

Université de Lille

Faculté D'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé

Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique

Option Recherche Clinique

Mémoire de fin d'étude de la 2ème année de Master

Année universitaire 2020-2021

LE MONITORING DES ESSAIS CLINIQUES EN TEMPS DE CRISE SANITAIRE : LE REMOTE MONITORING, MONITORING IDÉAL ?

Sous la direction de : Mr Alexandre WALLARD

Date de la soutenance : le 01 Juillet 2021

Composition du jury :

- Président du jury : Monsieur Julien DE JONCKHEERE
- 2ème membre du jury : Monsieur Alexandre WALLARD
- 3ème membre du jury : Madame Juliette BLONDIAU

Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé - ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

REMERCIEMENTS

Avant tout, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.

Dans un premier temps, je voudrais remercier Monsieur Alexandre Wallard, d'avoir accepté d'être mon directeur de mémoire, pour ses conseils et sa disponibilité.

Je remercie également Madame Juliette Blondiau, qui m'a encadrée pendant mon stage à Oncovet Clinical Research, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour tous ses conseils afin de réaliser mon propre remote monitoring.

Je remercie également l'équipe pédagogique du Master de Recherche Clinique pour la richesse et la qualité de leur enseignement.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire :

- Madame Delphine Benaitreau, pour m'avoir accordé un entretien et avoir répondu à mes questions sur l'outil de remote monitoring français.
- Mes camarades, sans qui cette année de Master 2 aurait été plus compliquée.
- Ma famille, pour leur soutien, leurs encouragements et leur relecture.
- Hugo, pour ta patience, tes conseils, tes relectures et toute ton aide.

GLOSSAIRE

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : Agence Française des médicaments et produits de santé ayant pour mission d'évaluer leurs risques sanitaires pour l'être humain.

Attaché(e) de Recherche Clinique (ARC) investigateur : Personne qui assiste le médecin investigateur dans le déroulement de l'essai dans le site.

ARC moniteur : Personne mandatée par le promoteur d'un essai clinique afin d'effectuer le suivi et les contrôles qualité des données de l'étude. Il est l'interface entre le promoteur et l'investigateur.

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : Ce sont l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer la qualité des essais et l'authenticité de leurs données d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part.

Case Report Form (CRF) ou cahier d'observation : Document destiné à recueillir au fur et à mesure de l'essai, pour chaque sujet, les informations définies par le protocole.

Contract Research Organization (CRO) ou organisme prestataire de service : Prestataire de service mandaté par le promoteur, afin de mener à bien, à sa place, la recherche biomédicale, d'en contrôler la qualité et d'en analyser les résultats.

Déviations : Tout événement survenu pendant l'étude qui n'est pas conforme à ce qui est prévu dans le protocole.

Données sources : Données extraites de documents originaux ou copies authentifiées provenant des activités menées dans le cadre de la recherche clinique.

eCRF : Version électronique du CRF dans laquelle les données sources sont implémentées directement.

Événement Indésirable : Tout événement nocif survenant chez une personne se prêtant à une recherche biomédicale qu'il soit lié ou non à la recherche ou au produit expérimental.

Événement indésirable grave (EIG) : Tout événement mettant en jeu le pronostic vital, provoquant une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, provoquant une incapacité ou un handicap important ou durable, entraînant la mort ou toute anomalie ou malformation congénitale apparue durant la période de l'essai qu'il soit lié au produit expérimental et/ou à l'étude ou non.

European Medicines Agency (EMA) ou Agence Européenne des médicaments : Agence Européenne qui évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments.

Food and Drug Administration (FDA) : Agence Américaine des denrées alimentaires et des médicaments, responsable, entre autres, de la pharmacovigilance.

Investigateur : Personne qui dirige et surveille la conduite de l'essai clinique sur son site.

Promoteur : Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que le financement de la recherche est prévu.

Query : Demande d'information réalisée par l'ARC moniteur ou automatique, émanant directement du CRF.

LISTE DES ACRONYMES

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché(e) de Recherche Clinique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CERES	Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COVID	COronaVirus Disease
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organization
CTMS	Clinical Trial Management System
eCRF	Electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
EI	Effet Indésirable
EIG	Effet Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament
EMR	Etat Membre de Référence
eTMF	Electronic Trial Master File
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
HDS	Hébergement de Données de Santé

ICC	Investigator Cloud Case
ICH	International Conference on Harmonization
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IWRS	Interactive Web Response System
MR	Méthodologie de Référence
PAES	Post-Autorisation Efficacy Study
PASS	Post-Autorisation Safety Study
RBM	Risk-Based Monitoring
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
rSDV	Remote Source Data Verification
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SOP	Standard Operating Procedure
TEC	Technicien(ne) d'Etudes Cliniques
TTC	Toutes Taxes Comprises
UE	Union Européenne

SOMMAIRE

I. Table des matières

REMERCIEMENTS	1
GLOSSAIRE.....	2
LISTE DES ACRONYMES	4
SOMMAIRE.....	6
I. TABLE DES MATIERES.....	6
TABLE DES FIGURES	8
INTRODUCTION	10
PARTIE THÉORIQUE.....	12
II. LA RECHERCHE CLINIQUE.....	12
1. DEFINITION DE LA RECHERCHE CLINIQUE.....	12
a) <i>Histoire de la recherche clinique</i>	12
b) <i>Les objectifs et le processus de la recherche clinique</i>	14
i. Les études impliquant la personne humaine	14
ii.a Les études interventionnelles.....	14
ii.b Les études non interventionnelles.....	15
ii. Les études n'impliquant pas la personne humaine	16
c) <i>Les phases d'une étude clinique</i>	17
i. Phase I.....	18
ii. Phase II.....	19
iii. Phase III.....	19
iv. Autorisation de Mise sur le Marché.....	20
v. Phase IV.....	22
d) <i>Budget d'une étude</i>	23
i. Coûts globaux d'un essai clinique	23
ii. Coûts du recrutement de patients	25
iii. Coûts du personnel.....	26
iv. Coûts des sites	26
v. Coûts du data management.....	27
vi. Coûts du monitoring.....	27
2. LES ACTEURS DE LA RECHERCHE CLINIQUE	28
a) <i>Autorités compétentes</i>	28
i. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.....	28
ii. Agence Européenne du Médicament.....	29
iii. Food and Drug Administration	29
iv. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.....	30
v. Comité de protection des personnes	32
b) <i>Promoteur</i>	33
c) <i>Investigateur</i>	35
d) <i>Participant à la recherche</i>	36
e) <i>Contract Research Organization</i>	37
III. LE MONITORING	38
1. DEFINITION	38
2. REGLEMENTATION	44
3. LES DIFFERENTS TYPES DE MONITORING.....	45

a) <i>Le monitoring sur site</i>	45
b) <i>Le Risk-Based-Monitoring</i>	47
c) <i>Centralisé</i>	48
d) <i>Le remote monitoring</i>	49
i. Définition	49
ii. Recommandations des autorités.....	50
ii.a Française.....	51
ii.b Européenne	52
ii.c Américaine.....	54
ii.d La CNIL	56
iii. Outils utilisés	58
IV. PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES	62
METHODOLOGIE EXPERIMENTALE	64
I. POPULATION	64
II. VARIABLES	65
III. OUTILS ET MATERIEL	65
IV. PROCEDURE	66
RÉSULTATS	67
I. COMPARAISON DE LA REPRESENTATION DU REMOTE MONITORING ENTRE LA PROMOTION ET L'INVESTIGATION	67
I. L'EFFET DU REMOTE MONITORING SUR LE BUDGET D'UNE ETUDE	68
II. L'EFFET DU REMOTE MONITORING SUR LA RAPIDITE DE CORRECTION DES QUERIES	69
III. L'EFFET DU REMOTE MONITORING SUR LE NOMBRE DE QUERIES	70
IV. L'EFFET DU REMOTE MONITORING SUR LA COLLABORATION ENTRE LE PROMOTEUR ET L'INVESTIGATEUR	71
1. LE TYPE DE COLLABORATION MIS EN PLACE AVEC LE CENTRE	71
2. LA COMPREHENSION DES ATTENTES DU PROMOTEUR PAR LE CENTRE INVESTIGATEUR	72
3. LA COLLABORATION ENTRE LE CENTRE INVESTIGATEUR ET PROMOTEUR.....	73
4. LA RELATION ENTRE LE PROMOTEUR ET L'INVESTIGATEUR	74
V. L'EFFET DU REMOTE MONITORING SUR LA SECURITE DES PARTICIPANTS	75
VI. L'EFFET DU REMOTE MONITORING SUR LA SECURITE DES DONNEES	76
DISCUSSION	78
1. LOI A MODIFIER AFIN DE PERMETTRE CE RSDV GRACE AUX OUTILS DEVELOPPES	84
2. INSTAURER LE CHANGEMENT DANS LES ENTREPRISES DE RECHERCHE CLINIQUE	84
3. OUTILS ET METHODES A METTRE EN PLACE	85
4. CREATION DE SALLES DE MONITORING INDIVIDUELLES	85
5. FORMATION DES EQUIPES	85
6. ACCOMPAGNER LES INVESTIGATEURS.....	86
7. ETUDES TESTS.....	86
8. RETOURS SUR LES PRATIQUES	86
9. UTILISATION POUR TOUTES LES ETUDES	87
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE	89
ANNEXES	98

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Démarches réglementaires en fonction du projet. [15]	16
Figure 2 : Les phases de la recherche clinique. [16].....	17
Figure 3 : Coûts des phases de l'essai clinique (en millions de dollars) en fonction de la phase et de l'aire thérapeutique. [32].....	25
Figure 4 : Stratégies de monitoring découlant du RBM.	48
Figure 5 : Fonctionnement de l'ICC. [106]	61
Figure 6 : Diagramme en secteurs de "Dans quel type d'entreprise travaillez-vous ?"	64
Figure 7 : Diagramme en secteurs de "Quel métier faites-vous ?"	64
Figure 8 : Diagramme en secteurs de "Avez-vous déjà pratiqué du remote monitoring ?"	67
Figure 9 : Diagramme en secteurs de "Est-ce que vos données ont déjà été vérifiées par remote monitoring ?"	67
Figure 10 : Nuages de mots des avantages du remote monitoring selon les participants (investigateurs à gauche et promoteurs à droite).....	67
Figure 11 : Nuages de mots des inconvénients du remote monitoring selon les participants (investigateurs à gauche et promoteurs à droite).....	68
Figure 12 : Diagramme en barres de "Les coûts liés au monitoring diminuent grâce à l'utilisation du remote monitoring, comparé au monitoring sur site". (Promoteurs)	69
Figure 13 : Diagramme en barres de "Les erreurs rapidement identifiées sont rapidement corrigées et même évitées lors des prochaines saisies." (Investigateurs)	69
Figure 14 : Diagramme en barres de "Les erreurs rapidement identifiées sont rapidement corrigées et même évitées lors des prochaines saisies." (Promoteurs).....	70
Figure 15 : Diagramme en barres de "Le nombre de queries augmente avec le remote monitoring." (Investigateurs)	71
Figure 16 : Diagramme en barres de "Le nombre de queries augmente avec le remote monitoring." (Promoteurs).....	71
Figure 17 : Diagramme en barre de "Vous savez quel type de collaboration sera mis en place avec chaque centre au vu du rythme de saisie des données et de leur exactitude." (Promoteurs).....	72
Figure 18 : Diagramme en barres de "Le centre comprend mieux vos attentes et la collaboration est améliorée." (Promoteurs).....	73

Figure 19 : Diagramme en barres de "La collaboration entre le centre investigateur et le promoteur est simplifiée." (Investigateurs)	73
Figure 20 : Diagramme en barres de "La collaboration entre le centre investigateur et le promoteur est simplifiée." (Promoteurs).....	74
Figure 21 : Diagramme en barres de "La relation entre le promoteur et l'investigateur est approfondie grâce à une prise de contact plus régulière." (Investigateurs)	75
Figure 22 : Diagramme en barres de "La relation entre le promoteur et l'investigateur est approfondie grâce à une prise de contact plus régulière." (Promoteurs)	75
Figure 23 : Diagramme en secteurs de "Pensez-vous que le remote monitoring a un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ?" (Investigateurs)	76
Figure 24 : Diagramme en secteurs de "Pensez-vous que le remote monitoring a un impact sur la qualité des données de la recherche ?" (Promoteurs).....	77
Figure 25 : Tableau du temps moyen observé pour la résolution des queries et entre la vérification des données et leur complétion selon le type de monitoring. [107]	80
Figure 26 : Actions à mettre en place pour instaurer le remote monitoring.....	87

INTRODUCTION

La recherche clinique est une activité essentielle et indispensable lors du développement d'un nouveau médicament, de nouvelles biotechnologies ou dispositif médical. En effet, elle permet une évaluation thérapeutique de l'efficacité du nouveau traitement afin d'obtenir ses mécanismes d'actions chez l'Homme.

Cependant, elle n'a cessé d'évoluer ces dernières années, menant à des protocoles de plus en plus complexes ainsi qu'une réglementation de plus en plus stricte.

Cette dernière impose aux entreprises de recherche d'assurer la protection des participants ainsi que la qualité et la fiabilité des résultats, ceci pouvant être vérifié par un monitoring, réalisé par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) moniteurs.

Grâce à l'utilisation des nouvelles technologies, les entreprises de recherche clinique ont pu développer de nouvelles manières de réaliser des monitorings.

Par conséquent, avec ces avancées technologiques, les pratiques en termes de monitoring sont modifiées. C'est pourquoi, depuis 2013, la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que l'Agence Européenne du Médicament (EMA pour European Medicines Agency) ont développé des lignes directrices sur des nouveaux types de monitoring : le monitoring basé sur le risque ainsi que le remote monitoring ou monitoring à distance. Malgré cela, le remote monitoring n'a pas été réellement développé dans les essais cliniques.

Ce n'est qu'en 2020, suite à une pandémie mondiale du virus de la COVID-19, que les entreprises de recherche clinique ont augmenté son utilisation.

Soutenue par les autorités de santé Européennes et Américaine, le remote monitoring est devenu la méthode de référence pour la conduite des essais cliniques lors de cette crise sanitaire.

Cependant, certains acteurs de la recherche clinique sont réticents à son implémentation. Effectivement, certains estiment qu'utiliser ce monitoring diminuerait les contacts entre les centres et le promoteur ainsi que la sécurité des données. Au contraire, certains trouvent ce monitoring supérieur aux autres puisqu'il permettrait d'économiser du temps et de l'argent par rapport à d'autres.

Au cours de ce mémoire, nous nous sommes donc intéressés au remote monitoring et à ses impacts sur les études cliniques et ses participants. Pour cela, une première partie théorique présentera la recherche clinique, le monitoring et les hypothèses de notre travail. Ensuite, nous discuterons dans une deuxième partie, la méthodologie de notre étude et dans une troisième partie de nos résultats. Enfin, nous aborderons en quatrième partie, la conclusion de ce travail ainsi que nos préconisations.

PARTIE THÉORIQUE

II. La recherche clinique

1. Définition de la recherche clinique

a) Histoire de la recherche clinique

La recherche clinique, étape essentielle dans l'évaluation des médicaments, est soumise à une méthodologie et à une réglementation précises.

Elle est, au sens de la loi Jardé qui l'encadre en France, une étude scientifique réalisée sur la personne humaine, malade ou saine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. [1][2] Ce sont des recherches prospectives, c'est-à-dire des études de phénomènes qui vont affecter un échantillon de population. On peut éventuellement comparer cet échantillon à un second, ce dernier étant sélectionné selon des critères différents ou exposé à d'autres conditions. [3]

La recherche clinique est un concept ancien. En effet, Avicenne, physicien et philosophe, a décrit dans son encyclopédie « *The Canon of Medicine* » ou « *Canon* » en l'an 1000, ce que l'on peut apparenter aux prémices des essais cliniques. Dans ce travail, il décrit sept règles pour l'expérimentation de nouveaux médicaments. [4]

Avec ces règles, il a évoqué pour la première fois les principes fondamentaux du processus d'un essai clinique qui sont encore utilisés aujourd'hui. [5] C'est pourquoi, on peut dire que, Avicenne est l'un des précurseurs de la recherche clinique.

Ce n'est pourtant que sept siècles plus tard que le premier essai clinique avec des groupes contrôles est mis en place grâce à James Lind. L'objectif de cet essai était de déterminer l'efficacité des agrumes contre le scorbut, une maladie due à une carence en vitamines C. C'est au fil des siècles et des essais que la méthode s'est perfectionnée avec l'utilisation d'un placebo (un médicament sans principe actif), de la randomisation (distribution aléatoire du traitement).

Cependant, les essais cliniques n'ont pas toujours été réalisés systématiquement, si bien que la recherche clinique a été au cœur de scandales de fraude scientifique. C'est lors de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle qu'aux États-Unis, la presse révéla certaines expériences réalisées. Des expérimentations étaient réalisées sur des prisonniers avec comme promesse la réduction de leur peine, des patients atteints de maladies

psychiatriques, des enfants orphelins et handicapés, ou encore, lors de la Seconde Guerre Mondiale, sur des milliers de détenus des camps de concentration. [6]

Un des plus gros scandales est l'étude Tuskegee. Une expérience qui a démarré en 1932 et achevée en 1972 sur des hommes noirs, pauvres et majoritairement analphabètes. Cette étude prétendait initialement étudier les effets de la syphilis sur les personnes infectées par cette maladie. À cette époque, on en savait peu sur cette maladie et les traitements disponibles étaient peu nombreux et peu efficaces. C'est pourquoi, le docteur Taliaferro Clark a décidé d'observer l'évolution de la maladie sur des individus infectés et non traités. Par conséquent, 399 hommes infectés et 240 sains ont été recrutés, ces derniers servant de groupe contrôle.

Mais cette étude comportait de nombreuses faiblesses. En premier lieu, les sujets ne connaissaient pas les détails de la recherche, ils n'étaient pas informés de ce qu'on allait étudier chez eux, ni à travers quelle méthode. Il n'y a donc pas eu de consentement éclairé. En second lieu, ces personnes n'ont pas reçu un diagnostic clair. Les personnes ont été motivées à participer uniquement parce qu'on leur a promis un traitement gratuit, des coûts de transports gratuits vers la clinique, de la nourriture et des frais d'obsèques pris en charge en cas de décès. Ils ont invité les sujets à tester un procédé avec le message « *Dernière opportunité pour un traitement spécial et gratuit* ». Ce traitement était en réalité des ponctions lombaires donc une prise d'échantillons à la place d'un traitement qui était promis. En troisième lieu, les médecins ont étudié les personnes sans donner aucun traitement. Ils ont laissé la maladie évoluer et ont observé ses effets sur l'organisme.

Le jour où l'étude s'est terminée, 28 sujets avaient succombé à la maladie, 100 autres avaient une faible qualité de vie à cause de complications, 40 épouses avaient été contaminées et 19 enfants étaient nés avec une syphilis congénitale.

Ce scandale et tant d'autres, ont engendré la rédaction de grands textes fondateurs sur les principes éthiques de la recherche. [7]

Le premier texte allant dans ce sens est le Code de Nuremberg, créé en 1947 lors du procès de Nuremberg. Il a pour but de décrire le consentement éclairé du sujet comme préalable absolu à la conduite de la recherche sur la personne humaine. [8] Ce code n'a, malheureusement, pas toujours été respecté, comme lors de l'étude Tuskegee décrite précédemment.

Un second texte a été écrit en 1964 : la Déclaration d'Helsinki. Elle a été révisée sept fois depuis 1964 et la version actuelle date de 2013. [9] Chaque paragraphe de la Déclaration doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents. Le but de la

Déclaration d'Helsinki est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche. [10] Depuis 2016, cette Déclaration est complétée par la Déclaration de Taipei sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques. [9] Elle est retrouvée de façon systématique en annexe des protocoles de recherche clinique.

Enfin, le troisième et quatrième textes sont les Déclarations de Tokyo en 1975, introduisant la notion de comité éthique, et de Manille en 1981.

Grâce à ces déclarations, un groupe d'experts a développé les premières Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) en 1987. Elles ont donné lieu à des directives qui ont permis aux États de fonder leurs lois respectives.

Depuis 1995, les *International Conference on Harmonization* (ICH) se tiennent tous les deux ans et permettent d'harmoniser les pratiques des États-Unis, du Japon et de l'Europe. [8]

b) Les objectifs et le processus de la recherche clinique

Réaliser un essai clinique a différents objectifs. Tout d'abord, cela va permettre une évaluation thérapeutique afin d'apporter la preuve scientifique de l'efficacité clinique des traitements. Puis, un essai donne la possibilité d'adopter un traitement sur la base de faits avérés, pas uniquement sur des raisonnements théoriques basés sur les mécanismes d'action des médicaments. En définitive, la confrontation à la réalité des hypothèses thérapeutiques est rendue possible.

Ces recherches peuvent impliquer ou non la personne humaine. Les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) peuvent être interventionnelles ou non interventionnelles. [11]

i. Les études impliquant la personne humaine

ii.a Les études interventionnelles

Les études interventionnelles sont des recherches impliquant une intervention non justifiée par la prise en charge habituelle de la personne. Elles se distinguent par deux types de recherches interventionnelles.

Celles comportant une intervention à risque pour le patient, c'est-à-dire portant sur des médicaments, des produits de santé ou des denrées alimentaires, ce sont les **RIPH1**.

Pour ce type de recherches, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de l'Autorité Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ainsi que l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP). [12]

D'autre part, il est obligatoire d'enregistrer l'essai sur la base *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database* (EudraCT) pour obtenir le numéro d'enregistrement nécessaire pour le dépôt d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et est recommandé d'enregistrer l'essai sur *clinicaltrials.gov* avant de débiter l'essai. Il faut également déclarer, auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), la création d'un fichier de collecte de données selon la Méthodologie de Référence (MR) MR-001, permettant des démarches simplifiées pour le traitement de données personnelles. Une assurance est obligatoire et il faut impérativement obtenir un consentement écrit de chaque participant après leur information.

Nous avons ensuite le second type d'études interventionnelles : les études à risques et contraintes minimales, ce sont les **RIPH2**. La liste des interventions est fixée par arrêté, l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique. Tout est similaire aux RIPH1, un avis favorable du CPP, une assurance et la déclaration auprès de la CNIL sont nécessaires sauf que l'ANSM doit uniquement être informée, son accord n'est pas obligatoire avant de démarrer l'étude. La MR-001 est aussi applicable pour les **RIPH2**. Le consentement de chaque participant après leur information est impératif.

ii.b Les études non interventionnelles

Ensuite, il existe les RIPH non interventionnelles, qui ne comportent aucun risque ni contrainte pour le participant. Tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle : les **RIPH3**. La stratégie médicale destinée aux personnes se prêtant à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante. Un avis favorable du CPP doit être obtenu et une information de l'ANSM doit être réalisée. La MR-003 est applicable pour le RIPH3 sauf en cas de consentement génétique, ce sera la MR-001. L'autorisation de la CNIL sera nécessaire pour la constitution du fichier de collecte de données.

Contrairement aux RIPH1 et RIPH2, aucune assurance n'est à souscrire pour ce type de recherche. Concernant le patient, il est nécessaire d'obtenir sa non-opposition après information. [8]

ii. Les études n'impliquant pas la personne humaine

Concernant les études n'impliquant pas la personne humaine, elles se basent cette fois sur les données de manière rétrospective. Ce type d'études ne comporte donc aucune interférence avec le malade. Selon le Code de la Santé Publique, ce sont des « recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel ». [13] C'est la méthodologie de référence MR-004 qui encadre les traitements de données personnelles. [14] Ces études sont possibles après avis du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CEREES). [8]

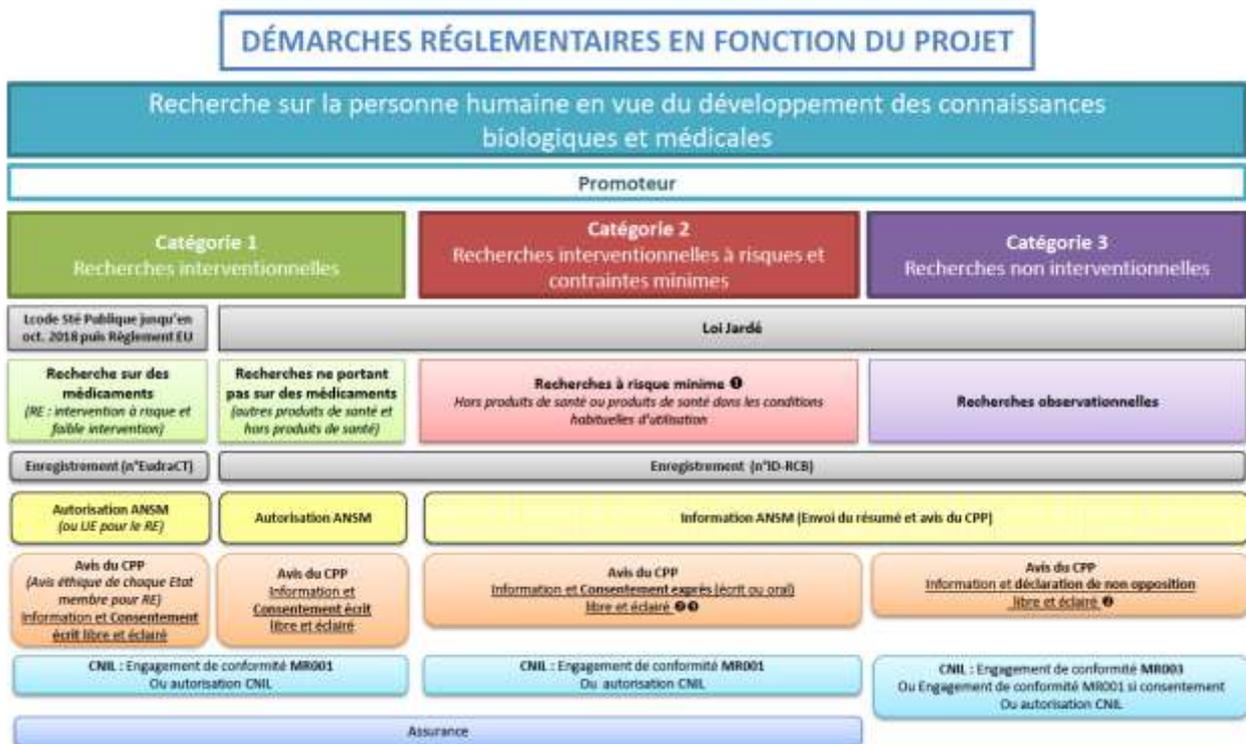


Figure 1 : Démarches réglementaires en fonction du projet. [15]

Un essai clinique est constitué de plusieurs phases, différentes dans leurs méthodes et leurs objectifs.

c) Les phases d'une étude clinique

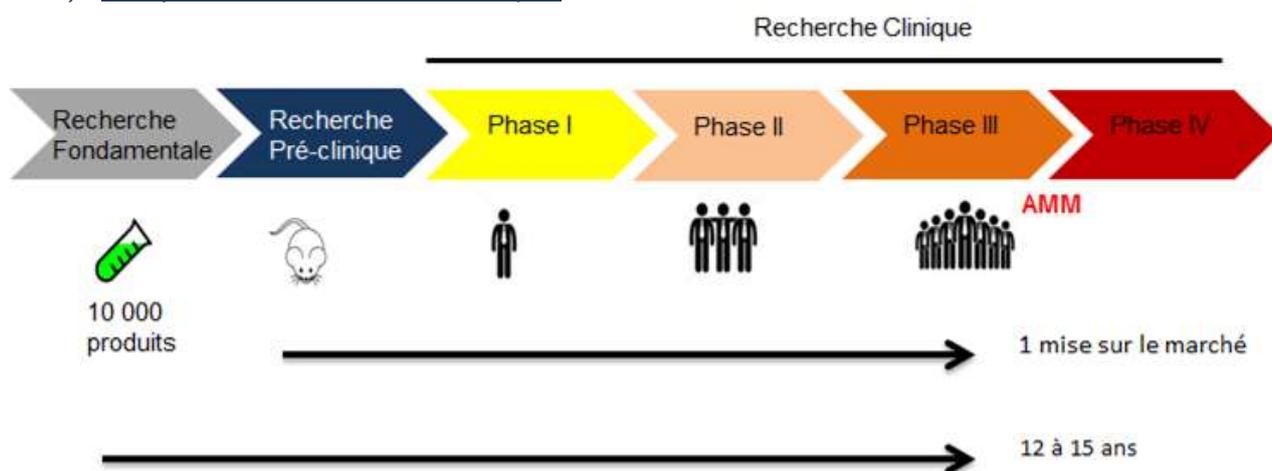


Figure 2 : Les phases de la recherche clinique. [16]

Sur le schéma, nous pouvons distinguer 4 phases différentes dans les essais cliniques. Celles-ci sont précédées par deux autres recherches : la recherche fondamentale et la recherche pré-clinique.

La recherche fondamentale permet d'améliorer les connaissances concernant les sciences de la vie et de la santé et la compréhension des phénomènes biologiques. Cette recherche va s'appuyer sur les connaissances qui sont actuellement disponibles et sur les observations des chercheurs. Ils vont formuler des questions et des hypothèses sur des domaines encore inconnus. Afin d'accepter ou d'infirmer leurs hypothèses, les chercheurs vont réaliser des expériences dont l'issue est incertaine. En effet, les résultats peuvent répondre à d'autres questions ou ils peuvent obtenir des phénomènes complètement inattendus. Cette recherche est réalisée en laboratoire sur des échantillons, cellules ou modèles animaux. [17]

Ensuite, vient la recherche pré-clinique. Elle permet d'acquérir les premières connaissances sur le comportement du médicament candidat pour la recherche clinique. Cette étape est indispensable avant de passer aux essais chez l'Homme.

À cette étape, un nombre important de molécules sont en expérimentation. [18] Ces expérimentations sont réalisées essentiellement chez les animaux, dans le respect de celui-ci, en accord avec la réglementation en vigueur sur leur hébergement et dans les cas d'absence de méthodes alternatives à utiliser en substitut de l'animal. C'est la règle des 3R pour « Réduire, Raffiner et Remplacer ».

Actuellement, des méthodes alternatives sont à l'étude comme des cultures de cellules humaines par exemple. [19]

Tout au long du développement pré-clinique, un grand nombre d'études est effectué afin de caractériser le médicament sur différents plans : pharmacologique, pharmacocinétique, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme, et toxicologique. Une autre partie du développement pré-clinique du médicament est appelée « évaluation du risque environnemental ». C'est une partie ayant pour but de mesurer l'impact du médicament et son AMM pour l'environnement. [18] L'évaluation se réalise en deux étapes : une évaluation de l'exposition, et, si nécessaire, une évaluation des effets. Elle considère les rejets du médicament liés à son utilisation, son stockage et son élimination. [20]

La recherche pré-clinique fait partie du dossier de demande d'AMM et doit donc respecter des normes internationales de qualité.

Grâce à chaque domaine évalué, nous avons les connaissances sur les organes cibles, les doses toxiques et l'activité du médicament dans l'organisme. [18] Nous pouvons donc déterminer les doses à administrer chez l'Homme lors des essais cliniques. Seulement un médicament sur dix candidats atteindra ce stade. [21]

i. Phase I

Les études de phase I sont les études consécutives à la recherche pré-clinique. Ce sont les premières études réalisées chez l'Homme et vont être, généralement, menées sur un petit groupe de volontaires sains c'est-à-dire non malades, de 20 à 80 participants. Il existe des exceptions pour lesquelles l'essai est réalisé sur des volontaires malades, lors d'études en oncologie et lors des essais contre le Sida. Les volontaires sont indemnisés pour le temps passé dans la clinique. [22]

Cette phase a deux objectifs principaux :

- Premièrement, déterminer la dose maximale tolérée et les potentiels effets indésirables, c'est-à-dire toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à la recherche liée à cette recherche.
- Deuxièmement, évaluer la toxicité immédiate. Nous allons observer ce que le corps va faire au médicament lors de son absorption, sa métabolisation et son excrétion.

Pour le premier objectif, la dose sera augmentée par palier tout au long de l'étude. La première dose testée est déterminée grâce aux études pré-cliniques. [11]

Cette phase dure en moyenne 1,3 années et la probabilité pour que le médicament candidat passe à la phase suivante est de 63 %. [21]

ii. Phase II

Une fois que la sécurité initiale du médicament a été confirmée en phase I, la phase II peut démarrer. Elle est réalisée sur un groupe plus large (20-300) de sujets volontaires malades. Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement. Les évaluations de l'innocuité du médicament réalisées lors de la phase I sont continuées lors de cette phase. Parfois, les études de phase II sont divisées en 2 phases : phase IIA et phase IIB.

La phase IIA est spécifiquement conçue pour l'évaluation des besoins en matière de dosage, c'est-à-dire quelle quantité doit être administrée tandis que la phase IIB étudie l'efficacité et les besoins en matière d'administration, c'est-à-dire comment le médicament va fonctionner à la ou les doses prescrite(s).

Certaines phases II sont conçues comme des essais cliniques randomisés où les patients sont divisés en groupes : médicament versus placebo ou traitement de référence. [21]

C'est lors de cette phase que le médicament a le plus de risque de ne pas continuer les essais, uniquement 31 % des médicaments candidats passent en phase III. Ceci s'explique par une découverte des effets toxiques du médicament. [21]

iii. Phase III

Si l'essai sur le médicament candidat n'est pas arrêté, nous passons en phase III. Elle permet de vérifier l'efficacité et la sécurité du traitement en le comparant à un traitement de référence ou à un placebo. Cela est vérifié dans des conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements sur un grand groupe de malades, de 300 à 3 300 voire plus selon la maladie ou la condition étudiée. [21]

Ces études sont randomisées, contrôlées et multicentriques, c'est-à-dire dans plusieurs centres.

En raison de leur taille et de leur durée relativement longue, les études de phase III sont les plus difficiles à concevoir et à réaliser.

D'autres raisons justifient la réalisation d'essais de phase III, par exemple étendre les applications du médicament à d'autres types de patients ou de maladies, au-delà de l'utilisation initiale pour laquelle le médicament a été commercialisé. Dans ce cadre, l'essai sera réalisé pour obtenir des données supplémentaires sur la sécurité du médicament.

Bien que cela ne soit pas obligatoire dans tous les cas, on s'attend généralement à ce qu'il y ait au moins deux essais de phase III réussis, démontrant la sécurité et l'efficacité du traitement afin d'obtenir l'approbation des organismes de réglementation. [22]

La probabilité que le candidat médicament passe cette phase est de 63 %. [21] Lorsque le médicament s'est révélé satisfaisant, la description complète des méthodes et des résultats de chaque phase sont regroupés dans un seul document volumineux. Ce document possède également les détails de la fabrication du médicament, de sa formulation ainsi que sa durée de conservation. Ces informations constituent la « soumission réglementaire », ce qui correspond à la demande d'AMM. [22]

iv. Autorisation de Mise sur le Marché

Pour obtenir l'AMM, un médicament doit avoir fait preuve de son efficacité, sa qualité et sa sécurité à travers les études de phases I à III.

L'AMM se fait sous forme d'une demande à une agence, pays dépendante, qui va juger de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité pharmaceutique du médicament dans l'indication revendiquée. [23]

Cette demande est accompagnée de différents documents :

- du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [Annexe I] précisant la dénomination du médicament, sa composition qualitative et quantitative, sa forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques validées, ses contre-indications, ses précautions d'emploi, ses effets indésirables... ;
- de la notice pour le patient [Annexe II] avec l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire accessible au grand public ;
- de l'étiquetage [Annexe III] avec les informations permettant d'identifier le médicament (son nom et la substance active, le dosage, la forme pharmaceutique...) et concernant son utilisation (date de péremption, conditions de conservation, pictogrammes pour la conduite...).

L'autorisation sera donnée si le rapport bénéfices – risques est favorable, c'est-à-dire l'évaluation des effets thérapeutiques du médicament au regard de ses risques pour la santé du patient doit être jugée favorable. [24]

Il existe quatre procédures différentes de demande d'AMM, définies dans la réglementation Européenne du médicament mise en place en 1965 :

- AMM nationales (pour la France uniquement)
- AMM selon des procédures Européennes
 - Centralisée
 - Reconnaissance mutuelle
 - Décentralisée

La procédure nationale est une procédure de plus en plus rare, elle sera utilisée pour un médicament dont le principe actif est connu, pour une extension de gamme ou des génériques par exemple. Le dossier de demande sera déposé à l'ANSM qui donnera son avis en 210 jours via une expertise interne et une expertise externe. L'autorisation sera délivrée pour une mise sur le marché français uniquement. [25]

La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'obtenir des AMM identiques dans plusieurs États Membres à partir d'une première AMM obtenue dans un État Membre devenant l'État Membre de Référence (EMR).

La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les États Membres de l'Union Européenne (UE) et est obligatoire pour les médicaments biotechnologiques mais optionnelle pour les médicaments innovants. La demande sera déposée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA pour *European Medicines Agency*).

La procédure décentralisée a, quant à elle, pour but d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs États Membres Européens en même temps. Le dossier sera déposé auprès des autorités de tous les États Membres et un des États Membres sera choisi par le demandeur pour agir en tant qu'EMR qui réalisera l'évaluation. [26]

Une fois que les autorités ont délivré l'AMM, le médicament sera mis à disposition de tous les malades.

L'AMM est délivrée pour 5 ans et doit être renouvelée au plus tard neuf mois avant sa date d'expiration. [27]

Si l'AMM est renouvelée elle est obtenue *ad vitam* sauf si :

- le médicament présente un risque ;

- le médicament a démontré une absence d'effet thérapeutique ;
- le médicament a un défaut de qualité ;
- les conditions prévues lors de l'AMM ne sont plus respectées ;
- l'étiquetage du médicament ou sa notice ne sont pas conformes. [23]

Le renouvellement peut également être remis en cause si le rapport entre le bénéfice et les risques liés au médicament évalué par l'agence n'est plus favorable.

Une AMM peut devenir caduque si le médicament n'est pas mis sur le marché dans les trois années après sa délivrance ou s'il n'est pas commercialisé pendant trois années consécutives. [27]

Cependant, une prescription est possible par tout médecin en absence d'AMM.

C'est le cas d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) qui concerne les maladies rares ou graves, en absence de traitement approprié. Il en existe de deux catégories :

- ATU nominative, elle est donc, pour un médicament, pour un patient, pour un an et est demandée par le médecin prescripteur, sous sa responsabilité.
- ATU de cohorte, demandée par le titulaire de l'exploitation en attente de l'AMM. [23]

Il existe également la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), un nouveau dispositif pour certaines situations. Elle est établie en absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée. Elle est accordée pour 3 ans. [28]

v. Phase IV

La phase IV est également connue sous le nom d'étude de surveillance post-AMM ou post-commercialisation. Elle est réalisée une fois que le médicament est commercialisé, et donc, sur un nombre très important de patients (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de patients) pendant un très long moment. Cette phase vise à préciser, dans les conditions réelles d'utilisation, les doses à utiliser ou certains schémas thérapeutiques. C'est lors de cette phase que les effets indésirables rares ou de survenue tardive vont être détectés ou confirmés grâce à l'utilisation du médicament à large échelle. [1]

L'objectif est la (ré)évaluation des critères suivants :

- risques ;
- bénéfices/risques ;

- utilisation ;
- efficacité/nouvelle indication ;
- impact de santé publique ;
- physiopathologique ;
- analyse du marché. [29]

La directive 2010/84/UE précise que l'AMM peut être assortie de conditions, en effet l'ANSM peut imposer au titulaire de l'AMM d'effectuer des études post-AMM.

Ces études peuvent être de sécurité, ce sont des « Post-Authorization Safety Study » (PASS) ou d'efficacité, les « Post-Authorization Efficacy Study » (PAES).

Les PASS ont un but unique qui est la tolérance du médicament et sont non interventionnelles, c'est-à-dire qu'on va suivre le traitement normalement prévu, sans examen supplémentaire ou protocole particulier. Elles sont payées par l'industriel qui commercialise le produit.

Aucune autorisation n'est nécessaire pour cette étude, mais il faut avertir l'agence locale et leur fournir le protocole lorsque l'étude commence. [30]

Les PAES peuvent être imposées comme une obligation d'AMM lorsqu'il est nécessaire de compléter les données disponibles au moment de la demande d'AMM par des informations supplémentaires concernant l'efficacité du médicament. Elles peuvent également être réalisées lorsque des informations postérieures à l'AMM peuvent nécessiter une révision significative des évaluations d'efficacité alors que l'AMM est maintenue. [31]

d) Budget d'une étude

i. *Coûts globaux d'un essai clinique*

La recherche clinique est une activité onéreuse au financement complexe. C'est pourquoi c'est un des obstacles majeurs à la conduite d'un essai clinique. En effet, depuis plusieurs années le coût des essais cliniques a augmenté pour représenter désormais la plus grande partie des coûts de développement des médicaments. [32]

Selon une étude réalisée aux États-Unis, il est estimé que le développement d'un nouveau médicament coûte environ 1,3 à 1,7 milliards de dollars. [33]

En 2003, le coût d'un essai clinique était estimé à 802 millions de dollars. En 2016, le Centre Tuft pour l'étude du développement des médicaments a estimé le coût à 2,6 milliards de dollars. [34]

Le coût d'un essai dépend de nombreux facteurs tels que la taille de l'étude (nombre de patients), le lieu (nombre de pays recrutant des patients), le nombre de sites, l'aire thérapeutique, le type de médicament et les procédures prévues dans le protocole. [35]

Nous allons nous focaliser tout d'abord sur le coût selon la phase et l'aire thérapeutique.

En 2010, le coût moyen d'un essai clinique de phase 1 était estimé à 24 millions de dollars, de phase 2 à 86 millions de dollars et de phase 3 à 61 millions de dollars. Une étude réalisée en 2012 a révélé qu'en moyenne 90 % des coûts de développement d'un médicament sont engagés dans les essais de phase 3.

Les études de phase 1 les plus onéreuses sont les études d'immunomodulation avec un coût de 6,6 millions de dollars, contrairement aux études sur le système endocrinien, la douleur et l'anesthésie qui ont le coût le plus bas avec 1,4 millions de dollars.

Concernant les études de phase 2, ce sont celles en hématologie qui sont les plus coûteuses (19,6 millions de dollars) alors que les études cardiovasculaires coûtent 7 millions de dollars et sont donc les moins chères.

Les études sur la douleur et l'anesthésie de phase 3 sont les plus dispendieuses, tandis que la dermatologie a le coût le plus faible, évalué à 11,5 millions de dollars.

En phase 4, les coûts des essais sur le système respiratoire sont les plus élevés (72,9 millions de dollars), les études les moins coûteuses sont celles sur le système génito-

urinaire pour 6,8 millions de dollars.

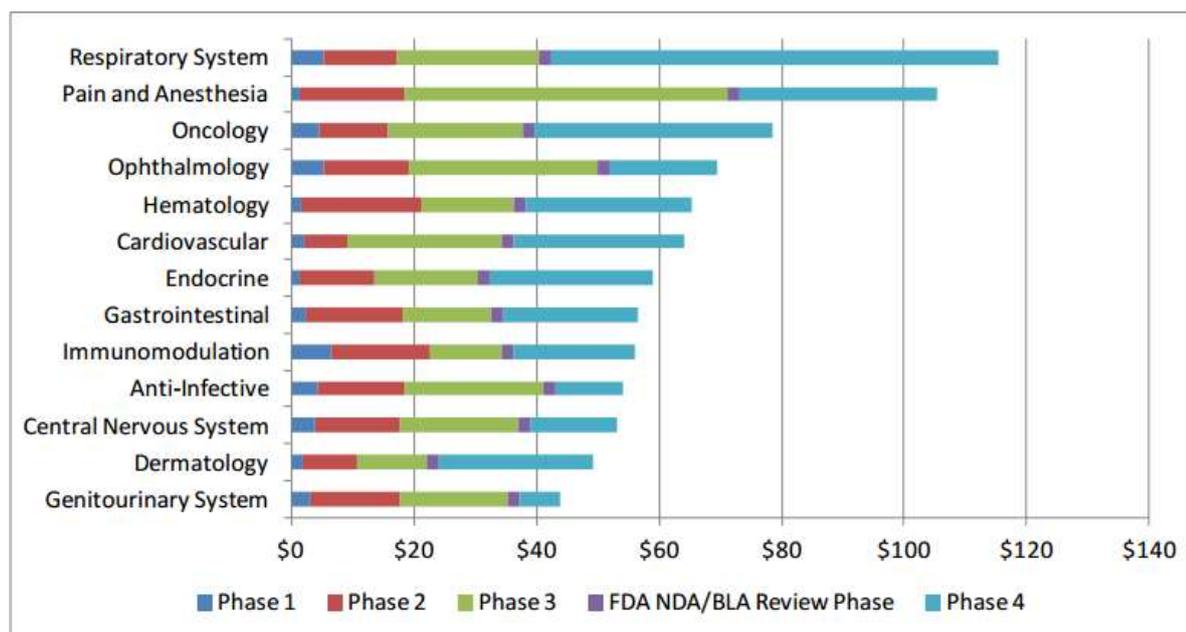


Figure 3 : Coûts des phases de l'essai clinique (en millions de dollars) en fonction de la phase et de l'aire thérapeutique. [32]

Selon une étude Américaine réalisée par Medidata, dans l'ensemble, les facteurs qui contribuent le plus aux coûts de toutes les phases de l'essai sont les coûts des procédures cliniques (15 à 22%), les coûts du personnel administratif (11 à 29%), les coûts de monitoring et de vérification des données sources (16 à 25%), les coûts de maintien du site (9 à 16%) et les coûts du laboratoire central (4 à 12%). [33]

ii. Coûts du recrutement de patients

Le recrutement de patient dans un essai a été, pendant longtemps, un réel challenge pour les entreprises pharmaceutiques. Trouver un patient qui accepte de participer à un essai, avec ses inconvénients, est une tâche complexe et coûteuse, en particulier lors des essais de médicaments pour les maladies rares. Pour ce type d'études, il peut être nécessaire d'avoir un grand nombre de sites participants afin de pouvoir recruter la population requise. En moyenne, un recrutement dans un centre coûte 6 533\$ par patient. Ceci prend en compte les coûts de publicité associés au recrutement de patients. [36]

Il y a également de nombreuses dépenses afin de garder un patient dans une étude. Ces dépenses regroupent le montant de l'indemnisation pour la participation du patient, le remboursement des frais de déplacement, les repas, etc. Ces coûts oscillent entre 6 145\$ par patient pour une étude de phase I et 30 568\$ par patient en phase IV. [32]

Le recrutement et l'indemnisation du patient ne sont pas les seuls coûts dans cette partie puisqu'il est estimé qu'environ 30 % des patients abandonnent les essais en cours de route. Le coût de remplacement d'un patient après un abandon est de 19 533\$. Perdre un patient dans un essai a un coût financier important, mais pas uniquement. En effet, suite à son abandon, les données collectées sur le patient ne sont plus utilisables, le temps passé pour ce patient est perdu, ce qui peut provoquer des retards dans l'obtention de l'AMM. [36]

iii. Coûts du personnel

Les coûts du personnel regroupent :

- les salaires du personnel administratif, non clinique, associés à la gestion de l'étude sur les sites,
- les salaires des médecins pour prendre en charge les patients,
- les salaires du personnel du site clinique.

Ces deux derniers coûts sont divisés par le nombre de patients sur le site.

Les coûts du personnel non clinique sont croissants entre chaque phase. Ils reviennent à 237 869\$ en phase I (11,16% des coûts totaux de la phase I), et augmentent d'un million par phase pour atteindre 3 323 081\$ en phase IV (29,17% des coûts totaux de la phase IV).

Les salaires des médecins représentent environ 5 % des coûts totaux d'une étude, c'est en phase III qu'ils sont les plus élevés pour atteindre 7 % soit 805 508\$.

Les salaires du personnel du site clinique, les infirmières et les Attachés de Recherche Clinique (ARC), sont équivalents à ceux des médecins. En phase I, ils représentent 178 237\$ (8,36%), en phase II 441 053\$ (5,8%), en phase III 939 540\$ (8,25%) et 820 775\$ (7,20%) en phase IV. [32]

iv. Coûts des sites

Dans les coûts des sites, nous avons regroupé les coûts de recrutement et de maintien des sites ainsi que les coûts des procédures cliniques.

Les coûts de recrutement de site sont assez faibles dans une étude clinique. C'est lors d'une phase IV, que cela coûte le moins : 168 343\$ soit 1,48 % du budget d'une phase IV. Ces frais atteignent 3,47 % lors de la phase III, soit 395 182\$.

Afin de maintenir les sites, cela est croissant entre chaque phase, ces coûts passent de 193 615\$ en phase I (9,09%) à 1 835 341\$ en phase IV (16,11%).

Les coûts des procédures cliniques sont les coûts les plus importants lors d'une étude clinique puisqu'ils représentent entre 15 % et 22 % lors de chaque phase. En phase I, ces procédures coûtent 475 667\$ par patient (22,32 %). [32]

v. Coûts du data management

Les coûts du data management sont associés aux coûts concernant la collection, le management et l'analyse des données pour une étude, pour tous les sites et tous les patients.

Ces coûts prennent une place plus importante dans les phases I : 2,36 % soit 50 331\$ et sont plus négligeables dans les phases III puisqu'ils ne prennent qu'une part de 0,34 % dans le budget soit 39 47\$. [32]

vi. Coûts du monitoring

Le monitoring d'une étude est une des activités les plus onéreuses lors d'un essai clinique. En effet, dans la plupart des études réalisées, le monitoring correspond à un tiers du budget d'un essai clinique. [37]

Les coûts du monitoring sont, ici, correspondant à du monitoring réalisé sur le site où se passe l'étude clinique.

Nous avons ici également ajouté les coûts de vérification des données sources, c'est-à-dire la vérification des données patients.

La part des vérifications des données sources est de 15,32 % lors d'une phase I ce qui représente 326 437\$. Cette part passe à 5,34 % en phase II, soit 406 038\$ puis 3,52 % en phase III, soit 400 173\$ et 3,10 % en phase IV, soit 353 602\$.

Les coûts de monitoring sont très variables, en effet ils vont dépendre du temps de voyage pour aller et revenir du centre, du salaire de l'ARC en fonction de son expérience, de la préparation et du suivi de la visite ainsi que de la complexité du cahier d'observation du patient ou Case Report Form (CRF). Le CRF est un document qui permet, quel que soit son

support, de recueillir les informations nécessaires concernant chaque participant à l'étude. [38]

La durée d'une visite de monitoring sera définie selon l'étendue des données à vérifier. [32]
En moyenne, une visite de monitoring peut coûter 3200\$. Si nous divisons ce prix par toutes ses composantes nous avons :

- la préparation de la visite, 2 heures ;
- le temps de voyage pour aller dans le centre, 4 heures, par exemple ;
- le temps de visite dans le centre, 6 heures ;
- le temps de voyage pour repartir du centre, 4 heures ;
- le rapport de monitoring à écrire, 2 heures. [39]

Si nous prenons les coûts pour une phase, le monitoring coûte 198 896\$ pour une étude de phase I, 1 083 186\$ pour une étude de phase II, 1 624 874\$ pour une étude de phase III et 1 549 761\$ pour une étude de phase IV. [32]

2. Les acteurs de la recherche clinique

a) Autorités compétentes

i. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'ANSM est un établissement public Français permettant, au nom de l'État, l'accès aux produits de santé en France et assurant leur sécurité. [40]

Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS) qui a été créée le 1^{er} juillet 1998.

Au travers de ses évaluations, elle s'assure de la sécurité, de l'efficacité, de l'accessibilité et de la bonne utilisation des produits de santé. [11] Ainsi, elle va s'assurer que la balance bénéfices-risques est favorable dès le stade de développement.

Cette agence a deux missions centrales :

- Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ;

- Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

Ces deux missions sont réalisées tout au long du cycle de vie du médicament, avant sa mise sur le marché, lors de sa mise sur le marché puis après sa mise sur le marché. [40]

Elle mène également des actions d'information auprès des professionnels de santé et du grand public pour améliorer le bon usage des produits de santé et va contrôler les bonnes pratiques de fabrication. [41]

Son organisation est composée d'une direction générale et trois direction transverses, huit directions produits, cinq directions métiers, quatre directions ressources.

Son autorisation est obligatoire avant la mise en œuvre de toute RIPH1.

ii. Agence Européenne du Médicament

L'EMA est une agence décentralisée de l'UE chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE. [42] Fondée en 1995, elle travaille pour protéger la santé publique et animale en évaluant les médicaments selon des normes scientifiques.

Elle est dirigée par un conseil indépendant, et implique des milliers d'experts dans toute l'Europe. L'EMA se situait à Londres, mais suite au Brexit, elle est relocalisée à Amsterdam en mars 2019. [43]

Elle possède plus de sept comités scientifiques et plus de trente groupes de travail afin de répondre à chacune de ses missions :

- Favoriser l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, au bénéfice de la Santé Publique et animale dans l'UE ;
- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments ;
- Évaluer les demandes d'AMM ;
- Contrôler la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie ;
- Fournir des informations aux professionnels de santé et aux patients. [44]

iii. Food and Drug Administration

La *Food and Drug Administration* (FDA) ou « Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux » est une agence du département de la santé et des services sociaux.

C'est la plus ancienne agence de protection des consommateurs du gouvernement fédéral américain. Les fonctions réglementaires modernes de la FDA ont débuté avec l'adoption de la loi « Pure Food and Drugs Act » en 1906 et ont évolué en fonction des changements sociaux, économiques, politiques et juridiques aux États-Unis.

La mission de la FDA est de protéger la santé publique en garantissant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire, des produits biologiques et des dispositifs médicaux et en garantissant la sécurité de l'approvisionnement alimentaire des États-Unis, des cosmétiques et des produits émettant des radiations.

En outre, elle doit réglementer la fabrication, la commercialisation et la distribution des produits du tabac.

Cette agence est également responsable de faire progresser la santé en contribuant à accélérer les innovations afin de rendre les produits de santé plus efficaces, plus sûrs et plus abordables. Ils informent le grand public pour qu'il puisse obtenir des informations précises et scientifiques dont il a besoin. [45]

iv. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

La CNIL est, dans l'univers informatique, le régulateur des données personnelles. Elle a été créée en 1978 suite à la loi Informatique et Libertés et est une autorité administrative indépendante. [46]

Elle a différentes missions :

- Informer et protéger les droits des personnes ;
- Accompagner et conseiller les professionnels pour leur mise en conformité ;
- Anticiper et innover ;
- Contrôler et sanctionner. [47]

Pour réaliser ces missions, la CNIL est composée d'un collège de dix-huit membres et d'une équipe d'agents contractuels de l'État. Le collège est composé de six représentants de hautes juridictions, de cinq personnalités qualifiées, de quatre parlementaires (deux députés et deux sénateurs), de deux membres du conseil et d'un membre de la Commission d'accès aux documents administratifs. [48]

Les données de santé sont définies par la CNIL comme « des données à caractère personnel particulières car considérées comme sensibles ». Ainsi, elles font l'objet d'une protection spécifique grâce à des textes tels que le Règlement Européen sur la protection

des données personnelles, le Code de Santé Publique ou encore la Loi Informatique et Libertés. Ceci étant dans le but de garantir le respect de la vie privée des personnes. [49]

Le chapitre IX de la Loi Informatique et Libertés est applicable depuis 2017 et celui-ci distingue les deux catégories de recherche (les RIPH et non RIPH).

Concernant les RIPH, la CNIL doit donner son autorisation sauf si la recherche est réalisée selon une méthodologie de référence (MR-001, MR-002 ou MR-003) et si le responsable de traitement a rempli en ligne depuis le site de la CNIL un engagement de conformité à une des méthodologies. [50]

La MR-001 encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches avec le recueil du consentement de la personne concernée ou de ses représentants légaux. Dans le cadre de cette MR, les données peuvent être conservées jusqu'à la mise sur le marché du produit ou jusqu'à deux ans maximum après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. [51]

La MR-002 concerne, quant à elle, les études non interventionnelles de performances menées sur les dispositifs médicaux *in vitro* en vue de leur mise sur le marché.

Dans ce cas, les données relatives aux personnes faisant l'objet de l'étude sont conservées jusqu'au rapport final de l'étude ou jusqu'à l'enregistrement du dispositif médical *in-vitro* auprès des autorités compétentes. [52]

Et la MR-003 encadre les recherches non interventionnelles et les essais cliniques de médicaments par grappes. Avec ces recherches, nous devons recueillir la non-opposition de la personne concernée après son information.

Les données peuvent être conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. [53]

Concernant les recherches n'impliquant pas la personne humaine, la méthodologie de référence est la MR-004. Elle encadre deux grands types de recherches :

- les recherches sur des données qui ont déjà été collectées, c'est-à-dire collectées lors du soin ou lors de recherches antérieures (réutilisation de données) ou dans le cadre de la prise en charge médicale ;
- les recherches dans lesquelles la personne participe et pour lesquelles des données spécifiques liées à la recherche sont collectées sans répondre à la définition juridique de RIPH et notamment à la finalité précisée dans le Code de Santé Publique.

S'il s'agit d'une recherche sur des données qui ont été collectées antérieurement, il n'est pas forcément nécessaire de collecter l'information individuelle des personnes. Cela s'applique lorsque la personne a déjà été informée de ce traitement, par exemple, elle a été informée du traitement de ses données pour plusieurs projets de recherche menés par un même responsable de traitement ou lorsque l'information délivrée renvoie à un dispositif spécifique d'information auquel la personne pourra se reporter avant la mise en œuvre de chaque traitement (un site internet par exemple). [54]

v. Comité de protection des personnes

Le CPP est chargé d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité pour la mise en œuvre de toute RIPH (1, 2 et 3). Les critères de cet avis sont définis par l'article L1123-7 du Code de la Santé Publique. Le CPP va se prononcer sur différents domaines qui sont le biomédical, l'éthique, le social, la psychologie et le juridique. Leurs missions sont donc d'assurer :

- la protection des personnes se prêtant à la recherche ;
- le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche ;
- sa qualité méthodologique ;
- le respect de la législation. [55]

Il existe 40 CPP répartis sur 7 inter-régions. La distribution des dossiers se fait par tirage au sort. Ces CPP sont indépendants du promoteur et de l'investigateur. [56]

Le CPP est composé de deux collèges différents :

- Le premier collège est composé de quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicales dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en statistiques ou en épidémiologie, d'un médecin généraliste, d'un pharmacien hospitalier, et d'un infirmier ;

- Le second collège est composé d'une personne qualifiée en raison de sa compétence en éthique, d'un psychologue, d'un travailleur social, de deux personnes qualifiées en juridique, de deux représentants d'associations de malades et d'usagers du système de santé. [55]

Les CPP peuvent émettre différents avis :

- un avis délibératif sur les projets de RIPH (projets de recherche initiale et amendements sur la recherche en cours) ;
- un nouvel avis délibératif dans le cadre d'un second examen après un avis défavorable d'un premier CPP ;
- un avis consultatif sur l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques ;
- un avis consultatif sur les projets de recherche visant à évaluer les soins courants. [57]

La première administration d'un médicament à l'Homme ne peut être réalisée qu'après avoir obtenu leur avis favorable à la recherche. [58]

b) Promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu. [59]

Il est l'interlocuteur unique des autorités compétentes.

Le promoteur peut faire appel à des personnes expérimentées à tous les niveaux de l'étude :

- Conception du protocole, du cahier d'observation, etc. ;
- Suivi de l'essai jusqu'à l'analyse des résultats et rédaction du rapport final...

Le promoteur peut être institutionnel ou industriel. [12] Un promoteur industriel peut être un laboratoire pharmaceutique qui peut être représenté par une Contract Research Organization (CRO) tandis qu'un promoteur institutionnel peut être l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), le Medical Research Council ou les hôpitaux publics. [60]

Leurs objectifs sont, bien entendu, différents. En effet, le promoteur industriel a un objectif principalement économique, c'est-à-dire mettre sur le marché son nouveau médicament ou dispositif tandis que le promoteur institutionnel est davantage focalisé sur le développement des connaissances scientifiques. [12]

Les responsabilités d'un promoteur sont diverses :

- Il doit fournir le produit étudié et les produits de comparaison (placebo ou traitement de référence) ainsi que toutes les informations relatives à leur sécurité d'utilisation.
- Il doit mener l'essai selon les principes scientifiques reconnus et conformément aux BPC. Il doit donc choisir des investigateurs qualifiés, en établissant un protocole et en veillant à sa bonne application, en répartissant les responsabilités et en mettant en œuvre les moyens humains et matériels nécessaires pour la conduite de l'essai, l'enregistrement et le traitement des données, la surveillance et l'assurance de la qualité.
- Respecter les dispositions législatives ou réglementaires et les principes éthiques applicables.
- Dédommager ou indemniser en cas de dommages ou de décès liés à l'essai, conformément à la législation et à la réglementation locale. [61]

Ces responsabilités sont décrites dans les BPC et fixées dans la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Le promoteur est représenté par une équipe multidisciplinaire dans différents domaines :

- Biostatistiques et data management ;
- Pharmacovigilance ;
- Veille réglementaire ;
- Gestion de projet ;
- Assurance qualité.

Le chef de projet doit s'assurer du bon déroulement de l'essai dans le respect de la réglementation. Il va coordonner toutes les étapes de la mise en œuvre et du suivi des études cliniques, s'assurer du respect du planning et du cadre réglementaire de l'organisation des circuits. C'est lui qui encadre les ARC et les Techniciens de Recherche Clinique (TEC).

En outre, le chef de projet va organiser et contrôler la logistique de l'essai, les circuits de patients, de traitement et d'examen et il gère les tableaux de bord de l'étude.

L'ARC est une personne mandatée par le promoteur, soumis au respect du secret professionnel. Il est formé aux contraintes des essais cliniques telles que le respect des lois, des BPC et du protocole. Il est chargé d'effectuer, tout au long de l'essai, les contrôles de qualité des données. Sa mission principale relève donc d'un objectif d'assurance qualité, de logistique et d'interface entre le promoteur et l'investigateur. [62]

c) Investigateur

L'investigateur est une personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche. [59]

Le plus souvent, l'investigateur est un médecin justifiant « d'une expérience appropriée » mais il est également possible que l'investigateur ne soit pas un médecin :

- si la recherche biomédicale est sur la liste fixée par décret ;
- si les risques sont négligeables ;
- ou encore, s'il n'y a pas d'influence sur la prise en charge du patient.

L'investigateur est responsable du bon déroulement de l'étude dans son centre, des droits, de la santé et du bien-être des patients participants à cette étude. Il est donc responsable de la formation de son équipe et de ses autres collaborateurs, les co-investigateurs.

Il va tenir à jour une liste des fonctions respectives des membres de son équipe à qui il délègue selon leurs compétences. Il peut déléguer au pharmacien la gestion des médicaments expérimentaux, à l'ARC la gestion administrative de l'essai et le recueil des données et à ses co-investigateurs la prise en charge des patients en conformité avec le protocole et les BPC. [11]

De surcroît, il est responsable du recueil du consentement du patient. S'il y a une absence de consentement ou un retrait du consentement qui n'a pas été respecté, l'investigateur encourt une amende de 45 000 € et/ou 3 ans d'emprisonnement.

Plusieurs médecins sur un seul site de l'étude peuvent participer à l'étude, dans ce cas, un investigateur sera appelé « l'investigateur principal ». Lorsque l'étude est multicentrique, tenue dans plusieurs sites d'investigation, le promoteur va désigner parmi les investigateurs un coordonnateur.

L'investigateur doit respecter des qualifications réglementaires. En effet, il doit être un médecin inscrit à l'ordre des médecins, justifiant d'une expérience appropriée dans le domaine de l'étude, disposant des conditions matérielles et techniques adaptées, justifiant d'études antérieures, d'une disponibilité suffisante ayant la connaissance scientifique, méthodologique et réglementaire et ayant la connaissance du ou des produits expérimentaux. [62]

L'investigateur va inclure les patients dans l'essai, respecter la procédure de randomisation, respecter le protocole. Il est responsable du recueil des données, de la sécurité des patients en relevant chaque traitement concomitant pris par le patient, les événements indésirables, et les effets indésirables graves ou non.

Un événement indésirable est « toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit ou non liée à la recherche ou au produit sur lequel elle porte ».

Un Effet Indésirable (EI) est « tout événement indésirable dû à la recherche ».

Un Effet Indésirable Grave (EIG) est défini dans les BPC comme un EI qui :

- entraîne la mort ;
- met en danger la vie (mise en jeu du pronostic vital immédiat) ;
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation ;
- provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables ;
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- ou toute autre manifestation jugée « grave » ou « médicalement significative » par l'investigateur.

Un EI peut être aussi inattendu. C'est donc un EI dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concordent pas avec les renseignements présents dans le document de référence qui est le RCP si le produit a une AMM en Europe et est utilisé selon les conditions définies dans son cadre et la Brochure Investigateur en absence d'AMM ou si le produit est utilisé en dehors des indications de l'AMM.

Tout comme un EI, un EIG peut être inattendu. [63]

d) Participant à la recherche

Le participant à la recherche est un individu participant « physiquement » à un essai clinique ou dont on recueille les données. C'est un volontaire sain ou malade.

Une proposition de participer à une recherche peut intervenir à différents moments ou endroits. En effet, celle-ci peut être proposée par un médecin suivant le patient ou lors d'une annonce médiatique ou par un affichage. Les volontaires sains vont prendre contact avec une structure dédiée à la recherche clinique et en santé, par exemple un centre d'investigation clinique.

Le médecin investigateur est le principal interlocuteur du participant. C'est lui qui va informer le volontaire sur l'objectif de la recherche, sa méthodologie, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques et également sur son droit de refuser de participer à la recherche. Avant toute participation, le médecin doit recueillir le consentement éclairé par écrit du participant.

Le participant à la recherche a des droits qui sont énoncés par la Loi. Les intérêts du participant passent avant toute autre chose, dont la science et la société.

Le participant peut donc :

- prendre le temps de réfléchir avant de décider de participer à l'étude ;
- quitter l'essai à n'importe quel moment, sans donner de raison ;
- connaître toutes les informations relatives à sa santé ;
- être tenu informé si un EIG est survenu chez un ou plusieurs participants lors de l'essai ;
- être informé des résultats globaux de l'essai ;
- vérifier et rectifier ses données ;
- refuser la transmission de ses données ;
- obtenir des dédommagements en cas de préjudice.

Le participant peut être indemnisé lors de sa participation. Les modalités et le montant de cette indemnisation sont contrôlés par les CPP. Mais cette indemnisation n'est pas systématique et est interdite pour les personnes vulnérables, les enfants par exemple. [64] Cependant, une participation à la recherche clinique ne peut devenir une rémunération. C'est pourquoi ces indemnités sont plafonnées à un montant de 4 500 € par an. [65]

e) *Contract Research Organization*

Une CRO ou une société de recherche contractuelle en français est une entreprise qui gère les études de recherche pour le compte de fabricants de produits pharmaceutiques ou des entités publiques.

Ce sont des prestataires de services contractés au moyen d'un contrat entre le promoteur et la CRO pour des missions précisées dans ce contrat. Les domaines d'action d'une CRO sont vastes dans différentes aires thérapeutiques. [66]

Les missions d'une CRO passent de la conception de l'étude et de sa méthodologie, au management des données (monitoring, audits...), recrutement de patients, management de projet, assistance marketing, faisabilité... [67]

Faire appel à une CRO présente différents avantages, mais également des inconvénients. Une CRO sera plus rapide pour réaliser un essai, donc une mise sur le marché plus rapide, et offrira une meilleure qualité, mais cela aura un coût supérieur. Cependant pour le promoteur faisant appel à la CRO, il réduit ses besoins en personnel puisqu'il n'aura pas besoin d'acquérir de la main d'œuvre. [68]

III. Le monitoring

1. Définition

Le monitoring est une activité essentielle et critique puisqu'elle est conduite afin d'assurer les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participants à la recherche, ainsi que l'intégrité de leurs données.

Le monitoring est défini dans les BPC comme le fait de « superviser le déroulement d'un essai clinique et de veiller à ce qu'il soit mené, enregistré et rapporté conformément au protocole, aux procédures opératoires normalisées (ou *Standard Operating Procedures* (SOP) en anglais), aux BPC, et aux exigences réglementaires applicables. »

Le monitoring a différents objectifs, tels que la vérification :

- du respect des droits, la protection et la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ;
- des données rapportées afin qu'elles soient exactes, complètes et cohérentes avec les données sources,
- que la recherche est conduite conformément au protocole, à ses amendements, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires applicables. [69]

Lors d'un monitoring, nous allons donc :

- identifier des données manquantes, incohérentes, aberrantes, le manque de variabilité inattendu et les écarts par rapport au protocole ;
- examiner les tendances de données telles que l'étendue, la cohérence et la variabilité des données entre les sites et au sein d'un seul site ;
- évaluer la présence d'erreurs systématiques ou significatives dans la collecte et le report des données ou les manipulations potentielles et problèmes d'intégrité des données (l'exactitude, l'exhaustivité et la cohérence globale des données [70]) ;
- analyser les caractéristiques des sites et les mesures de performance ;
- sélectionner des sites et/ou des processus pour du monitoring ciblé sur site.

La personne qui réalisera un monitoring est le moniteur, qui est nommé par le promoteur de l'étude. Il doit avoir reçu une formation appropriée et posséder les connaissances scientifiques et/ou cliniques nécessaires afin de monitorer l'essai de manière adéquate. Ainsi, ses qualifications doivent être documentées via son CV. Le moniteur doit avoir une connaissance approfondie du ou des produits de recherche, du protocole, du formulaire de consentement éclairé et de toutes autres informations écrites à fournir aux participants de l'étude, des SOP du promoteur, des BPC et des exigences réglementaires applicables. Il est le lien direct entre le promoteur et le centre investigateur. [69] Il sera donc responsable du contrôle qualité de l'essai (la fiabilité et l'authenticité des données scientifiques recueillies) et du bon déroulement de l'étude dans les centres. [71]

Le promoteur doit s'assurer que les essais font l'objet d'un monitoring adéquat. La stratégie de monitoring, donc son étendue et sa nature, sont déterminées selon l'objectif, le but, la conception (le nombre de visites prévues par patient), la complexité, la technique d'aveugle, la taille et les critères d'évaluation de l'essai.

Une partie de la stratégie dépendra du site, par exemple, elle peut dépendre du rythme d'inclusion du centre, de la qualité des données remplies par le centre ainsi que de son état d'avancement.

C'est dans le guide de monitoring que le promoteur va décrire la stratégie de monitoring choisie et la justification de son utilisation, les différentes méthodes de monitoring à utiliser, le processus d'évaluation des risques ainsi que les responsabilités de chaque partie impliquée dans l'essai et la façon dont les données seront traitées. Le guide doit mettre

l'accent sur les données et les processus critiques à monitorer. De plus, il doit faire référence à la réglementation et aux procédures applicables. [69]

Le monitoring est un processus continu mené avant, pendant et après l'essai et est classé en quatre types de visites distinctes : pré-sélection ou faisabilité, mise en place, monitoring de routine et clôture. [72]

Les objectifs de la visite de pré-sélection sont d'examiner l'adéquation du site, la formation de l'équipe et son expérience, l'accès du site à la population ciblée dans l'essai et son intérêt pour l'étude. Par exemple, le site peut participer à d'autres études demandant la même population de patients, ce ne sera donc pas un bon recruteur pour l'étude et il ne sera pas sélectionné. L'idéal serait de n'ouvrir que des sites performants, mais, dans une étude, il y a quasiment toujours des sites sélectionnés qui ne vont pas inclure de patients.

Une fois que le site est sélectionné, la mise en place de l'étude peut être réalisée. Elle aura lieu avec tous les investigateurs potentiels du centre afin de leur fournir une formation collective sur la nouvelle étude. Lors de cette visite, l'ARC moniteur peut être accompagné d'un chef de projet ou d'un biostatisticien par exemple. Les objectifs de cette visite sont de former l'équipe, revoir la conception du protocole de l'étude et répondre aux questions. Il faudra également discuter des responsabilités de l'investigateur lors de l'essai et des tâches qu'il va décider de déléguer. De plus, le CRF sera présenté et l'ARC discutera avec les investigateurs du délai pour le remplir. [73]

Une fois que le site est mis en place, nous pouvons réaliser les visites de monitoring. Idéalement, la première visite de monitoring doit se dérouler dans le mois qui suit la première inclusion du centre et lorsque l'investigateur principal est disponible. Cette visite permettra de corriger, si nécessaire, les pratiques assez rapidement afin qu'elles ne se reproduisent plus, de s'assurer du bon respect des procédures et d'éviter des déviations. [71] Une déviation, en recherche clinique, est le fait de non-respect du protocole ou des BPC notifié par l'investigateur principal ou son équipe au promoteur. Elle peut être intentionnelle, suite à l'ignorance d'un membre de l'équipe de recherche, ou le résultat d'un défaut d'organisation. Par exemple, une déviation peut être une non vérification des critères d'inclusion et d'exclusion ou une visite de suivi manquante. [74]

Lors de cette première visite, il faut vérifier obligatoirement :

- Le consentement, qui doit être daté et signé par le patient et l'investigateur, la notice d'information patient qui doit être paraphée si elle est séparée du consentement ainsi que l'exemplaire patient remis ;
- les exigences en matière de critères d'inclusion et de non-inclusion, c'est-à-dire le respect des critères à l'inclusion d'un patient ;
- la randomisation ;
- l'attribution du traitement ;
- le suivi du patient est réalisé conformément au protocole et dans les délais planifiés ;
- la déclaration des EIGs.

Lors de la vérification du consentement, il faut vérifier le nom et prénom du patient, la date et la signature du patient (date concomitante à sa randomisation ou non), date et signature de l'investigateur (qui doit être la même que celle du patient) et les spécificités d'obtention.

[71]

Pour être valable le consentement doit respecter trois qualités fondamentales : **être libre, éclairé et continu.**

Premièrement, le moniteur doit donc s'assurer que le participant n'est pas placé dans une situation où sa liberté de décision serait compromise. Par exemple, le participant est sous l'influence d'une pression d'un tiers, ou le participant s'expose à des représailles selon sa décision de participer ou non à l'essai, ou encore, le participant aurait accès grâce à l'étude à des biens qui lui seraient normalement peu ou pas accessibles.

Deuxièmement, le moniteur doit également s'assurer que le participant a bien compris à quoi il consent. L'investigateur doit avoir fourni des informations en langage approprié au participant afin de lui faciliter la compréhension de la recherche à laquelle il peut consentir.

Troisièmement, le moniteur doit s'assurer que l'investigateur vérifie que le consentement du participant reste libre et éclairé tout au long de l'étude. L'investigateur devra donc faire part au participant de tout nouveau fait dans l'étude qui pourrait lui faire reconsidérer sa participation à l'essai. [75]

Ensuite, lors de chaque visite de suivi, l'ARC a certaines données à vérifier en priorité :

- les nouveaux patients inclus dans le centre pour lesquels il faut, tout d'abord, vérifier les consentements signés et datés, puis les critères d'inclusion et d'exclusion ;
- faire l'inventaire des EIGs :
 - Pour les nouveaux EIGs, vérifier leur notification ainsi que la bonne complétion du formulaire.
 - Pour les anciens EIGs, vérifier la mise à jour de leur suivi.
- mettre à jour les documents réglementaires.

Après la vérification des données prioritaires, les CRFs seront revus en fonction des données sources des dossiers patients. Cela permettra d'identifier les problèmes de cohérence des données, les données manquantes et la mention dans le dossier que le patient participe au protocole.

Une fois que le moniteur a identifié toutes les données à modifier, l'investigateur doit la corriger, en respectant une mise en forme spécifique : la donnée à corriger est barrée tout en restant lisible, la nouvelle donnée est inscrite à côté, paraphée et datée.

Ensuite, le moniteur devra vérifier l'attribution des traitements, les réserves et leur gestion. [71] Les traitements doivent être stockés de manière acceptable (à température ambiante ou congelé, à l'abri de la lumière...) et pour une durée définie par la date de péremption. La réception, l'utilisation et le retour des traitements doivent être contrôlés et documentés de manière adéquate. La destruction des produits inutilisés sur le site doit être conforme aux exigences réglementaires applicables et à la réglementation. [69]

Enfin, il pourra vérifier le matériel qui reste sur le site comme le nombre de CRF vierges restants, les unités thérapeutiques et le matériel autre tels que les kits de laboratoire pour réaliser les prélèvements. Il pourra aider l'investigateur à répondre aux queries, qui sont des questions, des demandes d'informations ou de corrections émises par le data manager, l'ARC ou automatiquement par le CRF. Cela permet de corriger ou de donner des précisions quant à une donnée erronée ou ambiguë, de corriger des incohérences de données, ou de remplir une donnée qui est manquante. [76]

Le moniteur pourra également mettre à jour le classeur investigateur, regroupant tous les documents de l'essai.

Tout au long de sa visite, le moniteur peut discuter des problèmes rencontrés par l'investigateur dans son centre, afin de l'aider à trouver des solutions. [71]

Suite à la réalisation du monitoring, le moniteur doit soumettre un rapport de monitoring au promoteur qui est exigé dans les BPC. Dans ce rapport, il faut y retrouver différentes informations telles que : la date, le site monitoré, le nom du moniteur et celui de l'investigateur. [69]

Il est essentiel que ce rapport soit rédigé consciencieusement puisque c'est le seul moyen de savoir tout le déroulé de la visite de monitoring, ainsi que toutes les erreurs qui ont pu être identifiées. Ce document va donc fournir l'histoire de l'essai clinique aux autorités compétentes, comprenant la performance du site et la surveillance du promoteur en cas d'inspection et d'audit. Il fournit une preuve conceptuelle de la formation de l'investigateur au protocole et de la mise en conformité du site. [77]

À la toute fin de l'étude, lorsqu'il n'y a plus de sujets traités, que toutes les données ont été collectées, sans queries en suspens et que la base de données est verrouillée pour l'analyse statistique, une visite de clôture du site peut avoir lieu.

Cette visite permet de s'assurer que tout est bien rangé sur le site de l'étude, qu'il ne reste plus de kits de laboratoire ou de traitements non utilisés et que la documentation est bien organisée et accessible si nécessaire, pour des raisons réglementaires. Ces documents sont présents, si des années plus tard, le promoteur ou l'autorité compétente retourne sur le site, ils peuvent retracer exactement ce qui s'est passé à tous les moments de l'essai. Ils devront donc être signés par l'investigateur principal.

La documentation est essentielle en recherche clinique, tout est tracé puisque « si ce n'est pas documenté, ça n'a pas eu lieu ». En effet, si les dossiers complets et précis ne sont pas conservés, l'investigateur principal ne pourra pas prouver que l'étude a été menée conformément au protocole et aux réglementations applicables et que la sécurité des sujets a été respectée et vérifiée tout au long de l'étude.

Concernant les produits de recherche, ils devront être inventoriés, comptabilisés puis expédiés vers un dépôt ou une installation de destruction ou encore détruit sur place par un pharmacien, selon le choix du promoteur.

C'est aussi le dernier moyen de vérifier que les dossiers des sujets sont complets, avec la bonne version signée du consentement.

Une fois que la visite de clôture est terminée, un rapport à l'intention du promoteur sera rédigé afin de le prévenir que tous les objectifs ont été atteints et une lettre sera envoyée au site pour le remercier de sa participation. [78]

2. Réglementation

Dès la première version des BPC, approuvée en 1995, le monitoring est une partie intégrante de ces lignes directrices. [79] La définition n'a pas été réellement modifiée depuis. La notion de monitoring basé sur le risque a été introduite dans la version publiée en 2016 afin d'améliorer l'efficacité et l'efficacité du monitoring. Cela a conduit à un choix du type de monitoring à réaliser par le promoteur. Cette notion a également introduit la réalisation d'un guide de monitoring adapté aux risques spécifiques de l'essai.

La Directive Européenne 2001/20/CE impose l'utilisation des BPC dans le cadre des essais de médicaments à usage humain. Son but principal est d'harmoniser la réglementation dans les 25 Etats Membres de l'UE. Sa mise en application a été faite en 2004.

La première fois que la loi française fait référence au monitoring des données est dans la Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de BPC. Celle-ci se base sur les BPC et reprend les points qui y sont abordés. [80]

Concernant la loi Européenne, des règles directrices ont été publiées en 2013 par l'EMA. C'est un « *document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur le risque dans les essais cliniques* ». L'EMA fait référence au monitoring comme une composante des BPC et y encourage le développement d'une approche basée sur le risque. Elle y complète les BPC et les exigences de qualité déjà existantes. Chaque décision dans un essai est prise selon les données et les informations obtenues, c'est pourquoi la qualité de ces données est cruciale. Mais cette qualité dépend de nombreuses activités différentes (collecte, analyse, interprétation, transmission des données). C'est pourquoi l'EMA a décidé de développer ces lignes directrices afin d'adopter une approche globale et d'établir un système de gestion de la qualité basée sur le risque, dont les principes ultimes sont : la fiabilité et la sécurité des participants. Ce système est fondé sur l'identification des priorités de l'étude, sur l'atténuation des risques significatifs et graves et sur la création de limites de tolérance des processus. [81]

La FDA a, quant à elle, sorti des règles directrices en 2013 sur un nouveau type de monitoring : le monitoring basé sur le risque, qui rejoint les lignes directrices de l'EMA. Elle a pour objectif d'aider les promoteurs à mettre en place le type de monitoring correspondant à leur étude. C'est une approche plus moderne du monitoring, s'appuyant sur une combinaison d'activités afin de superviser une étude de la manière la plus efficace possible. C'est pourquoi ce guide ne précise pas comment les promoteurs doivent procéder à ce monitoring et il est donc compatible avec d'autres monitoring. Ces lignes directrices ont été publiées puisque le nombre et la complexité des études ont augmenté ce qui a créé de nouveaux défis. Dans le même temps, l'utilisation croissante de systèmes et dossiers électroniques ainsi que l'amélioration des évaluations statistiques permettent ces approches alternatives de monitoring. Cette nouvelle approche ne suggère pas une vigilance diminuée de la surveillance des essais, mais permet plutôt de concentrer les activités de monitoring sur la prévention ou l'atténuation des risques importants et probables pour la qualité des données et des participants. [82] En 2019, elle a sorti un document complémentaire, questions – réponses, afin d'aider les promoteurs à mettre en place le monitoring basé sur le risque. Ce document développe les recommandations et porte spécifiquement sur la manière dont les promoteurs, les CRO et les chercheurs peuvent élaborer cette approche. [83]

Quelle que soit la localisation des sites participants, qu'il s'agisse d'environnements disposant de beaucoup ou de peu de ressources, la nécessité et l'importance du monitoring ne changent pas. [84]

3. Les différents types de monitoring

Comme dit précédemment, la définition des BPC ne précise pas dans quelle mesure le monitoring peut garantir la qualité, ni comment et quand effectuer des visites. Elle n'affirme pas quel type de monitoring réaliser et laisse ce choix au promoteur, qui choisira au cas par cas, en fonction des différents critères cités.

a) Le monitoring sur site

Le *monitoring on-site*, ou monitoring sur site, est défini par la FDA comme « une évaluation en personne, effectuée par le personnel ou les représentants du promoteur, sur les sites où l'investigation clinique est menée ». Il correspond donc à des visites périodiques réalisées par un moniteur. Ce monitoring va permettre d'identifier les erreurs de saisie de données (comme des divergences entre les données sources et les CRFs), et les données

manquantes dans les données sources ou dans les CRFs, s'assurer que la documentation de l'étude existe, évaluer la familiarité du personnel du site avec le protocole et les procédures requises, et évaluer la conformité avec le protocole et la comptabilité du produit de l'étude.

Le monitoring sur site peut également donner une idée de la qualité de la conduite générale de l'étude (par exemple, l'attention portée aux détails, la rigueur de la documentation de l'étude, la délégation appropriée des tâches de l'étude). Ce monitoring peut donc être particulièrement utile au début de l'étude, surtout si le protocole est complexe et possède des procédures nouvelles, avec lesquelles l'investigateur principal n'est pas ou peu familier. Les constatations faites sur le site investigateur peuvent conduire à des formations à la fois sur le site qui a été monitoré et sur d'autres sites. [82]

Si l'étude se déroule dans plusieurs pays différents, il peut être judicieux de faire réaliser ce type de monitoring par un ARC local afin qu'il n'y ait pas de barrière de langue entre les investigateurs et l'ARC moniteur. [84]

Ce type de monitoring permet souvent d'identifier des problèmes de haut niveau qui vont avoir un impact sur le résultat des projets entiers et qui seront discutés qu'à huis clos. En effet, ils ne sont pas discutés publiquement puisque c'est la réputation du promoteur, des ARC et du site qui sont mises en jeu. Souvent, ce sont des cas de non-conformité par inadvertance, des erreurs connues, mais non corrigées, ou des fraudes commises par le site.

Venir en monitoring directement sur le site peut également permettre d'identifier des problèmes d'utilisation des produits de recherche, puisque ce sont des questions rarement prises en compte dans les CRFs.

Cela peut également permettre de détecter si les procédures demandées dans le protocole et les visites prévues ne sont pas trop compliquées ou trop longues. Ainsi, ceci a plusieurs effets potentiels puisque des visites trop longues peuvent conduire à la fatigue du personnel du site, mais également des participants. Des visites trop longues peuvent impacter la qualité des données et donc conduire à une inexactitude dans les résultats et à un monitoring beaucoup plus long. Si le participant doit rester des heures dans le site de l'étude, cela peut rendre le recrutement plus compliqué.

En général, il est nécessaire d'assurer un monitoring sur site avant, pendant, et après l'essai. Cependant, dans certaines circonstances, le promoteur peut déterminer qu'un monitoring centralisé associé à des procédures telles que la formation et des réunions avec les

investigateurs ainsi que des directives écrites détaillées peuvent suffire pour assurer un bon déroulement de l'essai conformément aux BPC.

Les premières études sur l'Homme, les phases I, comportent un risque plus élevé et adopteront généralement une approche à 100% de monitoring sur site. [85]

La réglementation ne précise aucune fréquence de monitoring, néanmoins, il existe une norme informelle selon laquelle chaque site devrait être visité, en moyenne, toutes les quatre à six semaines. Cependant, cette fréquence ne peut être adaptée à chaque type d'essais, c'est pourquoi la réglementation stipule uniquement que le moniteur doit réaliser des visites sur site assez fréquemment afin de garantir que :

- Les installations utilisées par l'investigateur sont en bon état ;
- Le protocole de l'étude ou le plan d'investigation est respecté ;
- Les changements du protocole ont été approuvés par le comité d'éthique et/ou signalés au promoteur et au comité d'éthique ;
- Les dossiers patients sont exacts, complets et à jour ;
- L'investigateur réalise les activités convenues et ne les délègue pas à d'autres personnes non spécifiées auparavant. [86]

b) Le Risk-Based-Monitoring

Le *Risk-Based-Monitoring* (RBM) ou monitoring adapté au risque est défini par la FDA comme un monitoring « orientant les activités de surveillance des promoteurs vers la prévention ou l'atténuation des risques importants et probables pour la qualité des données et les processus essentiels à la protection des sujets humains et à l'intégrité des essais, par une utilisation appropriée du monitoring centralisé et le recours aux progrès technologiques. » [82]

L'EMA a rejoint la FDA sur le fait que le monitoring adapté au risque est de plus en plus utilisé, mais les deux autorités en ont des définitions un peu différentes. En effet, l'EMA le définit comme « une partie importante d'une approche préventive de la gestion des essais cliniques, qui vise à identifier, évaluer, contrôler, communiquer et examiner les risques associés à l'essai clinique afin de garantir la protection des droits, du bien-être, de l'intégrité et de la sécurité des sujets de l'essai et l'assurance de la qualité des données et de la crédibilité de l'essai. »

C'est une approche allégée de la surveillance des essais cliniques qui s'appuie sur la Directive ICH E6 (R2) des BPC. Son objectif est basé sur le risque et ce monitoring va aider

à prévoir et à gérer le risque à un stade précoce afin que les ressources de monitoring nécessaires puissent être classées par ordre de priorité en fonction du risque et du besoin. Si ce processus est bien mis en place, cela peut se traduire par des avantages en termes de qualité des données, de sécurité des patients et de coûts de surveillance.

Ce monitoring découle sur plusieurs stratégies de monitoring :

- Monitoring centralisé,
- Remote monitoring,
- Monitoring ciblé sur les données sources,
- Monitoring déclenché, basé sur des points de déclenchement prédéfinis (par exemple le taux de recrutement des patients, le nombre d'EIGs signalés). [87]

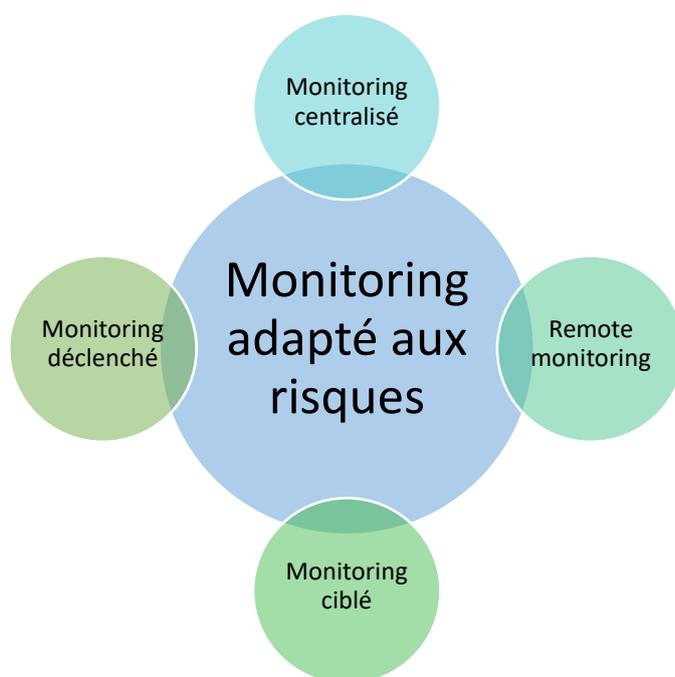


Figure 4 : Stratégies de monitoring découlant du RBM.

c) Centralisé

Le monitoring centralisé est défini dans la ligne directrice de la FDA comme « une évaluation à distance de l'endroit où l'essai prend place effectuée par le personnel ou les représentants du promoteur (par exemple les moniteurs, le personnel de gestion des données ou les statisticiens). » [82] Il pourrait être considéré comme un composant du RBM.

Le monitoring centralisé est utilisé essentiellement pour effectuer la partie analyse des risques d'un processus de gestion des risques et va donc impliquer des calculs sur une base continue pour distinguer les données normales et anormales. Il est essentiel que les

moniteurs réalisant ce monitoring soient capables d'interpréter correctement les résultats obtenus à partir des données accumulées. Par conséquent, il implique de travailler avec une équipe multidisciplinaire. [88]

Ce type de monitoring présente un réel avantage qui est de pouvoir avoir une vue de tous les sites de l'essai en temps réel, ou presque.

Un autre avantage de ce monitoring est le fait que les paramètres de l'essai seront évalués de manière harmonisée puisqu'ils seront évalués de manière centralisée. [89]

Néanmoins, une des limites du monitoring centralisé est le fait qu'il n'existe pas d'approche universellement applicable pour la détection des valeurs aberrantes. Une confirmation directe d'une anomalie ou une réelle preuve de fraude est très rarement obtenue qu'à partir des preuves statistiques, cette analyse des données anormales sert uniquement de support pour une enquête plus approfondie.

En outre, la puissance statistique dépend de la taille de l'échantillon, de mauvais résultats peuvent être donnés lorsque les essais cliniques prennent en compte des petits échantillons. C'est pourquoi, des mesures spécifiques à un seul site doivent être interprétées en fonction de la taille de cet échantillon.

Compte tenu de ces limites, le monitoring centralisé ne doit pas uniquement s'appuyer sur des algorithmes statistiques, mais également réaliser d'autres analyses, telles que vérifier les dates d'examens des participants. [88]

d) Le remote monitoring

i. Définition

Le remote monitoring, également appelé « monitoring off-site » permet aux ARC de réaliser les activités de monitoring à distance, sans se déplacer sur les sites participant à la recherche.

Ce type de monitoring n'est pas récent puisque les autorités réglementaires internationales et les régulateurs fédéraux aux États-Unis l'encouragent depuis 2013, après la sortie de lignes directrices publiées par la FDA : « *Oversight of Clinical Investigations : A Risk-Bases Approach to Monitoring* » et de l'EMA « *Reflection paper on risk based quality management in clinical trials* ».

Malgré les encouragements de la FDA et de l'EMA à adopter le remote monitoring, il persiste une dépendance excessive au monitoring sur site. [90]

Cependant, cette technique de monitoring est de plus en plus utilisée au fil des années, et ce, pour différentes raisons.

Tout d'abord, le nombre d'essais cliniques menés chaque année augmente et ces derniers sont de plus en plus complexes.

Ensuite, il y a eu les nouvelles technologies, qui vont permettre ce monitoring, tout en garantissant la sécurité des données et en respectant la réglementation sur les dossiers, signatures et consentements électroniques.

Enfin, de nouveaux logiciels sont développés spécifiquement pour la recherche clinique, offrant un accès sûr, sécurisé et à distance aux dossiers médicaux électroniques. [91]

ii. Recommandations des autorités

Démarrant en décembre 2019, dans la ville de Wuhan en Chine, la COVID-19, acronyme de « co » qui se réfère à corona, « vi » à virus et « d » à disease ou maladie, s'est répandue dans le monde entier atteignant le stade de pandémie. [92] 158 673 cas ont été confirmés depuis le 31/12/2019 dont 31 545 500 dans les pays de l'UE et on compte 3 299 568 décès dont 703 975 dans l'UE. [93]

Ce nouveau virus, identifié en Chine, est un nouveau coronavirus, nommé SARS-CoV-2 provoquant une nouvelle maladie, la COVID-19. Les personnes présentant cette maladie présentent une grande variété de symptômes tels que de la toux, une difficulté à respirer, de la fièvre, des maux de têtes, des nausées ou des vomissements, etc. Le virus se transmet par voie aérienne, grâce à des gouttelettes produites lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue.

Une loi publiée le 23 mars 2020 a instauré l'état d'urgence sanitaire sur le territoire français dès le 24 mars 2020. Cette urgence sanitaire a été prolongée plusieurs fois, elle est prévue de durer jusqu'au 31 décembre 2021. [94] L'état d'urgence sanitaire autorise le gouvernement à prendre certaines mesures afin de prévenir et de limiter les conséquences de la pandémie.

Afin de prévenir la propagation du virus, un décret a été mis en place le 16 mars 2020 (Décret n°2020-260), stipulant que le déplacement de toute personne hors de son domicile est interdit, sauf exceptions. Une distanciation sociale, c'est-à-dire la limitation des contacts physiques et sociaux afin de limiter la propagation du virus, a été fortement recommandée ainsi qu'une adoption des gestes barrières. [95]

Ces nouvelles règles ont obligé les français à modifier leurs manières de vivre ainsi que de travailler et ce, dans tous les domaines.

La continuité des soins a été un des principaux challenges de ce confinement et de cette crise. Selon Santé Publique France, une baisse très importante du nombre de consultations chez les médecins généralistes (-25 %) et chez les médecins spécialistes (-51 %) a été observée dès le début du confinement. [96]

Cette crise sanitaire a donc également eu un énorme impact sur la recherche clinique. En effet, l'émergence de cette nouvelle maladie a obligé les industries pharmaceutiques à mettre en place de nouvelles manières de travailler. Et donc d'adapter la manière de vérifier les données relevées par les investigateurs.

ii.a Française

Les recommandations Françaises ont été publiées par l'ANSM le 20 Mars 2020 puis actualisées le 20 mai 2020 et le 17 novembre 2020. Elles s'inscrivent dans la continuité des propositions Européennes établies par la Commission Européenne.

Selon ces recommandations, le promoteur doit évaluer, avec les investigateurs, les changements envisagés pour l'essai au regard de la sécurité des personnes et de l'intégrité des données de l'essai. La priorité est, comme à n'importe quel moment d'un essai, la sécurité des personnes.

Pour respecter cette priorité, l'ANSM permet le recueil d'informations par télé-consultation et toute donnée non évaluable à distance sera donc notée comme manquante. Lorsqu'un patient ne peut pas réaliser une visite prévue dans le protocole, ce ne sera pas un motif de sortie d'étude et ce ne sera pas considéré comme une déviation majeure.

Les produits expérimentaux peuvent être délivrés pour une durée supérieure à celle prévue initialement et peuvent être envoyés directement au domicile du participant.

Chaque modification, ayant un impact sur la protection et la sécurité des participants (par exemple l'arrêt ou la suspension des traitements, la délivrance des traitements au domicile, modifications des modalités de monitoring), mise en place doit être notifiée pour information à l'ANSM et au CPP puis suivie du dépôt d'une demande de modification substantielle pour autorisation auprès de l'ANSM et/ou avis du CPP dans les quinze jours suivant sa mise en place.

Les modifications transitoires doivent être soumises sous forme d'amendement au protocole avec le formulaire de demande de modification substantielle pour autorisation.

Les modifications susceptibles de devenir pérennes doivent être intégrées dans une nouvelle version du protocole, accompagnée des pièces constitutives du dossier de demande de modification substantielle pour autorisation.

Concernant le monitoring, lors du premier confinement, en mars 2020, les visites sur site n'étaient plus possibles puisque les consignes de confinement mises en place devaient être respectées. Ces visites devaient donc être reportées et le promoteur était incité à contacter tous les investigateurs afin de s'adapter aux contraintes des lieux de recherche.

L'ANSM précise que le monitoring centralisé reste possible, mais que l'envoi de copies des dossiers médicaux, même pseudonymisés n'est pas autorisé.

Lors de la mise à jour des recommandations, lors du déconfinement en mai 2020, l'ANSM précise que les promoteurs doivent prendre connaissance des recommandations européennes qui exposent le cadre des solutions envisageables, mais que l'envoi des dossiers médicaux pseudonymisés n'est toujours pas autorisé. [97]

ii.b Européenne

Les premières recommandations de l'EMA ont été publiées le 20 mars 2020 puis actualisées jusqu'à la version 4 du 04 février 2021. Ce guide comprend un ensemble harmonisé de recommandations, afin de garantir la plus grande sécurité des participants aux essais dans l'UE tout en préservant la qualité des données.

Les mesures proposées ne durent que pendant la crise sanitaire actuelle, jusqu'à leur révocation. Elles vont, dans la mesure du possible, atténuer et ralentir l'interruption des essais cliniques, en Europe, lors de cette crise.

L'EMA conseille aux promoteurs de vérifier également la législation nationale afin de compléter ou de prendre la priorité sur les recommandations Européennes.

Dans le contexte de la COVID-19, des actions harmonisées par l'EMA sont indispensables afin d'assurer la flexibilité et les simplifications procédurales qui sont indispensables pour maintenir l'intégrité des essais, garantir le droit, la sécurité et le bien-être des participants ainsi que la sécurité du personnel.

Certaines responsabilités du promoteur, telles que les activités de monitoring doivent donc être réévaluées et, temporairement, d'autres moyens de monitoring doivent être mis en œuvre.

Selon l'EMA, dans le cadre de l'évaluation des risques, une approche fondée sur le risque doit être adoptée. Cette évaluation des risques est l'évaluation de la sécurité des participants et ses bénéfices attendus en prenant en compte les risques liés à sa

participation tels que l'exposition au COVID-19. Le promoteur devra donc réaliser cette évaluation pour chacun de ses essais et placer la sécurité des participants au-dessus de tout. En se fondant sur cette évaluation des risques, le promoteur devra concentrer son monitoring sur certains sites, certaines données et certains processus. Conséquemment, il devra examiner l'étendue et la nature du monitoring à réaliser dans le cadre de cette situation et la mettre en balance avec la charge de travail supplémentaire que peut donner une nouvelle manière de travailler. Le plan de monitoring devra donc être réalisé en fonction d'un équilibre entre un monitoring approprié à l'essai et la capacité de chaque site.

Le monitoring sur site doit être annulé ou reporté et la période entre chaque visite doit être allongée. Cependant, si le suivi sur site peut être réalisé, il doit tenir compte des restrictions nationales, locales et/ou organisationnelles. Le monitoring sur site peut être limité et ciblé, en identifiant les sites qui sont à haut risque. L'EMA propose des mesures alternatives à ce monitoring : le monitoring centralisé, le monitoring hors site et la vérification des données sources à distance ou *Remote Source Data Verification* (rSDV).

Dans le contexte de la pandémie, le monitoring centralisé a un rôle plus important. En effet, ce monitoring fournit de nouvelles capacités de monitoring pouvant remplacer temporairement le monitoring sur site.

Le monitoring hors site peut inclure des appels téléphoniques, des visioconférences, des emails ou d'autres outils en ligne permettant une interaction entre le moniteur et l'investigateur. Il peut être utilisé pour obtenir des informations sur l'avancement de l'essai, pour aider à résoudre les problèmes, réviser les procédures, avoir le statut des participants et faciliter la sélection des sites ainsi que leur formation.

En plus de ces deux types de monitoring, le rSDV peut être justifié et utilisé que dans le cadre de la crise sanitaire. Il peut être envisagé que pour certains types d'essais cliniques :

- liés à la COVID-19 (traitement ou prévention) ;
- sur des maladies graves ou mettant en jeu le pronostic vital ;
- pour lesquels l'absence de contrôle de qualité des documents sources contenant des données critiques est susceptible d'entraîner des risques inacceptables pour la sécurité des participants ou de remettre en cause la fiabilité et l'intégrité des résultats de l'essai ;
- les essais incluant des participants particulièrement vulnérables, tels que des enfants ou des participants incapables de donner leur consentement éclairé de façon temporaire (par exemple : les essais mis en œuvre dans des situations d'urgence)

ou permanente (par exemple : les essais menés chez des patients atteints de démence avancée) ;

- les essais cliniques « pivots » (par exemple : les essais cliniques de phase III confirmatoires en vue d'un dépôt d'AMM).

Ce monitoring doit se concentrer principalement sur le contrôle qualité des données critiques, telles que les données principales d'efficacité et de sécurité. Les données secondaires d'efficacité peuvent être également vérifiées, sauf si cela entraîne une nécessité d'accéder à d'autres documents et donc une charge de travail plus importante pour le site investigateur. Le promoteur doit déterminer l'étendue et la nature du rSDV et évaluer la charge de travail supplémentaire de toute nouvelle mesure à mettre en place.

Afin de réaliser le rSDV, les investigateurs principaux doivent déterminer si la situation sur leur site permet une des options suivantes :

- les copies pseudonymisées des documents sources peuvent être partagées par voie électronique ;
- un accès à distance direct et contrôlé aux dossiers médicaux électroniques des participants ;
- un examen vidéo des dossiers médicaux, sans envoi à l'ARC moniteur et sans que celui-ci n'enregistre les documents.

Si le rSDV est prévu pour des nouveaux essais, cela doit être décrit dans la demande initiale de protocole. Si le rSDV est introduit dans les essais déjà en cours, cela doit être soumis selon la législation nationale, grâce à une modification substantielle.

Assurément, il n'est pas possible de réaliser du rSDV si une protection adéquate des données n'est pas assurée.

Il est important pour l'EMA que des visites de suivi très complètes soient réalisées lors de la normalisation de la situation, c'est-à-dire un monitoring sur site accru et une vérification supplémentaire des données sources ayant été monitorées à distance, en particulier pour les données ayant été pseudonymisées, car elles ne peuvent être considérées comme des données sources par la réglementation. [98]

ii.c Américaine

La FDA a publié ses lignes directrices « *Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards* » en mars 2020 et les a mises à jour le 27 janvier 2021.

Elles apportent les changements à réaliser lors de la pandémie afin de protéger les participants et de faciliter la poursuite des essais en garantissant le maintien des BPC.

Dans cette réglementation, la FDA reconnaît que les ARC moniteurs ne vont pas pouvoir réaliser leurs monitorings sur site et donc propose aux promoteurs de trouver des solutions alternatives afin de garantir la sécurité des participants et l'intégrité des données. Par exemple, un monitoring centralisé peut être mis en place ou un monitoring à distance lorsque cela est possible. Les participants des essais doivent, dans tous les cas, être tenus au courant des changements du guide de monitoring.

Les promoteurs doivent documenter les situations lors desquelles ils n'ont pas pu accéder ou ont dû retarder leur monitoring sur site et doivent y inclure les déviations ou non-conformités aux BPC identifiées sur chaque site si l'identification retardée de ces problèmes était due à un retard de monitoring.

La FDA comprend qu'il peut avoir des écarts entre le calendrier des visites de monitoring sur site défini dans le guide de monitoring et les procédures réalisées, et que les promoteurs peuvent envisager de remplacer des visites de monitoring sur site par des visites à distance. Néanmoins, selon la FDA, il y a des éléments réalisés sur place qui ne peuvent être effectués à distance donc le promoteur doit se focaliser sur l'examen de la documentation critique du site et des données sources qui sont essentielles à la sécurité des participants et/ou à la fiabilité des données.

Une approche basée sur les risques doit être mise en place pour le monitoring à distance, pour le maximum de sites possibles et avec une fréquence similaire à celle prévue dans le plan de monitoring. La décision concernant les sites à prioriser est prise selon les données obtenues par le monitoring centralisé ou selon d'autres informations sur les performances du site.

Le monitoring à distance des dossiers médicaux et des documents sources critiques (avec des informations privées sur la santé du participant) est possible, si cela est conforme aux exigences de validation et d'examen des documents sources décrites dans le plan de monitoring actuel de l'étude.

Pour faciliter l'accès aux documents à distance, les sites peuvent :

- Fournir les ressources et capacités techniques appropriées, comme un portail sécurisé de visualisation à distance, afin de permettre l'accès à la documentation de l'étude et/ou aux documents sources des participants pour le moniteur ;
- Télécharger des copies certifiées « conformes » des documents sources sur un système électronique, contrôlé par le sponsor, ou sur un autre référentiel partagé avec des contrôles de sécurité appropriés.

La conservation des copies des documents sources utilisés n'est pas nécessaire si l'investigateur conserve lui-même les documents originaux, conformément à la réglementation de la FDA.

Ces activités réalisées à distance doivent être documentées avec le même détail que celles réalisées sur site ainsi que toutes les actions prises pour résoudre les problèmes identifiés.

[99]

ii.d La CNIL

La CNIL a sorti ses recommandations provisoires pour le « contrôle qualité à distance des essais cliniques pendant la crise sanitaire liée à la COVID-19 » en avril 2021. Ce document reste applicable jusqu'à un mois après la fin de l'état d'urgence sanitaire.

Habituellement, lors du changement du monitoring au cours de l'essai, il est obligatoire de déposer une demande d'autorisation.

Grâce à cette recommandation, la CNIL considère, à titre dérogatoire et strictement temporaire, qu'il n'est pas nécessaire de déposer une demande d'autorisation pour la mise en place d'un remote monitoring. Ceci est valable uniquement si la mise en œuvre du remote monitoring est le seul point de non-conformité aux MR.

Le promoteur et les entités avec lesquels il travaille devront documenter les solutions choisies et ils doivent être en mesure de démontrer qu'elles présentent des garanties suffisantes pour les droits et libertés des personnes concernées et leur conformité aux recommandations.

Ces recommandations concernent le même périmètre restreint d'essais que celui des recommandations Européennes.

Cependant, la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine considère que la mise en œuvre d'un remote monitoring est une modification substantielle et le promoteur doit donc obtenir un avis du CPP.

L'ANSM considère également qu'elle doit être informée de cette modification, conformément aux modalités habituelles prévues.

Pour les participants à la recherche, ces derniers doivent être informés et ne pas s'opposer à ce monitoring à distance. Pour les études en cours, la note d'information du patient devra être mise à jour et remise aux participants en main propre ou par courrier postal. Le participant peut être informé également par téléphone suivi d'un envoi d'un document écrit. Concernant les nouvelles études, les modalités de remote monitoring devront être précisées directement dans la note d'information.

Si le participant s'oppose à ce type de monitoring, ses données déjà récoltées ne pourront pas faire l'objet d'un monitoring à distance.

Afin de déterminer s'il est possible de mettre en place le monitoring à distance, le promoteur et le centre d'investigation doivent consulter leur délégué à la protection des données. La solution de monitoring retenue devra être documentée par le responsable de traitement ainsi que l'ensemble des garanties mises en place et les recommandations du délégué à la protection des données.

Selon les recommandations de la CNIL, le remote monitoring ne peut être imposé aux centres investigateurs lorsque l'étude a déjà démarré.

L'ARC est, comme lors de n'importe quel monitoring, soumis au secret professionnel.

Ainsi, il devra signer un accord de confidentialité complémentaire pour qu'il s'engage à ne pas réaliser de photos du dossier, à consulter le dossier dans un endroit clos et à utiliser uniquement le matériel informatique sécurisé fourni par le promoteur.

Des conditions de sécurité sont imposées par la CNIL dans ses recommandations :

- « l'hébergement, le traitement, et l'administration des outils doivent être réalisés depuis l'UE ;
- l'absence de recours à des prestataires soumis au droit américain ou aux réglementations de pays n'encadrant pas suffisamment les accès aux données ;
- le recours à un hébergeur de données de santé est recommandé ;
- la transmission sécurisée des données par des algorithmes cryptographiques à l'état de l'art ;
- la mise en place de comptes nominatifs et de profils spécifiques pour les ARC ;
- l'accès en lecture seule aux seules données nécessaires au monitoring ;
- l'impossibilité pour l'ARC d'exporter les données à caractère personnel ou de télécharger les fichiers faisant l'objet du contrôle qualité. En particulier, aucun fichier,

même temporaire, contenant des données personnelles ne doit être accessible sur le terminal de l'ARC après une session de monitoring à distance ;

- la restriction de la durée des accès pour ces profils ;
- la mise en place de procédures de gestion et de traitement des incidents de sécurité et des violations de données personnelles précisant les rôles et responsabilités et les actions à mener en cas de survenue de tels incidents ;
- la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles afin de sécuriser le poste de travail de l'ARC ;
- la « surveillance », à posteriori ou en temps réel, systématique du contrôle qualité par le centre d'investigation, en fonction des solutions choisies : »
 - Le monitoring via une vidéo conférence est la solution à privilégier puisqu'elle a l'avantage de ressembler à une visite physique sur site.
 - Le centre peut également envoyer, via une plateforme sécurisée, solution dont nous parlerons plus tard.
 - L'ARC peut accéder directement au dossier médical électronique, solution qui ne doit pas être privilégiée puisque l'ARC pourrait avoir accès à d'autres patients autres que ceux participants à l'étude. [100]

iii. Outils utilisés

La mise en place du remote monitoring nécessite différents outils afin de faciliter la surveillance à distance des données de l'étude.

iii.a Electronic CRF

L'*electronic Case Report Form* (eCRF) est la version numérique du CRF qui permet la saisie en ligne des données patients par les investigateurs et les ARC. Celui-ci permet d'assurer la simplicité de la collecte des données, son contrôle et sa traçabilité, afin d'assurer l'intégrité et l'exactitude des données. En effet, utiliser un eCRF permet de supprimer les possibilités d'erreurs lors d'une mauvaise lecture d'un document papier ou lors des retranscriptions manuelles. Il est également possible d'ajouter des items dans l'étude sans devoir rééditer tous les CRF. Dans un eCRF, l'ARC moniteur peut ajouter des queries manuelles ou automatiques, qui seront générées suite à une erreur flagrante dans la donnée.

Utiliser un eCRF permet un gain de temps puisque les données seront saisies et monitorées en, quasi, temps réel, sans avoir besoin d'aller sur le site. Sans cet outil, le remote monitoring serait impossible. [101]

iii.b Interactive Web Response System

L'*Interactive Web Response System* (IWRS) ou système de réponse interactif est un site internet sécurisé qui va permettre l'attribution des traitements aux patients selon le processus de randomisation de l'étude. L'information donnée par ce site sera soit un type de traitement, soit un numéro de traitement ou de lot.

Ce système permet de couvrir tous les besoins liés à la randomisation, à la création de centres, de leur approvisionnement et réapprovisionnement et la levée d'aveugle. La levée d'aveugle se produit lorsque l'aveugle est supprimée afin que les investigateurs et/ou le participant soit(ent) au courant du traitement reçu par le participant.

L'IWRS peut se connecter directement aux autres systèmes utilisés dans l'étude afin de faciliter l'attribution du traitement. [102]

iii.c Electronic Data Capture

L'*Electronic Data Capture* (EDC) ou capture électronique des données est un logiciel stockant les données des patients collectées dans les essais. Cela permet d'accéder aux données plus rapidement ainsi que d'assurer leur précision et leur sécurité. [103]

iii.d Clinical Trial Management System

Le *Clinical Trial Management System* (CTMS), ou le système de gestion des essais cliniques, est l'ensemble des outils essentiels pour la planification, la gestion et le suivi de toutes les études cliniques qu'une entreprise possède. C'est une application de gestion de projet spécialisée et complète permettant la gestion :

- des contacts des sites investigateurs et des intervenants ;
- du calendrier de l'étude et du plan de projet avec les dates butoirs ;
- du monitoring ;
- des documents de l'étude ;
- des unités thérapeutiques ;
- du suivi des patients inclus avec les déviations ;
- des comptes rendus des visites de monitoring.

Les bénéfices sont multiples, puisqu'un promoteur pourra gérer plus d'études en même temps, démarrer les études plus rapidement, mieux sélectionner les centres participants,

suivre le recrutement des patients, suivre les dépenses, respecter les contraintes réglementaires et identifier les tendances entre les sites.

Le CTMS permet aux ARC de suivre du début, de la pré-sélection des sites, à la fin, la clôture, de l'essai. Il va également permettre d'améliorer la collaboration entre chaque intervenant, partie essentielle d'un essai. [104]

iii.e Electronic Trial Master File

L'*Electronic Trial Master File* (eTMF) permet la gestion des documents de l'étude, tâche essentielle dans un essai clinique et qui est complexe. Les promoteurs doivent s'assurer que les documents et les données de leur essai sont conformes aux réglementations et disponibles tout au long de l'étude, et ce même des années après sa fin. Cet outil centralise toute la documentation, ce qui facilite les audits. [105]

iii.f Investigator Cloud Case

L'*Investigator Cloud Case* (ICC) est un outil français qui a été développé en 2018, c'est une plateforme web sécurisée afin de réaliser du rSDV. Elle permet donc d'effectuer le monitoring des données sources, sans se déplacer sur le site tout en étant garantissant la sécurité des données. En effet, cet outil est en conformité avec la réglementation puisqu'il est conforme au règlement général sur la protection des données, et est hébergé sur un serveur certifié « Hébergement de Données de Santé » (HDS) en France.

Dans ses recommandations, la CNIL permet l'utilisation de cet outil avec des spécifications complémentaires :

- « l'impossibilité d'accéder aux documents transmis après un certain délai, par exemple via une suppression automatique des données ;
- la mise en place de comptes nominatifs et d'une authentification forte, comprenant au moins deux facteurs d'authentification différents, pour se connecter à la plateforme de visualisation ;
- le chiffrement au repos des données envoyées vers cette plateforme et des sauvegardes par des algorithmes cryptographiques à l'état de l'art, par exemple l'algorithme AES-256 ;
- la mise en place d'un cloisonnement des données entre les différentes études ;
- la surveillance des accès aux données par le centre : enregistrement de traces d'accès permettant un audit complet des actions de l'ARC (horodatage des connexions réalisées pour chacun des comptes, des données accédées, des actions réalisées, etc.) ;

- l'analyse automatique ou manuelle régulière des données de traçabilité pour détecter toute opération non légitime ;
- la durée de conservation des données envoyées sur la plateforme strictement limitée à la durée des vérifications (les données envoyées seront effacées à la fin des vérifications, ainsi que les sauvegardes de ces données ;
- la conservation des données de traçabilité pendant 6 mois ;
- la réalisation d'un audit préalable de la plateforme par un tiers indépendant, afin de s'assurer que ces mesures de sécurité sont mises en place et fonctionnelles. [99] »

L'ICC correspond à chacun de ces points et est donc autorisé par la CNIL pour réaliser le monitoring à distance.

Cette solution va faciliter l'échange entre les sites d'investigation, où qu'ils soient, et les moniteurs de l'étude.

Le fonctionnement de l'outil est très simple, comme vous pouvez le voir sur la figure ci-dessous :



Figure 5 : Fonctionnement de l'ICC. [106]

Tout d'abord, l'investigateur va se connecter sur la plateforme sécurisée grâce à ses identifiants personnels. Ensuite, il choisit le patient et l'étude pour laquelle il veut envoyer des données. Enfin, il va pouvoir mettre les données des patients inclus (par exemple le consentement patient, le résultat d'une prise de sang ou un rapport de radiologie) grâce à un scan, une photographie ou un document provenant du dossier médical. Ce document n'est pas pseudonymisé, mais bien un document source avec le nom du participant. À cet

instant, le travail de l'investigateur est terminé, il est donc facilité et cela va permettre un recrutement simplifié. En effet, puisque l'investigateur prend moins de temps pour le monitoring des données, celui-ci peut se consacrer à d'autres tâches telles que le recrutement de nouveaux patients.

Une fois que des documents sont entrés sur la plateforme, l'ARC moniteur va recevoir une alerte email une fois par jour. Il pourra donc démarrer son monitoring des données sources en comparant les documents envoyés par l'investigateur aux données entrées dans l'eCRF. Les documents seront supprimés de la plateforme de deux manières différentes :

- Soit le moniteur détermine que le monitoring est terminé et passe le document en destruction ;
- Soit le document est supprimé automatiquement après une durée prédéfinie, même si le monitoring n'a pas été réalisé par l'ARC.

Une fois que les documents sont supprimés, un « *audit trail* » ou trace d'audit est disponible, ce qui permet de reconstituer les événements liés à ce document de sa mise en ligne à sa destruction.

L'ICC a différents avantages :

- Ouvrir des sites internationaux et donc de favoriser le développement des études multicentriques à l'international ;
- Diminuer le temps nécessaire pour réaliser le monitoring puisque les documents sont disponibles pendant un laps de temps défini ;
- Faciliter le travail des investigateurs ;
- Réduire les coûts du monitoring de 20 à 50 %, puisque le monitoring sur site sera fortement diminué, donc le temps et les frais de déplacements également ;
- Continuer le monitoring source dans n'importe quelles situations.

C'est donc une avancée pratique et majeure dans la gestion des essais cliniques, car il permet l'accès aux données sources des patients, sans obligation de déplacement et dans le respect des réglementations en vigueur. [106]

D'autres outils similaires sont sur le marché, tels que « Florence » ou encore « Veeva ».

IV. Problématique et hypothèses

Suite à la crise sanitaire et à l'adoption du rSDV et monitoring à distance pour les études cliniques en cours ou futures, nous nous sommes intéressés à ce type de monitoring et en nous demandé si ce type de monitoring était le monitoring idéal. L'objectif principal est donc

de savoir si ce monitoring peut être adopté pour toutes les nouvelles études, et ce, même après la fin de cette crise sanitaire.

Nous avons donc établi des hypothèses en fonction des freins pour la réalisation d'un monitoring sur site et recueilli l'avis, ainsi que le ressenti des acteurs de la recherche clinique. En premier lieu, nous voulions savoir si la perception du remote monitoring diffère entre la promotion et l'investigation (**H1**).

De nombreuses études décrivent le monitoring sur site comme étant une activité très onéreuse, c'est pourquoi nous nous sommes demandés, en second lieu, si les acteurs de la recherche clinique pensent que l'utilisation du remote monitoring diminue les coûts associés au monitoring (**H2**).

En troisième lieu, étant donné que le monitoring peut être réalisé plus rapidement, sans attendre que les investigateurs soient disponibles, nous nous sommes demandé si les queries sont corrigées plus rapidement en remote monitoring (**H3**) et si le nombre de queries augmente lors de la réalisation d'un monitoring à distance (**H4**), selon les promoteurs et investigateurs. En effet, un ARC moniteur n'a plus besoin d'aller sur site afin de réaliser le monitoring, et donc, de mettre des queries.

En quatrième lieu, nous nous sommes également questionnés si la collaboration entre le promoteur et l'investigateur semble s'améliorer grâce au remote monitoring selon eux (**H5**).

En dernier lieu, nous voulions savoir si le monitoring à distance, grâce aux observations des promoteurs et investigateurs, a bien un effet positif sur la sécurité des participants (**H6**) et des données (**H7**).

METHODOLOGIE EXPERIMENTALE

I. Population

Cette étude a été réalisée sur 73 participants dont 65 travaillant dans le domaine de la recherche clinique (89 %).

Une majorité des participants (36,9 %) ont indiqué travailler dans le domaine de l'investigation en Hôpital. Cet échantillon est principalement constitué d'ARC (52 %) des participants et de TEC (32 %). Une autre grande part travaille en CRO, 20 %, ainsi que dans le domaine de la promotion à l'Hôpital, 18,5 %.

La majorité des personnes, travaillant dans ces deux domaines, occupe le poste d'ARC (61,5 % et 75 % respectivement) et de chef de projet (23 %) pour la CRO.

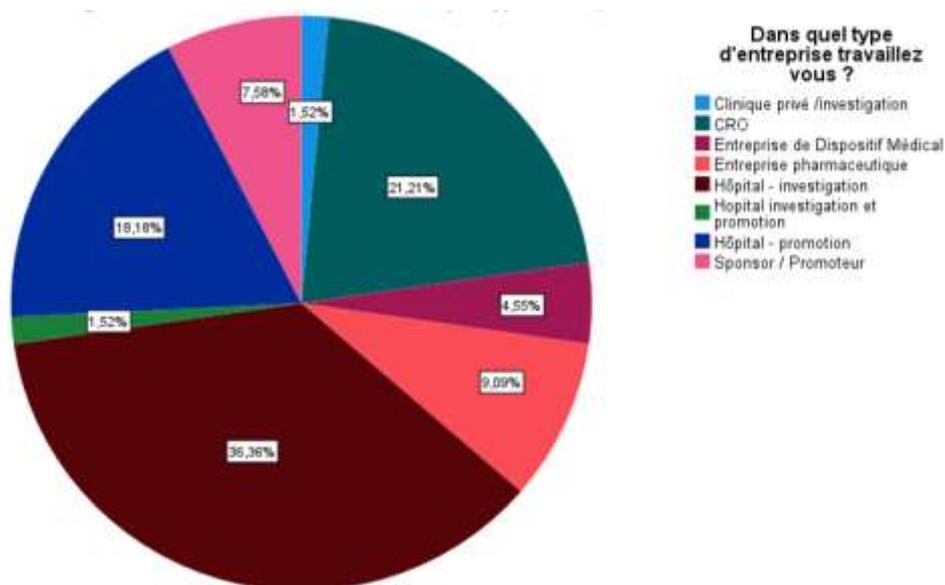


Figure 6 : Diagramme en secteurs de "Dans quel type d'entreprise travaillez-vous ?"

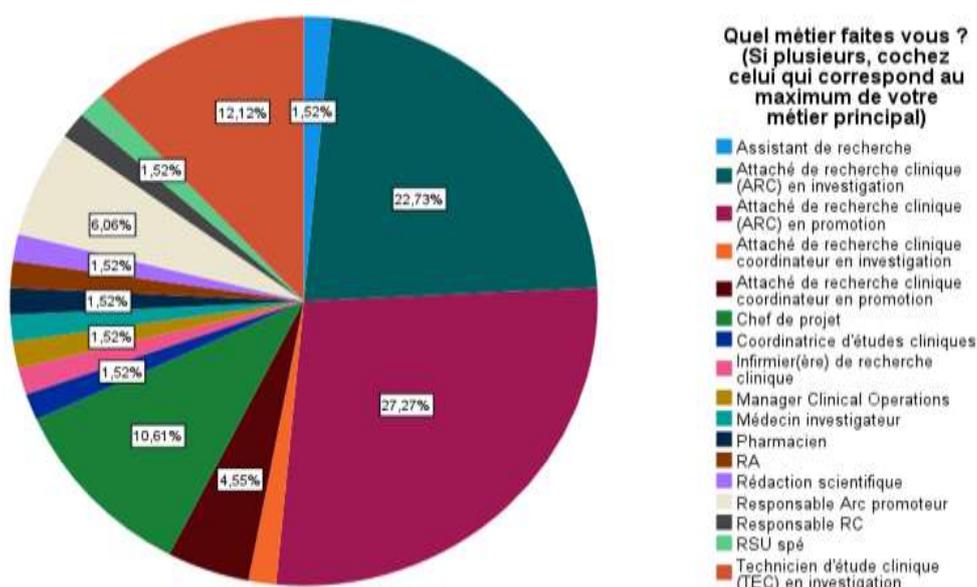


Figure 7 : Diagramme en secteurs de "Quel métier faites-vous ?"

II. Variables

Dans cette étude, notre variable indépendante est le **type de monitoring**, soit le remote monitoring qui est comparé au monitoring sur site.

Nos variables dépendantes sont multiples, elles vont nous permettre de déterminer quel type de monitoring peut être privilégié :

- Coûts de monitoring ;
- Nombre de queries ;
- Prises de contacts ;
- Responsabilisation du centre investigateur ;
- Collaboration promoteur – investigateur ;
- Sécurité des participants ;
- Sécurité des données.

III. Outils et matériel

Nous avons donc utilisé, dans cette étude, des questions ouvertes appelant à des réponses longues et qualitatives, ainsi que des questions à choix multiples à lesquelles nous pouvons répondre grâce à des échelles divisées en 5 composantes :

- 1 - Tout à fait d'accord ;
- 2 - D'accord ;
- 3 - Neutre ;
- 4 - Pas d'accord ;
- 5 - Pas du tout d'accord.

Nous avons, tout d'abord, commencé par rédiger le cadre général du questionnaire, qui étaient présenté aux participants dans un premier temps. Nous y avons indiqué, entre autres, l'objectif de l'étude, le contexte, l'anonymisation et la confidentialité des résultats.

Après quoi, la première question permettait de restreindre l'échantillon aux acteurs de la recherche clinique. En effet, l'étude porte sur les pratiques de ces acteurs et il est, donc, crucial de limiter l'accès au questionnaire pour ne pas fausser les résultats.

Ensuite, nous avons demandé des informations plus précises sur le travail du participant, en lui demandant quel métier et dans quel type d'entreprise il l'exerce, puis s'il a changé ses pratiques lors de la crise du COVID-19 et comment.

Par la suite, nous avons divisé le questionnaire en deux sous-parties, une pour les participants travaillant en tant qu'investigateurs et une pour les participants travaillant en tant que promoteur.

La première partie de chaque domaine est semblable. En effet, elle est assez générale sur le remote monitoring, en demandant si le participant connaît le remote monitoring et comment il le définirait. Après la définition du remote monitoring, nous avons demandé aux investigateurs s'ils leur aient déjà arrivés d'avoir leurs données vérifiées par remote monitoring et aux promoteurs s'ils ont déjà pratiqué du remote monitoring. Puis, les avantages et les inconvénients de cette pratique, propres à chaque domaine.

Une dernière partie concernait l'impact du remote monitoring, soit sur la sécurité des patients pour les investigateurs, soit sur la sécurité des données pour les promoteurs.

IV. Procédure

Cette étude a été réalisée dans un cadre universitaire, pour l'écriture d'un Mémoire de deuxième année de Master Healthcare Business et Recherche Clinique. Il n'y a eu aucun financement.

Ce questionnaire a été créé à l'aide du site internet « Google Forms » et sa diffusion s'est effectuée sous forme de liens partagés via différents réseaux sociaux : « LinkedIn », « Facebook » et « Twitter ».

Google Forms a collecté directement les résultats obtenus et nous les avons analysés à l'aide du logiciel de traitements statistiques « IBM SPSS® », génération 1.0.0.1447.

RÉSULTATS

I. Comparaison de la représentation du remote monitoring entre la promotion et l'investigation.

91,4 % des personnes travaillant dans le domaine de l'investigation connaissent le remote monitoring et 65,7 % d'entre elles ont déjà eu des données vérifiées par ce monitoring. En outre, 96,4 % des personnes travaillant en promotion savent ce qu'est le remote monitoring et 75 % ont déjà réalisé un monitoring en remote.

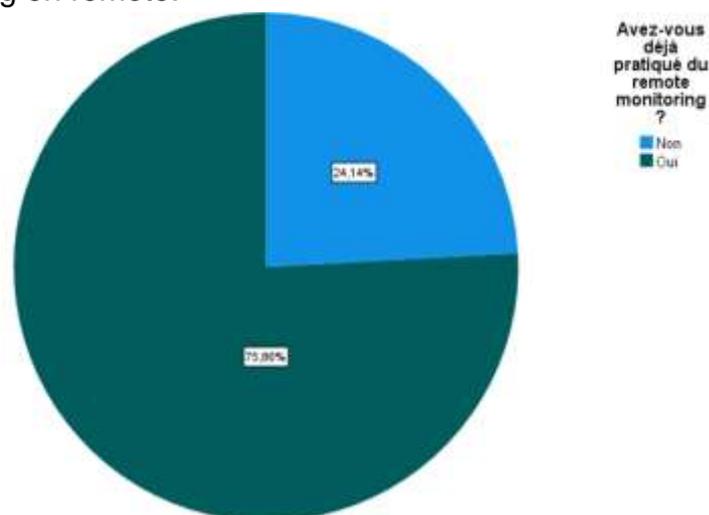
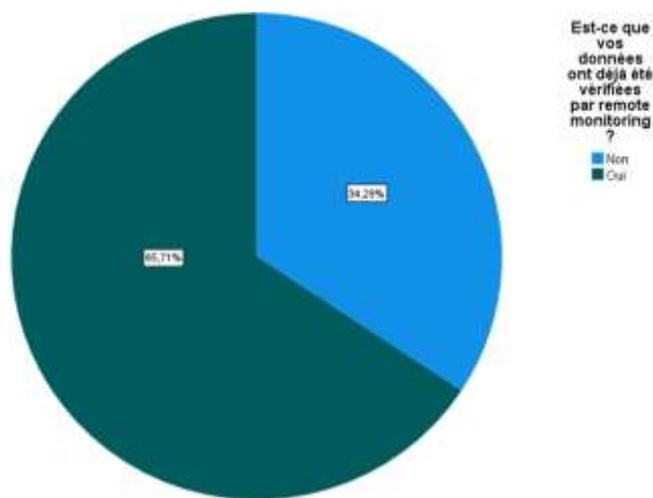


Figure 9 : Diagramme en secteurs de "Est-ce que vos données ont déjà été vérifiées par remote monitoring ?"

Figure 8 : Diagramme en secteurs de "Avez-vous déjà pratiqué du remote monitoring ?"

Les avantages du remote monitoring, selon les investigateurs et les promoteurs, sont assez similaires, puisque les deux nous ont décrit un gain de temps et d'argent. En effet, les promoteurs n'ont plus à se déplacer et les investigateurs ne doivent plus réserver leur journée complète afin de réaliser le monitoring avec l'ARC. Cela permet d'optimiser le monitoring qui sera réalisé sur site, selon les investigateurs.



Figure 10 : Nuages de mots des avantages du remote monitoring selon les participants (investigateurs à gauche et promoteurs à droite).

Cependant, selon certains investigateurs, le remote monitoring prend plus de temps, puisqu'il faut scanner tous les documents pseudonymisés, afin de réaliser le monitoring. Un des inconvénients pour les deux domaines est le manque de contacts physiques et de proximité avec le promoteur, et donc moins de conseils donnés.

La plupart a également évoqué que la sécurité des données peut être perdue suite à une connexion non sécurisée aux données de l'étude. En outre, ils nous ont décrit la peur de perdre les données des patients échangées par email.



Figure 11 : Nuages de mots des inconvénients du remote monitoring selon les participants (investigateurs à gauche et promoteurs à droite).

Pour conclure, grâce à ces témoignages, nous avons pu observer que les avantages et les inconvénients sont similaires en investigation et en promotion, ce qui nous invalide notre hypothèse **H1**. Néanmoins, certains investigateurs, et notamment les TEC, sont plus sceptiques à l'utilisation de ce type de monitoring, puisque celui-ci leur prend plus de temps que le monitoring sur site.

II. L'effet du remote monitoring sur le budget d'une étude

Selon 82,7 % des participants travaillant dans le domaine de la promotion, l'utilisation du remote monitoring diminue les coûts liés au monitoring comparé à l'utilisation du monitoring sur site. La majorité des participants (51,7 %) est tout à fait d'accord sur le fait que le monitoring sur site augmente le budget d'une étude. Ce résultat va à l'encontre de l'hypothèse **H2**, le remote monitoring diminueraient les coûts du monitoring selon les promoteurs.

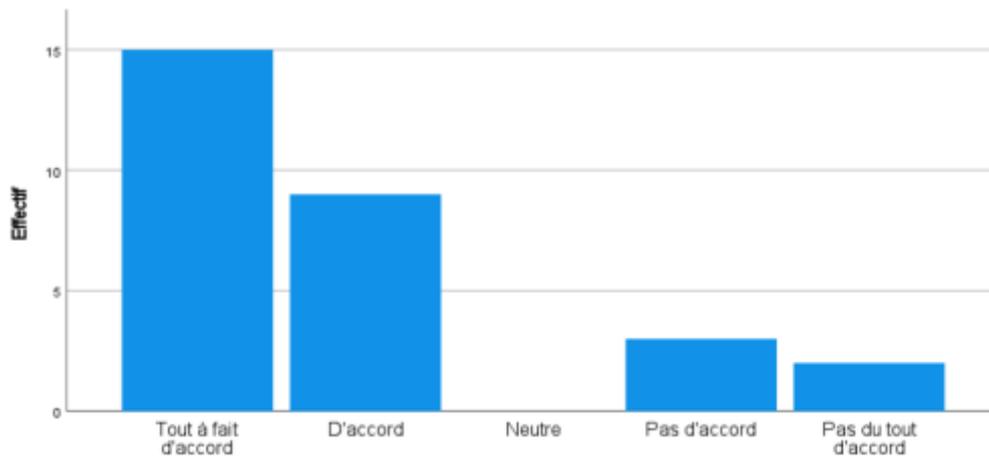


Figure 12 : Diagramme en barres de "Les coûts liés au monitoring diminuent grâce à l'utilisation du remote monitoring, comparé au monitoring sur site". (Promoteurs)

III. L'effet du remote monitoring sur la rapidité de correction des queries

Dans l'ensemble, les réponses des promoteurs et des investigateurs concordent pour cet item. En effet, la majorité (42.8 % des investigateurs et 34.4 % des promoteurs) est tout à fait d'accord sur le fait que les erreurs rapidement identifiées sont rapidement corrigées. Cependant, il faut prendre en compte que 20.9% des promoteurs et 22.8% des investigateurs trouvent que la rapidité n'est pas modifiée par le type de monitoring. En outre, 13,7 % des promoteurs et 8,5% des investigateurs ne sont pas d'accord avec cette proposition. Cela permet de valider notre hypothèse **H3**, le remote monitoring impacte la rapidité de correction des queries, et ce, de manière positive.

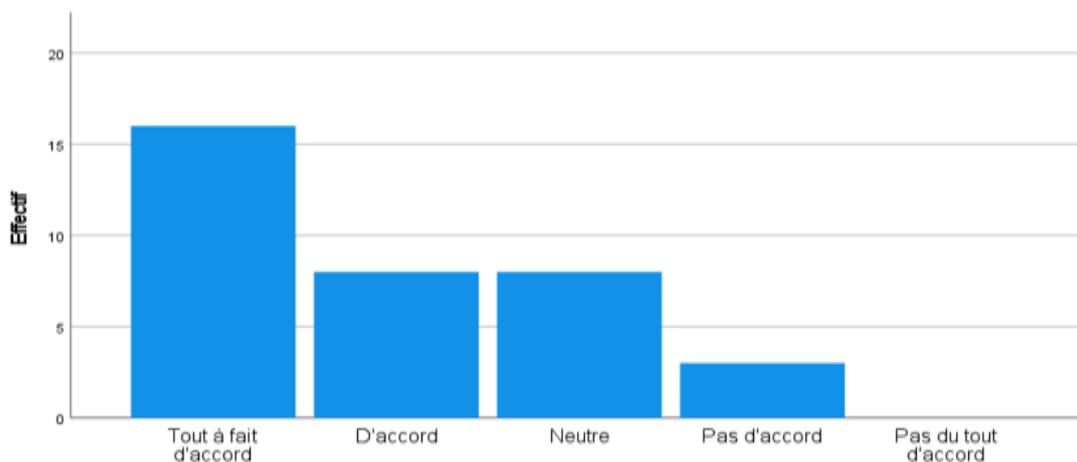


Figure 13 : Diagramme en barres de "Les erreurs rapidement identifiées sont rapidement corrigées et même évitées lors des prochaines saisies." (Investigateurs)

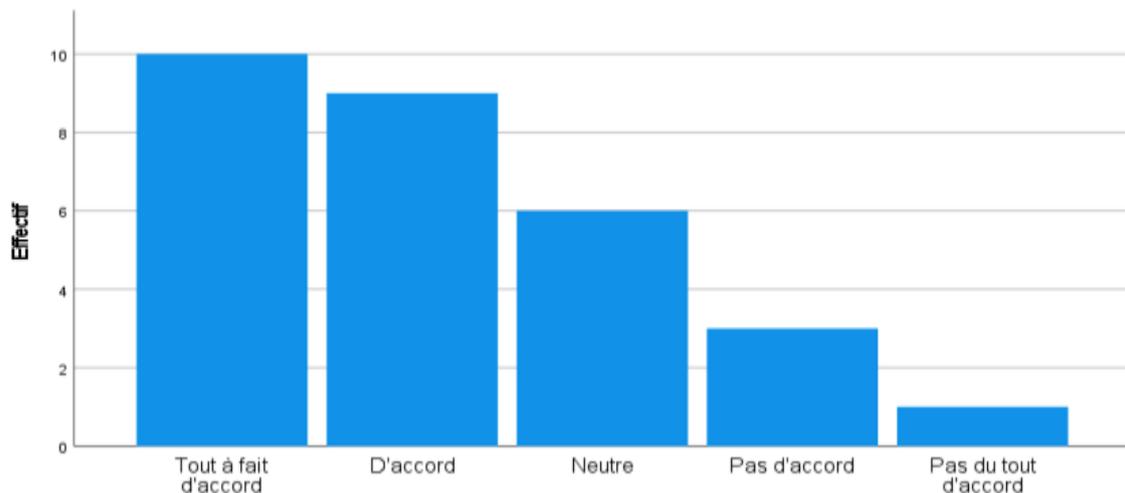


Figure 14 : Diagramme en barres de "Les erreurs rapidement identifiées sont rapidement corrigées et même évitées lors des prochaines saisies." (Promoteurs)

IV. L'effet du remote monitoring sur le nombre de queries

Concernant cette hypothèse, nous avons une tendance centrale pour les deux domaines de travail. Effectivement, 34% des investigateurs et des promoteurs pensent que le nombre de queries reste le même peu importe le type de monitoring.

Néanmoins, l'effectif d'investigateurs trouvant que le nombre de queries augmente est nettement supérieur à l'effectif de promoteurs : 31.4% des investigateurs ont vu leur nombre de queries augmenter suite à l'utilisation du remote monitoring, mais seulement 10.3% des promoteurs pensent avoir augmenté le nombre de queries.

Au contraire, 37.9% des promoteurs ne pensent pas avoir augmenté le nombre de queries et 22.8% des investigateurs ne pensent pas avoir reçu davantage de queries.

Ainsi, nous ne pouvons confirmer ou infirmer l'hypothèse **H4** suite à ces résultats, puisque 35.47% des participants sont d'accord sur le fait que le nombre de queries augmente contre 33.84% qui pensent le contraire. Cependant, il y a une légère tendance vers l'augmentation du nombre de queries, ce qui va dans le sens de notre hypothèse **H4**, sans pour autant être suffisamment significatif pour pouvoir la confirmer.

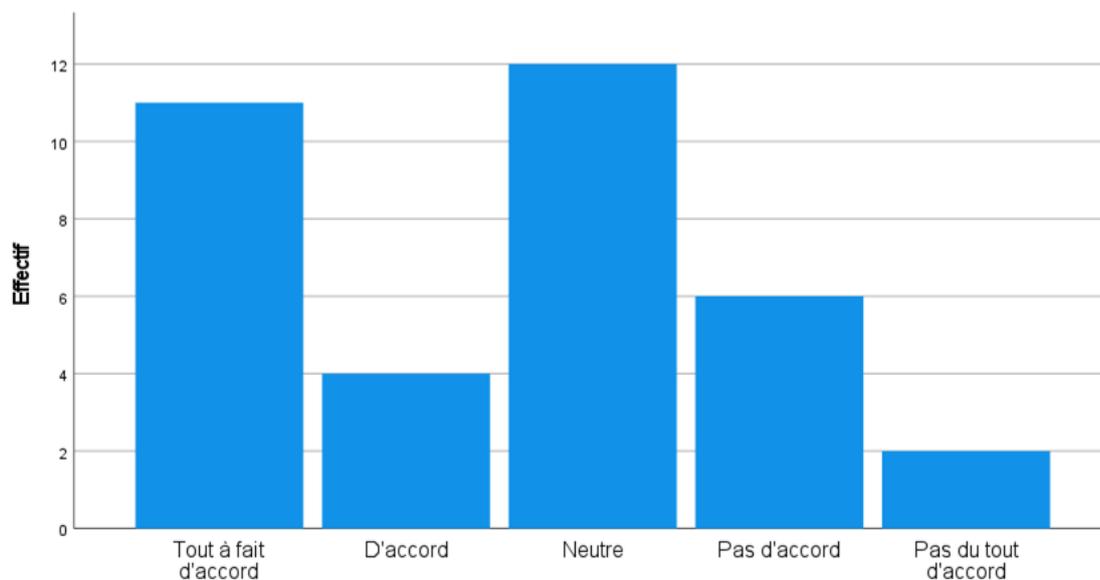


Figure 15 : Diagramme en barres de "Le nombre de queries augmente avec le remote monitoring." (Investigateurs)

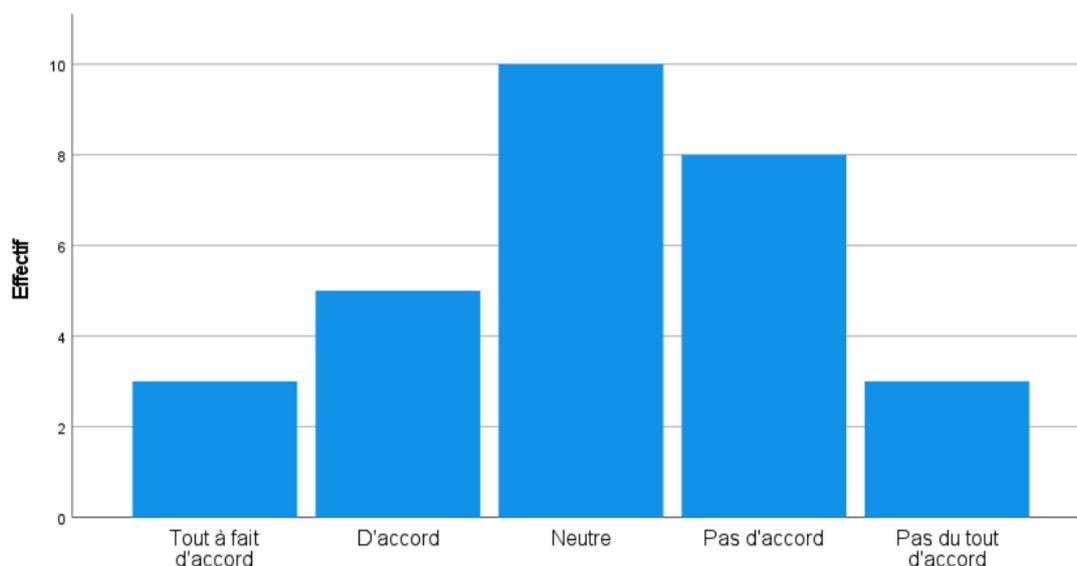


Figure 16 : Diagramme en barres de "Le nombre de queries augmente avec le remote monitoring." (Promoteurs)

V. L'effet du remote monitoring sur la collaboration entre le promoteur et l'investigateur

La collaboration entre l'investigateur et le promoteur a été évaluée par différents éléments :

1. Le type de collaboration mis en place avec le centre

Nous nous sommes demandés si le promoteur peut déterminer le type de collaboration qui sera mis en place selon le rythme de saisie des données par l'investigateur et leur exactitude.

Selon les promoteurs, 58.62 % sont d'accord et tout à fait d'accord sur le fait que selon le rythme de saisie des données et de leur exactitude, ils savent le type de collaboration qui sera mis en place. Cependant, 37.93 % pensent que le remote monitoring n'influe en rien sur la connaissance de la collaboration. Nous pouvons tout de même conclure que les promoteurs savent le type de collaboration qui sera mis en place.

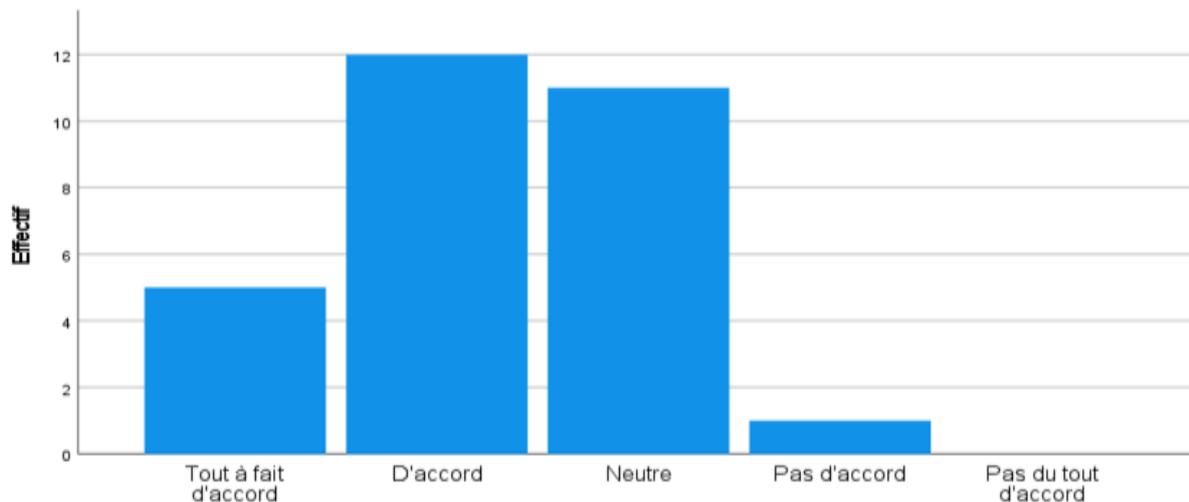


Figure 17 : Diagramme en barre de "Vous savez quel type de collaboration sera mis en place avec chaque centre au vu du rythme de saisie des données et de leur exactitude." (Promoteurs)

2. La compréhension des attentes du promoteur par le centre investigateur

Concernant les attentes du promoteur, elles sont mieux comprises pour 54.79 %, contre 27.57 % des promoteurs, qui pensent que le centre ne comprend pas mieux les attentes avec du remote monitoring. Ainsi, nous pouvons conclure que, d'après les promoteurs que le centre comprend mieux les attentes du promoteur, ce qui améliore la collaboration entre l'investigateur et le promoteur.

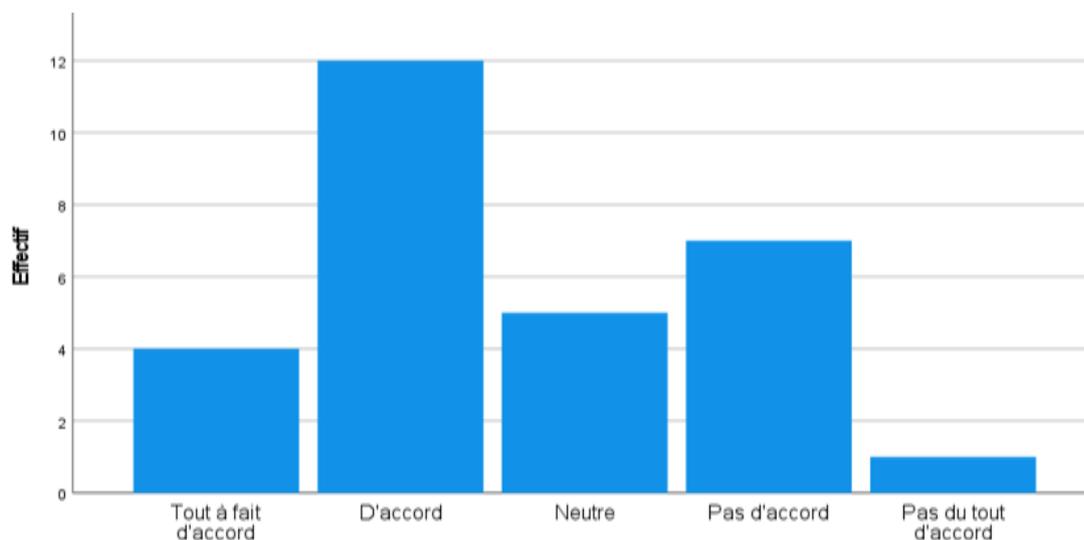


Figure 18 : Diagramme en barres de "Le centre comprend mieux vos attentes et la collaboration est améliorée." (Promoteurs)

3. La collaboration entre le centre investigateur et promoteur

Pour cet élément, les promoteurs et les investigateurs sont partagés, puisque seulement 25.71 % des investigateurs sont d'accord sur le fait que la collaboration est simplifiée alors que la majorité des promoteurs le sont (51.71 %). Au contraire, la plus grande part des investigateurs n'est pas d'accord sur le fait que la collaboration est simplifiée, 42.85 %, mais nous avons seulement 17.24 % des promoteurs qui ne sont pas d'accord.

Nous avons cependant la même répartition dans la proposition « neutre » : 31.42 % des investigateurs et 31.03 % des promoteurs. En conclusion, nous pouvons dire que la collaboration n'est pas simplifiée grâce à l'utilisation du remote monitoring, mais reste la même qu'avec le monitoring sur site.

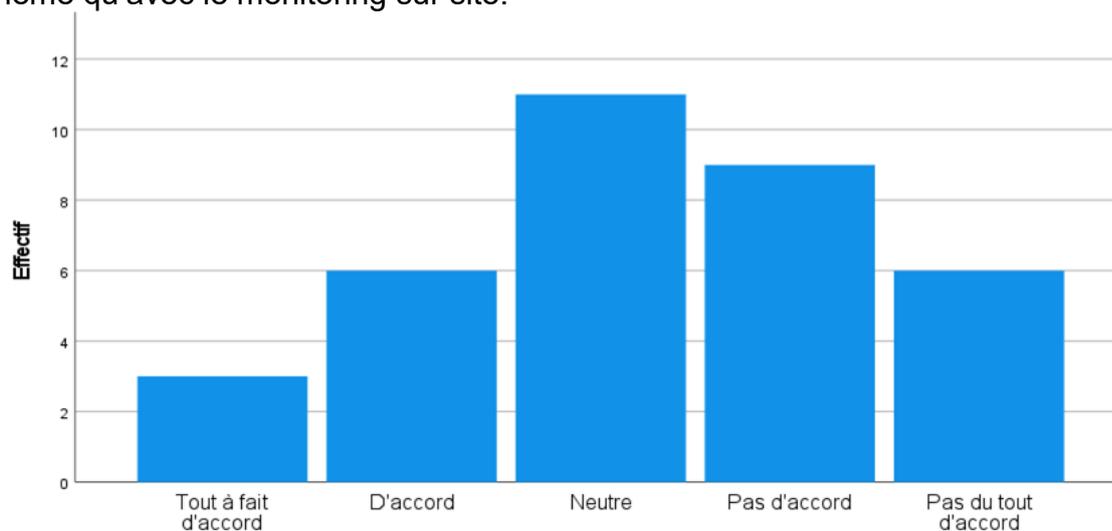


Figure 19 : Diagramme en barres de "La collaboration entre le centre investigateur et le promoteur est simplifiée." (Investigateurs)

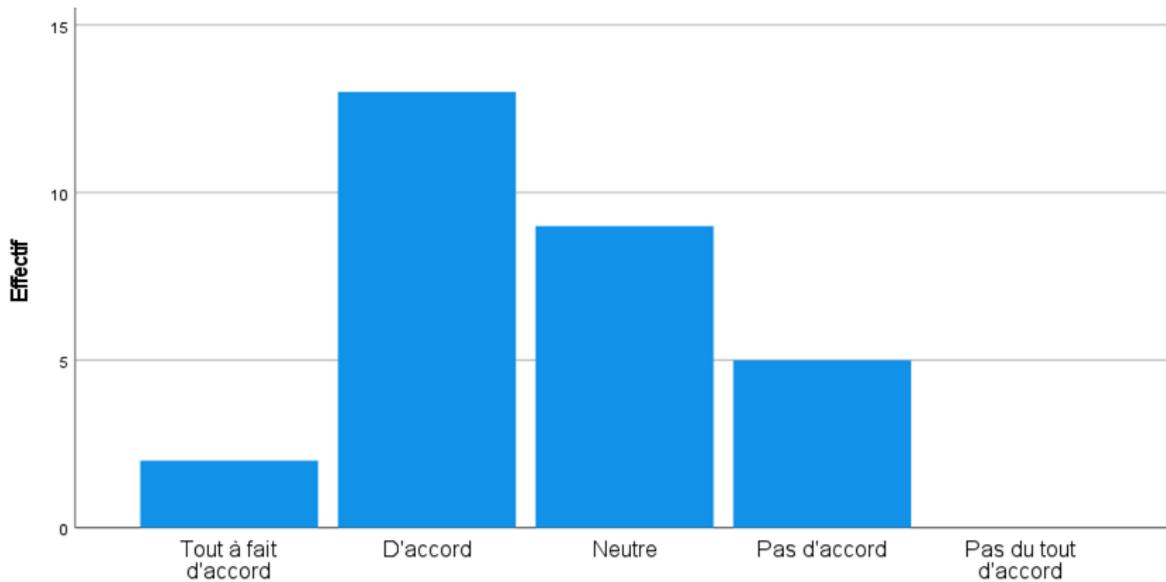


Figure 20 : Diagramme en barres de "La collaboration entre le centre investigateur et le promoteur est simplifiée." (Promoteurs)

4. La relation entre le promoteur et l'investigateur

Le dernier critère, pour évaluer l'effet du remote monitoring sur la collaboration entre l'investigateur et le promoteur, est la prise de contact plus régulière, donc une relation approfondie.

Selon la majorité des promoteurs, cette relation est approfondie puisque 75.75 % sont d'accord voire, pour la moitié des participants, tout à fait d'accord. Leurs avis concordent avec celui des investigateurs, car 54.28 % des investigateurs sont d'accord ou tout à fait d'accord. Il faut quand même notifier, que 25.71 % des investigateurs n'ont pas vu leur relation avec le promoteur s'approfondir grâce à une prise de contact plus régulière.

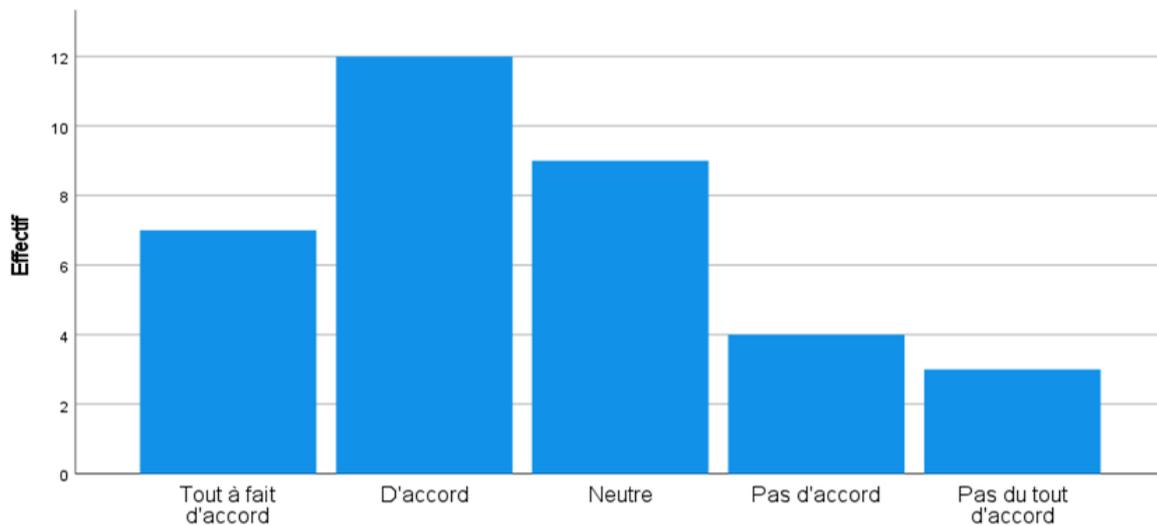


Figure 21 : Diagramme en barres de "La relation entre le promoteur et l'investigateur est approfondie grâce à une prise de contact plus régulière." (Investigateurs)

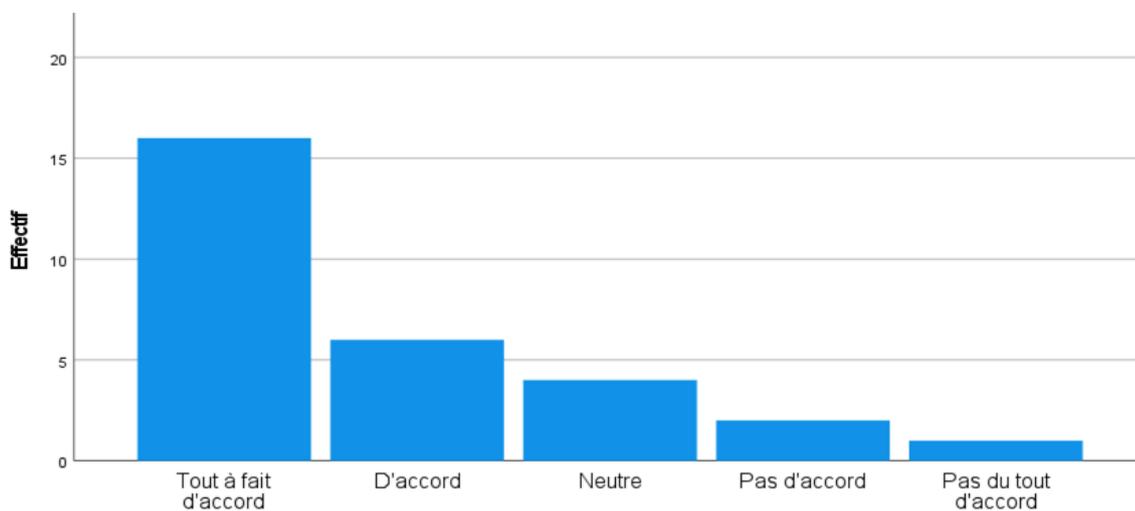


Figure 22 : Diagramme en barres de "La relation entre le promoteur et l'investigateur est approfondie grâce à une prise de contact plus régulière." (Promoteurs)

Pour conclure, malgré le fait que la collaboration entre le promoteur et l'investigateur n'est pas simplifiée grâce à l'utilisation du remote monitoring, nous pouvons valider l'hypothèse **H5**, qui suggère que la collaboration est améliorée pour les acteurs de la recherche clinique.

VI. L'effet du remote monitoring sur la sécurité des participants

Les investigateurs ont un avis assez divergent sur l'impact du remote monitoring sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. En effet, 40 % pensent qu'il n'y a aucun impact, alors que 37.14 % pensent qu'il a un impact positif. Toutefois, 8.57 % des investigateurs pensent que l'utilisation du remote monitoring a un impact négatif sur la

sécurité. Nous ne pouvons donc pas conclure avec certitude que les investigateurs pensent que le remote monitoring a un réel impact sur la sécurité des participants.

Cet effet positif peut être expliqué, selon les investigateurs, par la rapidité du remote monitoring, avec un évitement des risques liés aux déplacements. De plus, ils soulèvent le fait que les données sont vérifiées de manière plus régulière, ce qui leur demande une saisie des données plus rapide qu'à l'ordinaire, ce qui mène à une observation des événements indésirables en temps, quasi, réel.

Cependant, l'impact négatif du remote monitoring sur la sécurité des participants peut être expliqué par la non-confiance que peuvent avoir certains investigateurs, au regard des outils informatiques mis à leur disposition. En effet, ces derniers craignent la non-sécurité des données et donc, la non-sécurité des participants.

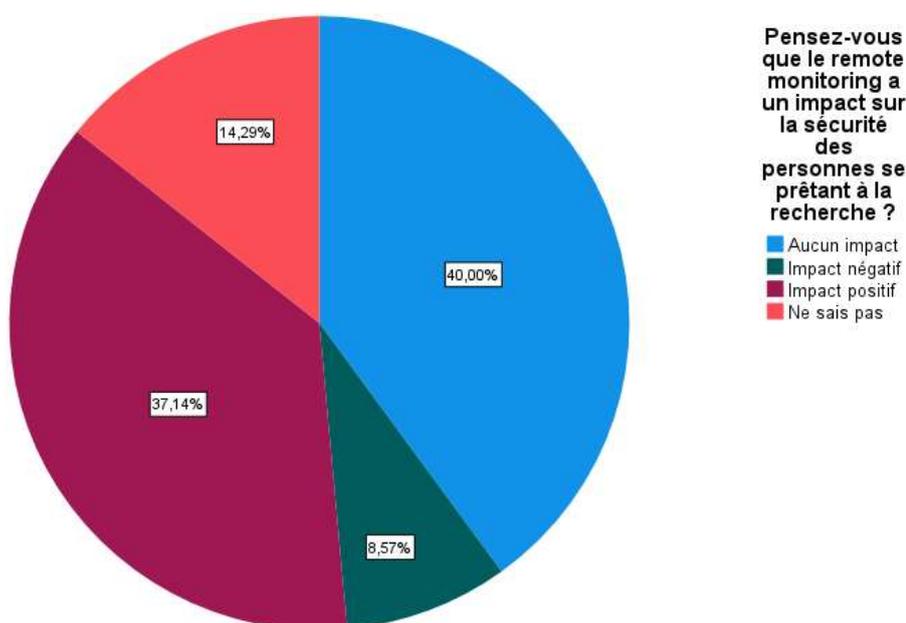


Figure 23 : Diagramme en secteurs de "Pensez-vous que le remote monitoring a un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ?" (Investigateurs)

VII. L'effet du remote monitoring sur la sécurité des données

Concernant l'impact du remote monitoring sur la sécurité des données, les promoteurs trouvent, pour la majorité, qu'il a un impact positif. 51.72 % des promoteurs pensent que l'impact est positif sur la sécurité des données, mais nous avons également 24.14 % des promoteurs qui pensent que l'impact est négatif. Ces derniers expliquent cet impact négatif par le fait que la vérification de l'exactitude des données ne peut se faire par remote monitoring, mais uniquement par des visites sur site.

Au contraire, les promoteurs, trouvant que l'impact est positif, l'argumentent par une revue plus régulière des données, ainsi qu'une meilleure efficacité, grâce à des échanges plus

réguliers. Cependant, pour 13,79 % des promoteurs, l'utilisation du remote monitoring n'a pas d'impact, puisque la tâche reste identique à celle du monitoring sur site.

Suite à ce recueil, nous pouvons donc conclure que les promoteurs pensent que l'impact du remote monitoring est positif sur la qualité des données.

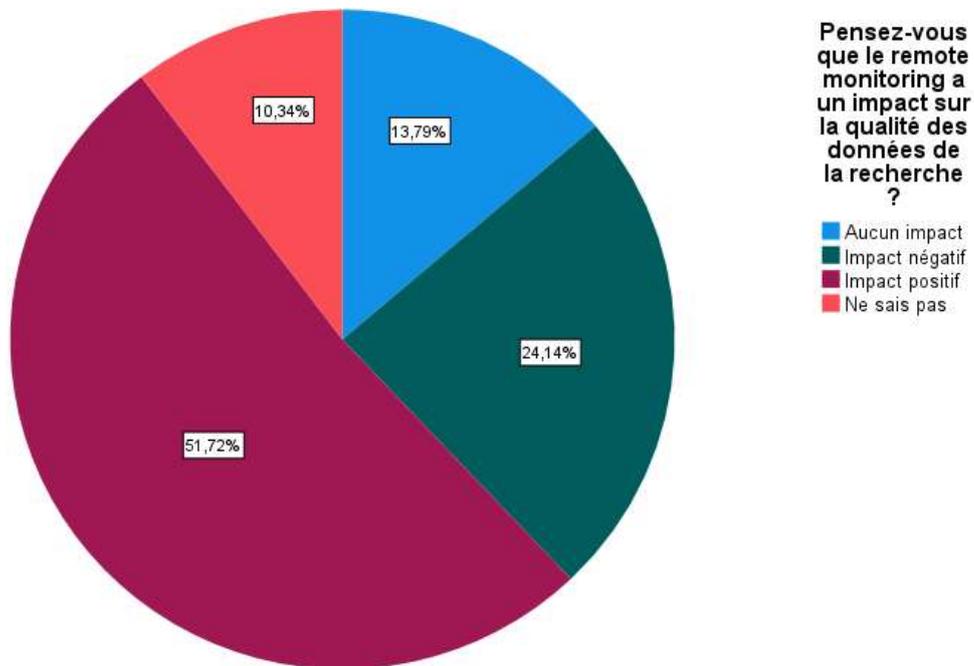


Figure 24 : Diagramme en secteurs de "Pensez-vous que le remote monitoring a un impact sur la qualité des données de la recherche ?" (Promoteurs)

DISCUSSION

L'objectif général de cette étude était de déterminer si les acteurs de la recherche clinique pensent que le remote monitoring est le monitoring idéal, et ce, qu'importe le domaine de travail.

Tout d'abord, nos résultats concernant la vision du remote monitoring s'opposent à notre hypothèse **H1**, qui supposait que les investigateurs et les promoteurs en ont une vision différente, or, elles sont allées dans le même sens. Tous les acteurs de la recherche clinique, à l'exception des TEC, ont évoqué le gain de temps suite à l'utilisation de ce type de monitoring, ainsi que le gain d'argent. En effet, les ARC promoteurs n'ont plus à se déplacer directement sur le site, ce qui permet d'économiser les frais de transports et le temps de trajet. Concernant les ARC investigateurs, ils n'ont plus à assister l'ARC promoteur sur site pendant le ou les jours de monitoring prévu(s). Le remote monitoring sera prévu sur une demi-journée, ce qui permet aux ARC investigateurs de se consacrer à d'autres tâches. Cependant, les TEC ont énoncé un travail plus consommateur de temps, puisqu'avec ce type de monitoring, il est nécessaire d'envoyer les données sources pseudonymisées aux ARC promoteurs.

En accord avec ce que nous avons supposé (**H2**), le remote monitoring permet, selon les promoteurs, de réaliser des économies dans la réalisation des études. Selon une étude de Quanticate, le remote monitoring permet de diminuer les coûts dans de nombreux domaines :

- Dans la fréquence et la durée des visites de monitoring. En effet, une visite de monitoring sur site de 8 heures prend, au total, à l'ARC moniteur 21 heures. Celui-ci doit, notamment la programmer, la préparer, se déplacer sur le site, réaliser le rapport et suivre les actions. Au total, le coût d'une visite de 8 heures sur site est estimé à **2 625 \$**, pour un salaire de 125 \$ par heure pour l'ARC et le coût du voyage est estimé à **1 000 \$** par visite. C'est pourquoi, avec l'élimination de certaines visites de suivi, les coûts seront fortement diminués. Quanticate a déterminé un calcul afin de savoir les frais économisés si la fréquence des visites sur site passe de six à **douze semaines** :
 - Nombre de semaines pour les visites de monitoring (de la première visite du premier cas inclus à la dernière visite du dernier cas inclus) / **12** * nombre de sites * **3 625\$**.

- Ainsi, si nous calculons pour une étude durant deux ans avec trente-cinq sites, nous pouvons donc économiser : $104/12 * 35 * 3\ 625 \$ = 1\ 099\ 583 \$$.
- Grâce au remote monitoring, la réalisation de visites sur site seront plus efficaces ainsi que plus courtes. En conséquence, l'ARC moniteur pourra réaliser davantage de visites sur site dans des centres différents.
- En outre, l'utilisation des outils permettant la gestion de l'essai à distance et électroniquement, tels que l'eTMF, permettent des économies, puisqu'aucun des documents ne seront expédiés sur site. Chaque site devra télécharger ou scanner les documents de l'étude.

Une autre approche, permettant de déterminer le coût du monitoring, est de le calculer par coût des éléments de données. Concrètement, le promoteur va calculer le total des postes associés à l'activité de monitoring, ainsi que les imprévus qui peuvent survenir lors du projet, et les diviser par les variables de l'essai. Nous avons donc : **Coûts totaux du monitoring / nombre de participants / nombre de données à monitorer = coût par donnée.**

Nous pouvons faire un exemple : $250\ 000 \$ / 300 \text{ participants inclus} / 600 \text{ données} = 1.39 \$ \text{ par élément de données}$. [107] Nos résultats confirment ceux d'une étude réalisée par Uren et al. Elle était réalisée sur une période de six mois, deux visites étaient faites sur site et quatre à distance pour quatre sujets inclus dans une étude de phase III en oncologie. Le fait de réaliser deux tiers des visites à distance a permis une réduction des coûts globaux de transport de 66 % (entre 1 000 \$ et 3 000 \$) lors des six mois de suivi ainsi que des économies de temps. [108]

Cependant, selon Imarc Research, les coûts du remote monitoring peuvent être conséquents, suite à l'utilisation de nouvelles technologies, afin d'accéder aux données de manière sécurisée. Cela peut passer par un EDC, ou un autre système acheté, dans le but de partager les fichiers des participants. Il faudra également y accéder de manière sécurisée, grâce à un équipement informatique adapté, fourni aux ARC promoteurs. À ces coûts peuvent s'ajouter des dépenses pour former les équipes à ces nouveaux équipements. [109] Avec l'utilisation de l'outil ICC présenté précédemment ces coûts sont toutefois limités lorsque nous les comparons aux économies réalisées. En effet, si nous détaillons ces coûts, ils sont divisés en coûts fixes et en coûts spécifiques :

- Les frais fixes sont composés de :
 - 6 000 € Toutes Taxes Comprises (TTC) pour la licence annuelle de l'ICC ;
 - 600 € TTC par mois pour l'hébergement des données de santé ;
 - 120 € TTC par mois pour une ligne directe ICC ;

- 960 € TTC pour un guide utilisateur spécifique pour l'outil ;
- 960 € TTC pour la réunion de mise en place de l'outil.
- Les frais spécifiques sont composés de :
 - 720 € TTC par étude pour le paramétrage spécifique ;
 - 60 € TTC par mois, par étude pour le coût d'exploitation ;
 - 18 € TTC par mois, par compte investigateur ouvert ;
 - 18 € TTC par mois, par compte ARC moniteur ouvert.

En reprenant l'étude de deux ans sur trente-cinq sites, avec trois investigateurs par site et quatre ARC moniteurs responsables de l'étude, le coût de l'ICC sera de **80 448 € TTC**. L'ajout d'un investigateur ou d'un ARC moniteur dans l'étude coûtera 432 € pour toute l'étude. L'utilisation de cet outil est donc un avantage non-négligeable, puisqu'il permet, au final, d'économiser les nombreux frais de transports et de monitoring sur site.

Ensuite, lorsque nous nous demandions si les queries étaient corrigées plus rapidement en remote monitoring (**H3**) par rapport au monitoring sur site, selon les acteurs de la recherche clinique, celles-ci sont bien corrigées plus rapidement que lors d'un monitoring sur site. D'après l'étude de Quanticate, l'utilisation du rSDV fournit l'approche la plus rapide pour gérer les essais cliniques, puisque, grâce à cette approche, l'ensemble du processus d'accès et de vérification des données pour une visite peut être fini dans la semaine. Quanticate a réalisé une étude, sur deux essais, une phase II et une phase III, conduites par la même CRO, pour le même médicament et la même population. L'étude en phase II était monitorée grâce à un monitoring sur site et la phase III par un rSDV.

	Type de monitoring	Temps moyen pour la résolution des queries (en jours)	Temps moyen entre la vérification des données et la complétion (en jours)
Phase II	Traditionnel (sur site)	6.2	24.7
Phase III	rSDV	4.2	9.8
Total de temps gagné (en jours)		2	14.9

Figure 25 : Tableau du temps moyen observé pour la résolution des queries et entre la vérification des données et leur complétion selon le type de monitoring. [107]

Nous pouvons observer un temps moyen de résolution des queries inférieur de deux jours en rSDV en comparaison au monitoring sur site. Le temps moyen entre la vérification des données et la complétion est nettement inférieur en rSDV (14.9 jours).

En conséquence, cela se traduit par des gains de plus de trois semaines dans l'étude, grâce à l'utilisation du rSDV. Néanmoins, si l'on ajoute deux autres gains de temps, soit celui lié à la saisie des données qui est de cinq jours et celui lié à la vérification des données, vingt-cinq jours, l'économie totale peut être de plus de neuf semaines.

Ces avantages sont également obtenus lors d'essais de phase I, puisque les promoteurs ont pu mesurer un gain de deux semaines en utilisant le rSDV. [107]

Quant à notre hypothèse **H4**, qui suppose l'augmentation du nombre de queries suite à l'utilisation du remote monitoring n'a pas été concluante, puisque les avis des acteurs de la recherche clinique étaient divergents sur ce point. Cependant, nous avons une légère tendance pour l'augmentation de leur nombre. Ceci va donc dans le sens de notre hypothèse. L'étude réalisée par Uren et al. a démontré que le nombre de queries générées n'a pas augmenté suite à l'utilisation du rSDV, ce qui va à l'encontre de notre résultat. [108] Ces résultats divergents pourraient, potentiellement, s'expliquer par une différence entre les phases et les domaines des essais de l'échantillon étudié et de cette étude. En effet, Uren et al. ont analysé uniquement un essai de phase III en oncologie.

Puis, en accord avec notre hypothèse (**H5**), la collaboration entre le promoteur et l'investigateur est améliorée, ceci grâce à une prise de contact plus régulière, les acteurs trouvent que la relation est approfondie. Les promoteurs pensent également que la collaboration est améliorée, grâce à une meilleure compréhension de leurs attentes par les investigateurs. De plus, au regard du rythme et de l'exactitude des données saisies par les investigateurs, les promoteurs savent quel type de collaboration sera mis en place avec chaque centre. Toujours selon l'étude de Quanticate, les sites investigateurs acceptent très bien le rSDV, ce qui est en concordance avec nos résultats. En effet, ces derniers aiment le fait que le promoteur réalise des retours plus rapides sur leurs activités, ce qui leur permet de clôturer une visite plus rapidement et lorsqu'elle est encore vive dans leur mémoire.

Un autre avantage, qui participe à cette amélioration est le fait que, lorsque le rSDV est terminé, le moniteur va se concentrer uniquement sur les besoins des sites et va les conseiller. Cela se traduit par des sites qui seront plus réceptifs aux demandes du moniteur, et donc une amélioration de la collaboration. Si les sites sont en mesure d'utiliser les logiciels,

ils vont gagner en efficacité, puisqu'ils vont disposer d'un seul endroit pour toutes les tâches à réaliser, telles que la randomisation, la déclaration des EIGs, la gestion des documents, etc.

Pour finir, nous nous sommes demandés si le remote monitoring a un impact positif sur la sécurité des sujets (**H6**) et des données (**H7**). La première hypothèse (**H6**) n'a pas été concluante, puisque nos participants investigateurs trouvent que le type de monitoring n'impacte pas la sécurité des patients. En effet, c'est le médecin investigateur qui va s'assurer de la sécurité des sujets, mais les investigateurs ont énoncé les problèmes de sécurité des données, pouvant interférer avec la sécurité des participants. L'étude de Quanticate va dans ce sens, puisque, selon eux, le rôle du moniteur est axé sur un examen plus complexe et de plus haut niveau des données. Cela va donc se traduire par une meilleure utilisation du temps de monitoring, afin de traiter des questions essentielles de l'essai, telles que l'examen de la sécurité des sujets, la formation du site et la rétention des sujets. Le rSDV permet d'avoir une vue complète de la conduite de l'étude ainsi, le promoteur peut réaliser des examens de conformité et de processus à distance. Les problèmes seront identifiés en quelques jours ou semaines, plutôt qu'en mois. Par conséquent, les sujets de la recherche sont plus protégés, car le promoteur pourra identifier les problèmes et établir un plan de remédiation plus rapidement. Le promoteur pourra réaliser une nouvelle formation, voire fermer les sites qui ne respectent pas le protocole ou qui commettent des erreurs graves. Ainsi, cette étude va invalider nos résultats obtenus pour l'hypothèse (**H6**), le remote monitoring a un impact positif sur la sécurité des sujets, de par le suivi plus régulier de leur sécurité. [107] En outre, dans les lignes directrices de l'EMA, le promoteur doit effectuer une évaluation des risques pour chaque essai en cours et l'investigateur pour chaque participant. Cette évaluation a pour but de mettre en œuvre des mesures, si nécessaire, afin de donner la priorité à la sécurité des participants et à la validité des données. Néanmoins, en cas de conflits, c'est la sécurité des participants qui prévaut toujours. En conséquence, nous pouvons dire que la sécurité des participants, peu importe le type de monitoring, sera mise au premier plan. [98]

La seconde hypothèse (**H7**) a été validée. Selon l'avis des promoteurs, le remote monitoring a un impact positif sur la sécurité des données. En effet, certains mettent en avant le fait que la revue des données sera centralisée et plus régulière, ce qui permet une meilleure efficacité. Cependant, des promoteurs soutiennent le fait que la vérification des données ne peut se faire que sur site, ce qui a un impact négatif. Cette sécurité des données peut

être maintenue, grâce aux outils développés, afin de réaliser le remote monitoring, tels que l'ICC, dont nous avons parlé précédemment. Ces outils permettent une amélioration dans la sécurité des données, puisque celles-ci sont sécurisées au travers de l'audit trail et sont archivées rapidement. Effectivement, la réglementation est très stricte à la vue du respect de la sécurité de ces données, car elles sont personnelles et donc critiques à sécuriser. Selon la solution choisie, et dans le but de réaliser le rSDV, certaines conditions, données par la CNIL, sont à respecter. Nous pouvons citer par exemple, des données de traçabilité conservées pendant 6 mois, la mise en place de comptes nominatifs pour accéder aux données avec un mot de passe à authentification forte, la rédaction d'un compte-rendu de monitoring récapitulant la liste des documents consultés, etc. [100] Tout ceci permet une grande sécurité des données des participants, et donc valide notre hypothèse **H7**.

Cependant, notre étude comporte quelques limites qu'il est important de prendre en compte. Tout d'abord, elle n'a été réalisée que sur un petit groupe de promoteurs et d'investigateurs francophones. Selon les pays, la réglementation est différente et donc les perceptions le seront également, ce peut donc être intéressant d'étendre notre population à d'autres pays. Ensuite, l'étude est basée principalement sur le ressenti des acteurs de la recherche clinique. Afin d'avoir de réelles données chiffrées, le plus intéressant est de réaliser une comparaison entre deux études cliniques utilisant les deux types de monitoring comparés : le monitoring sur site et le remote monitoring.

Enfin, notre étude limitait la comparaison entre le remote monitoring et le monitoring sur site. Or, ce ne sont pas les seuls types de monitoring existant. Il serait intéressant de comparer également au RBM ou au monitoring décentralisé.

En conclusion, nous allons tenter de répondre à notre problématique qui est « le remote monitoring : monitoring idéal ? ». Au vu de nos hypothèses validées, nous pouvons dire qu'il est, selon certaines conditions, le monitoring à privilégier. Ces conditions sont la garantie du respect de la sécurité et des droits des personnes, de la sécurité des données, tout en tenant compte de la charge supplémentaire de travail, qui peut être demandée à certains professionnels de la recherche clinique. En effet, certains professionnels soulèvent le problème des dossiers médicaux papiers à scanner afin de réaliser le remote monitoring. Cependant, nous avons pu observer que ce monitoring peut être facilité par différents outils. Tout d'abord, il existe les dossiers médicaux électroniques, car même les plus petits d'établissements de santé en ont dans leurs pratiques. Il peut s'agir d'un système hybride,

c'est-à-dire une partie papier et une partie électronique, ou d'un système à 100 % électronique. Cette manière de travailler du centre investigateur va impacter la façon dont les données de l'étude peuvent être gérées. De ce fait, l'accès à distance de ces dossiers médicaux est réalisable plus simplement qu'avec des dossiers papier et permet donc le remote monitoring. [111]

Ensuite, l'utilisation d'un eCRF dans une étude permettra au moniteur de vérifier s'il y a une incohérence, dès que les données sont entrées. En outre, son utilisation diminue le nombre d'erreurs réalisées, grâce aux vérifications automatiques et aux calculs automatiques des scores patients.

Enfin, les outils de rSDV permettent également l'accès à distance aux données des participants. Cet accès est sécurisé et très encadré par l'audit trail et les accès personnels. Selon une étude réalisée par Mealer et al., 99.5 % des données d'une étude réalisée sur une population adulte et 100 % des données d'une étude sur une population pédiatrique pouvaient être vérifiées à distance, c'est pourquoi le remote monitoring pourrait être largement adopté dans la plupart des études. Cependant, afin qu'il soit adopté, certaines choses peuvent être mises en place. [112]

1. Loi à modifier afin de permettre ce rSDV grâce aux outils développés

La loi actuelle et les recommandations de la CNIL autorisent exceptionnellement le remote monitoring lors de la crise sanitaire, et jusqu'à un mois après la sortie de l'état d'urgence. Cependant, en France, l'envoi de copies des dossiers médicaux, même pseudonymisés n'est pas autorisé.

Suite à la crise sanitaire et à la mise en place de ce monitoring à distance dans d'autres pays, les autorités compétentes Françaises pourraient observer les pratiques mises en place dans ces pays. Si dans ces pays, il n'y a eu aucun problème concernant les données des dossiers médicaux, la France pourrait également décider d'autoriser leur envoi.

En outre, l'envoi des documents téléchargés sur une plateforme sécurisée (certifiées HDS et ISO 27001 compliant), comportant des données nominatives, ne peut être un frein au remote monitoring, puisque les ARC ont accès aux mêmes données lors d'une visite sur site. [113]

2. Instaurer le changement dans les entreprises de recherche clinique

Afin qu'un changement dans une entreprise soit bien perçu dans une entreprise, il est important que les salariés comprennent pourquoi il est nécessaire de le mettre en place.

C'est pourquoi, il faut que les ARC moniteurs comprennent les objectifs liés à la mise en place du remote monitoring.

Pour cela, nous les intégrons dans tout le processus de changement et nous identifions avec eux les points de blocage, s'il y en a. Nous allons leur montrer les bénéfices que nous pouvons en tirer, que ce soit pour l'entreprise en termes de coûts, mais également pour les ARC en termes de temps. Ensuite, nous allons inscrire ce changement dans le projet de l'entreprise, en mettant en place des objectifs et des mesures pour permettre le changement. Nous devons, afin que ce projet soit suivi par tous, communiquer avec toute l'équipe. En outre, nous allons suivre le projet afin de faciliter sa pérennisation.

3. Outils et méthodes à mettre en place

D'une part, différents outils sont disponibles afin de réaliser du remote monitoring. Comme dit précédemment, les études cliniques doivent posséder un eCRF, afin de faciliter le travail de toutes les équipes. En outre, un outil tel que l'ICC peut être envisagé afin de récupérer les données patients en toute sécurité. Le mot de passe des équipes doit être de haute sécurité, à modifier tous les deux mois afin de garantir la confidentialité des données.

D'autre part, les méthodes pour réaliser ce monitoring doivent être analysées. Il va falloir réfléchir à comment les mettre en place et à quel moment.

4. Création de salles de monitoring individuelles

La loi impose que les données patients doivent être monitorées en toute sécurité sur un ordinateur du promoteur et sécurisé. C'est pourquoi, afin de pouvoir monitorer avec les données patients, le promoteur peut créer des salles de monitoring individuelles. En effet, cela permettra d'assurer la confidentialité des données des patients. Les salles seraient accessible grâce à une carte personnelle, qui permettra également au moniteur de se connecter sur l'ordinateur.

5. Formation des équipes

Pour que les équipes puissent s'adapter à ce changement et au fonctionnement de cette nouvelle manière de monitorer les données, les collaborateurs devront être formés à ce monitoring et aux outils qu'ils vont utiliser pour le réaliser.

De plus, certains départements pourront être réaménagés afin de le permettre et certaines activités réadaptées. Effectivement, de nouvelles tâches seront attribuées aux équipes qui verront leur métier évoluer puisque les données seront disponibles en temps réel, un suivi plus rapproché des centres pourra être réalisé à distance.

Néanmoins, cette formation et les ajustements à réaliser pour permettre le monitoring auront un coût, que l'entreprise devrait retrouver après plusieurs années de pratique.

6. Accompagner les investigateurs

Il ne suffit pas de former les équipes du promoteur pour réaliser le remote monitoring, il faut aussi accompagner les équipes investigatrices à modifier leurs pratiques. Effectivement, de par la suppression des visites sur site, les données seront envoyées différemment grâce à l'outil choisi par le promoteur.

Les investigateurs devront réaliser la visite, puis entrer les données dans l'eCRF, et enfin, envoyer les données sources via l'outil choisi comme l'ICC. Un guide utilisateur leur sera donné et une vidéo de présentation également. Cela pourrait paraître compliqué pour certains investigateurs au début, mais l'outil de rSDV est très simple d'utilisation. Après quelques documents mis en ligne, les investigateurs gagneront du temps. Cependant, s'ils ont besoin d'aide, les ARC promoteurs peuvent proposer aux investigateurs une réunion en ligne, dans le but de leur faire une démonstration sur comment utiliser l'outil.

7. Etudes tests

L'utilisation du remote monitoring peut être tout d'abord déployée à quelques nouvelles études, cela permettra de l'optimiser. Cette mise en place aidera à savoir comment se sentent les ARC et les investigateurs avec cette nouvelle manière de travailler. Ces études tests sont avantageuses, étant donné qu'elles vont permettre à l'entreprise d'améliorer les processus mis en place et aux collaborateurs de se familiariser avec ce type de monitoring. Il sera notifié dans les consentements patients que leurs données seront vérifiées à distance, ce qui permet d'obtenir leur consentement.

Ces études peuvent être réalisées en 100 % remote monitoring ou en hybride, c'est-à-dire avec du remote monitoring et du monitoring sur site, pour permettre une mise en place facilitée de ce type de monitoring. Elles seront, de préférence, courtes (un an par exemple) dans le but de pouvoir analyser les pratiques et les résultats obtenus.

8. Retours sur les pratiques

Tout au long des études, nous devons récupérer les retours des équipes investigatrices et du promoteur sur ce nouveau monitoring.

Ceux-ci peuvent être réalisés par une enquête de satisfaction pour les investigateurs, et des réunions de débriefing, voire des entretiens individuels, pour les promoteurs. Une fois que les études tests sont terminées, le promoteur devra analyser certains indicateurs, tels que : le nombre de queries obtenues, le nombre de non-conformités détectées, etc. dans l'étude

d'Imarc Research, il a été démontré que le remote monitoring n'augmente pas le nombre de queries, ce qui doit être vérifié par le promoteur. [109] Selon les résultats, il sera peut être nécessaire de réaliser une seconde formation des équipes, les encourager et les motiver à utiliser ce type de monitoring.

9. Utilisation pour toutes les études

Une fois les pratiques modifiées, si nécessaire, et si les résultats précédents sont satisfaisants, toutes les études réalisées par le promoteur peuvent être monitorées par du remote monitoring.

Certaines études se prêtant à cette méthodologie peuvent également être réalisées en 100 % digital, c'est-à-dire un essai où soit une partie, soit tout le processus est à distance. Cela se traduit par diverses activités à distance : le recrutement des patients, les visites des patients, la transmission des données, etc. La réalisation de ces activités à distance passera par des outils électroniques permettant de récupérer les données des patients automatiquement, tels qu'un téléphone intelligent ou un appareil mesurant le glucose continuellement. En outre, les visites seront réalisées par téléconsultation.

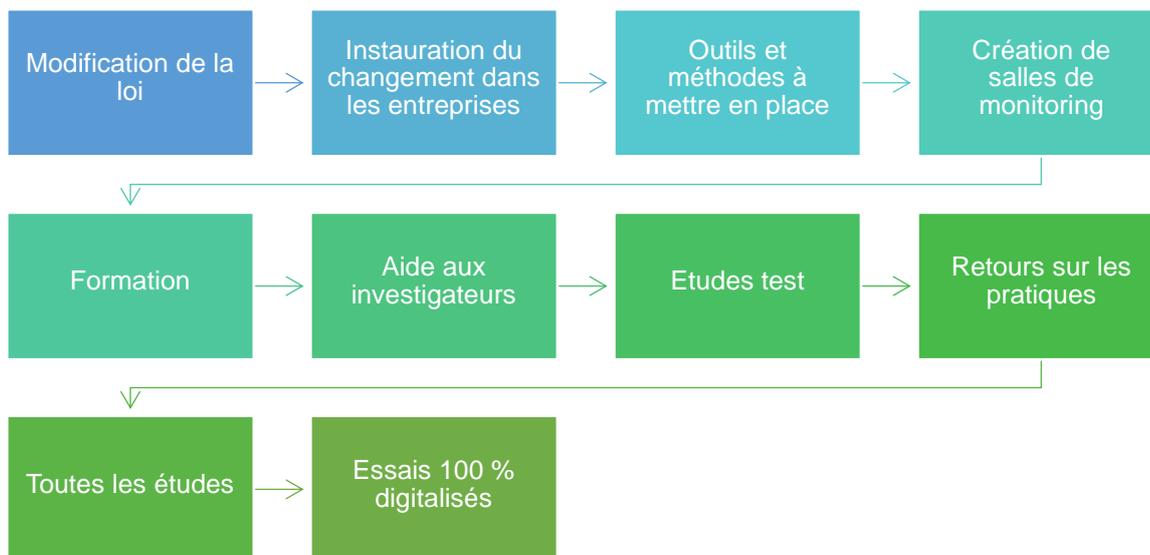


Figure 26 : Actions à mettre en place pour instaurer le remote monitoring.

CONCLUSION

Le développement, le suivi et la gestion des essais cliniques sont grandement facilités par les nouvelles technologies, mais ont été bouleversés avec l'arrivée de la pandémie de COVID-19. Les entreprises de recherche clinique et les autorités réglementaires ont dû adapter ces tâches, afin de limiter les risques pour les équipes investigatrices, les promoteurs et les participants. Il a été nécessaire de réaliser une adaptation des calendriers des visites des participants, mais également des visites de monitoring sur site. Du fait que les visites sur site n'étaient plus possibles, le monitoring à distance les a remplacées.

Ce type de monitoring a de nombreux avantages, pour le promoteur comme pour les investigateurs. En effet, celui-ci permet de diminuer les coûts associés au monitoring, tout en garantissant la sécurité des données et des participants, le tout en permettant aux équipes d'allouer moins de temps à la réalisation du monitoring.

Néanmoins, les centres investigateurs ont quelques préoccupations, puisqu'ils pensent que l'implémentation de cette méthode se traduira par une augmentation de leur charge de travail. Pour palier à cela, les promoteurs devront convaincre et aider les investigateurs pour réaliser ce changement en toute sérénité.

Les nouveaux outils développés vont favoriser la mise en place de ce monitoring, tel que l'ICC, car ils vont faciliter le travail des équipes, ce qui privilégiera l'acceptation de ce nouveau monitoring dans les études.

Le remote monitoring peut donc être considéré comme le futur monitoring privilégié, même s'il est nécessaire de réfléchir à comment le mettre en place, dans les entreprises de recherche clinique, pour qu'il soit le plus performant possible.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Direction de la Prospective et du Dialogue Public Grand Lyon, 2013, *La Recherche Clinique*
- 2 - Inserm - La science pour la santé. « Comprendre la recherche clinique ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/comprendre-recherche-clinique>.
- 3 - Psychologies.com. « Etude prospective: Définition de Etude prospective », 14 janvier 2013. <https://www.psychologies.com/Dico-Psycho/Etude-prospective>.
- 4 - « Six histoires médicales qui illustrent l'importance vitale des essais cliniques ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-six-histoires-medicales-illustrent-importance-vitale-essais-cliniques-80440/>.
- 5 - « Avicenna - The Other Founding Father of Clinical Trials ». Consulté le 5 mai 2021. <https://med-quest.org/news/avicenna-other-founding-father-of-clinical-trials/>.
- 6 - « Éthique et recherche biomédicale : perspective historique | article | Espace éthique/Ile-de-France ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.espace-ethique.org/ressources/article/ethique-et-recherche-biomedicale-perspective-historique>.
- 7 - « L'étude de Tuskegee et les bases de la bioéthique - Nos Pensées ». Consulté le 11 mai 2021. <https://nospensees.fr/letude-de-tuskegee-et-les-bases-de-la-bioethique/>.
- 8 - « Aspects législatifs des essais cliniques ». Consulté le 5 mai 2021. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques>.
- 9 - « WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>.
- 10 - « World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects | Global Health | JAMA | JAMA Network ». Consulté le 11 mai 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>.
- 11 - VANSEYMORTIER, Marie. « La recherche clinique : contexte et aspects réglementaires - 1ère partie ». Présenté à Cours de Licence 2, ILIS, 2 novembre 2017.
- 12 - VANSEYMORTIER, Marie. « La recherche clinique : Investigateur / Promoteur- Rôles et responsabilités ». ILIS, 20 décembre 2017.
- 13 - « Article R1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le 5 mai 2021. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034696952/.

- 14 - « Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé Méthodologie de référence MR-004 | CNIL ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-004-recherches-nimpliquant-pas-la-personne-humaine-etudes-et-evaluations-dans-le>.
- 15 - HERON, Auteur Mégane. « La loi Jardé en 4 minutes ». *SoEpidemio* (blog), 22 janvier 2020. <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>.
- 16 - « France Alzheimer - Union nationale des Associations France Alzheimer ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.francealzheimer.org/>.
- 17 - « La recherche fondamentale | Inserm - La science pour la santé ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-fondamentale>.
- 18 - « Le développement préclinique ou la première évaluation | Leem ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>.
- 19 - « La règle des 3 R : réduire, raffiner, remplacer | Inserm - La science pour la santé ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.inserm.fr/professionnels-recherche/recherche-pre-clinique/experimentation-animale/regle-3-r-reduire-raffiner-remplacer>.
- 20 - « Bio-Tox - Evaluation du Risque Environnemental (ERE) / Environmental Risk Assessment (ERA) - Spécialiste des risques sanitaires et environnement ». Consulté le 5 mai 2021. <http://bio-tox.fr/spip.php?article127>.
- 21 - « Recherche et développement ». Consulté le 1 mai 2021. <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>.
- 22 - Sannasimuthu, Anbazahan, M.P. Das, et Hari Ramasamy. « PHASES OF CLINICAL RESEARCH », 24 Juin 2016. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.34290.91846>.
- 23 - DEPLANQUE, Dominique. « Quelques aspects réglementaires relatifs aux médicaments ». Cours Licence 2, ILIS, 28 novembre 2017.
- 24 - « Autorisation de mise sur le marché (AMM) - Ministère des Solidarités et de la Santé ». Consulté le 5 mai 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>.
- 25 - LECHAT, Philippe. « Procédures d'AMM - Autorisations de mise sur le marché ». Consulté le 5 mai 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>.
- 26 - « PROCEDURES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE NATIONALE, EUROPEENNES DECENTRALISEE ET CENTRALISEE | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». Consulté le 5 mai 2021.

<https://www.anses.fr/fr/content/procedures-d%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-marche-nationale-europeennes-decentralisee-et>.

- 27 - « Section 5 : Autorisation de mise sur le marché (Articles R5121-21 à R5121-62) - Légifrance ». Consulté le 5 mai 2021. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190665/.
- 28 - « Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) - Ministère des Solidarités et de la Santé ». Consulté le 5 mai 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/recommandations-temporaires-d-utilisation-rtu>.
- 29 - GARCIA FERNANDEZ, Maria-José. « Etudes Post-AMM ». Cours de Licence 3, ILIS, 2017
- 30 - « N° 3714 - Projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.assemblee-nationale.fr/13/projets/pl3714-ei.asp>.
- 31 - MARC-HOMBLE, Isabelle. « Medicinal human product from clinical development to marketing authorisation ». Cours de Master 2, ILIS, 31 mars 2021.
- 32 - « Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development | ASPE ». Consulté le 5 mai 2021. <https://aspe.hhs.gov/report/examination-clinical-trial-costs-and-barriers-drug-development>.
- 33 - « Cost Forecasting for Clinical Trial Management ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.pharmasalmanac.com/articles/cost-forecasting-for-clinical-trial-management>.
- 34 - admin. « Evaluation of Clinical Trial Costs and Barriers to Drug Development | M A N O X B L O G », 23 Septembre 2018. <https://manoxblog.com/2018/09/23/evaluation-of-clinical-trial-costs-and-barriers-to-drug-development/>.
- 35 - « How Much Does a Clinical Trial Cost? - Sofpromed ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.sofpromed.com/how-much-does-a-clinical-trial-cost/>.
- 36 - mdgroup. « The True Cost Of Patient Drop-Outs In Clinical Trials », 1 octobre 2020. <https://mdgroup.com/blog/the-true-cost-of-patient-drop-outs-in-clinical-trials/>.
- 37 - Olsen, R., Bihlet, A.R., Kalakou, F. *et al.* The impact of clinical trial monitoring approaches on data integrity and cost—a review of current literature. *Eur J Clin Pharmacol* **72**, 399–412 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00228-015-2004-y>
- 38 - MARCAULT, Estelle. « Le CRF : optimisation du recueil de données (remplissage, queries, les différents types de CRF...) ». URC Paris Nord, 24 novembre 2014.

https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2014/12/DU-INFTEC_TD-CRF_20141128_EMT.pdf.

- 39 - WALLARD, Alexandre. « Global Strategic Sourcing Selection of CRO Service Providers ». Cours de Master 2, ILIS, s. d.
- 40 - « En bref - ANSM ». Consulté le 5 mai 2021. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>.
- 41 - « Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? | Leem ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>.
- 42 - « Who we are | European Medicines Agency ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>.
- 43 - « History of EMA | European Medicines Agency ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>.
- 44 - « What we do | European Medicines Agency ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>.
- 45 - « What We Do | FDA ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>.
- 46 - « Fonctionnement de la CNIL | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fonctionnement-de-la-cnil>.
- 47 - « Les missions de la CNIL | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/les-missions-de-la-cnil>.
- 48 - « Statut et organisation de la CNIL | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/statut-et-organisation-de-la-cnil>.
- 49 - « Santé | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/sante>.
- 50 - « Recherches dans le domaine de la santé : le nouveau chapitre IX est applicable | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-le-nouveau-chapitre-ix-est-applicable>.
- 51 - « Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement Méthodologie de référence MR-001 | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement>.
- 52 - « Études non interventionnelles de performances concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro Méthodologie de référence MR-002 | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-002-etudes-non-interventionnelles-de-performances-concernant-les-dispositifs-medicaux>.

- 53 - « Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement Méthodologie de référence MR-003 | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-sans-recueil-du-consentement>.
- 54 - « Recherches dans le domaine de la santé : ce qui change avec les nouvelles méthodologies de référence | CNIL ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-ce-qui-change-avec-les-nouvelles-methodologies-de-referance>.
- 55 - « Comités de protection des personnes (CPP) | Agence régionale de santé Ile-de-France ». Consulté le 29 avril 2021. <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>.
- 56 - « Le tirage au sort du Comité de protection des personnes (CPP) - Ministère des Solidarités et de la Santé ». Consulté le 5 mai 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/article/le-tirage-au-sort-du-comite-de-protection-des-personnes-cpp>.
- 57 - « Comité de Protection des Personnes (CPP) - CHU Amiens-Picardie ». Consulté le 5 mai 2021. <https://www.chu-amiens.fr/chercheurs/le-cpp-nord-ouest-ii/>.
- 58 - « Article L1121-13 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le 5 mai 2021. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036515061/.
- 59 - « Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le 11 mai 2021. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722870/.
- 60 - Haut Conseil de la Santé Publique. « Promoteurs institutionnels et industriels : convergences, divergences et complémentarité ». *ADSP*, juin 2002.
- 61 - PETILLON, Marie-Odile. « Responsabilité, assurance, coût & convention d'un essai à l'hôpital ». Cours de Licence 3, s. d.
- 62 - QUINTIN, Carole. « Les différents intervenants dans la recherche clinique et Relation entre ces différents acteurs ». URC Paris Nord, 13 janvier 2012. https://www.recherche-cliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/coursDIU-INFTEC_Les-intervenants-de-la-RC_2012_CQuintin.pdf.
- 63 - OUK, Thavarak. « Aspects logistiques de la vigilance des essais cliniques ». Cours de Master 1, ILIS, s. d. Consulté le 5 mai 2021.
- 64 - Inserm - La science pour la santé. « Être volontaire à un essai clinique ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/etre-volontaire-essai-clinique>.

- 65 - « Arrêté du 25 avril 2006 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales - Légifrance ». Consulté le 11 mai 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000240514#B>.
- 66 - « Apprenez ce qu'est une CRO (Contract Research Organization) ». Consulté le 11 mai 2021. <https://blogdelarechercheclinique.com/cro-contract-research-organization/>.
- 67 - « Contract Research Organizations: What Are They? » Consulté le 11 mai 2021. <https://www.thebalancesmb.com/contract-research-organizations-cro-2663066>.
- 68 - WALLARD, Alexandre. « Les CROs ». Cours de Licence 3, ILIS, s. d. Consulté le 5 mai 2021.
- 69 - European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2) (2016). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.
- 70 - Talend Real-Time Open Source Data Integration Software. « Qu'est-ce que l'intégrité des données et en quoi est-elle importante ? » Consulté le 17 mai 2021. <https://www.talend.com/fr/resources/what-is-data-integrity/>.
- 71 - studylibfr.com. « Le monitoring d'un essai clinique ». Consulté le 17 mai 2021. <https://studylibfr.com/doc/4932851/le-monitoring-d-un-essai-clinique>.
- 72 - « Article: Clinical Trial Monitoring • Global Health Trials ». Consulté le 17 mai 2021. <https://globalhealthtrials.tghn.org/articles/clinical-trial-monitoring/>.
- 73 - GCP Cafe. « Pre-Study Visits and Site Initiation Visits », 7 janvier 2008. <https://www.gcpcafe.com/2008/01/pre-study-visits-and-site-initiation-visits.html>.
- 74 - « Déviations ou violations de protocoles - des bonnes pratiques cliniques (BPC) | Hôpital Erasme ». Consulté le 17 mai 2021. <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/etudes-cliniques/suivi-d-un-projet-d-etude-clinique-ou-aut-0>.
- 75 - Université de Montréal. « Guide d'information sur le consentement libre, éclairé et continu », 26 novembre 2018. https://recherche.umontreal.ca/fileadmin/recherche/documents/BCRR/communs_hum/Guide_FCLE.pdf.
- 76 - Raboanarijaona, Cathya. « Queries ou (requêtes) », 18 décembre 2017. <https://blogdelarechercheclinique.com/queries-ou-requetes/>.
- 77 - Chittestester, Brandy. « How to Write a Great Monitoring Report ». Consulté le 17 mai 2021. <https://www.imarcresearch.com/blog/how-to-write-a-great-monitoring-report-1>.
- 78 - « Close-Out Visits - GCP Cafe ». Consulté le 17 mai 2021. <https://www.gcpcafe.com/2008/07/close-out-visits.html>.

- 79 - European Medicines Agency. Note for Guidance on Good Clinical Practice (1996). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.
- 80 - Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (24 Novembre 2006). Consulté le 17 mai 2021
- 81 - European Medicines Agency. « Reflection paper on risk based quality management in clinical trials », 18 novembre 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials_en.pdf.
- 82 - Food and Drug Administration. « Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring », août 2013. <https://www.fda.gov/media/116754/download>.
- 83 - Food and Drug Administration. « A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers Guidance for Industry », mars 2019. <https://www.fda.gov/media/121479/download>.
- 84 - « Monitoring clinical trials: a practical guide - Molloy - 2016 - Tropical Medicine & International Health - Wiley Online Library ». Consulté le 17 mai 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.12781>.
- 85 - Lexitas. « The Hidden Value of Onsite Monitoring », 18 octobre 2017. <https://www.lexitas.com/hidden-value-onsite-monitoring/>.
- 86 - « Clinical Monitoring: Answers to Questions about Good Clinical Practice ». Consulté le 17 mai 2021. <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/clinical-monitoring-answers-questions-about-good-clinical-practice>.
- 87 - Martin. « What Is Risk-Based Monitoring? | Cyntegrity ». Consulté le 17 mai 2021. <https://cyntegrity.com/about-risk-based-monitoring/>.
- 88 - Applied Clinical Trials Online. « The Basics of Clinical Trial Centralized Monitoring ». Consulté le 18 mai 2021. <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/basics-clinical-trial-centralized-monitoring>.
- 89 - De, Sourabh. « Hybrid approaches to clinical trial monitoring: Practical alternatives to 100% source data verification ». *Perspectives in Clinical Research* 2, n° 3 (2011): 100-104. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.83226>.
- 90 - ICON. « Agile Clinical Monitoring ». Consulté le 18 mai 2021. <https://www.iconplc.com/insights/patient-centricity/agile-clinical-monitoring/>.

- 91 - Hulec, Stephani. « The Latest On Remote Monitoring of Clinical Trials ». Consulté le 18 mai 2021. <https://www.imarcresearch.com/blog/remote-monitoring-of-clinical-trials>.
- 92 - « Que signifie le mot Covid-19 ? - Ça m'intéresse ». Consulté le 18 mai 2021. <https://www.caminteresse.fr/sante/que-signifie-le-mot-covid-19-11142266/>.
- 93 - « Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde ». Consulté le 18 mai 2021. </dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>.
- 94 - « État d'urgence sanitaire : jusqu'à quand ? » Consulté le 18 mai 2021. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14449>.
- 95 - Décret n° 2020-260 du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus covid-19, 2020-260 § (2020).
- 96 - « Covid-19 et continuité des soins - Continuer de se soigner, un impératif de santé publique ». Consulté le 18 mai 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2020/covid-19-et-continuite-des-soins-continuer-de-se-soigner-un-imperatif-de-sante-publique>.
- 97 - « Dossier thématique - COVID-19 - Essais cliniques en cours - ANSM ». Consulté le 18 mai 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vos-demarches-durant-la-pandemie/covid-19-essais-cliniques-en-cours>.
- 98 - FRANCISCO, Estela Miranda. « Guidance to Sponsors on How Manage Clinical Trials during the COVID-19 Pandemic ». Text. European Medicines Agency, 20 mars 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/guidance-sponsors-how-manage-clinical-trials-during-covid-19-pandemic>.
- 99 - Research, Center for Drug Evaluation and. « FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency ». U.S. Food and Drug Administration. FDA, 27 janvier 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>.
- 100 - « La CNIL publie des recommandations provisoires pour le contrôle qualité des essais cliniques pendant la crise sanitaire | CNIL ». Consulté le 18 mai 2021. <https://www.cnil.fr/fr/recommandations-provisoires-controle-qualite-essais-cliniques-crise-sanitaire>.
- 101 - « Quels sont les avantages d'un eCRF par rapport au CRF papier ? - Arone ». Consulté le 18 mai 2021. <https://www.arone.com/2020/06/10/quels-sont-les-avantages-de-l-ecrf-par-rapport-au-crf-papier/>.

- 102 - Ryerson, Nancy. « What Is IWRS in Clinical Research? » Consulté le 18 mai 2021. <https://www.antidote.me/blog/what-is-iwrs-in-clinical-research>.
- 103 - OpenClinica. « Electronic Data Capture | The Fundamentals of EDC », 9 novembre 2015. <https://www.openclinica.com/electronic-data-capture/>.
- 104 - « CTMS recherche clinique | Ennov CTMS ». Consulté le 18 mai 2021. <https://fr.ennov.com/ctms-gestion-et-supervision-des-essais-cliniques/>.
- 105 - « Top 5 des fonctionnalités de l'eTMF – Ennov Blog ». Consulté le 18 mai 2021. <https://fr.ennov.com/blog/top-5-des-fonctionnalites-de-letmf/>.
- 106 - « ICC : Solution innovante de monitoring source à distance ». Consulté le 18 mai 2021. <https://clinfile.com/nos-produits/icc/>.
- 107 - Boodoo, Gavin. « Remote Source Document Verification (RSDV) The Cost Effective Alternative to Traditional Trial Monitoring ». Quanticate, s. d.
- 108 - Uren, Shannon C., Mitchell B. Kirkman, Brad S. Dalton, et John R. Zalcborg. « Reducing Clinical Trial Monitoring Resource Allocation and Costs Through Remote Access to Electronic Medical Records ». *Journal of Oncology Practice* 9, n° 1 (janvier 2013): e13-16. <https://doi.org/10.1200/JOP.2012.000666>.
- 109 - Hulec, Stephani. « How Does Remote Monitoring Impact The Cost Of Clinical Trials? » Consulté le 23 mai 2021. <https://www.imarcresearch.com/blog/cost-of-clinical-trials-remote>.
- 110 - « Reducing Clinical Trial Monitoring Resource Allocation and Costs Through Remote Access to Electronic Medical Records | JCO Oncology Practice ». Consulté le 24 mai 2021. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2012.000666>.
- 111 - Uren, Shannon C., Mitchell B. Kirkman, Brad S. Dalton, et John R. Zalcborg. « Reducing Clinical Trial Monitoring Resource Allocation and Costs Through Remote Access to Electronic Medical Records ». *Journal of Oncology Practice* 9, n° 1 (janvier 2013): e13-16. <https://doi.org/10.1200/JOP.2012.000666>.
- 112 - Mealer, Meredith, John Kittelson, B. Taylor Thompson, Arthur P. Wheeler, John C. Magee, Ronald J. Sokol, Marc Moss, et Michael G. Kahn. « Remote Source Document Verification in Two National Clinical Trials Networks: A Pilot Study ». *PLoS ONE* 8, n° 12 (5 décembre 2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081890>.
- 113 - AFCROS. « Position Paper sur le remote monitoring (rSDV) », février 2021. https://www.afcros.com/wp-content/uploads/2021/03/AFCROs_Position-Paper-rSDV_v3.pdf.

ANNEXES

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

<▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.>

[Uniquement pour les médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire]

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

xxx

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

{..... }

<Excipient(s) à effet notoire :>

<Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.>

3. FORME PHARMACEUTIQUE

<La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.>

<La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.>

<Le comprimé peut être divisé en doses égales.>

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

<Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.>

<{X} est indiqué chez les < adultes> <nouveau-nés> <nourrissons> <enfants> <adolescents> <âgés de {x à y}> <ans> <mois>.>

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

<<La sécurité> <et> <l'efficacité> de {X} chez les enfants âgés de {x à y} <mois> <ans> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] <n'a pas> <n'ont pas> <encore> été <établie(s)>.>

<Aucune donnée n'est disponible.>

<Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique <4.8> <5.1> <5.2> mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.>

< {X} ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de {x à y} <ans> <mois> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] en raison de problème(s) <d'efficacité> <de sécurité>.>

<Il n'existe pas d'utilisation justifiée de {X} <dans la population pédiatrique> <chez les enfants âgés de {x à y} <mois> <ans> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] <dans l'indication ...>.>

< {X} est contre-indiqué chez les enfants âgés de {x à y} <ans> <mois> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] <dans l'indication ...>] (voir rubrique 4.3).>

Mode d'administration

<Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament>

<Pour les instructions concernant la <reconstitution> <dilution> du médicament avant administration, voir la rubrique <6.6> <et> <la rubrique 12>.>

4.3. Contre-indications

<Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 <ou {nom(s) du (des) résidu(s)}>.>

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

<Population pédiatrique>

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

<Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.>

<Population pédiatrique>

<Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.>

<Associations contre-indiquées>

<Associations déconseillées>

<Associations faisant l'objet de précautions d'emploi>

<Associations à prendre en compte>

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

<Grossesse>

<Allaitement>

<Fertilité>

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

< {Nom (de fantaisie)} <n'a aucun effet ou un effet négligeable > <a une influence mineure> <a une influence modérée> <a une influence importante> sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.>

<Sans objet.>

4.8. Effets indésirables

<Population pédiatrique>

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

<Population pédiatrique>

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {classe}, code ATC : {code} <non encore attribué>.

< {Nom (de fantaisie)} est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.>

<Mécanisme d'action>

<Effets pharmacodynamiques>

<Efficacité et sécurité clinique>

<Population pédiatrique>

<L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec <{Nom (de fantaisie)}> [ou pour les génériques: <le médicament de référence contenant {nom de la (des) substance(s) active(s)}>] dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique {conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée} (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).>

<L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec <{Nom (de fantaisie)}> [ou pour les génériques: <le médicament de référence contenant {nom de la (des) substance(s) active(s)}>] dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique {conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée} (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).>

<Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie <qu'en raison de la rareté de cette maladie> <que pour des raisons scientifiques> <que pour des raisons éthiques> il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. {L'ANSM} réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.>

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

<Absorption>

<Distribution>

<Biotransformation>

<Élimination>

<Linéarité/non-linéarité>

<Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique>

5.3. Données de sécurité préclinique

<Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.>

<Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.>

<Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.>

<Évaluation du risque environnemental>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

<Aucun.>

6.2. Incompatibilités

<Sans objet.>

<En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.>

<Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique <6.6.> <et dans la rubrique> <12>.>

6.3. Durée de conservation

<...> <6 mois> <...> <1 an> <18 mois> <2 ans> <30 mois> <3 ans> <...>

6.4. Précautions particulières de conservation

<Pour les conditions de conservation du médicament après <reconstitution> <dilution> <première ouverture>, voir la rubrique 6.3.>

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

<Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.>

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

<Utilisation dans la population pédiatrique>

<Pas d'exigences particulières <pour l'élimination>.>

<Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TITUNOM

TITUADRESSE1

TITUADRESSE2

TITUCPVILLE

TITUPAYS (si autre que France)

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- CIP

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.>

<Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.>

<Sans objet.>

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

<Médicament non soumis à prescription médicale.>

<Liste I>

<Liste II>

[Pour les médicaments soumis à prescription spéciale ou restreinte, ajout de l'une ou des mentions suivantes :]

[1. Médicaments soumis à prescription spéciale (stupéfiants) :]

<Stupéfiant>

<Prescription sur ordonnances sécurisées.>

<Prescription limitée à <28 jours> [ou fixée par arrêté cf. art. R. 5132-30 du code de la santé publique].>

<Délivrance fractionnée par périodes de {nombre de jours fixé par arrêté} jours.>

[2. Médicaments soumis à prescription restreinte :]

[a) Médicament réservé à l'usage hospitalier :]

<Médicament réservé à l'usage hospitalier.>

[b) Médicament réservé à prescription hospitalière :]

<Médicament soumis à prescription hospitalière.>

[c) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. La durée de validité de la prescription peut être spécifiée (3 ou 6 mois ou 1 an) :]

<Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.> {Ajout de la durée de validité de la prescription le cas échéant <3 mois> <6 mois> ou <1 an>.}

[d) Médicament soumis à prescription réservée à certains médecins spécialistes. La liste des spécialistes concernés doit être mentionnée. La durée de validité de la prescription peut être spécifiée (3 ou 6 mois ou 1 an) :]

<Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ... > {Ajout de la durée de validité de la prescription le cas échéant <3 mois> <6 mois> ou <1 an>.}

[e) Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement :]

<Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.>

[f) Médicament réservé à l'usage professionnel :]

<Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique.>

[g) Médicament soumis à prescription restreinte (comme mentionné en a), b), c) et d) ci-dessus), mais potentiel usage en situations d'urgence :]

<Usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du code de la santé publique>

[h) Autres restrictions ou informations le cas échéant :] {compléter au cas par cas}

ANNEXE II

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

xxx

{Substance(s) active(s)}

Encadré

< ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.>

[Uniquement pour les médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire]

[Pour les médicaments soumis à prescription médicale :]

<Veuillez lire attentivement cette notice avant < de prendre> <d'utiliser> ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez <votre médecin> <,> <ou> <votre pharmacien> ou <votre infirmier/ère>.
- <Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.>
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <,> <ou> <votre pharmacien> <ou votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.>

[Pour les médicaments non soumis à prescription médicale :]

<Veuillez lire attentivement cette notice avant <de prendre> <d'utiliser> ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Vous devez toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par <votre médecin> <,> <ou> <votre pharmacien> ou <votre infirmier/ère>.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <,> <ou> <votre pharmacien> ou <votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien <après {nombre de jours}. >>

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que xxx et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> xxx ?
3. Comment <prendre> <utiliser> xxx ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver xxx ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE xxx ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : <{code}>

<Sans objet.>

<Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien <après {nombre de jours}>.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais xxx <:>

- <si vous êtes allergique <à la> <aux> {substance(s) active(s)} ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6>.
- <si...>

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <,> <pharmacien> <ou votre infirmier/ère> avant <de prendre> <d'utiliser> xxx.

Enfants <et adolescents>

<Sans objet.>

Autres médicaments et xxx

<Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.>

xxx avec <des aliments><et><,><boissons><et><de l'alcool>

<Sans objet.>

Grossesse <et> <,> allaitement <et fertilité>

<Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre < médecin> <ou> <pharmacien> avant de prendre ce médicament.>

Conduite de véhicules et utilisation de machines

<Sans objet.>

xxx contient <{nommer le/les excipient (s)}>

<Sans objet.>

3. COMMENT <PRENDRE> <UTILISER> xxx ?

<Veillez à toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin <ou pharmacien>. Vérifiez auprès de <votre médecin> <ou> <pharmacien> en cas de doute.>

<La dose recommandée est de...>

<Veillez à toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre <médecin> <,> <ou> <pharmacien> <ou infirmier/ère>. Vérifiez auprès de <votre médecin> <ou> <,> <pharmacien> ou <infirmier/ère> en cas de doute.>

<La dose recommandée est de...>

<Utilisation chez les enfants <et les adolescents>>

<La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé si vous éprouvez des difficultés à l'avaler en entier.>

<Le comprimé peut être divisé en doses égales.>

<La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.>

Si vous avez <pris> <utilisé> plus de xxx que vous n'auriez dû

<Sans objet.>

Si vous oubliez <de prendre> <d'utiliser> xxx

<Ne prenez pas de dose double pour compenser <le comprimé><la dose><...> que vous avez oublié de prendre ;>

<Sans objet.>

Si vous arrêtez <de prendre> <d'utiliser> xxx

<Sans objet.>

<Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations <à votre médecin> <,> <à votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>.>

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

<Effets indésirables supplémentaires chez les enfants <et les adolescents>>

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <ou> <,> <votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER xxx ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur <l'étiquette> <l'emballage> <le flacon> <...> <après {abréviation utilisée pour la date d'expiration}> <La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois>.

<N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez {description de signes visibles de détérioration}>

<Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout <ou avec les ordures ménagères>. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.>

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient xxx

- La(les) substance(s) active(s) est (sont) :
{ }
- L(es) autre(s) <composant(s)> <excipient(s)> est (sont) :

Qu'est-ce que xxx et contenu de l'emballage extérieur

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

TITUNOM

TITUADRESSE1
TITUADRESSE2
TITUCPVILLE
<TITUPAYS>

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

EXPNUM

EXPADRESSE1
EXPADRESSE2
EXPCPVILLE
<EXPPAYS>

[ou <Non déclaré / à déclarer ultérieurement>]

Fabricant

FABLBNOM

FABLBADRESSE1
FABLBADRESSE2
FABLBCPVILLE
<FABLBPAYS>

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

[dans le cas des MRP et DCP]

<Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.>

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

[dans le cas des PN]

<Sans objet.>

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Autres

<Sans objet.>

<Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie <qu'en raison de la rareté de cette maladie> <que pour des raisons scientifiques> <que pour des raisons éthiques> il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'ANSM réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament et si nécessaire cette notice sera mise à jour.>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

<Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.>

<Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:>

<{Conseil d'éducation sanitaire : }>

<Livret patient :>

<Programme de prévention de la grossesse :>

<Carnet de suivi :>

<Sans objet.>

ANNEXE III

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

< {Emballage extérieur}> <et> <{Conditionnement(s) primaire(s)}>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

xxx

{Substance(s) active(s)}

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

{..... }

3. LISTE DES EXCIPIENTS

<Sans objet.>

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

{ }

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

<Sans objet.>

<Pour usage autologue uniquement.>

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

<Sans objet.>

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

<Sans objet.>

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

TITUNOM

TITUADRESSE1
TITUADRESSE2
TITUCPVILLE
<TITUPAYS>

Exploitant

EXPNOM

EXPADRESSE1
EXPADRESSE2
EXPCPVILLE
<EXPPAYS>
[ou <Non déclaré / à déclarer ultérieurement>]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[Copier/coller les libellés figurant dans la rubrique « conditions de prescription et de délivrance » du RCP]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

<Sans objet.>

[OU, pour un médicament NON soumis à prescription médicale uniquement :

Mettre le libellé de la notice relatif aux indications thérapeutiques « 1. Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé ? »]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

<Sans objet.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

< PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

<Sans objet.>

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

< {Plaquettes}> < {Films thermosoudés}>

<Sans objet.>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

xxx

{Substance(s) active(s)}

<Sans objet.>

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TITUNOM

<Sans objet.>

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

<Sans objet.>

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

<Sans objet.>

5. AUTRES

<Sans objet.>

<Pour usage autologue uniquement.>

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

< {Petits conditionnements primaires}>

<Sans objet.>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

xxx

{Substance(s) active(s)}

{Voie d'administration}

<Sans objet.>

2. MODE D'ADMINISTRATION

<Sans objet.>

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

<Sans objet.>

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

<Sans objet.>

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

<Sans objet.>

6. AUTRES

<Sans objet.>

<Pour usage autologue uniquement.>

Emeline RAEMDONCK

Le monitoring des essais cliniques en temps de crise sanitaire : le remote monitoring, monitoring idéal ?

Le **Remote Monitoring** est une nouvelle approche de monitoring permettant de vérifier les **données** d'un essai clinique à distance. Elle promet de diminuer les coûts ainsi que le temps passé tout en garantissant la qualité et la sécurité des **données**. Son utilisation a été largement augmentée par la **crise sanitaire** qui touche le monde depuis 2020. Cependant, les entreprises de la **recherche clinique** ne l'utilisent que pour vérifier les incohérences des **données** dans les CRF et non pour vérifier les **données** sources des patients inclus dans l'essai. Le monitoring sur site reste le monitoring privilégié pour la plupart des entreprises. Mais, grâce aux nouvelles technologies, le **remote monitoring** pourrait remplacer le monitoring traditionnel sur site et, ce, même après la fin de la **crise sanitaire**. Ceci, grâce aux nombreux avantages que présente ce type de monitoring comparé au monitoring sur site, que ce soit pour les entreprises de recherche que pour les centres investigateurs et les participants.

Mots clés : crise sanitaire, données, recherche clinique, remote monitoring.

Monitoring clinical trials in times of health crisis: remote monitoring, ideal monitoring?

Remote Monitoring is a new approach to monitoring that allows the **data** from a clinical trial to be verified remotely. It promises to reduce costs and time spent, while ensuring **data** quality and safety. Its use has been greatly increased by the **health crisis** that has affected the world since 2020. However, **clinical research** companies only use it to check **data** inconsistencies in CRFs and not to check the source **data** of patients included in the trial. On-site monitoring is still the preferred monitoring method for most companies. However, thanks to new technologies, **remote monitoring** could replace traditional on-site monitoring even after the **health crisis** has ended. This is because of the many advantages that this type of monitoring has over on-site monitoring, both for research companies and for investigating centres and participants.

Key words : clinical research, data, health crisis, remote monitoring.