

La Gestion des Données Cliniques

Khaled Mostaguir, Ph.D,

khaled.mostaguir@hcuge.ch

Centre de Recherche Clinique – HUG

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



La gestion des données clinique

Le 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

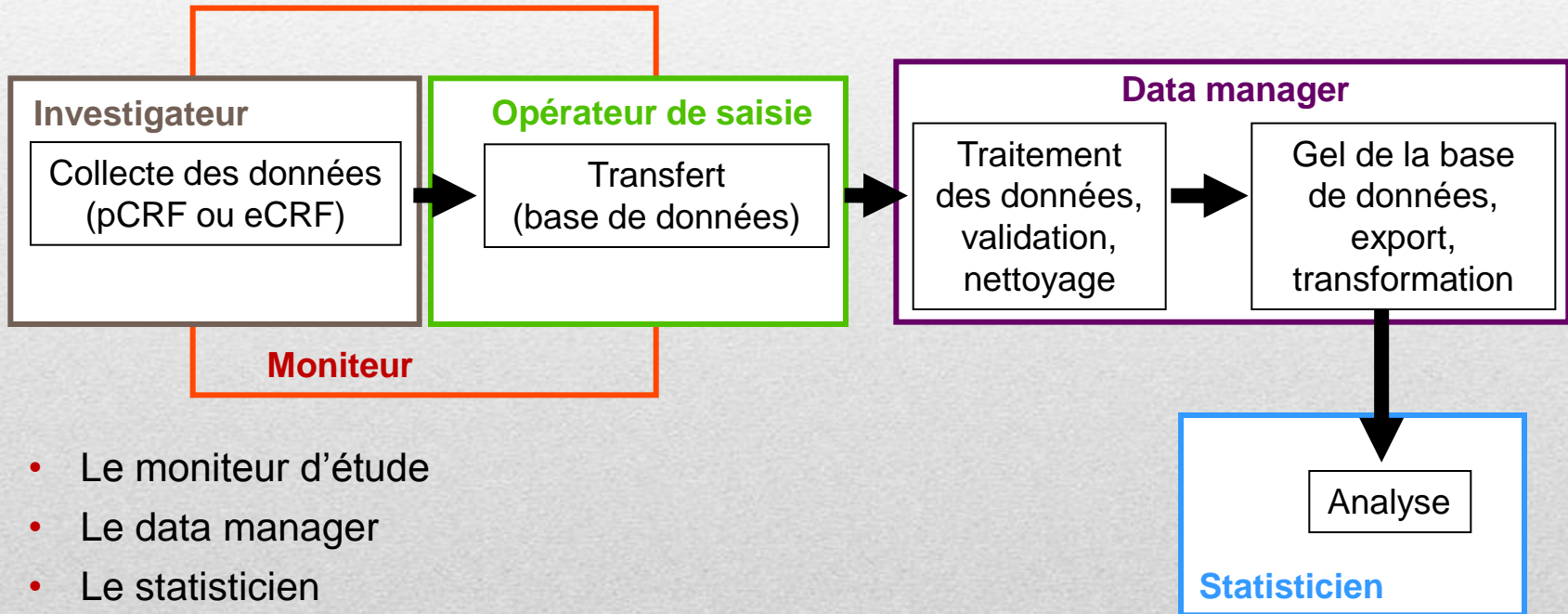
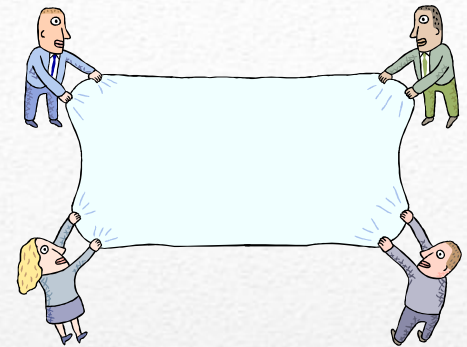
Promoteur



Les intervenants

Les personnes impliquées dans le data management clinique sont:

- L'investigateur et son équipe (co-investigateurs et infirmières d'étude)
- L'opérateur de saisie



- Le moniteur d'étude
- Le data manager
- Le statisticien

Les **personnes impliquées** doivent être **correctement formées**

A quoi sert un système de gestion des données cliniques?

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**
- ✓ et dont **l'intégrité** est préservée

Le **respect des principes éthiques** définis dans la déclaration d'Helsinki passe aussi par un système robuste de gestion des données



FONDEMENT LÉGAL D'UNE ÉTUDE CLINIQUE



- Au XXème siècle, principes de bases éthiques et juridiques en matière d'essais cliniques chez l'homme (Allemagne,..)
 - Le code de Nuremberg, le premier document à portée internationale ayant récapitulé ces principes de base.
 - C'est sur la base de celui-ci que la **Déclaration d'Helsinki** a été élaborée partir de 1964. Cette déclaration a une influence prépondérante sur les principes de bonnes pratiques cliniques, notamment en matière éthique.
 - Depuis 1990, **ICH Good Clinical Practice** (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) constitue la référence en ce qui concerne la sécurité, la qualité et l'efficacité des essais cliniques (ICH E6 GCP).
-

FONDEMENT LÉGAL D'UNE ÉTUDE CLINIQUE



ICH E6 Good Clinical Practice

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

2.10	All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.
2.11	The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).
2.13	Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.
...	
5.1.3	Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

FONDEMENT LÉGAL D'UNE ÉTUDE CLINIQUE

- En Suisse et en Europe les lois ne mentionnent pas directement la gestion des données, néanmoins comme toutes les activités de l'essai clinique, la gestion des données est soumise au respect des Bonnes Pratiques Cliniques (*BPC*) et de l'ICH.
 - D'autre part, la LPD (Loi fédérale sur la protection des données) et l'OLPD (Ordonnance relative à la loi fédérale sur la protection des données) s'appliquent aux procédures de gestion des données.
 - Le 30 septembre 2011, la LRH (loi relative à la recherche sur l'être humain) a été adoptée par le Parlement. Elle entrera en vigueur en même temps que les ordonnances d'exécution, actuellement en cours d'élaboration (2013-2014).
 - Aux Etats-Unis, c'est le Code of Federal Regulation (21 CFR part 11). La FDA a émis les premiers textes réglementaires quant aux règles minimales à respecter pour l'utilisation et la validation de systèmes informatisés dans le cadre de la gestion de données cliniques.
 - La SCTO (Swiss Clinical Trial Organisation) harmonise actuellement la mise en place de recommandations / règlements concernant la gestion des données d'études cliniques.
-

FONDEMENT LÉGAL D'UNE ÉTUDE CLINIQUE

- En Suisse et en Europe les lois ne mentionnent pas directement la gestion des données, néanmoins comme toutes les activités de l'essai clinique, la gestion des données est soumise au respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et de l'ICH.
- D'autre part, la LOP (Loi fédérale sur la protection des données) et l'OLPD (Ordonnance relative à la loi fédérale sur la protection des données) s'appliquent aux procédures de gestion des données.
- Le 30 septembre 2011, la LRH (loi relative à la recherche sur l'être humain) a été adoptée par le Parlement. Elle entrera en vigueur en même temps que les ordonnances d'exécution, actuellement en cours d'élaboration (2013-2014).
- Aux Etats-Unis, c'est le Code of Federal Regulation (21 CFR part 11). La FDA a émis les premiers textes réglementaires quant aux règles minimales à respecter pour l'utilisation et la validation de systèmes informatisés dans le cadre de la gestion de données cliniques.
- La SCTO (Swiss Clinical Trial Organisation) harmonise en ce moment la mise en place de recommandations / règlements concernant la gestion des données d'études cliniques.

...fin de la feuille EXCEL bricolée!

Quels sont les outils de la gestion des données?

- Le **Protocole** d'étude
- Le Case Report Form: p**CRF** ou eCRF
- Le Data Management Plan: **DMP** / les Standard Operating Procedures: **SOPs**, et autres instructions
- Electronic Data Capture (**EDC**), et le Clinical Data Management System (**CDMS**)
- Les procédures de demande de correction



Les procédures de gestion des données doivent être établies **avant** le début de la collecte de données.

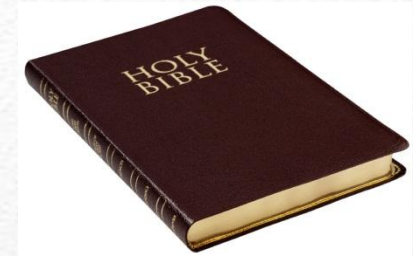
En particulier il est important de définir:

- Qui est propriétaire des données
- Qui saisit et/ou modifie les données
- Qui a accès aux données d'études
- Comment les données sont stockées

Contrat ou protocole

DMP et/ou SOPs respectant le protocole

Le protocole d'étude



- La grille d'approche essentielle à tout essai clinique est le **protocole d'étude**. Le protocole décrit l'étude proposée, sa méthodologie de conception de la justification aux objectifs, de l'hypothèse aux contraintes méthodologiques, et il définit les conditions de réalisation et son déroulement, les considérations statistiques, les mesures de sécurité ainsi que le rationnel justifiant l'étude. Il doit contenir les détails techniques et réglementaires suffisants afin de satisfaire aux exigences légales, éthiques et permettre aux autorités et au Comité d'Ethique de se prononcer sur son bien-fondé.
- En ce qui concerne les aspects liés à la *récolte de données*, il doit inclure des informations quant à l'utilisation éventuelle d'un système informatisé **CDMS** (*Clinical Trial Data Management System*) lors de la conduite de l'étude clinique.
- Le protocole fournira dans ce cas les éléments suivants:
 - ✓ description des **mesures de sécurité** employées pour protéger les données et contrôler leur accès
 - ✓ schéma détaillé et description de **la transmission des données** électroniques
 - ✓ Le cas échéant, description des outils électroniques destinés à être utilisés pour assurer **la qualité de l'eCRF** (*Electronic Case Report Form*), tel que la détection des données incohérentes, manquantes ou hors intervalle de référence.

Le protocole doit identifier chaque étape au cours de laquelle un système informatisé sera utilisé pour créer, modifier, préserver, archiver, extraire, ou transmettre des données sources.

Le Case Report Form (pCRF / eCRF)

Recueil des données relatives à l'étude pour chaque patient

Définition

- ❖ C'est un document **anonyme**
- ❖ Il y a **un** CRF par patient
- ❖ Le CRF est utilisé pour recueillir les données définies dans le protocole et **seulement celles-ci**
- ❖ Il doit être développé **en même temps** que le protocole est rédigé



- ❖ Il doit être discuté avec les membres de l'équipe et en particulier **avec les personnes qui le remplissent** avant le début de l'étude
- ❖ Tout comme les autres documents de l'étude, les modifications successives doivent être **documentées** et les anciennes versions **conservées**

Le Case Report Form (pCRF / eCRF)

Recommandations pour développer un CRF

- Il doit être découpé en parties indépendantes (visite, type de données collectées...)
- Il doit prendre en compte **la façon dont les données sont saisies**
- Il faut y insérer le formulaire de recueil des **Événements Indésirables** (*Adverse Events*)
- Chaque page est **numérotée** et doit comporter le **numéro et la date** de la version (pCRF)
- Seul le **personnel de l'étude** est autorisé à le remplir et/ou à le modifier



- ✓ Pour chaque donnée, préciser le format
- ✓ Questions courtes et simples
- ✓ Privilégier les choix multiples et les chiffres au texte
- ✓ Privilégier les données brutes
- ✓ Privilégier les mesures objectives
- ✓ Utiliser des scores validés
- ✓ Insérer des instructions dans le document
- ✓ Faire une SOP pour le remplissage du CRF

Le Case Report Form: exemple de pCRF

Clinical Study Title: _____
Study Centre: _____

Protocol N°: _____
Patient N°: _____

Inclusion SCREENING VISIT 1

Date (dd/mm/yy): _____ Time (hh:mm): _____

1. Demographic Characteristics

Date of birth (dd/mm/yy): _____
Age: ____
the patient is less than 18 years old Exclude

Race: Asian White
 Black Other, specify: _____
 Hispano/Latino

Professional occupation: _____

Education level: Less than high school
 High School
 University

Marital status: Single
 Married
 Divorced
 Widowed

2. Clinical Information

Weight: _____ Kg lbs
Height: _____ cm inches

Body mass index: _____

Does the patient smoke on a regular basis? Yes No
Does the patient consume alcohol on a regular basis? Yes No

La date et le nom de la visite apparaissent

Chaque page comporte le numéro du patient, mais **jamais son nom ou son prénom**

Lorsqu'il y a un lien logique, on regroupe les données en section

L'unité et le format de la mesure sont précisés

Le Case Report Form: remplir un CRF

ICH E6 Good Clinical Practice

- 4.9.1** The investigator should ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported to the sponsor in the CRFs and in all required reports.
- 4.9.2** Data reported on the CRF, that are derived from source documents, should be consistent with the source documents or the discrepancies should be explained.

- Les CRFs sont remplis, au stylo à bille, **pendant** que le patient participe à l'étude
 - Ils sont remplis uniquement par le **personnel autorisé**
 - Ils sont remplis conformément aux procédures de remplissage des cahiers (détaillées dans les SOPs et/ou le DMP)
 - Les données doivent être **cohérentes** avec les documents sources
 - Les données doivent être **exactes, complètes** et **lisibles**
 - L'investigateur doit finalement **signer le CRF** pour affirmer que les données sont correctes
-

Le Case Report Form: modifier des données

ICH E6 Good Clinical Practice

4.9.3 Any change or correction to a CRF should be dated, initialed, and explained (if necessary) and should not obscure the original entry (i.e. an audit trail should be maintained); this applies to both written and electronic changes or corrections (see 5.18.4 (n)). Sponsors should provide guidance to investigators and/or the investigators' designated representatives on making such corrections. Sponsors should have written procedures to assure that changes or corrections in CRFs made by sponsor's designated representatives are documented, are necessary, and are endorsed by the investigator. The investigator should retain records of the changes and corrections.

- Les corrections doivent être **datées et signées**
- La réponse originale doit être **lisible**
- Elles ne sont faites que par les **personnes autorisées**

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

SEANCE 1
Etude xyz

Volontaire n°
371

Date : ~~22/07/08~~
J J M M A A
09

A. Schmid
22.07.08

Signature du consentement éclairé : oui non
Copie donnée au volontaire : oui non

Transfert et traitement des données

Le transfert des données dans une base de données est une étape sensible qui peut générer des erreurs.

Quand on travaille avec des CRF papier, la **double saisie** est fortement conseillée de même que l'utilisation d'une base de données permettant un certain **contrôle du format des données** (champs nombre, champs date, listes déroulantes, radios-boutons, cases à cocher,..)

Un système de **sauvegarde régulière** (backup) doit être mis en place afin de pouvoir récupérer les données en cas de problème.

Des **droits d'accès** adaptés à chaque utilisateur doivent être mis en place.

Il est également essentiel de tester l'export des données vers les logiciels d'analyse.



Transfert et traitement des données: le data cleaning

Après la saisie, les données doivent être préparées en vue de l'analyse statistique

Le traitement des données (ou *data processing*) comprend plusieurs étapes:

- la **vérification** des données: identification des valeurs manquantes ou erronées, des outliers, des incohérences...
- la **correction**: en fonction des erreurs identifiées
- le **codage**: de préférence à partir de dictionnaires appropriés
- La **transformation** des données: selon les besoins des analyses

L'objectif est de s'assurer que les données sont **complètes**, **cohérentes** dans un **format valide**, et comprises dans les **limites attendues**.



Transfert et traitement des données: recommandations

Les procédures de traitement et transformation des données doivent être détaillées dans le **Data Management Plan** (DMP) et/ou dans les **SOP**



- L'ordre de saisie suit le CRF
 - Le format de chaque variable est défini avant le début de l'étude
 - Identifier les variables sensibles (identificateur patient, end points,..)
 - Définir des contrôles qui sont réalisés systématiquement (ex: cohérence de l'information médicale et des données labo, calcul de score)
 - Définir quelles sont les corrections évidentes et celles qui nécessitent une demande de clarification
 - Lister les erreurs les plus fréquentes (fautes dans l'unité) et prendre des mesures correctives
-

Stockage et archivage des données

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



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

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 DMP et/ou aux SOPs

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

Le transfert des données à l'étranger



“Les données personnelles ne doivent être traitées que dans le but qui est indiqué lors de leur collecte, qui est prévu par une loi ou qui ressort des circonstances”

[Art.4 de la LPD]

“Aucune donnée personnelle ne peut être communiquée à l'étranger si la personnalité des personnes concernées devait s'en trouver gravement menacée, notamment du fait de l'absence d'une législation assurant un niveau de protection adéquat”

[Art.6 de la LPD]