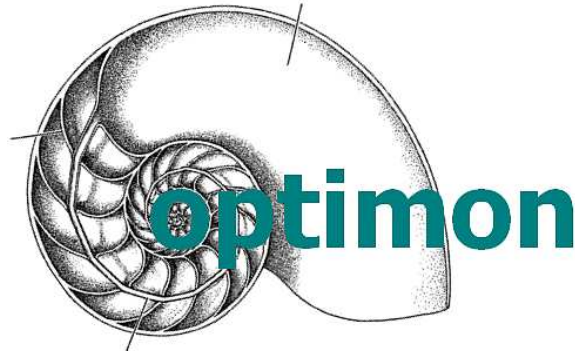


Evaluation de l'efficacité et du coût de deux stratégies de monitoring pour la recherche clinique institutionnelle.

Etude OPTIMON : OPTImisation du MONitorage



Financé par le PHRC national – acceptation du projet le 10/10/2005

Version du 8 février 2008

Promoteur

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12 rue Dubernat
33400 Talence
Tél : 05 56 79 47 98 - Fax : 05 56 79 49 26

Investigateur coordonnateur – Centre Coordonnateur

Geneviève Chêne USMR, CHU de Bordeaux - INSERM CIE 7 et U593
bâtiment ISPED – case 11
Université Victor Segalen Bordeaux 2
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex

1. Résumé

Titre : Evaluation de l'efficacité et du coût de deux stratégies de monitoring pour la recherche clinique institutionnelle. Essai OPTIMON : OPTimisation du MONitorage des études de recherche clinique.

Investigateur coordonnateur : Pr Geneviève Chêne, CHU de Bordeaux, INSERM CIE 7 et U897.

Contexte : Le choix d'une stratégie de monitoring d'une étude de recherche clinique est le plus souvent un compromis prenant en compte les moyens disponibles, le ratio bénéfice/risque potentiel pour toutes les personnes qui s'y prêtent et l'usage anticipé des résultats. Selon la réglementation, le promoteur est responsable du monitoring mais le délègue souvent à des Centres de Méthodologie et de Gestion. L'hétérogénéité actuelle des pratiques, l'importance des financements consacrés par étude et les discussions européennes sur la création de standards de qualité similaires pour les essais industriels et académiques conduisent à s'interroger sur l'efficacité des activités du monitoring dans le contexte institutionnel.

Objectif principal : Notre étude a pour objectif de comparer l'efficacité de deux stratégies de monitoring : l'une fondée sur des pratiques classiques d'assurance qualité, l'autre « optimisée » *a priori* sur des grands principes scientifiques et réglementaires.

Schéma : Etude de non infériorité, comparant deux stratégies de monitoring, dont l'unité de randomisation sera le site investigateur au sein d'études de recherche clinique multicentriques. Les études seront stratifiées selon le niveau de risque encouru par le patient, évalué par la grille OPTIMON du risque.

Principaux critères d'éligibilité :

- **Centre de Méthodologie et de Gestion :** ayant un label d'une institution (INSERM, Hôpitaux universitaires, FNCLCC, Institut Pasteur,...), ayant l'expérience d'au moins 2 ans dans les études multicentriques, ayant des procédures opératoires standard finalisées avant le démarrage de l'essai OPTIMON, volontaires pour participer à l'essai OPTIMON.
- **Etudes de recherche clinique :** classées en niveau A, B ou C par la grille, nécessitant ou non un promoteur et l'avis d'un Comité de Protection des Personnes, en période d'inclusion active ou démarrant les inclusions des patients dans l'année, dont les données des patients inclus dans OPTIMON sont saisies et contrôlées régulièrement tout au long de l'étude de recherche clinique, dont les données des patients inclus dans Optimon seront prêtes pour gel définitif dans les trois ans après le démarrage de l'étude OPTIMON, ayant prévu d'inclure au moins 20 patients, multicentriques, comprenant au moins 4 sites investigateurs, ayant prévu d'effectuer le recueil de données sur un cahier d'observation papier ou électronique, ayant obtenu l'accord de l'investigateur coordonnateur et le cas échéant du promoteur, pour inclure leur étude de recherche clinique dans OPTIMON.
- **Sites investigateurs :** participant à une étude de recherche clinique incluse dans OPTIMON, proposé par le Centre de Méthodologie et de Gestion pour participer à OPTIMON, ayant prévu d'inclure au moins 5 patients dans l'étude, dont l'investigateur principal a donné son accord pour participer à OPTIMON.

Stratégies de monitoring comparées :

- **Stratégie classique :** selon les pratiques en vigueur dans l'industrie pharmaceutique
- **Stratégie optimisée :** sur le niveau de risque (classification selon la grille), établissant à l'avance des priorités scientifiques et réglementaires. Les différences principales avec la stratégie classique portent sur le nombre de visites de monitoring dans les sites investigateurs, la proportion de données vérifiées par rapport aux documents sources et sur l'implémentation d'une mesure bloquante pour le consentement.

Critère de jugement principal : Proportion de patients dont l'observation comporte au moins une erreur grave. Une erreur grave est une erreur portant sur la conformité du consentement du patient et de la déclaration des événements indésirables graves ou inattendus, sur la conformité des critères d'éligibilité et sur l'exactitude du critère de jugement principal.

Comité de Validation Optimon : Il validera le classement des études selon le niveau de risque, validera en toute indépendance les composantes de chaque stratégie de monitoring pour une étude donnée.

Critères de jugement secondaires : Autres anomalies que les erreurs graves, délais d'obtention des résultats, coûts.

Taille de l'étude : Optimon prévoit d'inclure au moins 1 800 patients.

Tableau 1. Plan de monitoring général OPTIMON, selon la stratégie de monitoring.

	ACTIONS	STRATEGIE DE MONITORAGE	
		CLASSIQUE	OPTIMISEE
MISE EN PLACE	contact initial prise de contact entre le CMG et le site investigateur	-systématique (rencontre, téléphone, courriel...) et tracé	
	vérification de l'adéquation du site investigateur 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)	
	mise en place 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	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	-sur site -dès le 1 ^{er} 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
	vérification de la compréhension des circuits internes et externes au site investigateur	-systématique -lors de la 1 ^{ère} visite de monitoring (dès 1 ^{ère} inclusion) -sur site	-systématique -après l'inclusion du premier patient et réception des fiches de recueil de données au CMG -par téléphone
	consentement 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
	recherche des EIG non déclarés détection des EIG non déclarés spontanément	-systématique sur site	-systématique sur site ou à distance
	corrections	-à chaque visite, sur toutes les données -demandes de correction gérées à distance	-niveaux B et C : à chaque visite sur les points clef -demandes de correction gérées à distance
	vérification des fiches de recueil de données 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	
	monitorage à distance ou centralisé -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	clôture administrative du site -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

Tableau 2. Définition des points clef.

DONNEES CLEF		
POINTS CLEF	existence du patient : vérification sur site consentement vérification sur site	existence d'un document source attestant l'existence du patient 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
	consentement 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
	critères d'éligibilité majeurs	présence et exactitude des données ou présence des prélèvements nécessaires à leur calcul
	examens et visites majeurs	vérification de la conformité des dates de visite au calendrier théorique
	critère de jugement principal	présence et exactitude des données ou présence des prélèvements nécessaires à son calcul
	critères de jugement secondaires majeurs	présence et exactitude des données ou présence des prélèvements nécessaires à leur calcul
	RESPECT DES PROCEDURES	
	respect des procédures vérification sur site et/ou à distance, si applicable	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)

Tableau 3. Glossaire.

TERME	DEFINITION
Centre de Méthodologie et de Gestion (CMG)	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".
Comité de Validation OPTIMON (CVO)	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.
Copie masquée du consentement (cas d'une inclusion / randomisation centralisée)	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, sans 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).
Critères d'éligibilité majeurs	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).
Critères de jugement secondaires majeurs	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).
Données clef	Parmi les points clef, les données clef sont les composantes du critère de jugement d'OPTIMON.
Événement Indésirable Grave (EIG)	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.
Examens majeurs	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.

TERME	DEFINITION
Points clef	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.
Problème majeur	Il s'agit d'un problème : <ul style="list-style-type: none">- 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,...- 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,...- qui met en jeu les droits du patient : consentement, anonymisation,...- éventuellement, qui met en jeu les aspects réglementaires : non déclaration d'un investigateur, dossier investigateur,... Conduite à tenir en cas de problème : <ul style="list-style-type: none">- problème mineur : action correctrice à distance pour le site concerné- 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- dans certains cas, la détection d'un problème peut conduire à un amendement au protocole.
Site investigateur connu et expérimenté	Un site investigateur est considéré comme connu et expérimenté s'il présente toutes les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none">- expérience dans la recherche clinique sur des études multicentriques (avec monitoring à distance),- expérience dans la pathologie à l'étude dans le protocole,- expérience avec le CMG désigné pour la gestion de l'étude ou un autre CMG,- expérience avec les procédures de l'étude (type d'intervention, produit à l'essai,...)