

Position Paper sur le remote monitoring (rSDV)

Glossaire

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
AE	Adverse Event
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form
DPO	Data Protection Officer
eCRF	electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EMR	Electronic Medical Record
HDS	Hébergement Données de Santé
ICF	Informed Consent Form
IP	Investigational Product
MR	Méthodologies de Référence
RBM	Risk Based Monitoring
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
rSDV	remote Source Data Verification
SAE	Serious Adverse Event
SDR	Source Data Review
SDV	Source Data Verification
VPN	Virtual Private Network

Chapitre 1 – Grands principes

Depuis le début de la crise sanitaire, les conditions d'accès sur les sites d'investigation ont fortement impacté les études cliniques. Il est donc nécessaire de mettre en place des moyens pour assurer la continuité des études et des soins, la sécurité des patients, ainsi que la qualité des données collectées tout en respectant la réglementation.

Le monitoring à distance (ou remote Source Data Verification - rSDV) est un des moyens, et est à ce jour autorisé par l'EMA¹ sous certaines conditions. Cette autorisation est limitée dans le temps (durant la crise sanitaire actuelle) et à certaines études (« *Remote SDV may be considered only during the public health crisis for trials involving COVID-19 treatment or prevention or in the final data cleaning steps before database lock in pivotal trials investigating serious or life-threatening conditions with no satisfactory treatment option*»). Des pays comme la Roumanie, les Pays-Bas et la Suisse ont pris position sur la réalisation de rSDV dans ce cadre d'application.

Le rSDV doit être considéré comme une modalité du monitoring basé sur le risque (Risk Based Monitoring – RBM) et envisagé comme un outil supplémentaire. Le rSDV ne doit pas remplacer l'intégralité des visites de monitoring sur site. Cette solution doit tenir compte des contraintes de chaque

1

GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC

site (présence de dossiers sources au format papier, dossier médical électronique) et ne doit pas être une surcharge d'activité pour le site.

A ce jour, les méthodologies de référence de la CNIL (MR-001², MR-003³) précisent que l'accès aux données nominatives est autorisé à certaines personnes, lors de visites ou de contrôles au sein des centres investigateurs et doit être réalisé sous la direction et la surveillance d'un professionnel intervenant dans la recherche. Le principe du rSDV nécessite de revoir cette notion pour envisager que le contrôle puisse se faire à distance sous certaines conditions, incluant

- L'utilisation de technologies conformes aux réglementations et mises en place de mesures techniques et organisationnelles afin d'assurer la protection et la confidentialité des données (notamment selon l'ISO 27001 et le RGPD).
- L'autorisation de l'investigateur principal du site et de son DPO
- Une information précisant que le monitoring pourra être réalisé à distance sans toutefois spécifier les solutions techniques utilisées, qui peuvent être dépendantes des sites. Au sens du RGPD, il n'y aura pas lieu de faire un consentement spécifique, les mentions des notes d'informations étant déjà suffisantes et le patient ayant déjà approuvé le monitoring de ses données.
- La signature par l'ARC d'un accord de confidentialité spécifique au contrôle des données sources à distance.
- La limitation à certaines données tel que décrit au chapitre « Données concernées » de ce document.

S'agissant d'une modalité du RBM, le rSDV doit pouvoir être poursuivi à l'issue de la crise sanitaire et étendu à l'ensemble des études interventionnelles ou non interventionnelles. Hors période COVID, les avantages identifiés de cette solution sont :

- Focalisation des visites de monitoring sur site sur les données critiques ne pouvant être vérifiées à distance
- Possibilité de réaliser des rSDV plus fréquentes afin d'assurer une meilleure qualité des données et identifier d'éventuelles déviations plus rapidement, et donc permettre si nécessaire la mise en place rapide d'actions sur site pour assurer la sécurité des patients (safety)

Ces nouvelles modalités soulèvent d'autres interrogations qu'il va falloir prendre en compte à l'avenir dans la conduite des études, notamment la réalisation de consultations à distance ainsi que le consentement électronique.

² Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016

³ Délibération n° 2018-154 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative au traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée (MR-003) et abrogeant la délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016

Chapitre 2 - Données sources

Le rSDV permet un accès plus rapide aux données. La sécurité du patient étant au cœur des essais cliniques, il est donc essentiel de pouvoir avoir recours à certaines données du patient dans un laps de temps assez rapide pour faire un suivi rapproché du patient en termes de safety.

Données à privilégier pour le rSDV

Les données à monitorer à distance pour assurer la sécurité du patient devraient être les suivantes:

- Informed Consent Form (ICF) : le site devra scanner les ICF et les rajouter dans l'Electronic Medical Record (EMR), pour s'assurer que le patient à monitorer est bien inclus et a bien accepté de participer à la recherche
- Critères d'éligibilité : pour s'assurer que ceux-ci ont été respectés au moment de l'inclusion
- Serious Adverse Events (SAE) et Adverse Events (AE)
- Critères de jugement principaux (primary efficacy data).

Pour définir les variables concernées par le rSDV, il sera nécessaire de prendre en compte les plans de monitoring du promoteur (important safety data defined per protocol et le risk based monitoring plan), ainsi que les caractéristiques de la dispensation des traitements.

Données à contrôler sur site :

Bien que le rSDV soit indispensable pour assurer la sécurité du patient, il ne remplace pas le monitoring sur site. Certaines données vérifiées en rSDV devront donc faire l'objet d'une seconde vérification sur site, à savoir :

- IP dosing, conditions de préparation et d'administration l'IP (IV), revue du classeur investigateur
- Revoir l'ICF
- Suivi des SAE (follow up) identifiés durant le rSDV
- Critères de jugement principaux si un problème a été identifié lors du remote SDV

Le support de l'ARC de l'équipe projet/ promoteur est requis pour définir/valider la liste des données à revoir.

Le RBM plan doit définir le pourcentage de SDR (source data review) et le pourcentage de SDV (source data verification).

Chapitre 3 – Sécurité des données

L'accès à distance aux documents patients (papiers/électroniques) n'est actuellement pas autorisé dans le cadre de la méthodologie de référence de la CNIL MR-001 alors que :

- La saisie des données de santé dans un eCRF est autorisée
- L'accès aux données à distance par un expert indépendant, dans le cadre de publication des résultats est autorisé par la MR-001, sachant que ces données ne sont pas pseudonymisées
- Des exigences sont définies pour la mise en place d'un système de management de la sécurité de l'information dans la norme ISO 27001.
- Un code de conduite (code of conduct) est actuellement en cours de rédaction et de révision par la CNIL. Ce code définit, entre autres, les normes minimales à respecter pour assurer la sécurité des données tout au long de leur traitement, selon les différentes modalités définies dans la méthodologie de l'étude/essai
- La téléconsultation est une technologie acceptée par les Autorités, notamment par l'ANSM⁴

⁴ ANSM. COVID- 19 - Essais cliniques en cours – FAQ du 20 mai 2020 ([https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0)) consulté le 18/11/2020

Le remote monitoring obéit aux règles définies dans les différents documents ci-dessus si les points suivants sont respectés :

- Rédaction d'une procédure de remote monitoring avec chaque centre investigateur, définissant notamment les conditions d'accès et de sécurité des documents qui seront partagés ainsi que la liste des données/documents et la liste des patients qui feront l'objet du remote monitoring. Cette procédure devra être validée par le responsable de traitement, par le DPO du centre investigateur et par l'investigateur principal (PI) du centre
- Rédaction d'un compte-rendu de monitoring récapitulant la liste des patients monitorés et celle des documents consultés. Ce document devra être signé des deux parties (ARC et hôpital : signature électronique)
- Partage des documents patients via une plateforme sécurisée, sachant que le poste informatique de l'ARC doit être considéré et géré comme un poste informatique de l'établissement hospitalier: la gestion des parcs informatiques hospitaliers est en effet très sécurisé puisqu'ils doivent répondre à la norme ISO 27001. L'établissement hospitalier devra donc s'assurer que le poste de l'ARC répond bien aux normes informatiques de l'hôpital. Parmi ces normes, nous pouvons citer les principaux prérequis :
 - Accès VPN, algorithmes de chiffrement
 - Limité aux seules personnes autorisées : les droits d'accès devront être formalisés avec l'établissement hospitalier et l'investigateur en charge de l'étude/essai au sein de l'établissement
 - Limité dans le temps : temps strictement nécessaire à la consultation des documents et suppression des données de la plateforme après ce temps
 - Limité aux seuls documents médicaux concernés et uniquement pour les patients ayant donné leur consentement de participation à l'étude et ayant été informés du remote monitoring
 - Double authentification des utilisateurs avec identifiant personnel et mot de passe individuel
 - Audit-trail intégré au système. Le centre investigateur devra vérifier cet audit-trail
 - Ne pas permettre l'exportation/enregistrement/copie d'écran des documents partagés : seule une consultation des documents (lecture seule) doit être autorisée
 - Les canaux informatiques et les personnes se connectant à chaque bout du canal VPN ne doivent pas être situés hors Europe (la Grande-Bretagne étant exclue également)
- La solution technique utilisée est sous la responsabilité de l'établissement de santé. Le Promoteur, en tant que Responsable de traitement des données dans le cadre d'une étude clinique, devra s'assurer que les bonnes pratiques sont adoptées par l'établissement de santé. L'hôpital est en effet un sous-traitant du responsable de traitement mais la gestion du parc informatique de l'hôpital est sous la responsabilité de l'hôpital (qui est alors le RT pour son sous-traitant informatique). La gestion des sous-traitants devra suivre les règles édictées dans le Code of Conduct actuellement en cours de rédaction et d'approbation par les Autorités de Contrôle Européennes.
- Faire signer un accord de confidentialité spécifique au remote monitoring aux ARCs en charge de la consultation à distance des documents (l'ARC doit assurer qu'aucune personne tierce ne pourra accéder aux documents partagés. Ex : Pas de vue « over-the-shoulder », pas de connexion dans un café ou autre espace public, etc...)
- Informer les patients de ce mode de contrôle des données. L'information des patients devra être documentée dans leur dossier médical
- Seules certaines catégories de données sont vérifiées en remote monitoring (Cf chapitre 2).
- Ne pas autoriser un accès direct (même en VPN) au système informatique de l'hôpital car beaucoup d'établissements hospitaliers ne peuvent actuellement pas donner un accès aux seules données médicales des seuls patients inclus dans l'étude/essai. Cela constituerait donc une violation de données car il y a la possibilité d'accéder aux dossiers médicaux des personnes non incluses ou n'ayant pas encore donné leur consentement signé.

L'envoi de copies des dossiers médicaux, même pseudonymisés, n'est pas autorisé en France (Cf document ANSM⁴) et le partage vidéo est considéré comme chronophage donc non préconisé non plus. Or les sites investigateurs sont les plus à même d'estimer si un partage vidéo serait possible ou non : il est en effet tout à fait possible de libérer du temps pour ce faire, comme pour une visite sur site qui

mobilise également le personnel hospitalier. Par ailleurs le partage vidéo fait partie des systèmes de remote monitoring préconisés par l'EMA⁵.

Par ailleurs, le fait que les documents téléchargés sur une plateforme sécurisée (certifiée HDS et ISO 27001 compliant) comportent des données nominatives ne peut être considéré comme un frein au remote monitoring car les ARC ont accès à ces mêmes données lors d'une visite sur site.

Conclusion

En février 2021, la Commission Européenne a mis à jour ses recommandations concernant la gestion des essais cliniques durant la période de pandémie COVID⁶. Elle limite toujours le contrôle des données sources à distance à la période de pandémie, conformément aux recommandations nationales, et pour certains types d'essais.

Tenant compte de l'expérience acquise lors de la crise sanitaire, il nous apparaît utile de développer à l'avenir le rSDV et de ne pas le limiter à la période COVID. Cela nécessitera sans doute un travail plus large notamment sur la mise à jour des méthodologies de référence avec la CNIL. Par ailleurs, la question du rSDV est également liée à d'autres pratiques qui se développeront comme le consentement électronique (eConsent).

Ce document a été rédigé par les membres du Groupe de travail CNIL – RGPD de l'AFCROs, en partenariat avec d'autres membres et groupes de travail de l'AFCROs.

⁵ EMA. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC - Version 3 - 28/04/2020

⁶ EMA GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC – Version 4 – 04/02/2021