



Management du risque dans les essais cliniques

Lettre d'information N° 1— Janvier 2013

Editorial

Chers collègues,

Nous sommes heureux de vous présenter le premier numéro de la lettre F-CRIN sur le Management du Risque dans les Essais Cliniques.

Nous assistons actuellement à un véritable changement de paradigme à l'échelle mondiale dans la conduite des essais cliniques. Les textes réglementaires sont en cours de révision et ils vont intégrer et imposer l'approche fondée sur le risque : le management du risque sera bientôt la norme.

Mais si la notion de risque pour le participant aux essais cliniques est bien connue, d'autres risques n'ont souvent pas été gérés ni même perçus. De plus, les modalités de mise

en œuvre de l'approche fondée sur le risque sont multiples, et leur évaluation est souvent inexistante

Face à cette complexité et à ces incertitudes, F-CRIN se devait d'accompagner ces bouleversements. Cette lettre semestrielle vous informera régulièrement sur l'évolution des réglementations et les initiatives des acteurs de la recherche clinique en France, en Europe et dans le monde. Chaque numéro comportera des actualités et un dossier thématique.

Pour ce premier numéro, le dossier est consacré au monitoring adapté au risque. Nous vous présentons des expériences passées et en cours,

ainsi que les projets de réglementation en Europe et aux Etats-Unis.

Le Pr. Olivier Chassany rapporte dans une interview l'expérience de l'AP-HP, le précurseur en ce domaine. Nous vous présentons aussi le point de vue du groupe Qualité de la Promotion issu des DRCI des hôpitaux.

Enfin, nous décryptons pour vous le projet de règlement européen relatif aux essais cliniques, qui remplacerait ou compléterait la directive 2011/20/CE Essais Cliniques.

Bonne lecture à tous.

Pour le WP4d de F-CRIN,
Valérie Journot

Dans ce numéro :

Dossier thématique 1
Le monitoring des essais cliniques adapté au risque

Changements réglementaires et applications pratiques 2

L'essai Optimon 2
Evaluation de l'efficacité et du coût de deux stratégies de monitoring pour la recherche

Le point de vue des DRCI 3

AP-HP: retour sur une expérience novatrice. Questions au Pr. Olivier Chassany 3

Actualité/Décryptage 4

Révision de la directive européenne sur les essais cliniques : une proposition de règlement européen relatif aux essais cliniques tenant compte d'un risque hétérogène

Qu'est-ce que F-CRIN ? 4

Le "Work Package" 4 : des outils au service des essais cliniques internationaux

Dossier thématique

Le monitoring des essais cliniques adapté au risque

Initialement publiées en 1996 à l'intention de l'industrie pharmaceutique pour l'évaluation et l'autorisation de nouveaux médicaments, les Bonnes Pratiques Cliniques se sont imposées à l'ensemble des essais cliniques médicalement par la directives européenne 2001/20/CE. En matière de monitoring, une interprétation très intensive intégrant une vérification de l'intégrité des données et de nom-

breuses visites sur site a été mise en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques. Cette approche a longtemps prévalu et a été considérée comme le gold-standard malgré l'absence d'évaluation formelle. Une approche plus pragmatique adaptant le rythme des visites et contrôles au risque encouru par le participant et intégrant une part de monitoring à distance a été développées par certains promoteurs

académiques. Suite à de multiples et long processus de discussion, 2011 a vu l'adoption massive du principe de l'adaptation du monitoring au risque par les autorités compétentes et les groupes de travail internationaux sur la conduite des essais cliniques. Nous présentons dans ce dossier un aperçu de ces initiatives et des récents changements.

Monitorage des essais cliniques adapté au risque un contexte réglementaire qui change ...

Le pragmatisme de la FDA 2011

La FDA a mis en consultation un projet de guide qui souligne l'intérêt de l'approche fondée sur le risque et du monitoring à distance, et propose des exemples de solutions pratiques.

L'initiative américaine CTTI 2011

Ce partenariat public privé recommande de renforcer la formation et les actions sur les aspects qui auront le plus d'impact sur la sécurité des patients et la qualité des données, et ce dès l'écriture du protocole par l'approche Quality by Design.

OCDE 2011

Le Global Science Forum reconnaît l'importance de l'approche fondée sur le risque. Des recommandations formelles viennent d'être publiées.

Le projet pilote MHRA / MRC 2005

L'autorité compétente britannique (MHRA) et le MRC ont mis au point une procédure de gestion du risque complexe pour l'autorisation et le suivi des essais cliniques.

L'AP-HP, le précurseur 2001

La DRRC de l'AP-HP a adopté :
- une grille d'évaluation du risque patient à 4 niveaux
- un plan de monitoring adapté au risque

L'essai Optimon 2008

Essai randomisé évaluant une stratégie allégée de monitoring adapté au risque pour le patient. (cf. Optimon p2)

L'essai Adamon 2009

Essai randomisé étudiant l'approche du monitoring basée sur le risque.

EMA : gestion du risque 2011

Le groupe des inspecteurs de l'Agence Européenne du Médicament transpose actuellement le guide ICH-Q9 (Risk Management) en un nouveau guide pour la conduite des essais cliniques.

Commission Européenne 2012

La directive européenne Essais Cliniques est en cours de révision. Le nouveau règlement européen intègre l'approche fondée sur le risque (Cf. Décryptage p4)

La boîte à outils ECRIN 2012

Le réseau européen poursuit ses travaux sur l'approche fondée sur le risque et travaille au développement d'une boîte à outils de monitoring fondée sur le risque pour les essais multinationaux.

Retrouver les sites internet et références en cliquant sur les liens .

L'adaptation du monitoring selon les Bonnes Pratiques Cliniques

« Le promoteur doit déterminer l'étendue et la nature appropriées du monitoring... sur des considérations telles que l'objectif, le but, la conception, la complexité, l'insu, la taille et les critères de jugement de l'essai. En général, il y a un besoin de monitoring sur site avant, pendant et après l'essai, mais dans des circonstances exceptionnelles, le promoteur peut décider qu'un monitoring centralisé en conjonction avec des procédures telles que la formation des investigateurs et des réunions, et de directives écrites peuvent assurer la conduite appropriée de l'essai conformément aux BPC. L'échantillonnage statistiquement contrôlé peut être une méthode acceptable pour sélectionner les données à vérifier. »

ICH E6(R1). 1996.

L'essai Optimon

Evaluation de l'efficacité et du coût de deux stratégies de monitoring pour la recherche clinique institutionnelle

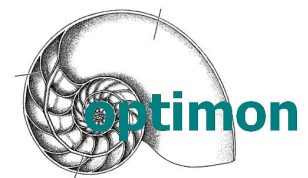
Optimon est un essai randomisé comparant une stratégie intensive de monitoring avec 100% de vérification des données sur site à une stratégie optimisée et allégée en fonction du risque pour le participant. La randomisation est effectuée en grappes par site investigateur, et stratifiée selon le risque.

Les études sont éligibles si elles sont multicentriques, prévoient d'inclure au moins 20 patients, sont mises en œuvre par des centres d'essais cliniques expérimentés et labélisés par une institution académique, et n'ont pas un risque prévisible pour le participant très élevé (D). Elles peuvent

être de toute nature : physiopathologique, diagnostique, pronostique, thérapeutique, médico-économique sans restriction de domaine clinique.

Le critère de jugement principal d'Optimon est la proportion de dossiers de patients sans erreur portant sur les aspects remettant gravement en cause le respect de la réglementation (consentement, EIG) ou la crédibilité des résultats de l'étude (éligibilité, critère de jugement principal).

Le Comité de Validation Optimon détermine en toute indépendance le niveau de risque des études et



les composantes de chaque stratégie de monitoring (données clés et plan de monitoring). Les centres de gestion des essais cliniques mettent en œuvre la stratégie de monitoring et transmettent les données à l'équipe Optimon après conduite de l'étude. L'équipe Optimon va ensuite sur site vérifier leur exactitude.

Neuf-cents patients seront inclus dans l'essai Optimon.

... des expériences pratiques

Monitoring adapté au risque pour les recherches biomédicales : le point de vue des Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation des C.H.U.

Au sein du groupe qualité de la promotion, le principe de l'adaptation du monitoring au risque des recherches biomédicales a été adopté en 2010. Les DRCl intègrent ensuite ce principe dans les procédures propres de chaque CHU. L'intensité du monitoring est adaptée au niveau de risque évalué initialement en quatre catégories de risque croissant de A à D suivant la grille Optimon ou AP/HP et modulée secondairement en fonction d'un score « logistique et impact » développé par le groupe. Ce score sur 30 points augmente avec la multiplicité des centres, la complexité logistique, le nombre de patients attendus, la durée de participation par patient, le nombre de variables à recueillir, le caractère randomisé de l'étude, la fragilité des données (maladies rares, pédiatrie, maladie saisonnière), l'impact attendu des résultats (brevet potentiel, AMM, partenariat industriel). Les études exploratoires sur produits sans autorisation, les mises au point de nouvelles techniques chirurgicales et les essais sur dispositifs médicaux de classe II et III non mar-

Tableau 1 : Principe de l'évaluation du risque des recherches biomédicales et de l'adaptation du niveau de monitoring selon le groupe « Qualité de la Promotion »

THEME D'ETUDE			RISQUE DE L'ETUDE	MONITORAGE	
MÉDICAMENT Radiothérapie Thérapie Génique ou Cellulaire	CHIRURGIE	DISPOSITIF MÉDICAL dont IMAGERIE RADIOLOGIE, RADIO-ISOTOPES		SCORE LOGISTIQUE & IMPACT ≤ 15	SCORE LOGISTIQUE & IMPACT > 15
-	Technique peu invasive	Risque dépendant de la Classe (I, IIa, IIb, III) et de la présence de : • Marquage CE • Caractère invasif • Caractère novateur • Utilisation hors autorisation	A	Minime	Intermédiaire
Confirmatoire sur produit avec AMM ou nouvelle association	Technique ou biopsie sur organe interne		B	Minime	Intermédiaire
Confirmatoire sur produit sans AMM Exploratoire sur produit avec AMM ou nouvelle association	Généralisation d'une nouvelle technique		C	Intermédiaire	Elevé
Exploratoire sur produit sans AMM 1ères études sur l'homme (pharmacologie, bioéquivalence)	Mise au point d'une nouvelle technique		D	Elevé	

qués sont classés en catégorie de risque D, bénéficiant systématiquement du plus haut niveau de monitoring (Tab. 1). Celui-ci comprend la vérification des consentements, des critères d'éligibilité, des données de sécurité, du critère d'évaluation principal, éventuellement de certains critères secondaires, du circuit des produits de santé administrés. Par

contre, le niveau de monitoring des recherches de niveaux A à C peut être diminué ou rehaussé en fonction du score logistique et impact. Un essai confirmatoire sur produit ayant déjà une AMM peut ainsi passer d'un monitoring minime avec simple vérification des consentements à un monitoring intermédiaire comprenant une vérification partielle des consente-

ments, des critères d'éligibilité, des données de sécurité, de la dose et traçabilité des produits de santé et du critère de jugement principal. Le plan de monitoring est validé avec l'investigateur coordonnateur et peut être revu et modifié au cours de la recherche.

AP-HP: retour sur une expérience novatrice. Questions au Pr Olivier Chassany (DRCD*, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris)

Tableau 2: Niveaux graduels de monitoring des promotions AP-HP

NIVEAUX DE RISQUE	A	B	C	D
Réunion préliminaire Classification Engagement scientifique/BPC	X	X	X	X
Consentement des personnes incluses	Pas en temps réel	X	X	X
EIG/tolérance Faits nouveaux	X	X	X	X
Monitoring de base (6 points)*	-	X	X	X
Critère principal d'évaluation	-	X	X	X
Critères secondaires sélectionnés	-	-	X	X
Pourcentage de dossiers monitorés à 100 %	-	1 par centre et investig.	10-20 %	100 %

*1) Existence des patients inclus, 2) Recueil des consentements éclairés signés et archivés, 3) Respect des critères d'éligibilité (inclusion et non inclusion), 4) Présence du critère de jugement principal, 5) Déclaration et surveillance des Événements

En quoi consiste la grille de risque AP-HP et le plan de monitoring type associé ? Il s'agit d'une grille qui permet de classer les recherches selon le risque ajouté par la recherche pour le participant et de définir un niveau de contrôle de qualité adapté et gradué. A un niveau de risque croissant de A à D – des études physiopathologiques aux essais de phases I / II de thérapie génique – correspond un niveau de monitoring croissant, les essais de niveau D bénéficiant d'un monitoring maximal (Tableau 2). Le niveau de risque peut éventuellement être rehaussé en fonction d'enjeux ou d'impact particuliers

(partenariat industriel, étude pouvant modifier la prise en charge des patients) accentuant les exigences de qualité.

Quand cette démarche a-t-elle démarré à l'AP-HP et pourquoi ? Cette démarche pragmatique a été débutée avec les responsables de l'assurance qualité à l'AP-HP en 2001. Il s'agissait de répondre à un souhait d'optimiser les moyens disponibles dans le respect de la législation en adaptant le monitoring sur le risque pour le patient.

Comment avez-vous travaillé pour définir les modalités ? Nous nous sommes basés sur la notion présente dans les Bonnes Pratiques Cliniques d'adaptation du monitoring aux études. Les différentes catégories étaient assez évidentes à définir pour les essais cliniques médicamenteux, un peu moins pour les dispositifs médicaux. Le tout s'est fait en discussion et en accord avec l'agence (AFSSAPS).

Qui fait les évaluations de risque et comment ? L'évaluation du risque est effectuée par les URC** et les investigateurs lors de la préparation du dossier pour les appels d'offre. Après acceptation du projet elle est validée de façon collégiale par le DRCD au cours d'une réunion de faisabilité et rediscutée en réunion tripartite avec les URC, l'investigateur et le DRCD.

Combien d'études ont été gérées selon cette démarche ? En avez-vous réalisé une évaluation formelle et une validation ? Un millier d'études environ a été géré selon cette grille. Une évaluation formelle des études classées en catégorie A est en cours dans le cadre de la réflexion autour de la mise en place de la loi Jardé. Les résultats préliminaires sur plus de 200 études montrent qu'il a eu très peu d'erreurs d'évaluation sur le risque, et que moins de 5% des études auraient dû être classées en niveau B. Une autre évaluation viendra de l'application d'une grille très proche dans l'essai Optimon.

Comment cette démarche va-t-elle s'intégrer aux nouvelles réglementations et recommandations ? Nous sommes impliqués dans la réflexion sur la définition des recherches interventionnelles avec risque minime. Le niveau A de la grille AP-HP semble parfaitement recouvrir cette catégorie. A terme le nouveau règlement européen posera de nouvelles questions en intégrant une catégorie d'essais médicamenteux à risque minime.

Actualité / Décryptage

Révision de la directive européenne sur les essais cliniques : une proposition de règlement européen tenant compte d'un risque hétérogène

En juillet 2012, la Commission Européenne a adopté une proposition de règlement en remplacement de la directive de 2001. Ce règlement ne nécessitera pas de transposition dans les droits nationaux et garantira ainsi un cadre européen homogène. Les états resteront en charge des aspects concernant le consentement éclairé, le représentant légal, et les conditions d'application du régime de responsabilité pour les dommages.

Le règlement établit un cadre facilitant le dépôt des demandes d'autorisation d'essais cliniques notamment pour les projets multinationaux. Les principales modifications prévues sont les suivantes :

- une procédure d'autorisation simplifiée via un portail et un état rapporteur unique, permettant une évaluation rapide et approfondie,

- des procédures de déclarations simplifiées des événements indésirables et de vigilance,
- une nouvelle notion d'essai clinique à risque minime (risque de faible intervention),
- la possibilité pour la Commission Européenne de conduire des contrôles auprès des États Membres, afin de garantir que les règles sont bien respectées.

Ainsi que la directive, le règlement s'appliquera à l'ensemble des essais cliniques médicamenteux, excluant les études non interventionnelles. Par contre la notion « d'essai clinique de faible intervention » introduit l'approche fondée sur le risque. Pour être qualifié de faible intervention un essai doit répondre aux critères suivants : le médicament expérimental est autorisé, il est utilisé dans les conditions de l'AMM ou selon une pratique courante dans l'un des

États Membres, et les procédures de diagnostic ou de surveillance sont à risques et contraintes minimales par rapport à la pratique courante. Pour ces essais, les exigences administratives seront allégées, les délais d'autorisation plus courts et les pratiques de monitoring pourront être adaptées (Cf. encadré). Cette distinction semble cependant discordante avec la loi Jardé dans la mesure où celle-ci exclue de la catégorie de recherche à risque minime (type 2) toute évaluation du médicament alors qu'elle exclue des recherches de type 3 évaluant des médicaments dans le cadre strict de leur AMM toute intervention supplémentaire même à risque minime. Ainsi et de façon plus générale, ce sont bien les cadres de définition des recherches par les textes de loi qui apparaissent différents, ce qui risque rapidement de poser des difficultés.

Essais cliniques de risque minime : des exigences simplifiées dans la nouvelle proposition de règlement européen

- Rapidité d'approbation : l'état rapporteur devra rendre son évaluation dans les 10 jours à compter de la date de validation pour les essais cliniques à faible intervention contre un minimum de 25 jours pour les autres essais;
- Compensation en cas de dommages et assurance : pour les essais cliniques de faible intervention, une assurance spécifique ne sera pas requise et l'assurance du médecin, de l'institution ou du fabricant sera suffisante ;
- Monitoring : effectué selon les principes des BPC, il pourra être adapté au risque, notamment en cas d'essai clinique de faible intervention :
 - « Le promoteur assure un suivi (monitoring) approprié de la conduite d'un essai clinique. La portée et la nature du suivi sont définies par le promoteur en fonction de l'ensemble des caractéristiques de l'essai clinique, y compris les suivantes :
 - a) le faible degré d'intervention de l'essai clinique, le cas échéant;
 - b) l'objectif et la méthode de l'essai clinique;
 - c) la mesure dans laquelle l'intervention diffère d'une pratique clinique normale »



French Clinical Research
Infrastructure Network

Qu'est-ce que F-CRIN ? Composante française de l'infrastructure européenne de recherche clinique ECRIN, la plateforme F-CRIN (*French Clinical Research Infrastructure Network*) est l'un des lauréats de l'édition 2010 de l'appel à projets "Infrastructures nationales en biologie et en santé" lancé par l'Agence nationale de la recherche dans le cadre des Investissements d'avenir du Grand emprunt. Cette infrastructure est coordonnée par le Pr. Olivier Rascol et dirigée par Mr Vincent Diebolt. F-CRIN veut renforcer la compétitivité française dans des domaines ciblés à forte valeur scientifique ajoutée : les grands essais cliniques multicentriques nationaux et internationaux et les études de phase précoce, en particulier en partenariat avec l'industrie. Huit groupes de travail (workpackages) ont été constitués dont l'action coordonnée doit avoir un impact positif sur la capacité de la recherche clinique française la plus structurée à exister au plan européen et international.

Ont contribué à ce numéro:

Olivier Chassany	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Dominique Deplanque	CHU de Lille
Valérie Journot	INSERM U897, Bordeaux
Olivier Marcy	CIC-EC7, Bordeaux
Valérie Plattner	Hospices Civils de Lyon

Comité de Rédaction : V. Journot, O. Marcy

CIC-EC7 de Bordeaux
Université Victor Segalen Bordeaux 2
146, rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux cedex

téléphone 05 57 57 92 87

télécopie 05 57 57 57 13

courriel valerie.journot@inserm.fr

olivier.marcy@isped.u-bordeaux2.fr

F-CRIN, le "work package" 4: des outils au service des essais cliniques internationaux

Dirigé par le Pr Christian Libersa (CHU de Lille), ce groupe de travail a pour objectif de mettre à la disposition du couple promoteur/investigateurs des outils et procédures opératoires standards qui représenteront un socle commun permettant d'assurer un standard minimum de qualité pour des essais cliniques d'envergure nationale à vocation européenne. Ce groupe a réparti son travail en 7 sous-groupes (Assurance Qualité, Gestion des études, Vigilance des essais, Monitoring, Réglementation-Bonnes Pratiques Cliniques et Éthique, Interface avec l'industrie,

Interface avec le réseau des Centres de Ressources Biologiques). Le WP4d « Monitoring » a pour but de faciliter la mise en œuvre et de définir les standards de qualité d'une approche fondée sur le risque dans les activités de monitoring et de conduite des essais cliniques. En dehors de l'édition d'une newsletter semestrielle, de l'organisation d'un séminaire et l'animation d'un projet collaboratif sur le management du risque dans les essais cliniques, le WP4d contribue aussi à l'identification des partenaires clefs dans le monitoring et l'approche fondée sur le risque au sein du réseau F-CRIN et à la certification des structures pour ces tâches. Le CIC-EC7 assure aussi le lien avec ECRIN et le développement d'outils de monitoring adapté au risque au niveau européen.

A venir, dans les prochains numéros

- L'évaluation du risque des essais cliniques
- Le management global du risque dans les essais cliniques

Vos contributions sont bienvenues : contactez-nous :

valerie.journot@inserm.fr / olivier.marcy@isped.u-bordeaux2.fr