

# RISK-BASED APPROACH IN CLINICAL TRIALS

## objectives

## historical and regulatory context

Valérie Journot

INSERM, F-CRIN WP4d, Bordeaux

# **Risk Management in clinical trials**

## **from trial monitoring to global risk management**

# Regulation on clinical trials

1947 - Nuremberg Code

1964 - Declaration of Helsinki

1975 - Directive 75/138 Clinical Trials

1988 - Law Huriet-Sérusclat

1996 - GCP guideline (ICH)

2001 - Directive 2001/20/EC Clinical Trials

2004 - Law of Public Health

2012 - Law Jardé

2014 - European Regulation



# Regulation on clinical trials

1947 - Nuremberg Code

1964 - Declaration of Helsinki

1975 - Directive 75/138 Clinical Trials

1988 - Law Huriet-Sérusclat

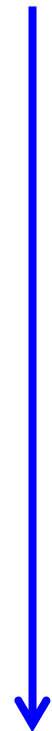
1996 - GCP guideline (ICH)

2001 - Directive 2001/20/EC Clinical Trials

2004 - Law of Public Health

2012 - Law Jardé

2014 - European Regulation



# GCP and Directive 2001/20/EC

## Authorisation process

- roles and responsibilities
- authorisations
  - competent authority
  - ethics committee
- informed consent

## Monitoring process

### GCP

#### § 5.18.1 purpose of monitoring

to verify

- a) rights, safety and protection of human subjects
- b) data accurate, complete and verifiable from source documents
- c) study conduct compliant with protocol, GCP, regulatory requirements

first interpretation of GCP for monitoring = intensive

# 100% on-site monitoring

## Procedure widely implemented in pharmaceutical industries and CROs

check 100% data = 100% variables x 100% patients x 100% sites

for detailed exactness

on site mainly

→ "100% on-site monitoring"

## Claimed results

high improvement in

safety and ethics for patients

data reliability, results validity

wrt 100% on-site monitoring

→ GCP purpose of monitoring achieved

# Consequences of directive 2001/20/EC

## Definition and concepts

"monitoring" mostly understood as "data check" rather than "oversight"  
100% on-site monitoring = **gold standard** for any type of clinical research

## Authorisation process

increase in complexity, costs and delays  
+ 100% in costs for staff needs and costs  
+ 800% for insurance fees  
+ 90% in average delay for launching

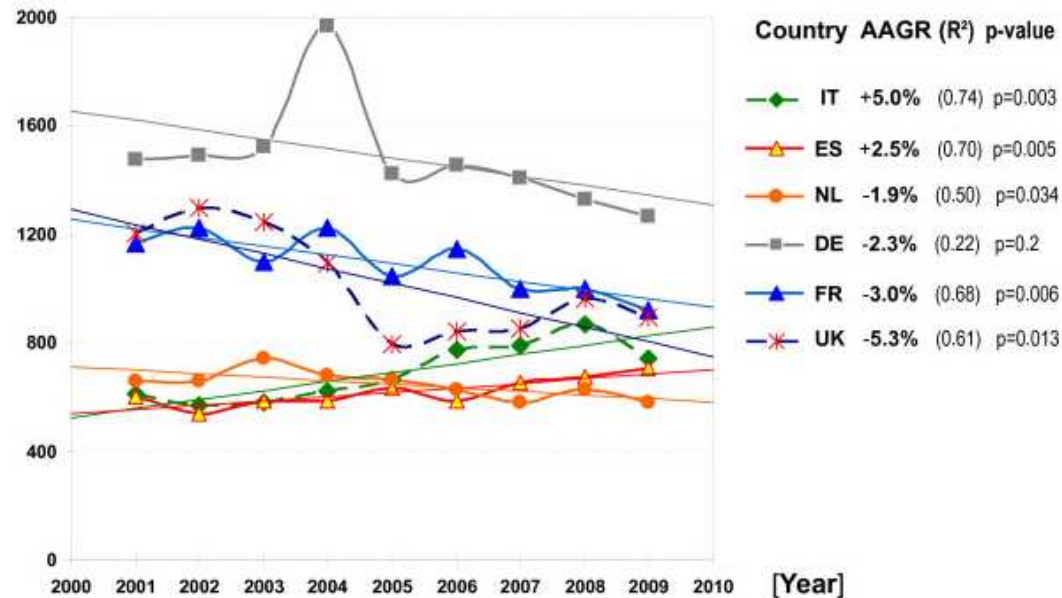
## Monitoring process

first interpretation of GCP for monitoring = intensive  
100% on-site monitoring = 30 to 60% of study budget

# Consequences of directive 2001/20/EC

## Drastic drop in clinical trials application

Hartmann. Trials 2012.



- 25% between 2007-2012 in Europe

## Achievement of GCP purpose by 100% on-site monitoring?

was never demonstrated

risk of loss of discrimination towards specific study objectives

other procedures are satisfactory too, though less on-site intensive



# 100% on-site monitoring widely rejected

## The Optimon trial in France

randomised non inferiority trial comparing 2 monitoring strategies

100% on-site vs. adapted on patient risk

results expected end 2014

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

followed by the Adamon trial in Germany (2014) and the Insight trial in the US (2016)

## Carried by ECRIN at the European and worldwild level

ESF/EMRC Consensus conference - Investigator-driven trials (2008)

Workshop - Risk-based approach in clinical trials (2010)

OECD/GSF - Facilitate non-commercial trials (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>

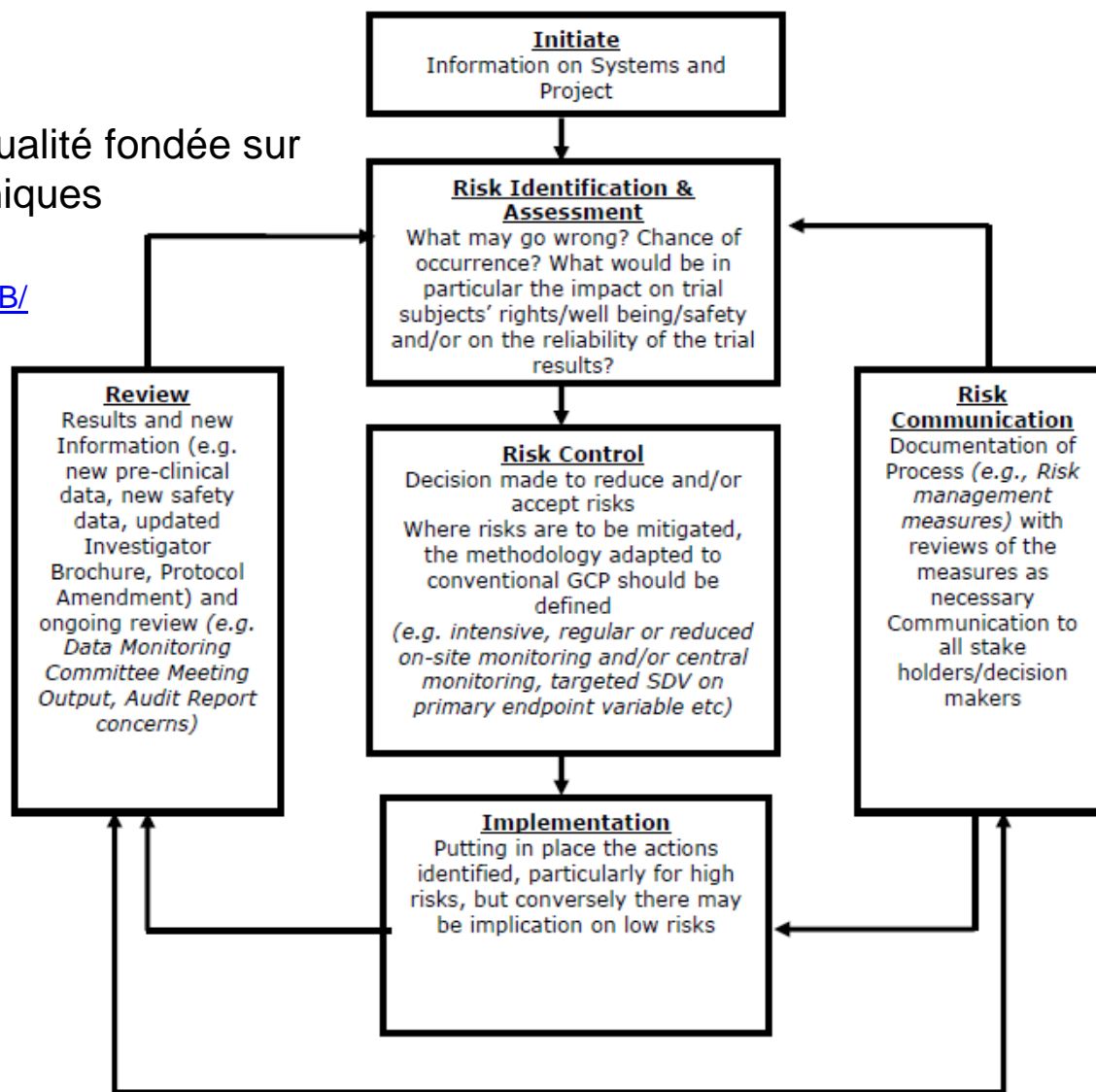
- respect des BPC
- 2 catégories pour les procédures administratives
- adaptation des procédures de suivi selon les risques

# 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

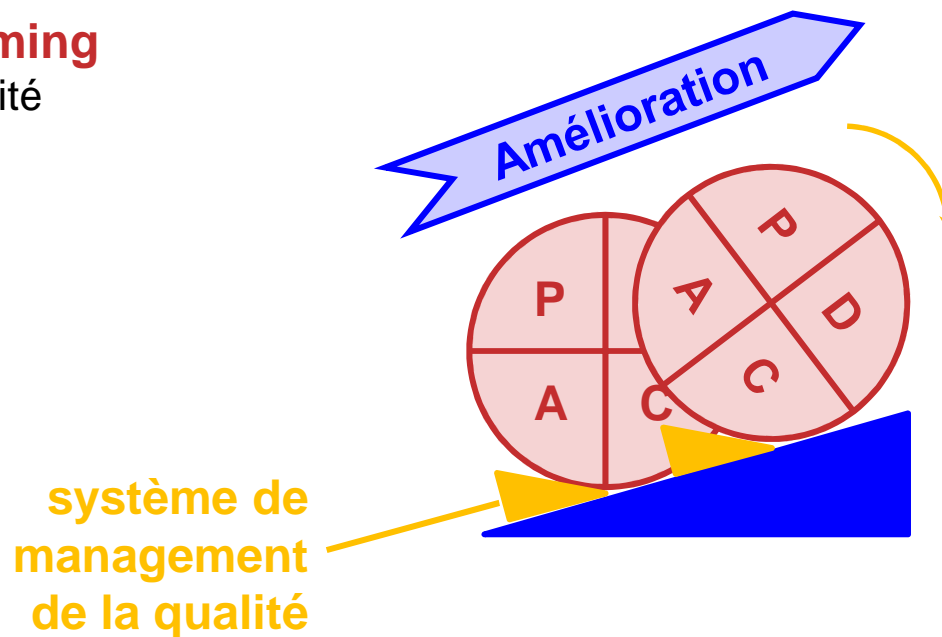
## Inspirée de

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

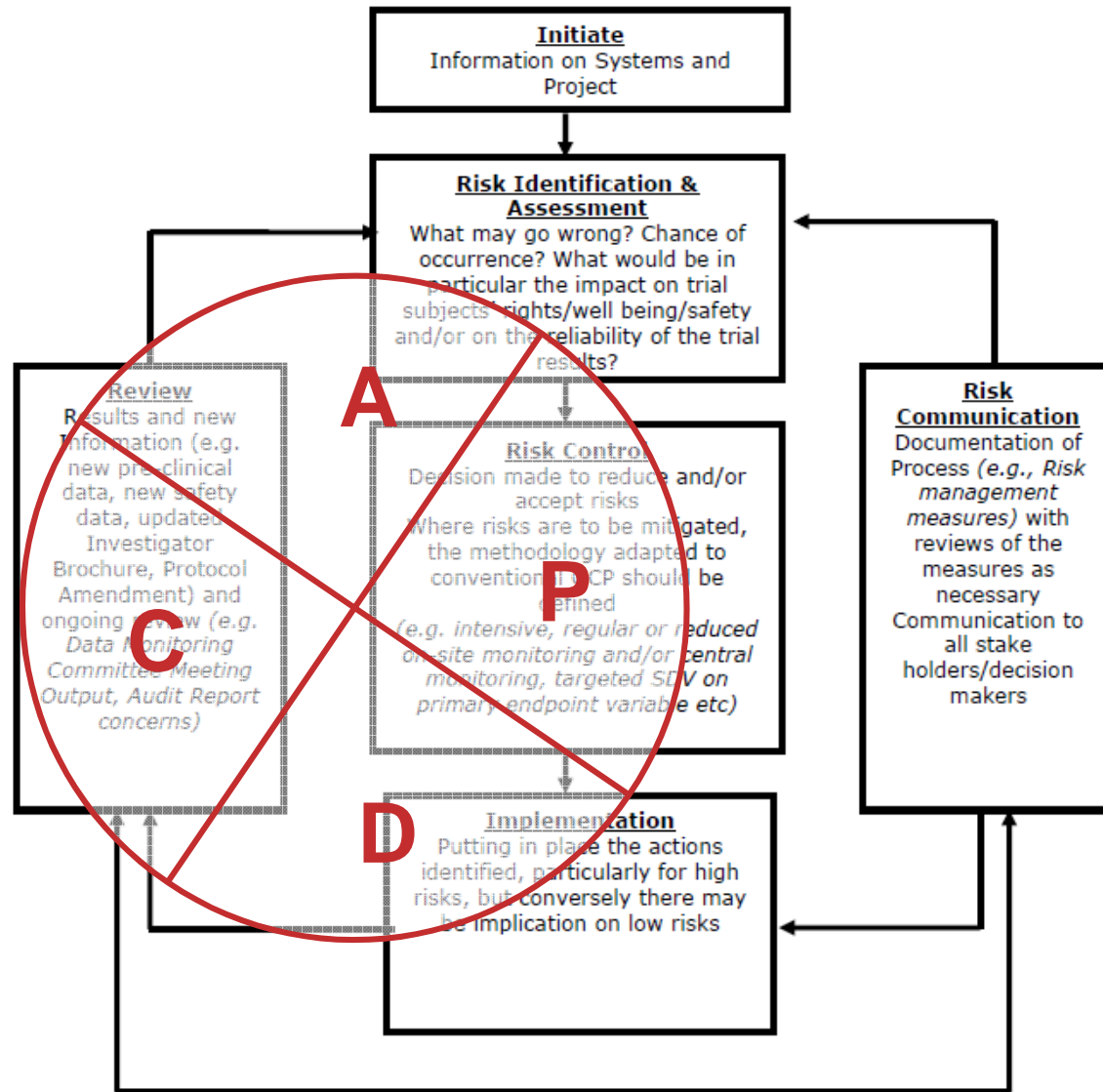
## Principe = roue de Deming

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 révisé ?

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 ?