

Année 2012

Thèse n°1993

# THÈSE

pour le

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

**Mention :** Sciences, Technologie, Santé

**Spécialité :** Santé Publique

**Option :** Épidémiologie

**Présentée et soutenue publiquement**

Le 17 décembre 2012

Par

**Mina HANNA**, Docteur en médecine

Né le 26 juillet 1977 à Alexandrie

### **Indicateurs de qualité des essais cliniques dans les pays du sud : consensus et étude de faisabilité dans les essais de l'ANRS**

**Directeur de thèse :** Prof. Geneviève CHENE

#### **Membres du Jury**

M. Xavier ANGLARET, DR Inserm, Bordeaux, France

Président

Mme. Muriel VRAY, CR Institut Pasteur, Paris, France

Rapporteur

M. Philippe MSELLATI, DR IRD, Montpellier, France

Rapporteur

M. François DABIS, Professeur, Bordeaux, France

Membre

Mme. Brigitte BAZIN, Inserm-ANRS, Paris, France

Membre

Mme. Geneviève CHENE, Professeur, Bordeaux, France

Directeur de Thèse

*À mon père*

*À mon épouse Dina et mon petit Cyril*

# REMERCIEMENTS

---

Je tiens d'abord à remercier la Prof **Geneviève CHENE** qui m'a dirigé tout au long de cette thèse pour sa patience, sa rigueur, sa gentillesse, son encadrement serein et bienveillant.

Je remercie également les Dr **Brigitte BAZIN** et Dr **Xavier ANGLARET** qui m'ont offert toutes les facilités, tant sur le plan scientifique que sur le plan personnel pour que je puisse réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

J'adresse l'expression de ma gratitude au Prof **Jean-François DELFRAISSY** directeur de l'**Inserm-ANRS** pour avoir accepté de financer ce projet et l'**équipe PED**, Dr **Claire REKACEWIZC** et Dr **Géraldine COLIN** qui m'ont consacré du temps et m'ont fait partager leur expérience.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance au Prof **Rachid SALMI**, Directeur de l'**ISPED**, pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont permis d'enrichir ce travail.

Je remercie les Dr **Muriel VRAY** et Dr **Philippe MSELLATI** de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de faire le déplacement à Bordeaux à l'occasion de la soutenance. Qu'ils soient assurés de mon plus grand respect.

Je remercie le Prof **François DABIS** pour sa présence dans le jury de thèse et son encadrement au sein de l'**équipe VIH-Afrique** de l'Unité INSERM 897.

Je remercie également le Prof **Hervé FLEURY** pour son encadrement et sa présence dans le comité de thèse.

Mes remerciements s'adressent aux membres du groupe **Quali-PED de l'AC12** : **Albert MINGA**, **Jérôme Le Carrou**, **Jean-Marc MBEN**, **Gabrièle LABORDE-BALEN**, **Assane DIOUF**, **Maryvonne MAYNART**, **Paulin FAO**, **Hugues TRAORE**, **Laurence BORAND**, **Rita Raafat GAD**, **Aline MUNIER** et **Omar OKASHA** avec qui j'ai passé des moments passionnants d'apprentissage et de collaboration.

Je tiens également à remercier les invités qui ont participé aux réunions Quali-PED : Mme **Eva GIESEN**, coordinatrice du Réseau Inserm Qualité (RIQ), Dr **Garry ASLANYAN**, coordinateur du groupe ESSENCE de l'OMS et Mme **Caroline BOUYSSOU**, responsable assurance qualité du CMG-EC de l'Inserm U897.

Mes remerciements s'adressent aussi, à l'ensemble des **Coordonnateurs, Investigateurs, médecins, chercheurs et personnels des sites ANRS** au **Burkina Faso, Cameroun, Cambodge, Côte d'Ivoire, Égypte** et **Sénégal** qui m'ont accueilli avec beaucoup d'amitié, d'enthousiasme et de professionnalisme, qui m'ont consacré du temps et m'ont fait partager leur grande expérience.

J'adresse également l'expression de ma gratitude au Prof **Roger SALAMON** et tous les professeurs et personnel de l'**ISPED** et de l'**Unité Inserm 897** auprès de qui j'ai bénéficié de la qualité d'enseignement et d'un excellent encadrement. Qu'ils veuillent recevoir mes amitiés sincères.

Merci enfin à tous mes amis et collègues qui m'ont accompagné dans cette thèse, parmi eux, **Christine DANEL, Clément PIMOUGUET, Cécile SOMMEN, Hapsatou TOURE, Élise ARRIVE, Delphine GABILLARD, Joanna ORNE-GLIEMANN, Éric OUATTARA, Raoul MOH, Sophie DATTEZ** et **Elodie VERNOUX**.

# RESUME

---

Depuis 1994, l'ANRS mène en tant que promoteur des études cliniques dans les pays à ressources limitées. Ces études sur le Sida et les hépatites virales sont principalement menées dans les huit sites de l'agence en Afrique Subsaharienne, au Moyen Orient, en Asie du Sud-Est et en Amérique Latine. Les chercheurs dans les pays à ressources limitées font face à deux problématiques majeures : (i) les règles des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) n'intègrent pas leurs particularités fonctionnelles et culturelles ; et (ii) aucun outil n'existe dans la littérature pour évaluer l'adhésion des études cliniques à ces règles.

Les objectifs de cette thèse sont premièrement d'identifier les particularités des études cliniques menées dans les pays à ressources limitées et développer par consensus des Indicateurs de Qualité (IQ) adaptés à leur contexte. Ensuite, d'appliquer ces IQ à des études cliniques menées dans les sites ANRS pour évaluer leur faisabilité et leur pertinence.

Les IQ proposés ont couvert essentiellement huit processus : (i) rédaction du protocole et demande des autorisations ; (ii) inclusion et suivi des participants ; (iii) monitoring des sites ; (iv) gestion du médicament ; (v) examens biologiques ; (vi) gestion de l'archivage ; (vii) gestion de la base informatique ; (viii) clôture des sites cliniques. Le recueil des données a été réalisé dans neuf essais cliniques (2137 patients inclus) dans les six pays partenaires. Parmi les 58 IQ prédéfinis, 45 IQ ont été faisables et pertinents.

Cette démarche originale a permis la mobilisation des acteurs des recherches financées par l'ANRS dans les pays à ressources limitées autour d'une véritable démarche qualité. Les résultats des IQ recueillis dans le cadre de ce programme ont montré que pour les notions essentielles les essais de l'ANRS sont conformes aux références BPC, ICH, et CIOMS.

Le maintien et le suivi de cette démarche permettra à l'ANRS de veiller en permanence sur la qualité et la fiabilité des données des études et garantira la transparence des procédures et la sécurité des participants.

# *Abréviations*

---

**AC** Action coordonnée

**AMM** Autorisation de Mise sur le Marché

**ART** Antiretroviral Therapy

**ANRS** Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

**BI** Boehringer Ingelheim

**BPC** Bonnes Pratiques Cliniques

**BPF** Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** Bonne Pratiques du Laboratoire

**CD4** Cluster de Differentiation 4

**CDC** United States Centers for Disease Control and Prevention

**CE** Comité d’Ethique

**CIOMS** Council for International Organizations of Medical Sciences

**CMG** Centres de Méthodologies et de Gestion

**CPP** Comité de Protection des Personnes

**CRF** Case Report File

**EDCTP** European and Developing Countries Clinical Trials Partnership

**EIG** Evènements Indésirables Graves

**EMA** European Medicines Agency

**FDA** Food and Drug Administration

**GBD** Gestionnaire de Base de Données

**ICH** International Conference on Harmonization

**IQ** Indicateur de Qualité

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé

**POS** Procédures Opératoires Standardisées

**PTME** Prévention de la Transmission Mère Enfant

**VIH** Virus de l’Immunodéficience Humaine

# *Productions scientifiques*

---

## **Article accepté à Clinical Trials**

Hanna M, Minga A, Fao P, Borand L, Diouf D, Mben JM, Gad RR, Anglaret X, Bazin B, Chêne G. Development of a checklist of quality indicators for clinical trials in resource-limited countries: the French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS) experience.

## **Article soumis à Plos ONE**

Hanna M, Borand L, Fao P, Minga A, Mben JM, Diouf D, Gad RR, Anglaret X, Bazin B, Chêne G. Performance indicators of clinical trials in developing countries: a pilot study, ANRS 12175

## **Communications orales**

Hanna M, Minga A, Fao P, Borand L, Diouf D, Mben JM, Gad RR, Anglaret X, Bazin B, Chêne G. French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis [ANRS] initiative on Good Clinical Practices in resource-limited countries: development of Quality Indicators. 6<sup>th</sup> EDCTP Forum: Strengthening Research Partnerships for Better Health and Sustainable Development, Addis Ababa 09 - 12 Octobre 2011, Ethiopia.

Hanna M, Minga A, Fao P, Borand L, Diouf D, Mben JM, Gad RR, Meda N, Anglaret X, Bazin B. Indicateurs de qualité des essais cliniques menés dans le réseau français des centres cliniques ANRS et dans les sites en Afrique et en Asie. 8<sup>e</sup> Séminaire Scientifique ANRS, Paris les 04-05 mai 2009, France

## **Communication affichée**

Hanna M, Anglaret X, Minga A, Fao P, Borand L, Diouf A, Mben JM, GAD RR, Chêne G, Bazin B. Indicateurs de qualité des essais cliniques menés sur les sites de l'ANRS en Afrique et en Asie. « 5e Conférence Francophone VIH/SIDA », Casablanca du 28 au 31 Mars 2010, Maroc.

# *TABLE DES MATIERES*

---

<b>I. INTRODUCTION GÉNÉRALE ET OBJECTIFS.....</b>	<b>1</b>
<b>II. TRAVAIL PERSONNEL.....</b>	<b>6</b>
<b>III. DÉVELOPPEMENT DES INDICATEURS DE QUALITÉ .....</b>	<b>8</b>
A. INTRODUCTION.....	8
B. POINTS MÉTHODOLOGIQUES .....	9
C. PRINCIPAUX RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	11
D. ARTICLE .....	12
<b>IV. APPLICATION DES INDICATEURS DE QUALITÉ AUX ESSAIS     CLINIQUES DANS LES SITES ANRS.....</b>	<b>50</b>
A. INTRODUCTION.....	50
B. POINTS MÉTHODOLOGIQUES .....	50
C. PRINCIPAUX RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	51
D. ARTICLE .....	53
<b>V. DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>82</b>
A. LES AUTORISATIONS DU PROTOCOLE DE LA RECHERCHE .....	82
B. LE CONSENTEMENT LIBRE, EXPRESSE ET ÉCLAIRÉ .....	84
C. LA DÉCLARATION DES EIG AU PROMOTEUR .....	88
D. LA GESTION INFORMATIQUE DE LA BASE DES DONNÉES.....	89
E. LA GESTION DU MÉDICAMENT.....	91
F. LA GESTION DES EXAMENS BIOLOGIQUES.....	92
<b>VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>96</b>
<b>VII. RÉFÉRENCES.....</b>	<b>101</b>
<b>VIII. ANNEXES.....</b>	<b>109</b>
ANNEXE 1 : PROCÉDURE DE RECUEIL ET DES IQ DANS LES ÉTUDES CLINIQUES ANRS DANS LES PED.....	109
ANNEXE 2 : CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS D'UNE ÉTUDE CLINIQUE ANRS DANS LES PED.....	163





## **I. Introduction générale et objectifs**

L'organisation et la conduite des essais cliniques ont beaucoup évolué au cours des 10 à 15 dernières années. Dans les pays industrialisés, les directives et les lois sont régulièrement actualisées et standardisées pour mieux encadrer la recherche. Cependant, très peu de pays à ressources faibles ou moyennes possèdent des législations adéquates relatives à la recherche. Pourtant, le nombre des études cliniques menés par des promoteurs institutionnels et privés dans les pays à ressources limités est en hausse suivant un phénomène de globalisation qui s'applique à toutes les activités humaines. Cette globalisation soulève pour l'avenir de la recherche un ensemble de questions scientifiques, organisationnelles, économiques, politiques, culturelles et éthiques. Les réponses que pourront y apporter les chercheurs, les institutions et les populations seront déterminantes pour augmenter l'impact sur la santé des populations que les résultats de ces recherches pourront avoir [1].

Dans les pays à ressources limitées, plusieurs types d'études cliniques sont menées [2] : (i) des études pré- ou post-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) concernant des maladies spécifiques, comme la bilharziose ou le paludisme ; (ii) des études concernant des produits déjà évalués dans les pays développés qui doit être complétée par des études en pays en développement (PED) pour adapter les stratégies de traitement aux conditions locales ou évaluer le rapport bénéfice/risque dans un contexte différent, comme pour les traitements antirétroviraux et anticancéreux, chez les adultes ou les enfants ; (iii) les études sur des maladies ubiquitaires qui peuvent être largement menées chez des patients naïfs de tout traitement sur des effectifs importants avec un coût moindre.

Dans les données du rapport publié par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2010 concernant les études cliniques soumises dans les dossiers de demande d'AMM, le nombre de patients inclus hors les pays industrialisés a doublé entre 2005 et 2009 [3].

L'EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership) créée en 2003, compte en 2008, plus de 26 pays africains partenaires. En cinq années d'existence, elle a financé avec un budget cumulé de 150 Million d'euros, 74 projets de recherche dont 40 essais cliniques principalement sur le VIH, les hépatites virales, la tuberculose et le paludisme [4].

En France, 25% du budget de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) est consacré aux études cliniques menés dans les PED, principalement dans les huit sites de l'agence : quatre en Afrique Sub-Saharienne (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal) ; un au Moyen Orient (Égypte) ; deux en Asie du Sud-Est (Cambodge et Vietnam) ; et un en Amérique Latine (Brésil) [5].

Indépendamment de sa localisation géographique, une étude clinique doit suivre certains principes éthiques universels et respecter les règles de bonnes pratiques cliniques (la déclaration d'Helsinki, les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains CIOMS, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme ICH) [6-11]. L'évaluation de la performance de ces essais thérapeutiques, évoquée dans l'énoncé CONSORT, réclame une transparence de l'information afin de pouvoir juger la fiabilité et la pertinence des résultats [12]. Cependant, certains points de procédures pourraient être adaptés pour tenir compte des réalités des pays à ressources limitées [2, 13].

Des efforts d'harmonisation sont engagés par les organismes et les promoteurs internationaux afin de veiller sur la sécurité des participants et garantir la crédibilité des résultats, quelle que soit la localisation du déroulement de la recherche.

En 1964, l'Association Médicale Mondiale, déjà auteur du Code International Médical a adopté la déclaration d'Helsinki nommée « Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ». Depuis sa version initiale, la déclaration a été amendée à huit reprises, dont la dernière en 2008 [7]. Cette déclaration s'adresse à la

conscience de chaque médecin et annonce des principes éthiques universels pour la protection des participants aux études cliniques [14]. Elle a fortement incité et influencé le développement et le contenu des documents réglementaires nationaux et internationaux.

En 1990, les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques des Etats-Unis, de l'Union Européenne et du Japon ont créé la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) dans le but de définir les normes à appliquer pour la recherche du médicament. L'ICH est une initiative tripartite regroupant 17 pays à revenus élevés, représentant 15 % de la population mondiale. Les pays non-membres de l'ICH ont le droit d'assister à certaines de ses sessions et de ses conférences, mais ne participent pas aux prises de décision. On estime donc que les intérêts d'environ 85 % de la population mondiale ne sont pas directement représentés dans ce processus d'harmonisation [15]. La ligne de conduite sur les BPC, «Guideline For Good Clinical Practice E6 (R1) » éditée en 1996 par ICH, a été adoptée par les agences réglementaires des pays membres [6]. Cependant, aucun traité n'a été édité pour exposer l'adaptation de ses règles aux particularités du contexte des pays à ressources limitées [16].

En 1993, le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) a élaboré en partenariat avec l'OMS les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains [8]. Ces lignes ont abordé d'une manière explicite les obligations éthiques liées aux études cliniques menées par les promoteurs extérieurs dans un pays hôte à ressources limitées, notamment ceux du comité d'éthique, du consentement éclairé, de la notice d'information, de la confidentialité et des populations vulnérables.

Depuis 2002, l'ANRS mène une réflexion approfondie sur son rôle de promoteur pour maîtriser la qualité des recherches qu'elle finance et a formalisé une démarche qualité au sein

du réseau français des centres investigateurs. Cette réflexion a conduit à constituer un groupe de travail au sein de l'action coordonnée n°5 (animation scientifique et évaluation des essais cliniques sur le VIH) pour identifier des indicateurs pertinents pour apprécier les performances des centres cliniques participant aux essais cliniques de l'ANRS. Cette démarche, classique dans le cadre des essais de l'industrie pharmaceutique, est originale dans le cadre des essais promus par des agences publiques et rejoint celle déjà menée par les AIDS Clinical Trials Group (ACTG) aux USA [17].

En parallèle, l'ANRS a élaboré deux documents en 2002 avec ses partenaires des pays en développement: la « Charte d'Ethique de la Recherche dans les Pays en Développement », et le questionnaire éthique lié à cette charte. La charte énonce les principes et les engagements qui s'imposent dans tous les champs de recherches nord-sud menées sur l'homme soutenues par l'ANRS. Le questionnaire éthique a pour but de « transmettre à l'agence les modalités pratiques que le chercheur compte adopter dans sa recherche pour la mise en œuvre des principes de la charte ». Ce questionnaire doit être joint à chaque protocole soumis à l'agence pour financement et concernant une étude en pays en développement. Il est expertisé par la commission d'appel d'offre au même titre que le reste du protocole [10].

De nombreuses organisations internationales, comme la Food and Drug Administration américaine (FDA), et l'European Medicines Agency (EMA), effectuent des inspections réguliers de leurs centres d'investigation dans le monde entier [18]. En 2009, les audits de la FDA s'élèvent à 458 études cliniques dont 119 (26%) étaient à l'extérieur des États-Unis [19]. La stratégie de l'EMA, publiée en février 2009, renforce la surveillance des essais cliniques, en particulier ceux menés dans les pays à ressources limitées. Toutefois, le groupe de travail constitué à cette fin ne comporte aucun partenaire représentant de ces pays. Seuls les pays candidats et ceux ayant des accords de reconnaissance mutuelle peuvent être invités en tant qu'observateurs sans prendre part à aucun processus décisionnel [20].

Dans ce contexte, les chercheurs dans les pays à ressources limitées font face à deux problématiques majeures : (i) les règles des BPC n'intègrent pas leurs particularités fonctionnelles et culturelles ; et (ii) aucun outil n'existe dans la littérature pour évaluer l'adhésion des études cliniques à ces règles.

L'hypothèse générale qui sous-tend l'ensemble de notre travail de thèse est que si le respect des BPC et de la qualité sont exigibles partout, certains aspects propres aux pays à ressources limitées doivent être pris en compte pour mesurer de manière adéquate les performances des centres cliniques et des organisations menant les essais cliniques.

A notre connaissance, une telle « démarche qualité » n'a jamais été formellement réalisée dans le domaine de la recherche médicale dans les pays à ressources limitées.

Les travaux réalisés dans cette thèse s'articulent autour de deux étapes : la première identifie les particularités des études cliniques menées dans les pays à ressources limitées et développe des Indicateurs de Qualité (IQ) adaptés à leur contexte (article 1). Au cours de la deuxième étape, nous avons appliqué ces IQ à des études cliniques menées dans six sites ANRS en Afrique et en Asie (article 2) pour préparer l'intégration de cet outil dans une démarche qualité formalisée de routine.

## **II. Travail personnel**

L'hypothèse développée dans cette thèse a été initialement proposée dans un protocole que nous avons soumis à l'ANRS dans le cadre des appels d'offre de l'agence et a été accepté sous la référence ANRS 12175.

Les échanges avec les membres du groupe de travail et les déplacements que j'ai effectués sur les sites ANRS m'ont appris que l'implémentation de la qualité ne s'effectue pas uniquement par des procédures obligatoires, mais plutôt à travers un dialogue dans lequel j'ai beaucoup écouté, appris et alimenté la discussion vers le bon sens de chacun.

Au-delà de la coordination du groupe pour accomplir les objectifs du protocole ANRS 12175, j'ai également identifié et formalisé les méthodes pour le développement des indicateurs. Puis, j'ai coordonné les visites sur site permettant de recueillir les données et enfin, j'ai fait les analyses statistiques nécessaires au 2<sup>ème</sup> article.





### **III. Développement des Indicateurs de Qualité**

#### **A. Introduction**

Depuis 1994, l'ANRS mène en tant que promoteur des études cliniques dans les PED. Ces études sur le Sida et les hépatites virales sont principalement menées dans les huit sites de l'agence en Afrique Subsaharienne (Burkina Faso, Cameroun, Cote d'Ivoire, Sénégal), au Moyen Orient (Égypte), en Asie du Sud-Est (Cambodge, Vietnam) et en Amérique Latine (Brésil). Chaque site ANRS est composée d'une équipe sud rattachée à une structure de recherche locale et une équipe nord rattachée à un Centre de Méthodologie et de Gestion (CMG) français (unité Inserm ou Institut Pasteur ou Institut de Recherche pour le Développement). La répartition des tâches entre les équipes nord et sud est variable en fonction des profils des chercheurs et des techniciens attachés à chaque composante. Cette collaboration scientifique rentre dans le cadre d'un transfert de compétence scientifique et organisationnelle et une véritable collaboration institutionnelle. Ces sites ont mis en place des essais qui ont produit des avancées majeurs en termes de la prise en charge des adultes et des enfants [21, 22], la Prévention de la Transmission Mère-Enfant (PTME) [23] ou la prévention de la transmission sexuelle [24].

La recherche clinique dans les PED est d'une grande complexité, tant scientifique qu'éthique. Les règles éthiques et les recommandations de bonnes pratiques sont maintenant nombreuses et plutôt claires. Cependant, il n'existe pas d'indicateurs pour mesurer le respect de ces règles dans le contexte des PED. Par ailleurs, pour certaines règles de bonnes pratiques, se pose la question de leur valeur et de leur applicabilité dans des contextes très différents de ceux dans lequel elles ont été le plus souvent édictées. Pour garantir et rendre transparente la pratique des essais thérapeutiques, l'élaboration des indicateurs de qualité adaptés aux contextes locaux est devenue une nécessité. Ces IQ visent à calculer une valeur quantitative ou

qualitative capable de mesurer un écart entre un résultat obtenu et un objectif préalable défini en matière de qualité.

Notre démarche de construction a réuni la revue de la littérature des recommandations internationales, et les avis des experts dans une méthode de consensus structurée pour développer une liste d'IQ opérationnelle ainsi que leur définition de conformité et leur mode de calcul. Dans cet article, nous développons les étapes et les définitions des indicateurs formulés.

## **B. Points méthodologiques**

Un programme préliminaire a été présenté dans la réunion annuelle des coordinateurs des huit sites ANRS (AC12) et un appel à participation a été lancé. Six sites ont participé et ont nommé un représentant pour participer aux réunions du groupe de travail (Burkina Faso, Cameroun, Cambodge, Côte d'Ivoire, Egypte et Sénégal). Les deux autres sites n'avaient pas d'essai clinique en cours (Brésil et Vietnam).

Un groupe de travail a été créé avec un représentant par site ANRS ; chaque site a nommé son représentant à condition qu'il soit impliqué dans les essais cliniques menés sur le site, qu'il ait une formation sur les BPC et qu'il réside dans le pays hôte de la recherche.

Dans la première table ronde, en mai 2008, les six représentants des sites, le coordinateur du groupe et le représentant de l'ANRS se sont réunis pour la première fois. L'objectif de se réunir autour d'une démarche collective et mutuelle a été exposé. Le groupe a décidé (i) d'inclure tous les processus d'un essai clinique dans le périmètre d'action (de la rédaction du protocole jusqu'à la restitution des résultats) ; (ii) d'identifier les particularités des PED en terme d'application des BPC ; et (iii) de développer des indicateurs de qualité, formuler leur définition de conformité et mode de calcul d'une manière adaptée au contexte.

Quatre textes principaux ont été identifiés comme le corpus de référentiel principal des Indicateurs Qualité : (i) Bonnes Pratiques Cliniques : Ligne directrice de l'International Conference on Harmonization (ICH) E6: Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées (1996) [6]; (ii) CIOMS, International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (2002) [8]; (iii) Déclaration d'Helsinki (Octobre 2004) [7]; (iv) la charte d'éthique de l'ANRS (2008) [10]. Afin de structurer les échanges dans le groupe de travail, nous avons adopté une méthode de consensus formalisée par une variante de la technique du groupe nominal [25]. Cette méthode, créée en 1971 par Delbecq et Van de Ven a été utilisée pour le développement des directives et des indicateurs en santé [26-28]. En raison des distances importantes entre les pays de résidence des membres du groupe de travail, nous avons utilisé la visioconférence et les échanges par email pour compléter les réunions en face à face. Ces outils technologiques ne figurent pas classiquement parmi les échanges classiques à utiliser dans la méthode du groupe nominal.

Deux réunions de consensus ont eu lieu la première en présentiel à Paris et la deuxième en visioconférence. En premier temps, le groupe a identifié les critères et objectifs de qualité sur un processus type d'étude clinique. Le schéma du processus type proposé dans cet article a été adapté depuis celui proposé par le Metrics Champion Consortium [29]. Ensuite nous avons étudié une par une chaque proposition d'indicateur. Pour chaque processus, un ou plusieurs indicateurs ont été proposés. Pour chaque indicateur, une fiche technique a été développée. Cette fiche contenait l'intitulé de l'indicateur, le mode de calcul, les définitions de conformité et le professionnel de recherche responsable du processus évalué. Chaque participant exposait ses idées. Les idées étaient discutées dans un débat organisé en face à face puis par mail puis par visioconférence, ce qui a permis un délai d'échange pour établir le consensus. Les discussions étaient organisées par un coordinateur qui avait le rôle de veiller à ce que tous les

points de vue ait été traités, calculait le score relatif à chaque proposition et maintenait ceux dont le consensus est atteint.

### **C. Principaux résultats et discussion**

À la fin des réunions de travail, 58 IQ ont été proposés pour huit processus : (i) rédaction du protocole et demande des autorisations ; (ii) inclusion et suivi des participants ; (iii) monitoring des sites ; (iv) gestion du médicament ; (v) examens biologiques ; (vi) gestion de l'archivage ; (vii) gestion de la base informatique ; (viii) clôture des sites cliniques. Le consensus a été atteint sur 41 parmi eux et les 17 autres indicateurs sont restés dans la zone d'indécision. L'absence d'indicateur de référence pour la plupart des processus a fait que, pour certains parmi eux, plusieurs propositions d'indicateurs avaient été retenues pour passer la phase d'évaluation sur le terrain.

La construction des indicateurs était faite dans une étape indépendante de celle du recueil. Notre démarche n'a pas été exhaustive pour l'ensemble des processus, mais a visé à focaliser sur les points les plus susceptibles d'influer la qualité d'une étude clinique et de se traduire par un impact bénéfique et substantiel. Après le recueil des données, les indicateurs seront révisés pour affiner leurs définitions de conformités, intégrer les particularités vis-à-vis les populations vulnérables et compléter le consensus non atteint pour certain processus dans cette étape.

## D. Article

L'article suivant a été accepté par le journal « Clinical Trials » en date du 19/11/2012.

**CLINICAL  
TRIALS**

**Development of a checklist of quality indicators for clinical trials  
in resource-limited countries: The French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS) experience**

Journal:	<i>Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials</i>
Manuscript ID:	CT-12-0022.R2
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	18-Nov-2012
Complete List of Authors:	Hanna, Mina; INSERM,ISPED, Centre Inserm U897-Epidemiologie-Biostatistique Minga, Albert; Programme PACCI, Fao, Paulin; Centre Muraz, Borand, Laurence; Institut Pasteur in Cambodia, Diouf, Assane; Fann CHNU, Mben, Jean-Marc; Hôpital Central de Yaoundé, Gad, Rita; Faculty of Medicine, Ain Shams University, Anglaret, Xavier; INSERM,ISPED, Centre Inserm U897-Epidemiologie-Biostatistique Bazin, Brigitte; French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS), Chene, Genevieve; INSERM,ISPED, Centre Inserm U897-Epidemiologie-Biostatistique; Centre d'Investigation Clinique-Epidemiologie Clinique (CIC-EC), CHU Bordeaux
Keywords:	Quality Indicators, Good Clinical Practices, Ethics, Clinical Trials, Resource-limited countries

**Development of a checklist of quality indicators for clinical trials  
in resource-limited countries: The French National Agency for Research on AIDS and  
viral hepatitis (ANRS) experience**

**Authors:**

Mina HANNA, INSERM, ISPED, Centre Inserm U897- Epidemiologie-Biostatistique, F-33000  
Bordeaux, France

Albert MINGA, PACCI program, Abidjan, Côte d'Ivoire

Paulin FAO, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

Laurence BORAND, Institut Pasteur in Cambodia, Phnom Penh, Cambodia

Assane DIOUF, Fann CHNU, Dakar, Senegal

Jean-Marc MBEN, Central Hospital of Yaoundé, Yaoundé, Cameroun

Rita R. GAD, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt

Xavier ANGLARET, INSERM, ISPED, Centre Inserm U897- Epidemiologie-Biostatistique, F-33000  
Bordeaux, France

Brigitte BAZIN, French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS), Paris,  
France

Geneviève CHENE, , INSERM, ISPED, Centre Inserm U897- Epidemiologie-Biostatistique & Centre  
d'investigation Clinique-Epidemiologie Clinique (CIC-EC)7, CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux,  
France

And the [Quali-PED] ANRS 12175 study group

**Funding:**

This research was funded through a grant obtained from the French National Agency for  
Research on AIDS and viral hepatitis [ANRS 12175]

**Acknowledgment:**

The authors wish to acknowledge the support from the ANRS site coordinators:

Cambodia: Pr Françoise Barré-Sinoussi and Dr Saphonn Vonthanak

Burkina Faso: Pr Philippe Van-de-Perre and Dr Nicolas Meda

Côte d'Ivoire: Dr Xavier Anglaret and Pr Thérèse N'Dri Yoman

Senegal: Pr Pierre Marie Girard and Dr Ibra Ndoeye

Cameroun: Pr Eric Delaporte and Pr Sinata Koulla-Shiro

Egypt: Dr Arnaud Fontanet and Pr Mostafa Mohammed

The authors are very grateful to reviewers and editors for very valuable comments and suggestions  
that helped to improve the manuscript.

## **Abstract**

**Background:** Since 1994, the French Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) has funded research sites in resource-limited countries. These sites implement research on Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection and Hepatitis C. In parallel, international regulations and recommendations for clinical trials have evolved and proliferated. However, little guidance exists on how these should be interpreted and applied within academic trials and in the context of resource-limited countries. After developing a specific Ethical Charter for research in developing countries in 2002, ANRS developed a set of quality indicators as a monitoring tool for assessing compliance to international guidelines.

**Purpose:** We describe here the development process, quality indicators adopted, and areas for improvement.

**Methods:** In 2008, a group of experts was convened that included a researcher representing each ANRS site (Cote d'Ivoire, Senegal, Cameroun, Burkina Faso, Egypt and Cambodia). Our structuring interaction development process combined evidence and expert opinion in two nominal group meetings to identify: (i) clinical trial processes involved; (ii) issues specific to resource-limited countries in terms of Good Clinical Practice (GCP) and the application of ethical recommendations, (iii) check-lists of quality indicators adapted to clinical trials conducted in resource-limited countries.

**Results:** The trial process reviewed and proposed for resource-limited countries was mostly similar to the one produced in wealthier countries. The scheme generated by our work group added two further processes: “Drug Management” and “Biological investigations”. Specific issues regarding trial management in resource-limited countries were therefore described for eight trial steps (i) protocol conception and seeking authorizations; (ii) participant enrollment and follow-up; (iii) site monitoring; (iv) drug management; (v) biological investigations; (vi)

record management; (vii) data management; (viii) site close out. A total of 58 indicators were identified with at least one indicator for each trial process.

**Limitations:** Some trial activities require further consideration, i.e., in the case of vulnerable participants (children, pregnant women). Proposed indicators are the result of expert consensus and reflect their experience in the HIV field. Relevance to existing trials and extrapolation to other fields must be assessed.

**Conclusions:** This innovative program allowed ANRS sites located in resource-limited countries to share their GCP implementation experiences in order to build a list of relevant indicators for clinical trials. The next step is to collect data from ongoing HIV and hepatitis C trials in these settings and will assess the relevance of these indicators to document current quality of performance among trials in resource-limited settings.

**Key words:** Quality Indicators, Good Clinical Practices, Ethics, Clinical Trials, Resource-limited countries



## **Introduction**

Disease management clinical trials are critically important to improve health outcomes, especially in resource-limited countries. Nevertheless, clinical trial capacity remains limited in the southern hemisphere, especially in terms of sites able to lead research and tailor trials to their specific needs.

Since 1994, the French Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) has supported sites in Sub-Saharan Africa (Cote d'Ivoire, Burkina Faso, Cameroun and Senegal), Middle East (Egypt), Asia (Cambodia and Vietnam) and South-America (Brazil). Each site is supervised by two coordinators: one from the local team and one from a matched French research team. These sites have been implementing trials intended to yield major breakthroughs in terms of case management of adults and children [21, 22], mother-to-child transmission prevention [23] or sexual transmission prevention [30]. This research therefore has a high potential impact on case management and prevention in the field of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis C infections. Concerned about respect for fundamental biomedical ethics principles, and aware of the absence of applicable legislation in resource-limited countries, the ANRS elaborated in 2002 in collaboration with its southern partners the "Ethics Charter for research in developing countries". A revised version of the Charter was published in October 2008 [10].

Paralleling this effort, major evolution and proliferation of international regulations have taken place and several recommendations regarding the conduct of clinical trials were developed [6, 8, 10, 31]. However, little guidance exists on how recommendations and regulations should be interpreted and applied in non-investigational new product trials and in the context of resource-limited countries [32]. It is essential to recognize the importance of the application of Good Clinical Practice (GCP) to ensure high standards in ethics and data quality in trials conducted in both North and South settings [2, 33].

Nowadays the number of participants recruited into non-investigational new product trials in countries outside the Western Europe and North American research areas is increasing. Many international organizations, such as the American Food and Drug Administration (FDA), the Center for Drug Evaluation Research (CDER) and the European Medicines Agency (EMA), make regular inspections of investigational centers all over the world [18]. In 2009, FDA CDER clinical investigator inspections totaled 458 and 119 of those (26%) were outside the US [19]. The strategy paper of the EMA published in February 2009 indicated that the EMA aims to strengthen its oversight of clinical trials, especially those conducted in resource-limited countries. However, EMA GCP inspectors working group do not involve partners representing these countries. Barely, accession countries and Mutual Recognition Agreements (MRA) partners can be invited as observers without taking part in any decision making process [20]. Our program aims at providing regulatory authorities with operational tools to improve the inspection of trials in resource-limited countries.

ANRS launched a collective effort to develop operational tools and guidance to document data quality based on the specific issues, requirements and realities of clinical trials in resource-limited countries. This program is organized in three phases: 1. Development of quality indicators by expert consensus, 2. Data collection to evaluate the feasibility and relevance of the quality indicators, 3. Routine implementation of selected quality indicators to document time trends and identify potential areas of improvement. We describe here the first phase of the development process, quality indicators adopted, and areas for improvement.

## **Methods**

In December 2007, a preliminary program was presented in the ANRS annual meeting of site coordinators (AC12) and a call for participation was announced. Investigators from six ANRS sites (Cote d'Ivoire, Senegal, Burkina Faso, Cameroun, Egypt and Cambodia) of the eight that were coordinating ongoing clinical trials volunteered to participate in this program. Each

participating site nominated a representative to contribute to consensus meetings. The group of experts brought together included one researcher representing each ANRS site and two coordinators, one from the ANRS head office and one as the executive coordinator. This group included seven medical doctors and one pharmacist, all holding at least a Master degree in public health. Two of the participants had a PhD in public health and epidemiology as well. All of them had significant clinical trials experience in resource-limited settings as indicated by their involvement in ANRS clinical trials as investigators, project managers or clinical monitors. They attended GCP training courses, provided either by the ANRS or by other sponsors or partners (e.g, National Institute of Health, World Health Organization). In addition, each ANRS site is paired to an academic HIV clinical trials unit in France from whom it can seek advice on any specific issues related to clinical trials, including scientific, logistical and GCP aspects. All French clinical trials units are committed to providing training and support to their collaborating research teams in resource-limited settings, specifically in technical areas where shortages of skills are important, such as data management and statistics.

### **I. First round table establishing consensus on trials steps in resource-limited countries (RLC)**

In May 2008, the first group round table, held at the ANRS head office (Paris), revealed that research personnel working at sites were willing to improve their Good Clinical Practice (GCP) performance and concluded that there was a need (i) to cover all trial processes from protocol writing and authorizations through post-trial follow-up, given the lack of legislation in the concerned countries [34]; (ii) to describe methods of data extraction and recording before starting data collection, (iii) to take in consideration local issues and settings in process descriptions.

In this first gathering, a review of current guidelines was presented and four main documents were agreed upon as a source of potential quality indicators: (i) Good Clinical Practice:

Consolidated Guideline of the International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) Topic E6 (1996) [6]; (ii) CIOMS, International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (2002) [8]; (iii) Helsinki declaration (October 2004) [7]; (iv) ANRS Ethical Charter (2008) [10]. This group then set out a plan to formulate indicators and to develop a global map that enumerated all trial processes. A design that summarizes the processes of a clinical trial was adapted from one produced by the Metrics Champion Consortium [29].

## **II. Establishment of consensus on quality indicators**

In order to structure interactions within the group, we adopted a modified Nominal Group Technique (NGT) [26]. A preliminary list of indicators for measuring compliance to ethical and GCP rules, identified and discussed in the first round table, was prepared by coordinators and proposed by e-mail to group members. Comments and alternative proposals were sent back by e-mail to coordinators; plans were made for face-to-face discussions in two consecutive workshops. One workshop was held in Paris and the other was organized as a video-conference. The aim of these workshops was to establish consensus on the list of potential indicators. The representative of each ANRS site, the two coordinators, and an invited quality expert, i.e. nine persons in all, attended each workshop. Each proposal was presented individually and discussed in turn. Everyone was permitted to put forward new proposals. In the debate, experts could ask questions, seek clarification, or express new ideas. When appropriate gold standards could not be identified in the literature, and/or consensus could not be attained, relevant indicators were categorized using a preferential ranking method, i.e. the higher the preference for an indicator, the more points it was assigned. Finally, the number of points given to each option was counted. The group coordinator maintained a list of all available selections and ranked proposals according to majority decision.

## **Results**

The consensus findings were based on responses from the nine professionals who took part at both the first round table and the two subsequent nominal group meetings.

### **I. Typical trial processes in resource-limited countries**

Typical trial processes described by the group are summarized in Figure 2. Most are similar to those produced in resource-rich countries [29], except that our work group added “Drug Management” and “Biological investigations”.

#### **a. Drug management**

It is essential to ensure continuous drug supply and availability in drug trials for scientific and ethical reasons. In the case of primitive infrastructures, required accommodations may need improvement, or even construction, before trial onset to assure availability of adequate storage facilities for drugs in a hot climate. Thus, most activities related to clinical trial drug management in resource-limited countries is performed in dedicated newly constructed facilities or in existing structures with dedicated space and drug management procedures. All funds required to provide adequate drug management facilities should be provided by the sponsor. In such situations, and especially in the absence of local research legislation, quality inspection has to accompany drug management to ensure patient safety throughout all trial periods.

#### **b. Laboratory management of investigations using biologic specimens**

Inspection and documentation of laboratory procedures for handling, storage, and assaying biologic specimens ensures (i) patient safety and (ii) the scientific integrity of the trial. Regular quality control programs are the main guarantee of the accuracy of biological test results. Nevertheless, many difficulties encountered in order to participate in such international programs were identified from group member experience [35]. Long distances separating

laboratories from the certifying organizations lead to frequent expired quality certifications: “When we got the certificate, it was already time for renewal!” The cost of each renewal is significant; local funds are not sufficient for this purpose. Thus, trial funds must be provided by sponsors for this purpose.

## **II. Consensus regarding quality indicators**

Quality indicators (QIs) were adopted by consensus and are summarized in Table 1. They covered most of the eight main trial processes depicted in Figure 2, including specific aspects of trials in resource-limited settings. Consensus was attained on 41 indicators of the 58 submitted. Indicators, definitions and formulas for calculation are presented by trial process in Table 2.

We discuss below issues regarding each trial process that were raised during discussions in consensus meetings and related to resource-limited countries.

### **1. Protocol conception and seeking authorizations**

Experts identified the scientific appraisal of benefit/risk balance in the local setting as the only issue specific to developing countries when writing a clinical trial protocol. However, the need to get authorization from one ethics committee of a resource-rich and of a resource-limited country, as mentioned in International ethical guidelines (ICH E6), was debated [6]. Compliance with local ethics committee review procedures was prioritized and adopted as a quality indicator (Table 2, QI 1, 2). A second major issue involved the quality of information provided to potential trial participants, whether orally or in writing, as part of the informed consent process. A checklist (Annex 1) was developed from elements cited in the fifth guideline of the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS). The percentage of elements present in the information document among those required should be calculated from the information document provided (Table 2, QI 3).

## **2. Patient enrollment and follow-up**

Cultural and financial issues (Table 1) create an environment in which the level of freedom to participate or not that is given to potential trial participants is very difficult to assess, even when an adequate informed consent process is used [36]. Four indirect quality indicators are proposed to describe screening activities, the enrollment process and participants' acceptance or refusal to participate to the trial (Table 2, QI 12-15). Compliance with informed consent guidelines raised many discussions within the group workshops; specific issues were included in the checklist provided in Annex 1. As regards preservation of participants' anonymity, the group proposed two indicators regarding inspection practices in all trial records and communications (Table 2, QI 16-17) and a third one directed at raising awareness of appropriate procedures (QI 18).

## **3. Site monitoring**

Discussions around monitoring procedures focused specifically on Serious Adverse Events (SAE) reporting. Although all reporting costs are provided by the sponsor, three major issues were identified; (i) high burden imposed on collaborators to report SAEs in the absence of local registration and treatment infrastructure; (ii) under-reporting of SAEs by participants for fear of losing treatment access; (iii) difficulties with adherence to the reporting interval due to communication difficulties between the medical center and the Clinical Trials Unit (CTU). Also, the definition of a SAE may differ according to study type and the experimental drugs. We therefore prioritized compliance with the SAE definition cited in the protocol (Table 2, QI 4) and SAE reporting interval (Table 2, QI 5).

## **4. Drug management**

Our group agreed on three crucial quality aspects: (i) compliant labeling; (ii) adequate shipment and stock management; (iii) traceability of medication units. Sixteen indicators were proposed by group members (Table 2, QI 21-36) and a checklist (Annex 2) was developed to assess

information that should be present on investigational drug labels. Consensus was attained on seven of the 16 proposed indicators.

## **5. Laboratory investigations**

Issues specific to the restricted resource setting included difficulties for local laboratories to maintain up-to-date quality certifications; thus, a quality indicator regarding current certification was selected (Table 2, QI43). The traceability of samples shipments and delays in notification of results were discussed. Seven quality indicators were proposed (Table 2, QI 37-42); six of them are qualitative to enable identification of existing procedures and to check their compliance with trial requirements and good laboratory practice.

## **6. Record management**

In southern as in northern countries, dedicated areas for records storage are a continuing challenge. In the southern hemisphere, the challenge is greater because research infrastructure facilities have limited funding; additional investment is required for storage facilities for data and consent archiving for 15 years after each trial ends. Our group agreed to inspect the compliance of record storage areas and procedures for trials and proposed a quality indicator (Table 2, QI 44) for conformity in each local trial organization.

## **7. Data management**

All members agreed that database quality inspection requirements should be similar in both northern and southern countries. Consequently, we adopted two quality indicators developed by the ANRS coordinated Action on Trials working group [17] (Table 2, QI 55 and 57). We proposed additional indicators to assess compliance with three other aspects of data management: (i) traceability (audit trail), (ii) hosting and data transfer security and (iii) secure and confidential data storage. In the absence of national legislation, these indicators were considered to be essential, first, to ensure the existence of documented data security procedures,



and, second, to assess the level of compliance of these procedures to international guidelines (Table 2, QI 45-48).

## **8. Site close out**

The group stressed site closeout as an ethical issue that is specific to the situation in developing countries. A post-trial follow-up commitment was designated as crucial, especially where participants experience difficulties with access to health care. Our group established, as a quality target, the affiliation of all trial participants with a local or national care program. An informative indicator was developed to track compliance (Table 3 QI 58).

## **Discussion**

This program initiated an interactive process through a structured group technique (nominal group) to develop quality indicators (QIs) adapted for clinical trials in resource-limited countries. Of more than 58 QIs proposed and discussed, consensus was attained on 41. These indicators now must be assessed through repeated data collection phases in order to document and follow-up trends and to identify opportunities for improvement. The challenges identified in the process are not unique to resource-limited countries; some of them have been confronted in wealthier countries. The risk of drug mislabeling; the inadequate understanding of informed consent to trial enrollment, and expectations regarding health care in the research setting are shared challenges. Nevertheless, the burden of stigma and consequences of consent misunderstanding are more complex in resource-limited countries. On the other hand, intense debates took place in group discussions as many interpretations were put forward regarding free will of candidates to enroll in a trial or not and respect for anonymity throughout the trial.

The QIs adopted covered eight activities of the clinical trial process. However, we acknowledge that some activities have not yet been endorsed, for example the use and management of biologic specimen banks. Trial participant satisfaction has not been addressed so far; quality of care indicators measure only compliance to the trial protocol and not to

participant expectations. Furthermore, special issues that emerge in long follow-up trials and cohort studies remain to be addressed. Particular issues regarding vulnerable participants have not been integrated completely in definitions of indicators.

In today's evidence-based climate, this pioneer cooperation among researchers from resource-limited countries to tailor their own GCP inspection tool is significant. The GCP guideline (ICH E6) development process in 1996 was neither inclusive nor evidence-based and it has never been updated [37]. ICH E6 was conceived by informal consensus among regulators in the USA, European Union and Japan without providing for special circumstances in limited-resource settings.

In all sites involved in our program, nation-wide HIV/AIDS programs are up and running and access to antiretrovirals is being expanded. Therefore, case management as defined by WHO recommendations is provided free of charge. Yet populations with limited resources may perceive several benefits in participating in a clinical trial. Indeed, incentives provided to trial participants include access to new treatments or strategies for their case management, and the guarantee of optimum care. Consistent with the "Ethics Charter for research in developing countries" that the ANRS elaborated in 2002 with all its southern partners, all additional costs (including management of adverse events) are covered by the ANRS as sponsor. Information about payment for all additional expenses related to trial procedures and about the presence of other alternatives for medical care and follow-up should be provided to individuals prior to requesting consent (annex 1). These incentives have proved to yield very good retention rates in ANRS trials in resource-limited settings [21-23, 30].

Among the limitations of this work, we can mention the fact that these indicators should also encompass the vulnerable populations, at least children and pregnant women. Most of these indicators have been developed for HIV-infected patients living in resource-limited countries and participating in clinical trials. These patients are already from a vulnerable population by

definition. Nevertheless, some subgroups, like children and pregnant women, need additional and specific QIs in that area will be developed in the future. In addition, quality recording of trials activities in other areas may also need to be adapted (e.g, serious adverse events, drug labeling). This is being considered for a revised set of indicators.

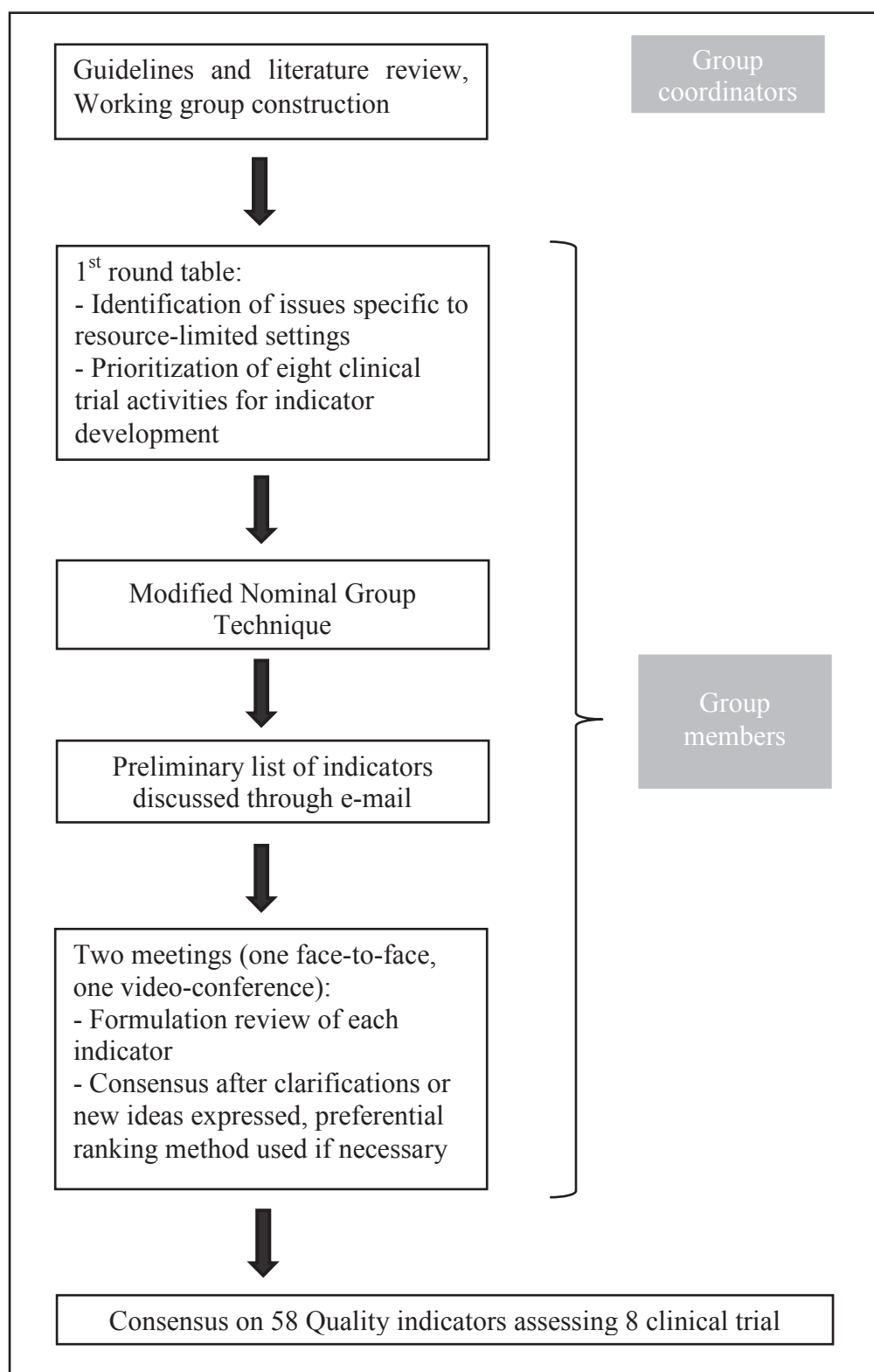
Finally, we also acknowledge that the present list of QIs may be incomplete in some specific areas, such as data management and statistics, or may be inflated in other areas. Revisions to the quality indicators are anticipated following the data collection phase of this program.

The next phase of this quality assurance and assessment program will focus on collection and analysis of the proposed quality indicators from nine existing ANRS clinical trials (i) to assess feasibility and data availability to calculate these indicators; and (ii) to implement this new quality tool. This phase will provide baseline data to compare to follow-up trends in quality and to identify areas for quality improvement in the ANRS sites located in resource-limited countries.

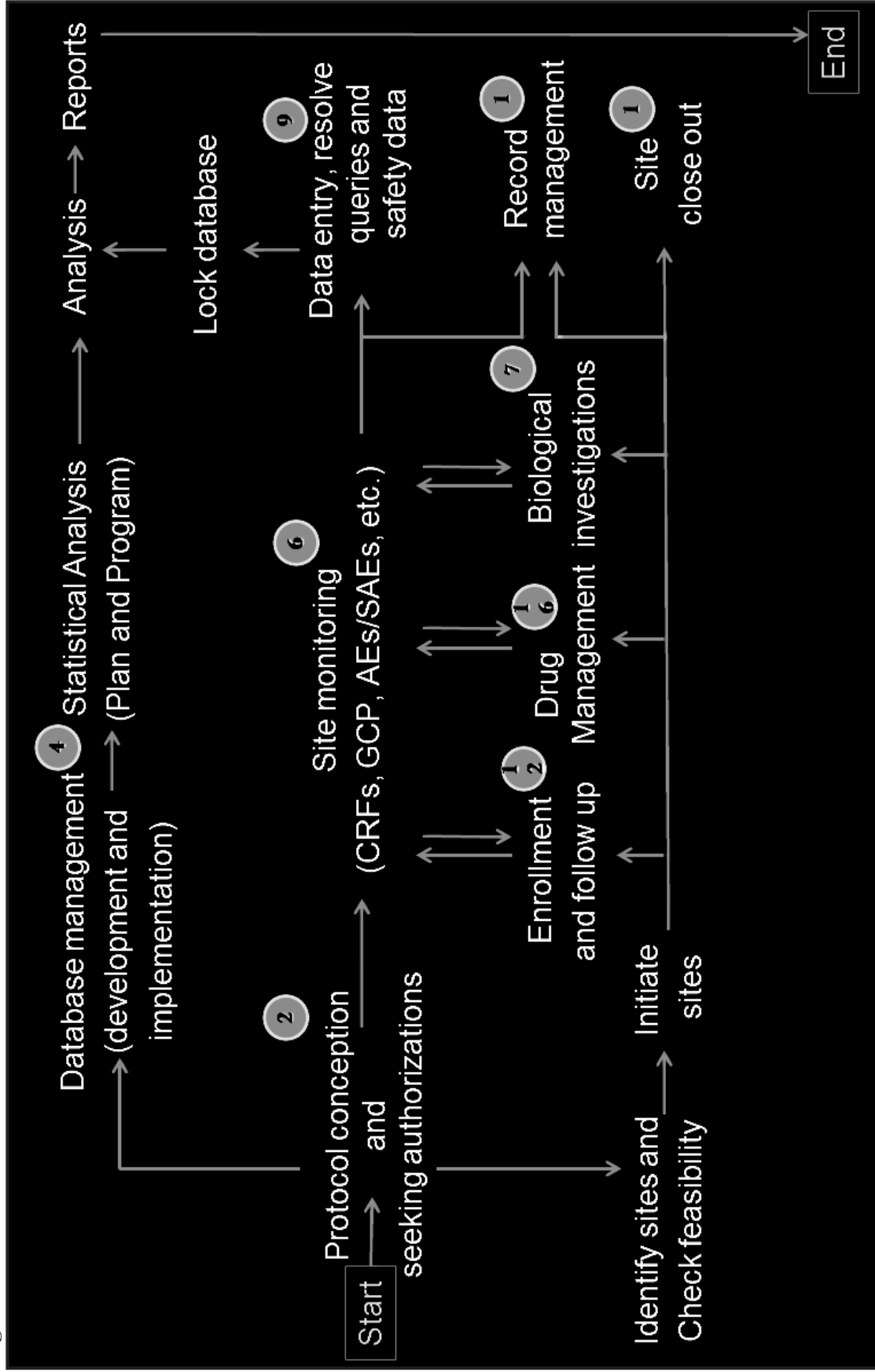
## **Conclusion**

This program allowed participating ANRS sites to share GCP implementation experiences. We hope this program will help funders and researchers working in resource-limited countries to better understand the landscape of GCP implementation and quality improvement attitudes so that high standards in ethics and data quality can be documented for designing, initiating, and conducting trials in these settings.

Figure 1



**Figure 2**



**Figure 1: Flow diagram of steps used to generate the checklist, Quality indicator for ANRS trials in resource-limited countries**

**Figure 2: Typical Clinical Trial Process, adapted from Metrics Champion Consortium within the context of developing countries [29]**

[Numbers refer to the corresponding quality indicator proposed for each process]

**Abbreviations**

CRF: Case Report Form

GCP: Good Clinical Practice

AE: Adverse Event

SAEs: Serious Adverse Events

**Table 1: Specific considerations for clinical trials activities in resource-limited countries, ANRS initiative on Clinical Trials GCP in resource-limited countries, 2008-2010**

	<b>Clinical Trial Activity</b>	<b>Main components</b>	<b>Specific considerations in the context of resource-limited countries</b>
1	Protocol conception and seeking authorizations	<p>Scientific question relevant for the local situation / risk-benefit balance</p> <p>Information provided as a written sheet or orally and written or oral consent</p> <p>Ethics committee and review boards</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interpretation of the evidence according to the local situation</li> <li>- Access to experimental treatment at the end of the trial</li> <li>- Frequent usage of oral language</li> <li>- Difficulty understanding concepts of the clinical trial mentioned in the information sheet attached to the signed consent form</li> <li>- National ethics committee may be absent in some countries</li> <li>- Composition of the national ethics committee may not respond to international guidelines</li> </ul>
2	Site monitoring (CRFs, GCP, AEs/SAEs, etc.)	Participant follow-up (protocol visits, medical care)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Required accommodations may need improvement or even construction before trial onset</li> <li>- Participant's initial hospital file (source data) may be absent</li> <li>- Participant may not attend a protocol visit for financial reasons</li> <li>- Participant may stop study follow-up for religious or family reasons</li> <li>- Sites may be located far away from the Clinical Trial Unit (CTU) with data transmission difficulties (absence or frequent dysfunction of cars, internet or fax)</li> <li>- Network and connectivity problems with electronic Case Report Form (e-CRF) implementation</li> </ul>

		Reporting SAEs and pregnancies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Participant may hesitate to report a SAE for fear of losing treatment access</li> <li>- Limited facilities to report SAEs to sponsor in recommended time interval</li> <li>- Absence of local SAE registration and provisions for treatment</li> </ul>
		Monitoring reports	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lack of qualified personnel for data collection and quality assurance monitoring</li> <li>- Oral culture may lead to absence of regular written monitoring reports</li> </ul>
3	Participant enrollment and follow up	Written informed consent and right to refuse enrollment	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Level of understandings of differences between health care and research</li> <li>- Informed consent may be given by someone else (e.g., legal or religious representative)</li> <li>- Cultural difficulties to obtain participant's signature</li> <li>- Poor population and difficulties to access standard of care</li> <li>- Participant tendency to accept enrollment due to absence of local medical insurance and higher expected level in standards of care</li> </ul>
		Anonymity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultural difficulties to define "confidentiality"</li> </ul>
		Follow-up resources	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differences in quality and standards of care should be agreed in early stages of the design</li> <li>- Significant financial commitment to expand capacity and infrastructure may be required before trial onset</li> </ul>
4	Drug management	Labeling	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risk of stigma related to drug labeling because drug name is specified</li> </ul>
		Drug shipment	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transportation difficulties</li> <li>- Hot climate</li> </ul>



		Stock management	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Required accommodations may need improvement or even construction before trial onset</li> <li>- Frequent electric power outages</li> </ul>
5	Biological investigations	<p>Sampling procedure</p> <p>Sample shipment and storage</p> <p>Laboratory quality certification</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lack of competent personnel with sampling skills, especially in pediatrics</li> <li>- Laboratories mostly located at long distances from investigational centers, increasing sample transportation time in difficult to control climate accommodations</li> <li>- Difficult to participate in regular quality control programs</li> </ul>
6	Records management	Trial records storage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Required accommodations may need improvement or even construction</li> <li>- Long-term storage at end of trial</li> </ul>
7	Data management (development, data entry, locked data base, statistical analysis)	<p>Documenting and archiving procedures</p> <p>Hosting and transfer security</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limited access to high cost technologies</li> <li>- Required accommodations may need improvement or even construction before trial onset</li> </ul>
8	Site close out	Follow-up after the end of protocol visits	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Loss of trial financial support to continue medical follow-up of participants</li> <li>- Difficulties regarding enrollment in national care programs</li> </ul>

**Table 2: Quality indicators related to clinical trial activities and formulae for calculation. Items in italics are those for which consensus has not yet been achieved\*)**

Clinical Trial Processes	Identified activities	Quality Indicators (QI)	Definitions and interpretations	Formulae
1	Protocol conception and seeking authorizations	QI 1: Compliant approval by the ethics committee review board  QI 2: Compliant ethics board approval of each protocol amendment	<u>Compliant</u> committee approval: approval with no expressed reservation before the first enrollment visit / or with expressed reservation resolved before the first enrollment visit.	Yes/No  Yes/No
	Written consent information sheet	QI 3: Percentage of informational items present in the written consent information sheet among those required	Checklist of information in Annex 1	Numerator: number of informational items present Denominator: number of required informational items
2	Reporting SAEs and pregnancies	QI 4: SAE definition mentioned in the protocol and compliant with international standards  QI 5: Percentage of SAE conventionally reported to the sponsor's pharmacovigilance department	Serious Adverse Event definition is verified in the trial protocol and detailed reporting process is described in trial's operating procedures A SAE report is compliant if : - report exists - report contains the following elements : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Study identifier</li> <li>▪ SAE type</li> <li>▪ Therapeutic design</li> <li>▪ Participant's date of birth</li> <li>▪ Enrollment date</li> <li>▪ SAE date</li> <li>▪ Doctor identifier (center, name, date)</li> </ul> - Sent to sponsor's pharmacovigilance department in	Yes/No  Numerator: number of SAEs reported compliantly Denominator: number of SAEs identified either in trial database or in trial follow-up documents

\* Attained consensus (n=41), Not attained consensus (n=17)

				<p>the specified period following the SAE (defined in operating procedures or in the trial protocol)</p> <p>In trials enrolling women, pregnancies are to be reported to sponsor in the specified time interval</p> <p><u>Monitoring report:</u> a report prepared by a research team member (monitor, CRA, or other person involved) to check adherence to procedures</p> <p><i>Calculated according to the protocol visits scheduled during the three months before the cutoff date</i></p>	<p>Numerator: number of pregnancies reported compliantly to sponsor</p> <p>Denominator: number of pregnancies identified in the database or follow-up documents</p> <p>Yes/No</p> <p><i>Numerator: number of completed CRF received by the CTU within 30 days during the defined period</i></p> <p><i>Denominator: number of completed CRF received by the CTU in the same period</i></p> <p>Yes/No</p> <p>Yes/No</p>
	<p>Monitoring reports</p> <p>Transfer of Case Report Form to Clinical Trial Unit (CTU)</p>	<p>QI 6: Percentage of pregnancies reported to the sponsor</p> <p>QI 7: Presence of regular monitoring reports</p> <p>QI 8: <i>Percentage of CRFs received by CTU within 30 days following a trial visit</i></p>	<p>QI 9: Presence of a procedure to find participants lost to follow-up</p>	<p>A participant lost to follow-up is defined in the study protocol</p> <p>Tracking procedures are documented</p> <p><u>Compliant consent form:</u> written, signed consent</p> <p>(i) mentioning :                      - Participant's name and family name                      - Participant's agreement: documented by signature <u>or</u> fingerprint <u>or</u> cross sign in front of co-signing witness                      - Doctor's identity or that of the designated person who explained the study                      - Dated prior to or on day of enrollment (J0)</p> <p>and (ii) present in the designated consent file</p>	<p>Numerator: number of participants with compliant informed consent documentation</p> <p>Denominator: number of enrolled participants</p>
3	<p>Participant enrollment &amp; follow-up</p>	<p>QI 10: Percentage of participants with compliant written consent form</p>		<p>Numerator: number of participants with compliant informed consent documentation</p> <p>Denominator: number of enrolled participants</p>	

				<p><b>Substantial protocol modification:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasive tests procedures added (technique or frequency),</li> <li>- Treatment policy changed,</li> <li>- Follow-up duration changed,</li> <li>- Any other modification designated to be substantial by the scientific or ethics committee,</li> <li>- Any other modification affecting the benefit/risk ratio</li> </ul>	<p>Numerator: number of substantial protocol modifications (after first enrollment) with a new version of participant information sheet or consent form</p> <p>Denominator: number of substantial protocol modification made after first enrollment</p>
Information regarding protocol modifications	<p><b>Q1 11:</b> Percentage of substantial protocol modification for which an information sheet was given to participants</p>	<p><b>Q1 12:</b> Presence of pre-enrollment (screening) records in the database</p> <p><b>Q1 13:</b> Distribution of the number of participants per full-time recruiter or investigator in and per working day</p> <p><b>Q1 14:</b> Distribution of the delay between the date of the first pre-enrollment (screening) visit, during which the study was explained, and the date of the enrollment visit</p> <p><b>Q1 15:</b> Percentage of screened and eligible individuals who are not enrolled</p>	<p><b>Q1 16:</b> Anonymity respected in all electronic records and communications</p>	<p><b>Q1 17:</b> Anonymity respected in</p>	<p>Yes/No</p> <p>Maximum, minimum and mean number of enrolled participant per day and per investigator/recruiter</p> <p>Mean delay between pre-enrollment (screening visit and consent visit</p> <p>Numerator: number of patients screened and either: (i) never returned; or (ii) returned but did not consent to participate</p> <p>Denominator: number of screened patients</p> <p>Yes/No</p>
Right to refuse enrollment			<p><b>Q1 16:</b> Anonymity respected in all electronic records and communications</p>	<p><b>Q1 17:</b> Anonymity respected in</p>	<p>Yes/No</p>
Anonymity			<p><b>Q1 16:</b> Anonymity respected in all electronic records and communications</p>	<p><b>Q1 17:</b> Anonymity respected in</p>	<p>Yes/No</p>

			all paper records or communications	<p><u>Anonymity respected in paper records or communications:</u>                  (i) patient identification register (linking patient's identity to study code) is kept under lock and key and (ii) other paper records (transmission form, registers, ...etc.) circulate without associating patient identifiers with neither trial codes nor trial names.</p> <p><i>Yes/No</i></p> <p><i>Raising awareness among trainees or other non-medical personnel having access to patient identities</i></p>	
	Follow-up care for participants		<p><i>Q1 18: Presence of a procedure to raise awareness about medical confidentiality for external or non-medical staff</i></p> <p><i>Q1 19: Medical care as described in the consent information sheet</i></p> <p><i>Q1 20: Documentation of advocacy by investigators to health authorities for the affiliation of participants in a national program at the end of protocol follow-up</i></p>	<p>Medical care is assessed through direct questions to medical staff</p> <p>Existence of documents proving the investigators interactions with health authorities to ensure continuity of care once the participant is out of the study</p>	<p><i>Yes/No</i></p> <p><i>Yes/No</i></p>
4	Drug management	Labeling	<p><i>Q1 21: Presence of a drug packaging (labelling) procedure</i></p> <p><i>Q1 22: Drug label format approved by the sponsor</i></p> <p><i>Q1 23: Percentage of informational items present on investigational drug label among those required</i></p> <p><i>Q1 24: Percentage of compliant ingoing vouchers in the central pharmacy within a given period</i></p>	<p><u>Labelling procedure:</u> specific to research units.</p> <p><i>A print-out approved by the sponsor or by the study Principal Investigator has to be in the Trial Master File</i></p> <p>Check-list for drug label is in annexe 2</p>	<p><i>Yes/No</i></p> <p><i>Yes/No</i></p> <p>Numerator: number of informational items present                  Denominator: number of required informational items</p> <p><i>Numerator: number of compliant ingoing vouchers</i>  <i>Denominator: number of ingoing vouchers</i></p>
	Stock management			<p><u>A compliant voucher (ingoing and outgoing) contains at least:</u>                  - Operation date                  - Drug quantity</p>	

		<p><i>QI 25: Percentage of compliant outgoing vouchers in the central pharmacy within a given period</i></p> <p><i>QI 26: Percentage of available trial drug with regards those considered in stock provision within a given period</i></p> <p><i>QI 27: Presence out-of-stock periods for investigational drugs</i></p> <p><i>QI 28: Compliant trial drug storage conditions</i></p>	<p><i>- Transportation conditions</i> <u>Given period: last three months before data collection</u></p> <p>Out-of-stock in the central pharmacy and/or one of the pharmacies of clinical centres</p> <p><u>Compliance elements:</u> 1-Storage conditions in the central pharmacy and/or pharmacies of clinical centres are consistent with indications of the sponsor or the study protocol: space dedicated to storage, cold chain, temperature, humidity, fire protection ...etc. 2-Presence of a control system of storage conditions for each drug: alarm system for temperature changes. 3-Presence of emergency equipment to ensure continuous proper storage conditions: refrigerator or other emergency equipment in case of breakdown or fire</p> <p><u>Given period: last three months</u></p>	<p><i>Numerator: number of compliant outgoing vouchers</i> <i>Denominator: number of outgoing vouchers</i></p> <p>Yes/No</p> <p>Yes/No</p> <p>Yes/No</p> <p><i>Numerator: number of prescribed therapeutic units during a given period</i> <i>Denominator: number of therapeutic units in stock during the same period</i></p>
		<p><i>QI 29: Percentage of investigational medical units available in stock in central pharmacy within a given period</i></p>		

			<p><u>Short term availability:</u> <i>availability for next three months</i></p>	<p>Yes/No</p> <p>Numerator: <i>number of expired therapeutic units at investigation date</i> Denominator: <i>number of therapeutic units present in pharmacy at the investigation date</i></p>
	<p><u>QI 30:</u> <i>The amount of investigational drug units provides a short-term availability</i></p> <p><u>QI 31:</u> <i>Percentage of expired therapeutic units in each pharmacy at the investigation date</i></p>			<p>Yes/No</p>
Drug shipment	<p><u>QI 32:</u> <i>Shipment modalities respected between the central pharmacy and the pharmacies in investigational centers</i></p> <p><u>QI 33:</u> <i>Presence of a control procedure on arrival at investigational pharmacies</i></p> <p><u>QI 34:</u> <i>Traceable investigational drugs</i></p>	<p>Shipment modalities: as indicated in transport vouchers and study protocol</p>		<p>Yes/No</p>
Traceability			<p><u>Compliance elements:</u></p> <p>1- Presence of periodic inventories 2- Presence of a pharmacy register (paper or computer) for investigational drug delivery 3- Traceability of trial drugs in delivery registers 4- Patients numbers and drugs indicated in registers so as to: - know the patient's randomisation group (if randomized trial) - follow the drug delivered to the patient (taken/ returned/ destroyed)</p> <p><u>Compliant prescription:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>The drug delivered was prescribed</i></li> <li>- <i>Quantity delivered is superior or equal to the quantity needed during the delay between two per protocol visits</i></li> </ul>	<p>Yes/No</p> <p>Numerator: <i>number of compliant prescriptions</i> Denominator: <i>number of per protocol prescriptions</i></p>

5	Biological investigations	Reports	<p>QI 36: Presence of regular monitoring reports</p> <p>QI 37: Shipment of the biological samples in compliant conditions</p>	<p>- <i>Drug expiry date is superior to the next per protocol visit</i></p> <p>Monitoring visit: visit done by a research team member (monitor, CRA, or other person involved) to check the application of pharmacy procedures</p> <p>Shipment is considered compliant if all these 4 criteria are fulfilled:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Compliant transportation modalities of biological samples regarding: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Required temperature conditions</li> <li>-Shipment delay respected</li> <li>-Correct tube packaging</li> </ul> </li> <li>2- Presence of sample transportation procedures cited in the standard operating procedures or in the protocol</li> <li>3- Compliant design of the tube labelling of the biological samples</li> </ol> <p>The pre-defined labelling model for biological samples mentions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Protocol identifier</li> <li>-Participant identifier</li> <li>-Centre identifier</li> <li>-Visit number</li> <li>-Sampling date</li> <li>-Sampling time when required by the protocol</li> <li>4- Compliant design of the shipping document for biological samples</li> </ul> <p>The pre-defined model of the shipping certificate includes these minimum information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Origin of sample</li> <li>-Recipient address</li> <li>-Storage temperature</li> </ul>	Yes/No
---	---------------------------	---------	---	--	--------



			<p><i>QI 38: Percentage of biological samples received by the laboratory during a given period on which the required investigations could be performed</i></p> <p><i>QI 39: Presence of regular monitoring reports</i></p> <p><i>QI 40: Presence in the biological laboratories of a reception procedure for the transported samples</i></p> <p><i>QI 41: Storage environment adapted to prescribed biological investigations</i></p> <p><i>QI 42: The mean delay between blood sampling date and results notification date for per protocol biological investigations</i></p> <p><i>QI 43: The laboratory participates to a quality control system</i></p> <p><i>QI 44: Compliant record of all paper documents at the end of the trial</i></p> <p><i>QI 45: Presence of a systematic</i></p>	<p>-Required biological investigations -Other precautions</p> <p><i>Given period: 3 months preceding the date of QI collection</i></p> <p><u>Monitoring report</u>: report prepared by a research team member (monitor, CRA, or other person involved) to check adherence to procedures</p> <p>A procedure checking the technical conditions of the tubes</p> <p>Storage environment is checked for each per protocol biological test</p> <p><i>Delay is calculated on dates informed in database</i></p> <p>The laboratory participates in a national or international system of quality control, at least for tests related to the primary endpoint.</p> <p><u>Compliant record management at the end of the trial</u>: After the study closure, patient follow-up datasheets should be stored under lock in a room protected from the risk of fire or flood.</p> <p>Existence of a database back-up</p>	<p><i>Numerator: number of biological samples received by the laboratory during a given period on which the required investigations could be performed</i></p> <p><i>Denominator: number of biological samples received by the laboratory over the same period</i></p> <p>Yes/No</p> <p>Yes/No</p> <p>Yes/No</p> <p><i>Mean delay between per protocol visit, during which blood was sampled, and date of result notification for all participants</i></p> <p>Yes/No</p> <p>Yes/No</p>
6	Record management	Conform records management			
7	Data	Saving			

Management (development, data entry, lock data base, statistical analysis)	procedures	back-up copies of the study database		
	Traceability	QI 46: Database modifications are traceable	Traceable modifications of database: (i) the memory settings trace each table modification in the database itself; or (ii) versions successively saved are stored in archives (with at least one complete back-up per month)	Yes/No
	Hosting & transfer security	QI 47: Updated antivirus installed on the computer carrying the trial database  QI 48: Database transfer in a secure mode	Existence of a functional and updated antivirus on the computer hosting the database  Accepted secure data transfer modalities: 1.electronic Case Report Form 2.« secure » File Transfer Protocol 3.« classic » File Transfer Protocol 4. Other secure access to databases by Internet 5.encrypted email 6.password-protected CD Rom	Yes/No  Yes/No
	Database completeness	QI 49: Participants with non- missing nor aberrant data for enrolment criteria  QI 50: Participants with non- missing nor aberrant data for “sex” entry  QI 51 : Participants with non- missing nor aberrant data for “age” entry	Data queries are run to check data entry for all enrolment criteria  Database queries are run to check data entry for “sex” variable  Database queries are run to check data entry for “age” variable	Numerator: number of participants enrolled/randomized with non- missing nor aberrant data for the inclusion criteria Denominator: number of participants enrolled/randomized  Numerator: number of participants enrolled/randomized with non- missing nor aberrant data for “sex” entry Denominator: number of participants enrolled/randomized  Numerator: number of participants enrolled/randomized with non- missing nor aberrant data for “sex” entry

				missing nor aberrant data for “age” entry Denominator: number of participants enrolled/randomized Numerator: number of participants not lost to follow-up at the end of the per protocol follow-up period Denominator: number of participants enrolled/randomized Numerator: number of registered per protocol visits Denominator: number of scheduled visits in the protocol Numerator: number of accomplished per protocol biological investigations with non-missing nor aberrant entry Denominator: number of accomplished per protocol tests Numerator: number of participants enrolled/randomized satisfying all eligibility criteria with no exception (derogation) Denominator: number of participants enrolled/randomized Numerator: number of participants included in the final principal analysis Denominator: number of participants enrolled/randomized Numerator: number of participants with non-missing nor aberrant data for the primary end-point at a set date Denominator: number of participants
		<p>Database queries are run to check the total number of lost to follow-ups after the last per protocol visit</p> <p>Database queries are run to check the total number of registered per protocol visits.</p> <p>Database queries are run to check data entry for all per protocol biological variables</p> <p>Database queries are run to check data entry for all eligibility criteria</p> <p>Database queries are run to check participants not included in study final analysis</p> <p>Primary endpoint: indicated in the study protocol. Collection at a set date: all participants without exception must have a measurement of primary endpoint at a set date.</p>	<p>QI 52: Percentage of participants not lost to follow-up at the end of the per protocol follow-up period</p> <p>QI 53: Registered visits among those scheduled in the protocol</p> <p>QI 54: Biological investigations accurately entered in database among those effectively performed</p> <p>QI 55: Participants satisfying all eligibility criteria with no exception</p> <p>QI 56: Participants included in the final principal analysis</p> <p>QI 57: Participants with non-missing nor aberrant data for the primary end-point at a set date</p>	

8	Site close out	Prepared end of trial follow-up	<p>Q1 58: Presence of a procedure to organize the study exit of participants at the end of the trial's per protocol visits</p>	<p>Study exit conditions: study exit prepared with health authorities and participants are precisely informed of the conditions of this exit a few months before it takes place</p>	<p>enrolled/randomized (alive and still in follow-up) at that set date Yes/No</p>
---	----------------	---------------------------------	--	---	---

## References:

1. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet*. 1999;353(9163):1463-8.
2. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet*. 2004;364(9428):29-34.
3. Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. *Diminution de la Transmission Mere-Enfant*. *Lancet*. 1999;353(9155):786-92.
4. Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007;356(8):790-9.
5. ANRS. Ethics charter for research in developing countries. Paris: ANRS; 2008; Available from: [http://www.anrs.fr/content/download/2804/16200/file/charte\\_ethiqueAngl2008.pdf](http://www.anrs.fr/content/download/2804/16200/file/charte_ethiqueAngl2008.pdf).
6. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use : Harmonised Tripartite Guideline - ICH topic E6(R1). 1996; Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
7. CIOMS. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Genève 2003; Available from: [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french\\_text.htm](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french_text.htm).
8. Krleza-Jeric K, Lemmens T. 7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials. *Croat Med J*. 2009;50(2):105-10.
9. Lang TA, White NJ, Tran HT, et al. Clinical research in resource-limited settings: enhancing research capacity and working together to make trials less complicated. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(6):e619.
10. Vray M, Simon F, Bompert F. Guidelines for clinical research in developing countries. *Therapie*. 2007;62(3):217-27.
11. Bompert F, Hirsch F, Bertoye PH, Vray M. Good clinical practice in developing countries: applying recommendations. *Therapie*. 2008;63(2):83-8, 77-82.
12. European Medicines Agency. Inspection procedures and guidance for GCP inspections conducted in the context of the Centralised Procedure. London: EMEA; March 2009; Available from: <http://www.emea.europa.eu/Inspections/GCPproc.html>.
13. Marwah R, Van de Voorde K, Parchman J. Good clinical practice regulatory inspections: Lessons for Indian investigator sites. *Perspect Clin Res*. 2010;1(4):151-5.

Hanna *et al.*: Development of a checklist of quality indicators for clinical trials in resource-limited countries: The French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS) experience

14. European Medicines Agency. Mandate, Objectives and Rules of procedure for the GCP Inspectors Working Group (GCP IWG). London: EMEA; July 2007; Available from: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/23948607en.pdf>.

15. Lorenzo C, Garrafa V, Solbakk JH, Vidal S. Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. *J Med Ethics*. 2010;36(2):111-5.

16. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008; Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.

17. Clinical Trial Performance Metrics. Carmel IN: Metrics Champion Consortium; May 2009; Available from: <http://www.metricschampion.org/>.

18. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):i-iv, 1-88.

19. Zeh CE, Inzaule SC, Magero VO, et al. Field experience in implementing ISO 15189 in Kisumu, Kenya. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(3):410-8.

20. Fitzgerald DW, Marotte C, Verdier RI, Johnson WD, Jr., Pape JW. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *Lancet*. 2002;360(9342):1301-2.

21. Chêne G, "AC5" eca. Les indicateurs de qualité des centres cliniques de l'ANRS. In: Pasteur I, editor. 6e séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH, Intervention thérapeutiques au nord et au sud: questions croisées; 1 et 2 avril; institut Pasteur, Paris: ANRS; 2004. p. 17-20.

22. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet*. 2005;366(9480):172-4.

## Annex 1

### Checklist for information provided to patients prior to requesting consent (Table 2, QI 3)

A. Information for patients considering participation in the trial	Check items present
1. Voluntary participation	<input type="checkbox"/>
2. Freedom to end participation at any time without penalties	<input type="checkbox"/>
3. Inclusion and exclusion criteria	<input type="checkbox"/>
4. Incentive (if so: nature and quantity)	<input type="checkbox"/>
5. Defrayal: Information on payment of transport costs and/or additional expenses related to trial procedures (when applicable)	<input type="checkbox"/>
6. Access to individual medical results	<input type="checkbox"/>
7. Personal data confidentiality	<input type="checkbox"/>
8. Respect for private life throughout the study	<input type="checkbox"/>
9. Purpose of and procedures for handling biological samples taken for the clinical study	<input type="checkbox"/>
10. Purpose of samples in genetic research (when applicable)	<input type="checkbox"/>
11. Other alternatives for medical care and follow-up to those of the study	<input type="checkbox"/>
<b>B. Information about the study</b>	
1. Objective of the research and justification	<input type="checkbox"/>
2. Research modalities	<input type="checkbox"/>
- Stated	
- Described in easily understandable terms	
3. Duration of the study	<input type="checkbox"/>
4. Duration of trial follow-up (if different)	<input type="checkbox"/>
5. Number of additional visits, non-invasive procedures, and invasive tests or procedures	<input type="checkbox"/>
6. Indications for early trial withdrawal	<input type="checkbox"/>
7. Informed at the end of the study of the general and personal implications of trial findings	<input type="checkbox"/>
8. Possible risks of investigational agents	<input type="checkbox"/>
9. Transfer of care at end of trial	<input type="checkbox"/>
10. Procedure in case of pregnancy	<input type="checkbox"/>
<b>C. Legal concepts and appeals</b>	
1. Legal or other capacity limits of the investigators to protect the confidentiality and the possible consequences of confidentiality violations	<input type="checkbox"/>
2. Possible direct or secondary uses of the medical file of the participant and of the biological specimens taken	<input type="checkbox"/>
3. Free treatment for certain types of physical damage or complications related to the research (nature, duration and source)	<input type="checkbox"/>
4. Whether the sponsor will compensate the participant or family for any incapacity or any death resulting from physical damages related to the research study	<input type="checkbox"/>
<b>D. Sponsor and investigators of the study</b>	
1. Investigators' institution	<input type="checkbox"/>
2. Source of the resources financing the research (sponsor)	<input type="checkbox"/>
3. Commitment of the investigator to medical services delivered to the	<input type="checkbox"/>

participants 4. Protocol approval obtained from an ethical committee and/or the related authorities	<input type="checkbox"/>
Total number of items present in the information sheet	<input type="text"/>



## Annex 2

### Check-list for investigational drug labelling (Table 2, QI 23)

A. Concerning the pharmaceutical product	Check items present
1. Name of product	<input type="checkbox"/>
2. Pharmaceutical form	<input type="checkbox"/>
3. Quantity (number of tablets...)	<input type="checkbox"/>
4. Route of administration	<input type="checkbox"/>
5. Dosage	<input type="checkbox"/>
6. Storage conditions	<input type="checkbox"/>
7. « Keep out of reach of children » statement, except if the drug is not taken home by study participants	<input type="checkbox"/>
<b>B. Concerning the study</b>	
1. Reference code of the biomedical research (ANRS number and name)	<input type="checkbox"/>
2. Batch number (batch or code number identifying the contents and the packaging operation)	<input type="checkbox"/>
3. Main contact (sponsor or principal investigator) for further information on product, biomedical research and un-blinding in case of emergency	<input type="checkbox"/>
4. Research site (country/city)	<input type="checkbox"/>
5. Investigational site identifier	<input type="checkbox"/>
6. “Sponsor” if this information is not provided elsewhere	<input type="checkbox"/>
7. Name of principal investigator, if not already mentioned (if the investigational site identifier is mentioned, the name of the principal investigator may be omitted)	<input type="checkbox"/>
8. Identification number of the participant	<input type="checkbox"/>
9. Per protocol visit number	<input type="checkbox"/>
10. User instructions (it is possible to refer to an informational note or any other instruction tool)	<input type="checkbox"/>
11. « For biomedical research only » statement or other similar statement	<input type="checkbox"/>
12. Period of use (expiry date or date of re-control) expressed in month/year	<input type="checkbox"/>
Total number of items present	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>



## **IV. Application des Indicateurs de Qualité aux essais cliniques dans les sites ANRS**

### **A. Introduction**

En 2008, l'ANRS a démarré son programme Quali-PED pour développer par consensus d'expert des indicateurs de qualité des études cliniques adaptés au contexte des pays à ressources limitées. Afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité des IQ développés, une étude pilote de recueil des données a été lancée entre juillet 2008 et janvier 2010 dans les six sites partenaires en Afrique Sub-Saharienne, au Moyen Orient et en Asie du Sud-Est.

Dans cet article, nous développons la méthode du recueil des données et les résultats préliminaires.

### **B. Points méthodologiques**

Le coordinateur du programme Quali-PED a réalisé des missions de terrain (15 jours à 1 mois par pays) pour collecter les données nécessaires pour le calcul des IQ dans les six sites ANRS. Dans ces missions, il a été accompagné par un référent qualité désigné par les coordinateurs des sites afin d'introduire la démarche à l'ensemble du personnel et faciliter les contacts pour l'extraction des données. Cette phase pilote a visé à évaluer : (i) la pertinence des IQ retenus par le consensus des experts ; (ii) la faisabilité de leur recueil selon les critères prédéfinis (données présentes et exploitables) ; (iii) la clarté et l'absence d'ambiguïté sur les définitions de conformité et les modes de calcul, et au final l'acceptabilité globale de la démarche. Une partie des données recueillies était fondée sur le déclaratif des investigateurs et des moniteurs des études cliniques, lorsqu'une documentation claire et détaillée était systématiquement disponible. La deuxième partie des données était recueillie par monitoring direct dans les centres investigateurs, les pharmacies et les laboratoires biologiques. À la fin des missions de recueil, les IQ ont été classés selon leur faisabilité.

## C. Principaux résultats et discussion

Le recueil a été réalisé dans neuf essais cliniques (2137 patients inclus) dans six pays partenaires : Burkina Faso, Cameroun, Cambodge, Côte d'Ivoire, Égypte et Sénégal.

Parmi les 58 IQ prédéfinis, 45 IQ ont été faisables et pertinents.

Les 13 autres IQ n'ont pas pu être calculés pour les raisons suivantes :

(i) données non disponibles pour deux IQ :

- IQ 8 : Pourcentage de suivis reçus par le CMG dans un délai inférieur ou égal à 30 jours
- IQ 42 : Délai moyen entre la date du prélèvement et la date du compte rendu des résultats des examens).

(ii) données non exploitables pour trois IQ :

- IQ 13 : Distribution du nombre d'inclusion par personne en charge de faire l'explication/conseil temps plein et par jour ouvrable ; pour cet IQ la personne faisant l'explication n'étant pas codé dans la base de données, nous n'avons pas pu calculer le nombre inclus par personne et par jour ouvrable.
- IQ 35 : Pourcentage des prescriptions conforme par rapport au nombre total des prescriptions ; du fait que les données n'était pas saisies sur des outils informatiques, nous n'avons pas pu calculer cet indicateur.
- IQ 38 : Pourcentage des échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant une période considérée sur lesquels les examens demandés peuvent être réalisés ; malgré l'intérêt que cet indicateur peut avoir du fait qu'il témoigne la qualité du prélèvement ainsi que celui du transport, dans la plupart des essais cliniques cette information n'est pas documentée sur un outil informatique.

(iii) résultats obtenus ne permettent pas d'évaluer le processus concerné pour huit IQ :

- IQ 12 : Présence de table(s) de pré-inclusion dans la base de données ; malgré que la plupart des essais aient une table de pré-inclusion dans leurs bases de données, cette information n'a

pas pu témoigner la liberté de choix à l'inclusion car en principe ces tables étaient ceux du screening nécessaire aux critères d'inclusion.

- IQ 14 : Distribution du délai entre la date de la première visite de pré-inclusion pendant laquelle l'explication a été délivrée et de l'inclusion ; la notice d'information n'était pas délivré au patient pendant la visite de pré-inclusion dans la plupart des essais investigués. Ce qui a créé un biais important sur les résultats obtenus par cet indicateur.

- IQ 24 : Pourcentage de Bons d'entrée en pharmacie centrale conformes pendant une période considérée et IQ 25 : Pourcentage de Bons de sortie conformes depuis la pharmacie centrale conformes pendant une période considérée. Les modalités d'entrée et de sortie des médicaments étaient très variable d'un site à un autre et d'une étude à une autre. L'objectif étant de garantir la traçabilité et la gestion des stocks des médicaments, nous avons proposé de supprimer ces deux IQ et intégrer leurs éléments de conformité dans l'IQ de gestion des stocks.

- IQ 26 : Pourcentage de médicaments de l'essai disponibles pendant une période considérée, par rapport aux provisions de stockage ; IQ 29 : Pourcentage de boîtes de médicaments de l'essai disponibles en stock pendant une période considérée ; IQ 30 : La quantité du médicament assure une disponibilité à court terme et IQ 31 : Pourcentage des médicaments périmés dans chaque pharmacie au jour de l'investigation ; en raison des difficultés d'exportation et du transport des médicaments dans la plupart des pays, les prévisions du stock étaient calculées d'une manière très large et variable d'un site à un autre. L'objectif étant de ne pas avoir des périodes de rupture des stocks, information obtenu par l'IQ 27, nous avons proposé de supprimer ces quatre indicateurs.

Les résultats obtenus pour les 45 IQ ont témoigné de la bonne qualité des études cliniques surtout pour les notions réglementaires et éthiques. Nous n'avons pas pu comparer nos résultats avec ceux des autres promoteurs car les données des audits ne sont jamais publiées.

Cependant, certains processus ont pu être comparés à des expériences rapportées dans la littérature et nous les avons mentionnées dans la discussion générale chaque fois que cela était possible.

Cette étude pilote est la première du type en recherche institutionnelle. L'approche employée dans ce programme a reposé sur les avis des experts du terrain organisés dans des réunions de consensus (groupe nominale) et une étude de faisabilité réalisée dans les sites ANRS ; ce qui lui donne un fondement opérationnel solide. Le recueil des IQ réalisés dans plusieurs études cliniques a permis de confirmer la faisabilité de la démarche dans le contexte des PED, même si pour certaines propositions d'indicateurs le recueil n'a pas pu aboutir. En effet, il s'agissait des premières construit des indicateurs dont le consensus n'était pas atteint. La liste des IQ a été améliorée et une nouvelle version est proposée pour intégrer le monitoring des études cliniques menées par l'ANRS dans les PED. Des études et analyses supplémentaires peuvent être réalisées sur cette nouvelle liste afin d'améliorer leur comportement métrologique et affiner leurs définitions de conformités.

## D. Article

L'article suivant est soumis à Plos ONE.

### PLOS ONE

#### Performance indicators of clinical trials conducted in resource-limited countries: a pilot study, ANRS 12175 --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	PONE-D-12-34494
<b>Article Type:</b>	Research Article
<b>Full Title:</b>	Performance indicators of clinical trials conducted in resource-limited countries: a pilot study, ANRS 12175
<b>Short Title:</b>	Performance indicators of clinical trials
<b>Corresponding Author:</b>	Mina Hanna INSERM U897 & CIC-EC7, ISPED, Bordeaux University Bordeaux, FRANCE
<b>Keywords:</b>	clinical trials; resource-limited countries; quality control; key performance indicators

## **Performance indicators of clinical trials conducted in resource-limited countries: a pilot study, ANRS 12175**

### **Authors:**

Mina HANNA, INSERM, Centre INSERM U897 & CIC-EC7; Univ. Bordeaux, ISPED, Bordeaux, France;

Laurence BORAND, Institut Pasteur in Cambodia, Phnom Penh, Cambodia;

Paulin FAO, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso;

Albert MINGA, PACCI program, Abidjan, Côte d'Ivoire;

Jean-Marc MBEN, Central Hospital of Yaoundé, Yaoundé, Cameroun;

Assane DIOUF, Fann CHNU, Dakar, Senegal;

Rita R. GAD, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

Xavier ANGLARET, INSERM, Centre INSERM U897 & CIC-EC7; Univ. Bordeaux, ISPED, Bordeaux, France;

Brigitte BAZIN, French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS), Paris, France;

Geneviève CHENE, Univ. Bordeaux, ISPED, Bordeaux, France ; INSERM, Centre INSERM U897 & CIC-EC7, Bordeaux, France ; CHU de Bordeaux, Pole de sante publique, Bordeaux, France

And the [Quali-PED] ANRS 12175 study group

### **Funding:**

This research was funded through a grant from the French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis [ANRS 12175]

### **Acknowledgment:**

The authors wish to acknowledge the support from the ANRS site coordinators:

Burkina Faso: Pr Philippe Van-de-Perre and Dr Nicolas Meda

Cambodia: Pr Françoise Barré-Sinoussi and Dr Saphonn Vonthanak

Cameroun: Pr Eric Delaporte and Pr Sinata Koulla-Shiro

Côte d'Ivoire: Dr Xavier Anglaret and Pr Thérèse N'Dri Yoman

Egypt: Dr Arnaud Fontanet and Pr Mostafa Mohammed

Senegal: Pr Pierre Marie Girard and Dr Ibra Ndoeye

## **Abstract**

**Background:** In 2008, the French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS) launched a collective effort to collect key performance indicators of clinical trials in resource-limited countries, the “Quali-PED” program. Here, we report the results of the first wave of data collection conducted from July 2008 to January 2010, assessing the feasibility and relevance of these indicators.

**Methods:** Data was collected from nine clinical trials conducted in six participating countries located in Africa, Middle East and Asia. Data extraction for the 58 indicators was performed by the Quali-PED coordinator. Sources of data included (i) study protocol; (ii) manual for trial’s operating procedures; (iii) Trial Master File; (iv) trial database; (v) pharmacy registers and protocolled procedures; (vi) laboratory registers; (v) pharmacovigilance database. Indicators were classified according to their feasibility performance and those considered feasible were calculated.

**Results:** At the time of data collection, 2137 patients were enrolled in the nine clinical trials. Among the 58 pre-identified indicators, 45 could be calculated. All trials obtained ethical committee approval prior to the trial onset. An informed consent was handed out to all participants before enrollment and 78% were fully compliant. Data entry got the highest score with an average of 95% among the nine trials. Drug labeling was applied when required and quality control certificates were updated for primary end point investigations. However, Serious Adverse Events reporting results revealed a major challenge as only 7% were reported within the 48 hours conventional window-timing.

**Conclusion:** A large number of pre-identified indicators can be calculated in resource-limited countries. These indicators were able to assess the quality of all major processes of clinical trials and showed that major ethical and Good Clinical Practices requirements were respected in all nine ANRS trials. They allow trials’ quality monitoring over time and areas for improvement identification.



## **Introduction**

Maintaining the reliability and validity throughout the life-cycle of clinical trials is of utmost importance, regardless of their setting [2]. Using appropriate indicators is an essential approach to document the quality of clinical trials conduct. Though sponsors develop performance indicators internally to monitor the quality at the level of clinical sites and determine priorities for quality improvement, they rarely disclose their results publicly. As an academic sponsor for research conducted both in resource-rich and developing countries, the French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS) has identified the protection of study participant rights and safety, the reliability of study results, and the maintenance of protocol adherence as major areas to ensure quality in all research. Each ANRS site located abroad is paired to an academic HIV clinical trials unit in France and can seek for advices on any specific issues related to clinical trials, including scientific, logistical and Good Clinical Practices (GCP) aspects. Each site is supervised by two site coordinators: one from the local team and one from a matched French research team. All French clinical trials units are committed to providing training and support to their collaborating research teams from resource-limited settings, specifically in technical areas where shortages of skills are important, like data management and statistics.

Following the same experience implemented since 2005 in the French clinical sites network, the ANRS launched a collective effort in 2008 to improve clinical research management efficiency in developing countries through the assessment of the performances of clinical sites and clinical trials units. The “Quali-PED (Qualité-Pays en Développement) program” incorporates requirements and realities that are specific to resource-limited countries. A set of Key Performance Indicators (QI) was tailored by consensus to assess adherence to ethical and GCP references. Several consecutive processes of a typical clinical trial are covered: (i) protocol conception and seeking authorizations; (ii) participant enrollment and follow-up; (iii) site monitoring; (iv) drug management; (v) biological investigations; (vi) record management; (vii) data management; (viii) site close out. After

developing a list of 58 indicators [38], we collected data of ongoing ANRS trials to gain insight into the feasibility and relevance of these indicators, before their routine implementation.

In this article, we report the results of the first wave of data collection conducted from July 2008 to January 2010 in six countries located in Sub-Saharan Africa, the Middle-East and South-East Asia.

## **Methods**

In June 2008, ANRS sites based in developing countries were offered to participate to this pilot phase. Each participating site identified a local referent person for the Quali-PED program. This referent was either the project manager or the clinical monitor working on the selected study and located in the Clinical Trial Unit (CTU) based in developing countries. Clinical trials were considered eligible if they were: (i) funded and sponsored by the ANRS; (ii) ongoing or completed no later than in the previous two years; (iii) coordinated by a CTU funded by the ANRS.

### Data collection and extraction

From July 2008 to January 2010, each participating ANRS site was visited by the program coordinator. An opening meeting aimed at introducing Quali-PED program and data collection procedures was organized. Indicators were reviewed one by one with Quali-PED local referent personnel to establish the data extraction plan according to study design and timelines. Then, data was collected by the Quali-PED coordinator guided by the local referent during individual meetings with each professional in charge.

Sources of data included (i) study protocol; (ii) manual for trial's operating procedures; (iii) trial master file (TMF); (iv) trial database; (v) pharmacy registers and protocol related pharmacological procedures; (vi) laboratory registers; (v) pharmacovigilance database. Data was extracted within both north and south CTU according to each study organization.

At the end of data collection, QI were classified according to their feasibility performance into: (i) QI with feasible data extraction; and (ii) QI with unavailable or non-exploitable data. A "Feasible

QI” meant that the required data could be collected from the source documents as defined in established indicators’ dashboard [38].

#### Ethical Committee

The evaluated performance was the compliance of approval given by the Ethical Committee to ICH-E6 guidelines [6]. This indicator (QI 1) took into account the following items; (i) protocol version examined and mentioned in the committee approval; (ii) date of approval prior to the first enrolment date and (iii) committee composition at deliberation. For protocol amendments affecting the risk benefit ratio (QI 2), the ethical committee approval was investigated for the same items.

#### Written consent information sheet

The evaluated performance was the compliance to a checklist of 29 items covering four main areas (a) information for patients considering participation in the trial; (b) information about the study; (c) legal concepts and appeals; (d) sponsor and investigators of the study [8]. First, the relevant items for each study were identified then the mentioned items were counted and expressed as a percentage formula.

Moreover, concerning the protocol amendments affecting the risk benefit ratio or adding further invasive investigations, the presence of an amended informational sheet was examined to confirm the communication of this information to all participants (QI 11).

#### Written informed consent form

All written informed consent forms were inspected for adherence to the following items; (i) participant’s name; (ii) participant’s agreement; (iii) investigator’s identification; and (iv) presence of consent date. When at least one of these items was missing, the consent was considered as non-compliant (QI 10).

#### Screening and enrollment freewill

The traceability of the pre-enrollment (screening) period was investigated to identify elements demonstrating the freedom of acceptance left to participants at enrollment. First, the presence of a pre-enrollment record in the electronic database was checked (QI 12). Then, the number of participants enrolled per working day was calculated through a database query. The minimum, maximum and mean values were calculated and expressed per recruiter or investigator in charge (QI 13). Next, the delay between the first pre-enrollment (screening) visit and that of written consent form signature was calculated per working day for each participant (QI 14). The minimum, maximum and mean values were calculated. As for screened patients, the number of eligible and non-enrolled was calculated through database query and expressed in a percentage formula (QI15).

#### Protection of personal data

Anonymity respect was examined in all electronic and paper records stored at the CTU (QI 16 and 17). Accordingly, trial database and case report forms were examined. Locked storage of records containing participants' personal information was verified.

Finally, the presence of a written procedure to raise awareness about medical confidentiality for external or non-medical staff was verified in trial or institutional procedure manuals.

#### Serious Adverse Events (SAEs) reporting

First, the presence of an ICH compliant SAE definition in the trial protocol was checked (QI 4). Then, database queries were executed identifying registered clinical and biological SAE (denominator QI 5). Next, a full inspection of SAE report sheets was done to confirm that each registered SAE got an appropriate notification sheet. Special queries were executed on the ANRS pharmacovigilance database to confirm that all notification forms were correctly received and registered (numerator QI 5). Accordingly, the number of compliant SAE reports was calculated and expressed in a percentage formula.

#### Database

During the on-site mission, the computer unit hosting the database was inspected for the presence of registered and updated antivirus program (QI 47). The presence of a second back-up data carrier (QI 45) and a secure method for data transfer between coordination centers were assessed (QI 48).

Eight data base queries were set with each study data manager to calculate the number of correct entries for: enrollment criteria, sex, age, follow-up visits, lost to follow-up, eligibility criteria, end point analysis, and final analysis (QI 49 – 57). Then, related denominator was calculated for each indicator. In case of data hosted at Clinical Trials Units located in France, queries request was sent by mail to the database manager. Queries explanation and data extraction were done through email exchanges. Deviations were all reported to the local quality referent with all available information needed to correct data or improve process.

#### Investigational drug management

The presence of a drug labeling for each investigational molecule was checked and the presence of a label format approval by the trial sponsor was verified (QI 21 and 22). Then, the informational items cited in the label were scored according to a pre-specified checklist (QI 23) [9].

A pharmacy visit was planned in the presence of the Quali-PED site referent to extract required data for stock management and traceability indicators. First, the presence of shipment records for each investigational drug indicating its origin, batch number, quantity, and expiry date was verified. These elements were compared to those entered in the pharmacy registers and a global score of compliant ingoing and outgoing vouchers was given (QI 24 and 25). Drug units' storage conditions were inspected. Required temperature was verified on the investigation day as well as the presence of an updated temperature monitoring sheet for each storage place (room, fridge, etc.). The maintenance of investigational and antiretroviral drug supply was verified in pharmacy registers (QI 27). Prescriptions traceability was tracked in registries (QI 34) and the percentage of compliant prescriptions was calculated per enrolled patient (QI 35). The existence of written monitoring reports for pharmacy procedure was also verified (QI 36).

Regarding the drug shipment between the central pharmacy and investigational centers, the presence of a shipment procedure and a transfer sheet to confirm drug condition on arrival was checked in the trial procedures (QI 32 and 33).

### Biological Investigations

During the Laboratory visit we extracted required data for laboratory indicators. Available electronic or paper registers were investigated in order to extract data calculating the mean delay between blood sampling and results notifications (QI 42). The number of trials' biological samples received by the laboratory during the previous three months to the investigation date was counted and the percentage of investigated samples among them was calculated (QI 38). Required equipment for treatment and storage of samples were inspected (QI 40 and 41). Quality control certificate for pre-specified primary end point investigations was examined for its last update and its presence in the Trial Master File (QI 43).

### Results

Six ANRS sites agreed to participate (Burkina Faso, Cambodia, Cameroun, Cote d'Ivoire, Egypt and Senegal) and identified one or two potential clinical trials; the other two sites (Brazil and Vietnam) did not have ongoing clinical trials when the call for participation was released. Nine studies were deemed eligible; seven of them were ongoing clinical trials and the other two had been terminated in the past two years (Table 1). At the time of data collection, 2137 patients were enrolled in the nine clinical trials. Among the 58 pre-identified indicators, 13 indicators could not be calculated (Table 2). For two of them, the required data were not available (QI 8 and 42). For three others, the required data were not immediately available (QI 13, 35, and 38). Finally, the eight other indicators (QI 12, 14, 24, 25, 26, 29, 30, and 31) were not able to rate the measured process.

Results of the 45 remaining indicators are detailed by trial process in Table 3.

### Ethical committee

Ethical committee approval completely satisfied required criteria in eight for the nine trials (QI 1). All trials obtained approval prior to trial onset, though for one of the trials, the committee did not involve a nonscientific member and was composed of four professors of medicine; therefore, not completely fitting the required indicator.

#### Written consent informational sheet

All nine trials had informational sheets initially conceived in French language and translated in local language or dialect as well. Among the 29 pre-specified informational items, 18 (67%) to 24 (92%) were satisfied (QI 3). Seven items explaining the voluntary participation, the personal data confidentiality, the object of research, the study modalities, the duration of trial, the duration of follow-up (if different) and the number of additional visits were completely fulfilled in the nine informational sheets. The most frequent lacking items were those concerning the “legal concepts and appeals” (table 4).

#### Written informed consent

Overall, informed consents were handed out to the 2137 trial participants before the trial onset. On average, 78.4% of consents were fully compliant (QI 10). In four studies, this proportion reached almost 100%. In one study, a participant code replaced the full name of participant in the consent form. The investigators explained that this was done in a special worry of confidentiality due to difficult secure archiving. Thus, the collected consents lost their legal credibility and were considered as non-compliant; although 98% of them satisfied other criteria. Of note, 60% of participants' agreements were fingerprints or cross signs in front of co-signing witness.

#### Screening and enrollment freewill

Over the 752 screened but not enrolled patients in the nine investigated trial, it was for non-medical reasons in 63 (8.4%) (QI 15). They either refused to participate and did not sign the consent form or did not attend their enrollment visit. All screening records were present in respective databases (QI

12). The enrollment frequency per recruiter and per working day could only be calculated in two trials, with a maximum value of four enrollees per recruiter and per working day (QI 13). The time between the date of first screening visit during which the explanation has been delivered and the date of enrollment was >1 day for 99% of the enrolled participants in seven trials (QI 14).

#### Protection of personal data

Patient's identity was neither detected in trial data base nor in Case Report Forms in the nine trials (QI 16 and 17). However, the presence of a written procedure aiming to raise awareness about professional secret for non-medical staff was practiced in only two of them (QI 18).

#### Serious Adverse Events (SAEs) reporting

The SAE definitions cited in the trials protocols were compliant to international standards (QI 4). Only 7% of reports sent to the sponsor's pharmacovigilance department satisfied all criteria (QI 5). However, 77% of identified SAEs in trials records got a reporting sheet and 99% of sheets were correctly completed. In addition, only 30% of reported SAEs were sent within the 48 hours conventional window-timing. The median time was 21 days (interquartile range [IQR] 2-39 days). The reports lagging behind this delay were those sent by car from rural investigational sites to local CTU before being reported to the sponsor.

#### Database

Indicators related to completeness varied from 91.5% to 99.9%. For enrolment criteria (QI 49), 98% of trial participants got complete and correct database entries. As regards the primary end-point at a fixed time (QI 57), seven protocols were concerned and 96% of participants' data were correctly entered in the database. In addition, 92% of scheduled visits were completed and reported (QI 53), and 95% of biological investigations were properly entered in the database (QI 54).



Over the nine research teams needing to exchange data through Internet, five only got a secured mode: two of them used a secured file transfer protocol (FTPS) and electronic Case Report Form (e-CRF). The other three exchanged data through encrypted emails or CD-ROMs (QI 48).

#### Investigational drug management

Drug labeling assessment (QI 21-23) was applied in eight over nine investigated trials; as one of them was conceived to be conducted in real local conditions and specific drug labeling was not required. The informational items present on the investigational label varied from 39% in study to 89% (table 5).

Among the eight proposed indicators to assess stock management, only two of them were calculated (QI 27, 28). Required stock conditions were fully respected. Only one trial experienced an out of stock period in central pharmacy due to delay in customs clearance but it did not affect patient's provisions. However, written pharmacy monitoring reports (QI 36) were only performed in four trials.

#### Biological Investigations

Sample shipment procedures were written and respected in the nine trials. However, written monitoring reports were found in only five of them (QI 39). Available data to calculate the percentage of biological samples received by the laboratory on which the required investigations could be performed (QI 38) was only present in three trials and available data couldn't reflect shipment conditions. We were not able to calculate the results' notification delay (QI 42) in any trial as the notification date was not entered in an electronic register. All associated laboratories were registered in national or international quality control programs at least for the primary end point protocolled investigations (QI 43).

## **Discussion**

This pilot study is the first reporting indicators reflecting the quality of clinical trials conducted in resource-limited settings. Therefore, we were not able to compare our results with other similar studies, as publicly available reports of GCP inspections are extremely rare [19, 39]. Among a set of indicators previously selected and defined by consensus among the site referents and covering all the steps of the conduct of trials, about one fifth could not be measured and were not considered feasible in practice. These were not specific to a particular process during the trial. Results for other key performance indicators showed a high quality of trials' conduct for almost all performance indicators, including those related to ethical and regulatory aspects. We were also able to identify areas of potential improvement, especially in the area of severe adverse events reporting, in order to move towards a formalized system of quality management in developing countries.

Obviously stated in the ANRS ethical charter for research in developing countries: all funded clinical trials cannot start enrollment prior to ethical committee agreement [10]. All nine investigated trials satisfied this criterion. Nevertheless, EC composition and operating procedures cited in the section 3.2.1 of ICH-E6 presents a challenge towards the full implementation of GCP in developing countries. Even if in the last decade we observed improvement of national ethics committees in resource-limited settings, functional and structural difficulties are still remaining [40]. A recent study on committees involved in research ethics activities in the Eastern Mediterranean Region showed that only 25% of the members and 20% of the Chairs received formal research ethics training. Studies from other developing countries have also shown that EC running is jeopardized by inadequate training of members, lack of member diversity, scarcity of resources, and lack of national regulations [41, 42].

Although participant's agreement was satisfied in 99% of the checked written informed consents (QI 10), 60% were fingerprints or cross signs in front of co-signing witnesses. The point 2.1 of the ANRS ethical charter recommends the presence of a third party if the participant is unable to sign

by himself the consent sheet [10]. This is concerning many participants, as most were illiterate and not able to read the written informational sheet. The checklist assessing items present in the written informational sheet alone (QI 3) cannot give evidence about the oral information given to participants, particularly in countries where oral culture is much more important and fingerprints are considered of higher value than signature. Also, checked sheets in Quali-PED program were those written in French, though the provided sheet was translated in local language or dialect. Languages may create additional constraints, such as in South Africa where there are no local words for "placebo" and "randomization" [43]. Other tools than a written sheet may be proposed, as illustrated pictures or videotapes to display in brief clinical trial steps and participant's involvement [44]. Even if these tools may represent an additional cost, they may avoid misunderstanding consequences and the oral information delivered will not depend on the level of education of the participant and can be traced and evaluated [45]. Otherwise, as applied in one of these nine trials, questionnaires can be introduced to assess participants' knowledge about the trial in which they are enrolled [36, 46]. Furthermore, neither the delay left for patients to sign the written informed consent (QI 14) nor the enrollment frequency per recruiter was able to assess the effective level of freedom left to the participant. Particularly, some participants preferred not to be active in the decision-making process [47] or were worried about the consequences of refusal or withdrawal [48]. Further investigations are required to identify the appropriate indicator. Screening records although present in all investigated trials (QI 12), only in two of them we were able to calculate the enrollment frequency per recruiter (QI 13); available data in the other trials were not computerized and checking paper records was practically impossible.

Database indicators were productive and data entry got the highest score among indicators with an average of 95% among the nine trials, which is similar to results found in wealthier settings [49].

In the other hand, results reported for SAEs (QI 5) revealed a significant logistic problem; particularly in two studies with a major challenge to respect the window timing of 48 hours.

Obviously, there were some communication problems but issues were different from one country to another and from one site to another. For example, we found that rural investigational sites could not be equipped with communication facilities (fax or internet) as they didn't have required network connections; though reporting sheets may need more time to arrive at the local CTU and then to be sent to the sponsor. Additional time considering the local facilities or adapted reporting tools, as for example mobile calls or text messages, could be discussed upfront to find timely solutions in the context of resource-limited settings. In any case, we believe that reporting of all SAE by investigators should be strongly encouraged and any adequate solutions should be implemented to respect window timing as much as possible.

Despite the fact that all laboratories were registered in a program of quality control for the primary end point investigations (QI 43), we observed that laboratories cannot afford accreditation expensive fees out-side the clinical trial funding and even during the follow-up of the study the certification updates represent several human and logistic challenges. Sustaining high-quality standards is as important as reaching them at some point [35].

Drug units' storage and shipment conditions were satisfying and investigational drug supply was maintained over the entire follow-up in the nine investigated trials. However, due to frequent turnover and lack of qualified personnel, written pharmacy reports were present only in four trials. This was also documented for written laboratory reports. Even so, the personnel confirmed that they rigorously applied protocol procedures and consulted project manager whenever needed. The limitation of oral culture is that it cannot integrate traceability elements as required in GCP.

We believe that one of the benefits of developing and implementing such a formal Quality Management Plan includes developing proactive communication among clinical trial team members. This benefits clinical trials teams by encouraging early identification and resolution of clinical trials' problems and concerns, and may have favorably influenced the levels of key performance indicators by encouraging conformity with Standard Operating Procedures, Good

Clinical Practices, Good Laboratory Practice, and sponsor policies and procedures. Beyond the increase in quality of clinical trials, this strategy also aims at building more capacity to conduct clinical trials in resource-limited countries.

## **Conclusion**

The proposed Key Performance Indicators enabled the evaluation of these nine ANRS clinical trials conducted in resource-limited countries. Data collection showed that participating trials were conducted according to high quality standards, respecting ethical and GCP international recommendations. The collected data represented an important feedback which was highly welcomed by ANRS sites' researchers and personnel. It highlighted particular challenges in trials monitoring especially for serious adverse events reporting. These indicators will allow monitoring the evolution of ANRS trials' quality over time. The current checklist will be reviewed and amended in the upcoming Quali-PED workshops, especially for indicators showing limited extraction results, and a revised version will be produced. This permanent monitoring can be used to enable continuous practice improvement, ensure participants' safety transparent procedures and guarantee data quality and reliability in all studies funded in resource-limited countries.

**Table 1: Eligible clinical trials among the 6 participating ANRS sites, Quali-PED program, 2008-2010.**

Clinical Trial/Registration number	Region	Country	Study design	Main topic/Population	Study sample at data collection time	Study status at data collection time
Impact of highly active anti-retroviral therapy (HAART) during pregnancy and breastfeeding on mother-to-child transmission (MTCT) and mother's health. (ANRS 1289 & 12178 Kesho Bora) [ISRCTN71468401] [50, 51]	West Africa	Bobo-Dioulasso/Burkina Faso	Randomized trial	HAART, pregnant and breast-feeding women	367	Ongoing
Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Genital Herpes Suppressant Therapy on HIV Shedding. (ANRS 1285 Herpes) [NCT00158509] [30, 52]	West Africa	Bobo-Dioulasso/Burkina Faso	Double blind randomized trial	Suppressive herpes therapy, HIV-1 and HSV-2 co-infected women taking HAART	237	Completed
Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adult. (ANRS 12136 TEMPRANO) [NCT00495651]	West Africa	Abidjan/Cote d'Ivoire	Randomized trial	Early ART and TB chemotherapy, HIV-infected adults	361	Ongoing
Tenofovir/Emtricitabine for PMTCT in Africa and Asia. Step I (ANRS 12109 TEMAA) [NCT00334256] [53, 54]	West Africa	Abidjan/Cote d'Ivoire	Non-Randomized, pharmacokinetics study	Tenofovir-Emtricitabine, pregnant women and infants	19	Ongoing
Efficacy of Pegylated Interferon Alone in Egyptian Patients With Acute Hepatitis. (ANRS 1213) [NCT00158522] [55]	North Africa	Cairo/ Egypt	Non-Randomized, single group	Pegylated interferon, adults with acute hepatitis C	31	Completed
When to Start HIV Treatment in Previously Untreated HIV/TB Coinfected Individuals. (ANRS 1295CAMELIA, CIPRA KH 001/10425) [NCT01300481] [56]	South-East Asia	Phnom Penh/Cambodia	Randomized trial	HAART naive HIV-infected adults with TB	612	Ongoing

Tenofovir/Emtricitabine for PMTCT in Africa and Asia. Step II (ANRS 12109 TEmAA) [NCT00334256] [57, 58]	South-East Asia	Phnom Penh/ Cambodia	Non-Randomized, pharmacokinetics study	Tenofovir-Emtricitabine, pregnant women and infants	11	Ongoing
Antiretroviral Treatment Simplified Follow-up Management Assessment. (ANRS 12110 STRATALL) [NCT00301561] [59]	West Africa	Yaoundé/ Cameroun	Non-blind, randomized, non-inferiority trial	ART follow-up, HIV-infected adults	459	Ongoing
Evaluation of 4 New Simplified Antiretroviral Treatments in Naive HIV-1 Infected Patients in Africa. (ANRS 12115 DAYANA) [NCT00573001]	West Africa	Dakar/ Senegal	Non-blind, randomized trial	ART, Naive HIV-1 Infected adults	40	Ongoing

**ART:** Anti-Retroviral Therapy

**HAART:** Highly Active Anti-Retroviral Therapy

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**HSV:** Herpes Simplex Virus

**TB:** Tuberculosis

**Table 2: Indicators manifesting limited extraction results (13 QI), Quali-PED program, 2008-2010**

Identified activities	CT	Quality Indicators (QI)	Reasons/Arguments	Proposals for next data collection wave
Transfer of Case Report Form (CRF) to Clinical Trial Unit (CTU)	Right to refuse enrollment	QI 8 : Percentage of CRFs received by CTU within 30 days following a trial visit	<i>Unavailable data</i> : CRFs were regularly transferred to local CTU by private driver but delivery at CTU was not traced in exploitable form	Measurement of delay between dates of follow-up visit and data entry in the database
		QI 12 : Presence of pre-enrollment (screening) records in the data base	Didn't reflect the freedom left to the patient	To be rejected
		QI 13 : Distribution of the number of participants per full-time recruiter or investigator in and per working day	<i>Non-exploitable data</i> : Available data didn't permit to calculate the recruiter enrollee per working day.	Indicator substitution by another one assessing the presence of explanation accessory tools (videos, posters, questionnaires ...etc.)
Drug stock management		QI 14 : Distribution of the delay between the date of the first pre-enrollment (screening) visit, during which the study was explained, and the date of the enrollment visit	Other factors than the freedom expression may interfere to make the mean delay more important	Measurement of the percentage of participants enrolled at least 1 day after the information delivery
		QI 24 : Percentage of compliant ingoing vouchers in the central pharmacy within a given period	Drug importation vouchers were present but data was not sufficient to calculate the indicator.	Enclosed assessed items (batch number, quantity and expiry date) to be added to traceability criteria in QI 34.
		QI 25 : Percentage of compliant outgoing vouchers in the central pharmacy within a given period	Outgoing vouchers were not computerized and extraction from paper tool was not practically feasible.	
		QI 26 : Percentage of available trial drug with regards those considered in stock provision within a given period	Stock provision was respected but indicator is not well constructed, as the numerator represents the total number of available drug which largely exceeded the provision cited in denominator, therefore, results did not give a significant information	To be rejected: QI 27 assessing the presence of out of stock periods covers these areas
		QI 29 : Percentage of investigational medical units available in stock in central pharmacy within a given period	The Indicator is not well constructed as the denominator represents the total number of present medical units in the central pharmacy which largely exceeded the number of required drug units for the next three months (numerator). The calculated percentage, however being low, it	



		doesn't mean a provision defect. So, obtained results were not significant.	
	Q1 30 : The amount of investigational drug units provides a short-term availability	Although being confirmed in all trials, the short term availability definition was not adapted to some study types	
	Q1 31 : Percentage of expired therapeutic units in each pharmacy at the investigation date	We found only in one ended trial the unused expired drug units and we observed that there were not an available local destructive procedure.	Substituted by another indicator checking the expired drug destruction procedures
Drug traceability	Q1 35 : Percentage of compliant prescriptions with regards total number of prescriptions	<i>Non-exploitable data</i> : information on prescriptions were not computerized and not exploitable	To be rejected
Biological samples shipment	Q1 38 : Percentage of biological samples received by the laboratory during a given period on which the required investigations could be performed	<i>Non-exploitable data</i> : required data was only exploitable in three trials and results were not able to state on shipment quality	To be assessed in further data extractions
Biological results notification delay	Q1 42 : The mean delay between blood sampling date and results notification date for per protocol biological investigations	<i>Unavailable data</i> : the notification date was not traced in any of the nine investigated trials.	Indicator substitution by another one assessing the delay for data entry in the database

**Table 3: Quality Indicators results that proved feasible data extraction (45 QI), Quali-PED program, 2008-2010**

	Clinical Trial Processes	Identified activities	Quality Indicators (QI)	Minimum value	Maximum value	Performance on Total
1	Protocol conception and seeking authorizations	Ethical Committee review and protocol approval	QI 1 : Compliant approval by the ethics committee review board	No (n=1)	Yes (n=8)	8/9
			QI 2 : Compliant ethics committee review board approval of each protocol amendment	No (n=0)	Yes (n=2)	2/2
		Written consent information sheet	QI 3 : Percentage of informational items present in the written consent information sheet among those required	63% (d=27)	93% (d=26)	74% (d <sup>1</sup> =240 <sup>2</sup> )
2	Site monitoring (CRFs, GCP, AEs/SAEs, etc)	Reporting SAEs & pregnancies	QI 4 : SAE definition mentioned in the protocol and compliant with international standards	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
			QI 5 : Percentage of SAE conventionally reported to the sponsor's pharmacovigilance department	3% (d=30)	54% (d=13)	7% (d=672 <sup>3</sup> )
			QI 6 : Percentage of pregnancies reported to the sponsor	21%	100%	65.3% (d=72)
		Monitoring reports	QI 7 : Presence of regular monitoring reports	No (n=3)	Yes (n=6)	6/9
		Tracking participants to follow-up	QI 9 : Presence of a procedure to find participants lost to follow-up	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
3	Participant enrollment & follow-up	Written informed consent	QI 10 : Percentage of participants with compliant written consent form	0% <sup>4</sup>	100%	78.4% (d=2137)
		Information regarding protocol modifications	QI 11 : Percentage of substantial protocol modification for which an information sheet was given to participants	No (n=0)	Yes (n=2)	2/2
		Right to refuse enrollment	QI 15 : Percentage of screened and eligible individuals who are not enrolled	0% (d=19)	43% (d=69)	8.4% (d=752)
		Anonymity	QI 16 : Anonymity respected in all electronic records and communications	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
			QI 17 : Anonymity respected in all paper records and communications	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
			QI 18 : Presence of a procedure to raise awareness about medical confidentiality for external or non-medical staff	No (n=7)	Yes (n=2)	2/9
		Follow-up care for participants	QI 19 : Medical care as described in the information sheet	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
			QI 20 : Documentation of advocacy by investigators to health authorities for the affiliation of participants in a national program at the end of protocol follow-up	No (n=2)	Yes (n=7)	7/9

<sup>1</sup> d= denominator<sup>2</sup> Total number of required informational items<sup>3</sup> Total number of SAE identified in trials elements for five inspected studies<sup>4</sup> Patient's name was not mentioned in the consent, although for other criteria 98% of consents were compliant

**(Continued) Table 3: Quality Indicators results that proved feasible data extraction (45 QI), Quali-PED program, 2008-2010**

	Clinical Trial Processes	Identified activities	Quality Indicators (QI)	Minimum value	Maximum value	Performance on Total
4	Drug management	Labeling	QI 21 : Presence of a drug packaging (labelling) procedure	No (n=0)	Yes (n=8)	8/8
			QI 22 : Drug label format approved by the sponsor	No (n=0)	Yes (n=8)	8/8
			QI 23 : Percentage of informational items present on investigational drug label among those required	39% (d=18)	89% (d=19)	72.7% (d=143)
		Stock management	QI 27 : Presence of out of stock periods for investigational drugs	No (n=8)	Yes (n=1) <sup>1</sup>	1/9
			QI 28 : Compliant trial drug storage conditions	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
		Drug shipment	QI 32 : Shipment modalities respected between the central pharmacy and the pharmacies in investigational centers	No (n=0)	Yes (n=3) <sup>2</sup>	3/3
			QI 33 : Presence of a control procedure on arrival at investigational pharmacies	No (n=0)	Yes (n=3)	3/3
		Traceability	QI 34 : Traceable investigational drugs	No (n=1)	Yes (n=8)	7/8
Reports	QI 36 : Presence of regular monitoring reports	No (n=5)	Yes (n=4)	4/9		
5	Biological investigations	Samples shipment	QI 37 : Shipment of the biological samples in compliant conditions	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
		Reports	QI 39 : Presence of regular monitoring reports	No (n=4)	Yes (n=5)	5/9
		Sample reception and storage	QI 40 : Presence in the biological laboratories of a reception procedure for the transported samples	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
			QI 41 : Storage environment adapted to prescribed biological investigations	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
		Quality control	QI 43 : The laboratory participates to a quality control system	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
6	Record management	Conform records management	QI 44 : Compliant record of all paper element at the end of the trial	No (n=2)	Yes (n=0)	0/2

<sup>1</sup> Out of stock at pharmacy level but patients didn't experience any out of stock<sup>2</sup> In the other 6 trials there was no peripheral pharmacy

**(Continued) Table 3: Quality Indicators results that proved feasible data extraction (45 QI), Quali-PED program, 2008-2010**

	Clinical Trial Processes	Identified activities	Quality Indicators (QI)	Minimum value	Maximum value	Performance on Total
7	Data Management (development, data entry, lock data base, statistical analysis)	Saving procedures	QI 45 : Presence of a systematic back-up copies of the study data base	No (n=0)	Yes (n=9)	9/9
		Traceability	QI 46 : Database modifications are traceable	No (n=4)	Yes (n=5)	5/9
		Hosting & transfer security	QI 47 : Updated antivirus installed on the computer carrying the trial database	No (n=2)	Yes (n=7)	7/9
			QI 48 : Database transfer in a secure mode	No (n=4)	Yes (n=5)	5/9
		Database completeness	QI 49 : Participants with non-missing nor aberrant data for enrolment criteria	84%	100%	97.9% (d=2126)
			QI 50 : Participants with non-missing nor aberrant data for "sex" entry	99.8%	100%	99.9% (d=1898)
			QI 51 : Participants with non-missing nor aberrant data for "age" entry	98%	100%	99.3% (d=2137/9)
			QI 52 : Percentage of participants not lost to follow-up at the end of the per protocol follow-up period	94%	99,5%	98.9% (d=268)
			QI 53 : Registered visits among those scheduled in the protocol	83%	100%	91.5% (d=19870)
			QI 54 : Biological investigations accurately entered in database among those effectively performed	86%	100%	94.7% (d=9028)
			QI 55 : Participants satisfying all eligibility criteria with no exception	87%	100%	99.6% (d=2137)
QI 56 : Participants included in the final principal analysis	82%		84%	84% (d=248)		
QI 57 : Participants with non-missing nor aberrant data for the primary end-point at a set date	84%	100%	96.3% (1268)			
8	Site close out	Prepared end of trial follow-up	QI 58 : Presence of a procedure to organize the study exit of participants at the end of the trial's per protocol visits	No (n=1)	Yes (n=8)	8/9

**Table 4: IQ3: Percentage of informational items present in the written consent information sheet among those required, Quali-PED program, 2008-2010**

Information note involves the following information :	Present	Absent	n/a <sup>1</sup>
<i>Information for patients considering participation in the trial</i>			
Voluntary participation	9	0	0
Freedom to end participation at any time without penalties	7	2	0
Inclusion and exclusion criteria	5	3	1
Incentives (if so : nature and quantity)	1	0	8
Defrayal: Information on payment of transport costs and/or additional expenses related to trial procedures (when applicable)	7	2	0
Access to individual medical results	6	3	0
Personal data confidentiality	9	0	0
Respect for private life throughout the study	8	1	0
Purpose of and procedures for handling biological samples taken for the clinical study	5	3	1
Purpose of samples in genetic research (when applicable)	2	0	7
Other alternatives for medical care and follow-up to those of the study	7	2	0
<i>Information about the study</i>			
Objective of the research and justification			
Research modalities	9	0	0
- Stated	9	0	0
- Described in easily understandable terms			
Duration of the study			
Duration of trial follow-up (if different)	9	0	0
Number of additional visits non-invasive procedures and invasive tests or procedures	9	0	0
Indications for early trial withdrawal	9	0	0
Informed at the end of the study of the general and personal implications of trial findings	2	7	0
Possible risks of investigational agents	3	6	0
Transfer of care at end of trial	8	1	0
Procedure in case of pregnancy	8	1	0
<i>Legal concepts and appeals</i>	3	2	4
Legal or other capacity limits of the investigators to protect the confidentiality and the possible consequences of confidentiality violations	1	8	0
Possible direct or secondary uses of the medical file of the participant and of the biological specimens taken			
Free treatment for certain types of physical damage or complications related to the research (nature, duration and source)	8	1	0
Whether the sponsor will compensate the participant or family for any incapacity or any death resulting from physical damages related to the research study	3	6	0
<i>Sponsor and investigators of the study</i>	2	7	0
Investigators' institution			
Source of the resources financing the research (sponsor)			
Commitment of the investigator to medical services delivered to the participants	7	2	0
Protocol approval obtained from an ethical committee and/or the related authorities	5	4	0
	8	1	0
	8	1	0
<b>Total number of items present in the information sheet</b>	<b>177</b>	<b>63</b>	<b>21</b>
	<b>74%</b>	<b>26%</b>	

<sup>1</sup> Not applicable

**Table 5: QI 23: Percentage of informational items present on investigational drug label among those required, Quali-PED program, 2008-2010**

	<b>Present</b>	<b>Absent</b>	<b>n/a</b>
<i>A. Concerning the pharmaceutical product</i>			
Name of product	8	0	1
Pharmaceutical form	8	0	1
Quantity (number of tablets...)	7	1	1
Route of administration	7	1	1
Dosage	6	0	3
Storage conditions	7	1	1
« Keep out of reach of children » statement, except if drug is not taken home by study participants	5	2	2
<i>B. Concerning the study</i>			
Reference code of the biomedical research (ANRS number & name)	6	2	1
Batch number (batch or code number identifying the contents and the packaging operation)	8	0	1
Main contact (sponsor or principal investigator) for further information on product, biomedical research and un-blinding in case of emergency	6	2	1
Research site (country/city)	2	6	1
Investigational site identifier	2	6	1
“Sponsor” if the information is not provided elsewhere	5	3	1
Name of principal investigator, if not already mentioned (if the investigational site identifier is mentioned, the name of the principal investigator can be omitted)	0	8	1
Identification number of the participant	8	0	1
Per protocol visit number	0	5	4
User instructions (it is possible to refer to an informational note or any other instruction tool)	4	2	3
« For biomedical research only » statement or other similar statement	7	0	2
Period of use (expiry date, date of re-control) expressed in month/year	8	0	1
<b>Total number of items present</b>	<b>104</b>	<b>39</b>	<b>28</b>
	<b>72,7%</b>	<b>27,3%</b>	

## References

1. Vray M, Simon F, Bompert F. Guidelines for clinical research in developing countries. *Therapie*. 2007;62(3):217-27.
2. Hanna M, Minga A, Fao P, Borand L, Diouf A, Mben J-M, et al. Development of a checklist of quality indicators for clinical trials in resource-limited countries : the French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS) experience. *Clinical Trials*. 2012:Accepted.
3. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use : Harmonised Tripartite Guideline - ICH topic E6(R1). 1996; Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
4. CIOMS. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Genève2003; Available from: [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french\\_text.htm](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french_text.htm).
5. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 13 Brussels2010; Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009\\_06\\_annex13.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf).
6. Gobel C, Baier D, Ruhfus B, Hundt F. GCP inspections in Germany and Europe following the implementation of the Directive 2001/20/EC. *German medical science : GMS e-journal*. 2009;7:Doc01.
7. Marwah R, Van de Voorde K, Parchman J. Good clinical practice regulatory inspections: Lessons for Indian investigator sites. *Perspect Clin Res*. 2010;1(4):151-5.
8. ANRS. Ethics charter for research in developing countries. Paris: ANRS; 2008; Available from: [http://www.anrs.fr/content/download/2804/16200/file/charte\\_ethiqueAngl2008.pdf](http://www.anrs.fr/content/download/2804/16200/file/charte_ethiqueAngl2008.pdf).
9. Rwabihama JP, Girre C, Duguet AM. Ethics committees for biomedical research in some African emerging countries: which establishment for which independence? A comparison with the USA and Canada. *J Med Ethics*. 2010;36(4):243-9.
10. Sleem H, Abdelhai RA, Al-Abdallat I, Al-Naif M, Gabr HM, Kehil ET, et al. Development of an accessible self-assessment tool for research ethics committees in developing countries. *Journal of empirical research on human research ethics : JERHRE*. 2010;5(3):85-96; quiz 7-8.
11. Amon JJ, Baral SD, Beyrer C, Kass N. Human Rights Research and Ethics Review: Protecting Individuals or Protecting the State? *PLoS medicine*. 2012;9(10):e1001325.
12. Abdool Karim SS. Globalization, ethics, and AIDS vaccines. *Science*. 2000;288(5474):2129.
13. Benitez O, Devaux D, Dausset J. Audiovisual documentation of oral consent: a new method of informed consent for illiterate populations. *Lancet*. 2002;359(9315):1406-7.

14. Garcia Rada A. Argentinean court upholds fines against GSK and two doctors for malpractice during vaccine trial. *Bmj*. 2012;344:e449.
15. Hereu P, Perez E, Fuentes I, Vidal X, Sune P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemporary clinical trials*. 2010;31(5):443-6.
16. Fitzgerald DW, Marotte C, Verdier RI, Johnson WD, Jr., Pape JW. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *Lancet*. 2002;360(9342):1301-2.
17. Stryker JE, Wray RJ, Emmons KM, Winer E, Demetri G. Understanding the decisions of cancer clinical trial participants to enter research studies: factors associated with informed consent, patient satisfaction, and decisional regret. *Patient education and counseling*. 2006;63(1-2):104-9.
18. Mandava A, Pace C, Campbell B, Emanuel E, Grady C. The quality of informed consent: mapping the landscape. A review of empirical data from developing and developed countries. *J Med Ethics*. 2012;38(6):356-65.
19. Nahm ML, Pieper CF, Cunningham MM. Quantifying data quality for clinical trials using electronic data capture. *PloS one*. 2008;3(8):e3049.
20. Zeh CE, Inzaule SC, Magero VO, Thomas TK, Laserson KF, Hart CE, et al. Field experience in implementing ISO 15189 in Kisumu, Kenya. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(3):410-8.
21. Safety and effectiveness of antiretroviral drugs during pregnancy, delivery and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: the Kesho Bora Multicentre Collaborative Study rationale, design, and implementation challenges. *Contemporary clinical trials*. 2011;32(1):74-85.
22. de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(3):171-80.
23. Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, Konate I, Weiss HA, Vergne L, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007;356(8):790-9.
24. Mayaud P, Nagot N, Konate I, Ouedraogo A, Weiss HA, Foulongne V, et al. Effect of HIV-1 and antiretroviral therapy on herpes simplex virus type 2: a prospective study in African women. *Sexually transmitted infections*. 2008;84(5):332-7.
25. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, Coffie PA, et al. Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *Aids*. 2009;23(7):825-33.
26. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, Blanche S, Rouzioux C, Avit D, et al. Maternal and neonatal tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1: tolerance and resistance. *Aids*. 2010;24(16):2481-8.



27. Sharaf Eldin N, Ismail S, Mansour H, Rekacewicz C, El-Houssinie M, El-Kafrawy S, et al. Symptomatic acute hepatitis C in Egypt: diagnosis, spontaneous viral clearance, and delayed treatment with 12 weeks of pegylated interferon alfa-2a. *PloS one*. 2008;3(12):e4085.
28. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471-81.
29. Hirt D, Ekouevi DK, Pruvost A, Urien S, Arrive E, Blanche S, et al. Plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics in the neonate (ANRS 12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2961-7.
30. Hirt D, Pruvost A, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, Kone M, et al. Very high concentrations of active intracellular phosphorylated emtricitabine in neonates (ANRS 12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2953-60.
31. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF, Mbougua JB, Boyer S, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(11):825-33.



## **V. Discussion générale**

Dans ce chapitre, nous développons les éléments de réflexion issus de cette démarche de définition des indicateurs et des résultats obtenus. L'absence de données publiques (publiées ou non) sur les performances des promoteurs de recherche clinique, académique ou non, ne permet pas de comparer nos résultats avec ceux d'autres études similaires. Ni les promoteurs eux-mêmes, ni les rapports des inspections des études cliniques ne sont jamais accessibles [39]. En revanche, certains processus peuvent être comparés à des expériences rapportées dans la littérature et nous les avons mentionnées chaque fois que cela était possible. Nous avons développé notre discussion dans l'ordre des processus qui a été formalisé pour la première partie de notre recherche.

### **A. Les autorisations du protocole de la recherche**

La soumission du protocole de recherche à un comité d'éthique est incontournable et rappelé dans tous les textes de référence sur la recherche biomédicale [6, 7, 10, 60]. La charte éthique de l'ANRS reprend explicitement cette obligation dans son point 4.3 et l'ANRS ne s'engage sur une étude que lorsqu'il existe un comité d'éthique fonctionnel dans le pays hôte. Les promoteurs peuvent s'appuyer sur eux même et choisir d'implanter leurs recherches uniquement dans les pays où de tels comités existent et donc utiliser ce levier pour faire progresser les pays et les inciter à créer et faire fonctionner de manière adéquate leurs comités d'éthique. Notre recherche n'apporte aucune observation originale sur ce point : toutes les études de recherche clinique prises en compte dans notre étude disposaient d'un avis favorable avant le démarrage des inclusions. Pourtant, on doit nuancer le fonctionnement des comités d'éthique. En effet, nous avons remarqué que la composition d'un comité (quatre médecins professeurs universitaires) n'était pas adaptée à celle spécifiée dans le point 3.2.1 de l'ICH-E6 (cinq membres dont un non-scientifique et un indépendant). D'ailleurs, quelques

publications ont souligné le peu d'informations disponibles sur l'organisation et la composition des comités d'éthique dans les pays du sud [40, 61]. Une étude récente a montré qu'entre 70% et 75% des membres des comités d'éthiques au Moyen Orient n'ont jamais eu de formation sur l'éthique en recherche et proposent une démarche d'auto-évaluation permettant d'identifier les améliorations à mettre en œuvre [41]. Cet outil peut être proposé aux comités locaux pour accompagner leurs discussions et garantir la transparence recommandée. Les auteurs ont également identifié plusieurs difficultés concernant la capacité des comités à étudier les protocoles cliniques et construire les avis et approbations obligatoires, comme l'absence de législation nationale, de financement et de composition multidisciplinaire.

La ligne directrice 3 des lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale (CIOMS 2003) recommande une revue des protocoles de recherche menés par un promoteur extérieur par deux comités d'éthique ; un dans le pays hôte et un dans le pays du promoteur. Ce critère n'est pas parmi ceux développés dans la version actuelle de l'outil Quali-PED. En effet, le groupe de travail a refusé de l'inclure du fait que la loi française ne prévoit pas ce cas et les Comités de Protection des Personnes (CPP) français refusent d'émettre des avis sur les projets menés en dehors de la France. Ainsi, aucun essai parmi ceux inclus dans notre projet n'a obtenu un avis d'un CPP français. Cette procédure pourrait être néanmoins discutée s'il était jugé pertinent par les représentants des autres pays où se déroulent la recherche qu'une structure française donne un avis habilité à l'exemple du Comité Consultatif de Déontologie et d'Éthique de l'IRD ; un tel dialogue entre deux comités peut contribuer à la structuration des avis des comités des pays du sud dans un véritable esprit de collaboration nord/sud des structures.

Les points 15 de la déclaration d'Helsinki et le 4.11.1 de l'ICH E6, recommandent la déclaration de tout EIG au comité d'éthique local, sans donner le détail sur la forme, les délais

et la fréquence de ces déclarations. La compétence des comités d'éthique pour examiner et répondre à ces rapports très spécialisés est mise en question. La diffusion d'information de type rapport annuel au comité d'éthique pour lui permettre de suivre l'évolution du rapport bénéfique/risque est une suggestion dont la mise en œuvre est facile à envisager. Mais il faut bien reconnaître qu'il serait irréaliste d'ajouter aujourd'hui des tâches trop lourdes à des comités dont on relève par ailleurs les difficultés de fonctionnement.

Depuis 2001, une initiative Pan African Bioethics Initiative (PABIN) est mise en place par l'OMS pour aider le développement des comités d'éthique africain. Plusieurs conférences et workshops ont été organisés dans plusieurs pays africains pour former les membres des comités d'éthiques [62].

En 2007, une initiative intitulée « MARC » (Mapping African Research ethics Review Capacity) a été financée par l'EDCTP. Un réseau interactif basé sur un site internet a été créé pour les comités d'éthique africains (<http://www.researchethicsweb.org>). Ce réseau permet d'identifier les comités existants, ainsi que leurs capacités et contraintes fonctionnelles. Cet outil représente également une plateforme d'échange et de formation pour les comités émergents. À ce jour, plus de 25 pays sont inscrits dans ce programme [63].

## **B. Le consentement libre, expresse et éclairé**

La notice d'information utilisée dans le cadre d'une étude clinique représente l'outil permettant d'initier le dialogue indispensable entre les investigateurs et le participant. L'évaluation du contenu de cette notice garantit la qualité de l'information communiquée à tous les participants. Elaborer une notice claire, simple, lisible et contenant les messages importants selon une liste d'items pré-établis contribue à la discussion et l'affirmation de ces messages à l'intérieur de l'équipe projet du moment de la préparation du document jusqu'au moment de la présentation de l'étude aux participants par les investigateurs au moins sous

forme écrite [2]. Dans Quali-PED, nous nous sommes fondés sur les 26 notions citées dans la ligne directrice 5 des « lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains » (CIOMS 2003) pour développer un outil d'évaluation de la qualité des notices existantes [8]. Pour les études ANRS, 27 items répartis en quatre groupes sont proposés ; la présence de l'intégralité de ces informations représente le minimum indispensable. Notre hypothèse est que tous les éléments d'information n'ont pas une valeur équivalente. Il faudrait à notre avis séparer les éléments de choix indispensable à la décision de rentrer dans l'essai, des éléments de droit de la personne une fois qu'elle aura décidé de participer mais qui ne conditionnent pas son acceptation éclairée.

Les notions comme le volontariat, la liberté de choix, la liberté de partir à tout moment, sont évidemment incontournables, de même que la justification de l'étude, les risques, les contraintes, les conditions de prise en charge, la durée, les modalités (tirage au sort, placebo, etc...), et les conditions d'abandon d'essai, parce qu'ils conditionnent directement le choix que fera la personne.

Pour certains éléments comme la confidentialité des données, le respect de la vie privée, ou l'avis favorable d'un comité d'éthique, il s'agit de l'affirmation d'une protection qui doit être assurée. L'information détaillée sur ces points dans un souci « d'être éthiquement correct » peut parfois participer à une surcharge. Certains de ces éléments de protection font également appel à des notions juridiques particulièrement difficiles, et peuvent être plus ou moins importantes suivant les circonstances. Ainsi, la notion de dédommagement n'a pas la même portée dans un essai de phase II, qui implique la participation à une phase risquée de mise sur le marché d'un médicament, ou dans un essai de phase III faisant appel à des médicaments déjà sur le marché qui pourraient être prescrits à la personne en dehors de l'essai.

Toutefois, le contexte des pays à ressources limitées peut nuancer le choix du participant en l'absence d'un système d'assurance maladie capable de proposer une prise en charge

alternative à celle proposée dans le cadre de l'essai thérapeutique. En effet, l'inscription d'un participant dans une telle étude représente l'équivalent d'une mutuelle gratuite. Cet avantage peut représenter un biais très important sur la liberté de choix à l'inclusion surtout dans un contexte où une mutuelle n'est pas accessible à l'ensemble de la population. Une méta-analyse brésilienne a souligné la différence entre les facteurs de motivation à la participation à un essai clinique dans le contexte brésilien et le contexte indien. Au Brésil, le Système Unifié de Santé permet à chacun d'accéder à des soins médicaux gratuitement, ce qui n'est pas le cas en Inde. De ce fait, 48% des participants indiens ont manifesté le bénéfice pour la santé d'un point de vue personnel, tandis que 55% des participants brésiliens ont manifesté une raison universelle « l'altruisme » [64].

Il est donc très difficile d'évaluer si un consentement donné a été suffisamment « éclairé » et « libre » car la notice ne permet pas de garantir la qualité de l'explication donnée oralement à chacun des participants. Certes, les pays en développement dans lesquels notre étude a été menée sont des pays où la culture orale est dominante et les explications orales sont donc incontournables. La notice écrite d'information en fournit les fondements. Mais le personnel formé est encore en nombre bien trop insuffisant alors que le nombre de participants aux études cliniques est très supérieur à celui des pays développés. Une étude récente effectuée par le « Leem » a bien montré l'évolution importante du nombre de participants dans les études des pays en développement [65].

Il faut également souligner que les notices évaluées étaient rédigées en langue française. Or, dans la plupart des cas, les documents présentés aux participants avaient été traduits en langue ou dialecte local. Or, il peut arriver que certains mots ne trouvent pas leur équivalent lors de la traduction dans une autre langue [66]. Par exemple, en Afrique du Sud, il n'existe pas de traduction pour les mots « randomisation » et « placebo » dans le dialecte local [43]. La traduction d'un consentement éclairé d'une langue à une autre peut ainsi créer des zones

d'ombre sur certaines notions importantes. Ce qui présume l'importance de l'explication orale, la formation de l'équipe projet qui rédige la notice d'information ainsi que ceux qui font l'explication orale au moment de l'inclusion.

Une polémique a récemment concerné des essais de vaccins contre l'otite et la pneumonie promus par le laboratoire britannique GlaxoSmithKline (GSK) chez des enfants argentins en 2007 et 2008. Des irrégularités ont été détectées dans la procédure d'obtention du consentement à la suite d'une inspection de l'Administration nationale des médicaments (Anmat) motivée par des plaintes formulées par des parents sur l'insuffisance de l'information concernant les risques de l'étude [45, 67]. Cette affaire souligne l'importance des échanges et explications orales délivrées aux patients, ainsi que l'importance de documenter que ces explications orales ont bien été données car elles représentent le moyen le plus efficace pour les participants de comprendre l'étude, au moment de l'inclusion [44, 68]. Ce procédé est bien conforme au point 24 de la déclaration d'Helsinki qui spécifie que les méthodes utilisées pour informer les patients doivent leur être adaptées [7].

Une grande vigilance et une adaptation des procédures de recrutement doivent être également mises en cohérence avec cette réflexion éthique [69]. Par exemple, nous proposons qu'un circuit d'évaluation des notices d'information impliquant les associations des personnes vivants avec le VIH, les assistants sociaux et les investigateurs soit mis en place en amont et validé par le promoteur ; également, des questionnaires d'évaluation des connaissances peuvent être programmés lors de la première visite protocolaire afin d'évaluer l'état de connaissance des participants ; et notamment, valider d'un point de vue linguistique et culturel tout document traduit pour être sûr qu'il n'y ait pas de différence entre le sens voulu et le sens perçu.



### **C. La déclaration des EIG au promoteur**

Parmi l'ensemble des Indicateurs Qualité de notre étude, la conformité des déclarations des EIG est l'indicateur à la plus faible performance, en particulier le respect du délai de déclaration de 48 heures à partir de la connaissance de l'événement. Ce délai s'avère presque impossible du fait de la distribution géographique des centres investigateurs et de la disponibilité des outils de communication, qui représentent deux défis majeurs pour le respect de ce délai.

Les débats à ce sujet au sein du groupe Quali-PED ont permis une réflexion plus large sur les caractéristiques des événements à déclaration spontanée car les enjeux du délai n'ont pas la même importance dans les études non-interventionnelles ou de soins courant. L'adaptation scientifique et logistique au cas par cas et l'explication détaillée dans les protocoles et procédures des études cliniques est essentielle dans toutes les études cliniques, notamment dans le contexte des pays à ressources limitées.

Les requêtes menées sur deux bases de données ont identifié des événements biologiques qui n'avaient pas fait objet d'un signalement, ce qui a permis de rectifier les déclarations pour ces événements. Des requêtes organisées par les moniteurs cliniques ou un système d'alerte intégré au système d'information peuvent aider l'équipe projet à monitorer la déclaration des événements.

En 2002, une polémique concernant un essai sur la Névirapine en Ouganda a obligé Boehringer Ingelheim (BI) à retirer sa demande d'enregistrement déposée au Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis (US). Malgré la publication des résultats préliminaires de l'essai (HIVNET 012) dans le Lancet en 1999 [70], la sous déclaration des événements graves, y compris 14 décès, ont biaisé les résultats sur la toxicité de la molécule. A l'époque, le FDA avait demandé au NIH d'arrêter l'utilisation du médicament chez les populations africaines [71].

L'expertise limitée en pharmacovigilance dans la majorité des pays à ressources limitées peut être expliquée par l'absence de stratégie nationale en matière de sécurité du médicament [72].

Une étude en Côte d'Ivoire a bien souligné le manque de formation des prescripteurs sur le classement des effets secondaires du médicament [73].

Une étude descriptive menée sur les activités de pharmacovigilance dans 55 pays à ressources faibles ou moyennes a montré que la moitié de ces pays déclarent avoir un budget national spécifique à la pharmacovigilance. Néanmoins, moins de 10 professionnels sont impliqués dans ce domaine sur tout le territoire de ces pays et 19 pays seulement ont introduit la pharmacovigilance dans leur système de formation médicale [74]. Parmi les solutions possibles, la mutualisation des efforts et le renforcement des capacités des centres nationaux de pharmacovigilance dans les pays à ressources limitées doivent être envisagés. Certains éléments, comme les facteurs culturels, peuvent influencer la déclaration des effets indésirables, compte tenu des différences de perception de la gravité en fonction des origines et de l'éducation des individus (participants, investigateurs). Par exemple, des études sur le cancer réalisées chez des patients américains d'origine asiatique ont montré que les patients asiatiques avaient tendance à sous-estimer la douleur par rapport aux autres patients d'origine africaine et européenne, car ils l'acceptaient comme faisant partie de leur maladie [75]. Dans le domaine du VIH, une déclaration des effets indésirables à l'échelon national incitera d'une part le développement des compétences locales et d'autre part les données collectées au niveau national évitera la production des conclusions erronées en la matière.

#### **D. La gestion informatique de la base des données**

La crédibilité des résultats d'une étude clinique relève directement de la fiabilité des données recueillies et donc de la qualité de sa base de données. Le contrôle des données réalisé dans Quali-PED a permis d'évaluer la sécurité et l'intégrité du contenu des bases informatiques à

un moment donné en cours de suivi. Malgré les limites d'accès aux technologies récentes, l'essentiel des règles de sécurité requises sont appliquées en ce qui concerne l'hébergement des bases de données et le transfert des données informatiques entre les centres de coordination Nord et Sud. Parmi les études investiguées, deux utilisaient la saisie directe en ligne grâce à un cahier d'observation électronique et deux autres utilisaient le « File Transfert Protocol Secure » (FTPS). Pour les autres études, les échanges de données se faisaient avec des CD-Rom ou des emails cryptés. La répartition des tâches entre l'équipe projet du nord et l'équipe projet du sud, témoigne du manque de formation en développement et analyse statistique des données dans les pays hôtes. Dans la plupart des cas, la saisie doit être faite localement par l'équipe projet du sud, et le travail de conception et analyse des bases de données était réalisé soit directement par l'équipe projet nord ou assisté par l'un de ses chercheurs.

Une étude réalisée en 2007 dans sept centres investigateurs de l'International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (Ie-DEA) a souligné que, parmi les sept centres investigués, trois seulement avaient un gestionnaire de base de données expérimenté, trois n'avaient pas d'expérience professionnelle et un seul employait une procédure interne de contrôle de qualité, ce dernier a enregistré les pourcentages d'erreur les plus faibles dans cette étude [76].

Une étude réalisée entre 2006 et 2007 sur 21 sites fournissant un traitement ART dans 15 pays africains a montré que seuls 18 utilisent des bases de données électroniques pour l'enregistrement des données médicales et 15 d'entre eux utilisent des logiciels destinés aux petites entreprises ou à un usage individuel [77].

En effet, les études internationales implantées sur le territoire des pays à ressources limitées représentent une opportunité réelle pour aider les GBD et les statisticiens des pays hôtes à acquérir des compétences et des savoir-faire indispensables à la gestion des bases de données médicales. Profiter des collaborations existantes dans les sites ANRS pour accroître les

formations des GBD et des statisticiens sera un atout pour consolider le transfert des compétences entre les CMG français et les pays hôtes.

### **E. La gestion du médicament**

Dans le cadre d'un essai clinique, la gestion du médicament est un enjeu fondamental car il s'agit d'assurer la continuité de l'approvisionnement au participant et de garantir en permanence la traçabilité et les conditions du stockage. Dans le contexte des pays à ressources limitées, plusieurs défis sont connus sur le point matériel, professionnel et climatique.

Dans les pays industriels, le nouveau traitement soumis à l'essai est fourni par le promoteur tandis que le traitement de référence peut être fourni par les services de santé. Cependant, le point 2.12 de l'avis du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la commission européenne (février 2003) prévoit que lorsqu'un essai est mis en œuvre dans un pays ou une communauté où les patients ne peuvent bénéficier du traitement standard en raison de son coût, il revient au promoteur de le fournir [78]. Ce qui implique une responsabilité plus importante du promoteur.

Dans notre démarche, la gestion du médicament était assurée dans la plupart des essais par les membres de l'équipe locale (investigateur ou moniteur clinique) ou par un pharmacien payé sur le budget de la recherche. Cette gestion menée en parallèle à celle des centres cliniques, a garanti une meilleure qualité pour les patients suivis dans les essais en termes de pris en charge financière et médicale car les patients recevaient tout leur traitement gratuitement.

Dans notre étude, les étiquettes des médicaments contenaient entre 40% et 90% des éléments requis selon les BPF européennes [9]. Pourtant, d'après le personnel de la pharmacie, certains patients, pour des raisons de stigmatisation potentielle, ont préféré ne pas circuler avec une boîte de médicaments qui indique leur statut vis-à-vis du VIH et leur inclusion dans une étude clinique, et jeter la boîte de médicaments à la poubelle sans même consulter ce qui est écrit

dessus. D'ailleurs, le contenu de l'étiquette, en langue française, peut ne pas être adapté pour certains participants illettrés ou analphabètes.

Les conditions de stockage étaient respectées pour chaque médicament, sauf pendant certains moments de coupure de courant électrique, survenant en particulier pendant les weekends. Malgré que tous les sites soient équipés de batteries ou générateurs de courant électrique, les climatiseurs et les frigos ne démarraient pas automatiquement en raison d'alternance de courant. Une vigilance particulière était nécessaire pour garantir en permanence les conditions de stockage.

## **F. La gestion des examens biologiques**

La qualité des examens biologiques est également décisive dans le cadre d'une étude clinique, de nombreux critères d'éligibilité ou de jugement étant fondés sur ces mesures. Les laboratoires inspectés dans le cadre de Quali-PED étaient tous accrédités pour les critères de jugement principaux (le plus souvent, lymphocytes T CD4, Charge virale VIH). Pourtant, à part les études gérées par les implantations internationales de l'Institut Pasteur, le personnel des laboratoires ont exprimé leurs inquiétudes en ce qui concerne les renouvellements des certificats d'accréditation. En effet, très peu de laboratoires dans les pays à ressources limitées sont affiliés à des programmes d'évaluation ou d'accréditation. Une étude réalisée en juillet 2009 par l'OMS-AFRO n'a identifié dans tout le continent africain que 340 laboratoires affiliés à des organismes accréditeurs ISO15189, dont 312 se situaient en Afrique du Sud [79].

Les programmes d'accréditation existant concernent principalement les examens utilisés pour le dépistage de l'infection par le VIH et sont presque exclusivement dans les laboratoires nationaux et les laboratoires hospitaliers de certaines grandes villes, mais n'ont pas été implantés dans les laboratoires de niveau inférieur, à quelques exceptions près [80]. Les

programmes identifiés dans les audits Quali-PED s'appuient généralement sur des programmes internationaux d'assurance qualité externes (EEQ), tels que le Service national britannique d'assurance qualité externe (NEQAS), évaluation de la qualité et de la normalisation du Canada pour les mesures immunologiques (Qasi) et Australian National Serology Reference Laboratory.

Depuis 2008, plusieurs actions ont été initiées par l'OMS, la banque mondiale et le CDC pour mettre en place un système d'accréditation ISO15189:2007 pour les laboratoires africains. Ce programme propose une reconnaissance des laboratoires sur une échelle de 0 à 5 étoiles [79]. Des monitorages externes sont effectués régulièrement pour mesurer l'amélioration de la qualité grâce à ce programme. La dernière, publiée en 2012, a souligné une amélioration significative dans cinq laboratoires sur les 21 inscrits [81].

Malgré qu'il soit proposé gratuitement, il reste à voir si les laboratoires africains pourront financer la formation de leurs techniciens et obtenir les équipements nécessaires pour remplir les critères de cette accréditation. D'autre part, le maintien de la qualité représente aussi un coût non-négligeable et le payeur doit être identifié.

Le défi est immense, en raison de l'état actuel de la plupart des laboratoires publics compte tenu du manque de personnels qualifiés, la faiblesse des systèmes de qualité et le coût élevé des formations et des équipements techniques. Dans certains laboratoires, surtout ceux localisés en zone rurale, le personnel a évoqué les difficultés d'approvisionnement des réactifs et de l'entretien des équipements. Dans une des études incluses dans Quali-PED, le technicien biologique était seul pour gérer la technique et la logistique du laboratoire. Il a très peu de temps pour saisir les données informatiques et rédiger les rapports de monitoring. Il utilise sa logique et sa propre mémoire pour archiver et gérer le protocole de l'étude. Malgré ces faits, il était capable de retrouver tout seul, et grâce à sa mémoire, neuf sur dix échantillons tirés au hasard parmi ceux stockés en bio-thèque ! Dans ce cas particulier, nous ne pouvons qu'être

très admiratifs de ce technicien mais pas du système mis en place qui dépend d'une seule personne et n'est donc pas une construction « durable ».

D'autre part, le développement et l'entretien des biothèques dans les pays à ressources limitées fait face à plusieurs enjeux éthiques, scientifiques et économiques. Un inventaire réalisé en 2011 sur 15 études cliniques menées au Cambodge a souligné le manque de réglementation et de ligne directrice relatives à la constitution des biothèques dans les pays à ressources-limitées, surtout dans un contexte où les législations locales n'ont pas appréhendé le sujet. Plusieurs questions ont été soulevées sur le droit d'utilisation des biothèques (promoteur, institut de recherche ou autorités du pays hôtes), le temps et le coût de conservation, et les utilisations possibles des échantillons.





## **VI. Conclusion et perspectives**

L'évaluation en recherche clinique est indispensable pour une amélioration continue des pratiques et une garantie de la transparence des résultats. La planification de celle-ci est une partie intégrante du processus global d'une étude clinique. La transparence des pratiques est indispensable dans les études cliniques. Un point majeur dans la pratique des études cliniques est celui de l'enregistrement dans un registre mondial. Actuellement, tous les essais investigués doivent être enregistrés avant la première inclusion dans l'essai dans des bases de données comme : [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) ou [ISRCTN.org](http://ISRCTN.org). Le programme Quali-PED, dont les deux premières étapes sont présentées dans cette thèse, a montré sa faisabilité et sa pertinence dans le contexte des sites ANRS. Il a permis la mobilisation des acteurs des recherches financées par l'ANRS dans les pays à ressources limitées autour d'une véritable démarche qualité. Les résultats des IQ recueillis dans le cadre de ce programme ont montré que pour les notions essentielles les essais de l'ANRS dans les pays à ressources limitées sont conformes aux références BPC, ICH, et CIOMS.

Bien qu'il soit difficile de communiquer et publier sur le sujet compte tenu de la confidentialité des données recueillies, l'ANRS en prend l'initiative originale par rapport aux autres promoteurs académiques ou privés et confirme son engagement vis-à-vis de la transparence des pratiques en recherche clinique dans les PED. Nous ne savons pas néanmoins encore clairement anticiper comment ces informations seront utilisées et dans quelle mesure ces publications conduiront à une amélioration de la qualité des études cliniques et de la performance des acteurs de la recherche. Dans le domaine des soins, par exemple, une revue des pratiques hospitalières aux Etats Unis et au Canada n'a pas pu identifier des preuves d'amélioration des pratiques des soins hospitaliers suite à la diffusion publique des données de performance des hôpitaux publics. Une seule étude sur les quatre réalisées a identifié une légère amélioration des actes chirurgicaux du pontage coronarien et

de la gestion des complications de la discectomie lombaire, mais ces effets n'ont persisté que deux mois après la publication [82].

L'outil développé dans cette thèse assure un retour d'information tout au long d'une étude clinique qui peut être exploité pour l'amélioration continue des pratiques et pour accompagner la prise de décision pour la mise en œuvre des projets. Les informations générées par le recueil de données réalisé ont porté une contribution à l'apprentissage des particularités de l'organisation et du contexte des sites.

Tout de même, la check-list proposée peut s'inscrire dans une méthode de monitoring optimisé par des indicateurs clés de performance visant à garantir les aspects réglementaires et sécuritaires d'un essai clinique. En effet, elle est un compromis entre une méthode de monitoring centralisé défini par l'organisation systématique de la remontée des données essentielles à l'essai et l'approche de monitoring graduelle selon un niveau de risque lié à la recherche (table ronde de Giens octobre 2005).

À la suite des résultats, le groupe Quali-PED a proposé des modifications des indicateurs. La procédure de recueil ainsi que les fiches techniques de la nouvelle version sont présentées en annexe 1.

Pour compléter ce travail, deux axes de perspectives sont envisagés (i) amélioration et mise à jour de la liste des IQ ; (ii) suivi et amélioration des résultats des IQ recueillis.

Une deuxième étape de validation peut être exploitée afin d'améliorer la productibilité des indicateurs [83, 84]. D'autre part, l'évaluation actuelle ne tient pas compte de la satisfaction des participants ni de leurs propres attentes en termes d'information, de suivi et de prise en charge [85], particulièrement les populations les plus vulnérables, femmes enceintes et enfants. Ce champ d'action n'est pas encore exploité et peut apporter des éléments utiles à la rédaction des notices d'information qui complètent ceux proposés dans cette thèse [86].

Les promoteurs des études cliniques dans les pays à ressources limitées emploient des efforts immenses à chaque démarrage d'une nouvelle étude, surtout pour renforcer les infrastructures et les logistiques de recherche disponible dans les pays hôtes. Il serait judicieux de mutualiser les efforts entre les institutions et de réfléchir sur la mise en commun des programmes d'amélioration de la qualité [4, 87]. La table ronde de Giens a souligné l'importance de rassemblement de toutes les parties prenantes de la recherche dans les pays à ressources limitées afin de résoudre ensemble les difficultés relevées [33]. Un programme « ESSENCE » coordonné par l'OMS a réuni, pour la première fois, dans un réseau commun la plupart des promoteurs institutionnels et privés qui financent des études dans les pays à ressources limitées. Ils ont mené une réflexion transversale et ont développé des indicateurs pour évaluer et suivre les contributions institutionnelles réalisées dans le cadre des études de recherche en santé [88].

Une diffusion de la liste actuelle aux autres promoteurs de recherches peut aussi être envisagée, elle permettra une validation des indicateurs à une échelle plus large et l'intégration des indicateurs dans tous les pays à ressources limitées.

Un plan de recueil sera programmé pour toutes les études de l'ANRS à venir afin d'intégrer les activités de monitoring des études cliniques d'une manière dynamique, révisée et améliorée.

Le maintien et le suivi de cette démarche permettra à l'ANRS de veiller en permanence sur la qualité et la fiabilité des données de tous les études financées dans les pays à ressources limitées. Également, elle garantira la transparence des procédures mises en place et la sécurité des participants.

Ce programme a contribué, à travers les échanges qui y ont eu lieu, à la formation de tout le personnel qui y a participé (investigateurs, chefs de projet, membres du groupe de travail, ...); ce qui s'inscrit dans le cadre du transfert des compétences nord/sud et sud/sud. Le

développement et la structuration de ces formations dans un véritable Pôle Qualité soutiendra la structuration de la recherche dans les pays à ressources limitées.

Plusieurs défis restent à relever, dans le cadre de notre programme ambitieux, pour améliorer et structurer la démarche qualité des études cliniques dans les pays du Sud. A cette étape, nous envisageons un travail par thématique afin de répondre aux défis identifiés dans cette thèse ; notamment ceux de l'information des participants et de la pharmacovigilance. Nous proposons l'intégration de ce travail dans des formations à distance ou en présentiel pour les investigateurs et les chercheurs des pays en développement. D'autre part, la création d'un sous-groupe « Quali-PED pharmacovigilance » nous permettra d'étudier de plus près les difficultés organisationnelles et scientifiques, et d'améliorer la surveillance de la sécurité des participants aux essais cliniques de l'ANRS. Un deuxième sous-groupe « Quali-PED information » aura comme objectif de réfléchir sur la procédure de validation en amont des notices d'information et la possibilité de tester d'autres outils que la notice écrite pour s'adapter au contexte des pays à ressources limitées.

Au total, notre démarche a conduit au développement et à l'application d'indicateurs opérationnels pour la surveillance de la qualité des essais cliniques de l'ANRS. Cette démarche, si elle est poursuivie et amplifiée, permettra d'identifier les marges de progrès sur lesquelles agir pour garantir la fiabilité des résultats produits et la sécurité des participants.



## VII. Références

1. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009;360(8):816-23.
2. Vray M, Simon F, Bompard F. Guidelines for clinical research in developing countries. *Therapie.* 2007;62(3):217-27.
3. EMA. Clinical trials submitted in marketing authorisation applications to the EMA : Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator sites. European Medicines Agency; 2010; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf).
4. Matee MI, Manyando C, Ndumbe PM, et al. European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP): the path towards a true partnership. *BMC Public Health.* 2009;9:249.
5. Dabis F, Bazin B, Delfraissy JF. Implementation and operational research in francophone Africa. Introduction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57 Suppl 1:S1-2.
6. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use : Harmonised Tripartite Guideline - ICH topic E6(R1). 1996; Available from: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
7. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008; Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>.
8. CIOMS. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Genève2003; Available from: [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french\\_text.htm](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french_text.htm).
9. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 13 Brussels2010; Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009\\_06\\_annex13.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf).
10. ANRS. Ethics charter for research in developing countries. Paris: ANRS; 2008; Available from: [http://www.anrs.fr/content/download/2804/16200/file/charte\\_ethiqueAngl2008.pdf](http://www.anrs.fr/content/download/2804/16200/file/charte_ethiqueAngl2008.pdf).
11. Spriet A, Dupin-Spriet T. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. 3e ed. Basel: Karger; 2004.
12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj.* 2010;340:c869.
13. Bazin B. [Ethical constraints of clinical trials in developing countries: experience of the French National Agency for AIDS Research (ANRS)]. *Therapie.* 2004;59(4):395-406. Contraintes éthiques des essais cliniques dans les pays en développement: expérience de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) française.

14. Giordano S. The 2008 Declaration of Helsinki: some reflections. *J Med Ethics*. 2010;36(10):598-603.

15. WHO. L'harmonisation mondiale et l'ICH. World Health Organization; 2001; Médicament Essentiels: Le Point N°30:[Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3008f/h3008f.pdf>.

16. Acosta CJ, Galindo CM, Ochiai RL, et al. Implementation of good clinical practice guidelines in vaccine trials in developing countries. *Vaccine*. 2007;25(15):2852-7.

17. Chêne G, "AC5" eca. Les indicateurs de qualité des centres cliniques de l'ANRS. In: Pasteur I, editor. 6e séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH, Intervention thérapeutiques au nord et au sud: questions croisées; 1 et 2 avril; institut Pasteur, Paris: ANRS; 2004. p. 17-20.

18. European Medicines Agency. Inspection procedures and guidance for GCP inspections conducted in the context of the Centralised Procedure. London: EMEA; March 2009; Available from: <http://www.emea.europa.eu/Inspections/GCPproc.html>.

19. Marwah R, Van de Voorde K, Parchman J. Good clinical practice regulatory inspections: Lessons for Indian investigator sites. *Perspect Clin Res*. 2010;1(4):151-5.

20. European Medicines Agency. Mandate, Objectives and Rules of procedure for the GCP Inspectors Working Group (GCP IWG). London: EMEA; July 2007; Available from: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/23948607en.pdf>.

21. Anglaret X, Chene G, Attia A, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet*. 1999;353(9163):1463-8.

22. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet*. 2004;364(9428):29-34.

23. Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. *Diminution de la Transmission Mere-Enfant*. *Lancet*. 1999;353(9155):786-92.

24. Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007;356(8):790-9.

25. Bourree F, Michel P, Salmi LR. [Consensus methods: review of original methods and their main alternatives used in public health]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2008;56(6):415-23. *Methodes de consensus: revue des methodes originales et de leurs grandes variantes utilisees en sante publique*.

26. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):i-iv, 1-88.

27. Sarre G, Cooke J. Developing indicators for measuring Research Capacity Development in primary care organizations: a consensus approach using a nominal group technique. *Health & social care in the community*. 2009;17(3):244-53.
28. HAS. Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé. Haute Autorité de Santé; 2006; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/base\\_methodo\\_CFE.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/base_methodo_CFE.pdf).
29. Clinical Trial Performance Metrics. Carmel IN: Metrics Champion Consortium; May 2009; Available from: <http://www.metricschampion.org/>.
30. Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med*. 2007;356(8):790-9.
31. Krleza-Jeric K, Lemmens T. 7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials. *Croat Med J*. 2009;50(2):105-10.
32. Lang TA, White NJ, Tran HT, et al. Clinical research in resource-limited settings: enhancing research capacity and working together to make trials less complicated. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(6):e619.
33. Bompert F, Hirsch F, Bertoye PH, Vray M. Good clinical practice in developing countries: applying recommendations. *Therapie*. 2008;63(2):83-8, 77-82.
34. Lorenzo C, Garrafa V, Solbakk JH, Vidal S. Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. *J Med Ethics*. 2010;36(2):111-5.
35. Zeh CE, Inzaule SC, Magero VO, et al. Field experience in implementing ISO 15189 in Kisumu, Kenya. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(3):410-8.
36. Fitzgerald DW, Marotte C, Verdier RI, Johnson WD, Jr., Pape JW. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *Lancet*. 2002;360(9342):1301-2.
37. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet*. 2005;366(9480):172-4.
38. Hanna M, Minga A, Fao P, et al. Development of a checklist of quality indicators for clinical trials in resource-limited countries : the French National Agency for Research on AIDS and viral hepatitis (ANRS) experience. *Clinical Trials*. 2012:In press.
39. Gobel C, Baier D, Ruhfus B, Hundt F. GCP inspections in Germany and Europe following the implementation of the Directive 2001/20/EC. *German medical science : GMS e-journal*. 2009;7:Doc01.
40. Rwabihama JP, Girre C, Duguet AM. Ethics committees for biomedical research in some African emerging countries: which establishment for which independence? A comparison with the USA and Canada. *J Med Ethics*. 2010;36(4):243-9.
41. Sleem H, Abdelhai RA, Al-Abdallat I, et al. Development of an accessible self-assessment tool for research ethics committees in developing countries. *Journal of empirical research on human research ethics : JERHRE*. 2010;5(3):85-96; quiz 7-8.



42. Amon JJ, Baral SD, Beyrer C, Kass N. Human Rights Research and Ethics Review: Protecting Individuals or Protecting the State? *PLoS medicine*. 2012;9(10):e1001325.
43. Abdool Karim SS. Globalization, ethics, and AIDS vaccines. *Science*. 2000;288(5474):2129.
44. Benitez O, Devaux D, Dausset J. Audiovisual documentation of oral consent: a new method of informed consent for illiterate populations. *Lancet*. 2002;359(9315):1406-7.
45. Garcia Rada A. Argentinean court upholds fines against GSK and two doctors for malpractice during vaccine trial. *Bmj*. 2012;344:e449.
46. Hereu P, Perez E, Fuentes I, Vidal X, Sune P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? *Contemporary clinical trials*. 2010;31(5):443-6.
47. Stryker JE, Wray RJ, Emmons KM, Winer E, Demetri G. Understanding the decisions of cancer clinical trial participants to enter research studies: factors associated with informed consent, patient satisfaction, and decisional regret. *Patient education and counseling*. 2006;63(1-2):104-9.
48. Mandava A, Pace C, Campbell B, Emanuel E, Grady C. The quality of informed consent: mapping the landscape. A review of empirical data from developing and developed countries. *J Med Ethics*. 2012;38(6):356-65.
49. Nahm ML, Pieper CF, Cunningham MM. Quantifying data quality for clinical trials using electronic data capture. *PloS one*. 2008;3(8):e3049.
50. Safety and effectiveness of antiretroviral drugs during pregnancy, delivery and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: the Kesho Bora Multicentre Collaborative Study rationale, design, and implementation challenges. *Contemporary clinical trials*. 2011;32(1):74-85.
51. de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(3):171-80.
52. Mayaud P, Nagot N, Konate I, et al. Effect of HIV-1 and antiretroviral therapy on herpes simplex virus type 2: a prospective study in African women. *Sexually transmitted infections*. 2008;84(5):332-7.
53. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, et al. Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *Aids*. 2009;23(7):825-33.
54. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E, et al. Maternal and neonatal tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1: tolerance and resistance. *Aids*. 2010;24(16):2481-8.
55. Sharaf Eldin N, Ismail S, Mansour H, et al. Symptomatic acute hepatitis C in Egypt: diagnosis, spontaneous viral clearance, and delayed treatment with 12 weeks of pegylated interferon alfa-2a. *PloS one*. 2008;3(12):e4085.

56. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471-81.
57. Hirt D, Ekouevi DK, Pruvost A, et al. Plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics in the neonate (ANRS 12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2961-7.
58. Hirt D, Pruvost A, Ekouevi DK, et al. Very high concentrations of active intracellular phosphorylated emtricitabine in neonates (ANRS 12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2953-60.
59. Laurent C, Kouanfack C, Laborde-Balen G, et al. Monitoring of HIV viral loads, CD4 cell counts, and clinical assessments versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in rural district hospitals in Cameroon (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a randomised non-inferiority trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(11):825-33.
60. Bhat SB, Hegde TT. Ethical international research on human subjects research in the absence of local institutional review boards. *J Med Ethics*. 2006;32(9):535-6.
61. Rees H. Clinical trials and regulatory issues in developing countries. *Aids*. 2001;15 Suppl 1:S66-7.
62. Ogundiran TO. Enhancing the African bioethics initiative. *BMC medical education*. 2004;4:21.
63. Ijsselmuiden C, Marais D, Wassenaar D, Mokgatla-Moipolai B. Mapping african ethical review committee activity onto capacity needs: the marc initiative and hrweb's interactive database of recs in Africa. *Developing world bioethics*. 2012;12(2):74-86.
64. Zammar G, Meister H, Shah J, Phadtare A, Cofiel L, Pietrobon R. So different, yet so similar: meta-analysis and policy modeling of willingness to participate in clinical trials among Brazilians and Indians. *PloS one*. 2010;5(12):e14368.
65. Lassale C, Sibenaler C, Behier JM, Pletan Y, Courcier S. [France, an attractive country for international clinical research: 2008 survey assessed by Leem (French association of pharmaceutical companies)]. *Therapie*. 2008;63(5):345-57. La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquete 2008 du Leem.
66. Hirsch E, Hirsch F. *Éthique de la recherche et des soins dans les pays en développement*. Paris: Editions Vuibert; 2005.
67. Fuertes N. GSK malpractice case raises questions about trial standards. *Lancet*. 2012;379(9815):508.
68. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(13):1593-601.
69. Schipper I. *Clinical trials in developing countries : How to protect people against unethical practices ?* Brussel: European Parliament, 2009 27 march 2009. Report No.: EXPO/B/DEVE/2008/45.

70. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9181):795-802.
71. SOMO. SOMO briefing paper on ethics in clinical trials : Examples of unethical trials. 2008; Available from: [http://somo.nl/publications-en/Publication\\_2534/at\\_download/fullfile](http://somo.nl/publications-en/Publication_2534/at_download/fullfile).
72. Mehta U, Allen E, Barnes KI. Establishing pharmacovigilance programs in resource-limited settings: the example of treating malaria. *Expert review of clinical pharmacology*. 2010;3(4):509-25.
73. Jaquet A, Djima MM, Coffie P, et al. Pharmacovigilance for antiretroviral drugs in Africa: lessons from a study in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(12):1303-10.
74. Olsson S, Pal SN, Stergachis A, Couper M. Pharmacovigilance activities in 55 low- and middle-income countries: a questionnaire-based analysis. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2010;33(8):689-703.
75. Im EO. The situation-specific theory of pain experience for Asian American cancer patients. *ANS Advances in nursing science*. 2008;31(4):319-31.
76. Duda SN, Shepherd BE, Gadd CS, Masys DR, McGowan CC. Measuring the quality of observational study data in an international HIV research network. *PloS one*. 2012;7(4):e33908.
77. Forster M, Bailey C, Brinkhof MW, et al. Electronic medical record systems, data quality and loss to follow-up: survey of antiretroviral therapy programmes in resource-limited settings. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86(12):939-47.
78. De Beaufort I, Yvon E. Aspect éthiques de la recherche clinique dans les pays en développement. Commission Européenne; 2003; Available from: [http://ec.europa.eu/bepa/european-group-ethics/docs/avis17\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/bepa/european-group-ethics/docs/avis17_fr.pdf).
79. Gershy-Damet GM, Rotz P, Cross D, et al. The World Health Organization African region laboratory accreditation process: improving the quality of laboratory systems in the African region. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(3):393-400.
80. Olmsted SS, Moore M, Meili RC, et al. Strengthening laboratory systems in resource-limited settings. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(3):374-80.
81. Amukele TK, Michael K, Hanes M, Miller RE, Jackson JB. External quality assurance performance of clinical research laboratories in sub-saharan Africa. *American journal of clinical pathology*. 2012;138(5):720-3.
82. Ketelaar NA, Faber MJ, Flottorp S, Rygh LH, Deane KH, Eccles MP. Public release of performance data in changing the behaviour of healthcare consumers, professionals or organisations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD004538.
83. Dentler K, Cornet R, Ten Teije A, Tytgat K, Klinkenbuijl J, De Keizer N. The Reproducibility of CLIF, a Method for Clinical Quality Indicator Formalisation. *Studies in health technology and informatics*. 2012;180:113-7.

84. Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res.* 2010;68(4):319-23.

85. Bereterbide F, Hirsch F. [Clinical trials in developing countries: who should define ethics?]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2008;101(2):102-5. Essais cliniques dans les pays en developpement: qui doit "dire" l'ethique?

86. Sarradon-Eck A, Mancini J, Genre D, Sakoyan J, Desclaux A, Julian-Reynier C. Que signifie pour les participants la notion de "resultats" d'un essai therapeutique ? *Medecine sciences : M/S.* 2012;28 Spec No 1:33-6.

87. Demotes-Mainard J, Chene G, Libersa C, Pignon JP. Clinical research infrastructures and networks in France: report on the French ECRIN workshop. *Therapie.* 2005;60(2):183-99.

88. ESSENCE. Planning, Monitoring and Evaluation Framework for Capacity Strengthening in Health Research. Geneva: TDR/World Health Organisation; 2011; Available from: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/TDR\\_essence\\_11.1\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/TDR_essence_11.1_eng.pdf).



## VIII. Annexes

### Annexe 1 : Procédure de recueil et des IQ dans les études cliniques ANRS dans les PED



POS :

#### Démarche qualité dans les études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)

Version : n° 1.0 du 17/09/2012



<b>Rédaction</b>		
Coordinateur du groupe « Quali-PED » : M. Hanna	Date : .....	Signature
<b>Validation</b>		
Responsable du service « Recherches dans les Pays En Développement » : B. Bazin	Date : .....	Signature
Chef de Projet du Service « Recherches dans les Pays En Développement » : C. Rekeawicz	Date : .....	Signature
Chef de Projet Service « Recherches dans les Pays En Développement » : G. Colin	Date : .....	Signature
Assureur Qualité de l'ANRS	Date : .....	Signature
<b>Approbation</b>		
Directeur de l'ANRS : JF. Delfraissy	Date : .....	Signature

#### DIFFUSION

DESTINATAIRES	POUR ACTION	POUR INFO
Investigateurs-Coordinateurs Nord et Sud études concernée	X	
Coordinateurs nord et sud des sites ANRS		X
Chef de projets, statisticien, méthodologiste de l'étude	X	
Référent Qualité de l'étude	X	

## 1. OBJECTIF

Mettre en place une **démarche qualité** dans les **études cliniques** menées dans les **Pays En Développement** (PED) dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (Inserm-ANRS) est le **promoteur**.

Cette démarche qualité est basée sur le recueil d'Indicateurs de Qualité (IQ). Ces IQ, ont été développés par un groupe de travail de l'AC12 (Action coordonnée « recherches dans les pays en développement ») composé de référents qualité collaborant à des études cliniques sur les sites ANRS dans des PED et de représentants de l'ANRS.

L'objectif est de vérifier que les activités et les résultats relatifs aux études cliniques ANRS menés dans les PED satisfont au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques, aux référentiels éthiques, et aux Procédures Opératoires Standardisées. Il s'agit d'un processus continu au cours d'une étude permettant de mettre en place des actions correctives afin de garantir la qualité d'une étude.

Cette procédure décrit la méthode de recueil des IQ et définit les activités de suivi.

## 2. CHAMP D'APPLICATION

Sauf décision contraire argumentée et archivée dans le dossier de l'étude, cette procédure s'applique à toutes les **études cliniques dont l'Inserm-ANRS se porte promoteur** dans les pays en développement, qu'elles se déroulent sur un site ANRS ou dans un autre pays.

Les études internationales dans lesquelles l'Inserm-ANRS ne se porte promoteur que d'une partie de l'étude n'entrent pas obligatoirement dans le champ d'application de cette procédure.

## 3. RESPONSABILITES

Pour chaque étude, un Responsable Qualité (RQ) sera nommé lors de sa mise en place en accord avec les Investigateurs-coordonateurs Nord et Sud de l'étude et l'équipe du Service Recherches dans les Pays En Développement de l'ANRS. Il sera chargé du recueil des IQ tout au long de l'étude et du retour d'information aux Investigateurs-coordonateurs et à l'ANRS en vue de la mise en place d'actions correctives.

## 4. REFERENTIELS

- ICH E6 (R1): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline 10/06/1996
- ICH E2B (R2): Data elements for transmission of individual case safety reports 05/02/2001
- Déclaration d'Helsinki version 2008
- Charte éthique de l'ANRS version 2008
- Directives Européenne de Bonne Pratique Clinique : 2001/20/CE ET 2005/28/CE
- Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains élaborés par le CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) : Version 2003
- Procédures ANRS : FCT1s2v2 Procédure Comité Indépendant des études PED, FCT2s2v3 Procédure Conseil Scientifique des études PED, PV6s1v2 Gestion des EIG survenus dans les études PED
- Norme ISO 9001/ version 2008.

## 5. Définitions et abréviations

### 5.1. Définitions

**Calendrier IQ** : calendrier de recueil des IQ pendant l'étude, proposé par le RQ et validé par l'équipe PED de l'ANRS

**Chef de projet** : personne chargée de mettre en place et de suivre l'étude sur le terrain

**Étude clinique** : étude scientifique réalisée en thérapeutique ou en prévention médicale humaine pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une méthode diagnostique ou d'un traitement

**Investigateurs-coordonateurs Nord et Sud de la recherche** : Responsables scientifiques en charge de la recherche en partenariat avec l'ANRS, et signataires du protocole final

**Responsable Qualité (RQ)**: la personne en charge de la mise en place et du suivi de la démarche qualité dans l'étude

**Sites ANRS** : pays avec lesquels l'ANRS a signé une convention de partenariat avec les Autorités de santé et/ou de recherche du pays. Ce sont en 2012 la Côte d'Ivoire, le Sénégal, le Burkina-Faso, le Cameroun, le Vietnam, le Cambodge, l'Égypte et le Brésil)

### 5.2. Abréviations

**BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**CMG** : Centre de Méthodologie et de Gestion

**EIG** : Evènement Indésirable Grave

**Inserm-ANRS** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales

**IQ** : Indicateur qualité

**PED** : Pays En Développement

**RQ** : Responsable qualité

## 6. Procédures

### 6.1. Recueil des IQ

Le recueil des IQ, est réalisé par le RQ désigné, (i) soit de manière systématique selon le calendrier de recueil proposé et validé avant le début de l'étude ; (ii) soit sur demande exceptionnelle des responsables de l'étude (investigateurs, promoteurs, chef de projet, ...etc.)

### 6.2. Planning du recueil des IQ

La sélection des indicateurs à recueillir et le calendrier de recueil doit tenir compte du protocole de l'étude soumis au comité d'éthique, de l'ensemble des procédures de l'étude et de l'organigramme du site concerné.

Le calendrier global de recueil des IQ doit être préparé par le RQ de l'étude et envoyé au service PED pour validation *avant la première inclusion*.

#### *Définitions des périodes de recueil*

Avant la 1ère inclusion : avant la première inclusion dans l'étude, sinon au moins avant l'inclusion de 10% des patients

En cours de l'étude : au moins une fois avant la fin du suivi du dernier patient inclus (à définir selon le type d'étude dans le calendrier de recueil)

A la fin de l'étude : après la visite de clôture des centres investigateurs

Le tableau 1, résume quels IQ sont à recueillir en fonction du moment du recueil.

Tableau 1 : IQ à recueillir en fonction du moment de recueil



Moment du recueil	N° des IQ à recueillir
<b>Avant la 1ère inclusion</b>	1, 2, 4, 9, 10, 23, 29, 30, 31, 34, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 45, 46
<b>En cours d'étude</b>	1, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48
<b>A la fin de l'étude</b>	1, 2, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 44, 46, 47, 48

NB : Se référer au fichier Excel « Synthèse IQ et résultats.xlsx » pour connaître les moments de recueil de chaque IQ.

### 6.3. Notification du recueil des IQ

Le calendrier de recueil validé par l'ANRS est envoyé par le RQ aux investigateurs coordinateurs Nord et Sud des études cliniques, aux coordonnateurs Nord et Sud des sites ANRS et au chef de projet.

**15 jours avant** la date prévue du recueil, le RQ informera le chef de projet de l'étude de la date prévue. Le chef de projet informera les membres de l'équipe.

### 6.4. Modalités de recueil des IQ

Chaque IQ est recueilli par rapport aux définitions et formules de calculs définies dans les **fiches techniques de recueil** (voir annexe 2 : *Fiches Techniques de recueil des Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les PED*).

Chaque fiche technique comporte les items suivants :

- 1. Numéro de l'IQ** : chaque IQ a un numéro unique qui permet de l'identifier
- 2. Intitulé de l'IQ** : correspond à l'intitulé de l'IQ et à son champ d'application
- 3. Objectif qualité** : objectif à atteindre pour l'IQ
- 4. Sous la responsabilité de** : désigne la ou les personnes en charge du processus évalué par l'IQ et de la mise en place des actions correctives recommandées dans le cadre de la démarche qualité
- 5. Définition** : donne d'une manière explicite les explications nécessaires au calcul de l'IQ
- 6. Formule** : précise le mode de calcul de l'IQ
- 7. Moment du recueil** : période de l'étude au cours de laquelle l'IQ doit être recueilli
- 8. Sources de données** : documents papiers ou informatiques auxquels la personne faisant le recueil doit se référer pour le calcul de l'IQ
- 9. Formulaire** : à compléter pour le calcul de l'IQ
- 10. Commentaires** : à remplir au moins dans les cas suivant :
  - Un IQ n'est pas calculable
  - Quand la non-applicabilité s'observe au moment du recueil
  - Pour justifier les raisons de l'écart constaté entre l'objectif de l'IQ et le résultat calculé
- 11. Actions correctives** : mesures ou autres interventions permettant d'atteindre l'objectif qualité non atteint à ce moment de l'étude

Pour les IQ recueillis plusieurs fois, les données à recueillir concernent uniquement les données ajoutées entre le recueil précédent et le nouveau recueil.

Dans les études comportant un grand nombre de patients, certains IQ peuvent être calculés sur un échantillon (IQ N°...). On entend par échantillon, un échantillon aléatoire à définir par le RQ pour chaque étude dans le calendrier de recueil et validé par l'équipe PED.

### 6.5. Restitution des résultats

À la fin de chaque recueil un premier compte rendu oral pour l'équipe projet sera réalisé par la personne qui a réalisé le recueil des IQ.

Un rapport écrit sera réalisé par le RQ comportant :

- la fiche synthèse des résultats (fichier Excel « Synthèse IQ et résultats.xlsx »)
- les fiches techniques complétées des IQ prévues par le planning de recueil.

Le rapport sera réalisé dans les **deux semaines** après le recueil sur site et signé par le RQ.

Le rapport sera transmis au responsable du service « recherches dans les PED » de l'ANRS ainsi qu'au chef de projet ANRS en charge du suivi de l'étude pour relecture.

Il sera ensuite transmis aux investigateurs-coordonateurs Sud et Nord et au chef de projet de l'étude par le service PED de l'ANRS ainsi qu'aux coordinateurs Sud et Nord du Site ANRS où l'étude se déroule.

Le chef de projet sera responsable de diffuser ce rapport à l'ensemble de l'équipe projet, notamment lors des conseils scientifiques.

Un rapport de synthèse annuel est édité et validé par l'Assureur Qualité pour tous les études en cours dont l'agence est promoteur dans les PED.

### 6.6. Activités de Suivi

Lorsqu'une non-conformité est constatée, elle donne lieu à une action corrective documentée et un éventuel deuxième recueil est rajouté au recueil suivant dans le calendrier IQ.

## 7. Annexes

Annexe 1 : Organigramme des acteurs de la recherche sur les sites ANRS

Annexe 2 : Fiches Techniques de recueil des Indicateurs de Qualité des études clinique ANRS dans les PED

Annexe 3 : Tableau Excel de synthèse des périodes de recueil des IQ et des résultats

## 8. Historique

Version	Date	Action	Observations
1	17/09/2012	Création	

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 114 sur 172</i>

## Fiches Techniques de Recueil des Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)

**Développé par le Groupe Quali-PED de l'AC12**

**Version : n° 4 du 22 novembre 2012**

Service « recherches dans les pays en développement »		Brigitte BAZIN Géraldine COLIN Claire REKACEWICZ
Coordination		Mina HANNA
Référents Qualité des Sites ANRS	Côte d'Ivoire	Albert MINGA Jérôme LE CARROU
	Burkina Faso	Paulin FAO Hugues TRAORE
	Sénégal	Assane DIOUF Maryvonne MAYNART
	Cameroun	Jean-Marc MBEN Gabrielle LABORDE-BALEN
	Égypte	Aline MUNIER Omar OKASHA
	Cambodge	Laurence BORAND

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
		<i>Page: 115 sur 172</i>
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

**À remplir à chaque recueil**

**Pays de l'étude (Pays/Ville) :** \_\_\_\_\_

**Si le pays est un site ANRS**

**Coordinateur Nord du site :** \_\_\_\_\_

**Coordinateur Sud du site :** \_\_\_\_\_

**Identifiant de l'étude (numéro ANRS et Nom) :** \_\_\_\_\_

**Titre de l'étude:** \_\_\_\_\_

**Investigateur-Coordinateur Nord de l'étude :** \_\_\_\_\_

**Investigateur-Coordinateur Sud de l'étude :** \_\_\_\_\_

**Chef de projet de l'étude:** \_\_\_\_\_

**Chef de projet à l'ANRS :** \_\_\_\_\_

**Dates du recueil :** \_\_\_\_\_

**Version du protocole au moment du recueil :** \_\_\_\_\_

**Personne réalisant le recueil des IQ : (responsable qualité, ...) :** \_\_\_\_\_

**Période d'évaluation :**

- Avant la 1<sup>e</sup> inclusion,
- En cours d'étude
- A la fin de l'étude

**Date de la première inclusion :** \_\_\_\_\_

**Effectif (nombre de patients inclus à la date du recueil/nombre total attendu) :**  
\_\_\_\_\_

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 116 sur 172</i>

## Définitions et abréviations

### Définitions

**Chef de projet** : personne chargée de mettre en place et de suivre l'étude sur le terrain. De plus, il est le lien de communication principal entre le promoteur et l'investigateur.

**Étude clinique** : étude scientifique réalisée en thérapeutique ou en prévention médicale humaine pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une méthode diagnostique ou d'un traitement

**Investigateurs-coordonateurs Nord et Sud de la recherche** : Responsables scientifiques en charge de la recherche en partenariat avec l'ANRS, et signataires du protocole final

**Moniteur d'étude Biologique** : Personne en charge de coordonner les activités de la recherche au niveau du laboratoire (réception des échantillons, validation et retour des résultats, enregistrement)

**Responsable Qualité (RQ)**: Personne en charge de la mise en place de la démarche qualité au sein de l'étude clinique et responsable du recueil des Indicateurs de Qualité

**Sites ANRS** : pays avec lesquels l'ANRS a signé une convention de partenariat avec les Autorités de santé et/ou de recherche du pays. En 2012 les sites ANRS sont la Côte d'Ivoire, le Sénégal, le Burkina-Faso, le Cameroun, le Vietnam, le Cambodge, l'Égypte et le Brésil.

### **Période d'évaluation**

**Avant la 1<sup>e</sup> inclusion** : avant la première inclusion dans l'étude, sinon au moins avant l'inclusion de 10% des patients

**En cours d'étude** : En cours d'inclusion

**Pour les études de plus d'un an** : au moins une fois par an

**Pour les études de moins d'un an** : au moins une fois avant la fin du suivi du dernier patient inclus (à définir selon le type d'étude dans le calendrier de recueil)

**À la fin de l'étude** : après la visite de clôture des centres investigateurs

### Abréviations

**BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BPL** : Bonne Pratiques de Laboratoire

**CE** : Comité d'Éthique

**CIOMS** : The Council for International Organizations of Medical Sciences

**CMG** : Centre de Méthodologie et de Gestion

**CRF** : Case report form (cahier d'observation de l'étude)

**EIG** : Évènement Indésirable Grave

**ICH** : International Conference on Harmonisation (Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain)

**Inserm-ANRS** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales

**IP** : Investigateur principal

**IQ** : Indicateur qualité

**PED** : Pays En Développement

**RQ** : Responsable qualité

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 117 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
1	Avis du comité d'éthique (CE)	Avis rendus avant application	Investigateurs

Définition	Formule
<p><i>Avis initial conforme</i> : Avis favorable sans réserve avant la date de la première inclusion ou avec réserve prise en compte avant la première inclusion.</p> <p><i>Avis conforme sur les amendements</i>: Avis favorable sans réserve avant la mise en place de l'amendement ou avec réserve prise en compte avant la mise en place de l'amendement</p> <p><u>Amendement au protocole justifiant une resoumissions au CE (modifications substantielle)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changement de procédure d'examen invasif (geste et fréquence),</li> <li>• Changement de stratégie de traitement,</li> <li>• Changement de la durée de suivi,</li> <li>• Toutes modifications jugées substantielles par le conseil scientifique,</li> <li>• Autre type de changement ayant un impact sur le rapport bénéfice risque</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Dossier Investigateur

<input type="checkbox"/> Avis initial <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Conforme</li> <li><input type="checkbox"/> Non conforme             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Absence de soumission</li> <li><input type="checkbox"/> Absence d'avis</li> <li><input type="checkbox"/> Démarrage de l'étude malgré avis défavorable</li> <li><input type="checkbox"/> Démarrage de l'étude avant l'avis favorable</li> <li><input type="checkbox"/> Démarrage de l'étude malgré avis avec réserve</li> </ul> </li> </ul> <input type="checkbox"/> Avis sur les amendements au protocole <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Non applicable</li> <li><input type="checkbox"/> Conforme</li> <li><input type="checkbox"/> Non conformes             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Absence de soumission</li> <li><input type="checkbox"/> Absence d'avis</li> <li><input type="checkbox"/> Mise en place de l'amendement malgré avis défavorable</li> <li><input type="checkbox"/> Mise en place de l'amendement avant l'avis favorable</li> <li><input type="checkbox"/> Mise en place de l'amendement malgré avis avec réserve</li> </ul> </li> </ul>
--

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 118 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
2	Avis du comité d'éthique	Document de notification conforme aux BPC	Comité Ethique

Définition	Formule
Un avis du comité d'éthique est conforme aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) s'il comporte les mentions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date de l'avis</li> <li>• Référence à la version et date du protocole</li> <li>• Le titre de la Recherche</li> <li>• Composition du comité lors de la délibération</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Dossier Investigateur

Avis rendu
 

- Conforme
- Non conforme
  - Date de l'avis non mentionné
  - Référence au protocole (numéro de version et date) non mentionné
  - Titre de la recherche non mentionné
  - Composition du Comité d'Éthique lors de la délibération non mentionné ou non conforme
    - Moins de cinq (5) membres
    - Pas de membre non scientifique
    - Pas de membre indépendant de l'étude (n'ayant aucun lien avec l'établissement ou l'endroit où l'étude doit être réalisée)
    - Information non-disponible

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
3	Consentement initial	100% des patients inclus ont un consentement conforme	Investigateurs

Définition	Formule
<p><u>Un consentement initial conforme</u> est un consentement :</p> <p>(i) écrit et comportant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nom et prénom du patient</li> <li>- Daté</li> <li>- Signature manuscrite <u>ou</u> empreinte digitale <u>ou</u> croix devant un témoin</li> <li>- Nom et signature de l'investigateur ou d'une personne désignée par l'investigateur</li> </ul> <p>(ii) recueilli avant l'inclusion du patient</p> <p>(iii) archivé de façon sécurisée (sous clé dans une armoire dédiée au projet)</p>	<p><i>Numérateur : nombre de consentements conformes</i></p> <p><i>Dénominateur : nombre de patients inclus</i></p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude (notamment à la fin des inclusions)	Dossier Investigateur

Nombre de patients inclus	<input type="text"/>	
Nombre de consentements conformes	<input type="text"/>	
% Consentements conformes	<input type="text"/>	
Nombre de consentements non-conformes	<input type="text"/>	
Raisons de non-conformité	Sans nom et prénom du patient	<input type="text"/>
	Sans identifiant du médecin	<input type="text"/>
	Sans signature (du patient ou du médecin)	<input type="text"/>
	Sans date	<input type="text"/>
	Consentements manquants/ou non archivés	<input type="text"/>
	Consentements recueillis après l'inclusion	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :



N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
4	Notice d'information au patient	100% des informations requises par les BPC/CIOMS sont présentes	Investigateurs

Définition	Formule
<p><u>Notice conforme</u> : comporte au minimum les informations mentionnées dans la réglementation comme obligatoires (CIOMS) pour expliquer au patient sa participation à l'étude.</p> <p><u>Gratification</u> : de l'argent ou d'autres types de gratification matérielle sont donnés en contrepartie de la participation du sujet (ne concerne pas le remboursement des frais de transport)</p> <p><u>Défraiement</u> : remboursement des frais de transport, ... etc.</p> <p><u>Modalité de recherche</u> : Pour les essais contrôlés, méthodes spécifiques (randomisation, aveugle, placebo...). Les termes utilisés doivent être facilement compréhensibles</p> <p><u>Patient</u> : il s'agit du participant à l'étude ou de son représentant légal</p>	<p><b>Numérateur</b> : nombre d'informations présentes</p> <p><b>Dénominateur</b> : nombre d'informations devant figurer dans la notice selon le type d'étude</p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> Avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion	Dossier Investigateur

E. Concernant la participation du patient dans l'étude	Applicable*	Présent**
12. Participation volontaire et sans obligation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Liberté pour le patient de mettre fin à sa participation à tout moment sans préjudice pour son suivi médical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Description des raisons d'inclusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Gratification et/ou défraiement (le cas échéant, nature et quantité)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Condition d'accès à ses résultats par le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Respect de la confidentialité des données du patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Description des modalités de protection de la vie privée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Utilisation et stockage des échantillons biologiques dans l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Utilisation des échantillons biologiques pour d'autres études (le cas échéant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Utilisation des échantillons à des fins de recherche génétique (le cas échéant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Présence d'une alternative de soin en dehors de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

F. Concernant l'étude		
11. Objectif de la recherche et justification en termes compréhensibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Méthodologie de la recherche (randomisation, double aveugle, ...) en termes compréhensibles		
13. Durée de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Durée de participation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Nombre de visites ou actes invasifs supplémentaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Informations sur les possibles risques liés à l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Modalités de restitution des résultats de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Condition de sortie et prise en charge post étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Conduite à tenir en cas de grossesse (le cas échéant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Possibilité d'un arrêt anticipé de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G. Concernant les mentions juridiques et les recours		
5. Respect des procédures réglementaires pour l'utilisation des échantillons biologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Inscription à une assurance civile pour la prise en charge des préjudices liés à la participation à l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H. Concernant le promoteur et les investigateurs de l'étude		
5. Établissement dont relèvent les investigateurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Nature et les sources du financement de la recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Engagement de l'investigateur en matière de prestations médicales au participant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Obtention de l'approbation du protocole par un comité d'éthique et/ou une autorité compétente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>TOTAL</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

\* Dénominateur

\*\*Numérateur

Nombre d'informations présentes (numérateur)	<input type="text"/>
Nombre d'informations devant figurer dans la notice selon le type d'étude (dénominateur)	<input type="text"/>
Pourcentage	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 122 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
5	Modification de la notice d'information liée aux amendements du protocole	100% des modifications substantielles au protocole font l'objet d'une modification de la notice d'information	Investigateurs

Définition	Formule
<p>Les modifications substantielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Changement de procédure d'examen invasif (geste et fréquence),</li> <li>• Changement de stratégie de traitement,</li> <li>• Changement de la durée de suivi,</li> <li>• Toutes modifications jugées substantielles par le conseil scientifique,</li> <li>• Autre type de changement ayant un impact sur le rapport bénéfice risque</li> </ul> <p>Il appartient au promoteur et au comité scientifique de décider si la modification qu'il envisage implique ou non une nouvelle notice d'information.</p>	Oui/Non

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Dossier Investigateur

<p>Y a-t-il eu des amendements au protocole justifiant une modification de la notice d'information ? (nombre à détailler dans commentaires)</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<p>Si oui, les notices d'information ont-elles été modifiées ? :</p>	
<p>- toutes</p>	<input type="checkbox"/>
<p>- certaines (Précisez le nombre de notices non modifiées et les raisons dans commentaires)</p>	<input type="checkbox"/>
<p>- aucune (raisons à détailler dans commentaires)</p>	<input type="checkbox"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 123 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
6	Accord de participation à l'étude	Participation à l'étude libre et sans contrainte	Investigateurs

Définition	Formule
<p>La liberté de choix est évaluée sur deux critères :</p> <p><u>(i) le délai de réflexion</u> : défini comme le délai entre la visite du premier contact auquel la notice d'information est expliquée au patient et la signature du consentement. Il est fixé arbitrairement à au moins 1 jour.</p> <p><u>(ii) la présence d'éléments témoignant de l'absence de contrainte</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Questionnaire d'évaluation de compréhension</li> <li>- Procédure mise en place pour l'explication au patient,</li> <li>- ...</li> </ul>	<p><i>(i) Numérateur : nombre de patients inclus (total ou échantillon)</i></p> <p><i>Dénominateur : nombre de patients inclus après un délai de réflexion &gt; 1 jour ?</i></p> <p style="text-align: right;"><i>(ii) Oui/ Non</i></p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude (notamment en fin des inclusions) <input type="checkbox"/> à la fin des inclusions	Dossier médical du patient et/ou base de données Cahier de procédures

Nombre de patients inclus (total ou échantillon)	<input type="text"/>
Nombre de patients inclus après un délai de réflexion > 1 jour ?	<input type="text"/>
Pourcentage	<input type="text"/>
Présence d'élément témoignant l'absence de contrainte	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui ; détailler le type d'élément dans la case « commentaires »	

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 124 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
7	Données informatiques sont anonymes	Aucune donnée nominative dans le système informatique	Investigateurs Gestionnaire de bases de données

Définition	Formule
<u>L'anonymat est respecté dans le système informatique si :</u> - (i) aucune information nominative ne figure dans la base de l'étude - (ii) aucun code lié à l'étude ne figure dans la base du centre clinique	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Systèmes informatiques

<i>Anonymat respecté dans tous les systèmes informatiques</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>  <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
---	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 125 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
8	Confidentialité	Respect complet de la confidentialité	Chef de projet

Définition	Formule
<p>La confidentialité est respectée si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (i) le registre papier d'identification des patients (correspondance identifiant-numéro) est gardé sous clé</li> <li>- (ii) les documents papiers sont correctement rangés et d'accès contrôlé</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> En cours d'étude <input type="checkbox"/> A la fin de l'étude	Tous les documents papier de l'étude

<i>Confidentialité respectée</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>  <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
----------------------------------	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<p align="center"><b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b></p> <p align="center"><b>FICHES DE RECUEIL</b></p>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 126 sur 172

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
9	Secret médical	Respect du secret médical par les personnes extérieures à l'équipe	Chef de projet

Définition	Formule
<p>Les personnes extérieures à l'équipe permanente des centres de suivis dans l'étude (stagiaires ou autres) qui auront accès aux informations personnelles des patients doivent être sensibilisées au secret médical sur quelque support que ce soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- contrat de stage</li> <li>- document de sensibilisation signé</li> <li>- charte ou accord de confidentialité de l'établissement</li> <li>- autre, à préciser</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>e</sup> inclusion	Dossier Investigateur

<p><i>Présence de procédure(s) de sensibilisation au secret médical</i></p> <p align="right"><input type="checkbox"/> Oui</p> <p align="right"><input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui joindre une copie de la procédure</p>
---

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 127 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
10	Définition d'Evènement Indésirable Grave (EIG)	Définition des EIG est mentionnée dans le protocole <u>et</u> est conforme aux normes internationales	Investigateur

Définition	Formule
La définition des EIG est conforme aux normes internationales si : - elle correspond aux ICH E2A et E2B (Clinical safety data management : definition and standards for expedited reporting) et E6 (point 1.50 du glossaire)	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>e</sup> inclusion	Protocole

<i>La définition d'EIG est mentionnée dans le protocole ET est conforme aux normes internationales</i>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
--	---

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :



 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 128 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
11	Déclaration des EIG	100 % des EIG sont déclarés au promoteur	Investigateur

Définition	Formule
Une déclaration d'EIG doit <ul style="list-style-type: none"> <li>- (i) exister</li> <li>- (ii) comporter au minimum :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifiant de l'étude et du patient</li> <li>- Le type d'évènement</li> <li>- Schéma thérapeutique</li> <li>- Identifiant du médecin (centre, nom, date)</li> </ul> </li> </ul>	<p style="text-align: center;"><i>Numérateur : nombre d'EIG déclarés au promoteur</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Dénominateur : nombre d'EIG identifiés</i></p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	CRF Dossier médical Base de données

Nombre d'EIG déclarés au promoteur	<input type="text"/>
Nombre total d'EIG identifiés dans la base de données et/ou les CRF	<input type="text"/>
% EIG déclaré au promoteur	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 129 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
12	Délai de déclaration des EIG	100 % des EIG déclaré au promoteur dans les délais	Investigateur

Définition	Formule
<p>Le délai de déclaration d'EIG est le temps écoulé entre la connaissance de l'EIG par l'investigateur et sa déclaration au promoteur.</p> <p>Le délai doit être conforme au protocole ou aux procédures de l'étude.</p>	<p><b>Numérateur</b> : nombre d'EIG déclarés au promoteur dans les délais impartis</p> <p><b>Dénominateur</b> : nombre d'EIG déclaré au promoteur</p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> En cours d'étude <input type="checkbox"/> A la fin de l'étude	Protocole Procédures CRF Base de données

Nombre d'EIG déclarés au promoteur dans le délai imparti	<input type="text"/>
Nombre total d'EIG déclarés au promoteur	<input type="text"/>
% EIG déclaré au promoteur dans le délai imparti	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 130 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
13	Déclaration des grossesses	100 % des grossesses sont déclarées au promoteur	Investigateur

Définition	Formule
Sont à déclarer toutes les grossesses quel qu'en soit l'issue (à terme, IVG, ITG, fausse couche...)	<i>Numérateur : nombre de grossesses déclarées au promoteur</i> <i>Dénominateur : nombre total de grossesses identifiées</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> En cours de l'étude <input type="checkbox"/> A la fin de l'étude	Dossier médical CRF Base de données

<i>Nombre de grossesses déclarées au promoteur</i>	<input type="text"/>
<i>Nombre total de grossesses identifiées</i>	<input type="text"/>
<i>% des grossesses déclarées au promoteur</i>	<input type="text"/>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
14	Qualité de la base de données	Variables « sexe » et « âge » renseignées pour tous les sujets inclus	Gestionnaire de la base de données

Définition	Formule
	<p><i>Numérateur : nombre de sujets inclus pour lesquels les variables « sexe » et « âge » sont renseignées dans la base de données sans valeur aberrante.</i></p> <p><i>Dénominateur : nombre de sujets inclus</i></p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> En cours d'étude <input type="checkbox"/> A la fin de l'étude	Base de données

<i>Nombre de sujets inclus pour lesquels les variables « sexe » et « âge » sont renseignées dans la base de données sans valeur aberrante.</i>	<input type="text"/>
<i>Nombre de sujets inclus</i>	<input type="text"/>
<i>% de sujets inclus pour lesquels les variables « sexe » et « âge » sont renseignées dans la base de données sans valeur aberrante</i>	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 132 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
15	Perdus de vue	Pourcentage des perdus de vue < 5%	Investigateur

Définition	Formule
La définition des perdus de vue est celle citée dans les documents de l'étude (protocole, procédures, plan d'analyse)	<i>Numérateur : nombre de patients perdus de vue à la fin de l'étude</i> <i>Dénominateur : nombre de patients inclus</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Documents de l'étude Base de données

<i>Nombre de patients perdus de vue à la fin de l'étude</i>	<input type="text"/>
<i>Nombre de patients inclus</i>	<input type="text"/>
<i>% de patients perdus de vue à la fin de l'étude</i>	<input type="text"/>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 133 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
16	Qualité de la base de données	100 % des visites protocolaires effectuées sont renseignées dans la base de données	Gestionnaire de la base de données

Définition	Formule
Une <u>visite protocolaire</u> est une visite prévue par le protocole	<b>Numérateur</b> : nombre de visites saisies dans la base de données <b>Dénominateur</b> : nombre de visites protocolaires effectuées

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Protocole Dossier médical CRF Base de données

Nombre de visites protocolaires saisies dans la base de données	<input type="text"/>
Nombre de visites protocolaires effectuées	<input type="text"/>
% visites protocolaires saisies dans la base de données	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 134 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
17	Respect du protocole relatif aux bilans biologiques	100 % des examens biologiques prévus par le protocole sont effectués	Investigateur

Définition	Formule
<p>Cf. protocole</p> <p><u>Un bilan biologique</u> correspond à la liste des examens prévus à chaque visite protocolaire</p> <p>Si un retard de saisie est constaté dans la base des données, celui-là est à préciser dans les commentaires</p>	<p><b>Numérateur</b> : nombre de bilans protocolaires biologiques effectués</p> <p><b>Dénominateur</b> : nombre de bilans biologiques prévus</p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Base de données Protocole

<i>Nombre de bilans biologiques protocolaires effectués</i>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
<i>Nombre de bilans biologiques prévus</i>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
<i>% de bilans biologiques protocolaires effectués</i>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 135 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
18	Qualité de la base de données	100% des bilans biologiques saisis dans la base de données sont complets	Investigateur Gestionnaire de la base de données

Définition	Formule
<p><u>Un bilan biologique</u> correspond à la liste des examens prévus à chaque visite protocolaire</p> <p><u>Un bilan biologique complet</u> est un bilan sans aucune valeur manquante</p>	<p><i>Numérateur : nombre de bilans complets</i></p> <p><i>Dénominateur : nombre de bilans saisis dans la base de données</i></p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Protocole Base de données

<i>Nombre de bilans biologiques protocolaires sans aucune valeur manquante dans la base de données</i>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
<i>Nombre de bilans biologiques protocolaire saisis dans la base de données</i>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>
<i>% de bilans biologiques protocolaires sans aucune valeur manquante dans la base de données</i>	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :



 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 136 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
19	Respect des critères d'inclusions	100 % des patients inclus présentent tous les critères d'inclusion	Investigateur

Définition	Formule
La liste des critères d'inclusion est celle donnée dans le protocole	<i>Numérateur : nombre de patients inclus présentant tous les critères d'éligibilité ou ayant une dérogation</i> <i>Dénominateur : nombre total de patients inclus</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Dossier médical du patient et CRF de l'étude si données absentes du dossier médical

<i>Nombre de patients inclus présentant tous les critères d'éligibilité</i>	<input type="text"/>
<i>Nombre de patients inclus avec une dérogation</i>	<input type="text"/>
<i>Nombre total de patients inclus (ou sur un échantillonnage)</i>	<input type="text"/>
<i>Pourcentage</i>	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 137 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
20	Recueil du critère de jugement principal	Le recueil du critère de jugement principal est respecté pour tous les participants	Investigateur

Définition	Formule
Le recueil du critère de jugement est complet si : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pour un critère de jugement mesuré à date fixe</b>, le paramètre est mesuré à la date prévue par le protocole</li> <li>- <b>Critère de jugement « type survie »</b>, le paramètre est renseigné au moment de sa survenue</li> </ul>	<i>Numérateur : nombre de patients pour qui le critère de jugement principal est respecté</i> <i>Dénominateur : nombre total de patients inclus</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Base de données

<i>Nombre de patients pour qui le critère de jugement principal est respecté</i>	<input type="text"/>
<i>Nombre total de patients inclus</i>	<input type="text"/>
<i>Pourcentage</i>	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <b>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales</b>   Agence autonome de l'Inserm	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>  <b>FICHES DE RECUEIL</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 138 sur 172

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
21	Plan de monitoring	Existence d'un plan de monitoring au début de l'étude	Investigateur Chef de projet

Définition	Formule
Le plan de monitoring défini, <b>à priori</b> , la fréquence, les objectifs, les responsables, etc. des visites de monitoring dans les services participant à l'étude (clinique, laboratoires, pharmacie)	<i>Oui/non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion	Dossier investigateur

<i>Existence d'un plan de monitoring (clinique, pharmacie, biologique)</i>	<input type="checkbox"/> Oui
	<input type="checkbox"/> Non

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
22	Respect du plan de monitoring	Le plan de monitoring est respecté en totalité	Investigateur Chef de projet

Définition	Formule
<u>Visite de monitoring est dite effectuée si</u> - cette visite est faite <b>conformément au plan de monitoring</b> - et si elle donne lieu à un <b>compte rendu/une notification de passage</b>	<i>Numérateur : Nombre de visites de monitoring effectuées</i> <i>Dénominateur : Nombre de visites de monitoring prévues selon de plan de monitoring</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Dossier investigateur Plan de monitoring

Nombre de visites de monitoring effectuées	<input type="text"/>
Nombre de visites de monitoring prévues selon le plan de monitoring	<input type="text"/>
% de visites de monitoring effectuées	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 140 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
23	Recherche des personnes en retard	Présence d'une démarche de recherche des personnes en retard aux visites protocolaires	Investigateur Chef de projet

Définition	Formule
<u>Une démarche peut être :</u> - une procédure écrite - l'existence d'action mise en œuvre comme par exemple une recherche systématique des patients en retard à leur rendez-vous confirmé par toute preuve écrite : calendrier, note, registre, ...	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Procédures Dossier Investigateur

<i>Présence d'une démarche de recherche des perdus de vue</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <b>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales</b>   Agence autonome de l'Inserm	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 141 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
24	Sauvegarde de la base	Sauvegarde effective	Gestionnaire de base de données

Définition	Formule
Une sauvegarde est effective si elle est traçable avec ou sans procédure écrite.	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Procédures Base de données

<i>Traçabilité de sauvegardes avec ou sans procédure écrite</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>  <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
---	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 142 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
25	Sécurité de la base de données	Présence d'un outil de protection sur l'ordinateur hébergeant la base de données	Gestionnaire de base de données

Définition	Formule
Un outil de protection est : Un antivirus ou un pare feu <b>fonctionnel</b> et <b>actualisé</b> sur l'ordinateur hébergeant la base de données	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Base de données

<i>Présence d'un antivirus fonctionnel et à jour sur l'ordinateur hébergeant la base de données</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 143 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
26	Traçabilité des modifications de la base de données	Toutes les modifications effectuées sur la base de données sont traçables	Gestionnaire de base de données

Définition	Formule
<p>Les modifications de la base sont traçables si :</p> <p>(i) le système inclus une mise en mémoire de chaque modification des tables dans la base elle-même ; ou si</p> <p>(ii) les versions sauvegardées successivement sont conservées en archives (à condition d'un rythme de sauvegarde complète au moins mensuel)</p>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Base de données

<i>Les modifications de la base de données sont traçables</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>  <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
---	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :



 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 144 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
27	Sécurité de la base de données	Protection de la base de données par un mot de passe	Gestionnaire de base de données

Définition	Formule
L'accès à la base est conditionné par l'utilisation d'un nom d'utilisateur et d'un mot de passe	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Base de données

<i>Accès à la base de données protégé</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
28	Sécurité du transfert de la base de données	Présence d'une procédure décrivant les modalités de transfert de la base de données	Gestionnaire de base de données

Définition	Formule
Exemples de transfert sécurisé des données : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. e-crf</li> <li>2. FTP « sécurisé »</li> <li>3. FTP « classique »</li> <li>4. Accès sécurisé à la base de données par Internet</li> <li>5. Envoi de courriel crypté</li> <li>6. Transfert par CD Rom ou clé USB</li> </ol>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Base de données

Présence d'une procédure décrivant les modalités de transfert sécurisé de la base de données	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>  <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
--	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 146 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
29	Suivi post-étude	Existence d'un engagement au suivi des patients après la fin de l'étude	Investigateur

Définition	Formule
Par engagement on entend tout document produit par les autorités de santé avant le début des inclusions garantissant quand cela est nécessaire l'accès au traitement et à la prise en charge des patients après la fin de l'étude	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion	Dossier investigateur

<i>Existence d'un engagement des autorités de santé</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <input type="checkbox"/> <i>Non applicable</i>
---	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 147 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
30	Préparation des patients à la sortie de l'étude	Existence d'une démarche systématique d'accompagnement de la sortie d'étude	Investigateur

Définition	Formule
<u>Les conditions de sortie d'étude sont acceptables si :</u> - la sortie d'étude est préparée par les investigateurs - et si les patients sont informés précisément des conditions de cette sortie avant qu'elle ait lieu	<i>Oui/non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> En cours de l'étude	Dossier investigateur Procédures

<i>Existence d'une démarche systématique d'accompagnement de la sortie d'étude (Si oui, décrire la démarche dans les commentaires)</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>  <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
--	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 148 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
31	Archivage des documents	Rangement conforme à un plan d'archivage	Investigateur Chef de projet

Définition	Formule
Le plan d'archivage est une liste des documents à conserver et doit définir l'organisation du rangement (lieu, personne responsable, sécurisation, ...)	<i>Oui/non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> En cours d'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Dossier investigateur

<i>Présence d'un plan d'archivage</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>
<i>Rangement conforme au plan d'archivage</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 149 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
32	Etiquetage des unités thérapeutique	Conformité de l'étiquetage au BPF	Investigateur Chef de projet

Définition	Formule
<p><b>Uniquement pour les médicaments :</b> -fournis gratuitement par les firmes -achetés par le projet</p> <p><u>La conformité de l'étiquetage</u> est attestée par la présence des bons à tirer validés par le promoteur.</p>	<i>Oui/non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion	Dossiers investigateurs

<i>Présence des bons à tirer validés par le promoteur</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 150 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
33	Rupture de stock des médicaments protocolaires et ARV	Absence de rupture de stock	Investigateur Chef de projet

Définition	Formule
<p><u>Les médicaments protocolaires</u> sont: tous les médicaments évalués dans le cadre de l'étude</p> <p><u>On entend par absence de rupture de stock</u> : Aucune rupture de stock au niveau <b>des pharmacies de l'étude</b> durant toute la durée de la recherche</p>	<i>Oui/non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> En cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Fiche de stock des pharmacies

*Absence de rupture de stock des médicaments protocolaire et des ARV au niveau des pharmacies de l'étude*     *Oui*

*Non*

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 151 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
34	Stockage des médicaments protocolaires dans les pharmacies de l'étude	Conditions de stockage respectées	Pharmacien Chef de projet

Définition	Formule
<p><u>Les médicaments protocolaires sont:</u> tous les médicaments évalués dans le cadre de l'étude</p> <p><u>Les conditions de stockage sont considérées comme bonnes si :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (i) Elles sont conformes à celles définies par le fabricant</li> <li>- (ii) Il existe un système de contrôle des conditions de stockage : thermomètre + fiche de relevé des températures, climatisation, générateur, existence d'une procédure en cas de coupure de courant, etc.</li> <li>- (iii) Il existe une procédure de gestion (destruction) pour les médicaments périmés</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Registre pharmacie et inspection des lieux

<i>Conditions de stockage des médicaments respectées dans la pharmacie centrale de l'étude</i> (Si non, préciser les éléments absents dans les commentaires)	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
<i>Conditions de stockage des médicaments respectées dans les pharmacies périphériques</i> (Si non, préciser les éléments absents dans les commentaires)	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :



 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 152 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
35	Gestion conforme des dispensations des médicaments protocolaires	Traçabilité de la dispensation des médicaments	Pharmacien Chef de projet

Définition	Formule
<p><u>Les médicaments protocolaires sont:</u> tous les médicaments évalués dans le cadre de l'étude</p> <p><u>Le registre de dispensation spécifique à l'étude comportant au minimum :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'identification du patient dans l'étude</li> <li>- la date de dispensation</li> <li>- le nom du produit</li> <li>- la quantité délivrée</li> </ul>	<i>Oui/non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Registre pharmacie

Présence d'un registre de dispensation spécifique à l'étude dans les pharmacies de l'étude	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
--	--

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
36	Gestion des échantillons biologiques	Traçabilité des échantillons biologiques	Chef du projet Moniteur d'Études Biologiques

Définition	Formule
<p><u>L'organisation de la traçabilité doit comporter :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (i) L'Existence d'une procédure décrivant précisément les modalités de conditionnement, transport et conservation des échantillons <b>et</b></li> <li>- (ii) Présence d'un registre infirmier <b>et</b></li> <li>- (iii) Un étiquetage permettant l'identification des échantillons <ul style="list-style-type: none"> <li>• identifiant du protocole, du sujet, du centre</li> <li>• numéro de la visite protocolaire</li> <li>• date du prélèvement</li> <li>• information complémentaire exigé par le protocole <b>et</b></li> </ul> </li> <li>- (iiii) Un modèle préétabli de fiche de transfert avec <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type de prélèvement (sang, urine, LCR, ...)</li> <li>• adresse du destinataire</li> <li>• conditions de stockage</li> <li>• test biologique demandé</li> <li>• précaution particulière <b>et</b></li> </ul> </li> <li>- (iiiii) Existence de registre à l'arrivée au laboratoire</li> </ul>	<i>Oui/non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion	Procédures Protocole

<i>Organisation de la traçabilité des échantillons</i> (Si non, préciser dans les commentaires les éléments absents)	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
---	--

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	<i>Réf : 04/PRIQ/PED /V4</i>
		<i>Date : 22/11/2012</i>
	<b>FICHES DE RECUEIL</b>	<i>Page: 154 sur 172</i>

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
37	Qualité des échantillons	La qualité des échantillons permet la réalisation de tous les examens biologique demandés	Chef du projet Moniteur d'Études Biologiques

Définition	Formule
<p>Ce critère est recueilli sur les échantillons reçu au cours des 3 mois précédents la date du recueil.</p> <p>Recherche des échantillons de mauvaise qualité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sang coagulé</li> <li>• quantité insuffisante</li> <li>• utilisation d'un tube non adapté</li> </ul>	<p><b>Numérateur</b> : nombre des échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant une période considérée sur lesquels les examens demandés peuvent être réalisés</p> <p><b>Dénominateur</b> : nombre total des échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant la même période</p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Registre (papier ou informatique) du laboratoire

<i>Nombre d'échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant une période considérée sur lesquels les examens demandés peuvent être réalisés</i>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
<i>Nombre total des échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant la même période</i>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
<i>Pourcentage d'échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant une période considérée sur lesquels les examens demandés peuvent être réalisés</i>	<input style="width: 90%;" type="text"/>
<i>Non calculable si absence de registre par exemple</i>	<input type="checkbox"/>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 155 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
38	Condition de traitement des échantillons	Les conditions de traitement des échantillons sont adaptées aux analyses prévues	Responsable du laboratoire

Définition	Formule
Les conditions de traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• aliquotage</li> <li>• délai de traitement</li> <li>• température de conservation</li> </ul> Référentiel : Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL)	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Procédure de laboratoire Inspections des lieux

<i>Conditions de traitement des échantillons sont adaptées aux analyses prévues</i> <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
--

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p><b>anRS</b>  Agence nationale de recherches  sur le sida et les hépatites virales    Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité  des études cliniques ANRS dans  les Pays En Développement (PED)</b>  <b>FICHES DE RECUEIL</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 156 sur 172

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
39	Contrôle qualité biologique	Qualité de la mesure du ou des critères de jugement biologiques est garantie	Responsable du laboratoire

Définition	Formule
Affiliation effective du laboratoire à un système de contrôle de qualité (national ou international) portant sur l'examen réalisé pour la mesure du ou des critère(s) principal(aux) de jugement biologiques.	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours de l'étude	Procédure de laboratoire Dossier investigateur

<i>Le laboratoire participe à un système de contrôle de qualité au moins pour les examens réalisés pour la mesure du ou des critère(s) principal(aux) de jugement biologiques.</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 157 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
40	Descriptif de la biothèque	Constitution de la biothèque prévue et notifiée au patient	Investigateur principale Chef de projet

Définition	Formule
<p><u>La biothèque</u> est une collection biologique, sous quelque forme que ce soit, constitué conformément au protocole.</p> <p><u>La constitution d'une biothèque est prévu si :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (i) elle est citée dans le protocole et dans la notice d'information du patient</li> </ul> <p><b>Et si</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (ii) Une procédure décrivant le stockage dans la biothèque existe</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion	Protocole Cahier des procédures

<i>La constitution de la biothèque est prévue</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 158 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
41	Outil de gestion de la biothèque	Présence d'un outil (papier ou informatique) adapté à la gestion de la biothèque	Chef de projet Moniteur d'étude biologique

Définition	Formule
<u>Un outil de gestion adapté comprend</u> les éléments nécessaires à la traçabilité de la biothèque (localisation précise des échantillons, gestion des emplacements, ...)	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours de l'étude	Cahier des procédures Inspection des lieux

<i>Présence d'un outil de gestion adapté à la biothèque du protocole</i> (Preciser le type de l'outil de gestion (papier/ informatique) dans les commentaires)	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 159 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
42	Conditions de stockage de la biothèque (température)	Contrôle régulier de la température des lieux de stockage.	Moniteur d'étude biologique

Définition	Formule
	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours de l'étude	Inspection des lieux

Présence d'un registre <b>complété</b> de relevé régulier de la température <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
--

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :



N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
43	Conditions de stockage de la biothèque	Présence d'un système de secours permettant de garantir en permanence des conditions de stockage adéquates	Moniteur d'étude biologique Chef du projet

Définition	Formule
<p><u>Le système de secours</u> doit garantir les conditions de stockage en cas de coupure d'électricité. Il doit comprendre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un générateur ou batterie et</li> <li>- Un système d'alerte et</li> <li>- Une procédure de gestion des alertes et</li> <li>- Un congélateur de secours</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> avant la 1 <sup>ère</sup> inclusion <input type="checkbox"/> en cours de suivi <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Inspection des lieux

<i>Présence d'un système de secours permettant de garantir en permanence les conditions de stockage adéquates</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>
(Si non, préciser les éléments absents)	<input type="checkbox"/> <i>Non</i>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

 <p>Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales   Agence autonome de l'Inserm  </p>	<b>Indicateurs de Qualité des études cliniques ANRS dans les Pays En Développement (PED)</b>	Réf : 04/PRIQ/PED /V4
		Date : 22/11/2012
		Page: 161 sur 172
<b>FICHES DE RECUEIL</b>		

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
44	Traçabilité des échantillons stockés en biothèque	100% des échantillons sont traçables	Moniteur d'étude biologique

Définition	Formule
<p>Une biothèque est correctement stockée si le délai mis à trouver 10 échantillons est inférieur à 60 minutes.</p> <p>Les 10 échantillons sont tirés au sort à partir de la base de données.</p>	<p><b>Numérateur</b> : nombre d'échantillons trouvés dans un délai inférieur à 60 minutes</p> <p><b>Dénominateur</b> : 10</p>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours de l'étude <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	Base de données Registres ou logiciel informatique de gestion de la biothèque Inspection des lieux

Nombre d'échantillons trouvés dans un délai inférieur à 60 minutes	<input type="text"/>
10	<input type="text" value="10"/>
% d'échantillons trouvés dans un délai inférieur à 60 minutes	<input type="text"/>

Commentaires	
--------------	--

Actions correctives proposées	
-------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
 Nom de la personne réalisant le recueil :  
 Date du recueil :

N°	Intitulé de l'IQ	Objectif Qualité	Sous la responsabilité de
45	Étiquetage des échantillons de la biothèque	Étiquetage conforme à la définition	Chef du projet Moniteur d'étude biologique

Définition	Formule
<p>Les étiquettes des aliquots stockés doivent comporter au <u>minimum</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- identifiant du protocole, du sujet</li> <li>- Date du prélèvement</li> <li>- Numéro de la visite protocolaire</li> <li>- Contenu de l'aliquot (Sérum, Plasma, Cellules, ...)</li> </ul> <p><u>Une étiquette est soit :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une étiquette pré-imprimée <b>soit</b></li> <li>- Écriture direct sur le tube avec un stylo thermorésistant</li> </ul>	<i>Oui/Non</i>

Moment du recueil	Source de données
<input type="checkbox"/> en cours de suivi <input type="checkbox"/> à la fin de l'étude	

<i>Étiquettes des échantillons de la biothèque conformes</i>	<input type="checkbox"/> <i>Oui</i>  <input type="checkbox"/> <i>Non</i>
--	--

<b>Commentaires</b>	
---------------------	--

<b>Actions correctives proposées</b>	
--------------------------------------	--

Identifiant de l'étude (N°ANRS - Acronyme) :  
Nom de la personne réalisant le recueil :  
Date du recueil :

Annexe 2 : Cartographie des processus d'une étude clinique ANRS dans les PED

