

La Lettre OPTIMON

N°4 – SEPTEMBRE 2009

« 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. »

● Editorial

Chers Amis,

OPTIMON connaît ses derniers mois un essoufflement des inclusions et des difficultés de recrutement ; L'équipe reste mobilisée pour soutenir les efforts déjà effectués par les CMG participants à l'essai, mais peine à mobiliser les équipes des départements promotion des institutions (FHF notamment).

Des dérogations ont été accordées pour accepter 3 essais par CMG (au lieu de 2 auparavant) afin de répondre aux propositions de certaines équipes déjà fortement impliquées et de tenter d'élargir les domaines pathologiques couverts (à la cardiologie par exemple)

OPTIMON doit désormais retrouver le soutien des institutionnels et recruter de nouvelles études, au risque de voir aboutir des projets similaires éclos un peu partout en France et en Europe

Toute l'équipe coordonnatrice reste bien entendu à votre entière disposition pour répondre à vos questions sur Optimon.

Bien cordialement,

Geneviève CHENE

En bref :

• OPTIMON :

À ce jour 13 études incluses représentant un échantillon potentiel de plus de 830 patients.

• Pour nous contacter :

Chef de Projet

Valérie Journot

+33 (0)5 57 57 92 45

Attachée Recherche Clinique

Laure Lallemand

+33 (0)5 57 57 92 87

optimon@isped.u-bordeaux2.fr

site internet OPTIMON

<https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/optimon/>

● OPTIMON dans l'air du temps...

Dans ce numéro :

Mot de l'investigateur coordonnateur	1
Article FDA	1
Avancement du projet	2
Le Comité de Validation OPTIMON	3
Diffusion des outils OPTIMON	3
Consentement oui/non ?	4
Site internet	4
Contacts	4

OPTIMON compare deux stratégies de monitoring dont l'intensité dépend du risque patient évalué pour une étude. C'est une approche originale et innovante, mais pas isolée...

- La réglementation (décret du 24 nov.2006 fixant les BPC pour les recherches biomédicales) autorisent le promoteur à décider de l'étendue et de l'intensité du monitoring sur site et/ou à distance (§ 5.18.3).

www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html

- L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et le Medical Research Council utilisent ce type d'approche avec succès depuis des années.

www.drcc.apbp.fr

www.ct-toolkit.ac.uk

- L'European Science Foundation et l'European Medical Research Councils ont organisé en 2008 une conférence de consensus sur le thème des Investigator-Driven Clinical Trials. Parmi les 26

recommandations finales, l'approche de gestion des essais fondée sur le risque patient a été classée en 3^{ème} position.

www.esf.org/publications/forward-looks.html

- Le GCP Inspectors Working Group de l'EMA a mis à son programme de travail pour 2009 la rédaction de recommandations portant sur la gestion du risque pour la qualité dans les essais cliniques, en lien avec les recommandations générales des ICH.

www.emea.europa.eu/Inspections/docs/GCP_workplan.pdf

www.ich.org/LOB/media/MEDLA1957.pdf

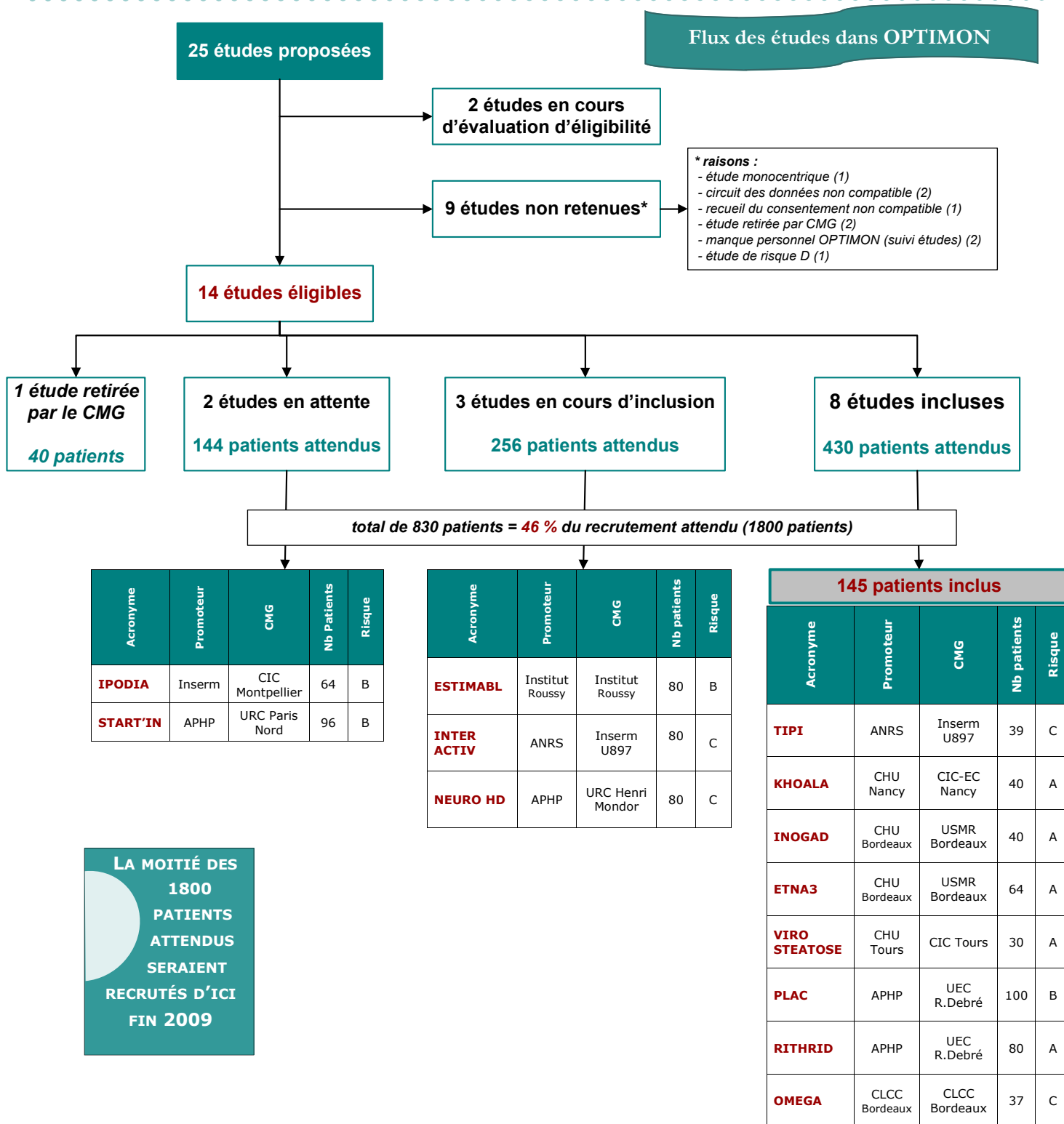
- La FDA a lancé fin 2007 la Clinical Trials Transformation Initiative, dont l'un des projets adoptés est le monitoring efficace et efficient comme une composante de l'Assurance Qualité dans la conduite des essais cliniques.

www.trialstransformation.org/projects/project-plans

● Avancement du projet

À ce jour, des échanges ont eu lieu avec environ 25 Centres de Méthodologies et de Gestion (URC, UEC, CIC, CIC-EC, CLCC, ...), les 7 DIRC et la plupart des DRC des CHU associés. Ainsi, depuis janvier 2008, 8 études ont été incluses et 5 sont sur le point de l'être. Ces **13 études** ont prévu d'inclure **830 patients** soit près de la moitié du recrutement attendu (1800 patients). **145** sont réellement inclus à ce jour et déclarés sur le site.

La répartition des études éligibles est équilibrée, aussi bien par risque patient (5 risque A, 4 risque B, 4 risque C), que par schéma d'étude (soins courants, essais cliniques, cohortes) ou domaine pathologique (cancer, arthrose, diabète, alzheimer, VIH, nutrition, hépatite C, maladie d'Alzheimer, ...).



● Fonctionnement du Comité de Validation OPTIMON (CVO)

Ce comité est composé de six membres permanents, professionnels expérimentés en recherche clinique, indépendants du Centre de Coordination OPTIMON.

Sa mission se décompose en trois consultations pour chaque étude et consistera :

- dans un premier temps, à évaluer en insu le niveau de risque (A, B, C ou D) de chaque étude proposée par un Centre de Méthodologie et de Gestion, avant le démarrage des inclusions réelles.

- dans un second temps, à valider les composantes du critère de jugement principal de l'étude et les composantes des stratégies de monitoring classique et optimisée tenant compte des spécificités de l'étude ;

Le CVO est composé de 6 membres : 2 représentants des promoteurs, 2 experts en méthodologie des études cliniques, 2 cliniciens investigateurs.

- enfin, à valider à la fin de l'essai, le critère de jugement Optimon calculé pour chaque dossier patient, en insu de la stratégie de monitoring appliquée.

Le comité est essentiellement consulté par courriel, ou lors de réunions téléphoniques, au rythme imposé par les inclusions d'études dans OPTIMON.

La première réunion présentielle a eu lieu à Paris le 26/08/2008 pour valider le règlement et se familiariser avec la grille d'évaluation. Soixante évaluations ont été réalisées depuis et une réunion téléphonique s'est tenue le 15/12/2008.

Quelques remarques et conseils d'amélioration se dégagent de l'utilisation de la grille :

- Est souvent mise en avant la difficulté à aborder et évaluer un protocole d'un domaine pathologique peu connu de l'évaluateur ; certaines évaluations sont discordantes ou conduisent au même risque patient mais par des cheminements très différents dans la grille.

↳ pour les essais de médicament, est envisagée la création d'un tableau accompagnant le protocole, regroupant le maximum d'informations sur les conditions d'AMM, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les autres essais en cours ou publiés, ...

- Est également mise en évidence une surévaluation du risque patient redondante due
 - d'une part, à l'interprétation variable de la notion de « contraignant » pour les protocoles de soins courants, les études de qualité de vie avec de nombreux questionnaires.
 - d'autre part, à la double prise en compte du risque lié à la population cible : dans l'étape I et dans l'étape II

↳ la réunion téléphonique a permis d'harmoniser les définitions de « contraintes » de l'étape I et de « sur risque » de l'étape II

- Enfin, les définitions de « confirmatoire » et « exploratoire » dans l'étape I ont quelquefois prêté à confusion.

↳ le glossaire de la grille précise ces termes (confirmatoire = efficacité / exploratoire = tolérance-toxicité)

Mise en pratique des plans de monitoring OPTIMON : 1ers retours !

➔ **Merci aux équipes qui participent pour leur efforts d'adaptation, qui mettent en évidence aujourd'hui que certains points sont à rappeler :**

Un plan de monitoring spécifique est établi conjointement par l'équipe OPTIMON et l'équipe de l'étude incluse avant la randomisation des sites. Il décrit les modalités du monitoring à mettre en place pour chaque stratégie. La configuration idéale est sans doute d'affecter 1 ARC par stratégie mais cela n'est pas toujours réalisable ; des mesures préventives sont alors imaginées pour limiter les biais de contamination entre les bras.

Rappelons que les sites randomisés dans la stratégie optimisée (monitoring allégé) pour une étude

- de risque A, ne reçoivent aucune visite sur site.

- de risque B, 10 % de ces sites reçoivent une visite d'une journée, les sites concernés et les dossiers patients revus ayant été préalablement déterminés par un plan de sondage.

- de risque C, reçoivent une visite d'une journée par site, les dossiers patients revus ayant été préalablement déterminés par un plan de sondage pour correspondre à une journée de monitoring.

Diffusion des outils de monitoring et des circuits de données OPTIMON

L'inclusion d'une étude dans Optimon est souvent l'occasion pour son CMG d'une réflexion sur ses pratiques. Dans un premier temps, le CMG se conforme pour l'étude aux exigences d'Optimon, mais rapidement il perçoit tout l'intérêt de leur adaptation et de leur généralisation.

Ainsi dans un CMG, la saisie et les contrôles informatisés des données n'arrivaient qu'à la fin de l'étude. Or Optimon impose une mise en œuvre précoce et régulière du data management, avec comme conséquence des données plus propres et disponibles plus tôt pour l'analyse statistique, sans inflation des coûts puisque les activités sont juste déplacées dans le temps. Ce CMG a initié un groupe de travail pour améliorer tout son circuit des données !

Malgré des pratiques correctes, un autre CMG n'avait pas de procédure rédigée pour l'ensemble de ses activités. L'équipe Optimon demande la liste des procédures en place, et propose des exemples à adapter. Dans ce

CMG, les procédures manquantes sont en cours de rédaction.

Ainsi, quels que seront ses résultats, Optimon a déjà contribué à l'amélioration des pratiques.

Consentement / Feuille Anonymisé

Il n'est pas toujours évident d'appréhender les spécificités du protocole lors de la découverte d'OPTIMON ; une de ces spécificités est liée au consentement :

D'un côté, il n'y a pas de consentement pour l'essai OPTIMON en lui-même : une simple note d'information type CNIL délivrée au patient pour l'aviser de l'utilisation de ses données dans un autre projet de recherche ; elle est délivrée par l'investigateur principal, au moment jugé opportun par lui, lors de la période d'inclusion du patient.

De l'autre, selon le risque évalué de l'étude, le plan de monitoring OPTIMON prévoit une ou pas de visite sur site pour les centres de la stratégie optimisée ;

dès lors, pour répondre aux exigences réglementaires liées à la vérification du consentement du patient, OPTIMON impose une procédure de feuille surnuméraire anonymisé permettant de garantir à distance la signature d'un consentement pour votre essai, au plus tard lors de l'inclusion : l'ARC du CMG recevra le feuillet par fax de la part des centres optimisés et en fera un élément bloquant pour l'inclusion ; s'assurant ainsi de la signature d'un consentement conforme avant ou sans aller sur site. En aucun cas, les feuillets anonymisés de votre étude ne nécessitent un transit par l'équipe OPTIMON.

Site internet OPTIMON

Le site internet de l'essai s'est enrichi de nouvelles rubriques :

Un bilan des inclusions est désormais disponible, par étude et par centre investigateur.

Un item FAQ sera régulièrement alimenté par les réponses apportées aux problèmes ou questions récurrents des équipes des CMG (Centre de Méthodologie et de Gestion) ou des sites investigateurs.

le site internet OPTIMON

<https://ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/optimon/>



OPTIMON - Equipe coordonnatrice

Equipe :

Investigateur coordonnateur

Geneviève Chêne

Chef de Projet

Valérie Journot +33 (0)5 57 57 92 45

Attachée de Recherche Clinique

Laure Lallemand +33 (0)5 57 57 92 87

Coordonnées :

courriel

optimon@isped.u-bordeaux2.fr

adresse

OPTIMON - case 11 - Université Victor Segalen
Bordeaux 2

146, rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex
France



OPTIMON - Acteurs

Promoteur :

CHU de Bordeaux

Direction de la Recherche
Clinique et de l'Innovation

Direction Générale du CHU de Bordeaux
12 rue Dubernat 33404 Talence cedex



Parrainages :

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Réseau National
Inserm
des CIC

anRS

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

European Clinical Research
ECRIN
Infrastructure Network

RFUEC