

Fraude médicale, data management et intégrité scientifique

30 janvier 2018

Françoise Lascombes, MD

Khaled Mostaguir, PhD

Centre de Recherche clinique

- Soutenu par la faculté de médecine et les HUG
- Missions:
 - Services d'aide à la recherche clinique
 - Équipement et expertises multi-disciplinaires
 - Formation post graduée en recherche clinique

Services d'aide à la recherche clinique

- Conduite des essais/études cliniques
 - Mise en place de l'étude:
méthodologie, rédaction des documents, soumission aux autorités
 - Réalisation de l'étude, monitoring
 - Exploitation des données de l'étude:
data management, analyse statistique, assistance dans la rédaction des rapport et publication
 - Assurance qualité
- Services rendus à la carte

Données issues des études cliniques environnement légal 1/2

- Lois fédérales suisses
 - LPT_h loi sur les médicaments et les dispositifs médicaux
 - LRH loi relative à la recherche sur l'être humain
 - OClin ordonnance sur les essais cliniques
 - ORH ordonnance relative à la recherche sur l'être humain
 - LPD loi sur la protection des données
 - Données sensibles (dont la santé)

Données issues des études cliniques environnement légal 2/2

- Réglementation internationale
ICH E3 (R2): Good Clinical Practice
principes:
 - sécurité des sujets
 - fiabilité des résultats et vérification possible
 - sécurisation des données

Data management un gage de fiabilité des données

- Respecter la loi
- Assurer la transparence de l'acquisition des données
- Et plus encore...

La gestion des données cliniques



Quelques aspects

- Les données recueillies sont la base des analyses liées à l'étude.
- Le data manager clinique est impliqué dès le **début de la planification** de l'étude.
- Le DM supervise le développement d'outils de collecte de données basé sur le **protocole**.
- Les données doivent être accédées et transmises en toute **sécurité**.
- Ce processus doit garantir des données correctement **recueillies**, **traçables (audit trail)**, **validées**, et **cohérentes**.
- Avant les analyses des données, les données doivent être nettoyées et finalisées: données **complètes**.
- Un **archivage** de l'ensemble des données et des opérations appliquées est généré en dernier lieu.

Pourquoi s'encombrer avec autant de « contraintes »?



- Si une information n'a pas été enregistrée, elle n'a jamais eu lieu
- Si elle est enregistrée:
 - Est-elle correcte et vérifiable?
 - Qui l'a enregistrée?
 - Quand l'a-t-il enregistrée?
 - A-t-elle été altérée / modifiée ?
 - Si c'est le cas, qui l'a fait, et pourquoi?
- Protection et accessibilité:
 - Sera-t-elle disponible quand nous en avons besoin?
 - Qui a été en droit de la visualiser?



La gestion des données au sein d'une étude clinique englobe:

❖ La collecte des données

Investigateur

❖ La retranscription et/ou le transfert de ces données

❖ Leur vérification et leur correction

❖ Leur codage et/ou leur transformation

❖ Leur stockage et leur archivage

Promoteur



En résumé...

Tout au long de l'étude il est primordial de garantir **la qualité et la traçabilité des données** de l'étude.

La validité de l'analyse statistique et la crédibilité des résultats de l'étude nécessitent des données

- ✓ **fiables**
- ✓ **complètes**
- ✓ **exactes**
- ✓ **traçables**
- ✓ et dont **l'intégrité** est préservée



Le **respect des lois et des principes éthiques** passe aussi par un système robuste de gestion des données



Stockage et archivage des données



- Tous les documents sources (dossier patient, données laboratoire, originaux des données récoltées) doivent être **conservés dans un endroit sûr**
- Le serveur qui héberge la DB doit également faire l'objet de mesures de **sécurité** (physique et électronique)
- L'**accès** à la DB doit rester sous **contrôle** (identifiants et mots de passe nominatifs)

Lorsque toutes les données ont été saisies et « *nettoyées* », la base doit être **verrouillée**, et finalement **gelée** afin d'empêcher toute modification.

Suite à la publication des résultats, la base de données est **archivée**.

Un **archivage complet** c'est:

- Les spécifications de la base de données
- Les données brutes initiales
- L'historique des modifications
- Les données finales
- L'historique des accès
- Les déviations par rapport au plan de data management

*En Suisse la durée
d'archivage est de 10/15
ans au minimum après la
fin de l'étude et la
publication des résultats !*



ICH E6 Good Clinical Practice

2. The principles of ICH GCP (Good Clinical Practices)...

2.10. All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification

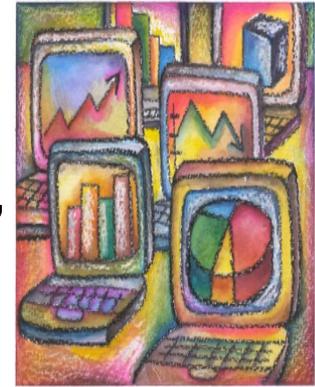
5.5.3 When using electronic trial data handling and/or remote electronic trial data systems, the sponsor should:

- a) Ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsor's established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation) - see also addendum E6(R2).
- b) Maintains SOPs for using these systems - see also addendum E6(R2).
- c) Ensure that the systems are designed to permit data changes in such a way that the data changes are documented and that there is no deletion of entered data (i.e. maintain an audit trail, data trail, edit trail).
- d) Maintain a security system that prevents unauthorized access to the data.
- e) Maintain a list of the individuals who are authorized to make data changes
- f) Maintain adequate backup of the data.
- g) Safeguard the blinding, if any (e.g. maintain the blinding during data entry and processing).
- h) Ensure the integrity of the data... -

...recent updates: **see addendum E6(R2)**

Les systèmes CDMS

Ces système garantissent une **Assurance Qualité**, vitesse, accessibilité, gestion, et exécution en temps réel.



Ils sont conçus de manière à:

- satisfaire aux **exigences du protocole**
- assurer la **qualité** et l'**intégrité** des données
- assurer la **protection des données personnelles** et des principes éthiques
- fournir un système d'**Audit Trail** complet (**traçabilité** des interventions)
- définir et identifier le rôle de chaque intervenant
- assurer un **accès sécurisé** au système (signature électronique)
- respecter les **exigences réglementaires** locales, régionales et internationales

Que peut proposer le CRC

l'investigateur HUG (et académique en général) peut se sentir mal loti, par manque d'accès à un système conforme et abordable.

le Centre de recherche clinique (CRC) des HUG met à disposition des investigateurs des solutions CDMS comparables à celles utilisées par l'industrie, en particulier:

secuTrial[®] et ***REDCap***[™]

- ❑ *secuTrial*[®]: Système robuste, très complet, répondant aux études à haute complexité, et /ou à haut risque (*safety*)
- ❑ *REDCap*[™]: Adapté aux études de nature plus simple. L'outil inclut également un puissant engin de questionnaires patients (*surveys*)



Exemple de rapport *secuTrial* de traçabilité (Audit Trail) autorisation accordée par le promoteur Etude VSV – Ebola (2014): OMS – Suisse – Gabon – Kenya:

▲ Non sécurisé | https://secutrial.hcuge.ch/apps/WebObjects/ST21-productive-DataCapture.woa/1/wo/tLNwZfvcxyRmW1S61EzqHM_0EXTRN/17.5

Date	26.01.2018 - 09:59 (CET)	Patient	Add-ID VSV-HUG-102
Data Manager	DM Khaled Mostaguir	2/3 days	29.11.2014 (CET)
Project	VSV-EBO (VEBCON) (1.48)	Form family	Laboratory assessments
Centre	VSV-HUG - CCER 14-221, Switzerland	Form	Chemistry

| Print | Close

Audit Trail "Chemistry"

Document-No. 167

Document History

Signed by	at	Signature meaning	Validity	Project version
Inv. (PI) Angela Huttner	30.11.2015 - 11:20:34 (CET)	Review B performed	Signature valid	1.44
monitor ██████████	14.07.2015 - 11:17:12 (CEST)	Source data verified	Not signed	1.36
monitor ██████████	15.12.2014 - 14:32:36 (CET)	Review A performed	Signature valid	1.02
Inv. Mariagrazia Di Marco	09.12.2014 - 10:36:23 (CET)	Data entry completed	Signature valid	1.01

Changes in document

- complete Audit Trail
 History (changed questions only)
 History (changed items only)

Date			
Date blood sample taken	28.11.2014	30.11.2015 - 11:20:34 (CET)	Inv. (PI) Angela Huttner
Time blood sample taken	14:20		
Date blood sample taken	28.11.2014	14.07.2015 - 11:17:12 (CEST)	monitor ██████████
Time blood sample taken	14:20		
Date blood sample taken	28.11.2014	15.12.2014 - 14:32:36 (CET)	monitor ██████████
Time blood sample taken	14:20		
Date blood sample taken	28.11.2014	09.12.2014 - 10:36:23 (CET)	Inv. Mariagrazia Di Marco
Time blood sample taken	14:20		

CRP

CRP	8.90 [mg/L]	30.11.2015 - 11:20:34 (CET)	Inv. (PI) Angela Huttner
Value out of range: Clinically significant deviation?	no		
Not done	no		
CRP	8.90 [mg/L]	14.07.2015 - 11:17:12 (CEST)	monitor ██████████
Value out of range: Clinically significant deviation?	no		
Not done	no		
CRP	8.90 [mg/L]	15.12.2014 - 14:32:36 (CET)	monitor ██████████
Value out of range: Clinically significant deviation?	no		
Not done	no		
CRP	8.90 [mg/L]	09.12.2014 - 10:36:23 (CET)	Inv. Mariagrazia Di Marco
Value out of range: Clinically significant deviation?	no		
Not done	no		

RedCap™ Classique <https://redcap-crc.hcuge.ch>

Plateforme avec soutien intégrale du CRC

Contrat définissant les frais de développement et de gestion.

RedCap™ DIY (Do It Yourself) <https://redcap-crc-diy.hcuge.ch>

Plateforme dédiée aux études **sans budget**, ou avec un budget très réduit, répondant aux conditions de la charte DIY suivante:

cf. https://redcap-crc-diy.hcuge.ch/public/docs/REDCap_DIY_charte.pdf

Administration du projet par le CRC. Développement de la base de données sous la responsabilité du promoteur.

Sans frais pour le promoteur.

...plus d'information, cf.

http://crc.hug-ge.ch/sites/crc/files/bulletin_crc_33_gestion_donnees_final.pdf

Soutien du CRC

Centre de recherche clinique (CRC)
rue Gabrielle Perret-Gentil 4
<http://crc.hug-ge.ch/>

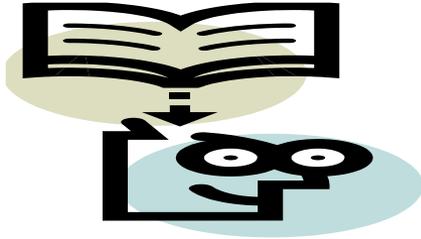
- **Mise en place et administration** de la base de données
- Prise en charge ou assistance pour le développement de la base de données
- Règles de **vérification**, de **validation** et de **nettoyage** des données

Ceci garantit:

- La pertinence des données récoltées et leur qualité
- Le suivi pendant la récolte et la validation des données récoltées
- La sécurité des accès (confidentialité)
- La traçabilité** de toutes les opérations et les interventions
- Le gel (non altération des données), analyses finales et archivage
- Respect des lois et des principes éthiques relatifs à la recherche clinique



Merci pour votre attention !



Visitez le site du CRC, section Data Management:

<http://crc.hug-ge.ch/data-management>

Contact

contact.crc@hcuge.ch

datamanager.crc@hcuge.ch



- ❖ **Data Management Clinique:** plus de détails, de ressources et de documentations
- ❖ Diverses **prestations** à l'intention des investigateurs
- ❖ Elaboration du **Data Management Plan** (DMP, modèle générique à disposition), dorénavant requis pour tous les projets de recherche avec un financement publique (FNS, fonds européens, etc..).

Le **DMP** garantit deux points essentiels: **transparence** et **partage** des données