

# LA CLOTURE D'UN ESSAI CLINIQUE

**DU Chef de Projet en Recherche Clinique**  
**13/02/2015**

Laurence Lecomte  
URC/CIC Necker - Cochin

# Sommaire

- Définition
- Objectifs
- Les bonnes pratiques cliniques
- Déroulement
- Préparation de la visite
- La visite sur site
- Après la visite
- Rappel sur la base de données

# Rappel

Il y a 4 types de visites :

- Visite de sélection
- Visite de mise en place
- Visite de monitoring
- Visite de cloture de l'essai



# définition

# Visite de cloture : définition

La fermeture du centre intervient :

- Les inclusions sont terminées
- Le suivi des personnes participant à la recherche est terminé
  - ✓ Conformément au protocole
  - ✓ Ou de façon prématurée selon la décision notifiée par le promoteur

# Visite de Clôture d'une étude

- La visite finale intervient une fois que :
  - Tous les sujets recrutés par le centre ont terminés l'essai
  - La base de données est gelée
- Elle a lieu dans tous les centres qui ont été ouverts et qui ont reçu du matériel/produit qu'ils aient ou non inclus des patients
  - Sur place
  - Par courrier
- Cette visite met un terme à la participation du centre à l'essai

# Visite de cloture / fin prématurée

- Arrêt de participation d'un centre
  - Absence d'inclusion ou trop faible recrutement
  - Non respect du protocole, des BPC, voire fraude

# Visite de cloture : fin prématurée

- Sur demande du comité de surveillance
  - Si des éléments indiquent qu'il y a un risque accru dans l'un des 2 bras de l'essai
- Du fait du promoteur
  - Effet secondaires graves majeurs
  - Inefficacité du traitement évidente (suite aux résultats obtenus lors d'analyse intermédiaire)





# Les BPC

# Check liste de clôture (BPC)

- Modification substantielle du protocole et /ou note d'information :
  - Documenter les révisions
  - Prouver l'adéquation entre la version des doc mis à jour et le déroulement de la recherche (tableau des suivi de MS et des version en vigueur)
  - Attestation d'assurance
  - Date de début de l'étude
  - Information des inv de la fin de la recherche/arrêt prématurée

# Check liste de clôture (BPC)

- Avis du CPP pour toutes les MS
- Autorisation ANSM
  - Ou à défaut une autorisation express
  - La preuve de l'envoi à l'ANSM suivi d'un délai de 35 jours

# Check liste de clôture (BPC)

- CV des investigateurs et collaborateurs impliqués dans la recherche
  - Evaluer les compétence et l'aptitude des IP à diriger et à surveiller la recherche
- Formulaire de délégation de fonction :
  - Document de recueil des signatures de toutes les personnes participant à la recherche
  - Signature de l'IP (qui délègue ses fonctions)
  - Permet de vérifier que les visites ont été faites et les données recueillies par des personnes autorisées

# Check liste de clôture (BPC)

- Procédure de levée d'insu et description de l'attribution des traitements aux personnes et système permettant la randomisation
  - Levée de l'insu ( qui et comment)
- Documentation de la notification des EIG au promoteur par l'IP
- Rapport de visite de MEP
  - Procédure et modalités pratiques de déroulement de la recherche

# Check liste de clôture (BPC)

- Calendrier des visites
- Liste complète des patients inclus (avec correspondance avec le N° identifiant)
  - Permet de ne pas inclure 2 fois le même patient
  - Pour audit et inspection
  - Confidentiel

# Check liste de clôture (BPC)

- Liste des personnes sélectionnées dans la recherche,
  - ayant données leur CE,
  - ayant déjà eu un 1<sup>er</sup> examen dans le cadre de la recherche, mais pas encore inclus dans la recherche

# Check liste de clôture (BPC)

- Formulaire d'information et de recueil du consentement
  - Information libre et éclairé
  - Avant le début de la recherche
  - Daté et signé par la personne se prêtant à la recherche
- Documents sources
  - Prouve l'existence du patient
  - Permet de vérifier l'exactitude des données de l'e-CRF
  - Inclure les documents originaux liés à la recherche



# Check liste de clôture (BPC)

- CRFs complétés datés et signés
- Attester que l'inv confirme les données recueillies et transmises au promoteur
- Queries/ requêtes → à documenter
- Correction → à documenter

# Check liste de clôture (BPC)

- Documentation sur la gestion des UTs
  - Vérifier l'ensemble des ordonnances prescrites
  - Documentation de la destruction des traitements non utilisés
- Document récapitulatif par personne se prêtant à la recherche (biologie)
  - Les différents résultats avec date et heure des prélèvement et celle de l'analyse
  - Les résultats des échantillons de contrôle
- Document de l'ensemble des résultats pour un type d'analyse données (biologie)
  - document réalisé par un biologiste

# Check liste de clôture (BPC)

- Valeurs ou bornes des valeurs de référence des analyses de laboratoire ou des tests et examens prévus dans le protocole
  - Documenter les valeurs
- Document de gestion des échantillons biologiques prélevés
  - Connaître l'identification et la localisation des échantillons biologiques conservés si des dosages/analyses ont besoin d'être refait

# Check liste de clôture (BPC)

- Communications (autres que les visites faites sur le lieu de la recherche)
  - Lettres
  - CR de réunions
  - CR téléphonique
  - Mail
  - télécopie
- Documenter tout contact pertinent concernant :
  - la gestion et la conduite de la recherche,
  - Les déviations au protocoles
  - Les EIG

# Check liste de clôture (BPC)

- Rapport final
  - Dans un délai d'un an après la fin de la recherche
  - Établi et signé
  - Par le promoteur et l'inv coordonnateur
  - Information à tous les inv ayant participé à la recherche

# Check liste de clôture (BPC)

- Brochure investigateur et mise à jour : documenter le fait que les nouvelles informations pertinentes concernant le(s) produit(s) expérimental(aux) sont fournies au fur et à mesure
- Modification substantielles/ modification des documents suivants :
  - Protocole (page de signature)
  - Note d'information et consentement
  - Supports susceptibles d'être utilisés en vue du recrutement des personnes
  - Autres support de recueil de données



# Objectifs d'une visite de clôture

# Visite de Clôture : Objectifs

- Valider les dernières données (CRF, consentement, EIG, perdu de vue, finalisation des listes des patients inclus, queries,...)
- Gestion des traitements et retour
- Inventaire du matériel de l'essai et mise à jour des documents réglementaire



# Visite de Clôture : Objectifs

- Rappel des obligations de l'investigateur :
  - Archivage (généralement 15 ans)
  - Audit et Inspection
- Pour le promoteur :
  - Archivage
  - Envoi des courriers de fin d'étude adressés à chaque centre participant (directeur de l'établissement, pharmacie, services techniques et investigateur principal)
  - Audit et inspection
- Règles de publication



# Préparation de la visite

# Visite de Clôture: Avant la visite

- De préférence, une fois le gel de base réalisée :
  - Prendre RDV avec l'IP du centre
  - Prendre RDV avec la pharmacie du centre
  - Confirmer par courrier à l'IP /pharmacie (date, horaire, disponibilité de l'investigateur à la fin de la visite)

# Visite de clôture : avant la visite

- Préparation de la visite :
  - Prévoir boîtes d'archive, scotch, étiquettes...
  - Documents réglementaire pour la mise à jour du classeur investigateur et pharmacie (voir dernier rapport de monitoring)
  - Les enveloppes scellées (promoteur et investigateur)
  - Une copie des courriers de RDV de clôture (IP et pharmacie)

# Visite de clôture : avant la visite

- Liste des Patients anonymisés (patients analysables, sortie d'étude, retrait de CE..)
- Listes des **EIG** ( en conformité avec la PV)
- Liste des dates des précédentes visites (mettre à jour le calendrier des visites ou monitoring log)
- Le rapport de clôture

# Visite de clôture : courrier investigateur

- Objectif : Visite de clôture
- Nom de l'étude
- Date de la dernière inclusion et de la dernière visite du dernier patient de votre centre
- Dat et heure de la visite de clôture
- Mettre à disposition :
  - Classeur investigateur
  - Liste des patients inclus/liste des patient éligibles
  - Condition d'archivage à anticiper
  - Imprimer la correspondance de l'étude

# Visite de Clôture :courrier Pharmacie

- Ojectif : Visite de clôture
- Nom de l'étude
- Date de la dernière inclusion et de la dernière visite du dernier patient de votre centre
- Dat et heure de la visite de clôture
- Mettre à disposition :
  - Classeur pharmacie
  - Coffrets des traitements
  - Condition d'archivage à anticiper
  - Imprimer la correspondance

# Visite de clôture : avant la visite

- Préparation de la visite
    - Imprimer et emporter :
      - Le dernier rapport de monitoring
      - Le dernier état d'avancement du monitoring sur le centre
      - Les queries du centre concerné
      - La liste de tous les EIG du centre concerné (suivi terminé)
- Rq: comparer le tableau ainsi créer avec l'ensemble des EIG du pôle PV



# Visite de clôture : avant la clôture

- Préparation de la visite
  - Préparer pour emporter
    - Les enveloppes scellées (Promoteur et investigateur)
    - Une copie du courrier de rendez-vous (Ip et pharmacie)
    - Documents réglementaires manquants (en fonction du dernier rapport de monitoring)

# Visite de clôture : avant la visite

- Préparation de la visite
  - Préparer pour emporter :
    - Le calendrier des visites à jour
    - Le modèle de rapport de clôture



# Déroulement de votre visite

# Visite de Clôture : déroulement

- Mise à jour par l'ARC du classeur investigateur :
  - Les différentes version du protocoles
  - Les différentes version des CE
  - Les documents réglementaires (CPP, ANSM, assurance, CNIL/CCTIRS, clinicaltrials)
  - La correspondance

# Visite de clôture : déroulement

Récupérer les documents à archiver par le Promoteur :

- les consentements (sous enveloppes scellées signées par l'IP du centre
- Les CRFs des patients inclus
- Les CRFs et les consentements vierges
- Tout document et matériel de l'étude
  - Si le promoteur ne les archives pas, ils sont détruits
  - Matériel récupéré, consigné sur un bordereau et signés par les 2 parties



# Sur site

# Visite de clôture : sur site

- Chez l'investigateur
  - Mettre à jour le classeur Investigateur (courrier promoteur de clôture, doc réglementaire)
  - Vérifier le nbre de CRF par rapport au nbre d'inclus, le nbre de pages et classer les queries dans les CRF
  - Vérifier que tous les prélèvements biologiques et le matériel correspondant ont été récupérés le cas échéant
  - le consentements vierges

# Visite de clôture : sur site

- Chez l'investigateur
  - Vérifier la bonne documentations de EIG (fait nouveau ou suivi)
  - Récupérer les CRF vierges et les enveloppes de décodage,
  - Le matériel de l'étude
    - Rq : si le promoteur n'archive pas les docs vierges, ils sont détruit sur site



# Visite de clôture : sur site

- Chez l'investigateur :
  - Ranger les documents de l'essai dans des cartons ou boîtes d'archive
  - Coller une étiquette
    - Rq: durée d'archivage de 15 ans généralement (en fonction de la recherche (BPC))



# Visite de clôture : sur site

L'ARC rencontre l'investigateur afin de :

- lui faire sceller et signer l'enveloppe des consentements pour le promoteur,
- lui faire signer l'étiquette des boîtes d'archivage,
- lui faire signer la liste des patients présélectionnés/inclus et le calendrier des visites de monitoring
- lui rappeler que les documents concernant l'étude doivent être conservés au moins 15 ans
- lui rappeler la possibilité d'un audit et/ou d'une inspection.

# Visite de clôture : sur site

## Étiquette

- **CONSERVATION DES DOCUMENTS ESSENTIELS SUR SITE INVESTIGATEUR**
- **PROMOTEUR :**
- **« TITRE ABREGÉ »**
- « code »
- « Titre complet »
- **Boîte n° \_\_\_\_ / \_\_\_\_**
- Liste des documents archivés Versions (n° et date)
- .....
- .....
- **Cette étude a débuté en .....**et terminé en ..... (année X)
- **Ne pas détruire avant .....** (année X + 15)
- Nom, date et signature de l'attaché de recherche clinique ayant préparé cette boîte :
- Nom, date et signature de l'investigateur principal du site :

# Visite de clôture : durée d'archivage

- RNI : à déterminer dans le protocole
- 15 ans pour étude médicament/DM/HPS
- 40 ans si médicament/DM incorporant produit dérivé du sang
- 30 ans pour produits sanguins labiles, organes, tissus, thérapie cellulaire
- 10 ans cosmétiques

# Visite de clôture : sur site

- A la pharmacie
  - Mettre à jour le classeur Pharmacie du centre (courrier, rdv de clôture, doc réglementaire...)
  - Récupérer les formulaire de comptabilité des traitement,

# Visite de clôture : après la visite

- L'Arc, après sa visite , adresse un courrier de fermeture du centre  
→ A archiver
- Le chef de projet envoie les courriers officiels de clôture de la recherche :
  - Aux directeurs des hôpitaux
  - Aux pharmaciens
  - Au CPP
  - A l'ANSM

# Visite de clôture : après la visite

## Courrier à l'investigateur

**Etude** : XXXX

**Objet** : Clôture de votre site pour l'essai

Monsieur,

Je vous remercie pour votre participation à l'essai cité en objet dont le promoteur est l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Nous avons pu procéder à la clôture de votre site à la suite de la réception en date du jj/mm/aa des éléments attendus.

Je vous saurai gré de bien vouloir archiver ce courrier avec le reste des documents relatifs à l'essai pré-cité. Je vous rappelle que tous les documents de l'essai doivent rester archivés au sein de votre établissement pour une durée de 15 ans, conformément à la législation en vigueur.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire sur cet essai. Nous serions également à vos côtés si nécessaire en cas d'audit ou d'inspection.

Je vous prie de recevoir, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

# Visite de clôture : après la visite

- Courrier au coordonateur :
  - Rapport final (en collaboration avec le statisticien)
  - A adresser au Promoteur (copie l'URC)
  - Puis transmission à l'ANSM et au CPP
- dans un délai d'un an après la dernière visite du dernier patient de l'étude





# Cas particulier : Clôture par courrier

- Centre inactif (aucune inclusion)
  - Clôture par courrier
- Recherche non interventionnelle



# Visite de clôture : Rapport final

- Rapport final
  - Nom du promoteur
  - Dénomination des Médicaments expérimentaux
  - Dénomination Substances actives
  - Titre complet de la recherche
  - IPs
  - Publication
  - Durée de la recherche
  - Objectifs
  - Méthodologie de la recherche
  - Nbre de patients prévus/analysables



# Visite de clôture : Rapport final

- Pathologie étudiée et critère d'inclusion/non inclusion
- Médicaments expérimentaux
- Durée du traitement
- Critère d'évaluation
- Analyse statistique
- Résumé/conclusion de la recherche
- Date du rapport
- N° EudraCT
- Date de transmission du rapport
- Signature de l'inv. Coord.

# Publication

- Gel de la base par le data management
  - Queries au ARC
- Transmission de la base au statisticien
  - Queries au ARC
- Réunion(s) ou blind-review avec le coordonnateur, les statisticiens (méthodologiste) et l'URC (personnes impliquées dans l'étude , responsable de l'URC)
  - Plan d'analyse

# Blind review

- Réunion de revue des données : c'est la mise en commun de toutes les information de l'essai
- Elle a lieu quand toutes les données de l'étude sont recueillies, saisies et validées
- Protagonistes : Data Manager, Chef de Projets (+/- ARC), Statisticien, Investigateur coordonnateur

# Objectifs

- Revoir les conditions de réalisation de l'étude
- Spécifier les déviations définies dans le protocole
- Vérifier les paramètres d'efficacité
- Déterminer les population d'analyse
- Revoir le plan d'analyse statistique

Des requêtes peuvent encore être émises suite à cette réunion

# Gel de la base

- Tous les CRF sont saisis
- Toutes les corrections sont intégrées
- Monitoring terminé
- Contrôle de cohérences : pas d'anomalies
- Codification validée
- Contrôle qualité effectué
- Consolidation avec la PV
- Réunion de Blind-Review réalisée
- Plan d'analyse statistique validé

## Gel de la base (2)

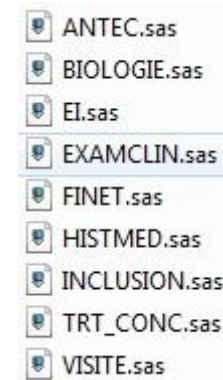
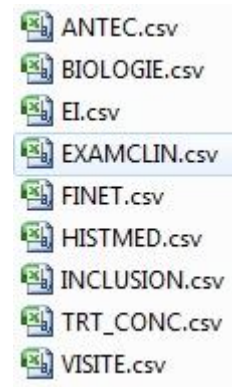
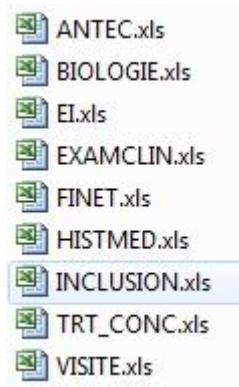
- Verrouillage informatique par le Data Manager:
  - Les données ne sont pas modifiables (accessibles en lecture seule)

DEMONSTRATION		Référence :	Visite :	PATIENT	
		01-001-A-B	VISITE1	Visite de suivi	
Interrogatoire du patient		Examen clinique	Bilan biologique	Bilan biologique (suite)	
=> Date du prélèvement :		01/08/2011			
=> Hémoglobine (g/dL) :				30	
=> Hématocrite (%) :				158	
=> VGM ( $\mu\text{m}^3$ ) :				100	



# Transfert

- Les fichiers de la base de données et la documentation sont transférés au statisticien pour analyse :
  - Protection par un mot de passe
  - Format des fichiers (SAS, Excel, CSV...)



# Conseil

- Importance du monitoring
  - Classeur à jours (CV, formulaire de délégation de fonctions, calendrier des visites)
  - Liste de patients faites au fur et à mesures
  - Suivi des EIG
  - Queries des data en cours d'étude
  - Rapport de contact (traçabilité en cas d'audit ou d'inspection)

→ Gain de temps à la fin de l'étude