

Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humain

RIPH en contexte Covid

Monitoring : vérification à distance des données sources Recommandations provisoires de la CNIL

Guide à l'attention des comités de protection des personnes

30 avril 2021

La situation épidémique a affecté depuis mars 2020 la mise en œuvre et la conduite des essais cliniques, du fait des nécessaires restrictions de circulation des patients et des risques de contamination dans les établissements de soins. Des solutions dématérialisées ont été mises en œuvre au niveau du soin – notamment l'augmentation de la téléconsultation – mais également pour les recherches impliquant la personne humaine.

Pour ces recherches, des recommandations ont été formulées au niveau européen par la Commission européenne en partenariat avec l'EMA (European Medicines Agency) et le HMA (Heads of Medicines Agencies)¹ et au niveau national par l'ANSM, la DGS, la CNRIPH la DGOS et la CNIL² pour la période d'urgence sanitaire et à titre exceptionnel.

Le contrôle qualité (ou monitoring) des données sources à distance a été un sujet de discussion majeur avec la CNIL notamment pour les modalités de sa mise en œuvre, puisqu'il nécessite un outil d'accès direct par le promoteur aux données médicales identifiantes.

La CNIL a publié le 22 avril 2021 des recommandations provisoires pour le contrôle de qualité des essais cliniques pendant la crise sanitaire.

<https://www.cnil.fr/fr/recommandations-provisoires-contrôle-qualité-essais-cliniques-crise-sanitaire> .

Le présent document présente les modalités de contrôle à distance, les essais et les données concernées, les conditions de mise en œuvre de ces modalités et les procédures réglementaires préalables.

¹ Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic, Version 4, 04 février 2021

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

² [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0)

1. Quelles sont les modalités de contrôle de qualité à distance ?

Le contrôle de qualité à distance est la vérification par le moniteur ou l'ARC, pour le compte du promoteur, des données sources depuis un lieu situé en dehors du lieu de recherche. Cette vérification s'effectue à l'aide d'un système informatique et a pour objectif de s'assurer de la cohérence des données collectées dans le cahier d'observation par l'investigateur avec les données de base contenues dans les documents sources (dossiers médicaux, comptes rendus d'analyses de laboratoires, etc.).

A noter que ce contrôle de qualité à distance ne peut se substituer totalement au contrôle de qualité sur site, qui reste nécessaire. Il représente une solution complémentaire.

Les trois modalités suivantes ont été discutées au niveau européen et national :

- 1.1. L'examen à distance des données médicales via l'aide apportée par l'équipe de l'investigateur, à l'aide d'une caméra ou d'une visioconférence avec partage d'écran

Cette modalité est celle qui se rapproche le plus de l'examen sur site, la navigation dans les documents sources se faisant par l'intermédiaire de l'équipe du lieu de recherches ; la fonctionnalité de partage d'écrans permet au centre d'investigation d'afficher uniquement les documents sources ou parties de documents sources contenant les données dont l'ARC a besoin.

C'est la solution privilégiée par la CNIL, du fait de la relativité de l'intrusion dans les documents nominatifs par rapport au monitoring sur site. La solution peut néanmoins présenter des risques vis-à-vis notamment de l'authentification de l'identité des personnes connectées, de la sécurité des transmissions de données et de la possible copie d'écran ou de l'image de la part du promoteur, raison pour laquelle des exigences précises ont été émises par la CNIL dans ses recommandations provisoires.

- 1.2. Le partage avec le moniteur de copies de documents sources via une plateforme

La sensibilité des données susceptibles d'être traitées dans ce cadre impose la mise en place d'une solution technique particulièrement robuste. Aussi la CNIL précise dans ses recommandations : « Ainsi, les données mises à disposition de l'ARC ne doivent pas directement être envoyées à celui-ci, mais une plateforme intermédiaire de visualisation de données devrait être utilisée. Cette plateforme sécurisée ne devra contenir que les données strictement nécessaires au suivi, et devra permettre une traçabilité exhaustive des actions de l'ARC par transfert de ces copies ou par partage d'accès à une plateforme. »

Le partage de documents pseudonymisés ne correspond pas, au sens des bonnes pratiques cliniques, à un examen de documents sources car les documents sur lesquels s'effectue le contrôle ne sont pas les documents originaux ; par ailleurs les documents partagés sont sélectionnés par le lieu de recherches, ce qui ne correspond ici encore pas aux conditions de contrôle sur site. A noter enfin ce partage de documents peut nécessiter un travail très important de la part du centre qui va devoir charger ces documents sur une plateforme et vérifier que seules les données strictement nécessaires sont déposées sur la plateforme.

1.3. L'accès direct à distance aux données médicales électroniques (EMR) du dossier médical

Cette modalité est la plus intrusive car elle permet un accès direct par le promoteur au contenu du dossier médical. Lors des travaux sur cette modalité de monitoring l'accès aux seuls patients concernés par la recherche et l'examen des seules données nécessaires au contrôle de qualité était une préoccupation majeure de CPPs.

La CNIL précise dans sa recommandation :

. qu'«en aucun cas, l'ARC ne doit pouvoir visualiser les données de patients autres que ceux participant à l'étude. Ainsi, si le logiciel lié au dossier médical électronique ne permet pas de restreindre la visualisation des données aux seuls patients inclus dans l'étude faisant l'objet du contrôle de qualité des données, cette solution ne doit pas être retenue ». En outre pour les patients concernés l'accès doit être limité aux seules données nécessaires au contrôle de qualité.

. Que cette solution nécessite des précautions complémentaires et une surveillance accrue du centre d'investigation, au moment du contrôle qualité et n'est pas celle devant être privilégiée.

2. Quels sont les essais concernés ?

Le guide européen prévoit le périmètre suivant :

- . les études liées à la COVID-19 (traitement ou prévention) ;
- . les essais portant sur des maladies graves ou mettant en jeu le pronostic vital ;
- . les essais 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 (ex. : essais mis en œuvre dans des situations d'urgence) ou permanente (ex. : essais menés chez des patients atteints de démence avancée) ;
- . les essais cliniques « pivots » (par exemple : essais cliniques de phase III confirmatoires en vue d'un dépôt d'AMM

Et seulement pendant la période d'urgence sanitaire, ce qui se traduit en France par la durée de l'état d'urgence majorée d'un mois.

La vérification sur site est toujours à privilégier lorsqu'elle est possible

3. Quelles sont les données concernées par ces modalités de contrôle de qualité

Il est en premier lieu nécessaire de rappeler le principe de minimisation dans le traitement des données, qui rejoint les dispositions de l'article L. 1121-3 qui précise que « les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale et dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, **aux**

données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal. »

Aussi les lignes directrices européennes restreignent le type de données pouvant faire l'objet de ces mesures temporaires :

- . aux données critiques concernant le critère principal d'évaluation,
- . aux données de sécurité importantes,
- . aux données importantes concernant les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité si elles ne nécessitent pas l'accès à des documents complémentaires et si leur consultation n'alourdit pas la charge de travail du personnel du lieu de recherches.

D'autres données peuvent être concernées, telles que celles documentant les critères d'inclusion et de non-inclusion, si celles-ci ne nécessitent pas une navigation disproportionnée dans le dossier source et respectant ainsi le principe de minimisation.

4. Quelles sont les conditions de mises en œuvre de ces modalités ?

4.1. L'information des personnes concernées

Les recommandations de la CNIL, revues par la CNRIPH sur ce sujet, prévoient :

« Les personnes concernées doivent être informées au préalable de cette nouvelle modalité de consultation et ne doivent pas s'y être opposées.

. Pour les **nouvelles études**, les modalités de monitoring à distance devront être précisées dans le document d'information prévu à l'article L. 1122-1 du CSP.

. Pour les **études en cours**, la note d'information délivrée devra être mise à jour sur ce point et remise aux personnes concernées. Les modalités à privilégier sont une remise en main propre directement aux personnes concernées ou un courrier postal. Dans certains cas, un appel téléphonique par le centre investigateur avec envoi d'un document écrit à la demande de la personne peut être envisagé, avec une documentation de la non- opposition du patient dans son dossier médical.

Le dossier médical d'une personne s'étant opposée ne pourra pas faire l'objet d'un contrôle qualité à distance ».

4.2. Le respect des règles et exigences suivantes

Les modalités de consultation à distance ne doivent en effet pas impliquer un affaiblissement du niveau de sécurité habituellement mis en œuvre lors d'une visite sur site et les technologies doivent être maintenues à l'état de l'art.

Les règles d'encadrement, les types de variables (ou groupes de variables) concernées doivent être clairement identifiées dans le plan de monitoring notamment.

4.2.1. La recommandation de la CNIL liste ces règles et exigences générales, avec :

. la mesure de l'impact du monitoring sur la **charge de travail du centre**, l'implication des **délégués à la protection des données (DPO)**, la mise en place de **procédures spécifiques** et la **documentation de la solution retenue**.

. la mise en œuvre de **précautions particulières** sur la consultation à distance et le secret professionnel de l'ARC ;

. des **conditions de sécurité communes aux trois modalités**, portant sur l'hébergement, le traitement des données, les restrictions sur les accès, transferts, exports, les mesures de sécurité des systèmes mis en œuvre, la traçabilité des activités de contrôle de qualité réalisées et la gestion des incidents.

4.2.2. Des exigences particulières complémentaires sont de plus énoncées dans le document de la CNIL pour chacune des trois modalités

Les règles d'encadrement, les types de variables (ou groupes de variables) concernées doivent être clairement identifiées dans le plan de monitoring et soumises au CPP et à la CNIL.

5. Quelles sont les procédures réglementaires pour mettre en place ces modalités ?

5.1. Procédures réglementaires

En France sur le plan réglementaire, ces trois modalités de contrôle de qualité :

1. **Sortent du cadre des méthodologies de référence MR-001 et MR-003** qui précisent que peuvent être destinataires de données directement identifiantes les personnes, les responsables du contrôle et de l'assurance de qualité, « lors de visite ou de contrôle au sein des centres investigateurs, chargées de contrôler et d'évaluer la qualité et l'authenticité des données ».

2. **Nécessitent que la personne susceptible de se prêter à la recherche ou la personne déjà incluse dans la recherche** – ou son représentant légal – **soit informée** par l'équipe de l'investigateur et que l'investigateur s'assure de l'absence d'opposition de la personne. En cas d'opposition cette modalité de monitoring ne sera pas utilisée pour ce patient. Aussi la personne doit-elle être informée spécifiquement, de manière concise et lisible et doit pouvoir exprimer son opposition.

En conséquence une **modification substantielle pour autorisation (MSA) est à déposer auprès du CPP** et une **demande d'autorisation à la CNIL** est donc nécessaire en complément de l'avis du CPP.

Mais « au regard du contexte sanitaire actuel et des circonstances exceptionnelles, **la CNIL considère, à titre dérogatoire et strictement temporaire, qu'il n'est pas nécessaire de**

déposer une demande d'autorisation auprès d'elle si la mise en œuvre d'un monitoring à distance constitue le seul point de non-conformité aux MR, à la stricte condition de respecter l'ensemble des exigences » prévues dans la recommandation publiée le 22 avril 2021. »

Le tableau ci-dessous, qui est un extrait de la recommandation partagée entre promoteurs et lieux de recherches pilotée par le LEEM, résume les procédures réglementaires :

Tableau I : Exigences réglementaires du contrôle de qualité à distance (source : LEEM)

	Nouveaux essais	Essais en cours
CNIL	- A titre dérogatoire et transitoire (1 mois après la fin de l'état d'urgence sanitaire), si le contrôle qualité à distance est le seul point non-conforme aux MR : documentation par le responsable de traitement (promoteur) et ses sous-traitants (prestataires de services gérant la plateforme technologique, centre investigateur, etc) des solutions mises en place qui doivent être conformes aux recommandations du 23 avril 2021 de la CNIL. - En dehors de ces circonstances exceptionnelles : demande d'autorisation sur ce point « hors-MR » avec documentation des solutions choisies et des garanties apportées pour les droits et libertés (modalités organisationnelles et techniques garantissant un niveau de sécurité équivalent au contrôle qualité « classique »).	
ANSM	Précisions des modalités de contrôle qualité à distance dans la demande d'autorisation initiale (protocole)	Modification Substantielle pour Information (MSI)
CPP	Précisions des modalités de contrôle qualité à distance dans la demande d'avis initiale (protocole et document d'information)	Modification Substantielle pour avis (MSA)
Information des personnes	Précisions des modalités de contrôle qualité à distance dans le document d'information	Remise en main propre ou envoi postal du document d'information mis à jour. Dans certains cas, le centre investigateur peut effectuer une information par téléphone, avec envoi du document mis à jour à la demande du participant et documentation de la non-opposition dans le dossier médical.

5.2. Les informations à remettre au CPP

Sont à joindre dans la demande d'avis :

1. Un document :
 - a. précisant la modalité du contrôle de qualité à distance ;
 - b. listant les types de variables (ou groupes de variables) concernées par cette modalité ;
 - c. attestant que la mise en œuvre d'un monitoring à distance constitue le seul point de non-conformité aux MR ;
 - d. attestant que la solution mis en œuvre respecte strictement l'ensemble des exigences prévues par les recommandations provisoires émises par la CNIL le 22 avril 2021.

Ce document devra être signé par le Délégué à la Protection des Données (DPO) du promoteur.

2. Le document d'information et de non-opposition destiné à la personne sollicitée pour ce monitoring ; pour les essais en cours, seront jointes au dossier de MSA la version présentant les modifications par rapport à la version précédente ainsi que la version finale.

== 00 ==

GUIDE CNRIPH