|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | | | |
| **Rédaction** | NOM Prénom/fonction | | | |
| **Révision** | NOM Prénom/fonction | | | |
| **Validation** | NOM Prénom/fonction | Date : |  |
| Signature : |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Version | | Modifications |
|  |  |  |
|  |  |  |

*Les modifications d’une version à l’autre sont signalées par le symbole *

**Objectif**

Cette POS décrit le circuit des données dans l’étude ANRS 95050 ICONE.

**Champ d’application**

Tous les membres de l’équipe de l’étude ANRS 95050 ICONE impliqués dans le remplissage du cahier d’observation et dans la gestion de données.

**Abréviations**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ß HCG | L'hormone chorionique gonadotrope | OVH | Online Virtual Hosting |
| CMG | Centre de méthodologie et de gestion | POS | Procédure Opératoire Standardisée |
| eCRF | Cahier d’observation électronique | REDCap | Research Electronic Data Capture |
| EDC | Electronic Data Capture | SAS | Statistical Analysis System |
| EI | Evènement Indésirable | VHB | Virus de l'Hépatite B |
| EIG | Evènement Indésirable Grave | VHC | Virus de l’Hépatite C |
| FDA | U.S. Food and Drug Administration | VIH | Virus de l'Immunodéficience Humaine |
| INSERM | Institut national de la santé et de la recherche médicale |  |  |

**Documents de référence**

Protocole – Cahier d’observation RDS – Cahier d’observation Suivi – Manuel d’utilisateur REDCap - POS#3\_Evènements – POS#6\_Guide de remplissage – POS#7\_Guide de remplissage des questionnaires– POS#9\_Plan de monitoring

**Distribution**

|  |  |
| --- | --- |
| RECIPIENDAIRES | POUR ACTION |
| *Tout le personnel de l’étude* | *X* |
| *Directeur, chef de projet, data manager, statisticien du CMG* | *X* |

1. **DONNEES A CARACTERE PERSONNEL**

Seul l’identifiant unique attribué au participant par l’investigateur à l’inclusion est lié aux données récoltées dans les cahiers d’observations et les questionnaires (format C |\_| |\_| |\_| - |\_|). Aucune information personnelle identifiant un participant ne sera enregistrée dans la base de données pendant la totalité de l'étude. Toutes les informations collectées sur les personnes participant à l'étude resteront strictement confidentielles et codées. Seuls les médecins, infirmiers et chef de projet peuvent accéder aux dossiers médicaux des patients afin de vérifier l'exactitude des données collectées. Toute personne ayant accès aux données, y compris l’investigateur principal, est soumise au secret professionnel.

**Voici le cycle des données dans le logiciel de saisie des données en ligne REDCap :**

1. **SAISIE DES DONNEES**

Les investigateurs principaux de chaque centre sont responsables de la vérification des données.Cependant, la saisie des données dans le cahier d’observation et les questionnaires est de la responsabilité du personnel du site (principalement les médecins, les infirmières et les pairs - voir la délégation de tâches complétée et signée).

Toutes les données cliniques et médicamenteuses sont saisies directement en ligne via le logiciel REDCap par les médecins et les infirmières.

Les autres données (comportements, qualité de vie) sont recueillies par les pairs au cours des entretiens. Ces formulaires papier sont ensuite saisis sur le logiciel par les infirmières d’étude.

Les données seront saisies en utilisant le logiciel REDCap version 8.5.22, et hébergées dans le serveur OVH. REDCap est un logiciel EDC (Electronic Data Capture) développé par l’Université Vanderbilt, et validé pour les critères de sécurité des données, qualité des données, et monitoring en conformité avec les directives de la FDA pour l'industrie : “Computerized Systems used in Clinical Investigations” et “Electronic records ; Electronic signatures part 11”. Les données sont saisies directement sur des ordinateurs portables. Si un accès en ligne permanent ne peut être maintenu sur le site de l'étude, le CRF peut être imprimé et utilisé comme une copie papier intermédiaire entre les données sources et le eCRF.

L'eCRF est accessible 24 heures sur 24 via le site REDCap.

La data manager organisera une séance de formation REDCap pour toute personne impliquée dans la saisie et vérification de données. Un manuel d’utilisateur REDCap sera également créé par la data manager pour référence.

Pour des instructions précises sur les procédures de saisie de données dans les eCRF, consulter les guides de remplissage (POS#6 et POS#7). Pour les procédures concernant le “monitoring” et la vérification de données consulter la POS#9.

1. **DONNEES ET FORMULAIRES**

*RDS*

Lors de cette visite, les deux premiers e-CRF intitulés “Questionnaire RDS” et “Cahier d’Observation RDS”seront complétés. A l’issue de la visite, l’investigateur informe le CMG de l’inclusion de la personne.

Les données collectées dans le cahier d’observation et les questionnaires sont les suivantes :

* Sociodémographiques
* Incarcération
* Médicales : antécédents (cliniques, médicamenteux, hospitalisation en psychiatrie), examen clinique, événements indésirables cliniques et biologiques
* Informations sur les comportements : addictions (alcool, drogues), sexuels
* Qualité de vie
* Données biologiques (pas de données génétiques humaines)

L’investigateur collecte et entre les données directement sur le e-CRF. Le recueil se fait sur papier via l’interviewer pour le questionnaire. Les données seront entrées ultérieurement dans un e-CRF sur la base de données REDCap par les infirmières d’étude utilisant seul l’identifiant unique du participant.

*Visite J0 – Initiation du traitement*

Au cours de cette visite, l’investigateur recueille les informations concernant : les antécédents thérapeutiques, médicaux, et chirurgicaux ; les pathologies intercurrentes ; les traitements en cours et leur mode d’obtention. Les données seront entrées directement dans le cahier d’observation en ligne du patient (retrouvé par son identifiant unique) utilisant les e-CRF suivants :

* “Visite J0” pour les antécédents, les pathologies intercurrentes, les médicaments concomitants, l’examen clinique, les critères d’éligibilité au traitement, et les informations concernant la prescription du traitement ;
* « Traitement anti-VHC »
* “Résultat Fibroscan” ;
* “Résultat Laboratoire” pour les examens biologiques.

Dans le cas de co-infection VIH et VHB, les formulaires “Co-infection VIH” et “Co-infection VHB” sont à remplir par l’investigateur.

*Visites de Suivi (S2 à S8/12)*

Au cours de ces visites l’investigateur interroge les participants sur les pathologies intercurrentes et les traitements en cours ; réalise un examen clinique ; et prescrit un examen urinaire ß HCG à S4 & S8 pour les participantes femme en âge de procréer. Les données sont entrées directement dans un e-CRF répétable nommé “Visites de Suivi”, en précisant la semaine de suivi à chaque fois.

Lors de ces visites, la tolérance au traitement est évaluée et les principaux EI doivent être notés dans le cahier d’observation du participant en utilisant le formulaire intitulé “Evènement Indésirable”. Ce formulaire est répétable et donc devra être rempli pour chaque manifestation différente, en attribuant un numéro d’EI à chacun. Ce numéro d’EI sera repris pour suivre l’évolution et la prise en charge du EI, ainsi que les possibles liens de causalité avec le traitement anti-VHC. Dans le cas d’un effet indésirable grave (EIG), seuls ceux qui sont susceptibles d'être liés aux procédures de la recherche et les faits nouveaux de sécurité doivent être recueillis (voir POS#3).

Les arrêts prématurés de traitement liés à un EI ou EIG doivent être rapportés en remplissant les formulaires suivants :

* « Fiche de visite », marquer “Oui” dans la case demandant s’il y a eu un changement de traitement ;
* “Traitement Anti-VHC” afin de notifier la date de fin de traitement et la raison ;
* “Evènement Indésirable”, détailler les actions prises.

*Visite RVS12 (S20/24)*

Au cours de cette visite l’investigateur réalise un examen clinique et prescrit les examens biologiques suivants : ARN du VHC par PCR GeneXpert® et si celui-ci positif, le génotype du VHC. Les données seront saisies utilisant le même e-CRF “Visites de Suivi”, en précisant la semaine “S20/24”.

Un questionnaire pour recueillir (sur la période depuis le questionnaire RDS) les habitudes de consommation de produits psychoactifs et les comportements sexuels sera réalisé. Recueil sur un CRF papier via un interviewer. Les données sont entrées dans un e-CRF répétable “Questionnaire RVS12/Fin d’Étude”, sélectionnant “RVS12” pour la case “3. Type de visite”.

*Fin d’étude (S44/48)*

La dernière visite aura lieu à 44 semaines (48 selon le plan thérapeutique) après initiation du traitement et consiste à réaliser un examen clinique et les examens biologiques suivants : ARN du VHC par PCR GeneXpert® et si celui-ci positif, le génotype du VHC. Ces données seront saisies utilisant le même e-CRF “Visites de Suivi”, en précisant la semaine “S44/48”.

Un questionnaire pour recueillir (sur la période depuis la RVS12) les habitudes de consommation de produits psychoactifs et les comportements sexuels sera réalisé. Recueil sur un CRF papier via un interviewer. Les données sont entrées dans un e-CRF répétable “Questionnaire RVS12/Fin d’Étude”, sélectionnant “Fin d'étude (S44-48)” pour la case “3. Type de visite”.

Il y aura également un dernier formulaire intitulé “Fin d’Etude” à compléter par l’investigateur pour clôturer cette dernière visite.

1. **STATUT DU FORMULAIRE**

Le statut de chaque formulaire REDCap doit être défini à la fin de la saisie des données. Cet indicateur ne peut être modifié que par les utilisateurs disposant d'un accès en écriture au formulaire. Il peut prendre les valeurs suivantes:

Incomplete - la saisie des données a commencé mais le formulaire n'est pas encore terminé ;

Unverified - le formulaire est complet mais attend d'être examiné par le chef de projet ;

Complete - le formulaire est complet.

1. **VERIFICATION DE DONNEES**

REDCap permet aux data manager et chef de projet de vérifier la qualité des données avec l’outil de Data Quality. Ce module permet à la data manager de créer des règles pour identifier les données potentiellement problématiques tels que des valeurs aberrantes. Les règles de qualité peuvent être automatiques ou manuelles. Une règle dite « automatique » est implémentée en temps réel lors de la saisie de données (ex. données manquantes). Les règles « manuelles » doivent être exécutées manuellement par la data manager ou chef de projet. Les règles de qualité « manuelles » seront exécutées 1 fois par semaine.

Un 2ème niveau de vérification des données sera effectué avec la création de rapports. Avec cet outil on peut facilement identifier des incohérences qui ont pu échapper aux règles de qualité et ainsi créer une liste de problèmes à résoudre. La data manager ou chef de projet créera les rapports 1 fois par semaine lors de l’exécution des règles de qualité.

Une fois un problème identifié, la data manager ou chef de projet créent une requête pour que les autres utilisateurs vérifient la certitude d’une donnée. Quel que soit le type de règle de qualité, aucune requête n’est générée automatiquement.

Le 3ème niveau de contrôle de qualité se produit en dehors du logiciel REDCap. C’est un contrôle utilisant les logiciels STATA ou R qui permet de faire des comparaisons longitudinales et de vérifier la cohérence de données provenant de plusieurs formulaires différents. Les données problématiques seront regroupées par participant dans un fichier Excel par la data manager, et **envoyées à l’utilisateur qui a saisi la donnée pour un dernier contrôle de qualité.**

1. **CREATION DE REQUETES**

Seuls la data manager et le chef de projet ont le droit de créer une requête. Ils peuvent le faire de deux façons différentes :

* En passant par le module « résolution de problèmes » (Resolve Issues).
* Directement sur le formulaire de saisie de données.

(Les étapes précises pour introduire une requête peuvent être retrouvées dans le manuel d’utilisation de REDCap).

Chaque requête ouverte permet de laisser un commentaire descriptif du problème. Dans un effort de résoudre un maximum de problèmes, toutes les requêtes doivent être attribuées à un utilisateur spécifique.

Les requêtes doivent être ouvertes dès l’identification d’un problème, au minimum1x par semaine lors de l’exécution des règles de qualité & rapports.

Dans le cas de difficultés avec la saisie de données (ex. la valeur que l’utilisateur souhaite saisir n’est pas acceptée car elle sort des bornes fixées), les utilisateurs ne peuvent pas laisser de commentaire directement sur l’e-CRF mais doivent envoyer un e-mail à la data manager en spécifiant le nom du formulaire et le champ où ils ont rencontré le problème.

1. **RESOLUTION DE REQUETES**

La page “Resolve Issues” (visible dans le menu de gauche) est le tableau de bord de toutes les requêtes. C’est ici que les requêtes ouvertes peuvent être examinées, traitées et fermées.

Tout utilisateur disposant des droits pourra répondre à une requête ouverte (même si elle est attribuée à un autre utilisateur). A présent, REDCap ne dispose pas d’une fonctionnalité qui permet d’envoyer des notifications par e-mail pour signaler l’attribution d’une nouvelle requête. Ce sera la responsabilité des utilisateurs de contrôler 1x par semaine les requêtes ouvertes. Les requêtes peuvent être filtrées de plusieurs façons, y compris par utilisateur auquel la requête a été attribuée. Ceci permettra de faciliter le processus de recherche des requêtes attribuées et d'y répondre.

Le répondant peut sélectionner un type de réponse (par exemple, erreur typographique) et fournir un commentaire descriptif avec la possibilité de joindre également un fichier (facultatif).

Une fois qu'une requête a été répondue, la data manager et le chef de projet ferment la requête, signifiant qu’elle est résolue.

1. **ENVOI DES DONNEES**

Les données saisies sur le logiciel REDCap sont envoyés sur les serveurs hébergés au datacenter OVH.

1. **STOCKAGE DES DONNEES**

Les données peuvent être stockées par les personnes suivantes :

* Le chef de projet : peut posséder une copie de données au format Excel sur son ordinateur professionnel. Mais cet ordinateur portable est protégé par un pare-feu et un anti-virus actif. L'accès au poste de travail de l'ordinateur est également protégé par un mot de passe, l'écran de veille est activé et protégé par mot de passe.
* La data manager : possède une copie des données sur ses ordinateurs professionnels (un poste fixe et un poste portable) et sauvegarde également les données sur le serveur de l'unité Inserm U1058. Le serveur est géré par la responsable informatique de l'unité Inserm U1058 et encadré par le département des systèmes d'information de l'INSERM. Le serveur est accessible depuis l'extérieur par une adresse sécurisée (https). Les postes informatiques sont protégés par des firewall et anti-virus, l'écran de veille est activé et protégé par un mot de passe. Le poste de travail est également protégé par un mot de passe.

Sur le site d’étude : les dossiers patients sont stockés dans des armoires fermées à clef ; chaque local utilisé pour l’étude est fermé à clef quand le personnel sort du local. L’hôpital possède également un système de gardiennage 24h/24. Les médecins, infirmiers et chef de projet ont accès aux dossiers patients.

1. **EXPORT DES DONNEES**

Les données sont exportées afin de réaliser des rapports d'études ou des contrôles de cohérences des données par les investigateurs de l’étude.

Un export des données est organisé chaque semaine pour le chef de projet. Toutes les semaines la data manager envoie les requêtes conçues par les logiciels REDCap et SAS aux médecins investigateurs et infirmières de l’étude.

1. **GEL ET ARCHIVAGE DES DONNEES**

Lorsque e nettoyage des données est finalisé, la base de donnée est gelée et prête pour l'analyse statistique. La data manager produit les ensembles de données définitifs qui seront utilisés dans le rapport final.Les utilisateurs peuvent chercher et afficher les données mais ne peuvent pas ajouter, modifier, ni supprimer des données.

Les documents et données relatifs à la recherche seront conservés en toute sécurité pour un éventuel examen et/ou audit pendant et après l'étude (pendant 15 ans après la fin de l'étude) par le centre investigateur et le promoteur. Dans le cas d’un eCRF, les pages de l’eCRF et de l’historique des modifications (audit trail) seront imprimées et signées par l’investigateur du centre pour être archivées. Les exemplaires des consentements destinés au promoteur seront conservés dans une enveloppe scellée et inviolable par centre clinique participant sur laquelle sera reportée l’identifiant des participants correspondants dans l’essai, et le nom et signature de l’investigateur principal. Les investigateurs s’assureront que les dossiers sources, et notamment les dossiers médicaux, soient disponibles pendant cette période d’archivage de l’essai.

Aucun document de la recherche ne devra être détruit par un centre investigateur après ce délai sans un accord préalable écrit du promoteur ou de son représentant

Les ensembles de données définitifs, les programmes d'analyse finale, les fichiers électroniques connexes et tous les fichiers électroniques utilisés pour l'établissement des rapports seront archivés avec un accès restreint au personnel autorisé.