

11^E JOURNÉE INTERRÉGIONALE DU GIRCI GRAND OUEST



INNOVATION DANS LA
RECHERCHE CLINIQUE :
QUELLES APPLICATIONS
POUR DEMAIN ?

Mercredi 15 juin 2022 – NANTES
Fac de pharmacie – 9 rue blas



11^E JOURNÉE INTERRÉGIONALE
DU GIRCI GRAND OUEST

Dématérialisation et impacts sur les métiers de la recherche clinique

Julien LE BONNIEC

Directeur de la Recherche et de l'Innovation- CHRU Tours

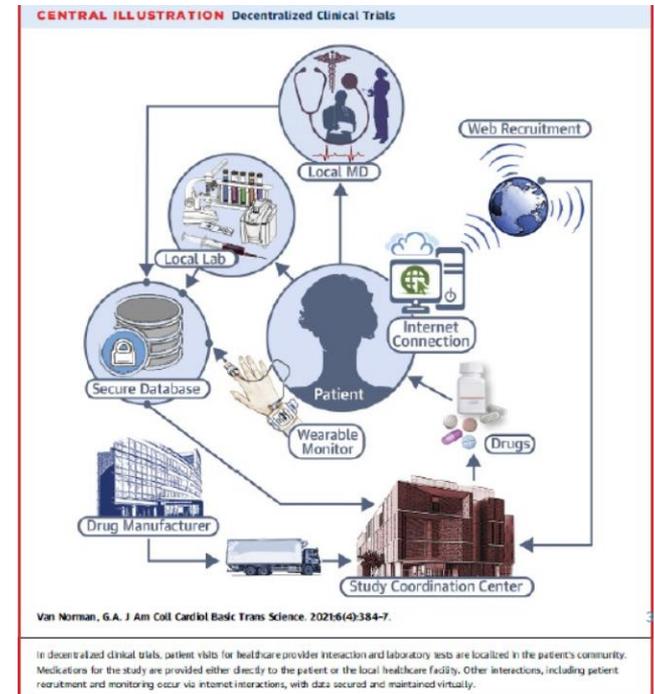
Journée du GIRCI GO - Nantes - 15 juin
2022

Etudes cliniques : la révolution numérique

- La recherche sur la personne humaine = complexe, longue, coûteuse, concurrentielle.
- Hormis des changements réglementaires, peu de changements majeurs dans le management des études cliniques. Pourtant les problèmes restent les mêmes : qualité, inclusions, coûts, délai.
- La « révolution numérique » touche de + en + la RC.
- Au niveau mondial, les grandes manœuvres :
 - **TriNetX (US)** : cohortes virtuelles, combiner données en vie réelle en big data avec solutions d'analyse
 - **Verily (Alphabet / Google)** : contrats avec 4 big pharma
 - **Science 37 (US)** : « essais cliniques agiles » et promesses de performance
 - **NOVARTIS** : application SENSE : amélioration de la gestion des études par mutualisation des données de 500 études Novartis, IA, prédiction de certains risques.

Etudes dématérialisées/décentralisées

- Etude décentralisée (DCT)
 - Patients participants à l'étude sont à l'extérieur du centre de recherche clinique pour tout ou partie de la procédure.
 - Soins, prélèvements, données au domicile
 - Implique suivi à distance, déplacement de l'équipe RC au domicile du patient
- Etude dématérialisée :
 - Etude menée via le recours à des outils numériques : smartphones, tablettes, applications, plateformes web, chat vidéo, auto-photographie, consentement électronique, et à certaines pratiques médicales : télémédecine



En pratique les 2 sont souvent liés (hybridation) : les outils de dématérialisation facilitent une gestion extérieure du participant à la RC

Avantages supposés

INFORMATION SHEET

Recruiting Study Subjects

Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators

JANUARY 1998



Therapeutic Innovation & Regulatory Science (2020) 54:779–787
<https://doi.org/10.1007/s43441-019-00006-4>

RESEARCH ARTICLE

DIA



Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative

Maria Apostolaros¹ · David Babaian² · Amy Corneli^{3,4} · Anner Laura Podolsky⁷ · Vaishali Popat⁸ · Penny Randall⁹

Received: 20 May 2019 / Accepted: 17 September 2019 / Published online: 9 December 2019
© The Author(s) 2019



Avantages supposés

- Recrutement / rétention des patients dans les études :
 - Traditionnellement recrutement long, aléatoire et cause de retards
 - Géographie, accessibilité du centre de recherche, distance du domicile patient. Dématérialisation permet inclusion de patients éloignés du centre, et inversement de faire pénétrer la RC dans des territoires plus enclavés (diffusion)
 - Moins de contrainte patient = plus d'inclusions, meilleure rétention, meilleure observance, moins de données manquantes ?
 - Communication plus dynamique entre patients et équipe RC
 - Les essais décentralisés = perspectives pour développement recherche en soins premiers, épidémiologie, santé publique.
- Management des données : nouveaux type de données (PROs), recueil au fil de l'eau
- Impact carbone ? système de santé = 8% émissions nationales de GES. Impact scope 3 GES ? (GES liés aux transports vers les centres)

Faiblesses prévisibles

- Fracture numérique, dimension générationnelle, biais de recrutement ?
- Essais dématérialisés/décentralisés ne peuvent concerner que certains types d'études
- Infrastructures – équipements numériques et politique de sécurité du SIH « inadaptés »
- Cadre réglementaire encore instable mais en cours d'adaptation à cette nouvelle réalité
- Recrutement par internet : exhaustivité ? qualité des données ? => Impact sur équipe projet RC

Crise covid : accélérateur/catalyseur

Recommandations provisoires

CONTRÔLE QUALITÉ À DISTANCE DES
ESSAIS CLINIQUES PENDANT LA CRISE
SANITAIRE LIÉE A LA COVID-19



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

Version 5

10/02/2022

Avril 2021
(Mise à jour 22 juin 2021)

Ce document est applicable
jusqu'au 30 septembre 2021.

Key changes from v4 (04-02-2021): updated with references to the Clinical Trials Regulation



Commission Nationale des Recherches
Impliquant la Personne Humaine

RIPH en contexte Covid

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

Mise à jour du guide
à l'attention des comités de protection des personnes

2021 : Révision des
BPC : ICH E6 R3

24 juin 2021

Dématérialisation :



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- 1 10 June 2021
- 2 EMA/226170/2021
- 3 Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

- 4 Guideline on computerised systems and electronic data in
- 5 clinical trials
- 6 Draft

Key points proposal : *decentralized clinical trials use remote clinical trials operations including interaction with participants or data collection, by telemedicine, digital technologies. Ensure the same level for participants protection :*

- *Access, participation*
- *Information and consent*
- *Risk benefit, safety, recording*
- *Data quality, scientific validity*

Travail en cours

Décentralisation/Dématérialisation

- Crise Covid : adaptation de la conduite des essais : recommandations provisoires ANSM CNIL CNRIPH
- Travaux nationaux (en lien avec EMA) :
 - Projet de guide DGS sur l'information et le consentement
 - GT CNRIPH avec régulateurs (CPP) et opérateurs publics et privés (LEEM, SNITEM, CNCR, AFCRO...)
 - Livrables : guide pratique, dispositions L&R à toiletter
 - recrutement digital, information/consentement,
 - Conduite de l'investigation, supervision, responsabilités
 - Téléconsultation
 - Télémontoring
 - Distribution/dispensation des produits
 - Colloque Commission nationale de la certification professionnelle, sujet des compétences (juin 2022).

Travail en cours

Information et consentement dématérialisés

- Cadre réglementaire de la signature électronique :
 - Règlement UE eIDAS (910/2014)
 - Code civil art 1366 « *L'écrit électronique a la même force probante que l'écrit sur support papier, sous réserve que puisse être dûment identifiée la personne dont il émane et qu'il soit établi et conservé dans des conditions de nature à en garantir l'intégrité* »
 - Code civil art 1367 : « *la signature électronique nécessaire à la perfection d'un acte juridique identifie son auteur. Elle manifeste son consentement aux obligations qui découlent de cet acte (...)* ».
 - Identification fiable de la personne
 - Intégrité informatique garantie
 - 3 niveaux de signature électronique : Simple, avancée, qualifiée (sécurité).
 - Liste des produits et prestataires qualifiés par ANSSI.

Anticiper alternative « classique » : refus d'un centre, refus patient, capacités du patient, etc

Impacts sur l'organisation de la recherche

- « Supervision » dans les études décentralisées :
 - redéfinition du « lieu de recherche » : Lieu de recherche principal vs « lieu satellite » ?
 - Définition / responsabilités de l'investigateur
 - Communication entre les intervenants : centralisation des signaux d'alerte, prises de décisions thérapeutiques
 - Proposition de loi au Sénat Fév 2022.

Impacts sur l'organisation de la recherche

- Nouvelles questions sur la capacité de « projection » de l'hôpital



Impacts sur les métiers

- Modification du rapport aux participants des études : les patients viennent moins souvent, suivi distancié. Adaptation équipe de RC.
- Recueil du consentement électronique : positionnement de l'équipe de RC/patient, s'assurer de la juste évaluation de sa compréhension / capacité à consentir.
- Amélioration de la performance des professionnels RC ?
 - Facilité pour le patient ? e-diary : « automonitoring des patients »
 - Gain de temps / papier ? signatures électroniques
 - Gain ergonomie ? classeur investigateur dématérialisé, moins de manipulation, fiabilisation (avoir accès facilement aux dernières versions des documents)
 - Gain en inclusions, rétention, observance, qualité des données ??

Impacts sur les métiers

- Intégration de la technologie dans les définitions/référentiels métiers de la RC
 - Définition de l'investigateur : capacité réelle de l'investigateur à diriger et surveiller l'essai ? Rappe : *Investigateur = PS qui propose l'étude, informe le patient, responsable du bon déroulement, du respect des BPC, du recueil des informations, et de l'archivage des données dans son centre. Professionnel de santé dirige et surveille la réalisation de l'étude. **Quelle redéfinition pour tenir compte des études décentralisées et dématérialisées ?***
 - Nécessité pour l'ensemble des profils métiers (médecin, TEC, IRC, datamanager, méthodologiste, biostatisticien, chef de projet promotion, etc) de connaître ces outils et les intégrer dans la réflexion pour le montage et le management de l'étude ou pour la préparation/bonne gestion du centre.

Impacts sur les métiers

- Intégration de la technologie dans les définitions/référentiels métiers de la RC (suite)
 - Etudes décentralisés : nouveau métier RC, nouvelle mission pour les CRO, CIC : IRC à domicile ?
 - Déplacement des professionnels de RC :
 - + études décentralisées (TEC/IRC investigateur) ?
 - - études dématérialisées (ARC moniteur) ?
 - Référentiels métiers informatiques : tension entre protection du SIH (cybersécurité) et évolution vers accessibilité externe (remote monitoring)

Impact sur les coûts

- Gain de temps / déplacements : ex : MEP des études à distance
- Renversement du coût du monitoring ? Le coût pour le centre est plus élevé qu'en cas de monitoring sur site, préparation / scan des documents par exemple. En tenir compte lors du montage de l'étude (surcoûts des centres associés).
- Impact en coût logiciels à ne pas sous-estimer

Recrutement digital : apports et limites

- Recrutement traditionnel : journaux, flyers, bouche à oreille, consultation médicale, hospitalisation.
- Avec internet/réseaux sociaux, enjeu de répondre à nouveau besoin : le participant potentiel va vers la recherche.
- Sites internet spécialisés (question de l'accessibilité)
 - EU Clinical trial system
 - Clinicaltrial.gov
- Réseaux sociaux : facebook, twitter
- Base de données ouvertes de sujets intéressés sur un thème, notamment avec relais associations de malades

Recrutement digital : apports et limites

- **Etude KALM** : Bradly et al. *Medicine* 2005;84 : 197-207
 - anxiété et insomnie, étude randomisée en 3 groupes parallèles, publicité sur sites internet de santé
 - « *ni le keva ni la valériane n'ont permis de diminuer l'anxiété ou l'insomnie plus que le placebo. Cet essai démontre la faisabilité de conduire des essais randomisés en aveugle entièrement par internet* ».
 - « *l'expérience présente suggère que les essais entièrement conduits via internet sont adaptés pour les phases 3b et 4 médicamenteuses ou de DM utilisant des critères de jugements évalués par les patients* »

Recrutement digital : apports et limites

- **Pfizer, 2014 essai REMOTE** : essai clinique randomisé « virtuel », phase IV randomisée, monocentrique double aveugle, avec groupes parallèles. Objectif principal : évaluation de l'efficacité du DETROL longue durée d'action (LA) chez des patients avec vessie hyperactive. Le participant bénéficiait d'e-diaries et d'autoquestionnaires. Publicité sur sites moteurs de recherche, sites santé, forums, etc. 20 000 visiteurs du site de l'étude, mais sur les 7230 personnes enregistrées, 18 seulement ont été randomisées. Arrêt prématuré. La plupart des patients n'ont pas été au bout de la complétude des différentes phases. *Cf Contemporary Clinical Trials 38 (2014) 190-197*
- **SANOFI 2016, essai VERKO** : Etude bcp plus simple : 74 personnes enregistrées, 60 inclusions. Pas de traitement expérimental, glucomètre sans fil connecté..

Exemple Etude HARD COVID 19

- Promotion CHRU Tours. Financement COVID, priorité nationale.
- Montage printemps 2020, lancement octobre 2020, fin des inclusions début 2022
- Objectif : étudier les impacts de la crise covid en matière de stress, burn out, dépression, chez les professionnels de santé ayant été impliqués dans la crise sanitaire Covid 19.
- Cohorte + essai clinique (comparaison psychothérapie EMDR vs traitement habituel)
- Recrutement 100% dématérialisé.

RECHERCHE DE VOLONTAIRES

Vous êtes un(e) professionnel(le) de santé hospitalier
ou travaillant en EHPAD ?

Vous avez soigné des personnes atteintes de COVID-19 ?
PARTICIPEZ A L'ETUDE HARD COVID-19 *

** Symptômes de dépression, stress, burnout, et impact psychologique à long-terme chez les professionnels de santé exposés à la nouvelle maladie à Coronavirus 2019 (HARD - Health cAre woRkers covid-19) promue par le CHRU de TOURS*

OBJECTIF

Evaluer l'impact psychologique et dépister les symptômes de dépression, de burnout et de stress post-traumatique, dans un échantillon de professionnels de santé qui ont traversé l'urgence de santé publique de la COVID-19.

VOTRE PARTICIPATION

En participant, vous êtes intégré(e) dans une cohorte pendant un an. Vous répondrez à :

- des questionnaires en ligne portant sur votre expérience de la COVID-19 (tous les 3 mois pendant un an),
- à des évaluations en ligne de vos symptômes de stress post-traumatique, de dépression, et de qualité de vie professionnelle.

A l'issue de ces évaluations vous recevrez rapidement une information sur vos scores et leur sens clinique dont vous pourrez discuter avec votre médecin traitant ou un professionnel de l'étude, si vous le souhaitez.

Dans un second temps, vous pourrez être sélectionné(e) pour participer à une étude thérapeutique (essai contrôlé randomisé) si vous avez des signes identifiés de détresse psychologique. L'étude proposera une intervention psychologique en plus des soins courants standards.

IMPORTANT

Votre participation à cette étude est volontaire et libre. Si vous participez, vous resterez néanmoins libre d'engager les soins qui vous sembleront nécessaires. Vous pouvez cesser la participation à cette étude à tout moment sans avoir à vous justifier.

- Accès via une page internet dédiée ou via un QR Code
- Mise à disposition sur la page internet du CIC 1415 :
 - des informations concernant l'étude
 - de la lettre d'information et du consentement



POUR PARTICIPER :
<https://cic-tours.fr/hardcovid19/>
OU SCANNER LE QR Code



Sur le site de l'étude : <https://cic-tours.fr/hardcovid19/>, retrouvez toutes les informations relatives à l'étude et toutes les précisions concernant votre participation (contraintes, indemnisation, bénéfices/risques)

- Formulaire de consentement complété et signé par le participant directement en ligne avec système de confirmation via SMS

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT À L'ÉTUDE HARD-COVID-19 « ESSAI »

Contact de l'étude : Centre d'Investigation Clinique de Tours
Email : hardcovid19@chu-tours.fr
Tél : 02 47 47 69 78

[Télécharger la lettre d'information](#)
[Télécharger le Consentement « ESSAI »](#)
Tous les champs sont obligatoires.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP-SOOM1) en date du 08/09/2020.
Vos données personnelles sont protégées selon le règlement RGPD (EU) 2016/679 et la loi N° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.

IDENTITÉ

Code cohorte *	Nom *
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Prénom *	Mois de naissance (mm/aaaa) *
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Email *	Confirmez votre adresse mail *
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Signature via * :	
<input type="text"/>	

CONSENTIR À L'ESSAI

- Réception par le participant d'un mail contenant le consentement en PDF avec les contacts de l'étude

- Envoi via l'équipe du CIC de codes pour l'accès aux questionnaires par email
- Connexion par le participant aux différentes étapes de l'étude

A login form with a dark blue background. It contains three input fields: the first has 'HARD-19' pre-filled; the second has a placeholder 'Identifiant'; the third has a placeholder 'Mot de passe'. Below the fields is an orange button labeled 'Se connecter' and a link 'Besoin d'aide ?' at the bottom right.

Informations reçues par email, à compléter :

- Nom de l'étude
- Identifiant
- Mot de passe à personnaliser lors de la 1^{ère} connexion

Besoin d'aide, en cas de problèmes de connexions :

- Pour se faire renvoyer ses identifiants de connexion
- Pour contacter le support technique
- Pour tester le navigateur internet

➤ Réponse aux questionnaires par le participant directement en ligne

The image shows two screenshots of an online questionnaire form. The top screenshot is titled "Informations générales" and contains the following fields: "Age" with a text input containing "NN"; "Sexe" with two radio buttons labeled "1-Masculin" and "2-Féminin"; "Département" and "Profession" with dropdown menus; a text area for "si autre, précisez."; and "Nombre d'années d'expérience depuis l'obtention du diplôme (Si vous êtes étudiant(e) ou interne, ne pas remplir)" with a text input containing "nN". The bottom screenshot shows a "Profession" dropdown menu with "Autre" selected and highlighted in yellow, and a corresponding text area for "si autre, précisez." below it.

➤ Emails envoyés aux participants tous les 3 mois pour complétion des questionnaires en ligne

Exemple Etude HARD COVID 19 : enseignements

- Etude non encore publiée, suivi en cours
- Pour la DRCI et le CIC, expérience ambivalente
 - Nouvelle modalité de recrutement, 100% dématérialisée et novatrice (cohorte + essai en recrutement web); adaptée à contexte épidémique
 - Des difficultés constantes dans le recrutement :
 - Au montage, une confiance excessive dans le potentiel de recrutement
 - Assez rapidement sujet récurrent de « communication » : faire connaître l'étude dans toutes la France, mais avec des méthodes traditionnelles (site internet, affichage physique sur le site de Tours, mails aux CHU, relai CNCR auprès des DRCI, etc). Plusieurs relances inefficaces, frustration. Problème de méthode, outils et compétences.
 - Pas de « centre » = pas de relai
 - Implication forte de l'IP sur qui toute la communication reposait (médias)

Exemple Etude HARD COVID 19 : enseignements

- Des difficultés lié à l'outil (ENNOV)
 - Bcp de participants ne sont pas allés au bout de l'enregistrement, ou au bout des étapes de l'étude, notamment après la randomisation et l'intégration de l'étude
 - Un participant pouvait accéder à toutes ses données et les modifier jusqu'à la fin de l'étude.
- Inclusions clôturées début 2022, loin des objectifs de l'étude (1/3 pour cohorte, dont 842 exploitables)
- Analyse en cours

Conclusion

- Les développements de la e-tech, le développement des nouveaux usages d'internet, la crise sanitaire, les enjeux territoriaux, etc : renforcement tendance à dématérialisation/décentralisation.
- Nécessité de suivre de près le sujet pour mesurer la réalité des avantages attendus en terme de performance de la RC
- Question de l'adaptation subie ou pro-active des centres à ces « nouvelles » pratiques de la RC, réflexion métiers et modes de gestion des études.
- Nécessité d'avoir des cadres réglementaires et BPC clairs, ainsi qu'une intégration dans les corpus professionnels, pour garantir la sécurité du patient et fiabilité/intégrité des données. Enjeux ++ des guides EMA et DGS à venir .

Merci de votre attention

Éléments de bibliographie

- Biotechfinances, 24/02/2020, Mercure Avocats
- Dématérialisation d'activités et décentralisation des essais cliniques : situation au plan national et européen : CNRIPH/PH BERTOYE, F-CRIN 14 avril 2022
- Note sur l'utilisation des consentements électroniques dans les RIPH en France, février 2022, F-CRIN
- TICPHARMA :
 - « dématérialisation des essais cliniques : vers une pérennisation de la pratique ? » 10/12/2021
 - « comment Novartis améliore la supervision des essais cliniques grâce à l'IA » 13/09/2019
- Stratégie Santé , Dématérialisation des essais cliniques, 14/12/2021
- Les Echos : le plan de la France pour transformer les essais cliniques grâce au numérique, 10/03/2022
- Ateliers de GIENS :
 - « utilisation des objets connectés en recherche clinique », 2017
 - « médecine de ville et essai clinique dans le parcours de soins », 2021
- LEEM « essais cliniques 2030: accompagner les (r)évolutions en cours pour renforcer la compétitivité de la France », 10/03/2022