

# L'évaluation du risque dans les études de recherche clinique académique

## enseignements tirés d'une expérience pratique

**Valérie JOURNOT**<sup>1</sup>, **Vincent DEJARNAC**<sup>1</sup>, **Fabrice BONNET**<sup>2</sup>,  
**Olivier CHASSANY**<sup>3</sup>, **Vincent GAJDOS**<sup>4</sup>, **Bruno GIRAUDEAU**<sup>5</sup>,  
**Carole LAFONTAINE**<sup>6</sup>, **Jean-Pierre PIGNON**<sup>7</sup>, **Geneviève CHENE**<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> INSERM, CIC-EC7, Bordeaux

<sup>2</sup> CHU de Bordeaux, Hôpital St-André, Service de médecine interne et maladies infectieuses, Bordeaux

<sup>3</sup> AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Département de la Recherche Clinique et du Développement, Paris

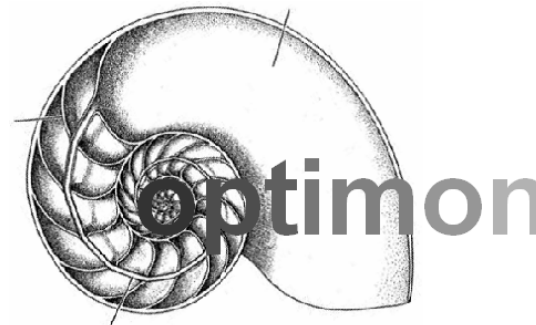
<sup>4</sup> AP-HP, Hôpital Antoine Béchère, Service de Pédiatrie, Paris

<sup>5</sup> INSERM, CIC0202, Tours

<sup>6</sup> Institut Gustave Roussy, Service Promotion et Partenariat, Villejuif

<sup>7</sup> Institut Gustave Roussy, Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Villejuif

<sup>8</sup> CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, Bordeaux



# Contexte & Objectif

## L'approche fondée sur le risque

nouvelles recommandations / législations EMA / CE / FDA / OCDE...  
évaluer le risque → adapter la gestion de l'étude selon le risque  
méthodes, autorisations, assurance, monitoring...

## Evaluer le risque

la grille Optimon

développement

validation

évaluation en situation réelle

Pré Optimon (*groupe d'experts*)

Pré Optimon (*étude de reproductibilité*)

Optimon

## L'essai Optimon

essai randomisé de non infériorité comparant 2 stratégies de monitoring  
optimisée (adaptée selon le risque) vs. intensive (sur site)  
recrutement de patients via recrutement d'études

## Objectif

description de l'activité d'évaluation du risque  
en situation réelle = sur les études incluses dans Optimon

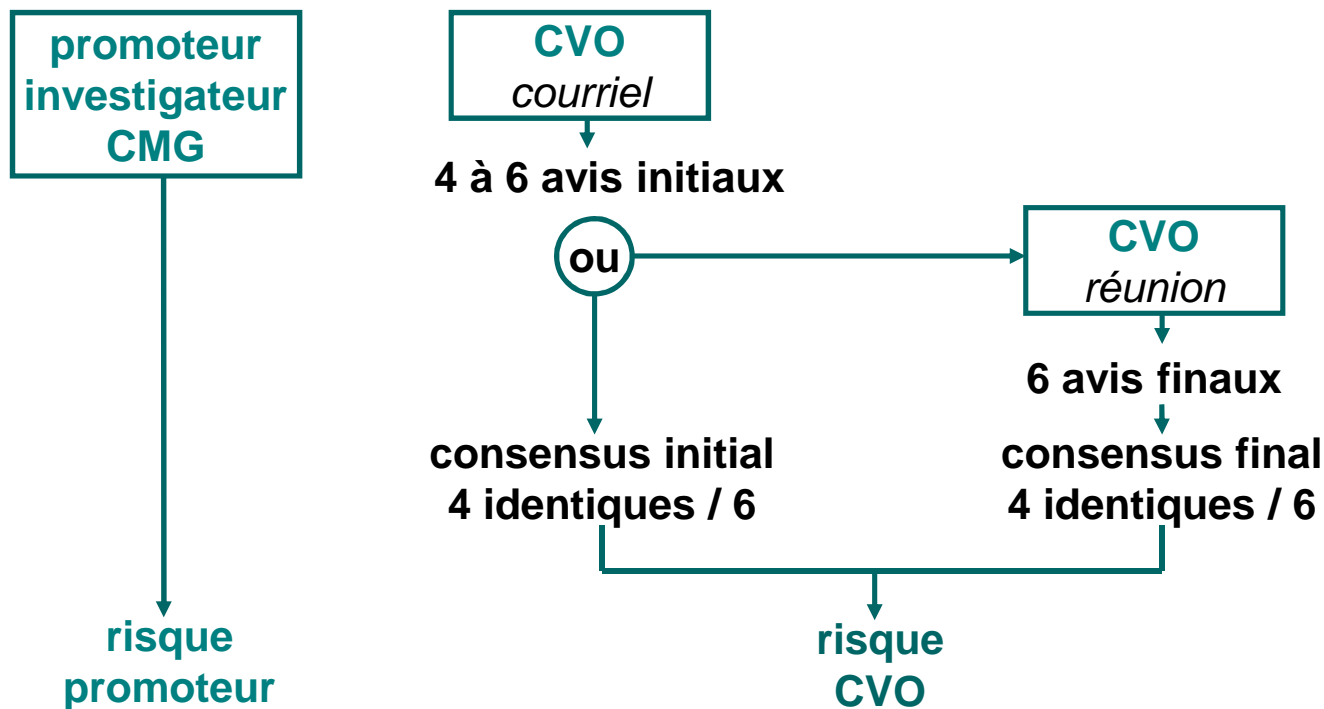
# Méthodes Le Comité de Validation Optimon

## Justification

Pré-Optimon → forte variabilité inter-évaluateur  
évaluation homogène et indépendante du promoteur

## Composition & Fonctionnement

2 clinique, 2 épidémiologie, 2 promotion



CMG Centre de Méthodologie et Gestion  
CVO Comité de Validation Optimon

## Mesure de concordance

kappa

pondéré (*pondérations de Cicchetti-Allison*)

Kraemer (*Biometrics* 1980;**36**:207-16)

## Effet de la fonction de l'évaluateur

variables expliquées

hésitation entre niveaux

niveau de risque initial

évolution des avis

modèle

régression logistique

modèle à cotes proportionnelles (*proportional odds model*)

## Description des études

59 proposées → 24 évaluées par le CVO

risque promoteur 8 A, 5 B, 9 C, 2 D (*D non éligible dans Optimon*)

populations 16 adultes, 2 personnes âgées, 3 enfants, 3 femmes

domaines 8 oncologie

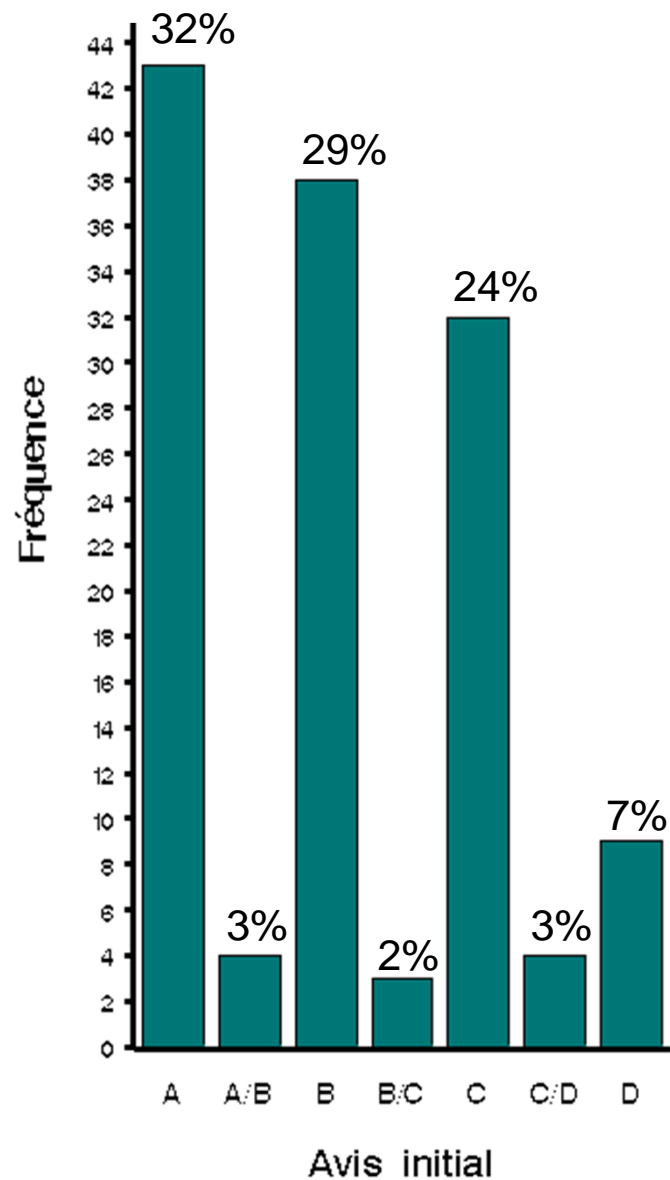
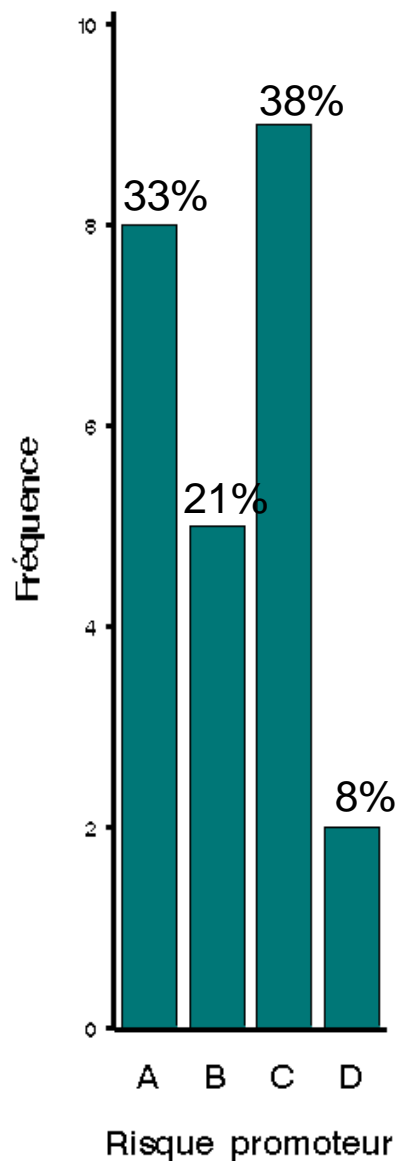
cliniques 2 hépatologie, neurologie, nutrition, rhumatologie

1 endocrinologie, gynécologie, hématologie,  
infectiologie, pneumologie, réanimation,  
tabacologie, urologie

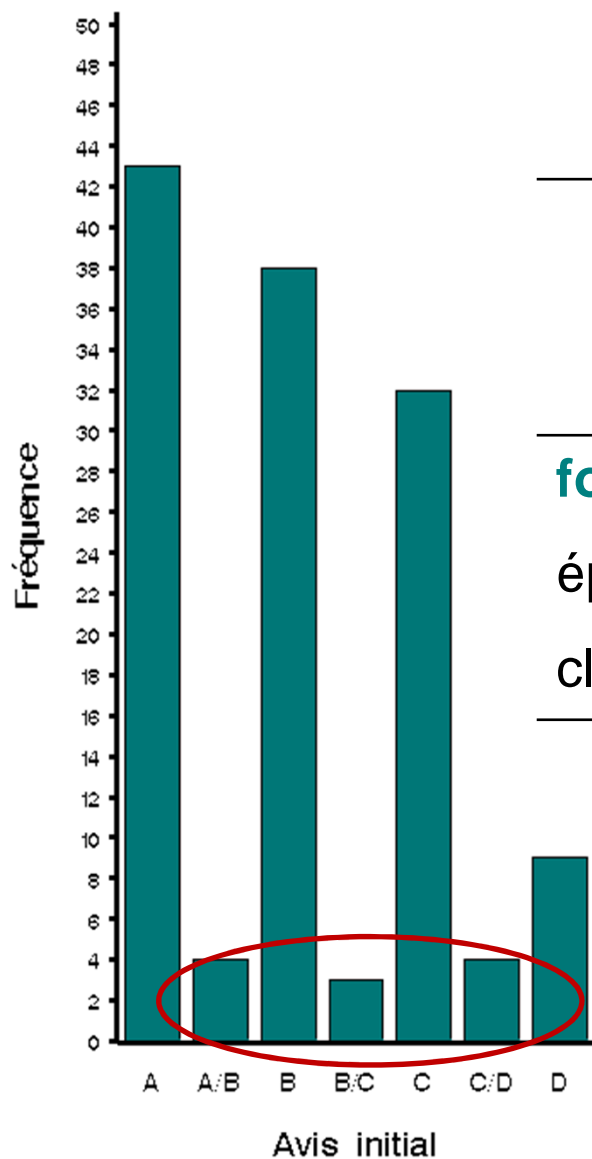
schémas 17 essais, 4 cohortes, 3 études transversales

11 promoteurs ANRS, AP-HP, 4 CHUs, 4 CLCCs, INSERM

13 CMG 5 CI/U INSERM, 4 CLCC, 2 DRCI CHU, 2 URC AP-HP



# Résultats Hésitation entre niveaux de risque



fonction	hésitation entre 2 niveaux		
	sans	avec	<i>p</i>
épidémiologie et promotion	77 89%	10 11%	
clinique	45 98%	1 2%	0,09

aires d'avis concordants 157 / 308 51%

	nombre d'avis différents par étude					
	1		2		3	
études	6	25%	8	33%	10	42%

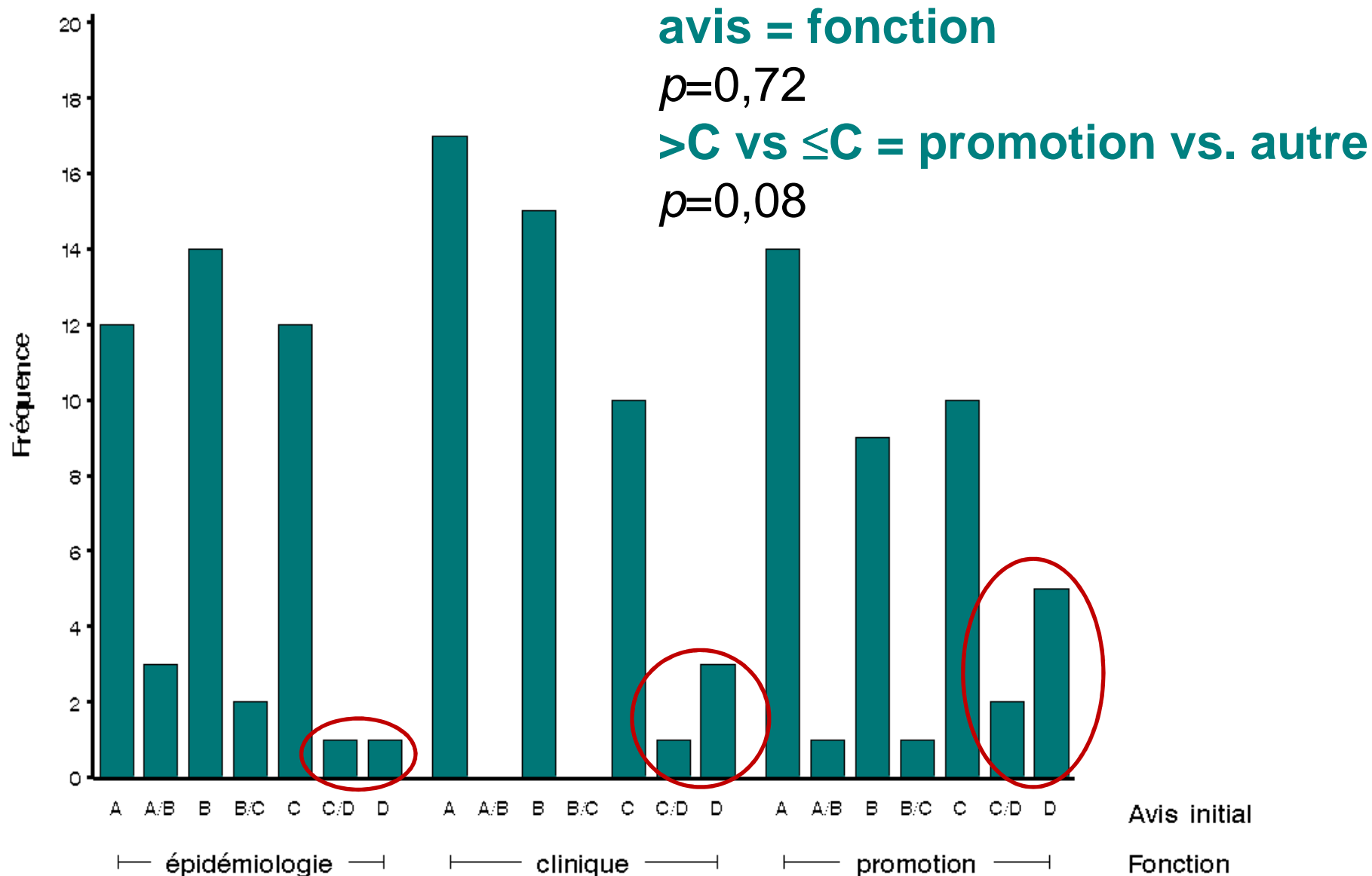
	écart maximal entre avis					
	0		1		2	
études	6	25%	13	54%	5	21%

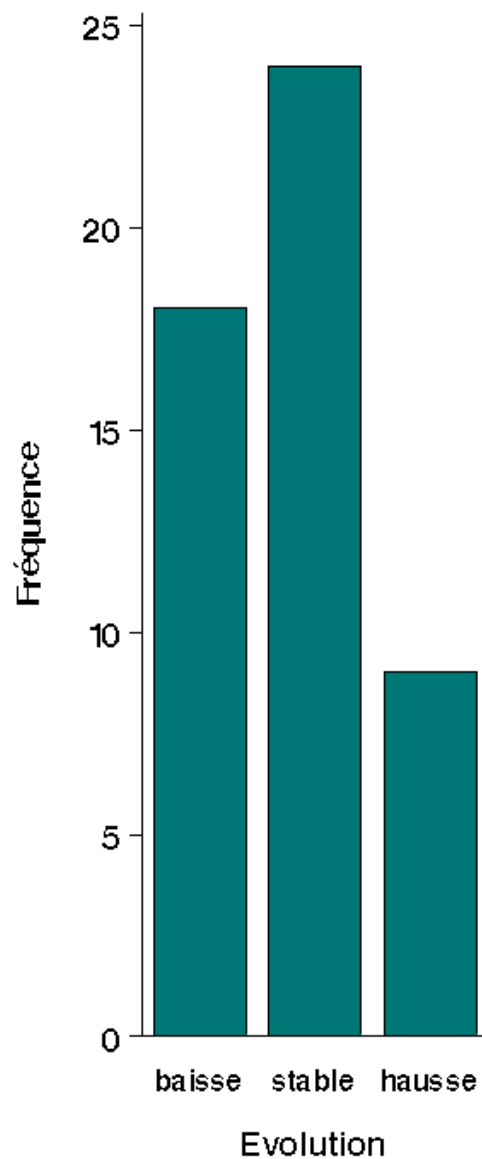
concordance 0,41 [0,36 - 0,46]

consensus initial 15 études 63%



# Résultats *Effet de la fonction de l'évaluateur*



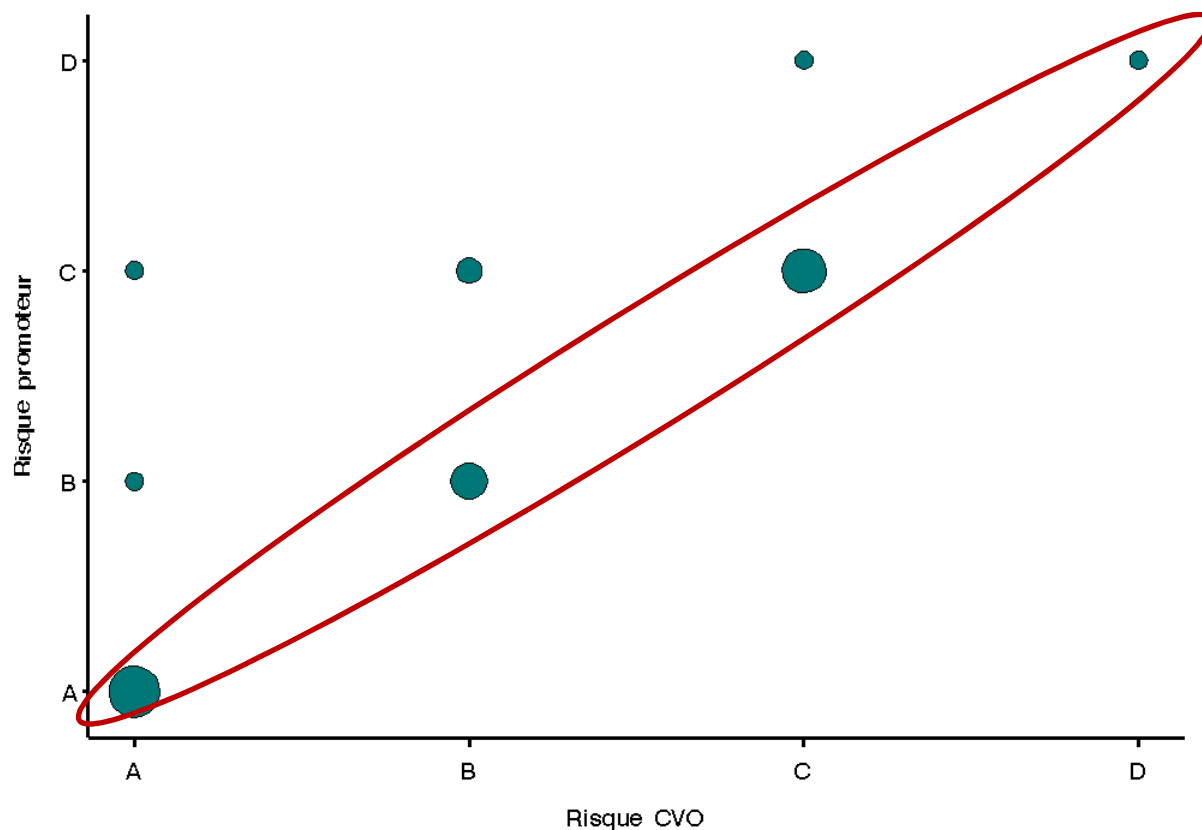


**pas de consensus initial** 9 études 38%

**avis inchangés** 47%

**évolution des avis**  
(±1 niveau au maximum)

	hausse		stable		baisse	<i>p</i>
<b>fonction</b>						
épidémiologie	1 6%		9 53%		7 41%	
promotion	3 17%		7 39%		8 44%	
clinique	5 31%		8 50%		3 19%	0,048



**risque promoteur = CVO**  
**promoteur > CVO**

19 études 79%

6 études 21%

**concordance**

0,77 [0,56 - 0,96]

# Discussion & Conclusion

## En résumé

quelques hésitations

complément d'information externe

des avis souvent différents, parfois très différents

concordance initiale moyenne

mais consensus initial atteint pour 2/3% études

évolution de 1/2 avis initiaux nécessaire

désaccords (peut-être) pas liés à la fonction de l'évaluateur

mais risque promoteur plus élevé que risque CVO pour 1/5 études

## Limites et points forts

– puissance faible, modèles complexes

+ évaluation en situation réelle

## Conclusion

préférer une évaluation consensuelle

et dans le doute, pluridisciplinaire

## Perspectives

décrire les motifs d'évolution des avis  
approche qualitative sur la construction des avis des évaluateurs  
continuer à évaluer la grille via son utilisation au CHU de Bordeaux

## Groupe de discussion mondial OCDE/FMS

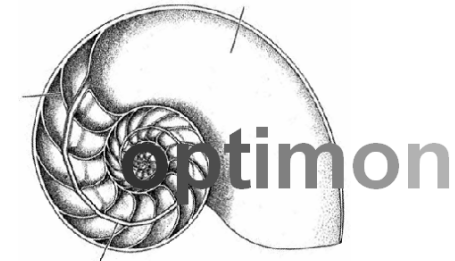
approche fondée sur le risque pour la réglementation des essais  
pour faciliter la recherche transnationale et la recherche académique

## Recommandations

introduction d'une méthodologie fondée sur le risque  
3 (ou 2) niveaux de risque pour les aspects réglementaires  
gestion du risque plus fine pour le monitoring  
besoin d'outils d'évaluation du risque validés  
évaluation du risque  
proposition de l'investigateur ou du promoteur  
confirmation par l'instance de surveillance appropriée

## gouvernance

promoteur	CHU de Bordeaux
financement	PHRC national 2005 (INCa)
soutien	CHUs, INSERM réseaux orientés maladie réseau ECRIN



## équipe

investigateur coordonnateur	Geneviève Chêne
chef de projet	Valérie Journot
attaché de recherche clinique	Vincent Dejarnac

## coordonnées

téléphone	05 57 57 11 29
courriel	<a href="mailto:optimon@isped.u-bordeaux2.fr">optimon@isped.u-bordeaux2.fr</a>
site	<a href="https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/optimon/">https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/optimon/</a>