



## Wébinare Risk-Based Monitoring (RBM) : Quid des risques non prévisibles ?

**Le 16 mars dernier, le Printemps de la Recherche Clinique (PRC) s'est ouvert sur le premier wébinare intitulé « Risk-Based Monitoring (RBM): Quid des risques non prévisibles ? » Avec au programme : le retour d'expérience des Laboratoires Servier sur la mise en place des études RBM et la présentation de l'avancée des travaux du groupe de travail RBM AFCROs sur le guide pratique qui devrait être publié d'ici la fin de l'année.**

L'atelier sur le RBM était animé par Nathalie Amar, Business Development Manager, KellyOCG, qui coordonne le groupe de travail RBM AFCROs avec Stéphane Hoppe, Senior Clinical Operation Manager Risk Based Monitoring chez PRA Health Sciences.

L'objectif était de faire le point sur les actions initiées par le groupe de travail sur le RBM, notamment la construction d'un « Guide Pratique pour les Nuls sur le RBM », après la réalisation d'une mini-vidéo explicative sur le RBM (<https://vimeo.com/428047935>) qui a été diffusée lors du PRC 2020 puis sur LinkedIn, une évaluation du degré des risques sur la liste Transclerate, un sondage auprès des centres investigateurs et des fiches pratiques sur les études RBM.

Trois sous-groupes ont été créés pour structurer un guide à visée opérationnelle pour tous les acteurs (promoteurs, centres investigateurs, ...) pour faciliter la mise en place des études RBM, et ainsi travailler sur plusieurs axes :

- la mise en œuvre d'un document pour tous au niveau de la réglementation (SG1),
- le partage d'expérience autour des outils nécessaires sur le suivi du RBM et leur mise en application côté promoteur (SG2),
- le retour d'expérience sur des points de blocage au niveau des centres investigateurs, directions hospitalières et des pharmacies, et la mise en œuvre d'outils pour mieux travailler tous ensemble autour du RBM (SG3).

2020 fût une année particulière. « La Covid-19 étant reconnu comme un risque non prévisible dans la conduite des essais cliniques, cette période de crise sanitaire a suscité beaucoup de questionnement de la part des acteurs de la recherche clinique sur le déroulé, la prise en charge des patients et le suivi des données cliniques, » pointe Nathalie Amar. Plusieurs évolutions ont modifié le cadre d'exercice avec le recours, par exemple, au eSDV, remote monitoring ou eConsent, avec « la nécessité de préciser les terminologies au niveau des promoteurs, CRO et centres investigateurs ». Les métiers évoluent également, notamment pour les ARC et les Data Managers. En parallèle, une réflexion est en cours dans le secteur pour avoir accès à distance aux données médicaux des patients. Cet environnement en mutation est propice au développement des études RBM pour pallier notamment à certains risques liés à la logistique, aux ressources et au budget alloués.

### Les avancées du groupe de travail sur la RBM

Qu'est ce que le RBM ? « Le RBM est une technique de surveillance des essais cliniques qui va cibler les données patients à vérifier, » rappelle Fatima El Ghaib, Chef de Projet Clinique chez KellyOCG. Il va s'éloigner de la vérification à 100% des données, tout en répondant aux exigences réglementaires et textes en vigueur. Cela vise un ensemble de méthodes de surveillance basées sur les risques, la qualité des données, la sécurité des patients, dont la mise en pratique repose sur différents outils. Ces méthodes associent en collaboration les acteurs autour des données cliniques : promoteurs, CRO, ou centres investigateurs, grâce à



des méthodologies ou des guides réglementaires qui vont permettre de se concentrer sur les données critiques.

Pourquoi un guide sur la mise en place du RBM ? « La revue des données de façon exhaustive (100% SDV) est non seulement coûteuse mais aussi peu efficace car elle ne permet pas d'identifier certains problèmes ou tendances, » continue-t-elle. Il est difficile de se concentrer sur les données critiques. D'après une étude mentionnée dans le Position Paper de Transclerate, seulement 2,4% des demandes de correction générées concernent des données critiques et le 100% SDV ne permet de changer que 3% des données d'une étude clinique. Du coup, les exigences réglementaires et les dépenses faites par les industriels pour les activités de monitoring justifient la nécessité d'avoir des nouvelles approches de monitoring. « En plus, le RBM prend tout son sens en cette période de Covid-19 particulier avec la volonté de minimiser les déplacements des ARC sur les centres et de prioriser les données source à vérifier » ajoute-t-elle. Pour répondre à ces attentes, les autorités réglementaires (FDA, EMA) ont publié des documents d'orientation qui encouragent les promoteurs à appliquer les approches basées sur les risques et pour la gestion des études.

Le but de ce guide ? La méthodologie Transclerate, qui a été pensée par les sociétés pharmaceutiques de l'organisation, peut sembler parfois complexe à mettre en place, en particulier par certaines structures de taille moins importante et par les centres investigateurs. « L'objectif de ce guide qui comprend les textes réglementaires et des cas pratiques est donc de vulgariser le RBM en France à l'aide de fiches thématiques et synthétiques avec des mots clés, outils de synthèse, pour permettre une approche plus simple qui soit applicable par tous » note-t-elle.

Comme point de départ, le groupe de travail s'est basé sur les documents publiés par les autorités réglementaires et Transclerate. La FDA a publié un guidance destiné aux professionnels de la recherche clinique en août 2013, qui a été suivi d'un Position Paper de l'EMA en novembre 2013. En complément, les sociétés pharmaceutiques membres de Transclerate ont collaboré pour développer la méthodologie présentée dans leur Position Paper publié en 2013. Ce qui a conduit en 2015 à un amendement des ICH GCPE6 puis, cinq ans plus tard, de l'ISO 14155 applicable aux dispositifs médicaux. « Avec des définitions de la RBM parfois différentes, les autorités ont clairement défini une orientation vers une approche basée sur le risque commun, » analyse Fatima El Ghaib.

Comment se déroule l'évaluation des risques ? C'est un axe de travail sur lequel planche le second groupe G2 piloté par Zakaria Maarouf, Clinical Study Manager chez KellyOCG. Dans le RBM, il s'agit d'évaluer les risques par différents moyens, souvent en analysant les études passées, afin de cibler les données et les processus critiques et d'identifier les indicateurs à surveiller. Et ensuite, d'identifier les valeurs ou paramètres attendus afin de fixer des bornes à ces indicateurs et de mettre en œuvre des méthodologies d'atténuation de ces risques. Les indicateurs sont surveillés tout au long de l'étude et, à chaque alerte, une enquête est menée pour identifier la cause, et adopter des mesures correctives pour résoudre les problèmes et prévenir d'autres risques. Ce travail est fait au travers d'un outil de catégorisation et d'évaluation des risques, baptisé RACT. « La RACT se compose de 13 catégories bien définies qui vont aider à identifier de manière détaillée les risques et calculer automatiquement un risque global: Sécurité, Phase de l'étude, Complexité, Population étudiée, Technologie employée, Collecte des données (CRF source), objectifs de l'étude (endpoints), Expérience de l'organisation, Produit, Logistique, Blinding, Complexité opérationnelle, Géographie, catégorie spécifique, » note Zakaria Maarouf.

« Le RBM requiert de la flexibilité tout au long de l'étude, reprend Fatima El Ghaib. Il s'agit d'une approche personnalisée et qui va s'adapter à chaque protocole. » Parmi ses avantages, le RBM va permettre de mieux utiliser les ressources en fonction des risques de



chaque étude, de la phase de l'étude et des centres investigateurs, en alternant le monitoring sur site et la revue des données à distance. De plus, le monitoring centralisé va permettre tout au long de l'étude de cibler les patients ou les sites en fonction de certains paramètres et profils de risques.

En outre, et dans le cadre d'une étude RBM, le promoteur doit tenir compte des processus de gestion de risque dès la rédaction du protocole adaptatif, mettre en place une documentation spécifique et surtout former les différents acteurs au processus de gestion du risque en place parfois, tout au long de l'étude. « C'est le point le plus important pour réussir le RBM » avance Fatima El Ghaib. Bien conscient de ces enjeux, le groupe de travail G3 piloté par Stéphane Hoppe réfléchit à un outil de formation destiné aux centres investigateurs.

### Mise en place d'outils précis par les centres investigateurs

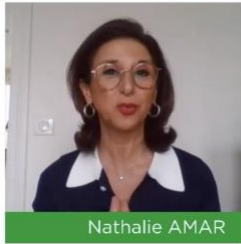
Une étude menée auprès des centres investigateurs l'année dernière a abouti à la mise en place d'outils pratiques pour les aider au quotidien dans l'implémentation d'une étude RBM et du suivi associé. « La majorité de leurs interrogations portait sur le temps additionnel que leur demandent ces études RBM » pointe Stéphane Hoppe. Si bien que leurs réponses ont servi de fil conducteur au guide qui se veut avant tout à visée opérationnelle, pour clarifier la méthodologie et, au delà, donner du sens à la pratique. « Nous le voulons facile à utiliser pour trouver l'information rapidement, » continue-t-il. Le guide en cours d'élaboration comprendra des rappels réglementaires, des éléments opérationnels (pour différencier par exemple les activités On site et Off site), mais aussi les bénéfices attendus de la méthodologie. « La gestion du changement passe par de la formation générale sur la méthodologie, mais aussi par la mise à disposition d'outils spécifiques, qui seront fournis aux centres dans la mesure du possible lors de la mise en place des études » note-t-il. Le groupe G3 va ainsi développer un Slide Desk qui sera à customizer en fonction des études, des CROs et des méthodologies qui seront utilisées. Autre outil en réflexion: une checklist visite Off site exhaustive pour les centres investigateurs listant les questions des ARC (Laboratoire et CRO) et les informations qu'ils peuvent donner aux centres pour avancer. « Nous allons essayer de lister, poste par poste, les points d'interrogation qui peuvent se poser au moment de la mise en place d'une étude ou entraîner un surcoût hospitalier, à la pharmacie et aux services de médecine » ajoute-t-il.

De plus, le guide comprendra des annexes, notamment sur les acronymes RBM, qui peuvent varier d'une CRO à une autre, mais aussi entre les autorités réglementaires (FDA, EMA, Transcelerate). « On devrait également intégrer à notre guide un cas pratique d'implémentation d'une étude RBM de la part d'une CRO, » précise Stéphane Hoppe.

Les initiatives sont donc déjà bien avancées au sein du groupe de travail RBM AFCROs et le guide devrait être finalisé d'ici la fin de l'année. « La priorité est aujourd'hui donnée à la formation et à la communication auprès des acteurs, ce qui passe aussi par la vulgarisation et la clarification des terminologies autour du RBM, » souligne Nathalie Amar. Au delà, il y a un fort besoin de donner du sens à ces nouvelles recommandations. Les Laboratoires Servier, qui sont passés au RBM depuis 2016, continuent de mettre l'accent sur la communication auprès de leurs équipes pour que cela soit plus fluide. C'est tout l'enjeu du groupe de travail RBM AFCROs qui encourage les centres d'investigateurs à remonter leurs attentes pour élaborer un outil aussi pratique et exhaustif que possible, et qui corresponde aux attentes de tous, pour la mise en place des études RBM.



Risk Based Monitoring  
Quid des risques non pr



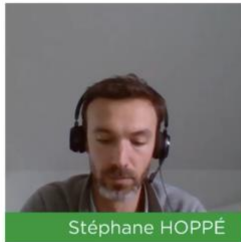
Nathalie AMAR



Valérie COTONNEC



Fatima B.



Stéphane HOPPÉ



Zakaria MAAROUF

**PRINTEMPS** DE LA  
**RECHERCHE CLINIQUE**

Mardi 16 mars  
de 9h30 à 12h00