

COVID 19 - Essais cliniques en cours - FAQ

Publication initiale le 20 mars 2020

Dernière actualisation le 08 avril 2020

La pandémie COVID-19 a un impact immédiat sur la conduite des essais cliniques. La disponibilité des personnels des lieux de recherche en contexte de surcharge d'activité doit être prise en compte, tout comme doivent être impérativement respectées les règles nationales de confinement.

Dans ce cadre, il est bien entendu que la pertinence de la mise en place de nouveaux essais doit être évaluée, priorité étant alors donnée aux essais relatifs à la prise en charge des patients infectés par SARS-CoV-2.

Pour les essais en cours, la situation actuelle est inédite et doit conduire l'ensemble des acteurs à mettre en place toutes les mesures nécessaires à la sécurité des patients participants à des recherches, qu'il s'agisse de permettre une adaptation des conditions de suivi mais aussi de garantir si nécessaire la poursuite des traitements quand la situation clinique le justifie.

La poursuite des inclusions pourra ainsi être considérée dans les situations de besoin médical non couvert et sous réserve de prendre en compte les risques potentiels associés au risque d'infection concomitante par le SARS-CoV-2. Concernant les patients en cours de traitement dans le cadre d'un essai clinique, il convient de même d'évaluer les risques associés d'une part à une interruption des traitements et d'autre part à leur poursuite en contexte épidémique mais aussi de tension sur les équipes des lieux de recherche. La priorité doit également être donnée aux patients présentant des pathologies évolutifs menaçant le pronostic vital.

Dans les cas, le promoteur doit évaluer, en lien avec les investigateurs, les risques des changements envisagés pour l'essai au regard de la sécurité des personnes et de l'intégrité des données de l'essai, priorité étant donnée à la sécurité des personnes. Cette évaluation doit être tenue à la disposition des autorités.

L'ANSM, en lien avec la DGS et la DGOS, propose des solutions pratiques de mise place des adaptations nécessaires pour les essais cliniques en cours dans la situation actuelle. Sont ici pris en compte les questions relatives à la poursuite ou non des essais mais aussi les modifications envisageables dans la conduite de la recherche pour répondre aux contraintes inédites induites par la pandémie.

Les différentes questions présentées ci-dessous sont issues d'un dialogue mis en place avec les promoteurs et les équipes de recherches et pourront être complétées par d'autres problématiques si nécessaire. Les solutions proposées par les autorités ont été établies afin de répondre au mieux à la situation sanitaire exceptionnelle que nous connaissons dans une logique d'efficacité et de simplicité optimales sans jamais remettre en cause la sécurité des participants à la recherche.

Ces adaptations sont considérées à titre exceptionnel et tous les essais cliniques rebasculeront dans les conditions de suivi antérieures à l'issue de la crise sanitaire. Toute modification que

le promoteur voudra établir comme pérenne devra être soumise pour autorisation aux autorités (ANSM et/ou CPP).

Dans un contexte de mesures d'exception, il reste primordial de veiller au respect des bonnes pratiques. Il convient particulièrement d'insister sur l'importance d'une traçabilité optimale des éventuelles déviations au protocole induites par le contexte épidémique et des adaptations mises en place.

Les recommandations nationales françaises s'inscrivent dans la continuité des propositions européennes établies collectivement et publiées par la Commission Européenne .

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

1. **Mesures de suspension**
2. **Lieux de recherche**
3. **Visites de suivi des patients**
4. **Délivrance des traitements expérimentaux** (actualisé le 08/04/2020)
5. **Monitoring des essais cliniques**
6. **Infection en cours d'essai** (actualisé le 27/03/2020)
7. **Vigilance des essais cliniques** (actualisé le 27/03/2020)

MSA : modification substantielle pour autorisation

MSI : modification substantielle pour information

MUS : mesure urgente de sécurité

1/ Mesures de suspension

Un essai peut-il être suspendu en raison de la pandémie ?

Oui

Une décision de suspension des inclusions peut être justifiée par le contexte de l'étude et/ou l'indisponibilité des équipes (sponsor ou investigateurs).

La poursuite ou non des traitements en cours doit être précisée et justifiée. Une décision d'arrêt des traitements en cours doit en effet être impérativement évaluée en fonction du contexte clinique de chaque patient et des risques alors encourus.

- ➔ **En cas de suspension des nouvelles inclusions** : information du CPP et de l'ANSM (MSI)
- ➔ **En cas de décision par le promoteur d'interruption (arrêt ou suspension) des traitements expérimentaux** : information de l'ANSM et du CPP par une MUS suivie dans un second temps par une MSA.

2/ Lieux de recherche

Un patient peut-il changer de lieu de recherche pour décharger un centre en tension ou afin de limiter ses déplacements ?

Oui

- ➔ Obtention de l'accord du patient et des investigateurs des deux lieux de recherche
- ➔ Transfert des cahiers d'observation et des informations relatives au patient
- ➔ Réapprovisionnement du nouveau lieu de recherche en conséquence

De nouveaux lieux de recherche (centres investigateurs) peuvent-ils être ouverts rapidement pour décharger des centres en tension ou pour limiter les déplacements des patients en cours de traitement ?

Oui

- ➔ Dérogation au dépôt d'une MSA auprès du CPP
- ➔ Information du CPP par une MSI
- ➔ Un contact avec la DGOS est possible pour information sur les lieux de recherche sélectionnés : DGOS-PF4@sante.gouv.fr

3/ Visites de suivi des patients

Les visites de suivi des patients peuvent-elles être adaptées ?

Oui

Le recueil d'information par téléconsultation est recommandé à titre exceptionnel, centrée sur les critères de vigilance et le critère principal.

Toute donnée non évaluable à distance sera notée manquante.

La non réalisation d'une visite protocolaire ne sera pas considérée comme un motif de sortie d'étude et au-delà de la nécessaire documentation, ne sera pas considérée comme une déviation majeure devant être notifiée à l'ANSM selon les BPC § 5.20.

Les déviations devront néanmoins être signalées et évaluées dans le rapport final de l'essai (Cf. guideline ICH E3).

- ➔ Documenter les éventuelles déviations au protocole pour les analyses ultérieures.
- ➔ MUS si besoin de modifier le rythme des visites et les critères de suivi pendant la période considérée suivie dans un second temps par une MSA

4/ Délivrance des traitements expérimentaux

La délivrance des traitements expérimentaux pour des durées supérieures est-elle autorisée ?

Oui, dans le respect des consignes de sécurité, de l'information du patient et de la traçabilité.

En cas de suppression des visites lors desquelles les médicaments ou dispositifs expérimentaux auraient dû être délivrés aux patients, des dispositions doivent être prévues

afin d'évaluer la tolérance au traitement et d'adapter celui-ci si nécessaire, par exemple par téléconsultation.

- ➔ Notification pour information à l'ANSM (MSI) incluant des mesures additionnelles sur le suivi

Attention : les produits stupéfiants sont exclus de cette mesure.

La délivrance à domicile des traitements expérimentaux est-elle autorisée ?

Oui, dans le respect de l'ensemble des consignes de sécurité, de l'information du patient, de la traçabilité ainsi que des instructions du promoteur, établies si nécessaire en lien avec le fabricant, en accord avec le lieu de recherches.

- ➔ MUS puis MSA précisant les conditions de délivrance, de suivi et d'information des participants

Pour plus de détails sur les exigences à respecter et les circuits envisageables, voir le document complémentaire établi par ANSM / DGS / CNRIPH / CNIL

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours-Quel-est-le-circuit-preconise-en-cas-de-delivrance-a-domicile>

La version actuelle de ces recommandations ne s'applique pas à la mise en place d'une administration à domicile des médicaments expérimentaux non auto-administrables. Si exceptionnellement de telles modalités devaient être considérées, il est demandé de soumettre au préalable une MSA à l'ANSM afin de s'assurer que toutes les conditions de sécurité sont assurées pour l'administration parentérale au domicile du patient.

5/ Monitoring des essais clinique

Les visites de monitoring sont-elles possibles dans les lieux de recherche ?

- Les consignes de confinement actuellement en place doivent être respectées. Il convient de considérer un report des visites sur site selon les recommandations nationales et contraintes locales.
 - Le promoteur est incité à contacter les investigateurs afin de s'adapter aux contraintes de chaque lieu de recherche.
 - Le monitoring centralisé reste possible avec contact promoteur / centre sous réserve de la disponibilité des équipes investigatrices en situation de tension. L'envoi de copies des dossiers médicaux, même pseudonymisés, n'est pas autorisé.
- ➔ Respect des consignes nationales
 - ➔ Contact avec les investigateurs pour adapter les modalités en fonction de la disponibilité des lieux de recherche

6/ Infection en cours d'essai

actualisé le 27/03/2020

Quell attitude en cas de diagnostic d'infection COVID-19 chez un patient inclus dans un essai et en cours de traitement expérimental ?

La poursuite ou la suspension des traitements expérimentaux doit être évaluée par l'investigateur en lien avec le promoteur en fonction du contexte clinique.

Les modalités de dépistage des patients en cours d'essai thérapeutique doivent être alignées sur les recommandations nationales.

- ➔ Documentation dans le dossier
- ➔ Recommandation actualisée le 27/03/20 :

Un cas individuel d'infection par le SARS-CoV-2 ne doit pas être déclaré comme fait nouveau sauf en cas de mesures particulières prises par le promoteur.

Cependant, si cet évènement répond à la définition de cas individuel à notifier immédiatement à l'ANSM (par exemple SUSAR-suspicion d'effet indésirable grave inattendu pour les essais portant sur les médicaments) il reste à déclarer à l'ANSM selon les modalités habituelle

7/ Vigilance des essais cliniques

L'investigateur doit-il déclarer les événements indésirables graves au promoteur ?

Oui

L'investigateur doit déclarer immédiatement les événements indésirables graves au promoteur selon les dispositions réglementaires en vigueur excepté ceux mentionnés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate

Si le promoteur est dans l'incapacité d'évaluer les événements déclarés, peut-il reporter sa déclaration de SUSARs ?

Non

Il est demandé au promoteur de continuer à déclarer les SUSARs ainsi que toutes les déclarations immédiates de vigilance conformément aux dispositions en vigueur.

Peut-on considérer les cas de COVID 19 confirmés comme "attendus" si les infections virales sont décrites dans les Informations de Référence sur la Sécurité (IRS) des médicaments expérimentaux ?

Non

Les effets indésirables graves attendus mentionnés dans le RSI doivent correspondre à un terme préférentiel (PT) spécifique de la classification MedDRA en vigueur.

Est-il possible de soumettre les rapports annuels de sécurité (RAS) sans signature manuscrite ?

Oui

Il est possible d'adresser les RAS (appelés DSURs ou ASR pour les médicaments) avec une signature scannée ou une simple mention dans le mail précisant le nom de la personne qui a validé le document.

Est-ce que le délai de soumission du rapport annuel de sécurité (RAS) peut être rallongé?

Oui

Un délai supplémentaire maximal de 2 mois peut être accordé après information de l'ANSM par mail aux adresses habituelles.

Il est rappelé que le promoteur dispose déjà d'un délai de 2 mois après la fin de la période couverte par le RAS pour le soumettre.

Les réunions des comités de surveillance des essais peuvent-elles être décalées en raison de l'absence de monitoring et/ou de la non disponibilité des membres ?

Oui

S'il n'est pas possible de mettre en place les réunions prévues du comité de surveillance d'un essai, le promoteur peut envisager un report après évaluation des conséquences sur la sécurité des participants. Selon les cas, le promoteur peut également être amené à prendre des mesures, par exemple la suspension des inclusions dans l'attente de la tenue de la réunion

Documentation

- ➔ Décision de report : communication aux membres du comité de surveillance et aux investigateurs ainsi qu'à l'ANSM et au CPP (MSI)
- ➔ Autres mesures : documentation et transmission à l'ANSM et au CPP en fonction de leur nature selon les modalités précisées auparavant par exemples MSI en cas de suspension des inclusions et MSA si mesures urgentes de sécurité.

Soumission à l'agence dans le cadre d'un essai clinique nécessitant une adaptation en lien avec COVID-19

Les formulaires et formats requis sont disponibles sur le site de l'ANSM

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-Formulaires/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-Formulaires/(offset)/6)

Les modifications mises en place spécifiquement pour la période de la pandémie peuvent être présentées dans un document en annexe du protocole, sans qu'une version modifiée du protocole ne soit attendue.

Modification Substantielle

- ➔ soumission sur : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr

Attention : il est impératif de **nommer le mail** avec la mention:

- "MSA-COVID-19 / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique"
ou
- "MSI-COVID-19 / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique"

Mesure Urgente de Sécurité

➔ soumission sur : vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr

Attention : il est impératif de **nommer le mail** sur la règle suivante : COVID-19_MUS EudraCT_code substance

Essais relatifs aux Dispositifs Médicaux

➔ utiliser l'adresse mail : EC.DM-COS@ansm.sante.fr

Modalités d'évaluation des essais cliniques en lien avec la prise en charge de la pandémie COVID-19

Des procédures accélérées pour l'évaluation initiale des demandes d'autorisations ont été mises en place par l'ANSM, la DGS et l'ensemble des CPP. Afin de garantir le bon suivi de ces dossiers, il convient de prendre contact avec l'ANSM et la DGS afin de prioriser l'essai clinique, d'orienter l'évaluation et d'établir si des informations additionnelles sont nécessaires.

Modalités de soumission

➔ ANSM - soumission sur :

- aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr
- selon le format habituel [disponible dans l'avis aux promoteurs](#)

Attention : il est impératif de **nommer le mail** avec la mention : " AEC-COVID-19 / Type d'essai / N° Phase d'essai / N° EudraCT / Domaine thérapeutique"

➔ Essais relatifs aux Dispositifs Médicaux :

- utiliser l'adresse mail : EC.DM-COS@ansm.sante.fr
- ➔ contact en parallèle avec la DGS pour priorisation auprès des CPP : ccs-pole-recherche@sante.gouv.fr

Comme demandé à l'Organisation Mondiale de la Santé, le promoteur doit veiller à inclure dans le titre de la recherche la mention COVID-19.

Un contact avec la DGOS est possible pour information sur les lieux de recherche sélectionnés: DGOS-PF4@sante.gouv.fr

De même pour les déclarations de vigilance (cas individuels, faits nouveaux et RAS) relatives à ces essais, ajouter au début du nommage des mails habituels la mention "COVID-19_

Les équipes développant des médicaments ou des vaccins sont invitées à contacter l'EMA dès que possible pour partager des informations sur leur projet en envoyant un courriel à 2019-ncov@ema.europa.eu .

L'EMA offre une dispense de frais et une procédure accélérée pour les avis scientifiques .
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-developers-medicines-vaccines-benefit-free-scientific-advice>

Pour toute question relative à la conduite des essais, vous pouvez contacter :

ANSM : questions.clinicaltrials@ansm.sante.fr en mentionnant COVID-19 dans le sujet de votre message

DGS : ccs-pole-recherche@sante.gouv.fr