



BOBRONSKI Clément

Année Universitaire 2022-2023

Master Ingénierie de la Santé : Healthcare Business & Recherche Clinique

MEMOIRE de fin d'étude 2^{ème} année de Master

Le monitoring : Quels sont les impacts et challenges du Risk Based Monitoring dans le milieu de la Recherche Clinique ?

Président de Jury : LOGIER Régis

Directeur de Mémoire : De Montclos Sophie

3^{ème} Membre de Jury : GARCIA FERNANDEZ Maria-José

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42 Rue Ambroise Paré

59120 LOOS

J'aimerais exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont soutenu durant la rédaction de ce mémoire. Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement mon directeur de mémoire, Sophie de Montclos, pour sa précieuse aide, ses conseils éclairés et son soutien inconditionnel tout au long de cette année.

Je suis également reconnaissant envers Stéphanie Petit, dont les conseils et le soutien ont été inestimables lors de cette entreprise. Les suggestions constructives et son expertise approfondie a grandement contribué à la qualité de ce travail.

Je souhaite exprimer ma gratitude à l'équipe pédagogique du Master Recherche Clinique. Leur enseignement a été déterminant dans mon parcours. Leur expertise et leur dévouement a permis de seulement renforcer ma compréhension du domaine de la recherche clinique, mais ont également nourri ma passion pour ce milieu.

Je n'oublie pas non plus mes proches, ma famille en exprimant ma gratitude envers eux. Votre affection constante et votre soutien indéfectible ont été essentiels à chaque étape de ce mémoire. Grâce à vous, j'ai pu relever les défis et rester concentré sur mes objectifs. Votre confiance en moi a été une source d'inspiration et de motivation tout au long de mon parcours.

Glossaire :

Attaché(e) de Recherche Clinique (ARC) : Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) est chargé de mettre en place et d'encadrer un projet d'essai clinique en s'assurant de la qualité des données collectées dans un contexte hybride et de la conformité des chercheurs et des équipes de recherche.

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC ou GCP) : Les bonnes pratiques cliniques (BPC) sont une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la conception, l'enregistrement et la déclaration d'essais impliquant la participation de sujets humains.

Case Report Form (CRF)/Cahier d'Observation : Un CRF est un document papier ou peut être électronique permettant au fil d'une étude de recueillir les informations de chaque patient participant à une étude.

Contract Research Organization : Une CRO est un prestataire qui loue ses services à un promoteur afin de mener à sa place une partie ou l'entièreté des activités en lien avec une étude clinique.

Evènement Indésirable (EI) : Un EI est tout évènement médical non attendu chez un patient ayant reçu un traitement expérimental et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec ce traitement

Evènement Indésirable Grave (EIG) : Une EIG se définit par tout évènement chez un patient ou un sujet d'essai, qui n'a pas de lien de causalité avec le traitement, et : est fatal, et/ou met la vie du sujet en danger; rend l'admission à l'hôpital ou une prolongation de l'admission nécessaire; cause une invalidité permanente ou importante ou une incapacité de travail; se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale, et/ou pourrait, selon la personne qui effectue la recherche, avoir développé à un évènement médical indésirable grave, mais a toutefois été empêché en raison d'interférences prématurées.

European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament (EMA) : Agence Européenne qui contrôle et autorise les médicaments dans l'UE.

Food and Drug Administration (FDA) : Agence du gouvernement américain responsable de la pharmacovigilance, la réglementation et la commercialisation des médicaments et assure la conformité de la production alimentaire

Query : Questions, demandes d'informations ou de corrections faite par l'ARC, Data Manager ou autres individus qualifiés en recherche clinique afin de corriger et/ou donner des précisions sur une donnée entrée qui est ambiguë, incohérente ou manquante.

Risk Based Monitoring (RBM) : Le RBM consiste à évaluer les risques d'une étude clinique et à utiliser cette information pour décider quel effort de monitoring est le plus approprié. Traditionnellement, la vérification des documents sources est effectuée sur 100 % des données et des visites de monitoring fréquentes sur centre sont requises. Dans une approche fondée sur le risque, selon la stratégie, la vérification des documents sources peut être effectuée uniquement pour certaines données ciblées ou certains points de données peuvent être vérifiés seulement après un « déclencheur » prédéfini.

Reporting : correspond à la communication des données via la réalisation, publication et diffusion d'un rapport/résultats.

Liste des Acronymes :

AFFSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Mise sur le Marché
ARC	Attaché(e) de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization
CTMS	Clinical Trial Management System
CRF	Case Report Form / Cahier d'observation
eDC	Electronic Data Capture
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency/ Agence Européenne du Médicament
eTMF	Electronic Trial Master File
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonization
IRT	Interactive Response Technology
PAES	Post Autorisation Efficacy Study
PASS	Post Autorisation Safety Study
RBM	Risk Based Monitoring
SDR	Source Data Review
SDV	Source Data Verification
UE	Union Européenne

Sommaire :

Table des matières

Glossaire :	3
Liste des Acronymes :	5
Sommaire :	6
Table des Figures :	8
INTRODUCTION :	9
PARTIE THEORIQUE	11
1 La Recherche Clinique	11
1.1 Qu'est-ce que la recherche clinique ?	11
1.2 Les différentes phases d'un essai clinique	12
1.2.1 La recherche fondamentale :	13
1.2.2 La phase pré-clinique :	13
1.2.3 Phase I :	13
1.2.4 Phase II :	13
1.2.5 Phase III :	14
1.2.6 Phase IV :	14
1.3 Les acteurs du monde de la recherche clinique	15
1.3.1 Les autorités compétentes :	15
1.3.1.1 <i>L'agence européenne du médicament</i> :	15
1.3.1.2 <i>L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i> :...	16
1.3.1.3 <i>Les Comités de Protection des Personnes</i> :	17
1.3.1.4 <i>Le règlement général sur la protection des données et la Commission nationale de l'informatique et des libertés</i> :	18
1.3.1.5 <i>La Food and Drug Administration</i> :	19
1.3.2 Le participant à l'essai clinique :	20
1.3.3 L'investigateur :	20
1.3.4 Le promoteur :	21
1.3.5 Contract Research Organization :	22
2 Une nouvelle forme de monitoring : le Risk Based Monitoring	23
2.1 Le monitoring : définition	23
2.1.1.1 <i>Les différents outils du monitoring</i>	24

2.1.1.1.1	Le Case Report Form ou cahier d'observation	24
2.1.1.1.2	L'Electronic Data Capture :	25
2.1.1.1.3	L'Interactive Response System	25
2.1.1.1.4	Electronic Trial Master File.....	25
2.1.1.1.5	Le Clinical Trial Management System :	26
2.2	La réglementation :	26
2.3	Les différents types de monitoring :	27
2.3.1	Le monitoring sur centre :	27
2.3.2	Le monitoring à distance :	28
2.3.3	Le monitoring centralisé :	29
2.3.4	Le Risk Based Monitoring :	30
2.3.4.1	Définition	30
2.3.4.2	Evolution des recommandations par les autorités compétentes (revoir chronologie et ICH évoquait déjà Risk Based Approach)	32
PARTIE EXPERIMENTALE :	34
3	Méthodologie Expérimentale	34
3.1	La population :	34
3.2	Données étudiées :	35
3.3	Protocole :	36
4	Résultats :	36
4.1	Adoption croissante du RBM selon les phases d'étude et considérations clés lors de sa mise en œuvre.....	36
4.2	Le RBM : les différents impacts au niveau des données.....	38
4.2.1	Les EI et EIG :	38
4.2.2	Impact du RBM sur les déviations au protocole.....	39
4.2.3	Impact du RBM sur le nombre de queries dans la recherche clinique.....	40
4.2.4	Impact du RBM sur la fiabilité, l'intégrité et la qualité des données	41
4.2.5	Impact du RBM sur la cohérence des données entre les centres	42
4.3	L'impact du RBM sur les coûts d'étude :	43
4.3.1	Le RBM est les coûts du monitoring :	43
4.3.2	Un investissement dans des outils pour le RBM :	45
4.4	Perceptions et considérations lors de la mise en œuvre du RBM :	46
4.4.1	Les limites du RBM :	46
4.4.2	Le RBM et les différentes études :	47
5	Discussion	48
6	Conclusion.....	50

7 Bibliographie 51

Table des Figures :

Figure 1. Les 4 phases d'une étude clinique et leurs objectifs (Leem)..... 15
Figure 3 Digramme en secteurs : Quel est votre secteur d'activité ? 34
Figure 2. Diagramme en secteurs : Quel est votre métier ? 34
Figure 4. Digramme en secteurs : Combien d'années d'expérience avez-vous en recherche clinique ?
..... 35
Figure 5. Histogramme : Sur quelles phases d'étude utilisez-vous le RBM ?..... 36
Figure 6. Histogramme : Qu'est-ce qui vous a motivé, vous ou votre entreprise, à adopter le RBM ? 37
Figure 7. Diagramme en secteurs : Quel est le facteur le plus important à prendre en compte en
appliquant le RBM ? 38
Figure 8. Diagramme en secteurs : Avez-vous remarquez une amélioration du reporting des EI ?.... 39
Figure 9. Diagramme en secteurs : Avez-vous remarquez une amélioration du reporting des EIG ? .. 39
Figure 10. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une diminution de la sévérité des déviations
au protocole en utilisant le RBM ? 40
Figure 11. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une diminution de déviations au protocole en
utilisant le RBM ?..... 40
Figure 12. Histogramme : Avez-vous observé une diminution du nombre de queries en utilisant le
RBM ? 41
Figure 13. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une augmentation de la fiabilité, qualité et
précision des données ? 41
Figure 14. Histogramme : Avez-vous observé une amélioration de la cohérence des données entre les
différents centres ? 42
Figure 15. Histogramme : Avez-vous observé une diminution du nombre de monitoring sur centre en
employant le RBM ? 43
Figure 16. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une diminution du coût engendré par le
monitoring sur centre en employant le RBM ? 43
Figure 17. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une réallocation des ressources
supplémentaires engendré par le RBM ? 44
Figure 18. Avez-vous observé une augmentation des technologies liés au monitoring à distance ? Cela
a-t-il entraîné des économies liées au monitoring ? 46
Figure 19. Histogramme : Quels sont les défis auxquels vous avez dû faire face en utilisant le RBM ?47
Figure 20. Pour quelles études le RBM ne devrait-il pas être utilisé ? 48
Figure 21. Diagramme en secteurs : Le RBM devrait-il être utilisé pour toutes les études ? 48

INTRODUCTION :

La recherche clinique se définit comme le développement de nouveaux traitements, de biotechnologies et de dispositifs médicaux. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité thérapeutique de nouveaux traitements et de comprendre leurs mécanismes d'action chez l'Homme. Cependant, la recherche n'a cessé d'évoluer au fil des années, avec des protocoles de plus en plus complexes et une réglementation de plus en plus rigoureuse.

La sécurité des participants, la qualité, l'intégrité et la fiabilité des données générées sont des impératifs qui sont imposés par les différentes réglementations. Cela nécessite la mise en place de mesures de surveillance, notamment via le monitoring effectué par les Attachés de Recherche Clinique (ARC). Grâce aux avancées technologiques, les différents acteurs impliqués dans la recherche clinique ont développé de nouvelles approches en matière de monitoring. L'une de ces approches de monitoring qui a émergé ces dernières années est le Risk Based Monitoring (RBM), ou le monitoring basé sur le risque.

Le RBM représente un changement de paradigme dans la manière dont les essais cliniques sont réalisés. Plutôt que de vérifier toutes les données pour tous les centres et visites, le RBM vise à optimiser l'utilisation des ressources en ciblant les activités de surveillance là où les risques sont les plus élevés. Cette approche repose sur une évaluation préalable des risques associés à chaque centre, chaque procédure liée au protocole et chaque donnée collectée.

Depuis 2016, la Food and Drug Administration (FDA), l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ont élaboré des directives spécifiques pour encourager l'adoption du RBM dans la recherche clinique. Ces lignes directrices dictent que le monitoring basé sur le risque peut être plus efficace, plus efficient et plus adapté aux besoins de chaque étude.

L'adoption du RBM a ses avantages et ses challenges. Parmi les avantages potentiels, on trouve une meilleure allocation des ressources, une réduction des

coûts et des délais issus du monitoring, ainsi qu'une amélioration de la qualité des données collectées.

Cependant, l'implémentation du RBM présente également des défis. Il peut exiger une plus grande expertise de la part des équipes cliniques, une bonne planification et une coordination étroite entre les différents acteurs impliqués dans un essai clinique. De plus, il peut y avoir des résistances au changement de la part des équipes de recherche qui sont habituées à des approches de monitoring plus traditionnelles.

Au cours de ce mémoire, je me suis concentré sur les différents impacts et challenges que posent RBM dans le domaine de la recherche clinique. Mon objectif est d'explorer les changements qu'implique cette approche et les challenges qu'elle pose. La première partie de ce mémoire sera consacrée à une présentation théorique de la recherche clinique. Dans un second temps, le monitoring ainsi que le RBM sera abordé pour en définir ses principes. La troisième partie sera consacrée à l'étude des différents impacts du Risk Based Monitoring sur les essais cliniques, en mettant l'accent sur les aspects tels que la qualité des données, la sécurité des participants, les coûts associés ainsi que les défis spécifiques rencontrés sur la mise en œuvre du RBM.

PARTIE THEORIQUE

1 La Recherche Clinique

1.1 Qu'est-ce que la recherche clinique ?

La recherche clinique, qui remonte à plusieurs siècles, est dédiée à l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et des effets indésirables des nouveaux traitements, dispositifs médicaux et interventions chirurgicales. Son développement au fil du temps a joué un rôle essentiel dans l'évolution des soins et la prise en charge des patients. Les premières traces de recherche clinique remontent à l'époque de l'Antiquité, où les médecins grecs et romains pratiquaient des observations et des expériences pour comprendre les maladies et leurs traitements. Hippocrate, considéré comme le père de la médecine moderne, a posé les bases de l'approche clinique en prônant l'observation minutieuse des patients et la tenue de registres médicaux. Ses écrits ont influencé les pratiques médicales pendant des siècles [1].

Cependant, ce n'est qu'à la fin du XVIIIe siècle que la recherche clinique moderne a commencé à prendre forme avec les travaux de James Lind, un médecin britannique. En 1747, Lind réalisa l'une des premières expériences contrôlées en donnant des agrumes à des marins atteints de scorbut, prouvant ainsi l'efficacité de la vitamine C dans le traitement de cette maladie. Cet essai pionnier en son genre a posé les bases des méthodes scientifiques utilisées dans la recherche clinique [2]. Au XIXe siècle, avec les progrès de la médecine et de la compréhension des maladies, la recherche clinique a gagné en importance. Les premiers essais contrôlés randomisés ont été introduits par le statisticien britannique Sir Ronald A. Fisher dans les années 1920. Fisher a souligné l'importance de la randomisation et de l'assignation aléatoire des participants pour minimiser les biais et garantir la validité des résultats [3].

Ce n'est qu'après la Seconde Guerre mondiale que la recherche clinique a connu une expansion significative avec le développement de nouveaux médicaments, notamment les antibiotiques, et l'émergence d'organismes de réglementation pour assurer la sécurité et l'efficacité des traitements. En 1962, la tragédie liée au thalidomide, un médicament qui cause des malformations congénitales chez les nouveau-nés, a conduit à des réformes réglementaires majeures [4]. Une des

déclarations les plus importante est celle d'Helsinki, adoptée en 1964 par l'Association médicale mondiale, est l'un des documents de référence pour les principes éthiques dans la recherche impliquant l'Homme. Cette déclaration fournit des lignes directrices sur les droits des participants, le consentement éclairé, l'évaluation des risques et des bénéfices, la confidentialité des données et la responsabilité des chercheurs. Elle vise à garantir l'intégrité et l'éthique de la recherche clinique, ainsi que la protection des droits et du bien-être des participants [5].

Puis les ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) ont été créés dans les années 1990 dans l'optique d'harmoniser les exigences réglementaires internationales en matière de recherche clinique. Les ICH ont développé des lignes directrices et des normes qui visent à assurer la qualité, l'intégrité et la fiabilité des données collectées lors des essais cliniques [6]. Au niveau international, les différents pays ont commencé à établir des agences de réglementation, telles que la FDA aux États-Unis, pour évaluer et approuver les médicaments avant leur mise sur le marché.

Aujourd'hui, la recherche clinique repose sur des protocoles stricts et éthiques, réglementés par des organismes gouvernementaux ou autorités compétentes, tels que la FDA aux États-Unis et l'EMA en Europe. Ces protocoles, qui intègrent les BPC établies par les ICH, garantissent la protection des droits et du bien-être des participants, tout en permettant de collecter des données scientifiques fiables pour évaluer les nouvelles interventions médicales.

1.2 Les différentes phases d'un essai clinique.

Les différentes phases d'une étude clinique englobent la recherche fondamentale, la recherche préclinique, les phases I, II, III et IV.

Chaque phase joue un rôle crucial dans le développement et l'évaluation d'un nouveau traitement, allant des premières étapes de découverte jusqu'à la commercialisation.

1.2.1 La recherche fondamentale :

La recherche fondamentale constitue la première étape du développement clinique. Elle vise à comprendre les mécanismes biologiques et les interactions au niveau moléculaire, cellulaires et tissulaire à une maladie spécifique. Les chercheurs mènent des expériences en laboratoire, utilisant des modèles cellulaires (in vitro) ou animaux (in vivo), pour explorer de nouvelles cibles thérapeutiques et évaluer leur efficacité contre une pathologie donnée. Cette phase de recherche est essentielle pour identifier les voies de signalisation impliquées dans la maladie, les biomarqueurs potentiels et les mécanismes d'action des nouvelles molécules étudiées [7].

1.2.2 La phase pré-clinique :

Une fois que des résultats prometteurs sont obtenus en recherche fondamentale, la recherche préclinique est entreprise. Cette phase consiste en des études approfondies menées sur des modèles animaux pour évaluer l'efficacité, la toxicité et la sécurité du nouveau traitement. Les chercheurs examinent les interactions entre la molécule et l'organisme, les effets indésirables potentiels, et déterminent les doses appropriées à administrer. Les données de la recherche préclinique aident à cibler les candidats les plus répondeurs pour les études cliniques ultérieures [8].

1.2.3 Phase I :

La phase I marque le début des essais cliniques chez l'Homme. Cette phase permet de déterminer la posologie appropriée, la balance bénéfices/risques et fournit les premières indications sur l'efficacité du traitement. Pendant cette phase, les études se concentrent sur l'évaluation de la sécurité, la tolérabilité et de la pharmacocinétique du nouveau médicament chez un petit groupe de volontaires sains ou de patients spécifiques. Dans cette phase, y est collecté des informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament, ainsi que sur les effets indésirables potentiels et les interactions médicamenteuses. [9][10].

1.2.4 Phase II :

La phase II est une étude plus étendue menée sur un plus grand nombre de patients atteints de la maladie cible. Elle est souvent divisée en deux sous-phases, la

phases IIa et IIb. La phase IIa a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du traitement dans un environnement clinique contrôlé, tout en recueillant des données supplémentaires sur les effets indésirables et les dosages optimaux. La phase IIb, quant à elle, poursuit l'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables, mais à une échelle plus importante et avec un groupe de patients plus représentatif de la population cible [9][10].

1.2.5 Phase III :

La phase III représente la dernière étape avant l'approbation réglementaire. Cette phase vise à évaluer l'efficacité et la sécurité du nouveau traitement par rapport au(x) traitement(s) existant(s) ou à un placebo. Elle consiste en des essais cliniques qui peuvent être randomisés et contrôlés menés sur un grand nombre de participants répartis dans différents centres soit multicentrique. Les données collectées permettent de savoir s'il y a des différences statistiquement significatives pour démontrer l'efficacité et le bénéfice par rapport aux alternatives disponibles et au placebo. Les résultats de cette phase sont essentiels pour l'enregistrement et l'approbation réglementaire du nouveau médicament développé [9][10].

1.2.6 Phase IV :

En France, la phase IV des études cliniques, réalisée après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), vise à évaluer l'efficacité et la sécurité des nouveaux traitements mis sur le marché. Ces études, regroupées en deux catégories, sont les « Post-Authorization Safety Studies » (PASS) pour évaluer la sécurité, et les « Post-Authorization Efficacy Studies » (PAES) pour évaluer l'efficacité.

Les PASS se concentrent sur la surveillance des effets indésirables rares ou tardifs et contribuent à la sécurité des patients en identifiant les potentiels risques. Les PAES permettent d'obtenir des données sur l'efficacité réelle de l'intervention dans des conditions réelles d'utilisation, évaluant ainsi son impact clinique et son utilisation

dans des populations plus larges. Ces études de phase IV offrent une évaluation continue de l'efficacité et de la sécurité des des médicaments après leur commercialisation, fournissant des informations pour guider les décisions en matière de santé publique et assurer la sécurité des patients [11][12].

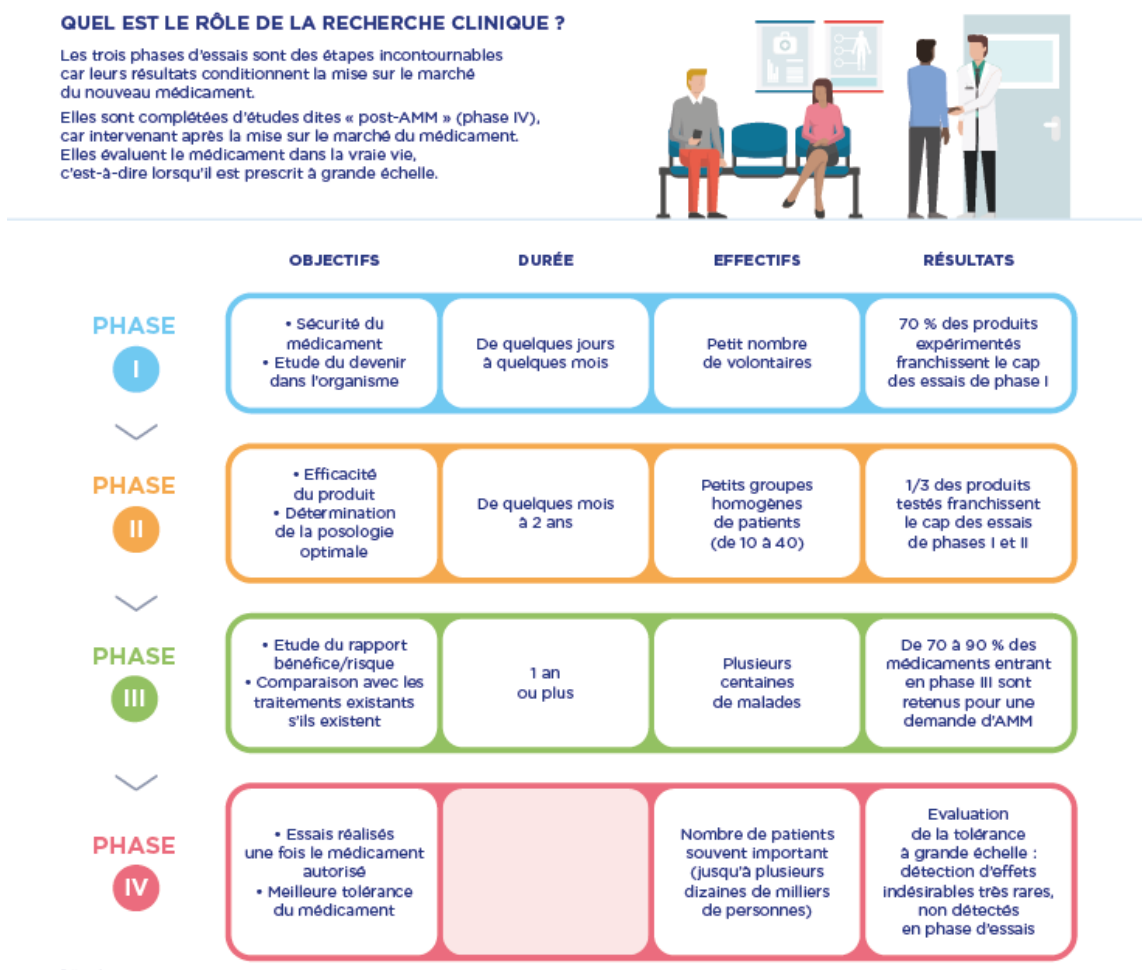


Figure 1. Les 4 phases d'une étude clinique et leurs objectifs (Leem)

1.3 Les acteurs du monde de la recherche clinique

1.3.1 Les autorités compétentes :

1.3.1.1 L'agence européenne du médicament.

L'EMA joue un rôle central dans le domaine de la recherche clinique en Europe. En tant qu'agence réglementaire de l'Union européenne (UE), l'EMA est chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et de la réglementation des médicaments à usage humain et vétérinaire dans les pays membres de l'UE.

Basée à Amsterdam, aux Pays-Bas, elle travaille en étroite collaboration avec les autorités compétentes des États membres de l'UE. Son objectif principal est de

garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments commercialisés sur le marché européen.

Dans le contexte de la recherche clinique, l'EMA évalue les données issues des essais cliniques et dans la prise de décisions réglementaires. Elle examine les protocoles d'étude, les résultats des essais cliniques et les données pour évaluer si un médicament répond aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité requises. L'EMA émet également des recommandations et des directives pour guider la conception et la conduite des essais cliniques en Europe.

De plus, elle a un rôle de coordination et de coopération entre les agences nationales de réglementation des États membres de l'UE. Elle facilite l'harmonisation des exigences réglementaires et des normes de qualité dans toute l'Union européenne, permettant ainsi une approche cohérente de la recherche clinique et des essais cliniques multicentriques. [13][14]

Aujourd'hui, le règlement européen 536/2014 adopté en 2014 sur les essais cliniques est entré en vigueur le 31 janvier 2022 remplaçant la directive 2001/20/CE. Il prévoit la création du portail CTIS, un point d'entrée unique pour les demandes et autorisations d'essais cliniques dans les pays de l'UE et de l'espace économique européen. Une période de transition de trois ans est prévue jusqu'au 31 janvier 2025 pour se conformer pleinement au règlement. L'objectif est de faciliter l'accès aux traitements, renforcer l'attractivité de l'Europe pour les essais cliniques et améliorer la transparence et l'accès aux données. Le CTIS, développé par l'EMA, sera accessible aux promoteurs et aux autorités sanitaires. À partir du 31 janvier 2023, les demandes d'essais cliniques devront être soumises sur le portail unique européen, et tous les essais en cours devront être transférés vers le CTIS d'ici le 31 janvier 2025. [16]

1.3.1.2 L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est l'agence française chargée de la réglementation et de la surveillance des médicaments et des produits de santé. Succédant à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en 2012, l'ANSM a été créée dans le but de renforcer l'indépendance et la transparence de l'agence réglementaire.

Placée sous la tutelle du ministère de la Santé, l'ANSM assure l'évaluation et la surveillance des médicaments et des produits de santé à chaque étape de leur cycle de vie. Dans le domaine de la recherche clinique, elle encadre et supervise les essais cliniques en France. L'ANSM approuve les protocoles d'étude, évalue les données de sécurité et d'efficacité, et assure le suivi des essais en cours [16][17].

L'ANSM travaille en collaboration avec d'autres acteurs de la recherche clinique, tels que les comités de protection des personnes (CPP), pour garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants. Elle s'engage à assurer la sécurité des patients ainsi que la qualité des données cliniques en France en adoptant une approche sur des preuves scientifiques solides et en promouvant la transparence dans ses activités.

La transition de l'AFSSAPS à l'ANSM a renforcé la gouvernance et la transparence de l'agence, lui permettant de remplir sa mission essentielle de protection de la santé publique. En garantissant son indépendance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et en renforçant les mécanismes de contrôle et de régulation, l'ANSM contribue à assurer la sécurité des patients et la qualité des produits de santé en France

1.3.1.3 Les Comités de Protection des Personnes :

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont des instances éthiques indépendantes chargées d'évaluer les aspects éthiques des projets de recherche impliquant des participants humains. Les CPP ont pour objectif de garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants, tout en veillant à ce que les projets de recherche respectent les principes éthiques fondamentaux [18].

En France, il existe 39 CPP répartis sur tout le territoire national. Un CPP est attribué de manière aléatoire à un projet de recherche par un tirage au sort. Cette sélection aléatoire garantit une répartition équitable des projets entre les différents CPP et contribue à l'objectivité du processus d'évaluation éthique.

Les CPP sont composés de deux collèges : le collège médical et le collège non médical. Le collège médical comprend des professionnels de la santé tels que des médecins, des pharmaciens et d'autres experts cliniques, tandis que le collège non médical est constitué de membres issus de divers horizons, tels que des juristes, des

éthiciens, des représentants d'associations de patients et des personnes qualifiées dans le domaine de la recherche. Cette composition diversifiée permet d'intégrer des expertises variées lors de l'évaluation des projets de recherche [19].

Leur évaluation éthique garantit que les projets de recherche respectent les principes éthiques, notamment le respect de l'autonomie, la bienfaisance et la justice. Les CPP examinent attentivement les protocoles d'étude, les consentements éclairés, les méthodes de recrutement, les mesures de sécurité et la gestion des données afin de s'assurer que les avantages potentiels de la recherche l'emportent sur les risques encourus par les participants.

1.3.1.4 Le règlement général sur la protection des données et la Commission nationale de l'informatique et des libertés :

Le Règlement général sur la protection des données (RGPD) en UE et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) interviennent dans la protection des données personnelles notamment en recherche clinique. Le RGPD, entré en vigueur en mai 2018, est un cadre juridique européen visant à renforcer la protection des données personnelles des citoyens de l'Union européenne [20].

Dans le contexte de la recherche clinique, le RGPD établit des règles claires pour le traitement des données à caractère personnel. Il impose des obligations strictes aux organisations, telles que les établissements de santé, les laboratoires et les entreprises pharmaceutiques, afin de garantir la confidentialité, la sécurité et l'intégrité des données collectées.

La CNIL, en tant qu'autorité de contrôle indépendante en France, est chargée de veiller au respect du RGPD. Elle joue un rôle essentiel dans la réglementation et la supervision du traitement des données personnelles dans le domaine de la recherche clinique en France. La CNIL a pour mission de conseiller, de contrôler et de sanctionner les organismes qui ne respectent pas les règles en matière de protection des données personnelles [21].

Dans le cadre de la recherche clinique, le respect du RGPD et les obligations en matière de protection des données impliquent des mesures telles l'accès aux données sensible des participants, la pseudonymisation des données, la limitation de

l'accès aux données uniquement aux personnes autorisées, la mise en place de mesures de sécurité techniques et organisationnelles appropriées, et la notification des violations de données à la CNIL.

La protection des données personnelles est essentielle pour préserver la confidentialité des participants, maintenir la confiance du public dans la recherche clinique et respecter les droits fondamentaux des individus. Le RGPD et la CNIL veillent à ce que tous les acteurs impliqués dans la recherche clinique collectent, traitent et stockent les données personnelles de manière légale, éthique et sécurisée [22].

1.3.1.5 La Food and Drug Administration :

La Food and Drug Administration (FDA) réglemente et supervise la recherche clinique aux États-Unis. Fondée en 1906, la FDA est une agence gouvernementale chargée d'évaluer et d'approuver les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits biologiques destinés à l'Homme [23].

La FDA autorise l'approbation des nouveaux médicaments et dispositifs médicaux. Elle exerce une surveillance étroite sur les essais cliniques menés aux États-Unis pour évaluer leur conformité aux réglementations en vigueur. Aujourd'hui, environ 140.000 études cliniques sont menées aux États-Unis, ce qui témoigne de l'importance des États-Unis et de la FDA en recherche clinique [24].

La FDA a établi des réglementations strictes pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits médicaux. Elle exige des essais cliniques rigoureux pour démontrer l'efficacité et la sécurité des nouveaux traitements avant leur approbation. La FDA travaille en étroite collaboration avec les différents acteurs de l'industrie pharmaceutiques pour guider et superviser les essais cliniques. Elle fournit des directives détaillées sur la conception des essais, les méthodes d'évaluation des résultats, les critères de sélection des participants et les mesures de sécurité nécessaires.

L'approbation de la FDA est une étape essentielle dans le processus de développement d'un nouveau traitement. Une fois que les données des essais

cliniques démontrent la sécurité et l'efficacité du médicament ou du dispositif médical, la FDA peut accorder une autorisation de mise sur le marché (AMM). [25]

1.3.2 Le participant à l'essai clinique :

Chaque année, des milliers de personnes décident de participer à des essais cliniques dans le monde entier. En France, on estime qu'environ 200 000 personnes participent à des essais cliniques chaque année.

Lorsqu'un participant décide de s'engager dans un essai clinique, il doit donner son consentement éclairé, par écrit, au médecin investigateur. Le médecin investigateur donne, des informations adaptées au niveau du participant, sur l'étude. Cela comprend les procédures, méthodologies, les potentiels risques et les avantages attendus.

La sécurité des participants est une préoccupation majeure dans les essais cliniques. Outre leur contribution à la recherche, les participants peuvent bénéficier d'un accès précoce à des traitements prometteurs. Selon une enquête menée en 2021, près de 70 % des participants à des essais cliniques en France ont déclaré avoir accédé à des traitements auxquels ils n'auraient pas pu accéder autrement [26].

L'engagement des participants à des essais cliniques est très important, leur participation active permet de progresser dans le développement de nouveaux traitements et de faire avancer la médecine et la recherche.

1.3.3 L'investigateur :

L'investigateur coordonne toutes les activités menées au sein du centre. Il assume la responsabilité de la mise en œuvre du protocole de l'étude, en veillant à ce que toutes les procédures soient réalisées conformément aux BPC et aux réglementations en vigueur.

L'investigateur peut déléguer une partie de ses responsabilités aux personnels qualifiés et peut confier certaines tâches spécifiques. Cette délégation permet une répartition efficace des activités et contribue à une gestion optimale de l'étude.

Un aspect clé du rôle de l'investigateur est le recrutement des participants. Il s'assure que le participant ait donné son consentement par écrit avant de participer à une étude. Il veille à ce que les critères d'inclusion et d'exclusion sont respectés lors de la sélection des participants, garantissant le respect des procédures liées à l'étude.

La sécurité des participants est une priorité absolue pour l'investigateur. Il est responsable de la gestion des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG), s'assurant de leur signalement, de leur documentation et de leur gestion en conformité avec les réglementations applicables.

De plus, l'investigateur est responsable de superviser l'ensemble du processus de collecte des données, en veillant à ce que les procédures appropriées soient suivies et que les données soient saisies de manière précise et complète.

L'investigateur assure le lien entre le sponsor de l'étude et la CRO, facilitant ainsi la communication et la coordination entre les deux parties. Il répond aux questions, fournit les informations requises et facilite les visites de monitoring pour garantir le respect des normes de qualité et l'intégrité de l'étude.

Enfin, l'investigateur veille à la conservation adéquate des documents essentiels de l'étude, tels que le protocole, les formulaires de consentement éclairé et les rapports d'EI et EIG [27][28].

1.3.4 Le promoteur :

En tant qu'organisme, institution ou entreprise qui initie et finance l'étude, le promoteur joue un rôle essentiel dans la recherche clinique. Il est responsable de la planification, de la coordination et de la supervision de l'ensemble de l'étude et veille à ce que toutes les étapes de la recherche soient menées conformément aux protocoles, aux réglementations et aux normes de qualité applicables.

L'une des principales responsabilités du promoteur est de concevoir l'étude, définit les objectifs, méthodes, critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que les procédures de collecte et d'analyse des données. Le protocole est examiné et approuvé par les

comités d'éthique et les autorités réglementaires compétentes avant le démarrage de l'étude.

Le promoteur est également chargé de recruter les investigateurs et les centres appropriés pour mener l'étude clinique. Il fournit aux investigateurs les documents essentiels tels que le protocole, les formulaires de consentement éclairé, la brochure investigatrice, les CRF et les procédures standardisées afin de garantir le bon déroulé de l'étude et assurer la qualité des données recueillies.

En plus de la coordination et de la supervision de l'étude, le promoteur assume la responsabilité financière de l'étude clinique. Il fournit le financement nécessaire pour mener à bien l'étude, y compris les coûts associés à la gestion des centres d'étude, à la collecte des données, à la formation des investigateurs et à la surveillance de la conformité.

La sécurité des participants est une priorité absolue pour le promoteur. Il est responsable de la mise en place d'un système de gestion des EI et EIG. Le promoteur doit s'assurer que les participants sont suivis de manière appropriée et que les EIG sont signalés aux autorités réglementaires compétentes conformément aux exigences réglementaires [29].

Enfin, depuis la nouvelle réglementation européenne 536/2014, le promoteur est également chargé de la divulgation des résultats de l'étude. Il est tenu de publier les résultats de l'étude, qu'ils soient positifs ou négatifs, dans des revues scientifiques et de les rendre accessibles au public, contribuant ainsi à la transparence et à la diffusion des connaissances scientifique [30].

1.3.5 Contract Research Organization :

Une organisation de recherche contractuelle (CRO) est une entreprise externalisée qui agit au nom du promoteur et est chargée de la gestion, du suivi et du bon déroulement de l'étude clinique. Les CRO offrent une expertise spécialisée et une gamme complète de services aux entreprises pharmaceutiques, biotechnologie et de dispositifs médicaux [31].

Selon les CRO, elles offrent une vaste gamme de services couvrant tous les aspects de la réalisation d'une étude clinique. Cela comprend notamment la rédaction des protocoles, le monitoring des centres, les analyses statistiques, un laboratoire central et la rédaction médicale conformément aux BPC. De plus, elles gèrent les aspects réglementaires, tels que les interactions avec les autorités réglementaires et la préparation et la soumission des documents (protocole, consentement éclairé, brochure investigatrice...).

Les CRO peuvent également être impliqués dans les bonnes pratiques de fabrication, notamment la synthèse et la fabrication de médicaments et de produits biologiques, ainsi que le développement et la fabrication de dispositifs médicaux et de diagnostics.

Grâce à leur expertise spécialisée dans ces domaines, les CRO contribuent à garantir la qualité, la conformité réglementaire et l'intégrité d'une étude clinique. Leur rôle en tant que partenaires externes permet aux promoteurs de bénéficier de l'externalisation de tâches spécifique et d'avoir accès à une expertise spécialisée [32][33].

2 Une nouvelle forme de monitoring : le Risk Based Monitoring

2.1 Le monitoring : définition

Le monitoring, activité assurée par l'ARC, est dédié à la sauvegarde des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à l'étude, ainsi qu'à l'assurance de l'intégrité des données collectées. En tant qu'étape critique du processus, le monitoring supervise le déroulement de l'essai clinique en vérifiant sa conformité avec les protocoles d'étude, les procédures opératoires standard (SOPs) et les réglementations en vigueur.

L'ARC, désigné par le promoteur de l'étude ou une CRO, occupe une place centrale dans ce processus. Son rôle ne se limite pas à vérifier la qualité de l'essai clinique et à assurer son bon déroulement. Il est également responsable de la communication entre le promoteur de l'étude et le centre d'investigation, une tâche qui exige une grande rigueur et une attention minutieuse aux détails.

Parmi les activités de monitoring qu'il assure, figurent notamment :

- Visite de Sélection : C'est une visite pendant laquelle l'ARC évalue le centre d'investigation potentiel pour déterminer s'il est apte à mener l'étude. Cela implique généralement de confronter le protocole d'étude aux installations du centre, l'expertise du personnel, la population de patients potentiels, ainsi que la conformité aux réglementations et aux BPC.
- La Visite Initiale : Une fois qu'un centre a été sélectionné, la visite initiale est organisée pour initier le centre à l'étude. Pendant cette visite, l'ARC forme le personnel aux procédures de l'étude, les réglementations pertinentes et les BPC. De plus, l'ARC vérifie que tous les documents et matériel de l'étude sont en place et que le centre est prêt à commencer à recruter des patients.
- Le Monitoring de Routine : Ce type de monitoring a lieu tout au long de l'étude. L'ARC rend des visites régulières au centre, en accord avec le monitoring plan pour vérifier la conformité à l'étude, s'assurer que les données sont collectées et enregistrées correctement, et pour résoudre tout problème qui pourrait survenir. Cette partie sera étudié plus en détail par la suite.
- La Visite de Clôture du centre : A la fin de l'étude, l'ARC effectue une visite de clôture pour s'assurer que toutes les données ont été collectées et enregistrées correctement, que tous les problèmes ont été résolus, et que tous les documents de l'étude sont complets et prêts à être archivés. (ISF complet, archivage, traitements)

Chacune de ces activités requiert une approche spécifique et une maîtrise des BPC et des exigences réglementaires applicables [34][35][36].

2.1.1.1 Les différents outils du monitoring

2.1.1.1.1 Le Case Report Form ou cahier d'observation

Le case report form ou CRF est un formulaire papier utilisé pour recueillir les données des patients dans les études cliniques. Il permet aux investigateurs et aux coordinateurs de recherche clinique de saisir les données patients.

2.1.1.1.2 L'Electronic Data Capture :

L'eDC est une version électronique du CRF. Son utilisation présente de nombreux avantages, notamment en termes de simplicité, de contrôle et de traçabilité des données. En éliminant les risques d'erreurs liés à la mauvaise lecture des documents papier ou aux retranscriptions manuelles, l'eDC assure l'intégrité et l'exactitude des données.

L'ARC peut également ajouter des queries, manuellement ou automatiquement, en cas d'erreur ou d'incohérence dans les données saisies. L'utilisation de l'eDC permet un gain de temps considérable, car les données sont saisies et surveillées en quasi-temps réel, sans nécessiter de déplacements sur le centre. Cet outil est donc essentiel pour faciliter le monitoring à distance et permettre une surveillance continue de l'étude

2.1.1.1.3 L'Interactive Response System

L'Interactive Response System ou IRT est une plateforme utilisée pour le suivi des patients de son inclusion jusqu'à la fin de l'étude. Puis dans la gestion des traitements, stockage à l'attribution dans les essais cliniques.

L'IRT permet la randomisation des patients dans différents bras de traitement. De plus l'IRT aide à planifier les visites des patients, de la sélection jusque-là fin du traitement et permet le maintien de l'aveugle d'une étude.

L'IRT gère aussi la logistique de l'approvisionnement en médicaments vers les différents centres. Il fournit aussi un système de responsabilité lié aux traitements pour les médicaments retournés ou non-utilisés permettant de déterminer s'ils ont été dispensés aux patients ou s'ils doivent être détruits.

2.1.1.1.4 Electronic Trial Master File

Un eTMF ou Electronic Trial Master File, est un système de gestion de documents dédié à la recherche clinique qui stocke numériquement tous les documents. Le recours à un eTMF facilite la transparence, l'efficacité et la conformité réglementaire en permettant un accès rapide et sécurisé à toute l'équipe à toutes les informations nécessaires. Toute la documentation est ainsi donc centralisée facilitant son accès et les audits.

2.1.1.1.5 Le Clinical Trial Management System :

Le Clinical Trial Management System (CTMS) est un logiciel pouvant être utilisé par les par ARC pour gérer et suivre différentes composantes d'une étude clinique. Il permet de centraliser les contacts des centres et des intervenants clés, de planifier les activités, de suivre le monitoring, de gérer les documents d'une étude, de surveiller les unités thérapeutiques et de documenter les visites de monitoring. Le CTMS améliore l'efficacité de l'ARC en facilitant la communication, la planification et le suivi des tâches liées à une étude.

2.2 La réglementation :

Le monitoring en recherche clinique est réglementé et guidé par des directives émises par des entités telles que la FDA aux États-Unis, l'EMA en Europe et les ICH-GCP. Ces directives fournissent des orientations spécifiques pour la conduite des essais cliniques et définissent les normes de qualité et d'éthique à suivre tout au long du processus.

La FDA, en tant qu'autorité de réglementation aux États-Unis, joue un rôle dans l'établissement de directives réglementaires pour les essais cliniques. Selon le Code des réglementations fédérales (CFR) de la FDA, l'article 21 CFR 312.50 indique que le monitoring doit être effectué pour assurer la vérification de la précision et de la fiabilité des données collectées dans le cadre de l'essai clinique [37]. De plus, le "Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance" de la FDA fournit des orientations spécifiques BPC pour la conduite des essais cliniques aux États-Unis.

De même, l'EMA, en tant qu'organisme régulateur des médicaments en Europe, a également publié des directives harmonisant les normes de BPC pour les essais cliniques menés dans les États membres de l'Union européenne. Selon le Règlement (UE) n° 536/2014 de l'EMA, l'article 37 indique que le monitoring doit être effectué pour garantir la conformité avec le protocole de l'étude et assurer la qualité et l'intégrité des données collectées. Le "Guideline for Good Clinical Practice" de l'EMA fournit des lignes directrices complètes sur les BPC pour les essais cliniques menés en Europe [38].

Les ICH-GCP ont émis des directives spécifiques à la conduite des essais cliniques internationaux. L'ICH-GCP E6 (R2), Article 5.18.1, précise que le monitoring doit être effectué pour garantir le respect du protocole, des procédures opératoires normalisées (SOP), des BPC et des exigences réglementaires applicables.

Ces directives de la FDA, de l'EMA et des ICH-GCP établissent les recommandations dans la mise en œuvre du monitoring en recherche clinique. Elles établissent des normes réglementaires communes qui garantissent que les essais cliniques sont menés de manière éthique, sûre et conforme aux exigences réglementaires. Les promoteurs, les investigateurs et les moniteurs doivent se familiariser avec ces directives spécifiques à chaque entité, telles que le CFR 21, l'article 37 du règlement de l'EMA et l'ICH-GCP E6 (R2), afin de s'assurer que leurs activités de monitoring sont en accord avec les meilleures pratiques et les exigences réglementaires en vigueur [39].

2.3 Les différents types de monitoring :

2.3.1 Le monitoring sur centre :

Au cours des visites de monitoring de routine, l'ARC accomplit une variété d'activités pour préserver l'intégrité de l'étude clinique. Il assure un rôle de premier plan dans la gestion du consentement éclairé. Il doit garantir que ces consentements ont été obtenus, documentés et conservés de façon appropriée.

Sur un autre plan, l'ARC suit attentivement les EI et EIG, garantissant leur rapport, leur documentation et leur gestion conformément aux réglementations en vigueur. Ceci participe de manière décisive à la sécurité des participants à l'étude.

Il effectue la Vérification des Données Sources ou Source Data Verification (SDV) qui consiste à comparer les informations rapportées dans le CRF ou l'eDC avec les données sources originales pour assurer l'exactitude et la fiabilité des données de l'étude. Ce processus de vérification se complète d'une Revue des Données Sources ou Source Data Review (SDR) ; cette analyse en profondeur permet d'identifier et de rectifier tout écart ou incohérence, assurant ainsi une documentation précise en adéquation avec le protocole de l'étude.

Une autre activité essentielle réalisée lors des visites de monitoring de routine est la gestion des médicaments à l'étude. L'ARC est responsable du suivi de leur distribution, stockage, administration, et de leur disposition, veillant à leur utilisation conforme au protocole.

Par ailleurs, il incombe à l'ARC de vérifier l'alignement de l'étude avec le protocole, les BPC et les exigences réglementaires en vigueur. Cette activité vise à garantir que l'étude est menée dans le respect des principes éthiques et de l'intégrité scientifique. Confronté à des incohérences ou des erreurs dans les données, l'ARC émet des queries pour obtenir des clarifications ou des corrections auprès des investigateurs. Cette résolution proactive des problèmes de données témoigne de sa vigilance continue.

L'ARC doit également veiller au respect des critères d'inclusion et d'exclusion lors de la sélection des participants à l'étude, une tâche fondamentale pour maintenir la validité scientifique de l'étude. Enfin, il assure la gestion du Classeur Investigateur, en vérifiant que tous les documents relatifs à l'étude sont correctement classés et à jour. Cette responsabilité assure une gestion adéquate de tous les aspects réglementaires et administratifs de l'étude.

Cependant, le monitoring sur centre présente également des limites. Il peut être coûteux et nécessiter des ressources importantes en termes de temps et de déplacements pour le personnel du promoteur. De plus, dans les essais cliniques multicentriques ou impliquant des centres éloignés géographiquement, le monitoring sur centre peut être logistiquement difficile à mettre en œuvre. Les visites sur centre doivent être planifiées et coordonnées avec les différents centres d'investigation, ce qui peut entraîner des retards et des contraintes logistiques [40][41].

2.3.2 Le monitoring à distance :

Le monitoring à distance, également connu sous le nom de remote monitoring, est une méthode de monitoring d'évaluer les données d'une étude sans pour autant se rendre sur centre.

Cette approche de monitoring est devenue de plus en plus répandue pendant la pandémie de COVID-19, lorsque les visites sur site étaient limitées en raison des

restrictions et des mesures sanitaires. Le monitoring sur centre étant devenu impossible, le monitoring à distance est apparu comme une solution efficace.

Même après la levée de nombreuses restrictions liées à la COVID-19, le monitoring à distance demeure une méthode pratique pour observer et suivre les essais cliniques. En évitant les interactions en personne avec les patients et le personnel du centre, le monitoring à distance réduit les risques pour les participants et présente également des coûts moins élevés pour l'étude.

Cette approche de monitoring améliore également la communication entre le centre et le promoteur en utilisant des outils tels que l'eDC et les plateformes de partage de documents tels que l'eTMF

Grâce à l'utilisation de ces systèmes, les équipes de monitoring et les promoteurs peuvent partager des notifications, des messages et d'autres informations de manière rapide et efficace, le tout sur une plateforme centralisée. Ces outils permettent également un suivi en temps réel des données entrées, favorisant ainsi une communication fluide et une collaboration étroite entre toutes les parties impliquées dans l'étude clinique [42, 43].

En revanche, le monitoring à distance présente également quelques limitations. Par exemple, certaines interactions nécessitant une présence physique sur centre, comme l'interaction directe avec les patients, peuvent être plus difficiles à réaliser à distance. De plus, l'utilisation de la technologie peut poser des défis techniques, notamment en termes de compatibilité des systèmes et de sécurité des données.

2.3.3 Le monitoring centralisé :

Le monitoring centralisé est une approche qui permet de centraliser les activités de monitoring.

Cette méthode présente des similitudes avec le monitoring à distance, car toutes deux impliquent un monitoring qui ne nécessite pas une présence sur centre. Cependant, la principale différence réside dans le fait que le monitoring centralisé se déroule dans un lieu centralisé, ce qui offre une approche efficace et économique. L'examen des données centralisées permet aux ARCs d'identifier et de corriger

immédiatement les lacunes ou les incohérences observées sans aller sur centre. Par exemple, une anomalie dans les données d'un centre peut être détectée lorsqu'elle diffère des autres centres participant à l'essai, ce qui permet une intervention rapide pour résoudre le problème.

Le monitoring centralisé est largement utilisé pour garantir la sécurité des patients, l'intégrité de l'essai et la qualité des données tout au long de l'étude. En limitant le rôle de l'ARC sur centre, cette approche réduit les risques d'interférence avec les patients, les processus de collecte de données et les activités sur centre. Les directives réglementaires, telles que les ICH-GCP, fournissent des orientations détaillées sur les exigences en matière de monitoring clinique. Elles soulignent l'importance d'une surveillance régulière pour assurer la protection des sujets, la qualité des données et l'intégrité de l'essai [44][45].

Le monitoring centralisé offre de nombreux avantages. Tout d'abord, il permet une surveillance continue des données en temps réel, ce qui permet de détecter rapidement les anomalies et les incohérences. De plus, en centralisant les activités de monitoring, il réduit les coûts liés aux déplacements sur centre, ce qui peut représenter une économie significative pour les études cliniques.

Cependant, le monitoring centralisé présente également quelques inconvénients. Par exemple, il peut être plus difficile d'obtenir des informations contextuelles et des détails spécifiques sur un problème dû au manque d'interaction direct avec le personnel du centre. De plus, la mise en place d'un système de monitoring centralisé peut nécessiter des ressources supplémentaires en termes d'infrastructure et de technologie.

2.3.4 Le Risk Based Monitoring :

2.3.4.1 Définition

Le monitoring basé sur les risques ou risk based monitoring (RBM) est une approche stratégique du monitoring en recherche clinique. Elle vise à optimiser l'utilisation des ressources en se concentrant sur les aspects critiques de l'étude. Plutôt que de vérifier toutes les données d'une étude, le RBM identifie les données à haut risque et met en place des stratégies de surveillance spécifiques.

L'objectif principal du RBM est d'assurer la qualité des données et la sécurité des participants, tout en optimisant les ressources allouées au monitoring. En identifiant les points de risque élevé, les ressources peuvent être ciblées de manière plus efficace, ce qui permet d'économiser du temps et des coûts tout en maintenant un niveau de surveillance adéquat.

Le RBM repose sur une évaluation approfondie des risques inhérents à l'étude clinique. Cette évaluation prend en compte plusieurs facteurs, tels que la complexité de l'essai, les procédures critiques, les sujets vulnérables et les résultats attendus. En identifiant et en évaluant ces risques, il devient possible de cibler les activités de monitoring en mettant l'accent sur les éléments les plus susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité des participants et l'intégrité des données [46].

Une fois les risques identifiés, des stratégies de monitoring spécifiques sont mises en place pour ces aspects à haut risque. Ces mesures visent à assurer un monitoring étroit des éléments critiques de l'étude, en accordant une attention particulière aux domaines présentant les plus grands risques potentiels [46].

Le RBM offre plusieurs avantages dans le domaine de la recherche clinique. Tout d'abord, il permet une utilisation plus efficace des ressources en ciblant les efforts de surveillance sur les éléments les plus critiques de l'étude. Cela se traduit par des économies de temps et de coûts, tout en maintenant un niveau de surveillance adéquat pour assurer la qualité des données et la sécurité des participants [47][48][49].

De plus, le RBM utilise une approche proactive pour évaluer les risques et mettre en place des mesures préventives et de suivi adaptées. Cela permet d'identifier les problèmes potentiels avant qu'ils ne deviennent des problèmes majeurs, ce qui contribue à améliorer la qualité des données et à garantir la sécurité des participants.

Le contexte de la pandémie de COVID-19 a amplifié l'importance du RBM en recherche clinique. Les restrictions de déplacement et les mesures de distanciation sociale ont rendu difficile la réalisation du monitoring sur centre. Cela a conduit à une adoption accrue du monitoring à distance et centralisé.

Des études et des articles ont souligné les avantages du RBM dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Par exemple, une étude menée par le groupe TransCelerate Biopharma Inc., qui regroupe plusieurs grandes entreprises pharmaceutiques, a montré que l'utilisation du RBM a permis de réduire de manière significative les visites sur centre pendant la pandémie, tout en maintenant une surveillance adéquate de l'étude [50]. L'utilisation de technologies numériques et de plateformes de collecte de données à distance a facilité la collecte et l'évaluation des données, réduisant ainsi les risques liés aux interactions en personne [46].

Toujours dans ce contexte de pandémies, les directives réglementaires ont reconnu l'importance du RBM et des approches basées sur les risques pour garantir la continuité des études tout en assurant la sécurité des participants.

L'EMA a publié des recommandations spécifiques pour l'adaptation des essais cliniques pendant la pandémie, mettant l'accent sur l'utilisation du RBM comme une stratégie clé. Ces recommandations ont encouragé les promoteurs à adopter des approches basées sur les risques pour optimiser les activités de monitoring, en tenant compte des contraintes liées à la pandémie. De même, la FDA a émis des orientations similaires, soulignant l'importance de l'évaluation des risques et de la flexibilité dans la gestion des essais cliniques pendant cette période difficile.

2.3.4.2 Evolution des recommandations par les autorités compétentes (revoir chronologie et ICH évoquait déjà Risk Based Approach)

Avant l'avènement du RBM, les directives de la FDA, mettaient l'accent sur le monitoring sur centre avec une revue de toutes les données, nécessitant des visites régulières pour la vérification des données et la conformité aux protocoles.

Puis, le RBM a été marquée par des changements significatifs de la part des autorités réglementaires telles que la FDA, l'EMA et l'ICH-GCP. Les directives précédentes se concentraient principalement sur le monitoring sur centre, mais les récentes mises à jour ont reconnu l'importance du RBM et ont encouragé son adoption pour optimiser l'utilisation des ressources et améliorer la qualité des essais cliniques.

La FDA a publié les premières orientations sur le RBM en 2013. Ces directives encourageaient les promoteurs à définir les activités de monitoring en fonction des risques spécifiques de chaque étude. Cette évaluation se concentrait sur les éléments les plus susceptibles d'affecter la sécurité des participants et la fiabilité des données. La directive a également souligné la flexibilité dans la conception du RBM, permettant aux promoteurs de mettre en œuvre des stratégies adaptées aux caractéristiques spécifiques de chaque essai clinique [51].

Toujours en 2013, l'EMA a publié un document intitulé "Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials" qui aborde spécifiquement le RBM dans les essais cliniques. Ce document fournit des orientations sur l'application d'une approche basée sur les risques pour la gestion de la qualité, mettant en évidence l'importance de prendre en compte la complexité, la gravité et la criticité de l'étude pour déterminer les activités de gestion de la qualité nécessaires.

De plus, l'ICH-GCP a également reconnu l'importance du RBM et a émis des recommandations pour son application. Par exemple, l'ICH-GCP E6 (R2) de 2016 met l'accent sur l'évaluation des risques et la planification du monitoring en fonction des risques identifiés. Il est mentionné que "le niveau et l'étendue du monitoring devraient être déterminés en fonction des risques identifiés et des besoins de surveillance des données" (section 5.18.2). Cela souligne la nécessité de passer d'une approche uniforme à une approche plus personnalisée et ciblée en fonction des risques [52].

Après avoir exploré en détail les concepts théoriques du RBM en recherche clinique, il est maintenant temps de passer à la phase expérimentale pour évaluer concrètement les impacts et les challenges de cette approche.

PARTIE EXPERIMENTALE :

3 Méthodologie Expérimentale

3.1 La population :

On va s'intéresser dans un premier temps à la population qui a participé au questionnaire :

40 personnes ont répondu au questionnaire. Pour ce qui est de la répartition des postes, les ARCs représentent la catégorie la plus importante avec 46% des participants. Les autres postes étudiés sont également représentés, bien que leur présence soit moins significative. Les directeurs commerciaux comptent pour 1,7% des participants, les Data Managers pour 12,2%, les chefs de projet pour 22%, les responsables qualité pour 9,8%, les coordinateurs d'étude pour 4,8%, et les Infirmières pour 3,5% [Fig 2].

En ce qui concerne les types d'entreprises, les CRO se démarquent en représentant 46% des participants. Les Entreprises Pharmaceutiques et Biotechnologiques affichent des proportions similaires, respectivement 23% et 21%. Les Hôpitaux, quant à eux, représentent une part moins importante avec 10% des participants [Fig 3].



Figure 3. Diagramme en secteurs : Quel est votre métier ?

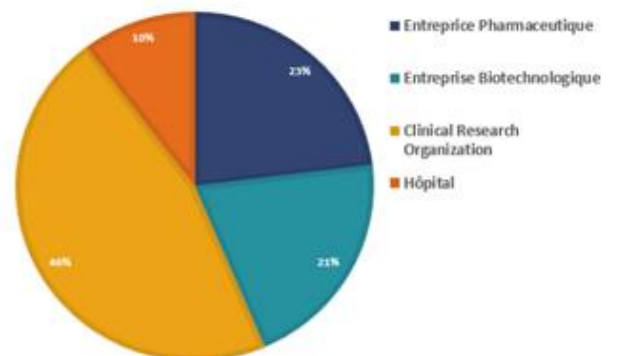


Figure 2 Diagramme en secteurs : Quel est votre secteur d'activité ?

Parmi les participants, 15% ont plus de 10 ans d'expérience, 22,5% ont entre 1 et 3 ans d'expérience, 35% ont entre 4 et 6 ans d'expérience, 22,5% entre 7-9 ans et 5% ont moins d'un an d'expérience. Ces résultats soulignent la présence d'une diversité d'expériences au sein de la population étudiée, allant des professionnels novices aux experts dans l'industrie clinique [Fig 4].

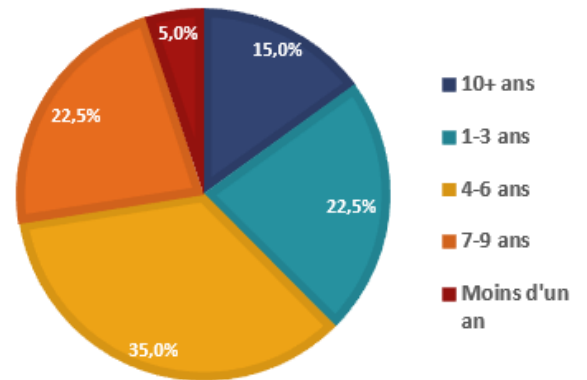


Figure 4. Diagramme en secteurs : Combien d'années d'expérience avez-vous en recherche clinique ?

3.2 Données étudiées :

Pour cette étude, plusieurs variables seront étudiées pour évaluer les impacts du RBM dans la recherche clinique ainsi que les challenges au niveau :

- Des données :
 - o L'efficacité de la déclaration d'EI et EIG
 - o Le nombre de queries ouvertes
 - o Le nombre de deviations au protocole et la sévérité
 - o Le nombre de visites de monitoring
 - o L'amélioration et la collecte des données ainsi que leur communication
- Des coûts :
 - o L'activité de monitoring
 - o Le coût du monitoring
 - o La réallocation des ressources
 - o L'investissement dans les outils RBM
- De l'implémentation :
 - o L'importance du RBM
 - o Les limites du RBM
 - o Challenges du RBM

3.3 Protocole :

Cette étude sur le RBM a été faite dans le cadre de mon cursus universitaire pour ma deuxième année de Master Healthcare Business et Recherche Clinique. Le questionnaire mis en place a été créé via « Google Forms » et diffusé, partagé via différents canaux : LinkedIn et Facebook.

4 Résultats :

4.1 Adoption croissante du RBM selon les phases d'étude et considérations clés lors de sa mise en œuvre

Les résultats montrent adoption croissante du RBM à mesure que les études progressent vers des phases plus avancées, avec des pourcentages de 55% pour les études de phase I, 87,5% pour les études de phase II et 97,5% pour les études de phase III. [Fig 5]. Ceci est corrélé à l'augmentation du nombre patients recrutés au fil des phases.

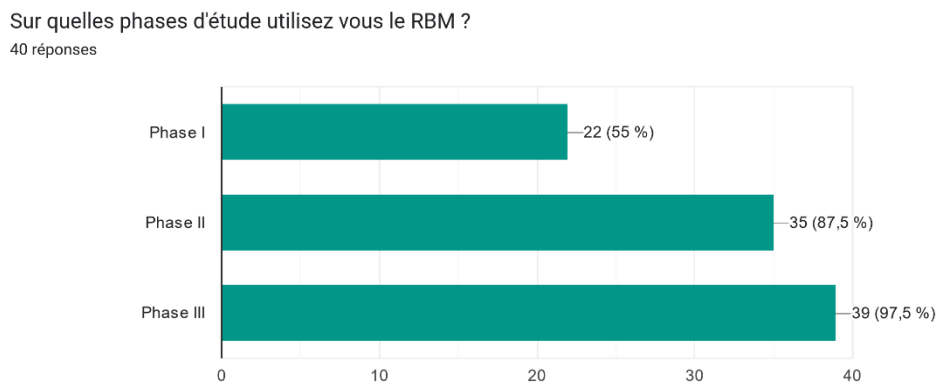


Figure 5. Histogramme : Sur quelles phases d'étude utilisez-vous le RBM ?

Les principales raisons de l'utilisation du RBM sont l'optimisation des données sur centre (77,5%) et la réduction des coûts de monitoring (75%). D'autres motivations incluent l'amélioration de la sécurité des patients (57,5%), de l'efficacité du monitoring (40%) et la conformité réglementaire (40%). [Fig 6].

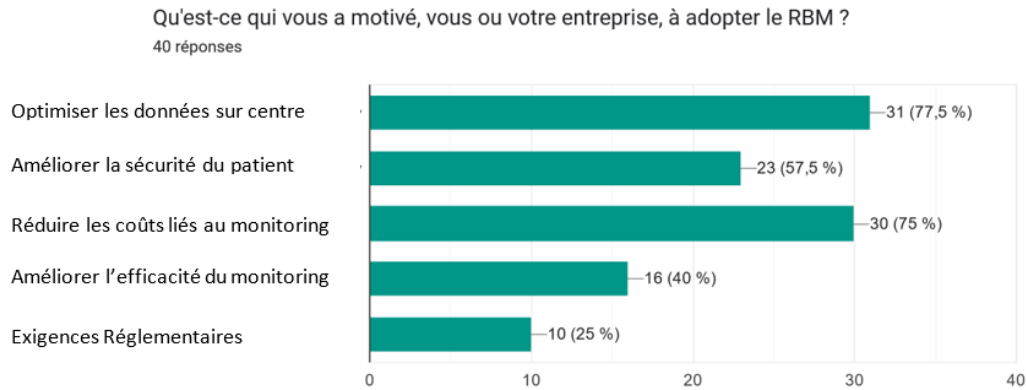


Figure 6. Histogramme : Qu'est-ce qui vous a motivé, vous ou votre entreprise, à adopter le RBM ?

Et enfin, j'ai voulu m'intéresser au facteur le plus important à prendre en compte lors de la mise en œuvre du RBM.

- 1 participant a indiqué que le monitoring centralisé est le facteur le plus important.
- 10 participants ont souligné l'importance du plan de monitoring.
- 3 participants ont mentionné le processus de contrôle qualité comme un facteur clé.
- 25 participants ont identifié la méthodologie d'évaluation des risques comme étant le facteur le plus important.
- 1 participant a mis en avant la fiabilité des outils utilisés.

Ces résultats mettent en évidence une forte prévalence de l'importance accordée à la méthodologie d'évaluation des risques lors de la mise en place du RBM, avec 25 participants (63%) qui l'ont identifiée comme le facteur le plus crucial. Le monitoring plan a également été considéré comme un élément essentiel par 10 participants (25%). Le monitoring centralisé, le processus de contrôle qualité et la fiabilité des outils employés ont été mentionnés par un nombre limité de participants, soulignant ainsi une variabilité des priorités selon les répondants [Fig 7].

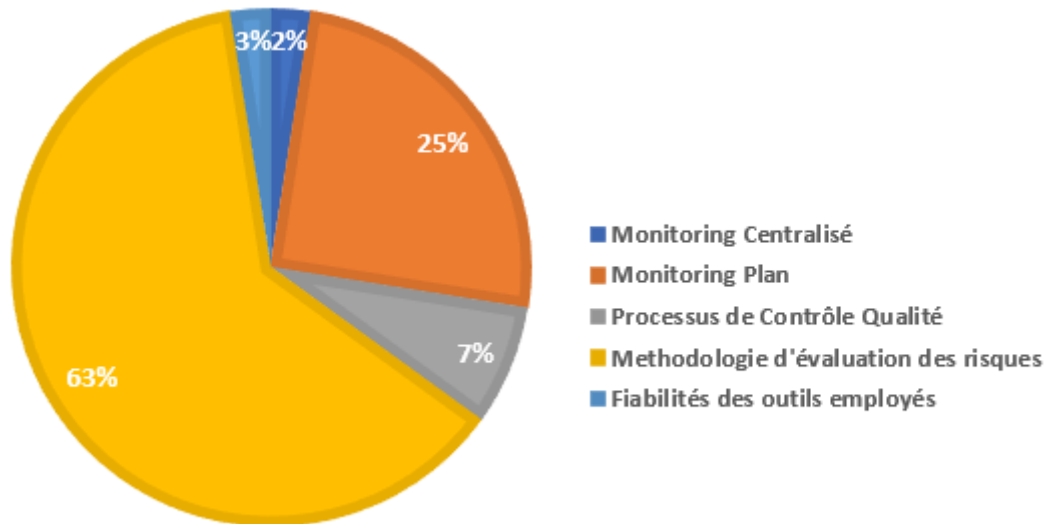


Figure 7. Diagramme en secteurs : Quel est le facteur le plus important à prendre en compte en appliquant le RBM ?

4.2 Le RBM : les différents impacts au niveau des données

4.2.1 Les EI et EIG :

Dans cette partie, on va s'intéresser au reporting des EI et EIG. L'analyse des réponses des participants révèle que, selon leur perception, l'adoption du RBM a eu un impact positif sur l'efficacité du reporting des EI.

Environ 32,0% des participants ont signalé une amélioration modérée, 10,0% ont constaté aucun changement, 13,0% ont observé une amélioration significative et 45,0% ont noté une légère amélioration [Fig 8].

De même, en ce qui concerne le reporting des EIG environ 45,0% des participants ont constaté une amélioration modérée, 2,0% ont signalé aucun changement, 25,0% ont observé une amélioration significative et 28,0% ont noté une légère amélioration. Ces résultats indiquent une tendance positive globale quant à l'efficacité du reporting

des événements indésirables suite à l'adoption du RBM dans les études cliniques.

[Fig 9]

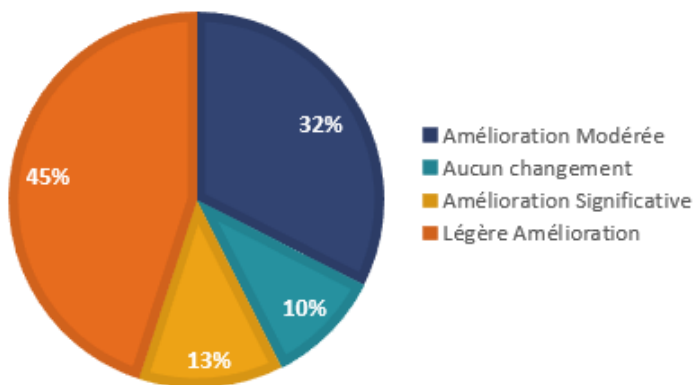


Figure 8. Diagramme en secteurs : Avez-vous remarqué une amélioration du reporting des EI ?

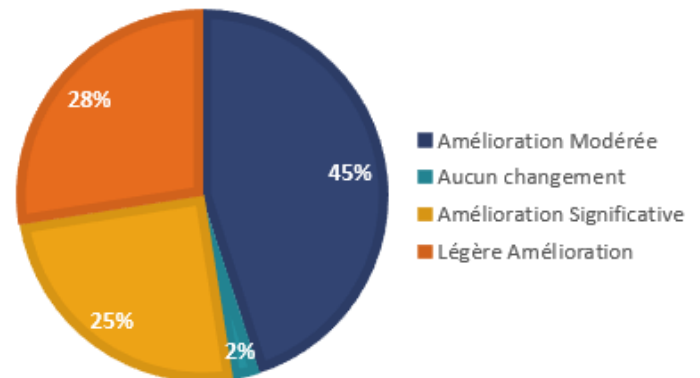


Figure 9. Diagramme en secteurs : Avez-vous remarqué une amélioration du reporting des EIG ?

4.2.2 Impact du RBM sur les déviations au protocole

Une autre analyse concernant les déviations au protocole, suite à l'adoption du RBM, révèle que pour 45% des participants ont observé une réduction de 10 à 20% de déviations au protocole, 27% ont constaté une diminution de 20 à 30%. Ces résultats suggèrent que l'adoption du RBM a contribué à une diminution des déviations de protocole dans les études cliniques, avec des pourcentages de réduction variables selon les participants [Fig 11].

En parallèle, les résultats concernant la gravité des déviations au protocole montrent que la majorité des participants ont observé une baisse de la sévérité. Les résultats démontrent que 33% des participants ont noté une baisse modérée de la sévérité, tandis que 40% ont signalé une légère baisse et 20% ont mentionné une baisse significative. Seuls 2 participants (5%) ont observé une augmentation de la sévérité des déviations, tandis qu'un participant (2%) a indiqué qu'aucun changement n'était survenu [Fig 10].

Ces résultats mettent en évidence une corrélation entre la diminution des déviations de protocole et la baisse de la gravité des déviations. Les participants qui ont signalé une réduction des déviations ont également remarqué une diminution de la sévérité des écarts par rapport au protocole. Cela suggère que la mise en place du RBM peut contribuer à une amélioration globale de la conformité aux protocoles et à une réduction des erreurs graves.

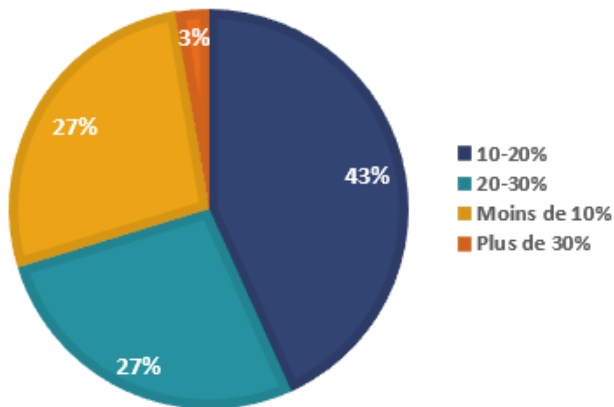


Figure 11. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une diminution de déviations au protocole en utilisant le RBM ?

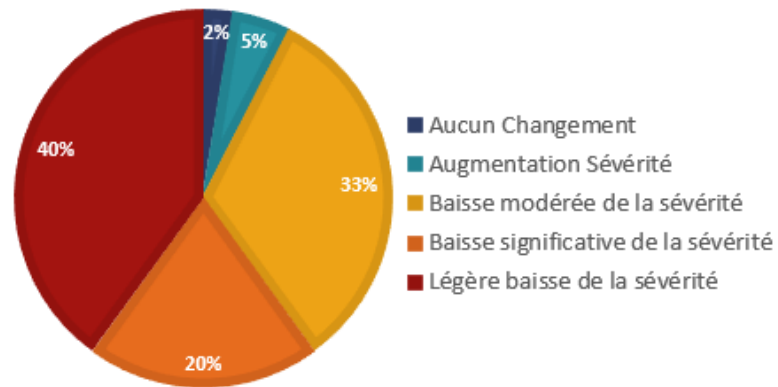


Figure 10. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une diminution de la sévérité des déviations au protocole en utilisant le RBM ?

4.2.3 Impact du RBM sur le nombre de queries dans la recherche clinique

Si on s'intéresse à l'impact du RBM sur le nombre de queries, la vaste majorité des participants (92,5%) ont déclaré avoir observé une baisse du nombre de queries.

- 3 participants ont indiqué qu'il n'y avait pas de diminution du nombre de queries.
- 16 participants ont observé une diminution de 10 à 20% du nombre de queries.
- 10 participants ont observé une diminution de 20 à 30% du nombre de queries.
- 10 participants ont observé une diminution de moins de 10% du nombre de queries.
- 1 participant a observé une diminution de plus de 30% du nombre de queries.

Les résultats obtenus révèlent que la majorité des participants ont observé une baisse du nombre de queries à la suite de la mise en place du RBM. Les pourcentages varient en fonction de l'importance de la diminution rapportée. Ces

constatations suggèrent que l'intégration du RBM a joué un rôle dans la réduction globale du nombre de queries, ce qui peut être perçu comme une amélioration de l'efficacité et de la qualité des données récoltées [Fig 12].

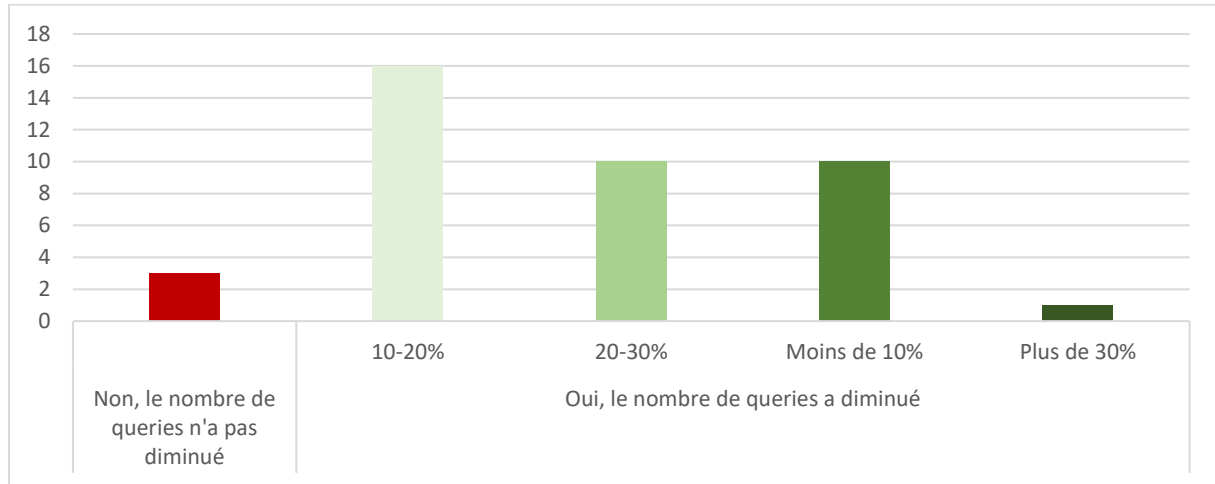


Figure 12. Histogramme : Avez-vous observé une diminution du nombre de queries en utilisant le RBM ?

4.2.4 Impact du RBM sur la fiabilité, l'intégrité et la qualité des données

Ici je me suis interrogé sur l'impact du RBM sur la fiabilité, l'intégrité et la qualité des données. Environ 50% des participants ont signalé une amélioration modérée de la qualité des données, ce qui souligne une augmentation significative de la précision, de la fiabilité et de l'intégrité des données collectées. Environ 23% des participants ont observé une amélioration significative de la qualité des données,

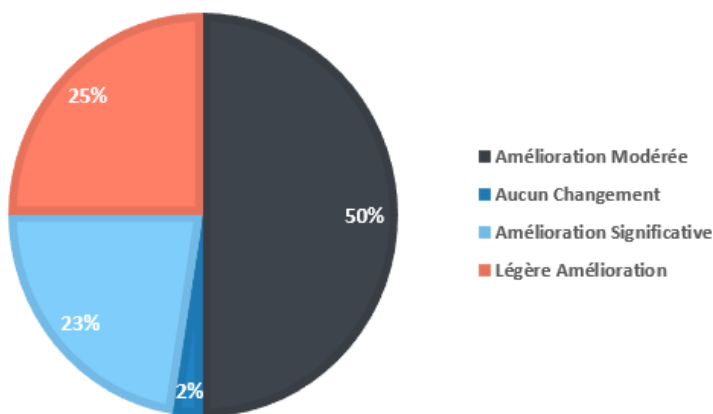


Figure 13. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une augmentation de la fiabilité, qualité et précision des données ?

témoignant ainsi d'une amélioration plus marquée. De plus, environ 25% des participants ont noté une légère amélioration de la qualité des données, mettant en évidence des améliorations perceptibles mais moins prononcées. Il est à noter que 2% des participants ont indiqué qu'aucun changement n'a été observé dans la qualité des données après la mise en place du RBM. Ces résultats globalement positifs, avec

une majorité des participants rapportant une amélioration de la qualité des données,

suggèrent que l'adoption du RBM peut avoir un impact bénéfique sur la qualité des données dans le contexte de la recherche clinique [Fig 13].

4.2.5 Impact du RBM sur la cohérence des données entre les centres

En s'intéressant à la cohérence des données entre les différents centres, les résultats indiquent que 16 participants ont constaté une amélioration modérée de cette cohérence grâce à la mise en place du RBM. Deux participants ont noté qu'aucun changement n'a été observé, tandis que cinq participants ont signalé une amélioration significative de la cohérence des données. De plus, 13 participants ont mentionné une légère amélioration, tandis que deux participants ont constaté une détérioration des données.

Ces résultats révèlent qu'une majorité des participants (42,1%) ont observé une amélioration modérée de la cohérence des données entre les centres, ce qui démontre une harmonisation accrue des informations collectées. En outre, 13,2% des participants ont signalé une amélioration significative, soulignant une standardisation plus poussée et une réduction des variations entre les centres. La légère amélioration de la cohérence des données a été mentionnée par 34,2% des participants, tandis que seulement 10,6% ont rapporté aucun changement ou une détérioration des données [Fig 14].

Ces résultats mettent en évidence l'impact positif de la mise en place du RBM sur la cohérence des données entre les différents centres. La majorité des participants a constaté une amélioration modérée ou significative, ce qui témoigne de l'efficacité de cette approche pour promouvoir une meilleure harmonisation des données lors d'un essai clinique

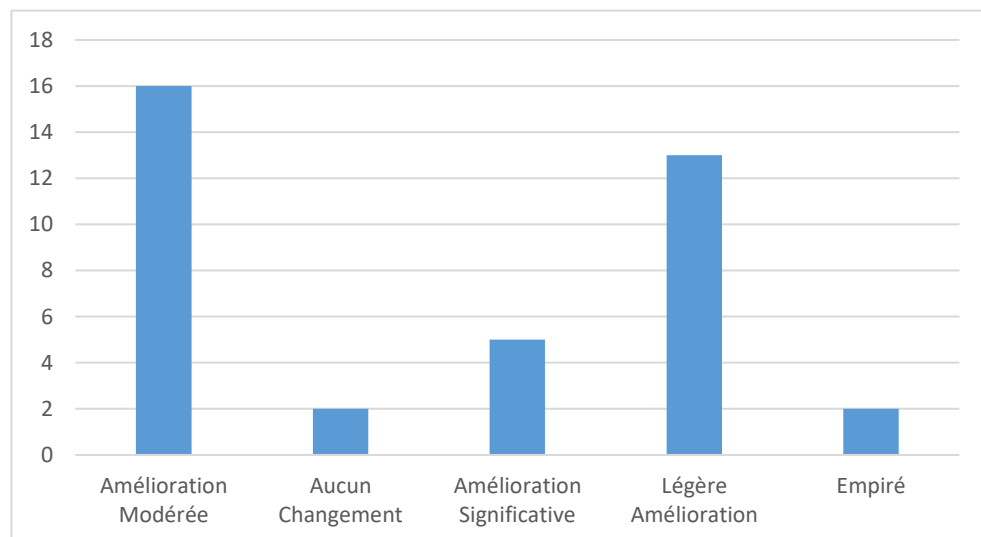


Figure 14. Histogramme : Avez-vous observé une amélioration de la cohérence des données entre les différents centres ?

4.3 L'impact du RBM sur les coûts d'étude :

4.3.1 Le RBM est les coûts du monitoring :

Les résultats ont révélé que 4 participants ont observé une diminution de 10 à 15% du nombre de visites de monitoring sur centre. De plus, 7 participants ont signalé une diminution de 5 à 10%, tandis qu'1 participant a mentionné une diminution de moins de 5%. Enfin, 6 participants ont rapporté une diminution de plus de 15% des visites de monitoring sur centre [Fig 15].

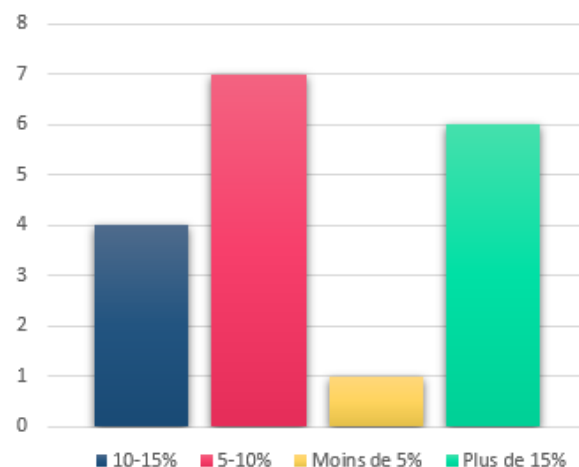


Figure 15. Histogramme : Avez-vous observé une diminution du nombre de monitoring sur centre en employant le RBM ?

En ce qui concerne la diminution des coûts des activités de monitoring, les résultats ont montré que 49% des participants ont observé une diminution de 10 à 15%. De plus, 9% des participants ont constaté une diminution de 15 à 20%, tandis que 9% ont mentionné une diminution de moins de 10%. Enfin, 33% des participants ont rapporté une diminution de plus de 20% des coûts des activités de monitoring [Fig 16]. Ces résultats sont cohérents puisque, comme vu ci-dessus, il y a une baisse des activités de monitoring.

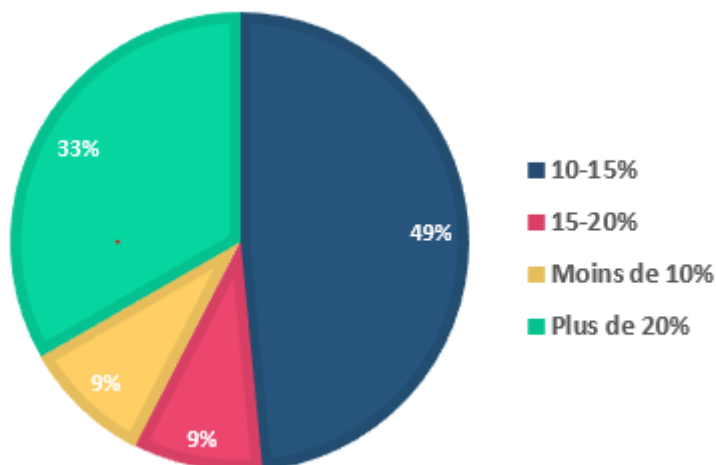


Figure 16. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une diminution du coût engendré par le monitoring sur centre en employant le RBM ?

En anticipant une baisse du coût lié au monitoring je me suis demandé si ces ressources supplémentaires seront réallouées :

Parmi les participants interrogés, 12% ont indiqué qu'aucune réallocation des ressources n'a été effectuée suite aux économies de coûts générées par le RBM. Cependant, une proportion significative de participants, soit 88%, ont signalé une certaine réallocation des ressources dans une certaine mesure. Parmi eux, 20% ont souligné une réallocation importante et significative des ressources vers d'autres domaines, tandis que 18% ont mentionné une réallocation plus légère. De plus, 50%

des participants ont exprimé une réallocation des ressources à une certaine mesure. Ces résultats suggèrent que le RBM a permis aux organisations de recherche clinique de bénéficier d'économies de coûts substantielles, ce qui a rendu possible la réaffectation des ressources vers des aspects essentiels d'un essai clinique [Fig 17].

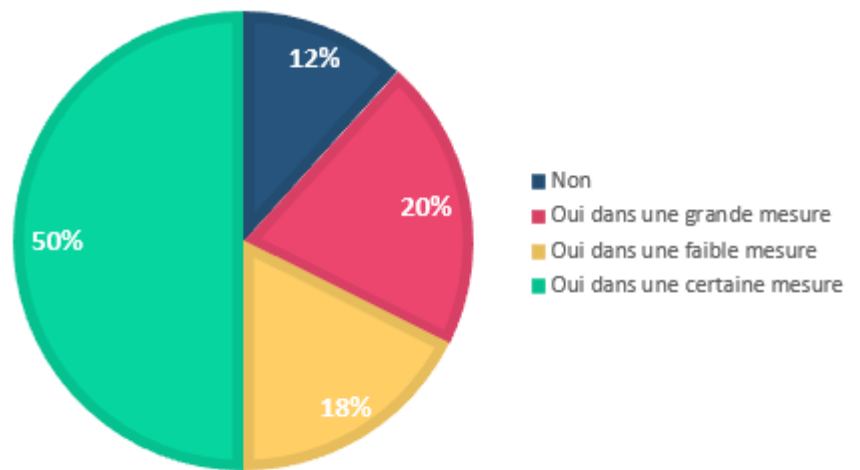


Figure 17. Diagramme en secteurs : Avez-vous observé une réallocation des ressources supplémentaires engendrée par le RBM ?

4.3.2 Un investissement dans des outils pour le RBM :

Le RBM étant en essor, ainsi que les technologies employées, je me suis intéressé à l'investissement dans ces technologies. (à reformuler)

- 5 participants ont indiqué qu'ils n'ont pas observé d'augmentation dans l'utilisation des technologies de monitoring à distance.
- 6 participants ont signalé une augmentation des coûts suite à l'utilisation de ces technologies.
- 9 participants ont mentionné des économies modérées résultant de l'utilisation des technologies de monitoring à distance.
- 6 participants ont constaté des économies significatives grâce à l'utilisation de ces technologies.
- 8 participants ont rapporté des économies légères suite à l'utilisation des technologies de monitoring à distance.

Ces résultats suggèrent qu'une partie des participants ont observé une augmentation d'un investissement dans ces technologies (intelligence artificielle, algorithmique...). Tandis que d'autres ont constaté des économies, qu'elles soient modérées, significatives ou légères. Il est intéressant de noter que la majorité des participants ont signalé des économies, ce qui peut indiquer que l'utilisation de ces technologies dans le cadre du RBM peut contribuer à réduire les coûts associés aux activités de monitoring [Fig 18].

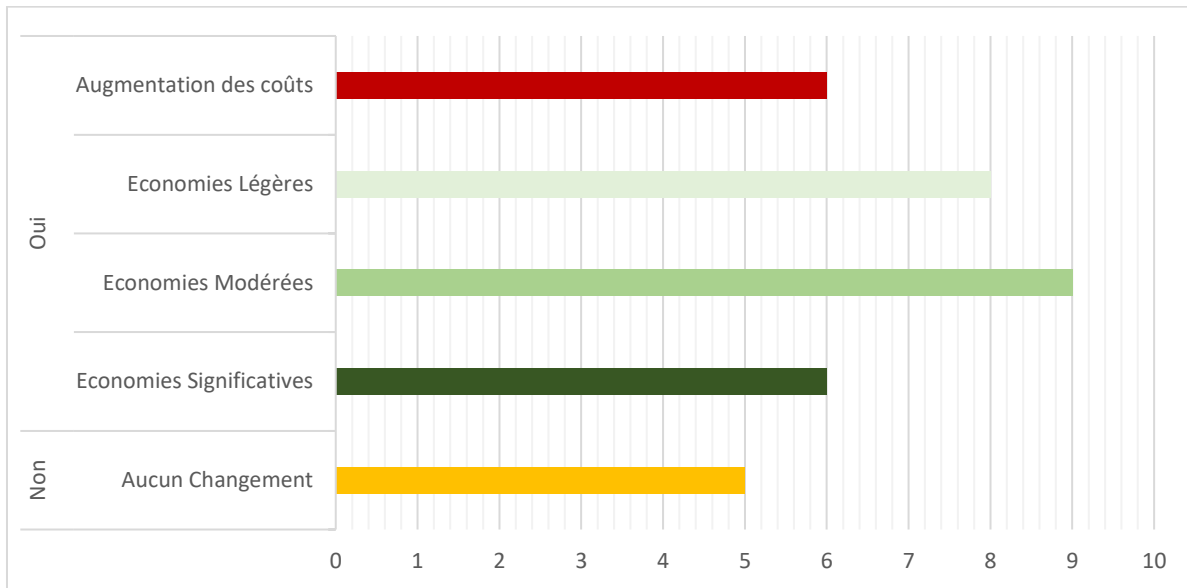


Figure 18. Avez-vous observé une augmentation des technologies liés au monitoring à distance ? Cela a-t-il entraîné des économies liées au monitoring ?

4.4 Perceptions et considérations lors de la mise en œuvre du RBM :

4.4.1 Les limites du RBM :

Le RBM, étant en plein essor et requiert du temps et des ressources, peut poser plusieurs problèmes, défis que le personnel doit relever.

Ici on observe plusieurs challenges fréquemment cités concernant le RBM. Les principales limitations mentionnées sont :

- Des limites financières pour 15 participants (37.5%)
- La résistance au changement pour 29 participants (72.5%)
- Des conseils limités sur l'utilisation du RBM pour 15 participants (35%)
- Une augmentation de la charge de travail lié au RBM pour 16 participants (40%)
- L'intégrité des données pour 12 participants (30%)
- Le manque de relations humaines pour 28 participants (70%)
- La limite de temps pour 9 participants (22.5%)

Ces limitations soulignent les défis et les obstacles auxquels les organisations sont confrontées lors de l'adoption et de la mise en œuvre du RBM [Fig 19]. Il est essentiel de prendre en compte ces limitations et de les aborder de manière proactive afin de maximiser les avantages potentiels du RBM tout en minimisant les impacts négatifs.

Pour vous, quels sont les défis auxquels vous avez dû faire face en utilisant le RBM ?

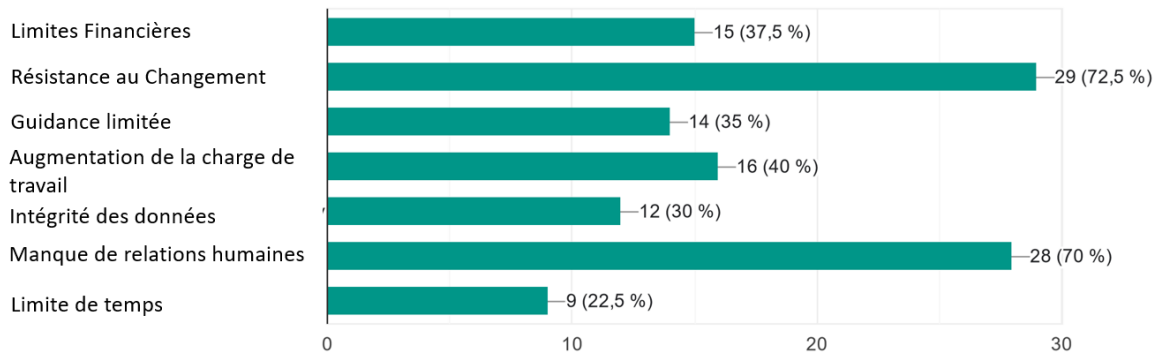


Figure 19. Histogramme : Quels sont les défis auxquels vous avez dû faire face en utilisant le RBM ?

4.4.2 Le RBM et les différentes études :

Pour terminer sur la perception du RBM, j'ai voulu savoir si cette méthode de monitoring serait applicable à tout type d'étude clinique. Pour 74% des participants le RBM ne devrait pas être utilisé pour toutes les études et pour 26%, le RBM devrait être utilisé systématiquement [Fig 21].

Pour les participants ayant répondu non, le RBM ne devrait pas être utilisé pour :

- Les études à haut-risque (36%)
- Les études en phase I (30%)
- Les études avec peu de patients/centres (28%)

Il est intéressant de noter que pour 6% pensent que le RBM ne devrait pas être utilisé sur des études simples à faible risque [Fig 20].

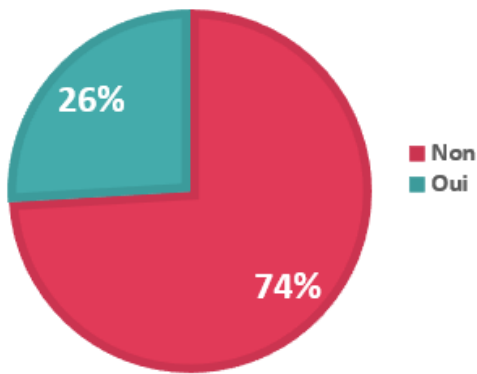


Figure 21. Diagramme en secteurs : Le RBM devrait-il être utilisé pour toutes les études ?

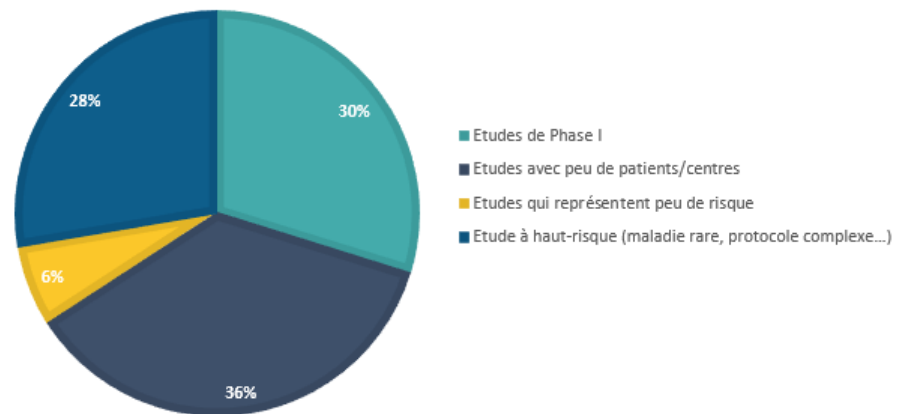


Figure 20. Pour quelles études le RBM ne devrait-il pas être utilisé ?

5 Discussion

Les résultats obtenus dans cette étude mettent en évidence plusieurs aspects importants de l'adoption et de l'impact du RBM en recherche clinique. Les résultats soulignent une augmentation progressive de l'utilisation du RBM à mesure que les études cliniques progressent vers des phases plus avancées. Cette tendance peut être attribuée aux avantages potentiels de cette stratégie, tels que l'augmentation du nombre de patients au fil des phases, l'optimisation des données sur centre et la réduction des coûts de monitoring. Ces résultats confirment l'intérêt croissant de l'industrie pour l'intégration du RBM dans la conduite des essais cliniques.

Les raisons principales pour lesquelles le RBM est adopté sont l'optimisation des données sur centre et la réduction des coûts de monitoring. Ces résultats mettent en évidence l'importance accordée à l'efficacité opérationnelle et financière dans la gestion des études cliniques. Le RBM offre la possibilité d'optimiser le processus de monitoring en ciblant les aspects les plus critiques de l'étude, ce qui permet de réduire le nombre de visites de monitoring sur centre et les coûts qui y sont associés. De plus, le RBM peut contribuer à améliorer la sécurité des patients, l'efficacité du monitoring et la conformité aux exigences réglementaires.

En ce qui concerne les facteurs les plus importants lors de la mise en œuvre du RBM, les résultats indiquent que la méthodologie d'évaluation des risques est considérée comme le facteur clé par une grande majorité des participants. Cela

souligne l'importance de mener une évaluation des risques associés à chaque étude clinique afin de déterminer les meilleures stratégies de monitoring. Le monitoring plan est également considéré comme un élément essentiel puisqu'il permet de concevoir des plans adaptés aux spécificités de chaque étude. Cependant, il est important de noter que les priorités peuvent varier d'un participant à l'autre, ce qui souligne la nécessité d'une approche personnalisée lors de la mise en œuvre du RBM.

Les résultats concernant l'impact du RBM sur les données cliniques sont encourageants. En ce qui concerne le reporting des EI et EIG, le RBM est perçu comme ayant un impact positif sur l'efficacité du processus de reporting, avec une majorité des participants signalant une amélioration modérée à significative. Cela suggère que le RBM peut faciliter la collecte, la documentation et le reporting des EI et EIG ce qui contribue à une meilleure évaluation de la sécurité des patients.

Le RBM a également montré des effets bénéfiques sur la réduction des déviations au protocole. Les participants ont rapporté une diminution significative du nombre de déviations, ainsi qu'une baisse de la sévérité de ces écarts par rapport au protocole. Ces résultats indiquent que le RBM permet l'amélioration de la conformité aux protocoles d'étude, réduisant ainsi les erreurs et les variations qui pourraient compromettre les résultats de l'étude.

Une autre amélioration notable observée grâce au RBM concerne la réduction du nombre de queries dans les études cliniques. Les participants ont signalé une diminution du nombre de queries, ce qui est perçu comme une amélioration de l'efficacité et de la qualité des données. Cette réduction des queries peut être attribuée à un meilleur monitoring et à une collecte plus précise des données grâce aux outils de monitoring à distance utilisés dans le cadre du RBM. Cela contribue à une meilleure gestion des données et à une réduction du temps et des efforts nécessaires pour résoudre les queries (cible mieux les données à haut risque activité monito ciblé).

En ce qui concerne les coûts, les résultats indiquent une réduction significative des visites de monitoring sur centre et des coûts associés. Cette réduction des coûts est cohérente avec la nature plus ciblée et basée sur les risques du RBM, qui permet

d'allouer les ressources de manière plus efficace et de réduire les activités de monitoring non essentielles. Cela peut avoir un impact positif sur le budget global de l'étude clinique.

Cependant, certains challenges et limitations ont été identifiés lors de la mise en œuvre du RBM. Les participants ont mentionné des limitations financières via l'investissement dans la mise en place du RBM, la résistance au changement et le manque de conseils sur l'utilisation du RBM comme des obstacles potentiels. Ces résultats soulignent la nécessité d'une gestion proactive de ces challenges afin de maximiser les avantages potentiels du RBM tout en minimisant les impacts négatifs.

6 Conclusion

La recherche clinique a connu une évolution majeure dans les méthodes de monitoring, en particulier avec l'émergence des nouvelles technologies, les répercussions de la pandémie de COVID-19 et la complexité croissante des protocoles d'études. Face à ces changements, les CRO, les promoteurs et les autorités réglementaires ont dû s'adapter, ce qui a conduit à l'émergence du Risk-Based Monitoring.

Le RBM présente plusieurs avantages significatifs. Il permet d'optimiser l'utilisation des ressources en ciblant les activités de monitoring sur les aspects les plus critiques, ce qui conduit à une meilleure efficacité opérationnelle. De plus, le RBM contribue à réduire les coûts liés au monitoring, en particulier en réduisant les visites de monitoring sur centre et en utilisant des outils de monitoring à distance. Les résultats de cette étude ont confirmé ces avantages, avec une diminution du nombre de visites de monitoring sur centre et des coûts associés, ainsi qu'une amélioration des données rapportées.

Cependant, il est important de reconnaître les défis et les limitations associés au RBM. Les participants ont identifié des limitations financières, par l'investissement dans la mise en place du RBM. On pourrait alors s'intéresser aux ressources dépensées entre les grosses entreprises ayant déjà adopté le RBM et les entreprises qui développent seulement cette stratégie. Il y a la résistance au changement, de relations humaines et le manque de conseils sur l'utilisation du RBM pouvant être

considérés comme des obstacles potentiels. Il est crucial de prendre en compte ces défis et de mettre en place des plans d'action appropriés pour les surmonter. Cela peut inclure une sensibilisation et une formation accrues sur le RBM, une évaluation rigoureuse des coûts et des économies à long terme, ainsi qu'un soutien et des ressources supplémentaires pour les équipes de recherche.

En ce qui concerne l'avenir du RBM, il est probable que cette méthode de monitoring continuera à se développer et à s'améliorer. Les avancées technologiques, telles que l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique, la télémédecine et les objets connectés pourraient jouer un rôle clé dans l'automatisation des processus de monitoring et l'analyse des données. De plus, une collaboration étroite entre les différentes parties prenantes de la recherche clinique, y compris les promoteurs, les CRO et les autorités réglementaires, sera essentielle pour développer des directives et des normes communes en matière de RBM.

7 Bibliographie

1. Vivien Longhi, « Hippocrate a-t-il inventé la médecine d'observation ? », consulté sur : <https://journals.openedition.org/mondesanciens/2127>
2. Académie de Toulouse, « James Lind et le Scorbut », consulté sur : https://pedagogie.ac-toulouse.fr/svt/sites/svt.disciplines.ac-toulouse.fr/files/fichiers/ap/lind_et_le_scorbut.pdf
3. GIROUX Élodie, « Origines de l'étude prospective de cohorte : Épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham », *Revue d'histoire des sciences*, 2011/2 (Tome 64), p. 297-318. DOI : 10.3917/rhs.642.0297. URL : <https://www.cairn.info/revue-d-histoire-des-sciences-2011-2-page-297.htm>
4. SéCAIL Claire, « Se saisir d'une émotion morale pour interroger le contrôle du médicament. L'affaire de la thalidomide à la TV française à partir du procès de Liège (1962) », *Le Temps des médias*, 2014/2 (n° 23), p. 96-113. DOI : 10.3917/tdm.023.0096. URL : <https://www.cairn.info/revue-le-temps-des-medias-2014-2-page-96.htm>
5. POISSON Dominique, « Déclaration d'Helsinki. Quelles nouveautés ? », *Laennec*, 2002/1 (Tome 50), p. 44-52. DOI : 10.3917/lae.021.0044. URL : <https://www.cairn.info/revue-laennec-2002-1-page-44.htm>
6. Wang, Tao, et al. « ICH Guidelines: Inception, Revision, and Implications for Drug Development ». *Toxicological Sciences*, vol. 118, no 2, décembre 2010, p. 356-67, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq286>.

7. INSERM, « La recherche fondamentale », consulté sur <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-fondamentale/>
8. INSERM, « Développement du médicament, de l'éprouvette à la pharmacie », consulté sur <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
9. DERBEZ Benjamin, « Les paradoxes du care dans les essais cliniques de phase I en oncologie », *Sciences sociales et santé*, 2018/1 (Vol. 36), p. 5-29. DOI : 10.1684/sss.2018.0101. URL : <https://www.cairn.info/revue-sciences-sociales-et-sante-2018-1-page-5.htm>
10. Ligue Cancer, « Essais cliniques et comité de patient, les différentes phases des essais cliniques », consulté sur : https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques
11. RAIMONDEAU Jacques, « Chapitre 7. Les produits de santé », dans : , *L'épreuve de santé publique*. Coordination RAIMONDEAU Jacques. Rennes, Presses de l'EHESP, « Fondamentaux », 2018, p. 157-182. URL : <https://www.cairn.info/l-epreuve-de-sante-publique--9782810906871-page-157.htm>
12. L'agence européenne du médicament, « EU PASS/PAES Requirements for Disclosure », consulté sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-pass/paes-requirements-disclosure-thomas-goedecke_en.pdf
13. TROUVIN Jean-Hugues, « L'évolution de l'expertise sur le médicament », *Les Tribunes de la santé*, 2010/2 (n° 27), p. 61-78. DOI : 10.3917/seve.027.0061. URL : <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante1-2010-2-page-61.htm>
14. L'agence européenne du médicament, « A propos de l'EMA », consulté sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf
15. L'agence européenne du médicament, « Règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE », consulté sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
16. « Bibliographie générale », *ADSP*, 2022/3 (N° 119), p. 52-53. URL : <https://www.cairn.info/revue-actualite-et-dossier-en-sante-publique-2022-3-page-52.htm>
17. Preventica, « l'AFSSAPS devient officiellement l'ANSM », consulté sur : <https://www.preventica.com/actu-enbref-afssaps-devient-ansm-3140512.php>
18. DUPRAT Jean-Pierre, « Chapitre 11. Les comités d'éthique de la recherche : l'exemple français des comités de protection des personnes », *Journal International de Bioéthique*, 2012/2 (Vol.

- 23), p. 117-129. DOI : 10.3917/jib.232.0117. URL : <https://www.cairn.info/revue-journal-international-de-bioethique-2012-2-page-117.htm>
19. MEUNIER Jean-Pierre, SIBEONI Jordan, « Quel cadre réglementaire en France pour réaliser une recherche qualitative ? », *Hegel*, 2020/1 (N° 1), p. 58-63. DOI : 10.3917/heg.101.0058. URL : <https://www.cairn.info/revue-hegel-2020-1-page-58.htm>
20. DUPONT Mélanie, « 31. La recherche impliquant la personne humaine et les comités de protection des personnes », dans : *Droit à l'usage des psychologues. En 50 notions, sous la direction de DUPONT Mélanie*. Paris, Dunod, « Les Ateliers du praticien », 2019, p. 265-269. URL : <https://www.cairn.info/droit-a-l-usage-des-psychologues--9782100776214-page-265.htm>
21. DAUTIEU Thomas, « La Commission nationale de l'informatique et des libertés, régulateur des données de santé », *Les Tribunes de la santé*, 2018/1 (N° 58), p. 47-52. DOI : 10.3917/seve1.058.0047. URL : <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante-2018-1-page-47.htm>
22. Ministère de la Santé et de la Prévention, « F.A.Q, RGPD », consulté sur : <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/recherche-impliquant-la-personne-humaine/foire-aux-questions/article/rgpd>
23. JOLY Pierre-Benoît, « Science réglementaire : une internationalisation divergente ? L'évaluation des biotechnologies aux États-Unis et en Europe », *Revue française de sociologie*, 2016/3 (Vol. 57), p. 443-472. DOI : 10.3917/rfs.573.0443. URL : <https://www.cairn.info/revue-francaise-de-sociologie-2016-3-page-443.htm>
24. ClinicalTrials.gov, « Trends, Charts and Maps », consulté sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends#MapOfStudies>
25. MORENAS Jacques, « Une police internationale des médicaments », *Les Tribunes de la santé*, 2007/4 (n° 17), p. 47-53. DOI : 10.3917/seve.017.0047. URL : <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante1-2007-4-page-47.htm>
26. Agence du numérique en santé, « Mise en œuvre d'une base nationale des essais cliniques », consulté sur : <https://esante.gouv.fr/espace-presse/mise-en-oeuvre-dune-base-nationale-des-essais-cliniques>
27. Feehan AK, Garcia-Diaz J. Investigator Responsibilities in Clinical Research. *Ochsner J*. 2020 Spring;20(1):44-49. doi: 10.31486/toj.19.0085. PMID: 32284682; PMCID: PMC7122254.
28. ACRP, "The Clinical Research Investigator : Claryfing the Misconceptions", consulté sur : <https://www.acrpnnet.org/2022/02/15/the-clinical-research-investigator-clarifying-the-misconceptions/>

29. FDA, "CFR – Code of Federal Regulations Title 21", consulté sur :
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.3>
30. Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II, « Acteurs de la recherche », consulté sur : <https://www.cpp-sudmed2.fr/Acteurs-de-la-recherche#art583>
31. Shayne C. Gad, Contract Research Organizations, Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, 2023, ISBN 9780128012383, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00830-7>.
32. Clinical Trials.gov, « Lean About Clinical Studies », consulté sur :
<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#wrapper>
33. Vial, "What is a CRO", consulté sur : https://vial.com/blog/articles/what-is-a-cro/&https://vial.com/blog/articles/what-is-a-cro/?utm_source=organic
34. The Clinical Research Associate Solution, "What is a Clinical Research Associate (CRA)", consulté sur : <https://www.thecrasolution.com/blog/2016/what-you-need-to-know-about-the-new-ftc-regulations-w154p>
35. DIEBOLT Vincent, MISSE Christophe, « Les fondamentaux de la recherche clinique », dans : , *Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital. Enjeux, réglementation, organisation et financement, sous la direction de DIEBOLT Vincent, MISSE Christophe. Paris, Dunod, « Santé Social », 2014, p. 15-54. URL : <https://www.cairn.info/comprendre-la-recherche-clinique-et-l-innovation--9782100713066-page-15.htm>*
36. Jung SY, Kang JW, Kim TH. Monitoring in clinical trials of complementary and alternative medicine. *Integr Med Res.* 2021 Jun;10(2):100666. doi: 10.1016/j.imr.2020.100666. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32989415; PMCID: PMC7510525.
37. 21 CFR part 312, "Code of Federal Regulations", consulté sur : <https://www.ecfr.gov/>
38. E6(R2) Good Clinical Practice : Integrated Addendum to ICH E6(R1), consulté sur :
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>
39. RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, EMA, consulté sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
40. Ligne directrice : bonnes pratiques cliniques – addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2), ICHGCP, consulté sur : [https://ichgcp.net/storage/pdf/ICH-GCP-E6-Add-\(R2\).fr.pdf](https://ichgcp.net/storage/pdf/ICH-GCP-E6-Add-(R2).fr.pdf)

41. Brenda Wright, Chapter 16 - Monitoring, Close-Out Visits, and Archiving, Editor(s): Delva Shamley, Brenda Wright, *A Comprehensive and Practical Guide to Clinical Trials*, Academic Press, 2017, Pages 175-179, ISBN 9780128047293, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804729-3.00016-X>.
42. Mantena S, Keshavjee S. Strengthening healthcare delivery with remote patient monitoring in the time of COVID-19. *BMJ Health Care Inform*. 2021 Jul;28(1):e100302. doi: 10.1136/bmjhci-2020-100302. PMID: 34289962; PMCID: PMC8300556.
43. Malasinghe, Lakmini & Ramzan, Naeem & Dahal, Keshav. (2019). Remote patient monitoring: a comprehensive study. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*. 10. 10.1007/s12652-017-0598-x.
44. Allucent, "Understanding 3 types clinical trial monitoring", consulté sur : <https://www.allucent.com/resources/blog/understanding-3-types-clinical-trial-monitoring>
45. IQVIA, "The next wave of centralized monitoring", consulté sur : <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-next-wave-of-centralized-monitoring.pdf>
46. JMP Statistical Discovery, "Risk-Based monitoring in clinical trials", consulté sur : https://www.jmp.com/en_in/software/clinical-data-analysis-software/risk-based-monitoring.html
47. Dimitris K. Agrafiotis, Victor S. Lobanov, Michael A. Farnum, Eric Yang, Joseph Ciervo, Michael Walega, Adam Baumgart, Aaron J. Mackey, *Risk-based Monitoring of Clinical Trials: An Integrative Approach*, *Clinical Therapeutics*, Volume 40, Issue 7, 2018, Pages 1204-1212, ISSN 0149-2918, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.020>.
48. Stansbury, N., Barnes, B., Adams, A. et al. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Increased Adoption Throughout 2020. *Ther Innov Regul Sci* **56**, 415–422 (2022). <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00387-z>
49. Limaye N, Jaguste V. Risk-Based Monitoring (RBM) Implementation: Challenges and Potential Solutions. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2019;53(2):183-189. doi:10.1177/2168479018769284
50. Transcelerate, "Transcelerate Biopharma presents Risk Based Monitoring Initiative to CTTI Members", consulté sur: <https://ctti-clinicaltrials.org/transcelerate-biopharma-presents-risk-based-monitoring-initiative-to-ctti-members/>
51. Stansbury N, Barnes B, Adams A, Berlien R, Branco D, Brown D, Butler P, Garson L, Jendrasek D, Manasco G, Ramirez N, Sanjuan N, Worman G, Adelfio A. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Increased Adoption Throughout 2020. *Ther Innov Regul Sci*. 2022 May;56(3):415-422. doi: 10.1007/s43441-022-00387-z. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35235192; PMCID: PMC8889871.

52. *Food and Drug Act, « Oversight of Clinical Investigations – A Risk Based Approach to Monitoring », consulté sur <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring>*

Le monitoring : Quels sont les impacts et challenges du Risk Based Monitoring dans le milieu de la Recherche Clinique ?

Le Risk Based Monitoring (RBM) est une approche évolutive de monitoring des essais cliniques qui cible les aspects les plus critiques et à haut risque. Cette méthode vise à optimiser l'efficacité, la qualité et la une diminution des coûts engendrés par le monitoring.

Ce mémoire explore les impacts du RBM, soulignant ses avantages en termes de réduction de coûts et d'amélioration de la qualité des données générées. Il met également en évidence les challenges associés à la mise en œuvre du RBM, notamment les changements organisationnels nécessaires et les considérations en termes de ressources humaines et financière.

En surmontant ces challenges, le RBM offre de nouvelles perspectives d'avenir pour les essais cliniques en permettant une utilisation plus efficace des ressources et le gain de temps

Mots-Clés : Risk Based Monitoring, Impacts, Challenges, Coûts, Qualité des Données, Ressources

Monitoring: What are the impacts and challenges of Risk Based Monitoring in the Clinical Research environment?

Risk Based Monitoring (RBM) is an evolving approach to clinical trial monitoring that targets the most critical, high-risk aspects. This method aims to optimize the efficiency, quality and cost effectiveness of monitoring.

This thesis explores the impact of RBM, highlighting its advantages in terms of cost reduction and the improvement of data quality. It also highlights the challenges associated with implementing RBM, including the organizational changes required, and human and financial resource considerations.

By overcoming these challenges, RBM offers new prospects for clinical trials, enabling more efficient use of resources and saving time.

Keywords: Risk Based Monitoring, Impacts, Challenges, Costs, Data Quality, Resources