HP.

Documents	Projets concernés	Hébergement
Comptes rendus de réunions tripartites	RIPH1 avec date de réunion tripartite entre le 01/07/18 et le 06/04/2022	Serveur de la Promotion de la DRCI de l'AP-HP
Formulaires de participation des experts de CSI	RIPH1 avec date de réunion tripartite et autorisations initiales du CPP et de l'ANSM entre le 01/07/18 et le 06/04/2022	
Chartes de CSI		
Dossiers soumis à l'autorisation initiale de l'ANSM		
Compte-rendu de réunions de CSI		
Courbes d'inclusion des sujets		
Champs relatifs aux CSI		Easydore®*

*Easydore® est un logiciel permettant de partager en temps réel, entre tous les acteurs de l'AP-HP, les informations administratives, financières et d'investigation des projets de recherche, quel qu'en soit le promoteur.

Les données de cette partie sont sensibles car elles font apparaître recherche par recherche et chef de projet par chef de projet des indicateurs de qualité quant à la gestion des CSI. Celles-ci sont hébergées sur un OneDrive dont l'accès est sécurisé par un mot de passe, elles sont donc vouées à rester confidentielles et à ne pas être partagées. Après la soutenance de cette thèse, les données seront effacées.

5.3.2. Critères de jugement

Les critères de jugement sur lesquels s'appuie l'analyse rétrospective sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Critères de jugement de l'analyse rétrospective de la conformité de la gestion des CSI à l'AP-HP.

Données	Variables
Présence d'un compte-rendu de réunion tripartite	Oui / Non
Présence d'un CSI prévu par ce compte-rendu	Oui / Non / Non indiqué / Pas de compte-rendu
Explication de la présence ou non d'un CSI dans ce compte-rendu	Oui / Non / Pas clair / Pas de compte-rendu
Présence d'un CSI prévu sur Easydore®	Oui / Non / Non indiqué
Signature des formulaires de participation par les experts	% : nombre d'experts avec formulaire signé / nombre d'experts
Respect des conditions d'éligibilité des experts prévues par le mode opératoire de 2020	% : nb d'experts respectant ces conditions / nombre d'experts
Signature de la charte de CSI par tous : investigateur coordonnateur, président et promoteur	Oui / Non
Date de réunion du 1er CSI	Avant le dépôt initial à l'ANSM Entre le dépôt initial à l'ANSM et l'inclusion du 1er sujet Après l'inclusion du 1er sujet Jamais
Périodicité des réunions*	Selon le nombre d'inclusion Selon le temps Selon le nombre d'EIG Toute combinaison
Organisation des CSI conformément à la périodicité prévue dans la charte	% : nombre de réunions théoriques / nombre de réunions faites
Présence d'un compte-rendu de réunion de CSI	% : nombre de réunions avec compte-rendu / nombre de réunions faites
Signature du compte-rendu par le président	% : nombre de réunions avec compte-rendu signé / nombre de réunions avec compte-rendu

* Cette donnée n'est pas un critère qualité et n'entre pas dans le calcul du critère de jugement principal mais elle était nécessaire pour calculer la variable "CSI organisés conformément à la périodicité prévue dans la charte".

En rouge : variables allant dans le sens d'un critère de jugement principal positif (80% de conformité).

5.4. Résultats

5.4.1. Analyse portant sur les RIPH1 avec date de réunion tripartite entre le 01/07/18 et le 06/04/2022

Cette analyse cible les RIPH1 dont la date de réunion tripartite se situe entre 01/07/2018 et 06/04/2022.

Ces dates correspondent respectivement à un mois après la communication du rapport préliminaire de l'inspection ANSM de 2018, et jusqu'à la date à laquelle l'extraction des données sur la base Easydore® a été faite. Il s'agit donc des recherches pour lesquelles l'instruction a démarré après la communication des conclusions de l'ANSM, l'objectif étant qu'elles partent toutes sur un même pied d'égalité avec les mêmes ressources documentaires et réglementaires à disposition.

Ainsi, l'objectif est de savoir si les recherches lancées après l'inspection ont pris en considération les remarques faites lors de celle-ci.

a) Pourcentage de recherches avec la présence ou non d'un CSI indiqué dans Easydore®

Le pourcentage de recherches dont le champ dédié au CSI sur Easydore® est complété, est présenté dans la figure 5.

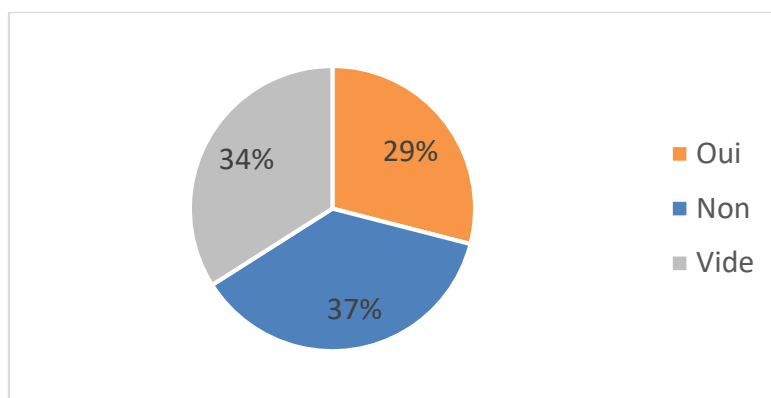


Figure 5 : Pourcentage de recherches avec la présence ou non d'un CSI indiqué dans Easydore®

Sur les 289 RIPH1 dont l'AP-HP est promoteur et dont la réunion tripartite a eu lieu entre le 01/07/2018 et le 06/04/2022, seules 191 des études (66%) ont une information (oui/non) renseignée dans le champ dédié aux CSI sur Easydore®.

Parmi ces 66%, 44% (84 études) ont renseigné "oui" contre 56% (107 études) qui ont renseigné "non".

Pour les 34% (98 études) d'études restantes, le champ dédié n'a pas été complété.

Ainsi, la complétion du champ CSI dans Easydore® par les chefs de projet promotion n'est pas un automatisme. En effet, seul 2/3 des études voient leur champ complété. Pour faciliter la complétion, un système de coche oui/non nécessitant une réponse obligatoire pourrait être proposé, afin d'éviter tout oubli de remplissage et permettre par conséquent une meilleure complétion et une meilleure traçabilité des études comportant un CSI dans Easydore®.

Le pourcentage de complétion du champ CSI Easydore® est de 66%. Cela est inférieur aux 80% attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

b) Y a-t-il un compte-rendu de tripartite ?

La figure 6 ci-après expose le pourcentage de comptes rendus de tripartite disponibles sur le serveur Promotion.

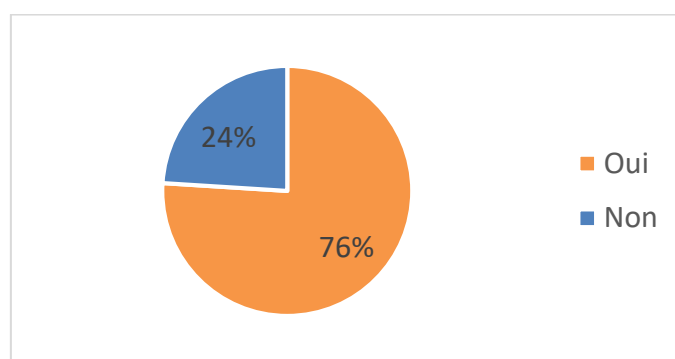


Figure 6 : Pourcentage de comptes rendus de tripartite disponibles

Pour 76% des études, un compte-rendu de réunion tripartite est disponible dans le dossier du chef de projet de l'étude concernée. Pour les 24% restant, ce document n'est pas mis à disposition.

L'absence de ce document est problématique puisque c'est sur ce compte rendu que doit être renseignée la décision de mise en place ou non d'un CSI pour l'étude. Son absence soulève donc des questions.

La réunion tripartite a-t-elle réellement eu lieu ? Quelle est la décision quant au CSI ? Cette question sur la mise en place ou non d'un CSI a-t-elle réellement été abordée ? Cela pose un réel problème de traçabilité de l'information. De plus, ce document peut être exigé par l'ANSM. L'inspection de 2018 reprochait en effet que *"la décision finale visant à mettre en place ou non un CSI (et ses motifs) prise au décours de la réunion tripartite n'est pas systématiquement formalisée"* et que *"cette traçabilité apparaît particulièrement nécessaire dans le cas où la décision est négative"*. Ainsi, sa non mise à disposition peut générer des non-conformités.

Le pourcentage de comptes rendus de tripartite disponibles est de 76%. Cela est inférieur aux 80% attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

c) Combien d'études ont réellement un CSI mis en place ?

Afin de déterminer le nombre d'études comportant réellement un CSI ou non, l'ensemble des dossiers partagés des chefs de projet Promotion des 289 RIPH1 ont été parcourus. Les résultats suivants ont été obtenus (tableau 10).

Tableau 10 : Nombre d'études ayant réellement un CSI mis en place.

Indiqué dans Easydore® (ED)	Réellement oui	Réellement non	Le compte rendu ne permet pas de statuer sur l'existence ou non d'un CSI	Total
Oui dans ED	79 (94%)	1 (1%)	4 (5%)	84 (100%)
Non dans ED	15 (14%)	57 (53%)	35 (33%)	107 (100%)
Vide dans ED	51 (52%)	39 (40%)	8 (8%)	98 (100%)
Total	145 (50%)	97 (34%)	47 (16%)	289 (100%)

Au total, sur les 289 RIPH1 référencées, 50% (145 études) comportent réellement un CSI contre 34% (97 études) qui n'en comportent pas. Pour 16% (47 études), il n'a pas été possible d'affirmer avec certitude si un CSI était constitué ou non. Les deux raisons principales étant soit l'absence de compte-rendu de réunion tripartite, soit un compte-rendu peu clair quant à la décision d'instituer ou non un CSI.

Parmi les 84 études pour lesquelles le champ dédié au CSI sur Easydore® était complété par « oui », 94% de celles-ci comportent réellement un CSI. Pour 5% d'entre elles, il n'a pas été possible de statuer.

Parmi les 107 études pour lesquelles le champ dédié au CSI sur Easydore® était complété par « non », 53% de celles-ci ne comportent réellement pas de CSI. En revanche, pour 14%, le champ avait été complété à tort négativement et la recherche disposait bien d'un CSI. Pour 33% d'entre elles, il n'a pas été possible de statuer.

Parmi les 98 études pour lesquelles le champ dédié au CSI sur Easydore® n'était pas complété, 52% d'entre elles comportaient en réalité un CSI contre 40% qui n'en comportaient pas. Pour 8% d'entre elles, il n'a pas été possible de statuer.

Ainsi, ces résultats mettent en évidence qu'en plus du fait de ne pas être complété de façon systématique, le champ dédié au CSI d'Easydore® est dans 10% des cas complété avec une information erronée.

d) Le compte-rendu de réunion tripartite justifie-t-il ou non la décision ?

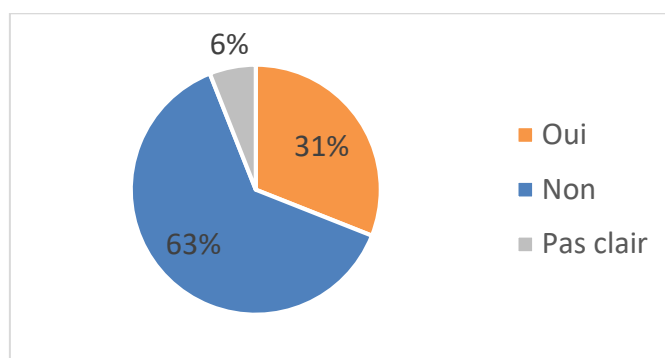


Figure 7 : Pourcentage de comptes rendus de tripartites justifiant la décision de mise en place ou non d'un CSI.

Les critères de mise en place d'un CSI à l'AP-HP sont décrits dans le mode opératoire de 2020. C'est à celui-ci que doit se référer et se conformer le chef de projet Promotion pour prendre la décision.

Pour rappel, sur les 289 études étudiées, le compte-rendu de réunion tripartite est disponible pour 219 d'entre elles. Lorsque le celui est présent, les résultats obtenus sont les suivants (figure 7) :

- 31% justifient la raison de mise en place ou non d'un CSI.
- 6% ne l'expliquent pas de façon claire.
- 63% ne renseignent aucune justification.

Parmi les 97 recherches qui ne mettent pas en place de CSI, il a été déterminé que la simple mention du risque de la recherche n'était pas, au regard du mode opératoire de la DRCI de l'AP-HP, une justification suffisante.

Le niveau de risque d'une étude est apprécié selon une grille AP-HP intitulée « Grille score logistique et impact » (27). Celle-ci se base sur différents critères tels que le caractère mono ou multicentrique de l'essai, la complexité logistique, le nombre de patients attendus, la durée de participation, la complexité des variables à recueillir, le schéma de l'étude, l'impact des résultats, etc. Chacun des critères est scoré et permet de déterminer un score total logistique et impact de l'essai permettant de lui attribuer un niveau de risque allant de A (niveau de risque le plus faible) à D (niveau de risque le plus élevé).

A titre d'exemple, 3 études justifient la non-constitution d'un CSI uniquement par la mention « Risque A » et 6 études par « Risque B ». Bien que cette classification de niveau de risque indique que les risques ajoutés par la recherche sont faibles ou minimes, il convient cependant de préciser un minima, en rajoutant par exemple la mention "Usage du médicament dans le cadre de l'AMM" ; "La population étudiée n'est pas considérée comme sensible".

Il serait donc préférable qu'au moins un argument appuyant la décision soit mentionné.

De plus, il est à noter que parmi ces 97 recherches qui ne mettent pas en place de CSI, 37% des études ne justifient pas la raison de cette non mise en place dans le compte-rendu tripartite, ce qui est relativement important. Or, il s'agissait d'un des points relevés par l'inspection de 2018 : *"Cette traçabilité apparaît particulièrement nécessaire dans le cas où la décision est négative"*.

A contrario, parmi les recherches qui prennent la décision de mettre en place un CSI, 1 étude le justifie par « Risque B » ce qui appuie l'argument que la simple mention du risque n'est pas suffisante puisqu'ici un même risque "B" est utilisé pour justifier à la fois de la décision de mise en place ou non d'un CSI. Cela témoigne donc d'une absence de consensus parmi les chefs de projet eux-mêmes dans l'utilisation de ces mentions. Dans le même sens une autre étude justifie la mise en place d'un CSI par « Risque C ».

Le simple fait de mentionner le risque de la recherche n'explicite pas de manière claire les éléments de la recherche pouvant avoir un impact sur la sécurité du patient. Il est important ici de détailler en quoi la présence d'un CSI est requise en mentionnant les risques ajoutés par la recherche ainsi que les paramètres à surveiller pour veiller au mieux à la sécurité du patient.

Cependant, le seul risque pour lequel les propos restent à nuancer est le risque D (justification qui concerne 4 études). En effet, le risque D étant le niveau de risque le plus élevé, la mise en place d'un CSI pour une recherche paraît plus justifiée. En effet, toutes les recherches de risque D possèdent un CSI, ce qui constitue donc une pratique unanime.

Le pourcentage de comptes rendus de tripartite qui justifient la décision de mise en place ou non d'un CSI est de 31%. Cela est inférieur aux 80% attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

Suite à cette première analyse, un comparatif des pratiques selon 2 groupes prédéfinis a été fait.

Le premier groupe est constitué de 143 études et correspond aux études pour lesquelles la réunion de tripartite a eu lieu entre 01/07/2018 et 31/08/2020, soit entre un mois après la communication des résultats préliminaires de l'inspection de l'ANSM et un mois après l'entrée en vigueur du mode opératoire de 2020.

Le second groupe est quant à lui constitué de 46 études et correspond aux études pour lesquelles la réunion de tripartite a eu lieu entre 01/09/2020 et 06/04/2022, soit un mois après l'entrée en vigueur du mode opératoire jusqu'à la date de l'extraction de la base de données d'Easydore®.

L'objectif de ce comparatif est de mettre en évidence ou non, un impact du mode opératoire sur les pratiques de complétion du module Easydore® ainsi que sur la traçabilité et l'archivage des comptes rendus de réunion dans les dossiers correspondant de chaque étude.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 11).

Tableau 11 : Comparaison du pourcentage d'études ayant le champ CSI renseigné sur Easydore®, et ayant un compte rendu de tripartite justifiant la décision de mettre en place ou non un CSI entre groupe 1 et groupe 2.

Groupes	Nombres d'études	Pourcentage d'études ayant le champ Easydore® renseigné		Pourcentage d'études ayant un compte rendu de tripartite		Pourcentage de comptes rendus de tripartite qui justifie ou non la mise en place d'un CSI		
		OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	PAS CLAIR
Groupe 1	143	45%	55%	71%	29%	34%	57%	9%
Groupe 2	46	41%	59%	63%	37%	24%	69%	7%

L'ensemble des études appartenant au groupe 1 (2018-2020) et au groupe 2 (2020-2022) ont leur champ dédié au CSI renseigné (par oui/non) sur Easydore®.

Par ailleurs, il est à noter qu'il y a plus de comptes rendus de réunions tripartites disponibles pour les études du groupe 1 (71%) par rapport à celles du groupe 2 (63%).

Dans le même sens, les comptes rendus de tripartite du groupe 1 (34%) semblent mieux justifier les raisons pour lesquelles la mise en place d'un CSI est nécessaire par rapport à ceux du groupe 2 (24%).

Ainsi, d'après cette analyse comparative, le mode opératoire n'a pas eu d'impact quant à la mise à disposition des comptes rendus de réunions tripartites ainsi que sur la complétion de la rubrique vigilance de celui-ci.

A noter que le nombre d'études appartenant au groupe 2 est plus faible, notamment en raison de la pandémie du COVID-19, ce qui explique que la différence est d'autant plus marquée et que les 2 groupes sont dans les faits difficilement comparables. C'est la raison pour laquelle ce paramètre constitue un critère de jugement secondaire.

5.4.2. Analyse portant sur les RIPH1 avec CSI avec date de réunion tripartite et autorisations initiales du CPP et de l'ANSM entre le 01/07/18 et le 06/04/2022

Après avoir fait un état des lieux du pourcentage de recherches comportant ou non un CSI, l'analyse va désormais se focaliser sur les RIPH1 dont la réunion tripartite a eu lieu entre le 01/07/2018 et le 06/04/2022, qui ont été autorisées par l'ANSM et le CPP entre les mêmes dates et qui ont constitué un CSI. Cela représente 95 études.

a) Pourcentage de formulaires de participation de CSI signés

Le formulaire d'accord de participation renseigne les coordonnées, la fonction, la spécialité et l'établissement dans lequel travaille le professionnel. De plus, il permet de s'assurer par déclaration sur l'honneur, qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt entre le membre et l'investigateur coordonnateur ou l'objet de la recherche. Par ailleurs, il fait également office d'accord de confidentialité.

Tableau 12 : Pourcentage de formulaires d'accord de participation signés.

Pourcentage de formulaires d'accord de participation signés	Pourcentage de projets concernés (n=95)
0%	9%
20%	1%
40%	2%
67%	5%
75%	5%
100%	78%

Au total, 78% de ces projets ont 100% de leurs formulaires d'accord de participation signés par les experts concernés face à 9% des projets pour lesquels aucun des acteurs n'a signé le formulaire (tableau 12).

La signature de ce document est un témoin de l'engagement de la personne concernée envers ses missions en tant que membre du CSI. Ainsi, une absence de signature sur un formulaire d'accord de participation pose un réel problème d'un point de vue réglementaire. Il est important de rappeler que la signature de l'accord de participation est théoriquement une étape obligatoire avant le début de toute réunion de CSI.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 13).

Tableau 13 : Comparaison du pourcentage de formulaires d'accord de participation signés entre groupe 1 et groupe 2.

Groupes	Nombre de formulaires disponibles	Pourcentage de formulaires d'accord de participation signés (Nombre de formulaires signés/Nombre de formulaires disponibles)
Groupe 1	244	223/244 = 90%
Groupe 2	64	55/64 = 86%
Total	308	278/308 = 90%

Le pourcentage de formulaires d'accord de participation signés parmi ceux disponibles est de 90%. Cela est supérieur aux 80% attendus, l'hypothèse n'est donc pas rejetée.

b) Pourcentage d'experts éligibles au CSI

Les pourcentages d'experts éligibles à la participation à un CSI sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Pourcentage d'experts éligibles au CSI.

Pourcentage d'experts éligibles au CSI (n=204)	Pourcentage de projets concernés (n=95)
0%	1%
25%	1%
67%	10%
75%	4%
100%	83%

Comme défini précédemment, par expert éligible il est entendu que le membre soit clinicien, méthodologiste, biostatisticien ou éthicien et qu'il n'exerce pas au sein de la même structure que l'investigateur coordonnateur.

Dans 83% des projets concernés, 100% des experts sélectionnés comme membres du CSI sont bien éligibles. Dans 17% des projets, 1 ou plus des experts renseignés sur la charte n'est en réalité pas éligible à faire partie des membres du CSI. Cette non-éligibilité se rapporte toujours au fait que l'expert exerce sur le même site que l'investigateur coordonnateur, ce qui est interdit par le mode opératoire. Il n'y avait en revanche aucun membre qui ne soit ni clinicien, ni biostatisticien, ni éthicien.

Par ailleurs, il est à nouveau important de rappeler l'importance de la signature du formulaire d'accord de participation qui devrait, en théorie, empêcher ce type de situation.

Sur ce point, l'analyse n'a malheureusement pas pu être approfondie pour savoir si ces membres qui n'étaient en réalité pas éligibles à participer au CSI avaient tout de même signé le formulaire d'accord de participation.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 15).

Tableau 15 : Comparaison du pourcentage d'experts éligibles à participer au CSI entre groupe 1 et groupe 2.

Groupes	Nombre d'experts	Pourcentage d'experts éligibles à participer à un CSI (<i>Nombre d'experts éligibles/nombre total d'experts</i>)
Groupe 1	244	229/244 = 94%
Groupe 2	60	56/60 = 93%
Total	304	285/304 = 94%

Le pourcentage d'experts éligibles à participer au CSI parmi tous les experts est 94 %. Cela est supérieur aux 80% attendus, l'hypothèse n'est donc pas rejetée.

c) La charte est-elle disponible ?

La figure 8 permet de comparer le pourcentage de chartes mises à disposition sur le serveur de la Promotion sur le serveur de la Gestion électronique documentaire (GED).

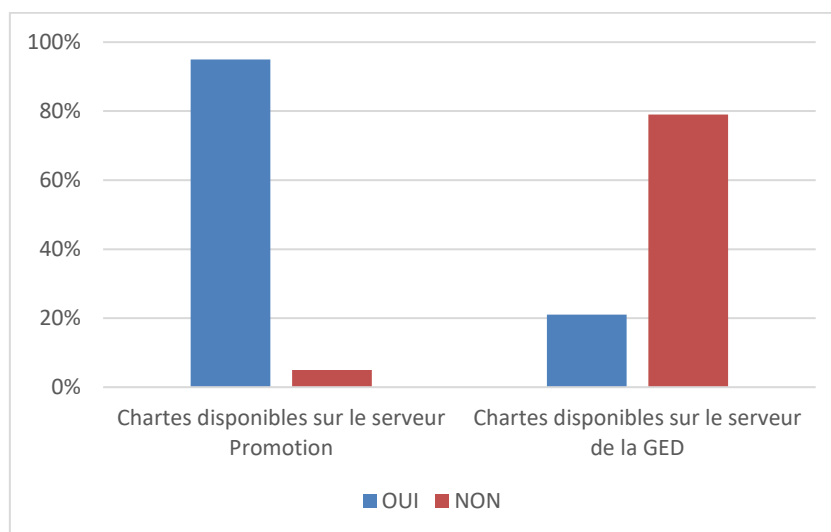


Figure 8 : Pourcentage de chartes disponibles sur le serveur Promotion et sur le serveur de la GED.

La charte est un document support fondamental dans la gestion des CSI. En effet, c'est elle qui définit les rôles et les responsabilités du CSI. Elle explique notamment le fonctionnement des réunions, leur fréquence et leur format.

Sur la charte figure la signature du président du CSI, de l'investigateur coordonnateur et du promoteur.

Celle-ci mentionne la composition du CSI avec les coordonnées des différents membres ainsi que leurs spécialités. Il est donc indispensable qu'elle soit disponible puisque c'est elle qui définit les modalités de participation des experts, des investigateurs et des représentants du promoteur.

Sans charte, le comité officie sans cadre juridique clair. Cela pose problème en termes de respect de l'indépendance, des conflits d'intérêt et de confidentialité.

Sur les 95 études qui ont un CSI, 95% ont leur charte disponible dans le dossier concerné du chef de Projet Promotion. A l'inverse, seulement 21% des études ont leur charte disponible sur la gestion documentaire électronique (GED).

L'intégralité des études qui ont leur charte disponible sur la GED l'ont également sur le serveur de la Promotion. La mise à disposition de la charte sur la GED n'est donc pas systématique puisqu'elle est absente dans 79% des cas.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 16).

Tableau 16 : Comparaison du pourcentage de chartes disponibles entre groupe 1 et groupe 2.

Groupes	Nombres d'études	Charte disponible sur promotion		Charte disponible sur la GED	
		OUI	NON	OUI	NON
Groupe 1	76	93%	7%	18%	82%
Groupe 2	19	100%	0%	31%	69%
Total	95	95%	5%	21%	79%

Un impact positif du mode opératoire est observé, permettant d'atteindre un objectif de conformité à 100%. Néanmoins, pour rappel, l'effectif du groupe 2 étant faible, cela rend difficile toute interprétation statistique.

Le pourcentage de chartes disponibles est de 95%. Cela est supérieur aux 80% attendus, l'hypothèse n'est donc pas rejetée.

d) La charte de CSI est-elle signée par tous ?

La figure 9 ci-après présente le pourcentage de chartes signées par tous les acteurs (investigateur coordonnateur, président du CSI et promoteur).

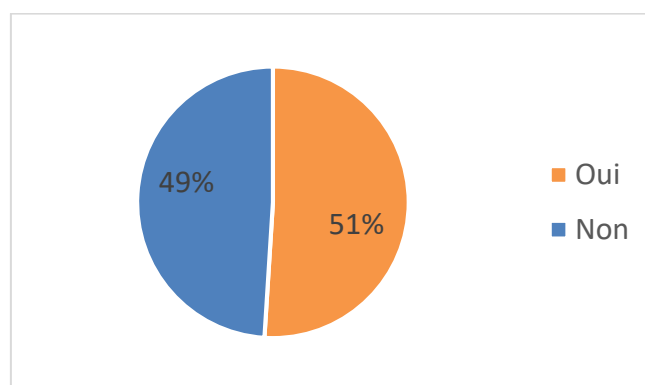


Figure 9 : Pourcentage de chartes signées par tous les acteurs.

Dans 51% des cas, la charte de CSI est signée par tous les acteurs. Dans 49% des cas, au moins 1 des signatures est manquante.

A noter qu'il existe un circuit de signature. En temps normal, la charte est rédigée par le promoteur, qui la transmet au président en attente de sa signature. En théorie, la première signature apposée devrait toujours être celle du président.

Une fois signée, celle-ci est de nouveau renvoyée à l'investigateur coordonnateur, qui la signe et la transmet enfin au représentant du promoteur qui est le dernier signataire.

Ainsi, l'absence de l'une ou plus des signatures peut sûrement s'expliquer par un retard dans le circuit par un ou plusieurs des acteurs, se répercutant ensuite sur les autres.

A nouveau, il est important de mentionner ici qu'il y a encore deux ans les documents n'étaient pas dématérialisés et que les délais pouvaient donc être plus importants qu'aujourd'hui.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 17).

Tableau 17 : Comparaison du pourcentage de chartes signées par tous les acteurs entre groupe 1 et groupe 2.

Groupes	Nombres d'études	Charte signée par tous	
		OUI	NON
Groupe 1	76	49%	51%
Groupe 2	19	58%	42%
Total	95	51%	49%

Cette comparaison permet d'observer un impact positif du mode opératoire avec une amélioration du pourcentage de chartes signées en intégralité par l'investigateur coordonnateur, le président du CSI et le promoteur. Comme cité à l'instant, la dématérialisation a probablement participé en partie à cette amélioration. Cependant, un taux de 58% de chartes signées reste faible. Comme énoncé précédemment, l'effectif de l'échantillon du groupe 2 étant limité, cela rend difficile toute interprétation statistique.

Le pourcentage de chartes signées par tous les acteurs est de 51%. Cela est inférieur aux 80% attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

e) Quand a eu lieu la première réunion de CSI ?

Pour ce critère, la décision a été de comparer la date de la première réunion de CSI à celle du dépôt initial de la recherche à l'ANSM. Le dépôt ANSM a été choisi plutôt que le dépôt CPP car c'est principalement l'ANSM qui s'intéresse à la constitution d'un CSI et qui peut parfois être amenée à l'imposer au promoteur.

En temps normal, la première réunion de CSI doit avoir lieu avant le dépôt de dossier à l'ANSM. Cependant, parfois par faute de temps et de disponibilité des membres du CSI, on procède à un dépôt rapide auprès des autorités (exemple : nécessité que l'étude démarre au printemps pour une étude traitant de l'efficacité d'un médicament sur les allergies au pollen). Dans ce cas de figure, la première réunion a alors lieu entre le dépôt à l'ANSM et l'inclusion du premier patient.

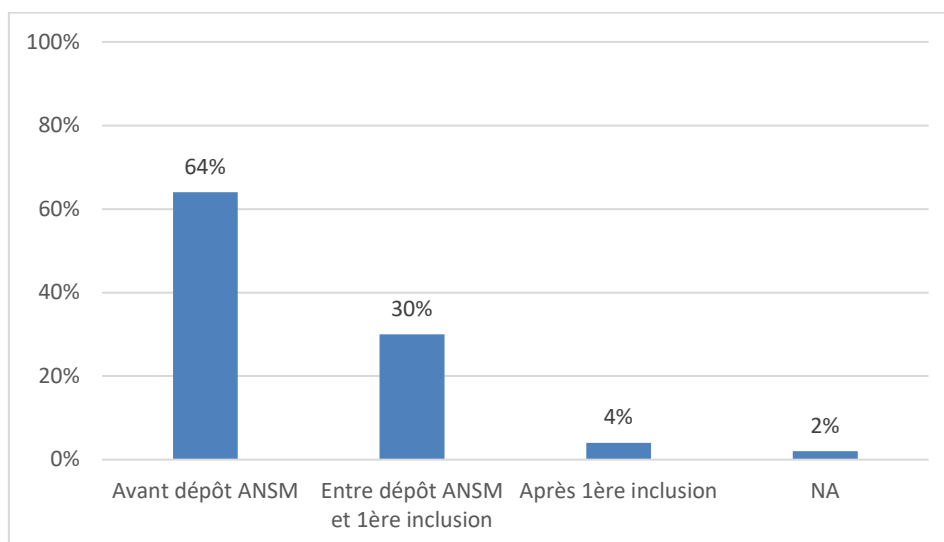


Figure 10 : Moment auquel a lieu la première réunion CSI.

Pour la majorité des études (64%), la première réunion de CSI a eu lieu avant de dépôt à l'ANSM. Dans 30% des cas, celle-ci a lieu entre le dépôt ANSM et la première inclusion de patient.

Pour 4% des études la première réunion de CSI a eu lieu après la 1^{ère} inclusion de patient. Enfin, pour 2% d'entre elles, la première réunion de CSI n'a pas encore eu lieu à l'heure où cette thèse est rédigée, alors que la première inclusion a déjà eu lieu (figure 10).

Les guidelines de l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP recommandent fortement de faire la première réunion de CSI avant le dépôt aux autorités. Cela permet au promoteur de transposer les commentaires des experts et de savoir si ceux-ci sont d'accord avec la méthodologie. Il peut être exceptionnellement prévu, lorsque le dépôt est urgent, que la réunion ait lieu entre le dépôt et la première inclusion, même si cela ne constitue pas une bonne pratique.

En revanche, réunir le CSI après la première inclusion met en danger le participant. En effet, c'est le CSI qui décide des EIG qu'il souhaite se voir faire remonter par la Vigilance.

Le CSI est un comité de surveillance des sujets, il ne peut pas surveiller et donc pas protéger s'il n'est pas constitué dans les temps.

Le pourcentage de premières réunions CSI ayant eu lieu avant le dépôt à l'ANSM est de 64%. Cela est inférieur aux 80% attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

f) Pourcentage de réunions de CSI organisées dans les temps (+/-30 jours)

Afin de déterminer ce paramètre, les informations disponibles sur la charte, sur Easydore® et sur le logiciel SafetyEasy® du secteur Vigilance ont été utilisées.

Pour calculer cette donnée, le ratio du nombre de réunions organisées dans les temps (hors première réunion) / nombre total de réunions théorique de CSI du projet (auquel la première réunion a été soustraite, qui n'obéit pas à une périodicité définie) a été fait. Une marge de tolérance de plus ou moins 30 jours a été laissée.

Dans un premier temps, le paramètre de périodicité défini dans la charte a été recueilli, puis la méthode a été adaptée selon le paramètre de périodicité choisi précédemment.

Lorsque le paramètre de périodicité était le nombre d'inclusions, le nombre d'inclus sur la rubrique d'Easydore® a été consulté, puis les courbes d'inclusion des patients sur lesquelles les dates sont référencées ont été analysées. Ainsi, il était facile de déterminer si la réunion de CSI avait bien eu lieu dans les temps (+/- 30 jours) après l'inclusion du n^{ème} patient.

Lorsque le paramètre de périodicité était le temps, il suffisait d'obtenir comme repère initial la date de début de la recherche sur Easydore®.

Lorsque le paramètre de périodicité était le nombre d'EIG, un filtre des EIG survenus selon le nom d'étude a été effectué sur la base de données SafetyEasy®. Par la suite, une extraction puis un tri par ordre croissant de date de survenue ont été réalisés, permettant d'analyser si les réunions de CSI avaient bien eu lieu dans les temps (+/- 30 jours).

Selon le paramètre de périodicité choisi et la date inscrite sur le compte-rendu de réunion, il a été mis en évidence que parmi les 77* études concernées, 17% ont réalisé l'intégralité de leurs réunions de CSI dans les temps et 3% n'ont réalisé aucune de leur réunion CSI dans les temps.

Le tableau 18 présente le pourcentage de réunions CSI qui ont été organisées dans les temps par rapport à la périodicité initiale prévue.

Tableau 18 : Pourcentage de CSI organisés dans les temps.

Nombre théorique de réunions CSI	Pourcentage de CSI organisés dans les temps (+/-30 jours)	Nombre de projets concernés (n=77)*
1	N/A	47
2	88%	10
3	100%	7
4	33%	4
5	88%	3
6	70%	2
8	71%	2
9	63%	1
10	22%	1
Total	65%	77

**Ont été retirées des calculs les études pour lesquelles il n'était pas possible de calculer le nombre de réunions théoriques.*

Cela concerne principalement les études pour lesquelles le critère de périodicité est le nombre d'inclusions, et pour lesquelles à ce jour, aucun participant n'a encore été inclus.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 19).

Tableau 19 : Comparaison du nombre de réunions réellement faites entre le groupe 1 et le groupe 2.

Groupes	Nombre d'études	Nombre de réunions théoriques*	Nombre de réunions réellement faites
Groupe 1	76	141	107 soit 76%
Groupe 2	19	25	24 soit 96%
Total	95	166	131 soit 79%

**Ces effectifs comprennent les études pour lesquelles une seule réunion a été faite.*

Au total, sur les 166 réunions théoriques prévues pour 95 projets, 79% ont réellement eu lieu.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 20).

Tableau 20 : Comparaison du pourcentage de réunions organisées dans les temps entre le groupe 1 et le groupe 2.

Groupes	Nombre d'études*	Nombre de réunions théoriques (hors 1 ^{ère} réunion)	Pourcentage de réunions CSI organisées dans les temps
Groupe 1	23	65	40/65 = 62%
Groupe 2	2	7	7/7 100%
Total	25	72	47/72 = 65%

**Ont été retirées du calcul toutes les études pour lesquelles aucune ou une seule réunion de CSI ont été réalisées, la première réunion de CSI ne répondant pas à une périodicité définie et ne pouvant de ce fait, pas être considérée comme étant ou non dans les temps. Ainsi, l'effectif du groupe 1 : n=23 et groupe 2 n=2.*

Cette comparaison permet de mettre en évidence l'impact positif du mode opératoire.

A nouveau ici, il est important de prendre en considération l'impact qu'a pu avoir la pandémie. En effet, les confinements successifs ont très probablement empêché la réalisation de réunions et de ce fait provoqué du retard dans le planning prévisionnel.

Le pourcentage de réunions CSI organisées dans les temps est de 65%. Cela est inférieur aux 80% attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

g) Pourcentage de comptes rendus de réunion CSI disponibles

Le tableau 21 ci-dessous présente le pourcentage de comptes rendus de réunion de CSI mis à disposition sur le serveur de la Promotion.

Tableau 21 : Pourcentage de comptes rendus de réunions disponibles.

Pourcentage de comptes rendus de réunions disponibles	Pourcentage de projets concernés (n=88)*
0%	7%
50%	2%
67%	1%
75%	1%
100%	89%

**Ont été retirées du calcul les études pour lesquelles aucune réunion n'a été faite.*

Pour calculer la proportion de comptes rendus de réunions disponibles, seules les réunions qui ont été réellement faites sont considérées.

Pour 89% des études, la totalité des comptes rendus de réunions sont disponibles dans le dossier CSI de l'étude. Pour 7% des études, aucun compte rendu de réunion ne figure dans le dossier dédié. Cela pose un problème de traçabilité de l'information.

De plus, il est fondamental que les points discutés en réunion soient disponibles. En effet, les membres n'étant pas forcément en mesure de toujours se rassembler dans l'intégralité, il est important qu'une personne qui aurait été absente puisse prendre connaissance des éléments abordés et des conclusions tirées à l'issue de celle-ci.

Au total, sur les 145 réunions de CSI qui ont eu lieu, 137 comptes rendus de réunions sont disponibles soit 94%.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 22).

Tableau 22 : Comparaison du pourcentage de comptes rendus de réunions disponibles entre le groupe 1 et le groupe 2.

Groupes	Nombre de réunions réellement faites	Pourcentage de comptes rendus de réunions disponibles (Nombre de comptes rendus de réunions disponibles/nombre de réunions faites)
Groupe 1	121	115/121 = 95%
Groupe 2	24	22/24= 92%
Total	145	137/145= 94%

Le mode opératoire n'a pas eu d'impact significatif sur le pourcentage de comptes rendus de réunions mis à disposition sur le pôle Promotion.

Le pourcentage de comptes rendus de réunions disponibles parmi toutes les réunions faites est de 94%. Cela est supérieur aux 80%, l'hypothèse n'est donc pas rejetée.

h) Pourcentage de comptes rendus de CSI disponibles signés par le président

Tableau 23 : Pourcentage de comptes rendus de CSI signés par le président.

Pourcentage de comptes rendus de CSI signés par le président	Pourcentage de projets concernés (n= 82)*
0%	39%
25%	1%
50%	2%
80%	1%
83%	1%
100%	55%

*Ont été retirées les études pour lesquelles aucun compte-rendu n'était disponible

Sur les 82 études étudiées, 55% voient l'intégralité de leurs comptes rendus de CSI signés par le président contre 39% qui au contraire ne possèdent aucun de leurs comptes rendus signés. Les autres (5% des études) voient leurs comptes rendus de réunion partiellement signés par le président (tableau 23).

Parmi les 137 comptes rendus de réunions disponibles, seuls 64% sont signés par le président et 36% ne comportent aucune signature. De plus pour 11% des études, les comptes rendus ne sont pas mis à disposition.

La comparaison des groupes 1 et 2 a obtenu les résultats suivants (tableau 24).

Tableau 24 : Comparaison du pourcentage de comptes rendus de CSI signés par le président entre le groupe 1 et le groupe 2.

Groupes	Nombre de comptes rendus disponibles	Pourcentage comptes rendus de réunion signés par le président du CSI. (Nombre de comptes rendus signés par le président/Nombre de comptes rendus disponibles)
Groupe 1	115	74/115 = 64%
Groupe 2	22	14/22 = 64%
Total	137	88/137 = 64%

Le pourcentage de comptes rendus de CSI signés par le président parmi les comptes rendus de réunions disponibles est de 64%. Cela est inférieur aux 80% attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

5.5. Intérêts et limites

5.5.1. Intérêts

Cette analyse a permis de faire un état des lieux des pratiques sur les 5 dernières années au pôle Promotion de la DRCI.

Tout d'abord, il a été mis en évidence que le site Easydore®, censé être l'outil permettant de centraliser les CSI mis en place pour toutes les RIPH de la DRCI, n'est en réalité que peu exploité (66% des études l'utilisent). Par ailleurs, lorsqu'il l'est, les informations renseignées ne se révèlent pas toujours exactes. En effet, parmi toutes les études ayant renseigné le champ, 27% ne l'avait pas correctement complété, indiquant une information erronée.

De plus, il a été constaté à plusieurs reprises que la traçabilité de l'information dans les dossiers n'est pas optimale. En effet, la plupart des documents importants (comptes rendus de tripartite, formulaires d'accord de participation, chartes, comptes rendus de réunion) ne sont pas présents dans les dossiers partagés de plusieurs chefs de projet (seulement 76% de comptes rendus de tripartite disponibles, 96% des formulaires d'accord de participation disponibles, 95% de chartes disponibles, 94% de comptes rendus de réunion disponibles).

Cela pose un réel problème quant à la traçabilité documentaire et les questions suivantes s'imposent : Où sont ces documents ? Sont-ils rangés dans un autre dossier ? Ont-ils ou non été rédigés ?

De même, lorsque ces documents sont disponibles, d'une part les justifications sont peu détaillées voire absentes (notamment concernant la décision de mettre en place ou non un CSI dans les compte rendus de tripartite, ce qui faisait écho à l'un des écarts de l'inspection de 2018), et d'autre part à une absence importante de signature sur des documents qui en théorie l'exigent (90% de formulaires d'accord de participation signés, 51% de chartes signées, 64% de comptes rendus de réunion signés).

Cela témoigne d'un manquement aux exigences réglementaires qui requièrent que l'intégralité des documents soit signée par les acteurs concernés ainsi que par le président du CSI.

Par ailleurs, à ce jour seulement 57% des études ont organisé l'intégralité de leurs réunions CSI dans les temps. En moyenne 35% des réunions de CSI ne respectent pas la périodicité initialement définie dans la charte. A nouveau, cela pose un problème réglementaire et cela peut avoir un impact sur la sécurité des participants. La fréquence des réunions a été prédéfinie selon un paramètre de périodicité (nombre d'inclusions, d'EIG, temps, combinaison) qui a été déterminé selon les paramètres de la recherche (connaissance du médicament expérimental, risques ajoutés, ...) et il doit être respecté pour que l'on puisse veiller au mieux à l'effet du médicament et à la sécurité du participant avec l'expertise des membres experts indépendants.

Enfin, un autre point d'intérêt majeur mis en lumière est la comparaison du taux de conformité entre le groupe 1 (2018-2020) et le groupe 2 (2020-2022). En est ressorti que sur la totalité des critères analysés, le groupe 1 semble plus conforme (à un critère près) que le groupe 2.

En ce sens, la mise en application du mode opératoire ne semble pas avoir apporté de modifications significatives dans les pratiques des différents acteurs concernés. A nouveau, il ne faut pas négliger l'impact de la pandémie qui a fortement perturbé les pratiques.

5.5.2. Limites

Tout d'abord, il est considéré comme biais certain de l'analyse la comparabilité des 2 groupes configurés de RIPHI autorisées (2018-2020 et 2020-2022). En effet, la taille des échantillons est très différente et que de ce fait, cela rend compliqué l'interprétation statistique. Cependant cette comparaison semble être intéressante pour mesurer l'impact du mode opératoire et pour faire valoir les progrès effectués par l'AP-HP en cas de nouvelle inspection. De plus, il s'agit d'un critère de jugement secondaire.

Il peut également être considéré comme biais la prise en compte des études pour lesquelles il n'y avait pas de compte-rendu de tripartite et pour lesquelles il n'a pas été possible d'identifier clairement s'il y avait en réalité ou non un CSI de mis en place.

Sans information à ce sujet sur Easydore® ou sur le serveur de la Promotion, peut-être a-t-il été conclu à tort qu'il n'y avait pas de CSI alors qu'il y en avait un en réalité.

Par ailleurs, il est à prendre en considération que pour le calcul du pourcentage de documents disponibles (comptes rendus de tripartite, chartes, comptes rendus de réunion, etc.), l'absence de document dans le dossier dédié ne veut pas forcément dire que le document en question n'existe pas. Peut-être n'était-il tout simplement pas rangé au bon endroit.

Dans ce cas de figure, les autres dossiers de la recherche ont été cherchés et le chef de projet a également été contacté afin de savoir où se trouvait les documents mais pour certains, la demande est malheureusement restée sans réponse. Ainsi, peut-être a-t-il été conclu à tort à une absence de document et cela se répercute, par conséquent, en impactant le taux de conformité à la baisse.

Enfin, il est fondamental de prendre en compte l'impact de la pandémie de Covid-19, et ce notamment dans le pourcentage de signatures et dans le pourcentage de réunions organisées dans les temps. Il est important de rappeler qu'il y a encore quelques années, les documents n'étaient pas dématérialisés et devaient être signés en présentiel et sur papier. La pandémie et les confinements successifs ont engendré des difficultés et du retard dans les processus des recherches. De plus, la pandémie a également provoqué une mise en suspens de nombreuses études pour pouvoir se consacrer pleinement à celles sur la Covid-19. Ainsi, cela a engendré du retard et les démarches ont, pour beaucoup, été faites dans la précipitation.

6. Analyse des données prospectives des différents aspects des ressources documentaires de l'AP-HP vis à vis de la gestion des CSI

Dans cette partie, un questionnaire adressé à l'ensemble du personnel de la DRCI de l'AP-HP impliqué dans la gestion des CSI a été diffusé afin de s'intéresser à la clarté, à la connaissance, à l'utilisation et à la satisfaction du mode opératoire et des autres ressources documentaires mises à disposition.

6.1. Hypothèse

L'hypothèse de cette partie est que les différents personnels de la DRCI de l'AP-HP intervenant dans les CSI (chefs de projets, coordonnateurs d'études cliniques et responsables) ont pour la plupart d'entre eux pris connaissance du mode opératoire de 2020 ($\geq 90\%$), qu'ils le jugent en majorité clair ($\geq 60\%$), mais que des précisions ou améliorations dans les procédures et outils proposés par l'AP-HP seraient les bienvenues ($\geq 50\%$ de résultats en ce sens pour au moins une des variables suivantes : clarté de la répartition des rôles entre services, formation à la participation aux CSI, satisfaction des outils proposés, clarté des critères de mise en place des CSI, utilisation des champs Easydore®).

Le choix d'un taux de prise de connaissance de 90% du mode opératoire paraît refléter un taux de qualité très satisfaisant. Le choix d'un taux de 60% est également élevé dans la mesure où le répondeur se voit proposer 4 choix (mode opératoire clair, moyennement clair, peu clair, ne se prononce pas) et a été calculé sur une hypothèse de 60% de réponses "clair", 30% de réponses "moyennement clair" et 10% de réponses "peu clair". Les réponses "ne se prononce pas" ne sont pas prises en compte pour la validation de l'hypothèse.

Enfin, le choix d'un taux de 50% paraît également pertinent puisqu'il englobe des réponses aussi diverses que "partiellement" et "non" ou "moyennement satisfaisant" et "insatisfaisant". Il reflète donc le fait que plus de la majorité des répondeurs ne sont pas totalement satisfaits d'au moins un point de la gestion des CSI par la DRCI de l'AP-HP.

6.2. Objectifs

L'objectif primaire de cette partie est de mesurer la clarté du mode opératoire de 2020. Le critère de jugement principal est la mesure de cette clarté (clair, moyennement clair, peu clair).

Les objectifs secondaires consistent à mesurer : la prise de connaissance du mode opératoire de 2020, la satisfaction des utilisateurs vis à vis des différentes ressources AP-HP mises à disposition, la clarté de la répartition des rôles entre services (Promotion, URC et Vigilance) et des critères de mise en place des CSI, l'utilisation et le taux de complétion des champs Easydore®, et l'évaluation globale de la gestion des CSI par les utilisateurs.

6.3. Méthodologie

6.3.1. Origine des données

Cette partie analyse les réponses à un questionnaire soumis à tous les chefs de projets, coordonnateurs d'études cliniques ou responsables du pôle Promotion, des Unités de recherches clinique (URC) ou du secteur Vigilance de la DRCI de l'AP-HP, soit environ 223 personnes. Certaines URC ont invité à écrire à une adresse générique et pour celles-ci, le nombre précis de chefs de projet ou coordonnateurs d'étude clinique concernés n'est pas connu.

Le questionnaire a été mis en production par Google Forms et envoyé 4 fois aux membres pendant une durée d'ouverture de 56 jours. Il a collecté un total de 104 réponses soit un taux de réponse de 46,6%.

Toutes les réponses sont analysées et, lorsque cela est pertinent, les moyennes sont établies sur l'entièreté de la population ainsi que selon le profil du répondeur (chef de projet Promotion, Vigilance, référent URC ou responsable).

Les données sont hébergées sur un GoogleForm et leur accès est sécurisé par un mot de passe. Après la soutenance de cette thèse, les données seront effacées.

6.3.2. Critères de jugement

Ce questionnaire, collecte pour cette partie les données suivantes (tableau 25). Ce dernier est disponible en annexe 3.

Tableau 25 : Données collectées par le questionnaire.

Questions	Variables	Vers...
1. Quel est votre poste ?	Chef-fe de projet Promotion Chef-fe de projet Vigilance Chef-fe de projet ou CEC URC ARC répondant pour un CP ou CEC URC Responsable promotion, URC ou vigilance Autre	2
		FIN
2. Environ combien de projets avec CSI suivez-vous ?	Aucun Entre 1 et 3 Entre 4 et 7 Entre 8 et 11 Plus de 13	3
3. Savez-vous qu'il existe un mode opératoire de 2020 relatif à la gestion des CSI ?	Oui et j'en ai pris connaissance	3.2
	Oui mais je n'en ai pas pris connaissance	3.1
	Non	4
3.1 Pourquoi n'avez-vous pas pris connaissance de ce mode opératoire ?	Texte libre	4
3.2. Selon vous, ce mode opératoire est-il :	Clair Moyennement clair Peu clair Ne se prononce pas	3.3
3.3. Est-ce que le mode opératoire de 2020 vous aide dans la gestion des CSI ?	Oui, beaucoup Oui un peu	4

	Non Ne se prononce pas	
4. Avez-vous été formé-e à la préparation et à la participation à un CSI ?	Oui Non Ne se prononce pas	5
5. Le rôle de <u>chaque</u> service dans la gestion des CSI (toutes étapes confondues) est-il clair pour vous ?	Oui, complètement	7
	Partiellement	6
	Non	6
	Ne se prononce pas	7
6. Si les rôles sont partiellement ou pas clairs : pourriez-vous préciser les rôles ou étapes concernés ?	Texte libre	7
7. Comment évaluez-vous chacune des ressources suivantes (mode opératoire, charte, modèle de PPT et modèle de CR) ?	Satisfaisant	8
	Moyennement satisfaisant	
	Insatisfaisant	
	Ne se prononce pas	
8. Comment ces ressources (MOP, charte, PPT et CR) pourraient-elles être améliorées ?	Texte libre	9
9. Les critères définis dans le mode opératoire 2020 pour décider de la mise en place d'un CSI sont-ils suffisamment clairs / précis ?	Oui	10
	Moyennement	9.1
	Non	9.1
	Ne se prononce pas	10
9.1. Comment ces critères de mise en place d'un CSI pourraient-ils être améliorés / précisés ?	Texte libre	10
10. Savez-vous qu'il existe des champs dédiés aux CSI dans Easydore® ?	Oui	10.1
	Non	11
10.1. Utilisez-vous ces champs dédiés aux CSI dans Easydore® ?	Oui, très régulièrement	10.2
	Oui, quelquefois	10.2
	Non	10.3
10.2. Si vous ne les utilisez pas ou pas systématiquement, pourquoi ?	Texte libre	10.3
10.3. Comment ces champs pourraient-ils être améliorés ?	Texte libre	11
11. En l'absence d'outil centralisé pour le suivi des réunions de CSI, quel outil avez-vous mis en place (Excel, calendrier Outlook, individuel ou partagé, ...) ?	Texte libre	12
12. Pensez-vous qu'un outil électronique centralisé pour le suivi des réunions de CSI soit nécessaire ?	Oui	12.1b
	Non	12.1a
	Ne se prononce pas	13
12.1a Si non, pourquoi ?	Texte libre	13
12.1.b Si oui, pensez-vous que Easydore® soit l'outil le plus adapté pour le suivi des réunions de CSI ?	Oui	13
	Non	12.2
	Ne se prononce pas	13
12.2 Si non, pourquoi ? Auriez-vous un autre outil à proposer ?	Texte libre	13
13. Globalement, comment évaluez-vous la gestion (préparation, organisation, déroulé, suivi) des CSI à l'APHP ?	Satisfaisante	14
	Moyennement satisfaisante	
	Insatisfaisante	
	Ne se prononce pas	
14. Avez-vous des pistes d'amélioration à suggérer pour la gestion des CSI ?	Texte libre	FIN

En rouge : variables allant dans le sens des 90% ou 60% de conformité

En vert : variables allant dans le sens des 50% de non-conformité

6.4. Résultats

6.4.1. Taux de réponse et profil des répondeurs

a) Taux de réponse

Tableau 26: Taux de réponse au questionnaire selon le poste.

Poste des répondeurs	Nombre de répondeurs	Nombre de prospects estimés	Pourcentage de prospects ayant répondu
Chef-fe de projet Promotion	34	48	71%
Chef-fe de projet Vigilance	18	20	90%
Chef-fe de projet / CEC URC	40	120	25%
Responsable/Responsable adjoint-e Promotion / Vigilance / URC	10	35	29%
ARC répondant pour le compte d'un chef-fe de projet ou CEC URC	0	N/A*	N/A
Ni chef-fe de projet, ni CEC, ni ARC, ni responsable Promotion / Vigilance / URC	2	N/A	N/A
Total	104	223	46%

*N/A = non applicable.

Un total de 104 réponses a été collecté (tableau 26). L'enquête a bénéficié d'un taux de réponses très satisfaisant de la part du secteur Vigilance (90%) et du pôle Promotion (71%) de la DRCI.

A l'inverse, les chefs de projet et coordonnateurs d'étude clinique (CEC) des URC n'ont été que 25% à donner leur avis, et les responsables et responsables adjoints des services concernés 29%.

À noter que 2 personnes, qui n'étaient ni chef de projet, ni coordonnateur d'étude clinique, ni ARC, ni responsable ou responsable adjoint, ont été exclues du reste du questionnaire. En effet, elles n'étaient pas dans la population cible de l'enquête.

b) Profil des répondeurs

Parmi les 102 prospects dont les réponses sont analysées, le nombre moyen de projets avec CSI suivis par les membres était le suivant (tableau 27) :

Tableau 27 : Nombre moyen de projets avec CSI suivis selon le poste.

Poste des répondeurs	Aucun	1 à 3	4 à 7	8 à 11	+ de 12
Chef-fe de projet Promotion	1 (2,9%)	10 (29,4%)	15 (44,1%)	7 (20,6%)	1 (2,9%)
Chef-fe de projet Vigilance	6 (33,3%)	5 (27,8%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	4 (22,2%)
Chef-fe de projet / CEC URC	8 (20%)	22 (55%)	8 (20%)	0 (0%)	2 (5%)
Responsable/Responsable adjoint-e	0 (0%)	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	3 (30%)
Total	15 (14,7%)	39 (38,2%)	27 (26,5%)	11 (10,8%)	10 (9,8%)

Les chefs de projet Promotion sont ceux suivant le plus de projets avec CSI (moyenne 5,2), suivis des chefs de projet Vigilance (moyenne 4,7) puis des chefs de projet et CEC URC (moyenne 2,6).

La moyenne des projets suivis par les responsables et responsables adjoints s'élève à 7,9 mais reste difficile à interpréter car il n'est pas exclu que certains managers aient compté l'ensemble des CSI suivis par leurs équipes, et donc indirectement suivis par eux.

A noter que 3 personnes ont été à nouveau exclues du questionnaire à ce stade. En effet, lorsque le questionnaire a été soumis, il a d'abord été choisi d'exclure les répondants ne suivant aucun CSI. Toutefois, après le retour de plusieurs sondés expliquant ne pas suivre actuellement de CSI, mais en avoir auparavant suivi de nombreux, il a été décidé de retirer cette exclusion. Ces 3 personnes ont été invitées à modifier leurs réponses et à reprendre le questionnaire mais ne l'ont pas fait. Le reste de l'analyse s'établit donc sur une base de 99 réponses.

6.4.2. Connaissance du mode opératoire

Le tableau 28 présente les résultats à la question "Savez-vous qu'il existe un mode opératoire de 2020 relatif à la gestion des CSI ?".

Tableau 28 : Niveau de connaissance de mode opératoire selon le poste.

Poste des répondants	Oui et j'en ai pris connaissance	Oui mais je n'en ai pas pris connaissance	Non
Chef-fe de projet Promotion	29 (85,3%)	0 (0%)	5 (14,7%)
Chef-fe de projet Vigilance	13 (72,2%)	1 (5,6%)	4 (22,2%)
Chef-fe de projet / CEC URC	15 (40,5%)	8 (21,6%)	14 (37,8%)
Responsable/Responsable adjoint-e	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)
Total	62 (62,6%)	12 (12,1%)	25 (25,3%)

Les réponses sont très inégales selon les services. Pour les chefs de projet du pôle Promotion, le taux de prise de connaissance s'élève à 85,3%, en deçà de l'hypothèse de 90%. Ce taux descend à 72,2% pour les chefs de projet du secteur Vigilance, 50% pour les responsables et responsables adjoints et seulement 40,5% pour les référents URC.

A noter que le nombre de personnes ayant connaissance de l'existence du mode opératoire mais ne l'ayant pas lu est négligeable pour la Promotion (0%) et la Vigilance (5,6%) mais s'établit à 21,6% pour les chefs de projet et CEC URC et 30% pour les responsables et adjoints. De même, ils sont 37,8% parmi les référents URC à ne pas connaître l'existence de la procédure.

Avec 62,6% de moyenne de prise de connaissance du mode opératoire parmi le personnel de la DRCI concerné contre $\geq 90\%$ attendus, l'hypothèse est donc rejetée.

6.4.3. Clarté et utilité du mode opératoire

a) Clarté du mode opératoire

Tableau 29 : Niveau de clarté du mode opératoire estimé selon le poste.

Poste des répondants	Clair	Moyennement clair	Peu clair	Ne se prononce pas
Chef·fe de projet Promotion	16 (55,1%)	13 (44,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Chef·fe de projet Vigilance	3 (23,1%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)
Chef·fe de projet / CEC URC	6 (40%)	7 (46,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Responsable/Responsable adjoint·e	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	28 (45,2%)	29 (46,8%)	2 (3,2%)	3 (4,8%)

Les proportions divergent beaucoup selon le poste, avec 60% des responsables et adjoints et 55,1% des chefs de projet Promotion l'estimant clair contre 40% de leurs homologues des URC et seulement 23,1% de la Vigilance (tableau 29).

Avec 45,2% des répondants estimant le mode opératoire clair contre les 60% attendus, l'hypothèse est donc une nouvelle fois rejetée. Le nombre de personnes jugeant la procédure peu claire est toutefois plus bas qu'anticipé (3,2% contre 10%).

b) Utilité du mode opératoire

Le tableau 30 présente les résultats à la question "Est-ce que le mode opératoire de 2020 vous aide dans la gestion des CSI ?".

Tableau 30 : Niveau d'utilité du mode opératoire estimé selon le poste.

Poste des répondants	Oui, beaucoup	Oui, un peu	Non	Ne se prononce pas
Chef·fe de projet Promotion	10 (34,5%)	15 (51,7%)	1 (3,4%)	3 (10,3%)
Chef·fe de projet Vigilance	2 (15,4%)	5 (38,5%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)
Chef·fe de projet / CEC URC	0 (0%)	10 (66,7%)	3 (20%)	2 (13,3%)
Responsable/Responsable adjoint·e	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)
Total	13 (21%)	33 (52,2%)	7 (11,3%)	9 (14,5%)

Les interrogés ayant lu le mode opératoire ont sensiblement plus jugé que ce document les aidait « un peu » dans la gestion des CSI (52,2%) que « beaucoup » (21%) ou « pas du tout » (11,3%). Ils sont 14,5% à ne pas avoir donné leur avis.

Encore une fois, les opinions divergent nettement puisque ce sont les chefs de projet Promotion qui trouvent le plus la procédure utile (34,5%), tandis que leurs homologues des URC ont une opinion tranchée : aucun n'estime que le mode opératoire l'aide « beaucoup » dans la gestion des CSI.

Suite à l'analyse des réponses obtenues, il en est ressorti que le mode opératoire, document de référence en vigueur à la DRCI, ne remplit pas correctement son rôle.

En effet celui-ci doit jouer un rôle de guide et de support pour le personnel, mais il a été mis en évidence que ces utilisateurs ne le trouvent pas clair et par conséquent, qu'il ne permet donc pas d'assurer une gestion des CSI de qualité.

6.4.4. Formation à la préparation et à la participation à un CSI

Le tableau 31 ci-dessous fait figurer le pourcentage de répondants ayant été formés au CSI selon leur poste.

Tableau 31 : Formation au CSI selon le poste.

Poste des répondants	Oui	Non	Ne se prononce pas
Chef·fe de projet Promotion	12 (35,3%)	17 (50%)	5 (14,7%)
Chef·fe de projet Vigilance	7 (38,9%)	8 (44,4%)	3 (16,7%)
Chef·fe de projet / CEC URC	4 (10,8%)	32 (86,5%)	1 (2,7%)
Responsable/Responsable adjoint·e	4 (40%)	6 (60%)	0 (0%)
Total	27 (27,3%)	63 (63,6%)	9 (9,1%)

La grande majorité des répondants a affirmé ne pas avoir été formée à la préparation et à la participation à un CSI (63,6%), contre seulement 27,3% assurant l'avoir été. Les divergences restent peu notables entre Promotion (35,3% de sondés formés) Vigilance (38,9%) et responsables (40%), cependant elles deviennent considérables en ce qui concerne les chefs de projet et CEC URC (10,8% de répondants formés, contre 86,5% non formés).

Ainsi, le fait qu'un tel pourcentage du personnel des URC ne soit pas formé pose une vraie question sur la compréhension et la connaissance de leur rôle dans la gestion des CSI.

6.4.5. Clarté de la distribution des rôles entre Promotion, Vigilance et URC

La figure 11 présente les réponses obtenues à la question "Le rôle de chaque service dans la gestion des CSI est-il clair pour vous ?".

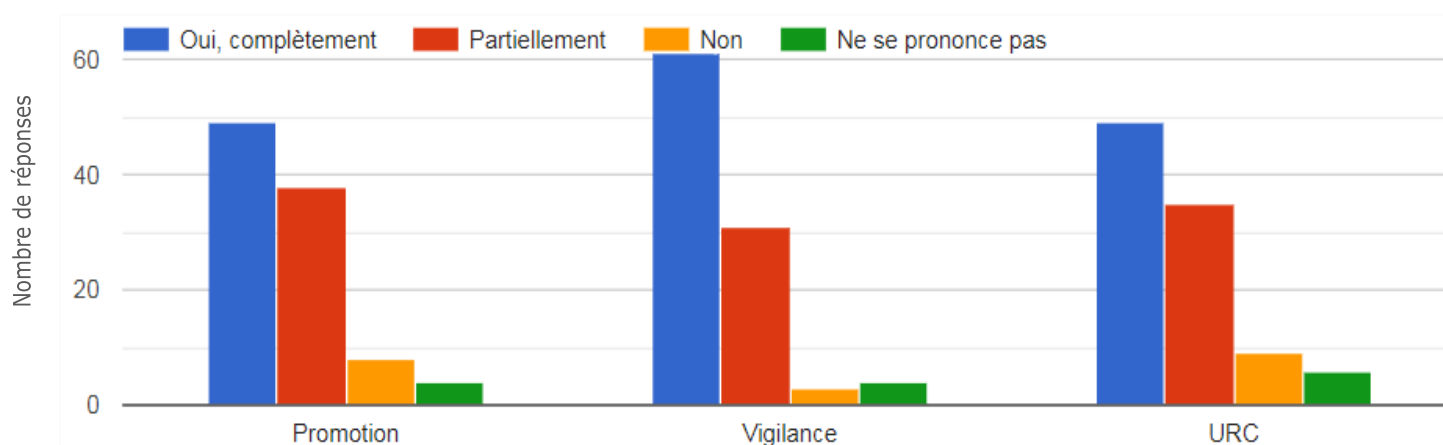


Figure 11 : Clarté du rôle de chaque service dans la gestion d'un CSI.

Le tableau 32 présente les réponses obtenues pour chaque service.

Tableau 32 : Clarté du rôle de chaque service dans la gestion d'un CSI.

Réponses du pôle Promotion	Oui	Partiellement	Non	Ne se prononce pas
Rôle du Pôle Promotion	21 (61,8%)	10 (29,4%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)
Rôle du Secteur Vigilance	21 (61,8%)	11 (32,4%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)
Rôle des URC	15 (44,1%)	15 (44,1%)	2 (5,9%)	2 (5,9%)
Réponses du secteur Vigilance	Oui	Partiellement	Non	Ne se prononce pas
Rôle du Pôle Promotion	8 (44,4%)	4 (22,2%)	3 (16,7%)	3 (16,7%)
Rôle du Secteur Vigilance	11 (61,1%)	4 (22,2%)	0 (0%)	3 (16,7%)
Rôle des URC	8 (44,4%)	5 (27,8%)	2 (11,1%)	3 (16,7%)
Réponses des URC	Oui	Partiellement	Non	Ne se prononce pas
Rôle du Pôle Promotion	15 (40,6%)	19 (51,4%)	3 (8,1%)	0 (0%)
Rôle du Secteur Vigilance	22 (59,5%)	13 (35,1%)	2 (5,4%)	0 (0%)
Rôle des URC	21 (56,8%)	10 (27,0%)	5 (13,5%)	1 (2,7%)
Réponses des responsables	Oui	Partiellement	Non	Ne se prononce pas
Rôle du Pôle Promotion	5 (50%)	5 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
Rôle du Secteur Vigilance	7 (70%)	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
Rôle des URC	5 (50%)	5 (50%)	0 (0%)	0 (0%)

Chaque service comprend plutôt bien son rôle dans la gestion des CSI (61,8% de réponses « complètement » pour la Promotion, 61,1% pour la Vigilance et 56,8% pour les URC) mais des différences notables apparaissent par ailleurs notamment dans la compréhension du rôle de leurs homologues. A noter que 5,9% des chefs de projet Promotion ne comprennent pas leurs propres tâches dans la gestion des CSI, contre 0% pour la Vigilance et jusqu'à 13,5% pour les URC.

En conclusion, les chefs de projet, CEC et responsables et responsables adjoints des pôle Promotion, secteur Vigilance et URC de la DRCI de l'AP-HP comprennent imparfaitement leurs rôles dans les CSI. Ils sont en moyenne 60% à complètement comprendre leurs propres rôles, et entre 40 et 60% à entendre les tâches des autres. Le rôle de la Promotion est à cet égard le moins bien compris.

En moyenne, les répondants ont partagé 56% de réponse "complètement", 37% de réponses "partiellement" et 7% de réponses "non". L'hypothèse d'au moins 50% de réponses allant dans le sens d'une amélioration des procédures (réponses "partiellement" et "non") n'est donc pas vérifiée.

6.4.6. Évaluation des ressources documentaires de l'AP-HP

La figure 12 présente les réponses obtenues à la question "Comment évaluez-vous les ressources suivantes ?".

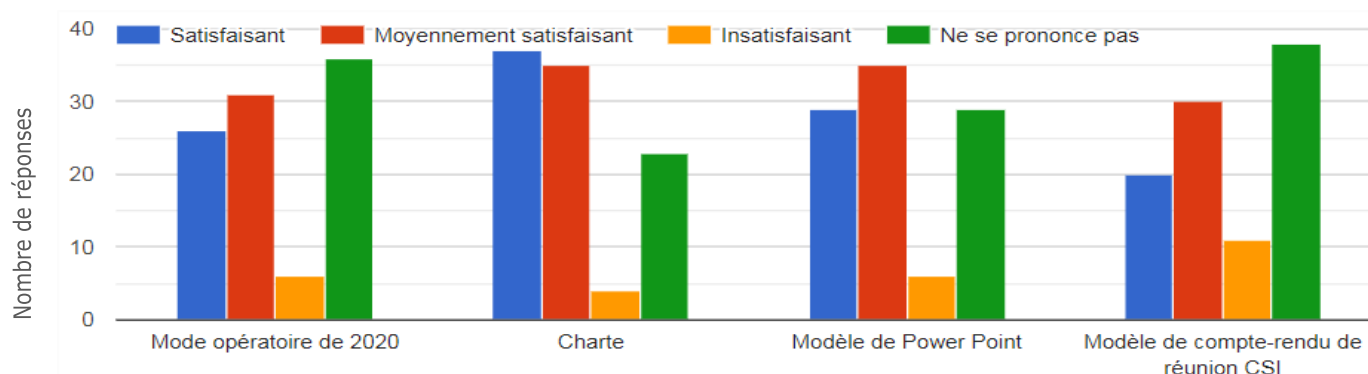


Figure 12 : Niveau d'évaluation des différentes ressources mises à disposition.

Le tableau 33 présente les réponses obtenues pour chaque service.

Tableau 33 : Niveau d'évaluation des différentes ressources mises à disposition selon chaque service.

Réponses du <u>Pôle Promotion</u>	Satisfaisant	Moyennement satisfaisant	Insatisfaisant	Ne se prononce pas
Mode opératoire de 2020	16 (47,1%)	12 (35,3%)	0 (0%)	6 (17,7%)
Modèle de charte	18 (52,9%)	15 (44,1%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Modèle de PowerPoint	14 (41,1%)	14 (41,1%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)
Modèle de compte-rendu	8 (23,5%)	10 (29,4%)	7 (20,6%)	9 (26,5%)
Réponses du <u>Secteur Vigilance</u>	Satisfaisant	Moyennement satisfaisant	Insatisfaisant	Ne se prononce pas
Mode opératoire de 2020	2 (11,1%)	6 (33,3%)	1 (5,6%)	9 (50%)
Modèle de charte	4 (22,2%)	5 (27,8%)	1 (5,6%)	8 (44,4%)
Modèle de PowerPoint	2 (11,1%)	6 (33,3%)	1 (5,6%)	9 (50%)
Modèle de compte-rendu	1 (5,6%)	6 (33,3%)	4 (22,2%)	9 (50%)
Réponses des <u>URC</u>	Satisfaisant	Moyennement satisfaisant	Insatisfaisant	Ne se prononce pas
Mode opératoire de 2020	5 (13,5%)	11 (29,7%)	3 (8,1%)	18 (48,6%)
Modèle de charte	9 (24,3%)	13 (35,1%)	3 (8,1%)	12 (32,4%)
Modèle de PowerPoint	8 (21,6%)	14 (37,8%)	2 (5,4%)	13 (35,1%)
Modèle de compte-rendu	7 (18,9%)	13 (35,1%)	1 (2,7%)	16 (43,2%)
Réponses des <u>responsables</u>	Satisfaisant	Moyennement satisfaisant	Insatisfaisant	Ne se prononce pas
Mode opératoire de 2020	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)
Modèle de charte	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	0 (0%)
Modèle de PowerPoint	5 (50%)	1 (10%)	0 (0%)	4 (40%)
Modèle de compte-rendu	4 (40%)	1 (10%)	1 (10%)	4 (40%)

Une nouvelle fois, les chefs de projet du pôle Promotion sont les plus satisfaits des ressources mises à leur disposition. Ils sont 47,1% à apprécier le mode opératoire, 52,9% pour la charte, et aucun à les trouver insatisfaisant.

Leurs homologues du secteur Vigilance et des URC sont beaucoup plus réservés puisqu'ils sont une majorité à trouver ces ressources moyennement satisfaisantes. Surtout, ces 2 services ont tendance à ne pas se positionner : 50% des vigilants et 48,6% des référents URC ne se prononcent pas sur la qualité du mode opératoire, et respectivement 44,4% et 32,4% ne donnent pas leur avis sur le modèle de charte. Cela donne à nouveau l'illusion que le mode opératoire est aujourd'hui un document principalement utilisé par les chefs de projets Promotion.

Les opinions convergent davantage sur le modèle de PowerPoint, qui recueille autant d'avis positifs que mitigés de la part du pôle Promotion (41,1%), 3 fois plus d'opinions mitigées du secteur Vigilance (33,3% vs 11,1% « satisfaisant ») et près de deux fois plus dans le cas des URC (37,8% « moyennement satisfaisant » vs 21,6% « satisfaisant »).

Enfin, le modèle de compte-rendu constitue le document qui réunit le plus d'opinions insatisfaisantes (11,1%).

20,6% des chefs de projets Promotion et 22,2% de leurs équivalents Vigilance jugent ainsi ce modèle insatisfaisant. Ce constat s'explique sans doute par le fait qu'il s'agit d'un modèle de compte-rendu applicable à toute réunion de recherche, et donc non spécifique aux CSI, et qu'il ne soit pas très connu à la DRCI.

L'hypothèse d'au moins 50% de résultats allant dans le sens d'une amélioration des procédures (réponses "moyennement satisfaisant" et "insatisfaisant") est ici vérifiée pour tous les documents : mode opératoire (58,7%), modèle de charte (51,3%), modèle de PowerPoint (58,6%) et modèle de compte-rendu (68,3%).

6.4.7. Clarté et précision des critères de mise en place d'un CSI

Le tableau 34 présente les résultats à la question "Les critères définis dans le mode opératoire 2020 pour décider de la mise en place d'un CSI sont-ils suffisamment clairs / précis ?".

Tableau 34 : Clarté des critères de mise en place d'un CSI définis dans le mode opératoire.

Poste des répondants	Oui	Moyennement	Non	Ne se prononce pas
Chef·fe de projet Promotion	16 (47,0%)	13 (38,3%)	0 (0%)	5 (14,7%)
Chef·fe de projet Vigilance	3 (16,7%)	6 (33,3%)	0 (0%)	9 (50%)
Chef·fe de projet / CEC URC	7 (18,9%)	11 (29,8%)	2 (5,4%)	17 (45,9%)
Responsable/Responsable adjoint·e	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	4 (40%)
Total	29 (29,3%)	32 (32,3%)	3 (3%)	35 (35,4%)

Une nouvelle fois, les chefs de projet du pôle Promotion sont les plus satisfaits des critères de mise en place des CSI. Ils sont 47% à faire part de leur satisfaction et aucun de leur insatisfaction.

Les chefs de projet du secteur Vigilance ne partagent pas cet avis puisqu'ils sont 2 fois plus à trouver le mode opératoire moyennement clair (33,3%) que tout à fait clair (16,7%), et toujours aucun à le trouver peu clair et imprécis.

Les référents URC s'alignent globalement sur l'opinion de la Vigilance (29,9% de moyennement et 18,9% de oui) mais sont 2 répondants (soit 5,4%) à trouver les critères non satisfaisants.

A noter que 50% de la Vigilance et 45,9% des URC ne se prononcent pas sur cette question. Encore une fois, cela peut être interprété comme le signe que la mise en place des CSI est aujourd'hui comprise à tort comme étant une responsabilité du chef de projet Promotion alors qu'il s'agit d'une décision collégiale.

L'hypothèse d'au moins 50% de résultats allant dans le sens d'une amélioration des procédures (réponses "moyennement satisfaisant" et "insatisfaisant") est ici vérifiée (54,7%).

Ainsi, il a été mis en évidence un manque de clarté dans les critères de mise en place d'un CSI, or il s'agit d'un élément fondamental puisque c'est sur ceux-ci que se base en partie la décision de solliciter un comité.

Par conséquent, la nécessité d'explicitier ces critères est urgente. Peut-être pourrait-il être intéressant de réfléchir également à un autre type de présentation ou de support comme par exemple un arbre décisionnel pour permettre de faciliter la prise de décision quant à la nécessité ou non de mettre en place un CSI selon les situations.

6.4.8. Outil centralisé pour le suivi des réunions de CSI

a) Pratiques actuelles

Le tableau 35 présente les résultats obtenus à la question "En l'absence d'outil centralisé pour le suivi des réunions de CSI, quel outil avez-vous mis en place (Excel, calendrier Outlook, individuel ou partagé, ...) ?".

Tableau 35 : Outils utilisés par les répondants pour assurer le suivi des réunions CSI.

Poste des répondants	Excel	Outlook	Excel + Outlook	Easydore®	Mémoire	"Ce n'est pas notre rôle"	NSP
Promotion	11 (32,6%)	5 (14,7%)	3 (8,8%)	2 (5,9%)	3 (8,8%)	0 (0%)	10 (29,4%)
Vigilance	3 (16,7%)	1 (5,6%)	3 (16,7%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	10 (55,6%)
URC	5 (13,5%)	9 (24,3%)	2 (5,4%)	0 (0%)	1 (2,7%)	4 (10,8%)	16 (43,2%)
Responsables	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)
Total	21 (21,2%)	17 (17,2%)	10 (10,1%)	2 (2,0%)	7 (7,1%)	4 (4,0%)	38 (38,4%)

Il est difficile d'interpréter les réponses à cette question étant donné que 38,4% des répondants se sont abstenus. Cette proportion s'élève à 55,6% pour la Vigilance et 43,2% pour les URC, contre 29,4% pour la Promotion.

Les outils mis en place pour suivre et convoquer les CSI en place sont très divers. Pour 21,2% des prospects, l'outil utilisé est un tableau Excel. Le second outil le plus mobilisé est le calendrier Outlook (17,2% des réponses). Une part réduite des sondés n'utilisent aucun outil informatique et se fient à leur mémoire (7,1%, jusqu'à 8,8% chez les chefs de projet Promotion).

Par conséquent, cela met en évidence que les pratiques quant à la manière d'assurer le suivi des réunions CSI d'une recherche est hétérogène.

De plus, il a été constaté que certains des répondants disent uniquement se fier à leur mémoire, ce qui peut sembler risqué car, en cas d'oubli, l'information ne figure nulle part ailleurs et il n'y a donc pas la possibilité de la rattraper posant un problème de sécurité.

b) Nécessité de mettre en place un outil unique centralisé

Tableau 36 : Nécessité de mettre en place un outil centralisé pour assurer le suivi des CSI.

Poste des répondeurs	Oui	Non	Ne se prononce pas
Chef-fe de projet Promotion	19 (55,9%)	8 (23,5%)	7 (20,6%)
Chef-fe de projet Vigilance	13 (72,2%)	0 (0%)	5 (27,8%)
Chef-fe de projet / CEC URC	28 (75,7%)	7 (18,9%)	2 (5,4%)
Responsable/Responsable adjoint-e	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)
Total	65 (65,7%)	19 (19,2%)	15 (15,2%)

La mise en place d'un outil unique centralisé pour le suivi des CSI est assez largement plébiscitée (tableau 36) : 65,7% des prospects ont indiqué être pour.

De manière intéressante, cette innovation est davantage demandée par le secteur Vigilance (72,2%) et dans les URC (75,7%) que chez les premiers intéressés, les chefs de projet Promotion (55,9%), qui sont aujourd'hui en charge de convoquer ces mêmes groupes d'experts.

6.4.9. Évaluation globale de la gestion des CSI à l'AP-HP

Le tableau 37 recense les réponses obtenues à la question "Globalement, comment évaluez-vous la gestion (préparation, organisation, déroulé, suivi) des CSI à l'APHP ?" :

Tableau 37 : Évaluation globale de la gestion des CSI à l'AP-HP.

Poste des répondeurs	Satisfaisante	Moyennement satisfaisante	Insatisfaisante	Ne se prononce pas
Chef-fe de projet Promotion	8 (23,5%)	19 (55,9%)	7 (20,6%)	0 (0%)
Chef-fe de projet Vigilance	1 (5,6%)	8 (44,4%)	3 (16,7%)	6 (33,3%)
Chef-fe de projet / CEC URC	6 (16,2%)	21 (56,8%)	6 (16,2%)	4 (10,8%)
Responsable/Responsable adjoint-e	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	0 (0%)
Total	18 (18,2%)	54 (54,5%)	17 (17,2%)	10 (10,1%)

Les sondés sont donc en moyenne 54,5% à juger moyennement satisfaisante la gestion des CSI à l'AP-HP, et quasiment autant à l'évaluer satisfaisante (18,2%) qu'insatisfaisante (17,2%). Ils ne sont que 10,1% à ne pas se prononcer.

A noter qu'aucun service ne dépasse les 20,6% d'insatisfaction. Le résultat est donc relativement homogène et cohérent avec le reste du questionnaire, qui fait état d'une solide base de gestion des CSI, mais avec des pistes d'amélioration tangibles.

L'hypothèse d'au moins 50% de résultats allant dans le sens d'une amélioration des procédures (réponses "moyennement satisfaisante" et "insatisfaisante") est ici vérifiée (80,0%).

6.4.10. Bilan

Pour rappel, l'hypothèse était composée des 3 conditions cumulatives suivantes :

Les différents personnels de la DRCI de l'AP-HP intervenant dans les CSI (chefs de projets, coordonnateurs d'études cliniques et responsables) ont pour la plus grande partie pris connaissance du mode opératoire de 2020 ($\geq 90\%$)

Avec seulement 62,6% des chefs de projets, coordonnateurs d'études cliniques et responsables de la DRCI interrogés indiquant avoir lu le mode opératoire de 2020 contre les plus de 90% attendus, cette condition est rejetée.

Ce même personnel juge en majorité ce mode opératoire clair ($\geq 60\%$)

De même, avec uniquement 45,2% des répondants estimant le mode opératoire clair contre au moins 60% attendus, cette condition est rejetée.

Des précisions ou améliorations dans les procédures et outils proposés par l'AP-HP seraient les bienvenues ($\geq 50\%$ de résultats en ce sens pour au moins une des variables suivantes : clarté de la répartition des rôles entre services, formation à la participation aux CSI, satisfaction des outils proposés, clarté des critères de mise en place des CSI, utilisation des champs Easydore®)

Pour valider cette condition, il fallait que le seuil de 50% de résultats allant dans le sens d'une amélioration des procédures soit atteint pour au moins une de 5 variables différentes.

Ce seuil de 50% a été dépassé pour les 4 variables suivantes : L'évaluation des ressources documentaires de l'AP-HP (mode opératoire (58,7%), modèle de charte (51,3%), modèle de PowerPoint (58,6%), modèle de compte-rendu (68,3%)), la clarté et la précision des critères de mise en place d'un CSI (54,7%), l'utilisation des champs CSI d'Easydore® (70,0%) et l'évaluation globale de la gestion des CSI à l'AP-HP (80,0%)

Cette condition est donc validée.

Bien qu'une des conditions ait été vérifiée, il fallait que toutes les conditions soient validées pour que l'hypothèse soit confirmée. L'hypothèse est donc rejetée dans son ensemble.

6.5. Intérêts et limites

6.5.1. Intérêts

L'analyse des réponses au questionnaire présente de nombreux intérêts. Tout d'abord, même si l'hypothèse générale a été rejetée, cela n'empêche pas de pouvoir tirer des conclusions.

Les chefs de projet Promotion et Vigilance semblent globalement se sentir plus concernés dans la gestion des CSI que leurs confrères des URC. Cela s'illustre aussi bien par le taux de réponse au questionnaire (Promotion : 71%, Vigilance : 90%, URC : 25%) que par la prise de connaissance du mode opératoire (Promotion : 85%, Vigilance : 72%, URC : 40%) et la formation à ce même mode opératoire (Promotion : 35%, Vigilance : 40%, URC : 11%).

Cela fait sans doute état que le mode opératoire de 2020 a principalement été écrit à destination des chefs de projet Promotion et Vigilance et qu'il n'implique que trop peu les URC.

Cela se ressent à travers les réponses aux questionnaires avec un taux de réponses des URC inférieur à celui de ses confrères, or la gestion des CSI est une activité transversale impliquant les 3 services. Cela met en évidence la nécessité de mettre à jour le mode opératoire en y ajoutant les tâches propres aux URC pour accroître l'implication de cet acteur tout aussi important.

En contrepartie, l'analyse du questionnaire propose de nombreuses pistes d'amélioration (annexe 4) qui s'appliquent aussi bien à la clarté des rôles de chaque service, à la qualité des ressources documentaires, à la clarté des critères de mise en place des CSI, aux changements à apporter aux champs CSI d'Easydore® ou à la gestion globale des CSI par l'AP-HP.

6.5.2. Limites

Malgré ces intérêts, cette analyse présente quelques limites.

Tout d'abord, elle présente un taux de réponses de 46%, cachant quelques disparités. En effet, si 90% des chefs de projet Vigilance et 71% des chefs de projet Promotion se sont prononcés, ce taux chute à 29% pour les responsables et 25% pour les référents URC. Il est dès lors difficile de dresser des conclusions pour ces 2 populations, en particulier pour les URC, rouage pourtant essentiel des CSI.

De plus, au moment de la diffusion du questionnaire, le parti avait été pris d'exclure les interrogés ne gérant actuellement aucun CSI, de cette façon, 3 personnes ont ainsi été évincées du reste du questionnaire. Ce paramètre d'exclusion a de suite été corrigé pour les autres participants.

Enfin, il semble avoir été ambitieux de proposer une hypothèse difficile à valider car composée de 3 conditions cumulatives. Bien que cela n'ait pas d'impact sur la validité des conclusions apportées aux critères de jugement secondaires, elle aurait pu être plus simple, en se concentrant uniquement sur les pistes d'amélioration à apporter à la gestion des CSI par la DRCI de l'AP-HP (condition 3 de l'hypothèse).

7. Enjeux des CSI vis à vis de la sécurité des patients

7.1. Hypothèse

L'hypothèse est que la mise en place d'un Comité de Surveillance Indépendant pour le suivi d'un essai clinique promu par l'AP-HP, permet d'assurer un suivi de meilleure qualité des participants inclus dans la recherche et d'assurer un niveau plus élevé de vigilance. Il faut cependant garder à l'esprit que les CSI sont quasiment systématiquement mis en place pour les études à risques élevés (C et D).

7.2. Objectifs

L'objectif primaire de cette partie est d'analyser si la constitution d'un CSI augmente et améliore ou non, la surveillance des participants inclus dans les recherches. Le critère de jugement principal est le suivi plus régulier des études comportant un CSI de par la conformité des différents indicateurs de surveillance de la recherche vis-à-vis de la réglementation et des bonnes pratiques cliniques (BPC), par rapport aux études qui n'ont pas de CSI. Cela est d'autant plus attendu du fait d'un risque potentiel de l'essai où la population incluse est à haut risque d'évènements indésirables.

Les objectifs secondaires consistent à identifier des indicateurs sous performants ainsi que des pistes d'amélioration.

7.3. Méthodologie

7.3.1. Origine des données

Pour tenter de répondre à la problématique « La mise en place des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) a-t-elle un impact sur la vigilance des recherches promues par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) ? » plusieurs paramètres ont été analysés.

Le souhait initial était de confronter des études de même risque et de même typologie (médicament (MED), hors produit de santé (HPS) et dispositif médical (DM)) avec et sans CSI pour obtenir des résultats comparables, excluant le biais du risque de l'étude.

Cependant, il n'a pas été possible de procéder de cette façon puisque sur 10 études DM de risque C, 2 seulement ne comportaient pas de CSI. Ainsi, les effectifs étaient non comparables. De même, l'intégralité des 10 études DM de risque D comportaient un CSI.

Par conséquent, il a été pris la décision de sélectionner 30 études par typologie, dont 10 de risque B, 10 de risque C, et 10 de risque D.

Seules les études de type DM n'ont pas permis de respecter cette répartition car il n'existe actuellement que 7 études DM de risque D à l'APH-HP. Par conséquent, le groupe des études DM ne comporte que 27 études contre 30 pour les HPS et les MED. L'échantillon est donc composé de 87 études au total.

Pour obtenir l'échantillon d'études, un tableau Excel hébergé par le secteur Vigilance sur lequel figure l'intégralité des recherches en cours et terminées dont l'AP-HP est promoteur a été utilisé.

Par la suite, les risques B, C, D ont été filtrés sur et une extraction aléatoire de 30 recherches pour chacune des typologies DM, MED et HPS a eu lieu. Comme précisé ci-dessus, seules 27 études ont pu être extraites pour les DM du fait du nombre limitant de 7 études DM de risque D.

Par la suite, ont été retirées de cette extraction les études pour lesquelles aucun participant n'avait encore été inclus, ce qui aurait rendu l'étude inexploitable pour les données requises.

Ainsi, une seconde extraction a été réalisée de façon à obtenir l'effectif de 30 études comme souhaité.

Pour cet échantillon d'études, aucune périodicité de date d'instruction n'a été définie contrairement à la partie 1 de cette thèse. En effet la mise en place du mode opératoire n'est pas censée avoir d'impact notable sur les critères exploités. De plus, cela permettait d'avoir accès à un plus grand échantillon d'études.

Sur les 87 études extraites, 39 ne possèdent pas de CSI et 47 en possèdent un. Pour 1 étude (HPS), il n'a pas été possible de déterminer si l'étude comportait un CSI, faute d'information et de document disponible.

Les données collectées dans cette partie sont présentées dans le tableau 38

Tableau 38 : Données collectées pour l'analyse de l'enjeux des CSI à l'AP-HP.

Documents/informations	Hébergement
Chartes de CSI	Serveur de la Vigilance/Promotion de la DRCI de l'AP-HP
Comptes rendus de réunion CSI	
Plan de monitoring	Serveur de la Promotion de la DRCI de l'AP-HP + Gestion électronique documentaire (GED).
Rapport Annuel de Sécurité (RAS)	Serveur de la Vigilance de la DRCI de l'AP-HP
Nombre d'EIG moyen/an	
Nombre de demandes d'informations complémentaires en attente	Extraction via SafetyEasy®
Délai moyen/médian de notification	

Les données de cette partie sont sensibles. Celles-ci sont hébergées sur un Excel dont l'accès est sécurisé par un mot de passe, elles sont donc vouées à rester confidentielles et à ne pas être partagées. Après la soutenance de cette thèse, les données seront effacées.

7.3.2. Critères de jugement

Les données et les variables collectées de cette partie sont présentées dans le tableau 39.

Tableau 39 : Critères de jugement pour l'analyse de l'enjeux des CSI à l'AP-HP.

Données	Variables
Typologie	DM/HPS/MED
Risque	B,C,D
Présence d'un CSI	Oui / Non / NSP
Plan des monitoring	Oui/NA*

Diminution du nombre d'écarts au cours des réconciliation	Oui / Non
Nombre de demandes d'informations complémentaires en attente	[200-400]
Délai moyen/médian de notification	< 48h, >48h
Nombre d'EIG moyens/an	[300-500]
Modification du protocole au cours de la recherche	Oui / Non
Arrêt de la recherche	Oui / Non

**Non applicable.*

Le recueil de ces données permet d'analyser s'il existe une différence dans la gestion des données de vigilance entre les études avec et sans CSI, afin de pouvoir montrer si la mise en place de ce-dernier à un potentiel impact. En parallèle, il est intéressant d'observer si une différence de traitement dans la gestion des données apparaît entre les études en fonction de leur typologie ou de leur risque.

7.4. Résultats

7.4.1. Analyse des données de vigilance et d'efficacité – comparaison des études avec/sans CSI

a) Plan de monitoring

Les plans de monitorings sont des recommandations et des directives pour réaliser un monitoring conforme aux exigences du promoteur, aux BPC et aux autorités réglementaires.

Le monitoring est réalisé par un attaché de recherche clinique (ARC) désigné par le promoteur. Son objectif est de s'assurer de la validité des données et de la sécurité des participants tout en s'assurant de la conformité de la conduite de l'essai. La fréquence des monitorings est déterminée à l'avance par le promoteur en fonction des objectifs, des risques et de la complexité de l'étude.

Pour 26 études soit 29,8% de la totalité des études, le plan de monitoring n'était pas disponible.

Pour 4 études, le plan de monitoring était présent dans le dossier mais ne précisait pas le motif de périodicité.

Pour 57 études (22 de risque B, 17 de risque C, 18 de risque D dont 31 avec CSI et 26 sans CSI) soit 65,6%, le plan de monitoring était présent et s'appuyait principalement sur les rythmes des inclusions (40%), en fonction du temps (25%) ou selon un facteur mixte (30%).

Pour 3 recherches (5%), les monitorings se faisaient suivant un évènement bien spécifique (exemple : tous les 3 DM réceptionnés, toutes les 6 embolisations, à chaque survenue de dose de toxicité limitante).

Ainsi, les plans de monitoring ne permettent pas de suivre correctement l'état d'avancement de la recherche à un instant t. En effet, seulement 2/3 des chefs de projets mettent à disposition ce document.

Ce document apparaît pourtant comme important puisqu'il est établi en début de recherche selon le rythme des visites de suivi de chaque patient. Ainsi, il semblerait cohérent que les réunions de CSI se planifient selon le rythme des monitorings plutôt que selon une périodicité définie. En effet, l'intérêt que les membres se réunissent pour faire un bilan, alors même que les données disponibles au secteur Vigilance ne sont pas monitorées pose question. Cela peut conduire à l'analyse de données erronées et/ou incomplètes. Par conséquent, ce document devrait être beaucoup plus exploité et respecté de façon à optimiser le suivi de la recherche.

b) Nombre moyen d'EIG reçus par an

Pour déterminer le nombre moyen d'EIG reçus par an, la somme du nombre d'EIG reçus dans chacun des rapports annuels de sécurité (RAS) de l'étude a été réalisée afin d'obtenir le nombre total d'EIG de la recherche, qui a ensuite été divisé par le nombre de RAS de l'étude.

Le rapport annuel de sécurité (RAS) consiste en une analyse globale de toute information de sécurité disponible concernant l'essai ou le médicament expérimental pendant la période considérée qui comprend notamment la liste de tous les événements indésirables graves, la liste de toutes les suspicions d'effet indésirable grave et une analyse de ces informations au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Le promoteur transmet un rapport annuel de sécurité à l'ANSM et au CPP concerné pendant toute la durée de l'essai clinique en France.

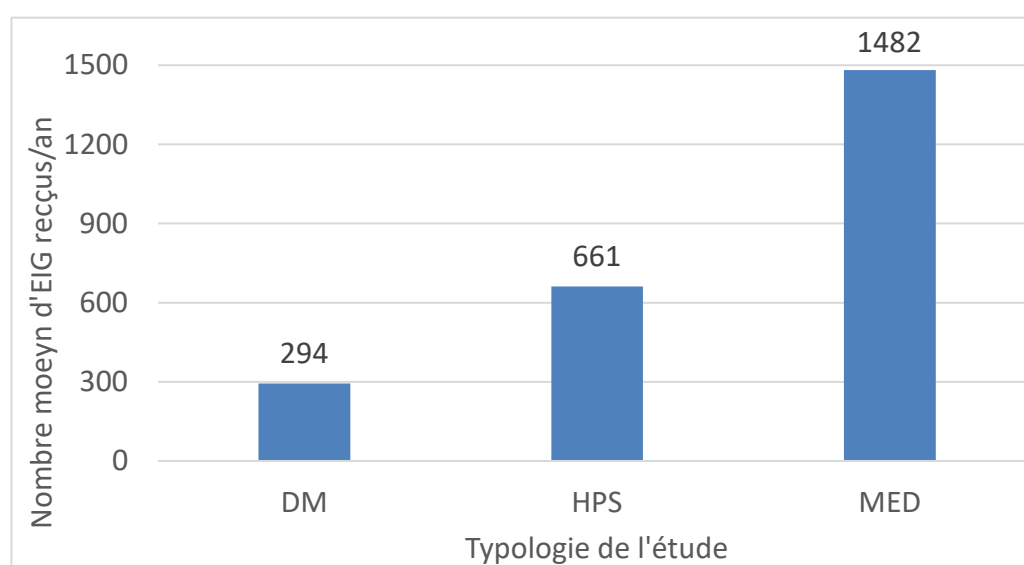


Figure 13 : Nombre moyen d'EIG reçus par an selon la **typologie**.

En analysant le nombre moyen d'EIG reçus par an en fonction de la typologie (figure 13), les études MED sont celles qui reçoivent en moyenne le plus d'EIG (1482) au cours de l'année, avec un nombre plus de deux fois supérieur à celui des études HPS (661) ou encore cinq fois supérieur à celui des études DM (294).

Il est important de mentionner ici que parmi les études médicaments figure l'étude CAALL-F01 (Protocol national de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant et de l'adolescent) qui est l'étude la plus pourvoyeuse d'EIG du secteur Vigilance. En effet, il fut un temps où celle-ci représentait près de 40% des EIG à traiter dans le service.

CAALL-F01 est une étude de risque D visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de différents schémas d'administration de la pegaspargase chez des enfants et des adolescents nouvellement diagnostiqués avec une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à risque standard/moyen. Cette étude compte à elle seule en moyenne 737 EIG/an avec un record à 1115 EIG reçus en un an.

Pour donner un ordre d'idée, la seconde étude la plus pourvoyeuse est une étude HPS avec une moyenne de 169 EIG/an ce qui représente un écart de près de 600 EIG. Cela témoigne à quel point l'étude CAALL-F01 représente une part importante de l'activité et que celle-ci à un poids non négligeable dans le nombre moyen d'EIG/an obtenue pour les études MED.

Ainsi, pour éviter tout biais que pourrait apporter cette étude, le même calcul a été fait en retirant l'étude CAALL-F01. Le nombre d'EIG moyen reçus par an s'élève alors à 745EIG.

Ainsi, l'effectif est pratiquement divisé par deux mais la tendance reste la même, les études de typologie médicament sont celles recevant le plus d'EIG/an.

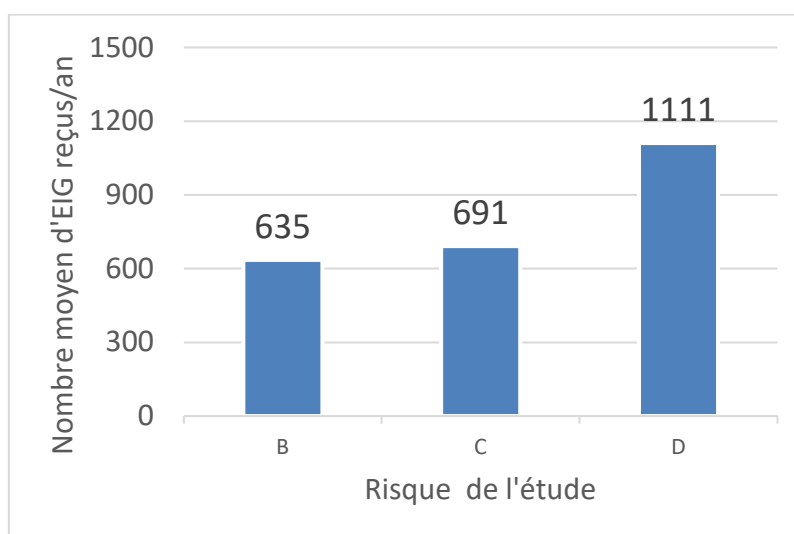


Figure 14 : Nombre moyen d'EIG reçus par an selon le **risque**.

Désormais, comparons les études par risque (figure 14). Il est notable que plus le risque de l'étude augmente, plus le nombre moyen d'EIG reçus par an augmente avec 635 EIG, 691 EIG et 1111 EIG respectivement pour les études de risques B, C et D.

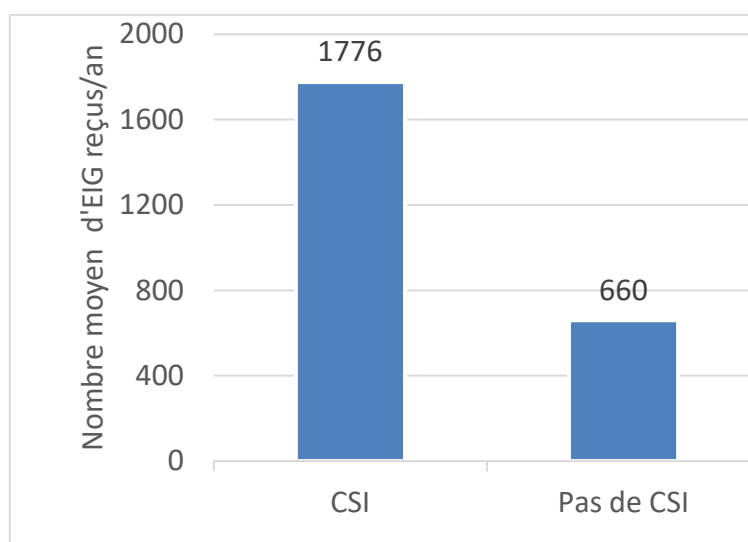


Figure 15 : Nombre moyen d'EIG reçus par an selon la présence d'un **CSI** ou non.

Enfin, il est observé que les études ayant un CSI reçoivent 2,5 fois plus d'EIG annuels par rapport aux études sans CSI avec 1776 EIG/an contre 660 EIG/an (figure 15).

Il est nécessaire de rappeler que la plupart des études comportant des CSI sont des études à risque élevé (C/D). Par conséquent, il paraît normal de retrouver la même tendance que pour la comparaison par risque.

c) Délais moyen et médian de notification

Pour déterminer les délais moyen et médian de notification, la méthode la plus juste aurait été de comparer la date de prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur à la date à laquelle le cas a été notifié au Secteur vigilance. Cependant, la date de prise de connaissance n'est pas une donnée saisie dans la base SafetyEasy®. Cette information ne figure que sur le formulaire de notification de l'EIG ce qui aurait impliqué de les ouvrir un par un pour chacun des cas des 87 études ce qui aurait été difficilement réalisable.

Par conséquent, la décision de comparer la date de survenue de l'EIG à la date de notification a été prise, partant du principe que l'investigateur est censé prendre connaissance de l'EIG dans un délai relativement court suite à sa survenue.

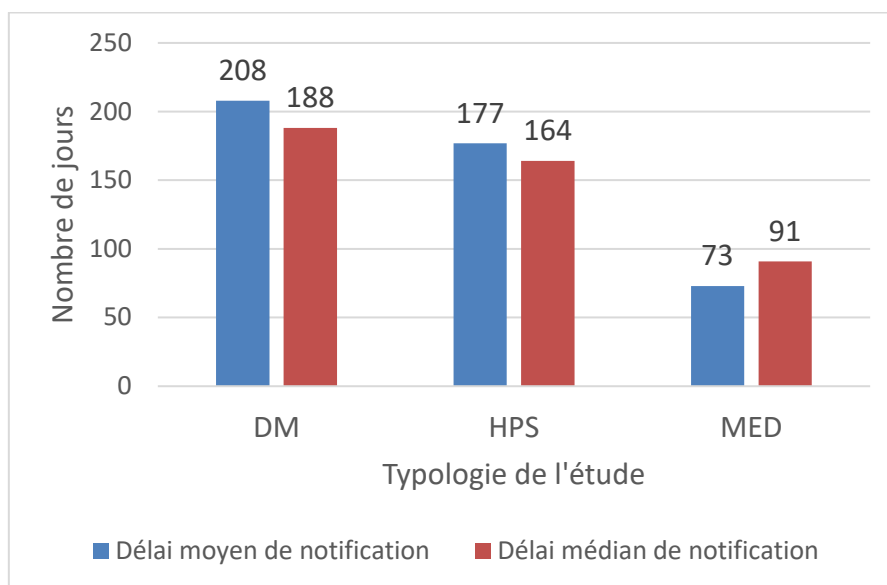


Figure 16 : Délai moyen et médian de notification selon la **typologie**.

Concernant la comparaison par typologie (figure 16), les études DM possèdent le délai moyen de notification le plus élevé avec 208 jours, puis ce sont les études HPS pour lesquelles ce délai diminue d'environ 1 mois avec 177 jours et enfin les études médicaments pour lesquelles le délai moyen de notification est de 73 jours, soit 104 à 135 jours de moins que les précédents. Il y a donc un écart d'environ 4 mois et demi entre le délai moyen de notification des études DM et celui des études MED.

Il est intéressant d'analyser que les résultats obtenus pour la comparaison des délais moyens de notification par typologie sont tout à fait inverses à la tendance observée pour le nombre moyen d'EIG reçus par an.

En effet, comme vu précédemment, les études MED sont celles comportant le nombre moyen d'EIG par an le plus élevé, suivi des études HPS puis des études DM. A l'inverse, il est surprenant de constater que les études recevant le plus d'EIG sont celles comportant le délai moyen de notification le plus court.

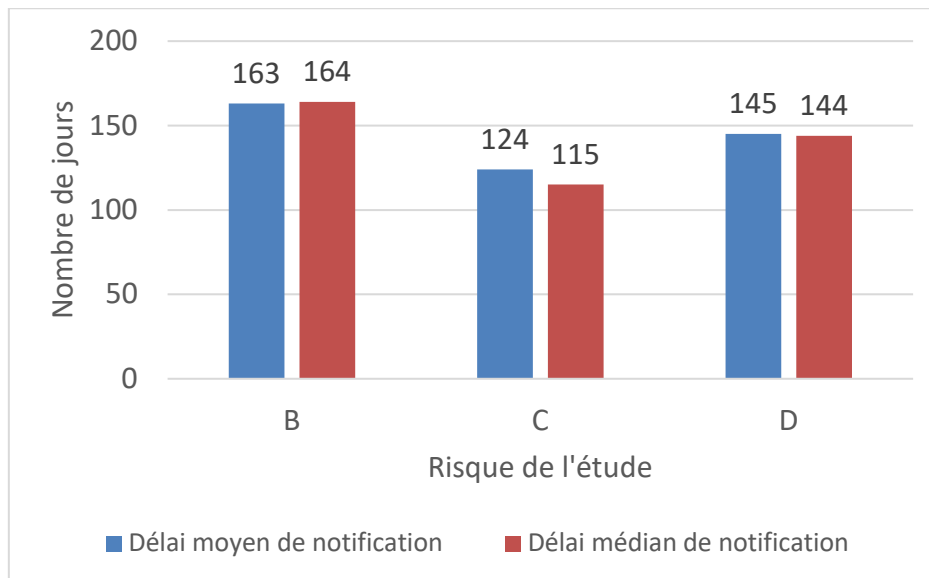


Figure 17 : Délai moyen et médian de notification selon le **risque**.

Pour la comparaison par risque de la recherche (figure 17), le délai moyen de notification est le plus court pour les études de risque C avec un délai d'en moyenne 124 jours. Celui-ci s'élève à 145 jours pour les études de risque D et à 163 jours pour les études de risque B.

Cependant, il est important de rappeler que réglementairement l'investigateur doit notifier immédiatement tous les événements indésirables graves au promoteur, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

Selon l'article R. 1123-49 du CSP, la notification immédiate est définie comme sans délai à compter du jour où l'investigateur a connaissance de l'EIG et dans un délai court ne devant pas dépasser 24 heures (28).

De ce fait, cela fait tout de même état d'un gros manquement à ce délai réglementaire puisque le délai moyen de notification toutes études confondues (typologie, risque et CSI ou non) est de 142 jours, soit 141 jours au-delà de ce qu'exige la réglementation.

A nouveau, ce constat rend difficile le suivi de la sécurité de la recherche en temps réel par le secteur Vigilance.

De plus, comme mentionné précédemment pour les monitorings, il confirme et appuie le fait que les données de vigilance transmises aux membres du CSI sont incomplètes.

Par conséquent, leur analyse ne se base que sur des données partielles et non pas sur l'intégralité des données qui devraient être disponibles en temps et en heure.

De la même manière, il est imaginable que de tels délais de notification pourraient altérer le rapport bénéfice/risque de la recherche et remettre en question la sécurité des participants.

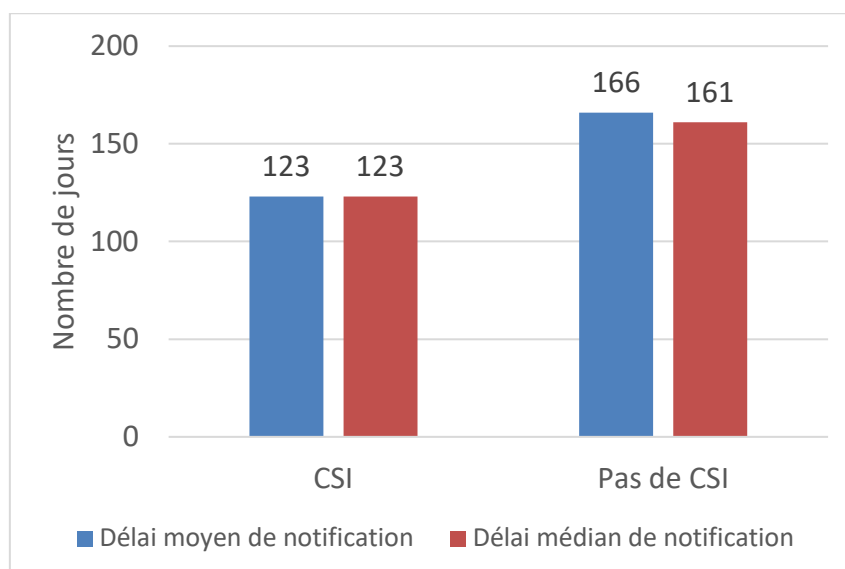


Figure 18 : Délai moyen et médian de notification selon la présence d'un **CSI** ou non.

Enfin, si ce délai est comparé entre les études avec et sans CSI (figure 18), il est à noter que les délais moyens de notification des études avec CSI sont légèrement plus courts avec une moyenne de 123 jours contre 166 pour les études sans CSI. La mise en place d'un CSI semble donc avoir un impact bénéfique sur le suivi des EIG. Cependant, le délai moyen de notification reste tout de même plus élevé de 43 jours par rapport au délai réglementaire exigé.

d) Nombre de Demandes d'Informations Complémentaires (DIC) en attente de réponse

Lorsque qu'un formulaire de notification incomplet est reçu au Secteur vigilance, une demande d'informations complémentaires est envoyée aux URC et à l'investigateur afin de récupérer l'intégralité des données nécessaires à la clôture d'un cas. Cela concerne notamment l'identification du patient, l'EIG, sa date de survenue, son état de résolution, les médicaments administrés et l'imputabilité de l'investigateur vis à vis de l'EIG.

Pour déterminer le nombre de DIC en attente, une extraction des cas pour lesquels une DIC a été envoyée mais pour lesquels la réponse n'a pas encore été reçue a été réalisée sur la base de données de vigilance SafetyEasy®.

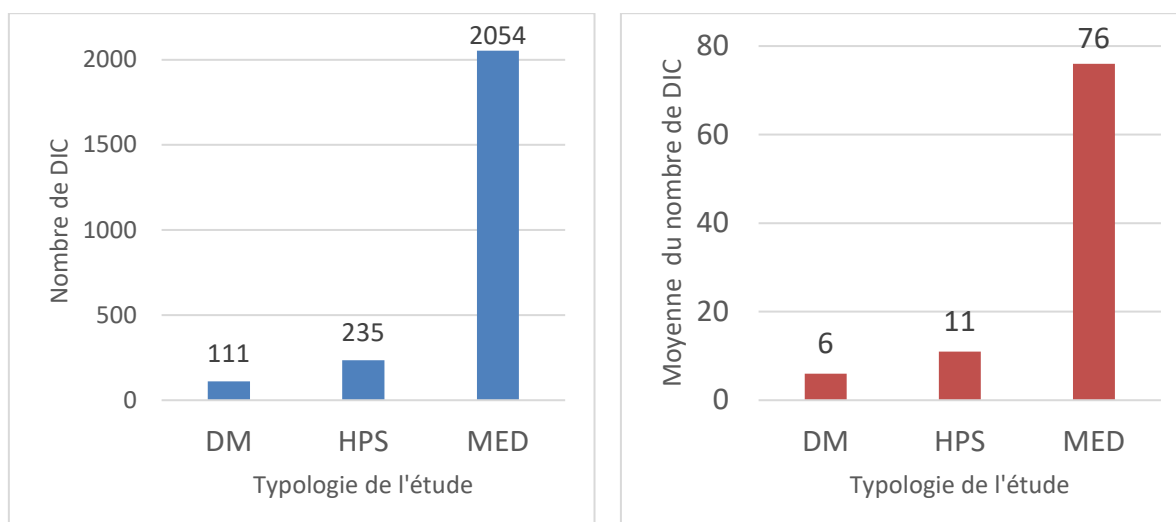


Figure 19 : Nombre de DIC et moyenne du nombre de DIC en attente de réponse selon la **typologie**.

Tout d'abord en s'intéressant à la typologie (figure 19), il est constaté que les études DM comportent moins de DIC en attente que les études HPS ou encore que les études MED qui mènent très largement avec une moyenne de 76 DIC en attente de réponses, soit 12 fois plus que les études DM.

De même que pour les précédents paramètres il est nécessaire de mentionner que l'impact de l'étude CAALL-F01 est important. A ce jour, cette étude compte à elle seule 903 DIC en attente de réponse sur la période 07/2018 à 07/2023, et participe donc grandement à cet écart important mis en évidence.

A nouveau, le calcul a été fait en retirant cette étude, aboutissant à une moyenne de 44 DIC en attente. L'effectif est réduit mais il est tout de même toujours quatre fois plus élevé que celui des autres études.

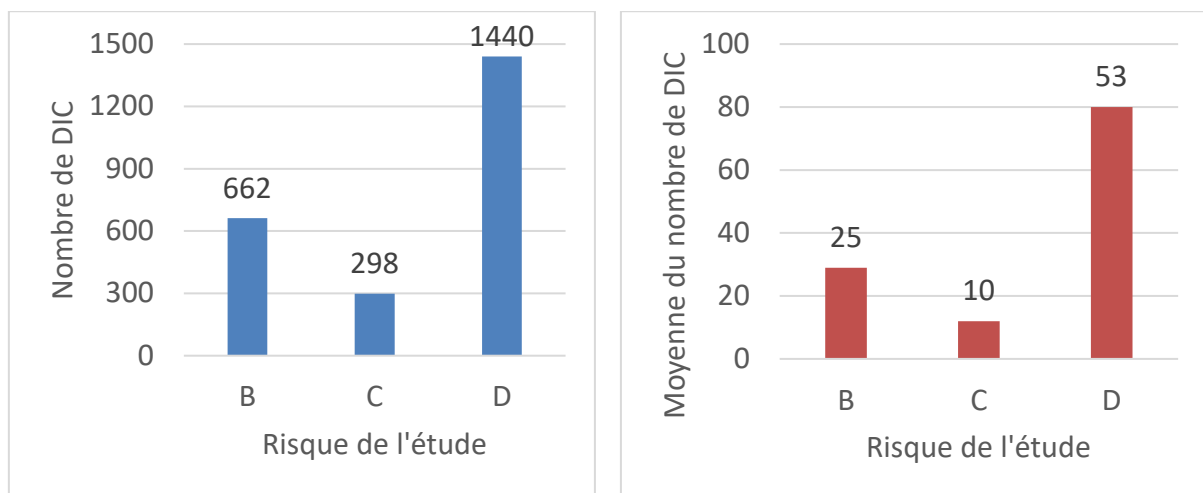


Figure 20 : Nombre de DIC et moyenne du nombre de DIC en attente de réponse selon le **risque**.

Pour la comparaison par risque (figure 20), une grande disparité est observée.

En effet les études de risque C sont celles ayant le moins de DIC en attente avec en moyenne 10 DIC, suivies par les études de risque B qui ne possèdent pas loin du triple avec une moyenne de 25 DIC et enfin les études de risque D avec près de 53 DIC en attente en moyenne soit 5 fois plus que les études de risque C.

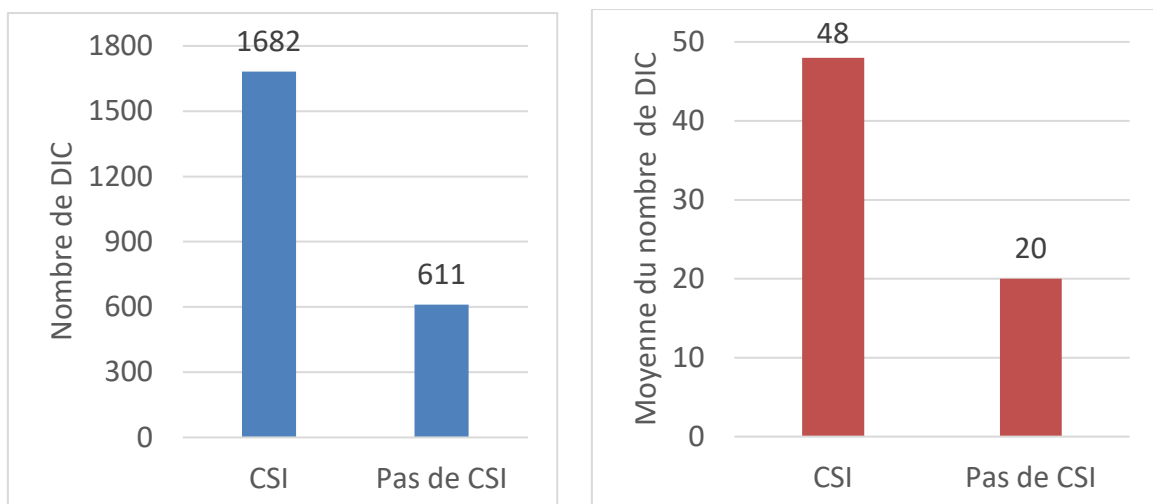


Figure 21 : Nombre de DIC et moyenne du nombre de DIC en attente de réponse avec et sans **CSI**.

Enfin, il est très clairement visible sur la figure 21 que les études possédant un CSI ont une moyenne de DIC en attente bien supérieure à celle qui n'en n'ont pas (48 contre 20).

A nouveau, cette donnée est très probablement corrélée au fait que les études avec CSI sont généralement plus à risque et que par conséquent, la tendance est similaire à celle de la comparaison par niveau de risque.

e) Nombre d'écarts suite aux réconciliations

L'étape de réconciliation consiste en un « gèle de base » un mois avant la rédaction du RAS, moment auquel l'ensemble des données de vigilance sont transmises à l'URC, qui les compare ensuite avec ses propres données dans la base clinique. A l'issue de cette comparaison, l'intégralité des EIG dont le secteur vigilance n'a pas connaissance leur est transmis de façon à ce que ces EIG soient traités et les évalués en amont de la réunion pour les présenter aux membres du CSI.

Pour déterminer si le nombre d'écarts diminue ou non au fur et à mesure des réconciliations, les tableaux des réconciliations entre l'URC et le Secteur vigilance ont été consulté pour chaque RAS de chacune des études.

Comparons le nombre d'écarts suite aux réconciliations par typologies (tableau 40), par risque (tableau 41) puis par la présence ou non d'un CSI (tableau 42).

Tableau 40 : Nombre d'écarts suite aux réconciliations selon la **typologie**.

Typologie	Nombre moyen de RAS	Diminution des écarts (nombre d'études concernées)			Total
		OUI	NON	NA	
DM	4	8	6	13	27
HPS	5	18	7	5	30
MED	4	7	15	8	30

Tableau 41 : Nombre d'écarts suite aux réconciliations selon le **risque**

Risque	Nombre moyen de RAS	Diminution des écarts (nombre d'études concernées)			Total
		OUI	NON	NA	
B	5	12	27	8	30
C	3	10	30	12	30
D	5	11	30	6	27

Tableau 42 : Nombre d'écarts suite aux réconciliations selon la présence ou non d'un **CSI**.

CSI	Nombre moyen de RAS	Diminution des écarts (nombre d'études concernées)			Total
		OUI	NON	NA	
Oui	4	16	17	14	47
Non	4	17	11	11	39

En ce qui concerne le nombre d'écarts suite aux réconciliations, aucune tendance particulière en fonction de la typologie, du risque ou de si la recherche comporte ou non un CSI, n'a été mise en évidence. Cependant il est à noter que pour un près d'un tiers des études (26), il n'a pas été possible de déterminer si les écarts diminuaient ou non en raison de documents peu clairs ou non mis à disposition dans le dossier de l'étude. Ainsi peut être que pour ces études le nombre d'écarts diminue au fur et à mesure des RAS mais cela n'a pas été prouvé.

f) Actions entreprises au cours de la recherche

Pour déterminer les actions prises au cours de la recherche, les RAS de chaque étude ont été consultés un par un pour savoir si une modification du protocole avait été demandée au cours de l'année. Cette analyse a été faite selon la typologie de l'étude (tableau 43), le risque de l'étude (tableau 44) et selon le fait qu'elle possède ou non un CSI (tableau 45).

Tableau 43 : Actions entreprises au cours de la recherche selon la **typologie**.

Typologie	Modification du protocole		Suspension des inclusions		Arrêt de la recherche
	OUI	NON	OUI	NON	
DM	17	10	0	27	1
HPS	17	13	3	27	0
MED	17	13	3	27	1

D'après les résultats obtenus, la typologie n'a pas spécifiquement d'impact sur le nombre de modifications apportées au protocole, en effet, le même nombre d'études (17) DM, HPS et MED ayant obtenu une ou plusieurs modifications substantielles au protocole.

Tableau 44 : Actions entreprises au cours de la recherche selon le **risque**

Risque	Modification du protocole		Suspension des inclusions		Arrêt de la recherche
	OUI	NON	OUI	NON	
B	16	11	2	25	0
C	15	15	2	28	1
D	20	10	2	28	1

Concernant le risque, il est observé dans le même sens que ce paramètre n'entraîne pas particulièrement plus de modifications au protocole lorsqu'il augmente.

Tableau 45 : Actions entreprises au cours de la recherche selon la présence ou non d'un **CSI**.

CSI	Modification du protocole		Suspension des inclusions		Arrêt de la recherche
	OUI	NON	OUI	NON	
Oui	29 (63%)	15 (37%)	3 (6%)	43 (94%)	2
Non	21 (54%)	18 (46%)	3 (8%)	36 (92%)	0

Enfin, d'après les résultats présentés, 63% des recherches ayant un CSI se sont vu appliquer une ou plusieurs modifications substantielles au protocole, contre 54% pour les études sans CSI ce qui est légèrement plus conséquent. Par conséquent, le fait d'avoir un CSI n'entraîne pas spécialement plus de modifications au protocole.

Modifications apportées au protocole

Dans l'ensemble, les modifications les plus fréquemment apportées au protocole concernent les critères d'inclusion et d'exclusion, une prolongation de la période d'inclusion ou de la durée de l'étude, un changement de personnel dans l'équipe, une modification du potentiel de recrutement des centres, une mise à jour de la note d'information, l'ajout de critères secondaires ou des précisions sur les EIG à ne pas notifier sans délai.

Arrêt de la recherche

Seules 2 études sur les 87 de l'échantillon ont dû être arrêtées. Les raisons de ces arrêts sont, pour l'un un manque d'inclusions et de budget, pour l'autre, un arrêt définitif des inclusions et de l'administration du traitement suite à une mesure urgente de sécurité (survenue plus fréquente et plus tôt des décès dans un contexte d'occlusion).

7.5. Intérêts et limites

7.5.1. Intérêts

L'analyse de ces données a permis de mettre en lumière de nombreuses limites dans le circuit et dans la gestion des données de vigilance des participants.

Tout d'abord, il a été mis en évidence un délai moyen de notification des cas de vigilance bien supérieur au délai réglementaire requis (144 jours > 24 heures). De plus, il était possible de penser qu'il y aurait une différence plus importante dans le délai moyen de notification pour les études sans et avec CSI. En effet, les études avec CSI suivent normalement un plan de monitoring plus régulier et plus fréquent, pouvant laisser penser que les EIG sont notifiés dans un délai plus court ou plus au fil de l'eau ce qui n'est en réalité pas le cas. Ainsi, le fait d'avoir un CSI n'a pas de réel impact sur le respect du délai réglementaire de notification des cas, bien que ce ne soit pas son objectif puisque cette obligation réglementaire relève de la responsabilité de l'investigateur.

Il semble important de relever que, le plus souvent, la charte du CSI fixe une fréquence de réunions suivant l'état d'inclusion de la recherche ce qui amène à une réunion deux fois par an minimum et que le cas échéant, des délais moyens rapprochés sont attendus, suivant le monitoring. La problématique rencontrée est aussi que les inclusions ne suivent pas toujours la courbe préétablie, ce qui peut expliquer que les monitorings soient repoussés engendrant une prise de connaissance des EIG plus tardives et par conséquent, des notifications hors délai.

En parallèle, les résultats concernant le nombre moyen de DIC en attente de réponses sont préoccupants.

D'après les données obtenues, les études comportant un CSI ont deux fois plus de DIC en attente de réponses que les études sans CSI. Cela peut en partie s'expliquer par le fait que les données transmises par les URC ne sont pas suffisamment précises et documentées, ce qui requiert un nombre conséquent de DIC à envoyer de la part du secteur Vigilance. Ce qui est préoccupant ne porte pas tant sur le suivi des participants mais sur la qualité des données saisies dans la base clinique et communiquées au promoteur.

Par ailleurs, les pratiques du secteur Vigilance peuvent être remises en question, notamment quant à la pertinence de toutes les DIC envoyées. A noter que 79% des EIG reçus vont générer l'envoi d'une DIC (soit 2445 cas sur les 3095 cas annuels reçus en moyenne). Il est possible de se demander si un nombre trop conséquent de DIC envoyées par le secteur Vigilance ne pourrait pas « noyer » les DIC pour lesquelles une réponse urgente est requise.

De plus, à cela s'ajoute le fait que les cas ne sont pas obligatoirement traités le jour de leur réception mais parfois plusieurs semaines après, du fait de la réception d'un nombre quotidien d'EIG très important et que, par conséquent, une contrainte supplémentaire est ajoutée dans la gestion de nos DIC et dans le traitement de l'information.

Comme évoqué précédemment, le fait qu'un tel nombre de DIC soit en attente est problématique. Cependant, une étape de réconciliation des données entre la base clinique et la base de vigilance en amont des réunions est réalisée, permettant de s'assurer à la fois de l'exhaustivité des données et de leur qualité.

A noter tout de même que cette méthode a ses limites quant à l'exhaustivité des données puisque s'il y a un retard de saisie des données dans la base clinique, cela ne sera pas mis en évidence à cette étape et ces données ne pourront pas être exploitées lors de la réunion du comité. Cela signifie que lorsque les membres du CSI se réunissent, ils n'ont pas forcément la totalité des données de vigilance en leur possession pour évaluer la recherche. En complément, bien que toutes les études devraient avoir un nombre de DIC en attente minime, cela semble d'autant plus important pour celles qui comportent un CSI qui sont pour la plupart à risque plus élevé.

7.5.2. Limites

Il est important de mettre en évidence que cette manière de procéder pour évaluer l'impact que peut avoir un CSI sur la surveillance du suivi de la recherche et sur la sécurité des patients a tout de même des limites.

Tout d'abord dans le choix de l'échantillon comme mentionné en début de partie. Pour que les résultats soient vraiment comparables, il aurait été pertinent de comparer un même nombre d'études avec et sans CSI de même risque, bien que la classification du risque se fasse selon une grille interne AP-HP comme évoqué précédemment. Cependant, comme précisé, les effectifs actuels d'études ne permettant pas d'avoir des échantillons suffisamment conséquents pour pouvoir effectuer cette comparaison, cela a impliqué de devoir procéder d'une manière différente.

Dans le même sens, il est important de prendre en considération l'impact du risque de la recherche, notamment dans la comparaison du nombre de modifications substantielles apportées au protocole. En effet, sur les 47 études comportant un CSI, 24 sont de risque D, 22 sont de risque C et seule 1 étude est de risque B. Les études de risques D et C étant celles les plus à risque, il est attendu qu'elles soient naturellement suivies de plus près.

En effet, le manque de connaissances sur les médicaments, la procédure de la recherche ou sur la population étudiée implique que le protocole peut être plus sujet à des modifications substantielles (arrêt provisoire de la recherche, mise en évidence d'une nouvelle population à risque, d'une nouvelle interaction médicamenteuse, prolongation de la durée des inclusions, de la durée de la recherche etc.) plutôt que sur une étude dont les risques sont modérés ou sur une population non considérée comme « à risque ».

Il est également nécessaire de mentionner la méthode qui a été utilisée pour obtenir les délais moyens de notification. En effet, pour connaître le délai de notification, il faudrait comparer la date de prise de connaissance de l'EIG par l'investigateur, à la date à laquelle le cas est notifié au secteur Vigilance.

Cependant, la date de prise de connaissance est une variable qui n'est pas saisie dans la base de données et au vu de la quantité d'évènements indésirables graves reçus (90 EIG/jour en moyenne), et que l'analyse porte sur près de 90 études, les formulaires d'EIG n'ont pas pu être ouverts un par un pour récupérer la date de prise de connaissance. De ce fait, le parti a été pris de confronter la date de survenue l'EIG à la date de notification. Ainsi, il se peut que les délais réels de notification soient en réalité moins importants que ceux présentés dans les tableaux ci-dessus.

Néanmoins, une moyenne de délai de notification de 142 jours est obtenue soit de 4 mois et demi, or l'investigateur est censé notifier sans délai à la prise de connaissance de tout EIG qui survient. Dans le même sens, un délai moyen au-delà des délais réglementaires est retrouvé, mais cela permet d'éventuellement diminuer le retard constaté dans les notifications.

Enfin, dernier point et non des moindres, il faut mentionner que la survenue de la pandémie de COVID-19 en 2020 a eu un impact important à différents niveaux. Tout d'abord dans la gestion même des études.

En effet, certaines ont été mises en « pause » pour permettre la mise en place d'études spécialisées sur le COVID. Cela s'est en partie traduit par des suspensions temporaires des inclusions des participants, par la mise en place de monitorings à distance ou part des reports de monitorings. Cela a également eu un impact considérable dans le délai de notification des EIG survenus chez les participants pendant cette période, et de même sur la capacité des investigateurs et des TEC à répondre aux demandes d'informations complémentaires en attente.

Enfin, la pandémie a également entraîné des modifications substantielles dans les protocoles, notamment pour indiquer la conduite à tenir pour les participants déjà inclus dans les essais. Cela a probablement entraîné une hausse du nombre de modifications du protocole, même si son impact reste relativement négligeable, puisque ce point concerne l'ensemble des recherches, sans différenciation entre typologie et risque.

8. Conclusion et perspectives

Après analyse des différents critères mentionnés dans les parties ci-dessus, de nombreux éléments peuvent avoir des répercussions sur la qualité des données transmises aux membres du CSI.

L'analyse du questionnaire identifie de multiples axes d'amélioration. Tout d'abord, le support interne qu'est le Mode opératoire, bien que relativement complet, tant à devoir être modifié. D'une part pour retranscrire au mieux les exigences de la FDA et de l'EMA en termes de gestion de CSI, d'autre part il aspire à plus de clarté pour une partie des personnes devant s'y référer. Il est donc nécessaire de procéder à une mise à jour de ce mode opératoire, en tentant de prendre un maximum en considération les pistes d'amélioration pertinentes suggérées par les différents répondants du questionnaire.

La gestion sur le terrain des CSI par le personnel de la DRCI se révèle quant à elle inconstante. Elle est en partie satisfaisante lors de la mise en place (éligibilité des experts, signature des formulaires de déclaration d'intérêt, préparation d'une charte), puis moyennement satisfaisante une fois le comité établi (date de première réunion, préparation et signature des comptes rendus, respect des fréquences des réunions), et enfin insatisfaisante sur d'autres aspects (justification de la nécessité d'un CSI, utilisation des champs CSI d'Easydore® et formation). Il est donc nécessaire de faire un rappel aux différents chefs de projet quant à la nécessité et à l'importance de tenir à jour les dossiers de leurs études mais surtout de travailler sur un outil centralisé de gestion des comités. Comme observé, bon nombre sont incomplets ou incorrectement complétés, ne permettant pas une bonne traçabilité et un bon suivi d'étude.

Ce constat établi, sont proposées en annexe 4 différentes recommandations pour pallier ces difficultés dans la gestion des CSI à l'AP-HP.

Par ailleurs, les chefs de projets sont demandeurs de formations aux CSI, et d'outils permettant d'améliorer et de faciliter leur gestion.

En parallèle, il a été mis en lumière à travers l'analyse du chapitre « Enjeux des CSI vis à vis de la sécurité des patients » le fait que plusieurs éléments sont importants pour une gestion optimale des Comités de Surveillance Indépendants. En effet, il a été mis en évidence que le retard accumulé dans la notification des EIG au secteur Vigilance et dans celui de réponse aux demandes d'informations complémentaires par les centres investigateurs, auquel s'ajoute celui de saisie des données sans la base clinique par les TEC et les investigateurs, ne permet pas aux membres du comité d'être en possession de l'intégralité des données réelles de sécurité au moment t de la recherche, rendant difficile une vigilance et une surveillance de la sécurité en « temps réel ».

A noter que les étapes de réconciliations entre la base clinique (e-CRF) et la base de données de vigilance organisées par le secteur Vigilance du en amont des réunions permettent de limiter un maximum ces écarts.

Ainsi, en perspectives d'amélioration il semble nécessaire de fiabiliser le circuit de saisie, de notification des EIG et des échanges des données de sécurité entre les centres investigateurs et le promoteur afin d'évaluer des données de sécurité exactes et exhaustives lors des réunions des CSI.

Ce travail passe notamment par des messages de sensibilisation destinés aux investigateurs pour rappeler l'importance du respect des délais réglementaires de notification des EIG, avec des sessions de formation, de webinaires, ou encore de participer aux COPILs pour faire passer les messages et donner du sens à l'intérêt de la notification rapide et exhaustive de tous les EIG.

Plus largement, il est nécessaire de veiller à former et à sensibiliser les professionnels de santé aux bonnes pratiques cliniques (BPC) afin de garantir la qualité et la sécurité des essais cliniques. Pour ce faire, plusieurs solutions peuvent-être envisagées.

Tout d'abord, proposer d'intégrer des formations en e-learning sur les BPC comme celles proposées par IFIS Interactive (29) et GIRCI IDF (30), encourager les professionnels de santé à suivre des formations continues et des diplômes universitaires spécialisés dans la recherche clinique tel que le DIU Formation des investigateurs aux essais cliniques des médicaments (FIEC) (31) ou travailler en partenariat avec des organismes de formations spécialisés dans la recherche clinique tels que Q-CROC (32) et Unisanté (33) pour proposer des formations adaptées aux besoins des professionnels.

Il est également possible de suggérer l'organisation de séminaires et d'atelier sur les BPC, la réglementation, l'éthique et la sécurité des patients dans les essais cliniques ou encore, de participer à des programmes nationaux (34) visant à améliorer la sécurité des patients inclus dans les recherches tel que le Programme national pour la sécurité des patient en France (35).

Il est également important de déployer des moyens dématérialisés. Ainsi, un travail d'interface entre la base clinique (e-CRF) et la base de données de vigilance afin de fluidifier et faciliter les échanges entre ces dernières, et par conséquent entre l'investigateur et le service qui gère la vigilance de la recherche, est en cours de développement par l'AP-HP. L'enjeu est de simplifier le circuit aux investigateurs et de diminuer leur charge administrative.

Il est intéressant de travailler parallèlement sur la pertinence de recevoir certains EIG. En effet, il pourrait également être constructif pour les recherches particulièrement pourvoyeuses d'EIG de faire une analyse annuelle des EIG non liés ou attendus qui surviennent fréquemment et de favoriser la rédaction de modifications substantielles des protocoles en ce sens. Cela aurait un intérêt de classer certains de ces EIG comme étant à ne pas notifier sans délai par les centres investigateurs au promoteur, ce qui permettrait de réduire le flux d'EIG reçus mais surtout de se concentrer en temps réel sur les événements d'intérêt pour l'évaluation de la sécurité de l'élément expérimental et de la balance bénéfice/risque de la recherche.

Enfin, le monitoring est également un point crucial dans la bonne gestion des CSI. Il est nécessaire que le plan de monitoring soit validé avec les membres du comité lors de la première réunion destinée à discuter la méthodologie de la recherche et les documents associés.

D'après les résultats de ce travail, il est plus concluant de proposer des fréquences de réunion et donc d'évaluation périodique des données de sécurité en fonction du taux ou de l'avancement du monitoring plutôt qu'uniquement en fonction du taux d'inclusion des participants à la recherche. Ce plan de monitoring doit s'adapter aux alertes de sécurité et aux demandes justifiées par le besoin d'intensifier la surveillance des données de sécurité.

En combinant ces différentes solutions, la vigilance et la sécurité des recherches pourrait être augmentée afin de garantir une meilleure qualité de surveillance des participants inclus dans la essais cliniques promus par l'AP-HP. En conclusion, bien qu'il y ait un dysfonctionnement portant sur la gestion des notifications des EIG par les investigateurs et la diffusion des demandes d'informations complémentaires inhérente au promoteur et pouvant impacter l'exhaustivité des données de vigilance mises à disposition des membres de CSI, il est tout même possible de répondre à la problématique « La mise en place des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) a-t-elle un impact sur la vigilance des recherches promues par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) ? ».

Dans la pratique, les CSI ont bel et bien un impact sur la vigilance et c'est d'ailleurs la raison pour laquelle les recherches tendent de plus en plus à en instaurer pour accompagner le suivi de leur étude. Pour rappel, ces comités sont constitués d'experts de la pathologie qui donnent de leur temps, gracieusement, pour analyser les données de vigilance de la recherche pour laquelle ils sont mobilisés. De plus, le comité a un rôle consultatif capital à la décision définitive du promoteur et son expertise permet de mettre en place des dispositions de surveillance et de minimisation des risques en collaboration avec le promoteur.

Bibliographie

1. FP_CM_grands-projets_202106141.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: https://www.capanr.fr/wp-content/uploads/FP_CM_grands-projets_202106141.pdf
2. La mise en place d'un essai clinique | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/essais-cliniques/mise-en-place-essai-clinique>
3. Questions and answers on data monitoring Committees issues.
4. Qui décide, organise et contrôle les essais cliniques ? - GORTEC - GROUPE ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE TETE ET COU [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.gortec.net/index.php/fr/grand-public/la-recherche-clinique/qui-decide-organise-et-contrrole-les-essais-cliniques>
5. Orientation pour tous [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Orientation pour tous. Disponible sur: <https://www.orientation-pour-tous.fr/>
6. Fiche métier – Chef de projet de Recherche Clinique | AFCROS [Internet]. 2020 [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.afcros.com/fiche-metier-chef-de-projet-de-recherche-clinique/>
7. AGEPS Organisation Archives [Internet]. AGEPS (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé). [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://ageps.aphp.fr/category/organisation/>
8. Unité de recherche clinique (URC) [Internet]. Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière. 2017 [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: <https://pitie-salpatriere.aphp.fr/urc/>
9. Définitions ARC hospitalier (TEC) et ARC promoteur (ARC) [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.mediaxe.fr/details-definitions+arc+hospitalier+tec+et+arc+promoteur+arc-80>
10. Comité de Protection des Personnes (CPP) — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/comite-de-protection-des-personnes-cpp/>
11. ANSM [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Nos missions - Encadrer les essais cliniques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
12. ChuPoitiers. La recherche en ordre de marche [Internet]. Site du CHU de Poitiers. 2017 [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/la-recherche-en-ordre-de-marche/>
13. Committee for medicinal products for human use (CHMP) guideline on Data Monitoring Committees. Stat Med. 30 mai 2006;25(10):1639- 45.
14. Brun-Buisson C. Les DSMB: 1. Quel rôle, quelles responsabilités? médecine/sciences. janv 2005;21(1):78- 82.
15. Article L1125-19 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045619859
16. Article L1123-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896077
17. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain - Légifrance [Internet]. [cité

- 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033545400/>
18. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
 19. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP).
 20. Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees.
 21. E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports. 2006;
 22. E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. 2006;
 23. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. The Lancet. 19 févr 2005;365(9460):711- 22.
 24. CTTI RECOMMENDATIONS: DATA MONITORING COMMITTEES.
 25. Calis KA, Archdeacon P, Bain R, DeMets D, Donohue M, Elzarrad MK, et al. Recommendations for data monitoring committees from the Clinical Trials Transformation Initiative. Clin Trials. 1 août 2017;14(4):342- 8.
 26. Hess CN, Roe MT, Gibson CM, J. Temple R, Pencina MJ, Zarin DA, et al. Independent data monitoring committees: Preparing a path for the future. Am Heart J. 1 août 2014;168(2):135-141.e1.
 27. doctype_score-logis-impact_20110621_DRC.
 28. ANSM [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Médicaments - Vigilance des essais cliniques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declaration-devenements-et-deffets-indesirables-graves-de-faits-nouveaux-avec-ou-sans-mesures-urgentes-de-securite-rapport-annuel-de-securite>
 29. Baty C. Bonnes Pratiques Cliniques BPC/GCP - Elearning | IFIS Interactive [Internet]. Ifis Interactive Formations elearning. 1915 [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://ifis-interactive.ifis.fr/formations/industrie-pharmaceutique-formations/formations-affaires-medicales/lessentiel-des-bonnes-pratiques-cliniques-bpc-e-learning/>
 30. Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) • GIRCI IDF [Internet]. GIRCI Île-De-France. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://girci-idf.fr/ressources/bonnes-pratiques-cliniques-bpc-en-investigation/>
 31. Formation Continue Sorbonne Université [Internet]. [cité 5 oct 2023]. DIU - formation des investigateurs aux essais cliniques des médicaments (FIEC). Disponible sur: <https://fc.sorbonne-universite.fr/nos-offres/diu-formation-des-investigateurs-aux-essais-cliniques-des-medicaments-fiec/>
 32. Recherche clinique en oncologie [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Répertoire de formations. Disponible sur: <https://qcroc.ca/professionnels/registre-de-formations/>
 33. Unisanté [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Certificate of Advanced Studies (CAS) en Recherche clinique. Disponible sur: <https://www.unisante.ch/fr/formation-recherche/formation/formation-continue/catalogue-formations-continues/cas-recherche-clinique>
 34. 20200710_catalogue_axes_de_formation_interregionales_rc-_maj_2020_-_gtn_inter-girci.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/20200710_catalogue_axes_de_formation_interregionales_rc-_maj_2020_-_gtn_inter-girci.pdf
 35. programme_national_pour_la_securite_des_patients_2013-2017-2.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_pour_la_securite_des_patients_2013-2017-2.pdf

Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'autorisation du lancement d'un essai clinique pour une RIPH1 (2)	14
Figure 2 : Schéma de l'organisation du secteur Vigilance et de ses différentes activités.	15
Figure 3 : Les différents acteurs de la recherche clinique (12).	17
Figure 4 : Les différents acteurs et leurs rôles dans la gestion des CSI.	18
Figure 5 : Pourcentage de recherches avec la présence ou non d'un CSI indiqué dans Easydore®	30
Figure 6 : Pourcentage de comptes rendus de tripartite disponibles	31
Figure 7 : Pourcentage de comptes rendus de tripartite justifiant la décision de mise en place ou non d'un CSI.	32
Figure 8 : Pourcentage de chartes disponibles sur le serveur Promotion et sur le serveur de la GED.	37
Figure 9 : Pourcentage de chartes signées par tous les acteurs.	38
Figure 10 : Moment auquel a lieu la première réunion CSI.	39
Figure 11 : Clarté du rôle de chaque service dans la gestion d'un CSI.	52
Figure 12 : Niveau d'évaluation des différentes ressources mises à disposition.	53
Figure 13 : Nombre moyen d'EIG reçus par an selon la typologie	63
Figure 14 : Nombre moyen d'EIG reçus par an selon le risque	64
Figure 15 : Nombre moyen d'EIG reçus par an selon la présence d'un CSI ou non.	64
Figure 16 : Délai moyen et médian de notification selon la typologie	65
Figure 17 : Délai moyen et médian de notification selon le risque	66
Figure 18 : Délai moyen et médian de notification selon la présence d'un CSI ou non.	67
Figure 19 : Nombre de DIC et moyenne du nombre de DIC en attente de réponse selon la typologie	67
Figure 20 : Nombre de DIC et moyenne du nombre de DIC en attente de réponse selon le risque	68
Figure 21 : Nombre de DIC et moyenne du nombre de DIC en attente de réponse avec et sans CSI	68

Table des tableaux

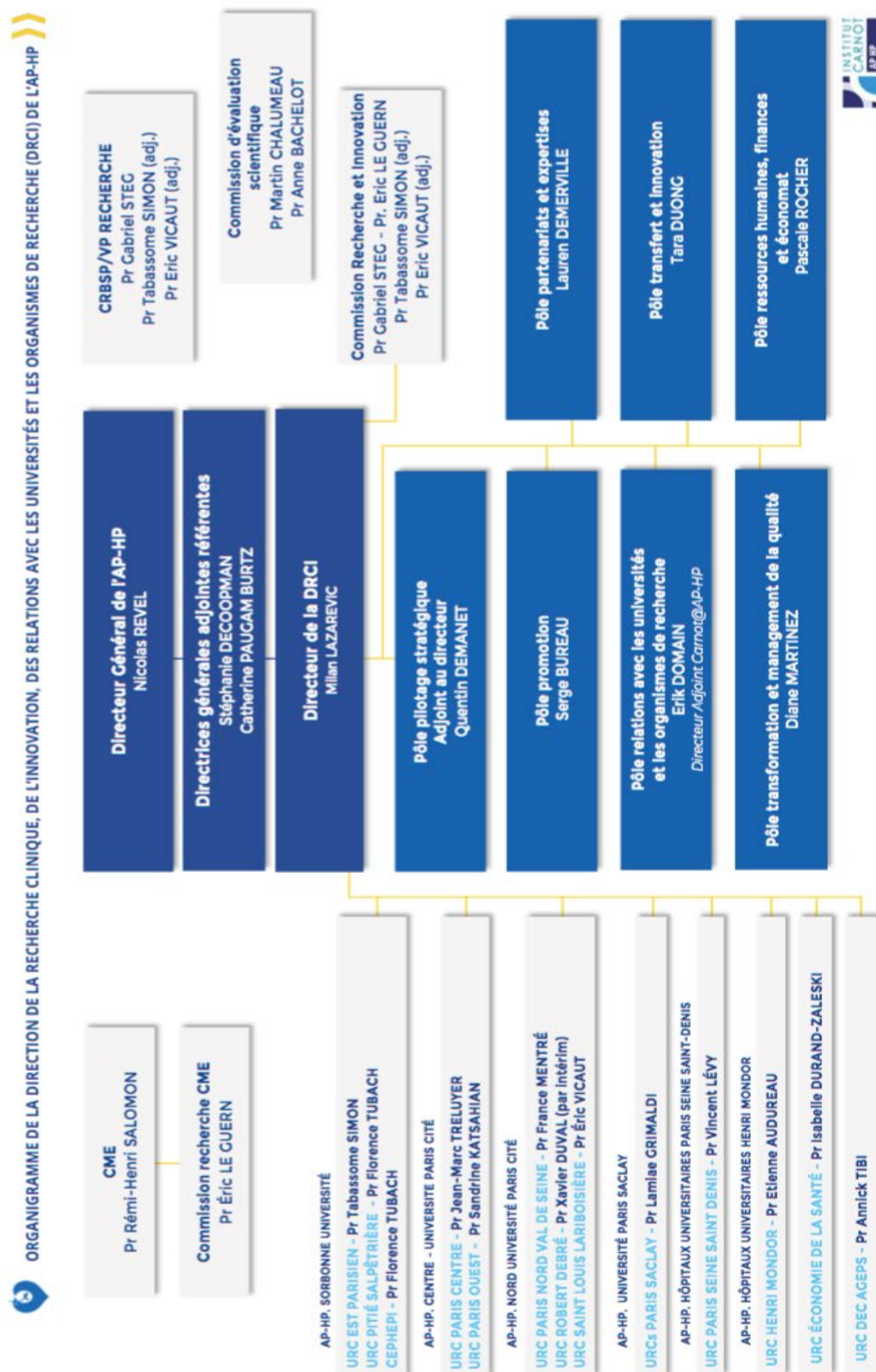
Tableau 1: Réglementation applicable aux Comités de Surveillance Indépendants.	20
Tableau 2: Recommandations d'experts pour les Comités de Surveillance Indépendants.	21
Tableau 3: Responsabilités du CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP.	21
Tableau 4: Critères de mise en place d'un CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP.	22
Tableau 5: Critères de sélection des membres des CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP. .	23
Tableau 6 : Critères d'indépendance du CSI selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de AP-HP.	23
Tableau 7 : Principes de transparence et de confidentialité selon l'EMA, la FDA et le mode opératoire de l'AP-HP.	24
Tableau 8 : Origine des données pour l'analyse rétrospective de la conformité de la gestion des CSI à l'AP-HP.	28
Tableau 9 : Critères de jugement de l'analyse rétrospective de la conformité de la gestion des CSI à l'AP-HP.	29
Tableau 10 : Nombre d'études ayant réellement un CSI mis en place.....	31
Tableau 11 : Comparaison du pourcentage d'études ayant le champ CSI renseigné sur Easydore®, et ayant un compte rendu de tripartite justifiant la décision de mettre en place ou non un CSI entre groupe 1 et groupe 2.	34
Tableau 12 : Pourcentage de formulaires d'accord de participation signés.	35
Tableau 13 : Comparaison du pourcentage de formulaires d'accord de participation signés entre groupe 1 et groupe 2.	35
Tableau 14 : Pourcentage d'experts éligibles au CSI.....	36
Tableau 15 : Comparaison du pourcentage d'experts éligibles à participer au CSI entre groupe 1 et groupe 2.	36
Tableau 16 : Comparaison du pourcentage de chartes disponibles entre groupe 1 et groupe 2.	38
Tableau 17 : Comparaison du pourcentage de chartes signées par tous les acteurs entre groupe 1 et groupe 2.	39
Tableau 18 : Pourcentage de CSI organisés dans les temps.	41
Tableau 19 : Comparaison du nombre de réunions réellement faites entre le groupe 1 et le groupe 2.	41
Tableau 20 : Comparaison du pourcentage de réunions organisées dans les temps entre le groupe 1 et le groupe 2.	41
Tableau 21 : Pourcentage de comptes rendus de réunions disponibles.	42
Tableau 22 : Comparaison du pourcentage de comptes rendus de réunions disponibles entre le groupe 1 et le groupe 2.	43
Tableau 23 : Pourcentage de comptes rendus de CSI signés par le président.	43
Tableau 24 : Comparaison du pourcentage de comptes rendus de CSI signés par le président entre le groupe 1 et le groupe 2.....	43
Tableau 25 : Données collectées par le questionnaire.	47
Tableau 26: Taux de réponse au questionnaire selon le poste.	49
Tableau 27 : Nombre moyen de projets avec CSI suivis selon le poste.	49
Tableau 28 : Niveau de connaissance de mode opératoire selon le poste.	50
Tableau 29 : Niveau de clarté du mode opératoire estimé selon le poste.	51

Tableau 30 : Niveau d'utilité du mode opératoire estimé selon le poste.	51
Tableau 31 : Formation au CSI selon le poste.	52
Tableau 32 : Clarté du rôle de chaque service dans la gestion d'un CSI.	53
Tableau 33 : Niveau d'évaluation des différentes ressources mises à disposition selon chaque service.	54
Tableau 34 : Clarté des critères de mise en place d'un CSI définis dans le mode opératoire.	55
Tableau 35 : Outils utilisés par les répondants pour assurer le suivi des réunions CSI.	56
Tableau 36 : Nécessité de mettre en place un outil centralisé pour assurer le suivi des CSI.	57
Tableau 37 : Évaluation globale de la gestion des CSI à l'AP-HP.	57
Tableau 38 : Données collectées pour l'analyse de l'enjeux des CSI à l'AP-HP.	61
Tableau 39 : Critères de jugement pour l'analyse de l'enjeux des CSI à l'AP-HP.	61
Tableau 40 : Nombre d'écarts suite aux réconciliations selon la typologie	69
Tableau 41 : Nombre d'écarts suite aux réconciliations selon le risque	69
Tableau 42 : Nombre d'écarts suite aux réconciliations selon la présence ou non d'un CSI	69
Tableau 43 : Actions entreprises au cours de la recherche selon la typologie	70
Tableau 44 : Actions entreprises au cours de la recherche selon le risque	70
Tableau 45 : Actions entreprises au cours de la recherche selon la présence ou non d'un CSI	70

Annexes

ANNEXE 1 – ORGANIGRAMME DE LA DIRECTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DE L'INNOVATION (DRCI).

Communication DRCI AP-HP – janvier 2023



ANNEXE 2 : MODE OPÉRATOIRE DE 2020 DE LA DRCI DE L'AP-HP SUR LA MISE EN PLACE ET LA GESTION DES CSI

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)	ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS	Réf. : QUA-MOPE-0019 Version : 002 Date d'application : 09/07/2020 Emetteur : Sabrina LEVEAU
	Mise en place et gestion des Comités de Surveillance Indépendant (CSI) par le réfèrent projet du Pôle Promotion de la DRCI	
Rédaction	Validation métier	Approbation Qualité
Yannick VACHER Christine FIGUEROLA Y CORNELLA	Serge BUREAU 09/07/2020 14:16:35	Anne NOAH 09/07/2020 14:53:59

1. Mise en place d'un CSI

1.1. Rôle du CSI

Le CSI est un groupe d'experts indépendant du promoteur et de la recherche étudiée¹. Il analyse les données de sécurité tout au long de la recherche. Il donne des recommandations de sécurité afin de maintenir une balance bénéfice - risque favorable tout au long de la recherche.

1.2. Critères de mise en place d'un CSI² :

- Evaluation d'un médicament* ne disposant pas d'AMM
- Evaluation d'un médicament* avec AMM mais évalué en dehors de son Indication
- Modalités de traitement impliquant des procédures invasives risquées en termes de sécurité
- Données de toxicité graves liées au produit expérimental décrites dans la littérature
- Durée totale de l'étude longue (≥ 5 ans)
- Population cible « fragile » : pédiatrie, psychiatrie, femmes enceintes, personnes âgées
- Maladie avec mise en jeu du pronostic vital
- Etude avec analyse intermédiaire prévue dans le protocole
- Manipulation de données codées en semi levée d'insu (répartition par groupe A, B, C et D)
- Etude dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'un traitement sur la mortalité et le risque de morbidité grave (pathologie cardio-vasculaires, cancers...)

* (ou autres produits de santé : DM classe III implantable avec ou sans marquage CE, médicaments de thérapie innovantes MTI, MTI-PP...)

Dans les cas ci-dessous, la mise en place d'un CSI peut-être contre-productive :

- Durée de l'étude trop courte pour un fonctionnement optimal du CSI
- Médicament connu et bien toléré

La mise en place du CSI doit tenir compte de l'ensemble de ces recommandations. Une discussion avec le porteur du projet et le secteur vigilance est souhaitable, afin de valider l'utilité de la mise en place d'un CSI.

Cas particulier

Dans le cadre de leurs missions, les membres du CSI peuvent demander des analyses statistiques non prévues dans le protocole. Un biostatisticien indépendant du sponsor et des investigateurs de la recherche doit être sollicité.

Le biostatisticien indépendant peut être un employé du sponsor, auquel cas, il doit être indépendant de la recherche étudiée et de son analyse statistique finale.

Il effectuera les analyses statistiques demandées par les membres du CSI. Pour ce faire, il utilisera les données de sécurité transmises qui lui seront transmises par le secteur vigilance.

Les résultats de ces analyses statistiques non prévues et demandées par le CSI leur seront communiqués exclusivement et directement par le biostatisticien indépendant.

Le biostatisticien indépendant ne pourra pas assister à la séance fermée des réunions du CSI, mais il devra être joignable en cas de demande d'information complémentaire concernant ces analyses statistiques.

Le biostatisticien indépendant devra signer un formulaire d'accord de participation avant son intervention dans la recherche.

1.3. Composition du CSI

Les membres du CSI sont sélectionnés par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI en lien avec le porteur du projet.

Trois aspects majeurs doivent être pris en compte lors de la constitution du CSI : composition, qualification et indépendance.

- *Composition*

Le CSI doit être composé des experts ci-dessous :

- 3 cliniciens au minimum experts de la pathologie étudiée et avec une expérience pratique des essais cliniques.
- 1 bioéthique, ou un épidémiologiste, ou un pharmacologue ou un méthodologiste, si pertinent pour la recherche.

- *Qualification*

- leur expertise dans le champ de l'investigation concernée
- leur expérience des essais cliniques
- leur participation à d'autres CSI
- leur disponibilité (privilégier les personnes qui sont sur le territoire français).

- *Indépendance*

- l'absence de conflit d'intérêt (d'ordre financier ou scientifique)
- leur adresse professionnelle : ne doit pas exercer sur le même site que l'investigateur coordonnateur (IC)

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI contactera les experts sélectionnés afin de leur proposer d'être membre du CSI (préférentiellement par email avec le résumé de la recherche et accord de participation contenant un accord de confidentialité). Dès réception de l'accord de confidentialité signé les documents de la recherche pourront être transmis.

2. Réunions du CSI

L'ensemble des réunions (physique ou téléphonique) seront organisés par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI. (CF schéma organisationnel : annexe 1)

2.1. Première réunion

Préambule

Elle doit avoir lieu avant la soumission du projet de recherche aux autorités compétentes afin que les membres du CSI émettent leur avis sur la méthodologie de la recherche, les critères de sélection, les aspects de sécurité (règles d'arrêt, Evénements Indésirables Graves (EIG) d'intérêt particulier à définir ou non, événements indésirables devant faire l'objet d'un suivi particulier, etc...), le déroulement de la recherche (examens réalisés dans le cadre de la recherche dans le cadre du suivi de participant, durée de suivi, les modalités de suivi de la tolérance...).

Exceptionnellement, si le planning de soumission ne permet pas de réunir les membres du CSI à cette période, la réunion devra avoir lieu impérativement avant la première inclusion dans la recherche.

Déroulement

L'ensemble des réunions (physique ou téléphonique) seront organisés par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI

Au moins une semaine avant la date de la réunion, le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI fera parvenir aux membres du CSI l'ordre du jour de la réunion et les documents de la recherche (protocole, NIFC, charte type).

A cette réunion, devront être présents :

- L'ensemble des membres du CSI
- L'investigateur coordonnateur (sa présence est indispensable à la tenue de la réunion)
- Le responsable scientifique
- Les référents projet DRCI-URC (*Chef de projet, CEC, méthodologiste de la recherche...*)
- Le chargé de vigilance du secteur vigilance de la DRCI
- Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI

L'ordre du jour de cette réunion se décline en plusieurs points :

- Rappel des rôles et des missions du CSI par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI
- Présentation de la recherche par l'investigateur coordonnateur et/ou le responsable scientifique.
- Avis des membres du CSI sur les documents de la recherche (principalement sur le protocole)
- Validation de la charte, notamment définir :
 - o Les critères et seuils d'arrêt (« stopping rules »)
 - o Les événements indésirables d'intérêt particulier
 - o Les modalités des réunions et la fréquence
 - o Le choix des variables à extraire de la base vigilance et le cas échéant celles issues de l'eCRF
 - o La fréquence d'envoi des données à transmettre aux membres du CSI
 - o Le président du CSI (élection)

Suite à cette réunion, le compte rendu (CR) et la charte seront rédigés par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI puis envoyés au chargé de vigilance du secteur vigilance de la DRCI pour relecture et validation. Après validation par le secteur vigilance, les documents seront ensuite transmis à l'ensemble des membres du CSI pour relecture et approbation finale.

Le circuit de signature, la diffusion du CR et de la charte seront assurés par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI. Le CR et la charte sera transmis à l'ensemble des participants.

La charte finalisée sera transmise à l'ANSM et au CPP au moment de la soumission initiale du projet ou avant la première inclusion.

2.2. Réunions suivantes

Préambule

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI, doit anticiper la programmation des réunions en fonction de l'avancement de l'étude.

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI, doit informer le secteur vigilance de la date retenue de la réunion. Il convient de programmer la réunion suffisamment en amont, au moins un mois avant, afin que le secteur Vigilance puisse potentiellement procéder à une réconciliation avec la base clinique.

La base sera gelée par le secteur vigilance 2 semaines avant la date prévue de la réunion. Les données de vigilance seront transmises directement aux membres du CSI par le chargé de vigilance et au plus tard 1 semaine avant la réunion.

- Le chargé de vigilance transmettra directement les données de sécurité aux membres du CSI.
- Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI transmettra aux membres du CSI ainsi qu'aux autres participants, l'ordre du jour et les éléments définis dans la charte.
- Le référent projet DRCI-URC doit transmettre au référent projet du Pôle Promotion de la DRCI certaines données spécifiques, demandées par le CSI (*listing des EI, expertises particulières, autres informations complémentaires...*).

Eventuellement, les dates de ces réunions pourront être corrélées avec les dates d'établissement des DSUR/RAS mais en aucun cas la réunion pourra être retardée pour cette raison.

Déroulement

La réunion se déroulera en deux parties : une session ouverte et une session fermée

➤ 1ère partie : session « ouverte »

A cette session, devront participer le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI, le référent projet DRCI-URC, le chargé de vigilance du secteur vigilance de la DRCI ainsi que l'investigateur coordonnateur (IC). *La session ouverte d'une réunion CSI sera reportée en l'absence de l'investigateur coordonnateur.*

Selon la recherche, d'autres intervenants pourront être conviés : statisticien de la recherche, responsable scientifique, etc.... Une présentation de l'état d'avancement du projet sera faite par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI en lien avec le référent projet DRCI-URC (MS réalisées ou en cours, état d'avancement du suivi des patients, état d'avancement des inclusions....).

Avant de clore la session ouverte, le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI veillera à demander aux membres du CSI s'ils ont des remarques ou des questions à poser aux participants. Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI devra rappeler aux membres du CSI de transmettre au référent projet du Pôle Promotion un relevé de recommandations par écrit.

Le compte rendu (CR) des échanges entre les membres du CSI devra rester confidentiel et sera conservé pendant toute la durée de la recherche en cas de demande des autorités réglementaires.

Le chargé de vigilance ainsi que le biostatisticien indépendant devront communiquer un numéro de téléphone aux membres du CSI afin qu'ils puissent les joindre au cours de la session fermée.

A l'issue de cette session il serait souhaitable de définir la date de la prochaine réunion du CSI.

Un compte rendu de la session ouverte même succinct sera rédigé par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI a minima afin de formaliser la tenue de la réunion ainsi que la présence ou l'absence des parties prenantes.

➤ 2ème partie : session « fermée »

A cette session, seuls les membres du CSI y participent. Ils analyseront les données de vigilance qui leur ont été transmises par mail par le chargé de vigilance. A la demande du CSI, le biostatisticien indépendant et le référent vigilance pourront intervenir de façon ponctuelle.

A l'issue de la séance fermée, le président du CSI transmet au référent projet du Pôle Promotion de la DRCI, les recommandations du CSI.

Le promoteur doit impérativement et très rapidement communiquer une réponse formelle à l'avis du CSI.

2.3. Fréquence des réunions

Elle est définie par les membres du CSI dans la charte et devra être respectée tout au long de la recherche. Si aucun nouvel EIG n'est survenu depuis la dernière réunion du CSI, dans le mois qui précède, le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI devra demander un état d'avancement du monitoring à l'URC afin de confirmer qu'aucun EIG n'a été constaté sur les sites investigateurs. La réunion pourra être ainsi reportée, néanmoins, à l'appréciation du référent projet du Pôle Promotion de la DRCI, un mail sera envoyé ou une réunion téléphonique organisée afin d'informer les membres du CSI sur l'état d'avancement de la recherche.

3. Validation des recommandations particulières du CSI

Les cas d'arrêt prématuré du traitement expérimental, de suspension temporaire ou définitive de la recherche ou des inclusions, de demande de levée d'insu global demandées par les membres du CSI, devront être validés par le responsable du pôle promotion de la DRCI en accord avec le secteur Vigilance avant toute mise en application.

Un tableau de suivi des recommandations du CSI (actions retenues ou non) sera instauré par le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI. Les réponses et relances en cas d'absence de réponse y figureront.

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI informera par écrit les membres du CSI des décisions prises et de la façon dont il les mettra en application le cas échéant.

4. Interlocuteurs du CSI

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI et le chargé de vigilance sont les seuls interlocuteurs des membres du CSI. Ils centralisent l'ensemble des données nécessaires à la préparation de la réunion.

En aucun cas, l'équipe investigatrice ou les équipes opérationnelles dépendantes du promoteur ne pourront interagir directement avec les membres du CSI.

5. Données transmises au CSI par le promoteur

Le référent projet du Pôle Promotion de la DRCI transmet les données relatives à l'état d'avancement de la recherche :

- Protocole version en vigueur (initial, amendements),
- RCP ou BI des Médicaments expérimentaux, Notice d'utilisation des Dispositifs Médicaux Expérimentaux,
- Etat d'avancement de la recherche: nombre de centres ouverts, courbe d'inclusion, nombre de sortie d'essai (prématurée, perdu de vue...), arrêt de traitement,
- Les modifications substantielles.

Le chargé de vigilance, transmet directement aux membres du CSI les données relatives à la sécurité :

- En amont de la 1ère réunion : description des données pouvant être extraites des logiciels de données de vigilance (cf. Annexe 2),
- En amont des réunions suivantes : Les données de vigilance telles que définies lors de la 1ère réunion.

A la demande du CSI, le biostatisticien/méthodologiste de la recherche transmet les rapports d'analyses statistiques intermédiaires sous format crypté.

NB : ces données de vigilance extraites des logiciels de données de vigilance ne pourront pas être dénaturées (ex. : masquer le groupe expérimental ou l'administration du produit expérimental dans le descriptif des EIG pour des recherches en ouvert).

6. Confidentialité

Tous documents, données ou informations transmises concernant la recherche sont confidentiels et ne doivent pas être diffusés par les membres du CSI (cf. formulaire accord de participation).

7. Conservation et archivage des documents

Tous les documents en rapport avec le CSI sont conservés par le promoteur puis archivés selon la réglementation en vigueur après la fin de la recherche.

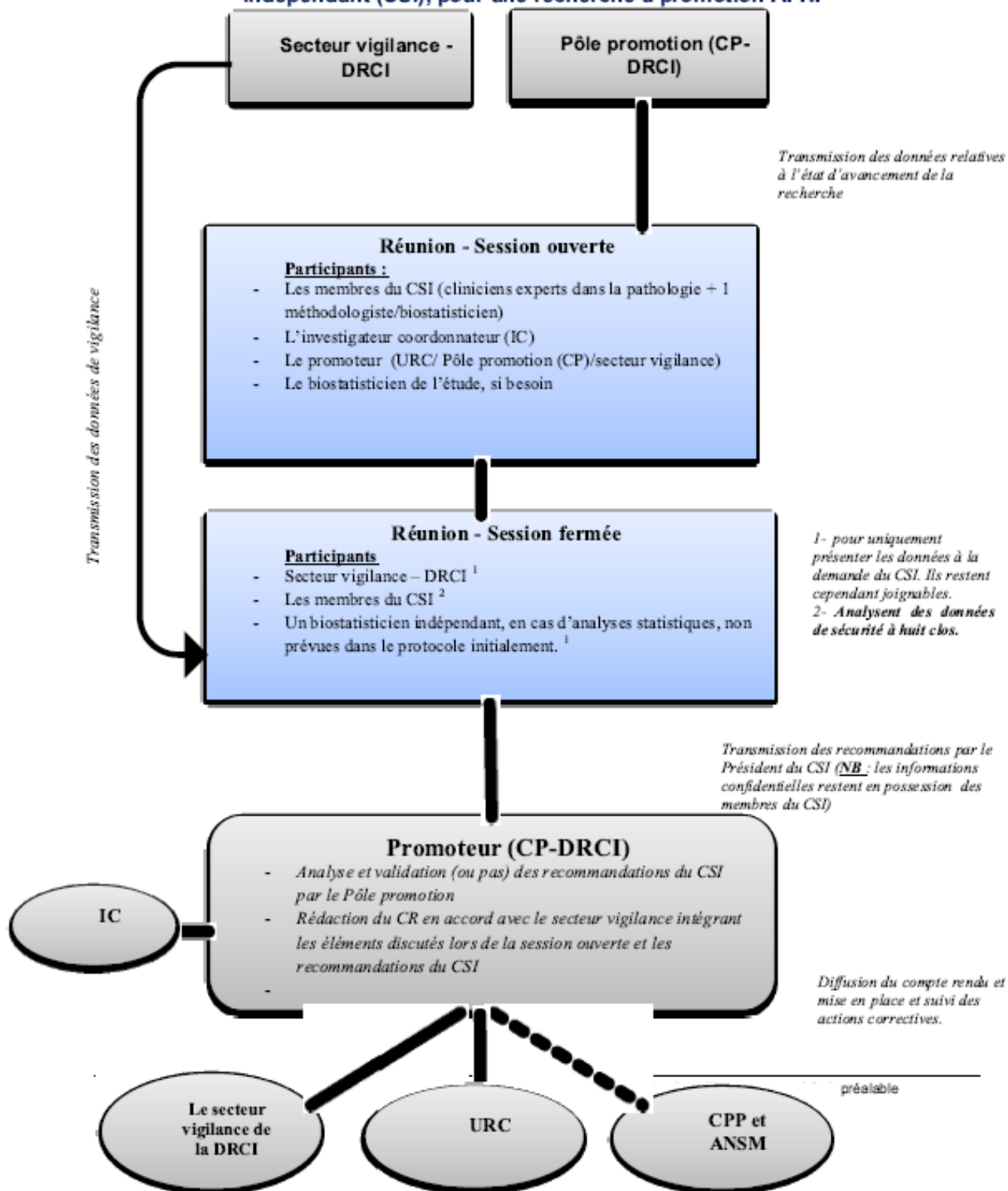
Le compte rendu des échanges confidentiels entre les membres du CSI durant la session fermée devra être restitué au promoteur à la fin de la recherche, pour archivage.

¹ Dans le cas où les experts sont des personnels du promoteur, ils ne devront en aucun cas participer à la recherche étudiée (investigateur, responsable scientifique...).

² Selon des recommandations de l'EMA et la FDA

Annexe 1 :

Schéma organisationnel du déroulement de la réunion du Comité de Surveillance Indépendant (CSI), pour une recherche à promotion APHP



Questionnaire sur la gestion des comités de surveillance indépendants (CSI) à la DRCI de l'AP-HP

Quelques questions vous sont posées concernant les modalités de gestion des comités de surveillance indépendants (CSI), la qualité des outils existants et les potentielles pistes d'amélioration.

Objectif : évaluer la conformité réglementaire de la gestion des CSI à l'AP-HP, la compréhension des documents qualité et des circuits, la qualité des outils à votre disposition et proposer des pistes d'amélioration.

Destinataires : chef-fes de projet, CEC, responsables/responsables adjoints de la Promotion, Vigilance et URC de la DRCI de l'AP-HP.

Les réponses à ce questionnaire sont anonymes et vos données personnelles ne sont pas collectées.

Durée estimée : 10 minutes environ

Obligatoire

1. Quel est votre poste ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Chef-fe de projet Promotion
- ☐ Chef-fe de projet Vigilance
- ☐ Chef-fe de projet / CEC URC
- ☐ ARC (je réponds pour le compte d'un CP ou CEC URC)
- ☐ Responsable/Responsable adjoint-e : promotion/vigilance/URC
- ☐ Je ne suis pas chef-fe de projet, CEC, ARC ou responsable

2. Environ combien de projets avec CSI suivez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Aucun
- ☐ Entre 1 et 3
- ☐ Entre 4 et 7
- ☐ Entre 8 et 11
- ☐ Plus de 12

3. 3. Savez-vous qu'il existe un mode opératoire de 2020 relatif à la gestion des CSI ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui et j'en ai pris connaissance *Passer à la question 5*
☐ Oui mais je n'en ai pas pris connaissance *Passer à la question 4*
☐ Non *Passer à la question 7*

4. 3.1 Pourquoi n'avez-vous pas pris connaissance de ce mode opératoire ?

Passer à la question 7

5. 3.2. Selon vous, ce mode opératoire est-il : *

Une seule réponse possible.

- ☐ Clair
☐ Moyennement clair
☐ Peu clair
☐ Ne se prononce pas

6. 3.3. Est-ce que le mode opératoire de 2020 vous aide dans la gestion des CSI ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui, beaucoup
☐ Oui, un peu
☐ Non
☐ Ne se prononce pas

7. 4. Avez-vous été formé-e à la préparation et à la participation à un CSI ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
☐ Non
☐ Ne se prononce pas

8. 5. Le rôle de chaque service dans la gestion des CSI (toutes étapes confondues) est-il clair pour vous ? *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui, complètement	Partiellement	Non	Ne se prononce pas
Promotion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vigilance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
URC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. 6. Si les rôles sont partiellement ou pas clairs : pourriez-vous préciser les rôles ou étapes concernés ?

10. 7. Comment évaluez-vous les ressources suivantes ? *

Une seule réponse possible par ligne.

	Satisfaisant	Moyennement satisfaisant	Insatisfaisant	Ne se prononce pas
Mode opératoire de 2020	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Charte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Modèle de Power Point	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Modèle de compte-rendu de réunion CSI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. 8. Comment ces ressources (MOP, charte, PPT et CR) pourraient-elles être améliorées ?

12. 9. Les critères définis dans le mode opératoire 2020 pour décider de la mise en place d'un CSI sont-ils suffisamment clairs / précis ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui *Passer à la question 14*
- ☐ Moyennement
- ☐ Non
- ☐ Ne se prononce pas *Passer à la question 14*

13. 9.1. Comment ces critères de mise en place d'un CSI pourraient-ils être améliorés / précisés ?

14. 10. Savez-vous qu'il existe des champs dédiés aux CSI dans Easydore ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
- ☐ Non *Passer à la question 18*

15. 10.1. Utilisez-vous ces champs dédiés aux CSI dans Easydore ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui, très régulièrement *Passer à la question 17*
- ☐ Oui, quelquefois
- ☐ Non

16. 10.2. Si vous ne les utilisez pas ou pas systématiquement, pourquoi ?

17. 10.3. Comment ces champs pourraient-ils être améliorés ?

18. 11. En l'absence d'outil centralisé pour le suivi des réunions de CSI, quel outil avez-vous mis en place (excel, calendrier Outlook, individuel ou partagé.....) ?

19. 12. Pensez-vous qu'un outil électronique centralisé pour le suivi des réunions de CSI soit nécessaire ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui *Passer à la question 21*
- ☐ Non *Passer à la question 20*
- ☐ Ne se prononce pas *Passer à la question 23*

20. 12.1 Si non, pourquoi?

21. 12.1. Si oui, pensez-vous que Easydore soit l'outil le plus adapté pour le suivi des réunions de CSI ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui Passer à la question 23
☐ Non Passer à la question 22
☐ Ne se prononce pas Passer à la question 23

22. 12.2 Si non, pourquoi ? Auriez-vous un autre outil à proposer ?

23. 13. Globalement, comment évaluez-vous la gestion (préparation, organisation, déroulé, suivi) des CSI à l'APHP ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Satisfaisante
☐ Moyennement satisfaisante
☐ Insatisfaisante
☐ Ne se prononce pas

24. 14. Avez-vous des pistes d'amélioration à suggérer pour la gestion des CSI ?

Merci pour votre participation ! Vos réponses nous aideront à améliorer la gestion des CSI à la DRCI de l'AP-HP.

ANNEXE 4 : RECOMMANDATIONS

Convergence du mode opératoire avec les recommandations de l'EMA et la FDA

Recommandation 1 - Nous recommandons de mieux lister dans le mode opératoire toutes les responsabilités qui incombent aux CSI : suivi de la sécurité des sujets, de l'efficacité de la stratégie expérimentale, du bon déroulement de la recherche, de l'intégrité scientifique.

Recommandation 2 - Nous recommandons de reprendre davantage de critères de mise en place de CSI émis par la FDA, souvent plus précis que ceux de l'EMA. Nous proposons également, au vu des spécificités des études de phase précoce, de produire des critères de mise en place de CSI particuliers pour ces essais.

Recommandation 3 - Nous recommandons, compte tenu de l'importance de la fonction de président de CSI, que celui-ci ait déjà participé, en tant qu'expert ou investigateur coordonnateur, à un tel comité.

Recommandation 4 - Nous recommandons de définir clairement, dans le mode opératoire, la charte et le formulaire de participation, ce qui constitue un lien et un conflit d'intérêt. Nous proposons que l'expert liste dans son formulaire de participation ses éventuels liens d'intérêts, pour que le promoteur décide ensuite de la suite à donner : acceptation, complément d'information, mesures mitigatives ou refus. Enfin, nous pensons que cette déclaration de lien d'intérêt doit persister tout au long de la recherche. En début de chaque réunion de CSI, le chef de projet Promotion devrait inviter les experts à indiquer s'ils ont de nouveaux liens d'intérêt à déclarer.

Recommandation 5 - Nous recommandons de faire un groupe de travail entre méthodologistes, statisticiens, vigilants et chefs de projet Promotion pour décider s'il convient de présenter les données ouvertes ou semi-ouvertes de la recherche aux experts. De même, nous pensons que des garanties d'indépendance devraient être précisées dans la charte pour les vigilants et statisticiens employés par l'AP-HP et impliqués dans la préparation des données de sécurité et d'efficacité.

Formation du personnel de la DRCI impliqué dans la gestion des CSI

Recommandation 6 - Nous recommandons que la DRCI anime plusieurs fois par an des formations à destination des chefs de projet, CEC et statisticiens impliqués dans les CSI. Nous pensons qu'une session tous profils confondus permettrait de présenter ce qu'est un CSI, la réglementation, le calendrier, les ressources documentaires, les responsabilités de chacun et de partager des cas pratiques. Ensuite, les différents services (Promotion, Vigilance et URC) seraient invités à animer des formations plus approfondies sur leurs propres missions.

Constitution de référents CSI dans les services de la DRCI

Recommandation 7 - Nous recommandons de désigner un ou plusieurs référents CSI dans chaque service de la DRCI (Promotion, Vigilance et URC). Ces référents seraient les points de contact locaux pour toute question relative aux CSI et pourraient se concerter pour mettre en œuvre toute évolution des procédures. Ils animeraient également les formations approfondies à mettre en place dans chaque service.

Constitution d'un outil unique centralisé pour la gestion des CSI

Recommandation 8 – Nous recommandons qu'un outil unique centralisé pour la gestion des CSI soit constitué. Celui-ci permettrait d'avoir rapidement accès aux données principales des CSI (mise en place, noms des experts, date des réunions, périodicité, informations à transmettre aux experts) et d'alerter les chefs de projet et CEC chaque fois qu'une réunion est à mettre en place, quelle que soit la périodicité choisie (temps, nombre d'inclusion, nombre d'EIG ou cumul de plusieurs modalités). Il pourrait aussi proposer un calendrier avec tous les CSI passés et à venir, afin de mieux répartir les CSI dans le temps. Cet outil pourrait être Easydore®, CleanWeb ou un outil tiers, pourvu qu'une section dédiée soit consacrée aux CSI.

Recommandation 9 – A défaut d'un outil unique centralisé, nous recommandons que le champ "CSI" d'Easydore® soit complété sur la base d'une case oui/non plutôt que d'un champ libre, comme c'est le cas actuellement, qui n'est qu'aux 2/3 rempli.

Amélioration du mode opératoire

Recommandation 10 – Nous recommandons de fournir, en annexe du mode opératoire, un diagramme listant les responsabilités de chaque service (Promotion, Vigilance et URC), les documents à transmettre, le circuit et les délais à respecter.

Recommandation 11 – Nous recommandons d'apporter quelques précisions dans le mode opératoire : sur les 3 experts minimum à réunir, tous doivent-ils être cliniciens ? Un CSI est-il valide s'il comprend 2 cliniciens et un biostatisticien ? Son président doit-il forcément être clinicien ?

Amélioration des modèles types (charte, compte-rendu, PowerPoint)

Recommandation 12 – Nous recommandons que le modèle de compte-rendu de réunion tripartite liste les différents critères de mise en place d'un CSI et invite le rédacteur à cocher oui ou non à chacun de ces critères.

Recommandation 13 – Nous recommandons de mettre au point un compte-rendu de réunion spécifique aux CSI, avec un modèle pour la session ouverte, à destination du chef de projet Promotion, et un modèle pour la session fermée, à compléter par le président du comité.

Recommandation 14 – Nous recommandons de mettre en place un modèle de PowerPoint propre aux réunions de suivi des CSI, et non uniquement pour celle de mise en place.

Recommandation 15 – Nous recommandons que les modèles de PowerPoint et de compte-rendu soient traduits en anglais. Aujourd’hui, seule la charte l’est.

Autres pistes d’amélioration

Recommandation 16 – Nous recommandons que la mise en place des réunions de CSI (doodle, mail et relance) soit confiée au secrétariat du Pôle Promotion, comme c’est par exemple le cas pour l’organisation des réunions de lancement des Programme hospitalier de recherche clinique. Cette tâche sollicite en effet aujourd’hui beaucoup d’effort aux chefs de projet Promotion.

Recommandation 17 – Nous recommandons de faire signer la charte, les compte-rendu et les formulaires de participation par la plateforme DocuSign. DocuSign est un logiciel en ligne permettant de signer rapidement, et de manière sécurisée, un document, d’en suivre le circuit et de relancer les signataires. Il dispense les acteurs de mettre en place un circuit papier long et coûteux, et parfois infructueux. Il permet enfin de disposer, à la signature, d’un original, contre une copie scannée comme c’est aujourd’hui majoritairement le cas pour les comptes rendus et les formulaires.

Recommandation 18 – Nous recommandons de constituer une base de données d’experts participant à un CSI et souhaitant être conviés à d’autres CSI. Ces experts seraient classés par domaine d’expertise et lieu d’affectation afin de trouver facilement un candidat adéquat à une recherche, en particulier pour les maladies rares.

Recommandation 19 – Nous recommandons de rappeler aux chefs de projet du Pôle Promotion l’importance de conserver et de mettre à disposition les différents documents des CSI (charte, compte-rendu, PowerPoint, etc.) afin de garantir la traçabilité de la recherche et préparer une nouvelle inspection de l’ANSM, qui devrait avoir lieu prochainement.

Recommandation 20 – Nous recommandons de dédommager financièrement les experts des CSI pour leur participation aux comités. Ce dédommagement pourrait prendre deux formes : le paiement d’honoraires d’expertise aux intéressés ou l’envoi d’une contribution à leurs services. Cela permettrait d’améliorer l’attractivité des CSI gérés par l’AP-HP et la disponibilité des experts.

Enjeux des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) vis à vis des recherches promues par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)

RÉSUMÉ

Devant l'augmentation du nombre d'essais cliniques dans des populations à risque où la survenue d'évènements morbides majeurs, voire la mortalité, est le critère de jugement principal, la sollicitation des Comités de Surveillance Indépendants (CSI) est croissante. Ces comités consultatifs constitués d'experts indépendants de la recherche sont chargés par le promoteur de surveiller périodiquement la sécurité, l'efficacité et le bien-fondé de l'essai ainsi que de garantir son intégrité scientifique.

Cette thèse s'est intéressée dans un premier temps à la gestion des CSI à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) et dans un second temps à l'impact de ces comités sur la vigilance des recherches et sur la surveillance des participants inclus dans les essais cliniques.

Une analyse rétrospective de la conformité de la gestion des CSI vis à vis du mode opératoire de l'AP-HP et une analyse prospective des différents aspects des ressources documentaires mises à disposition à l'AP-HP ont été réalisées. A cela s'ajoute une analyse des paramètres de vigilance. Ainsi, cette thèse fait un état des lieux des pratiques des différents acteurs Promotion, Vigilance et Unités de Recherche Clinique (URC).

L'analyse des données met en évidence de nombreux dysfonctionnements dans la gestion des CSI à l'AP-HP. En effet, il existe des difficultés de traçabilité des documents et les ressources internes mises à disposition pour les différents acteurs ne sont pas considérées comme satisfaisantes. De plus, un besoin important de formation à ces CSI se fait également ressentir. Par ailleurs, le délai moyen de notification des effets indésirables graves à la vigilance par les investigateurs dépasse largement le délai réglementaire, auquel s'ajoute le délai important de réponse aux demandes d'informations complémentaires du secteur vigilance par les URC.

En conclusion, des dysfonctionnements importants dans le suivi des recherches ont été mis en évidence, pouvant impacter les données de vigilance mises à disposition des membres du CSI, nécessaires lors des réunions du comité, à l'évaluation de la recherche et à la surveillance des participants inclus dans les essais cliniques.

Mots-clés : essais cliniques, Comités de Surveillance Indépendants, évènements indésirables graves, vigilance, sécurité

Date Safety Monitoring Board (DSMB) issues related to research promoted by Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP).

ABSTRACT

With the increasing number of clinical trials in at-risk populations where the occurrence of major morbid events, or even mortality, is the primary endpoint, the demand for Data Safety Monitoring Board (DSMB) is growing.

These DSMB, made up of independent research experts, are tasked by the sponsor, to monitor periodically the safety, the efficacy and appropriateness of the trial, as well as ensuring its scientific integrity.

This thesis initially focused on the management of DSMB at the "Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) of the Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)", and secondly in the impact of these committees on research vigilance and on the monitoring of participants included in clinical trials.

A retrospective analysis of the compliance of DSMB management with AP-HP operating procedures, and a prospective analysis of the various aspects of the documentary resources made available to AP-HP have been carried out. An analysis of vigilance parameters was also achieved too. This thesis provides an overview of the practices of the various players involved in Promotion, Safety department and Clinical Research Units (CRU).

Analysis of the data reveals numerous dysfunctions in the management of DSMB at AP-HP. Indeed, we observe difficulties in document traceability, with many documents missing or incomplete. The internal resources made available to the various players are not considered satisfactory, and there is also a significant need for training in DSMB. In addition, the average time taken by investigators to report serious adverse events (SAE) to the Safety Department far exceeds the regulatory timeframe, and there is also a significant delay in the response to requests for additional information from the Safety Department by the CRU.

In conclusion, significant dysfunctions in the monitoring of research have been highlighted, which could impact the vigilance data made available to DSMB members, which are required for committee meetings, research evaluation and monitoring of participants in clinical trials.

Keywords : clinical trials, Data Safety Monitoring Board, serious adverse events, vigilance, safety