

**COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL**

<b>Corinne ALBERTI</b>	CIC-EC Robert Debré
<b>Albertine AOUBA</b>	INSERM SC10
<b>Samia BALOUL</b>	URC Henri Mondor
<b>Sylvie BLAZEJEWSKI</b>	Service Pharmacologie Clinique, CHU de Bordeaux
<b>Véronique CHAMBARETAUD</b>	CIC Rouen
<b>Geneviève CHENE</b>	USMR, CHU de Bordeaux CIC-EC et Unité 593, INSERM
<b>Stéphanie CLISANT</b>	Centre Oscar Lambret
<b>Catherine CORNU</b>	CIC Lyon
<b>Véronique DAURAT</b>	AFSSAPS
<b>Béatrice DEYGAS</b>	CIC-EC Saint-Etienne
<b>Catherine DURETTE</b>	URC Paris Centre Cochin
<b>Alexandra FELIN</b>	CIC-EC Dijon
<b>Claire FOUGEROU</b>	CIC Rennes
<b>Valérie JOURNOT</b>	INSERM, Unité 593
<b>Bruno LAVIOLLE</b>	CIC Rennes
<b>Philippe LE CORVOISIER</b>	URC Henri Mondor
<b>Anne-Sophie NEDELEC</b>	CIC Brest
<b>Leire OLAZABAL</b>	USMR, CHU de Bordeaux
<b>Jean-Pierre PIGNON</b>	Institut Gustave Roussy
<b>Amandine RIALLAND</b>	URC Henri Mondor

**PLAN DE MONITORAGE GENERAL OPTIMON, SELON LA STRATEGIE DE MONITORAGE**

	ACTIONS	STRATEGIE DE MONITORAGE	
		CLASSIQUE	OPTIMISEE
MISE EN PLACE	<b>contact initial</b> prise de contact entre le CMG et le site investigateur	-systématique (rencontre, téléphone, courriel...) et tracé	
	<b>vérification de l'adéquation du site investigateur</b> vérification des moyens techniques et des compétences du site investigateur	-systématique -si site investigateur connu et expérimenté : questionnaire standard administré par courrier / courriel / téléphone -si site investigateur inconnu ou non expérimenté : sur site sur questionnaire standard (peut être couplé avec la mise en place)	
	<b>mise en place</b> rappel des aspects scientifiques du protocole et de la réglementation et discussion des aspects pratiques	-systématique -avant l'inclusion du premier patient -si site investigateur connu et expérimenté : par téléphone -si site investigateur inconnu ou non expérimenté : sur site	
MONITORAGE	<b>vérification de la conformité des données du cahier d'observation et de la base par rapport au dossier source et vérification du respect des procédures</b>	-sur site -dès le 1 <sup>er</sup> patient inclus puis fréquence à définir au début de l'étude par le CVO, et en cas de problème majeur -100% des patients -100% de toutes les données + respect des procédures -100% des sites investigateurs	-niveau A : pas de visite sur site -niveau B : 10% des patients (plan de sondage établi en début d'étude) sur 100% des points clef visite supplémentaire si problème majeur au moins une visite par site (% patients ⇔ 1 jour de monitoring) sur 100% des points clef visite supplémentaire si problème majeur
	<b>vérification de la compréhension des circuits internes et externes au site investigateur</b>	-systématique -lors de la 1 <sup>ère</sup> visite de monitoring (dès 1 <sup>ère</sup> inclusion) -sur site	-systématique -après l'inclusion du premier patient et réception des fiches de recueil de données au CMG -par téléphone
	<b>consentement</b> vérification de l'existence du patient et de la conformité du remplissage	-sur site à la visite suivante -systématique à chaque nouveau patient	-copie masquée du consentement à l'inclusion -sur site à la visite suivante ou à la clôture du site
	<b>recherche des EIG non déclarés</b> détection des EIG non déclarés spontanément	-systématique sur site	-systématique sur site ou à distance
	<b>corrections</b>	-à chaque visite, sur toutes les données -demandes de correction gérées à distance et sur site	-niveaux B et C : à chaque visite sur les points clef -demandes de correction gérées à distance
	<b>vérification des fiches de recueil de données</b> vérification de la réception des toutes les fiches attendues et de la qualité globale du remplissage	-systématique avant envoi à la saisie pour les fiches non vérifiées sur site	
	<b>monitorage à distance ou centralisé</b> -contrôles informatisés sur les données saisies vérifiant l'intégrité et la cohérence des données -demandes de correction (DDC) -contacts avec les personnes clef du site investigateur pour assurer le respect des procédures	-systématique -100% des patients -100% de toutes les données + respect des procédures -100% des sites investigateurs	
CLÔTURE	<b>clôture administrative du site</b> -récupération du consentement (si souhait du promoteur) -validation/clôture du cahier d'observation -décompte/destruction des traitements -clôture du site investigateur	-systématique -sur site -100% des patients -100% des sites investigateurs	-systématique -niveaux A et B : par courrier / niveau C : sur site -100% des patients -100 % des sites investigateurs

**Monitoring classique et optimisé :**

- Si la réunion de mise en place a lieu par téléphone, elle pourra être faite avec un jeu de diapositives comme support.
- Si le promoteur le souhaite, un exemplaire du consentement sera récupéré (consentement tripliqué).

**Monitoring optimisé :**

- La vérification par téléphone de la compréhension des circuits aura lieu pour tous les sites investigateurs après l'inclusion du premier patient. Pour cela, le site investigateur enverra dans le plus brefs délais une copie des fiches de recueil de données au CMG, qui fera le point avec l'investigateur sur le remplissage du cahier d'observation (données clef) et sur le déroulement de l'étude (respect des procédures).
- Clôture administrative du site (niveaux A et B) :
  - o si le promoteur souhaite récupérer un exemplaire du consentement, celui-là sera envoyé au CMG dans une enveloppe inviolable,
  - o le décompte et la destruction des traitements seront faits par le site investigateur, qui enverra un formulaire de décompte et un certificat de destruction au CMG,
  - o le site sera définitivement clôturé après réception de la lettre de clôture.
- En cas de problème récurrent avec un site investigateur, le CMG peut proposer au Comité de Validation Optimon une augmentation du niveau de monitoring.

**DEFINITION DES POINTS CLEF**

<b>POINTS CLEF</b>	<b>DONNEES CLEF</b>	
	<b>existence du patient</b> : vérification sur site	existence du document source attestant l'existence du patient
	<b>consentement</b> vérification sur site	présence d'un consentement au nom du patient conformité de la version du formulaire de consentement présence et lisibilité du nom du patient présence de la signature du patient présence et lisibilité de la date de signature du patient conformité de la date de signature par le patient unicité de l'écriture entre date de signature et signature du patient présence et lisibilité du nom du médecin conformité de l'habilitation du médecin présence de la signature du médecin présence et lisibilité de la date de signature du médecin conformité de la date de signature par le médecin unicité de l'écriture entre date de signature et signature du médecin
	<b>consentement</b> vérification de la copie masquée à distance si pas de vérification sur site du consentement	présence d'un consentement attribué au patient conformité de la version du formulaire de consentement présence du nom du patient présence de la signature du patient présence et lisibilité de la date de signature du patient conformité de la date de signature par le patient présence et lisibilité du nom du médecin conformité de l'habilitation du médecin présence de la signature du médecin présence et lisibilité de la date de signature du médecin conformité de la date de signature par le médecin unicité de l'écriture entre date de signature et signature du médecin
	<b>critères d'éligibilité majeurs</b>	présence et exactitude des données ou présence des prélèvements nécessaires à leur calcul
	<b>examens et visites majeurs</b>	vérification de la conformité des dates de visite au calendrier théorique
	<b>critère de jugement principal</b>	présence et exactitude des données ou présence des prélèvements nécessaires à son calcul
	<b>critères de jugement secondaires majeurs</b>	présence et exactitude des données ou présence des prélèvements nécessaires à leur calcul
	<b>RESPECT DES PROCEDURES</b>	
	<b>respect des procédures</b> vérification sur site et/ou à distance	liste de randomisation et procédure d'allocation des traitements insu (suivi patient et mesure des critères de jugement) processus de validation des critères de jugement circuit du traitement (schéma d'administration, à la pharmacie et/ou dans le service clinique) déclaration des EIG (recherche d'événements non déclarés) circuit des prélèvements (prélèvement, transport, conservation, dosage) mise à jour du dossier investigateur critères d'éligibilité (éventuellement, vérification des pré-inclus non inclus et des patients non sollicités)

**GLOSSAIRE**

<b>TERME</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>Centre de Méthodologie et de Gestion (CMG)</b>	Un Centre de Méthodologie et de Gestion est une équipe à laquelle peut faire appel le promoteur d'une étude de recherche clinique pour assurer un soutien méthodologique et logistique à cette étude. Le centre prend en charge la méthodologie de mise en place pratique et la gestion de l'étude. Il peut s'agir d'URC des hôpitaux, d'unités INSERM ou d'autres structures. Il peut s'agir d'une structure assurant également la promotion de l'étude. Au sein d'OPTIMON, elles sont toutes appelées "Centre de Méthodologie et de Gestion".
<b>Comité de Validation de l'Etude (CVE)</b>	Le Comité de Validation de l'Etude a pour rôle la validation des événements majeurs de l'étude : critère de jugement principal, toxicité grave...
<b>Comité de Validation OPTIMON (CVO)</b>	Un Comité de Validation composé de professionnels expérimentés en recherche clinique est constitué avant le démarrage d'OPTIMON. Il a pour rôle la définition d'un plan de monitoring spécifique à chaque étude à partir du cadre défini dans le protocole OPTIMON. Il fixe les modalités pratiques des monitorages classique et optimisé, les critères d'éligibilité majeurs, les critères secondaires majeurs et les examens majeurs, en fonction des caractéristiques de l'étude.
<b>Copie masquée du consentement (cas d'une inclusion / randomisation centralisée)</b>	Le formulaire de consentement comporte un feuillet autocopiant supplémentaire. Ce feuillet comporte deux zones fortement quadrillées, donc presque complètement masquées, aux emplacements où le patient renseigne son nom et sa signature, de sorte que l'on peut vérifier que le formulaire a été rempli, mais pas déchiffrer le nom. Ce feuillet est faxé au CMG lors de la demande d'inclusion d'un patient. L'inclusion d'un patient sans copie masquée du consentement renseignée et reçue par le CMG est interdite. La vérification sur site postérieure permet de contrôler l'identité du signataire du formulaire. S'il n'y a pas de visite sur site, seuls certains points seront vérifiés (Cf. Tableau 2).
<b>Critères d'éligibilité majeurs</b>	Parmi les critères d'éligibilité de l'étude, le Comité de Validation choisit ceux qu'il semble pertinent de considérer comme faisant partie des points clef. Il s'agit de critères permettant de vérifier que le patient a bien l'indication souhaitée dans l'étude, qu'il n'est pas mis en danger du fait de sa participation à l'étude, et qu'il satisfait aux contraintes réglementaires de l'étude (âge en particulier).
<b>Critères de jugement secondaires majeurs</b>	Parmi les critères de jugement secondaires de l'étude, le Comité de Validation choisit ceux qu'il semble pertinent de considérer comme faisant partie des points clef. Il s'agit de critères importants du point de vue des résultats scientifiques et de la sécurité des patients (toxicité en particulier).
<b>Données clef</b>	Parmi les points clef, les données clef sont les composantes du critère de jugement d'OPTIMON.
<b>Evénement Indésirable Grave (EIG)</b>	L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.

---

<b>Examens majeurs</b>	Parmi les examens cliniques, biologiques,... définis dans le calendrier de suivi d'un patient, le Comité de Validation d'OPTIMON choisit ceux qu'il semble pertinent de considérer comme faisant partie des points clef. Il s'agit d'examens présentant une plus grande importance pour la sécurité du patient et/ou les résultats de l'étude.
<b>Points clef</b>	Ce sont les aspects de l'étude particulièrement importants pour le respect de la réglementation, la sécurité du patient, la qualité des résultats de l'étude. Certains sont définis a priori, d'autres doivent être précisés en début d'étude par le Comité de Validation d'OPTIMON en fonction des spécificités de l'étude. Les points clef se décomposent en données clef et respect des procédures.
<b>Problème majeur</b>	<p>Il s'agit d'un problème :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- qui met en jeu la sécurité du patient : erreur de dispensation (dose, nature du médicament), intervention/investigation à risque hors protocole, critère d'éligibilité portant sur la légitimité de l'inclusion du patient non rempli,...</li><li>- qui met en jeu la qualité des résultats de l'étude : allocation du traitement de randomisation, levée d'insu, biais de sélection, d'information, d'indication, suspicion de fraude,...</li><li>- qui met en jeu les droits du patient : consentement, anonymisation,...</li><li>- éventuellement, qui met en jeu les aspects réglementaires : non déclaration d'un investigateur, dossier investigateur,...</li></ul> <p>Conduite à tenir en cas de problème :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- tenir compte de l'origine du problème : mauvaise intention du site, mauvaise organisation du site, erreur passagère, erreur systématique,...</li><li>- problème mineur : action correctrice à distance pour le site concerné</li><li>- problème majeur : nouvelle visite et action correctrice sur site pour le site concerné ; vérifier la présence du même problème et éventuellement action correctrice à distance pour les autres sites</li><li>- dans certains cas, la détection d'un problème peut conduire à un amendement au protocole.</li></ul>
<b>Processus de validation des critères de jugement</b>	Dans certaines études, la mesure du critère de jugement principal peut être influencée par la connaissance du groupe de traitement. Un processus de validation de la mesure en insu du groupe de traitement par un Comité de Validation peut donc être mis en place.
<b>Site investigateur</b>	<p>Un site investigateur comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- le(s) service(s) clinique(s) où se déroule l'étude clinique,</li><li>- le service des prélèvements (éventuellement inclus au sein du service clinique),</li><li>- les laboratoires biologiques où sont analysés ou congelés les prélèvements,</li><li>- la pharmacie où sont dispensés les traitements de l'étude.</li></ul>
<b>Site investigateur connu et expérimenté</b>	<p>Un site investigateur est considéré comme connu et expérimenté s'il présente toutes les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- expérience dans la recherche clinique sur des études multicentriques (avec monitoring à distance),</li><li>- expérience dans la pathologie à l'étude dans le protocole,</li><li>- expérience avec le CMG désigné pour la gestion de l'étude ou un autre CMG,</li><li>- expérience avec les procédures de l'étude (type d'intervention, produit à l'essai,...)</li></ul>

---