

Recueil de données des essais cliniques

Introduction

Lors de la conception d'un essai clinique, il est important de prévoir comment seront recueillies et saisies les données.

Nous aborderons ici le processus de documentation des essais cliniques, y compris les aspects suivants :

- lieu où sont enregistrées les données par l'investigateur ;
- mode de recueil des données ;
- mode de compilation des documents produits lors d'une étude pour l'inspection éventuelle par les autorités compétentes sur les sites de l'investigateur et du promoteur.

Types de recueil de données dans les essais cliniques

Lors des essais cliniques, les données sont produites et recueillies par :

- l'investigateur ;
- le personnel de l'étude ;
- les patients directement (résultats signalés par les patients [PRO]).

Il est possible de procéder de manière traditionnelle, c'est-à-dire sur papier (comme pour les cahiers d'observation [CRF], les journaux de patients ou les questionnaires), ou d'employer des moyens électroniques comme des CRF électroniques (eCRF), ou encore d'utiliser des instruments portatifs ou bien des

tablettes ou des téléphones portables pour recueillir des données directement auprès des patients (ePRO). Il est également possible de procéder à une saisie directe de données (Direct Data Capture, DDC). Les données sont alors créées par des appareils électroniques et directement entrées dans la base de données.

Cahiers d'observation (Case Report Form, CRF) sur papier

Les CRF sur papier sont conçus pour les données manuscrites. Ils sont bon marché et permettent de faire des copies ou de les envoyer par télécopie. Grâce aux nouvelles technologies comme la reconnaissance optique des caractères (OCR), les ordinateurs peuvent « lire » les données manuscrites du personnel du site et les entrer automatiquement dans la base de données.

Avantages :

- Le personnel du site peut emporter les CRF partout.
- Le personnel du site n'a pas besoin de se soucier de mots de passe et d'accès à des ordinateurs.
- Le cas échéant, il est assez facile de procéder à des modifications pendant l'étude.

Inconvénients :

- Gros volume de papier à stocker.
- Limites d'espace et de correction sur le formulaire lui-même.
- Les entrées de données erronées ne sont pas automatiquement signalées à l'utilisateur comme elles le seraient avec des dossiers électroniques.
- Il existe un deuxième risque d'introduction d'erreurs lorsque les données sont ensuite saisies dans la base de données.

Cahiers d'observation électroniques (eCRF)

Les cahiers d'observation électroniques (eCRF) se répandent de plus en plus. Néanmoins, ils sont bien plus compliqués à établir et doivent se conformer à des réglementations strictes en Europe comme aux États-Unis. Les logiciels et applications informatiques doivent être validés, et chaque correction apportée aux données doit être traçable. Seules les personnes autorisées doivent pouvoir accéder à ces programmes et aux données. Des sauvegardes régulières et automatiques doivent être prévues.

L'utilisation d'eCRF dans une étude exige un accès fiable et suffisant aux ordinateurs et à Internet depuis tous les sites d'investigation. De plus, il est souvent nécessaire de fournir une formation intensive et un service de soutien au personnel utilisant les eCRF.

Voici les exigences réglementaires auxquelles doivent se conformer les eCRF :

- En Europe : ICH GCP E-6, Section 5.5.3¹
- Aux États-Unis : FDA – 21CFR Part 11 and Guidance for Industry – Computerised Systems used in Clinical Trials²

Validation des systèmes

Les systèmes électroniques doivent obligatoirement être validés. Un système doit :

- comporter une trace d'audit, ce qui signifie que toutes les modifications doivent être traçables et enregistrées électroniquement ;
- être protégé contre les accès non autorisés ;
- être régulièrement sauvegardé, ce qui implique de copier régulièrement les données sur un disque, un serveur ou un ordinateur différent qu'il sera possible de consulter

pendant toute la durée de vie du produit.

L'US Food and Drug Administration a établi des règles très rigoureuses et détaillées pour définir les conditions d'acceptation de saisie électronique des données.

Directives pour l'industrie

Le protocole doit indiquer l'utilisation d'un système informatisé pour créer, modifier, conserver, archiver, récupérer ou transmettre des données.

La documentation de tout logiciel ou matériel informatique utilisé doit être conservée avec les dossiers de l'étude.

Avantages

- Les erreurs d'entrée de données sont directement détectées.
- Les vérifications de plages et de modifications réduisent les erreurs d'entrée de données et les violations de protocole.
- Les données sont à la disposition du promoteur dès leur saisie sur le site.
- La réponse aux questions peut être plus rapide.

Inconvénients

- Les avantages apparaissent uniquement à long terme.
- La saisie de données est effectuée par le personnel du site.
- Certains sont encore réticents à utiliser des moyens de saisie électroniques.
- Des problèmes techniques peuvent se produire.
- Des problèmes de protection des données peuvent survenir.

Exemples de saisie directe de données (DDC)

- Données de laboratoire
- Données d'électrocardiogramme (ECG)
- Lecture centralisée de clichés (résultats d'imagerie par résonance magnétique [IRM]).
- Questionnaires/journaux électroniques de patients

Résultats signalés par les patients (Patient Report Outcome, PRO) et Résultats signalés sous forme électronique par les patients (ePRO)

Le terme « résultats signalés par les patients » (PRO) s'emploie pour toutes les données directement fournies par les patients, notamment tous les types de journaux et de questionnaires. Ces informations peuvent être consignées sur papier ou au moyen de systèmes électroniques. Les outils techniques possibles à utiliser de manière conviviale et efficace pour transmettre ces données sont en pleine évolution. Avec les systèmes électroniques portatifs comme les tablettes, le terme ePRO est utilisé. De même pour les textos (SMS). Ces données électroniques viennent normalement sous la forme de journaux quotidiens au domicile du patient ou de questionnaire sur la qualité de vie gérés lors des consultations au site.

Avantages

Plusieurs avantages sont associés à l'obtention électronique des informations provenant directement des patients : les données sont de meilleure qualité et ces systèmes permettent au personnel du site d'appréhender au jour le jour l'état du patient et de savoir si les données sont saisies de manière fiable ou non. Avec les journaux sur papier, il faut attendre la consultation suivante pour que le patient apporte les

informations au site. Les ePRO réduisent également la charge de travail associée à la saisie des données par le personnel du site.

Meilleure qualité des données :

- Les vérifications automatiques de modifications assurent que les données PRO sont « propres » à 100 %, c'est-à-dire qu'elles ne nécessiteront pas de travail supplémentaire pour être triées.
- Les alarmes et la conception sensible au contexte du journal électronique permettent de bien mieux adhérer au protocole.
- Une meilleure qualité des données recueillies peut réduire la quantité de patients nécessaires à une étude.
- Il est possible d'intervenir directement en cas de problème ou d'écart.
- Les cliniciens peuvent se concentrer sur le traitement des patients plutôt que sur la saisie de données.

Inconvénients

Certains inconvénients sont néanmoins à prendre en compte lors de l'utilisation d'ePRO dans un essai clinique. L'augmentation rapide du nombre d'études utilisant des ePRO prouve néanmoins de manière statistique que les avantages sont de plus en plus évidents.

- L'effort technique est supérieur et donc plus onéreux que l'utilisation du papier.
- Tous les patients ne sont pas à l'aise avec les technologies modernes.
- Comme avec tout instrument électronique, des pannes et des défaillances peuvent survenir.
- Le personnel du site doit prendre le temps d'expliquer au patient comment utiliser le système.
- Des lignes téléphoniques ou des réseaux sans fil doivent être disponibles.

Participation des patients

- Lors d'un essai, les PRO offrent aux promoteurs une structure leur permettant d'appréhender directement l'expérience quotidienne des participants.
- Les évaluations de qualité de vie incluent des mesures portant sur la facilité des patients à effectuer des tâches quotidiennes (celles qui pourraient par exemple leur sembler autrement difficiles) et peuvent ainsi fournir des informations importantes associées à l'expérience des participants pendant un essai. Ces données en temps réel prennent souvent de l'importance en matière de prise de décisions lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et de l'examen par les organismes d'évaluation des technologies de la santé.
- Les experts des patients (représentants ou organisations de patients) doivent donc participer afin de définir les données de qualité de vie ou autres qu'il serait judicieux de recueillir. Ceci permet aux patients de jouer un plus grand rôle.

Conclusion : l'importance des données de haute qualité

Quelle que soit la manière dont les données sont recueillies et gérées lors d'un essai clinique, il est important que leur qualité soit optimale. Les critères de haute qualité des données sont les suivants :

- possibilité d'évaluation et d'analyse ;
- possibilité d'en tirer des conclusions valides ;
- caractère précis et complet ;
- plus besoin de les demander ;
- homogénéité entre les sujets et les sites ;
- complètes pour tous les champs de cahiers d'observation ;

- lisibles et faciles à comprendre ;
- logiques ;
- utilisation des unités correctes ;
- clarté supérieure quant aux expériences subjectives.

[glossary_exclude]Ressources complémentaires

1. L'Agence européenne des médicaments a publié un document de réflexion résumant les saisies de données électroniques acceptées par les inspecteurs chargés de contrôler les bonnes pratiques cliniques (BPC) : Agence européenne des médicaments (2010). *EMA/INS/GCP/454280/2010 Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials*. Consulté le 7 septembre 2015 sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-computerised-systems-and-electronic-data-clinical-trials_en.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Consulté le 7 septembre 2015 sur <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
3. S. Food and Drug Administration (2009). *Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims*. Consulté le 7 septembre 2015 sur <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm193282.pdf>
4. La Comet Initiative regroupe des chercheurs intéressés par le développement et l'application des ensembles de résultats normalisés qui ont été convenus : un « ensemble de résultats de base ». Pour plus

d'informations, consultez
<http://www.comet-initiative.org/about/overview> et
[http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary\[/glossary_exclude\]](http://www.comet-initiative.org/resources/PlainLanguageSummary[/glossary_exclude])

Références

1. International Conference on Harmonisation (1996). 'Trial management, data handling, and record keeping.' *Guideline for Good Clinical Practice E6(R2)* (pp. 23). Geneva: ICH. Retrieved 5 July, 2021 from https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. S. Food and Drug Administration (2003). *Guidance for industry: Part 11, Electronic records; electronic signatures – scope and application*. Retrieved 7 September, 2015, from <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

Annexes

- Présentation : options de recueil de données et de résultats signalés par les patients (PRO)
Size: 627,289 bytes, Format: .pptx
Présentation sur les divers types de recueils de données dans les essais cliniques.