

# Monitorage adapté au risque

Valérie Journot

INSERM, F-CRIN WP4d, Bordeaux



# Textes réglementant le monitoring

## 1996 - guide des BPC (ICH)

→ essais sur la personne humaine

### **BPC**

#### § 5.18.1 **objectifs du monitoring**

vérification

- a) droits, sécurité et protection des personnes
- b) données exactes, complètes et cohérentes avec documents sources
- c) recherche conduite conformément au protocole et aux lois et règlements

## 2001 - Directive 2001/20/CE Essais Cliniques

impose les BPC pour les essais de médicaments à usage humain  
mise en application à partir de 2004

# Le monitoring 100% sur site

## Modalités de mise en œuvre dans l'industrie et les CRO

100% données = 100% variables x 100% patients x 100% sites  
sur site

temps important passé à vérifier la conformité aux documents source  
→ monitoring "100% sur site"

## Résultats revendiqués

directive 2001 → amélioration  
sécurité des patients et éthique  
fiabilité des données et validité des résultats  
monitoring 100% sur site → atteinte des objectifs de monitoring définis par les BPC

## Conséquences

monitoring = "surveillance" vs. "vérification des données"  
monitoring 100% sur site = LA référence pour tout type d'étude

# Le monitoring 100% sur site

## Mais

augmentation de la complexité et des coûts  
des procédures d'autorisation (+ 100%)  
du monitoring

monitoring 100% sur site = 30 à 60% du budget d'une étude  
chute du nombre d'essais (- 25% sur 2007-2011)

aucune démonstration de l'atteinte des objectifs revendiquée

manque de sens critique / objectifs de l'étude

d'autres pratiques moins lourdes des académiques marchent aussi

# Rejet du monitoring 100% sur site

## Illustré par Optimon au niveau français

essai randomisé de non infériorité comparant 2 stratégies de monitoring  
100% sur site vs. adaptée selon le risque patient  
résultats attendus fin 2014

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

## Porté par ECRIN au niveau européen puis mondial

Conférence de consensus EFS/EMRC - Essais académiques (2008)  
Atelier - Approche fondée sur le risque dans les essais (2010)  
OCDE/FMS - Faciliter les essais non commerciaux (2011)

# Le monitoring dans les BPC

## BPC

### § 5.18.3 Etendue et modalités du suivi de la recherche

Le promoteur s'assure que les recherches biomédicales sont suivies de manière adéquate. Il détermine l'étendue et les modalités appropriées du suivi en se basant sur des aspects tels que l'objectif, le plan expérimental, la complexité de la recherche, la mise en insu, le nombre de personnes participant à la recherche, les critères d'évaluation et la durée de la recherche.

D'une manière générale, il convient de procéder à un suivi sur le lieu de recherches avant, pendant et à la fin de la recherche.

Cependant, dans certains cas exceptionnels, le promoteur peut décider qu'un suivi centralisé accompagné de procédures telles que la formation des investigateurs, des réunions et des instructions écrites détaillées peut garantir une conduite appropriée de la recherche conformément aux présentes bonnes pratiques cliniques.

Ce type de suivi ne peut être envisagé sans une vérification préalable sur le lieu de recherches que les ressources disponibles et l'organisation proposée dans ce lieu sont appropriées pour la conduite de la recherche (voir 4.1 et 4.2).

Les données à vérifier peuvent être sélectionnées à l'aide d'un échantillonnage statistique.

pas systématiquement sur site

pas systématiquement 100% données

pas de règle systématique

→ approche fondée sur le risque

# Les risques à prendre en compte

## Pour le patient

sécurité

toxicité des interventions

toxicité des investigations

grilles AP-HP, Optimon, catégories loi Jardé, UE, OCDE, MRC/MHRA (UK)

droits = consentement, données personnelles

BPC, loi Informatique et Libertés

## Pour les données

validité, puissance, biais

méthodologie, Quality-by-Design (CTTI USA)

## Pour la santé publique

risque / perte de chance pour la population générale

coût en population générale de l'intervention validée dans l'étude

## Pour les intervenants dans l'étude

acteurs directs

fabriquant, financeur, promoteur, investigateur, centre de gestion, sites, investigateurs

organes de surveillance

promoteur, conseil scientifique, comité indépendant

autorité compétente, comité d'éthique, ministères

recherche clinique

réputation, financement, carrière, pérennité

# Le monitoring sur site et centralisé

## A faire sur site absolument

contrôler de visu

adéquation du site : locaux, circuits, organisation

existence du patient

conformité des données aux documents source (hors eCRF)

respect des procédures et de la réglementation

profiter du face à face

faire connaissance, établir un lien de collaboration

discuter des difficultés, non conformités, circuits, organisation

## Peut se faire à distance

eCRF - CTMS

contrôles de complétude, intégrité et cohérence des données

calculs automatisés de grades, scores...

gestion des queries

fax, courrier, courriel

adéquation du personnel et de l'organisation

gestion des queries

respect des procédures et de la réglementation

relances, stimulation des inclusions...

téléphone

discuter des difficultés, non conformités, circuits, organisation



# Quelles données peut-on contrôler à distance ?

## Consentement

validation d'une procédure de vérification précoce et à distance (Journot. Clin Trials 2013)  
récupération des consentements par enveloppe inviolable

## Déclaration des EIG

limitation des EIG à déclarer selon leur nature  
questionnaires fermés pour les EIG les plus fréquents ou les plus pertinents  
calcul informatisé des grades des événements biologiques  
contrôles de cohérence informatisés  
traitements x événements  
biologie x événements

## Données de l'étude

contrôles informatisés en temps réel (eCRF) ou par lots réguliers  
complétude, intégrité, cohérence

## Données hors étude

contrôles informatisés et statistiques → erreurs, discordances ou changements  
identifiants de connexion à l'eCRF, date de remplissage ou de correction, flux des  
queries, flux de recrutement, taux d'erreurs, taux de déclarations...  
→ alertes, indicateurs de qualité (ANRS)

# Approche fondée sur le risque

## Procédures d'autorisation

autorité compétente, comité d'éthique, assurance  
→ simplifier les procédures si le risque est faible ou bien connu  
définir 2 ou 3 catégories de recherche  
adapter les procédures pour chaque catégorie  
UE faible intervention → approbation accélérée  
pas d'assurance supplémentaire

## Procédures de suivi

activités multi tâches	conduite de l'étude
	data management
	monitorage
évaluer les points clé et les traiter en priorité → optimiser les efforts	
CTTI USA	"focus on what matters" = se concentrer sur ce qui importe

# Approche fondée sur le risque

## OCDE/FMS

recommandation - Gouvernance des essais cliniques (publié mars 2013)

<http://www.oecd.org/sti/sci-tech/oecdrecommandationonthegovernanceofclinicaltrials.htm>

- adaptation de la surveillance de l'essai selon le risque
- évaluation du risque par le promoteur et l'investigateur
- 3 catégories pour les procédures administratives

## FDA

guide - Approche du monitoring fondée sur le risque (publié août 2013)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf>

- centré sur le monitoring (outil de surveillance de l'essai)
- intérêt du monitoring centralisé, et donc de l'eCRF
- plan de monitoring adapté à l'étude

## UE

règlement sur les essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001 (projet → 2014)

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0369:FIN:FR:PDF>

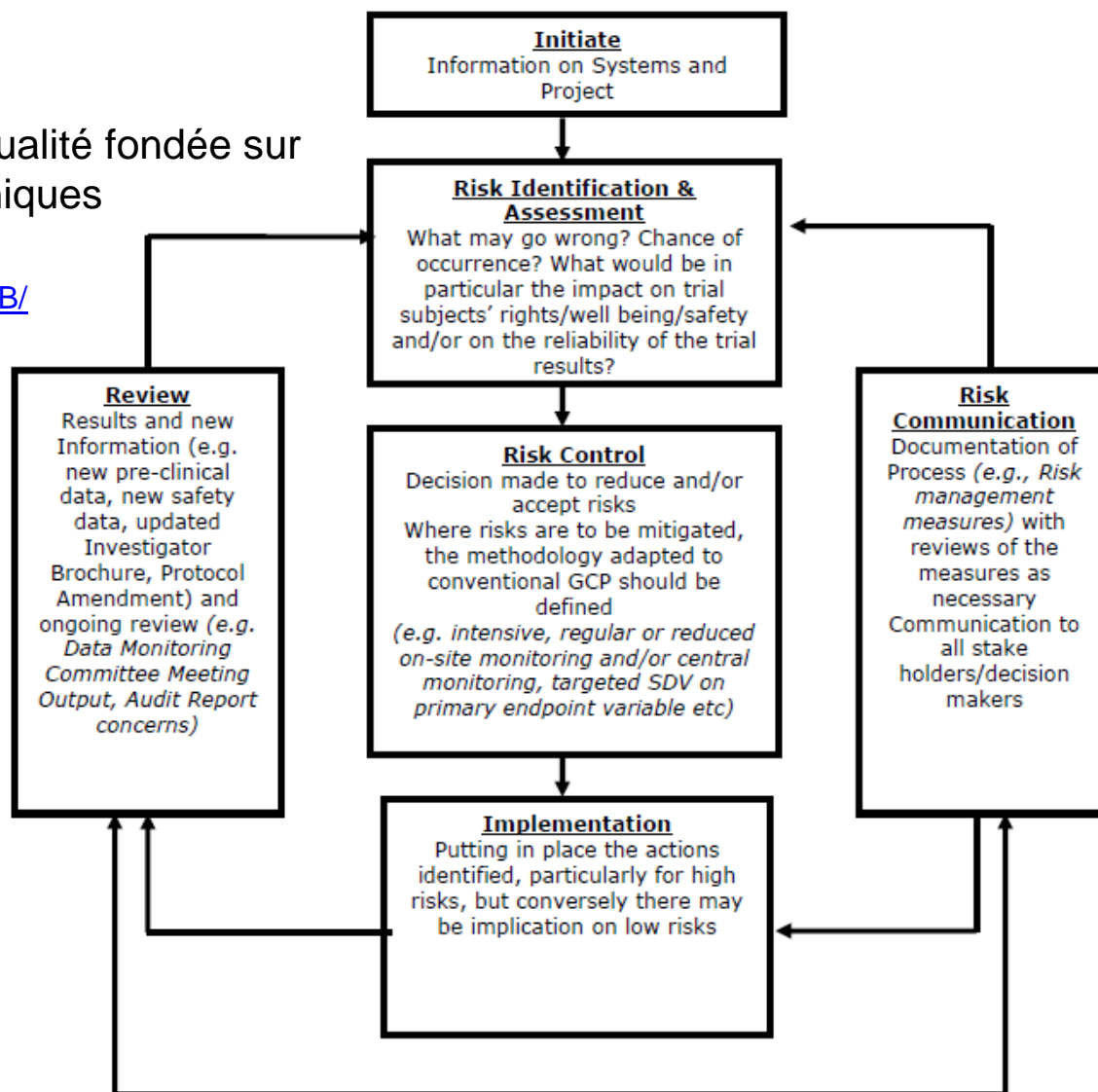
- respect des BPC
- 2 catégories pour les procédures administratives
- adaptation des procédures de suivi selon les risques

# Approche fondée sur le risque

## EMA

guide - Management de la qualité fondée sur le risque dans les essais cliniques (projet → 2013)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500110059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf)



# Proposition de l'EMA

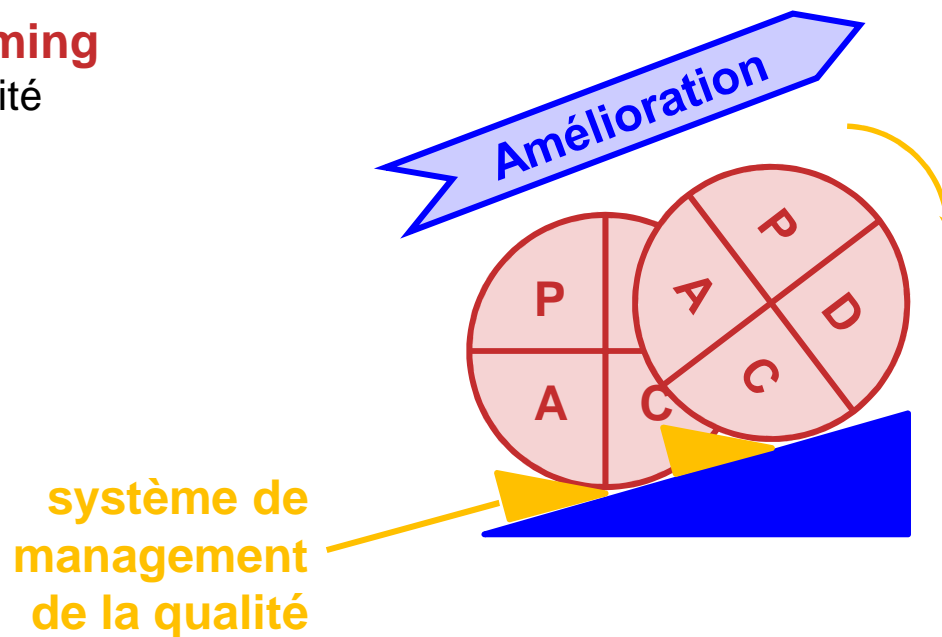
## Inspirée de

ICH Q9 - Quality Risk Management → fabrication du médicament  
ISO 31000 - Management du risque

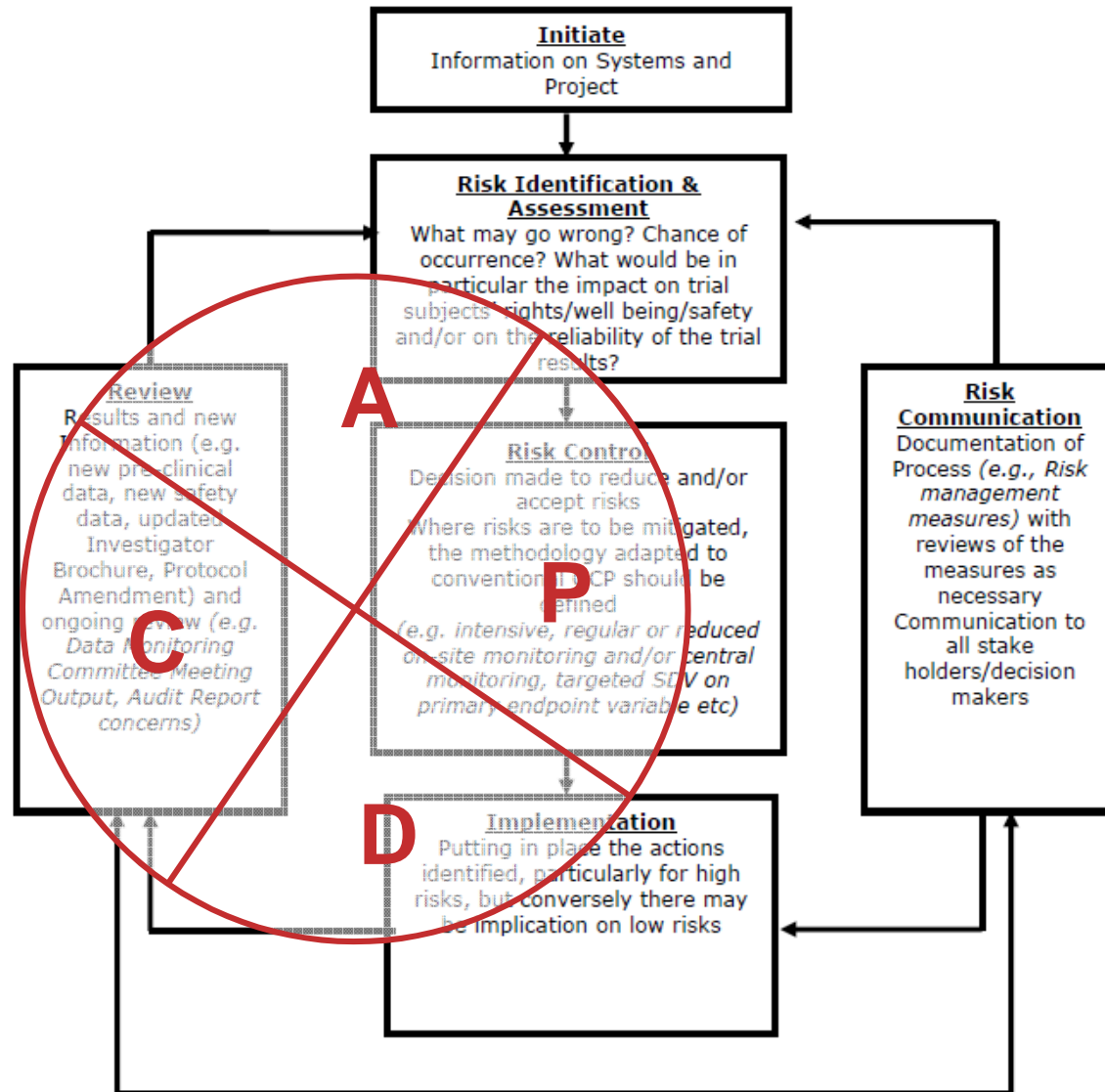
## Principe = roue de Deming

amélioration de la qualité

Plan  
Do  
Check  
Adjust



# Proposition de l'EMA



# Proposition de l'EMA

## Annexe en cours de rédaction

### Modalités pratiques ?

comment identifier les risques ?

comment évaluer les risques ?

comment définir les priorités entre les risques ?

comment adapter les plans de conduite, data management, monitoring ?

comment et quand contrôler ?

comment et quand ajuster ?

### Qui évalue ? Qui décide ? Qui révise ?

autorité compétente, comité d'éthique

promoteur, investigateur coordonnateur, conseil scientifique, comité indépendant

centre de gestion

sites investigateurs

prestataires

# F-CRIN WP4 Développement d'outils communs

## WP4d Management du risque

### Lettre d'information

actualités, retour d'expérience, décryptage, discussion

### Séminaire

24 septembre 2013 – Paris

information, formation, sensibilisation

d'autres sessions à venir ?

### Référentiel de management des risques en recherche clinique

analyse de documents existants

ISO 31000:2009 Management du risque - Principes et lignes directrices

ISO/IEC 31010:2009 Gestion des risques - Techniques d'évaluation des risques

ISO Guide 73:2009 Management du risque - Vocabulaire

ouvrages sur le management du risque

rédaction d'un guide de mise en œuvre pratique des textes réglementaires

quels processus, quelles étapes sont à prévoir ?

quels outils, quelles techniques peuvent servir ?

quelle gouvernance mettre en place ?