

COVID- 19 - Essais cliniques en cours - FAQ

Publication initiale le 20 mars 2020

Actualisation du 20 mai 2020

La pandémie COVID-19 a conduit à mettre en place en mars 2020 des recommandations nationales pour la conduite des essais cliniques.

Ces recommandations, proposées par l'ANSM en lien avec la DGS et la DGOS, ont permis de mettre en place les adaptations nécessaires pour les essais cliniques en cours.

Les solutions proposées par les autorités ont été établies afin de répondre au mieux à la situation sanitaire exceptionnelle dans une logique d'efficacité et de simplicité optimales sans jamais remettre en cause la sécurité des participants à la recherche.

Les recommandations nationales françaises s'inscrivent dans la continuité des préconisations européennes établies collectivement et publiées par la [Commission Européenne](#) :

Des actualisations ont été proposées selon l'évolution du contexte épidémique.

La reprise des inclusions peut notamment être envisagée dans des essais cliniques interrompus, dans le respect des mesures de protection des participants à la recherche et des soignants.

Le maintien de mesures transitoires peut cependant rester nécessaire, considérant que la crise sanitaire n'est pas résolue et que les nécessités d'adaptation peuvent varier selon les lieux de recherche.

Les critères de fin de crise sanitaire ne sont pas définis précisément à ce jour. Dans l'intervalle, il est attendu du promoteur, en lien avec les investigateurs et, le cas échéant, les responsables des lieux de recherches, d'évaluer et de justifier le maintien des mesures transitoires pour chaque essai concerné, 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.

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 documents objets des échanges entre le promoteur et les autorités (ANSM et CPP) doivent en outre être conservés dans le dossier principal de l'essai clinique et au niveau de chaque lieu de recherche.

Il est rappelé que les modifications d'essai liées à la pandémie COVID-19 ayant un impact significatif sur la protection et la sécurité des personnes telles que celles décrites dans les recommandations de l'ANSM (notamment arrêt ou suspension des traitements expérimentaux, délivrance des traitements au domicile des patients, modifications des modalités de surveillance) et mises en place dans le cadre de mesures urgentes de sécurité notifiées pour information à l'ANSM et au CPP concerné, doivent être impérativement suivies du dépôt d'une demande de modification substantielle pour autorisation (MSA) auprès de l'ANSM et/ou avis du CPP concerné dans les 15 jours suivant la mise en place de ces mesures (article R. 1123-62 du code de la santé publique).

- Les modifications revendiquées à titre transitoire durant la période épidémique doivent préférentiellement être soumises sous forme d'un addendum au protocole, accompagné du formulaire de demande de MSA.

- Les modifications susceptibles de devenir pérennes seront intégrées dans une version du protocole modifiée, accompagné des autres pièces constitutives du dossier de demande de MSA et le dossier sera évaluée en conséquence.
- Si les modifications mises en œuvre dans le cadre d'une MUS ne nécessitent pas d'être maintenues, l'essai se poursuivant selon la dernière version du protocole autorisée avant la mise en place des mesures transitoires liées au contexte épidémique, le promoteur peut en signaler l'annulation par simple notification (MSI).

1. **Conduite des essais cliniques**
2. **Visites de suivi des patients**
3. **Délivrance des traitements expérimentaux**
4. **Monitoring des essais cliniques**
5. **Infection en cours d'essai**
6. **Vigilance des essais cliniques**

MSA : modification substantielle pour autorisation

MSI : modification substantielle pour information

MUS : mesure urgente de sécurité

1/ Conduite des essais cliniques

Un essai peut-il être suspendu en raison de la pandémie COVID-19 ?

Une décision de suspension des inclusions peut rester justifiée par le contexte de l'étude et/ou l'indisponibilité des équipes (promoteur 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.

Comment organiser la reprise des inclusions dans un essai suspendu en raison de la pandémie COVID-19 ?

La reprise des essais cliniques doit toujours être évaluée en fonction du besoin médical des participants à la recherche et des risques potentiels inhérents à l'épidémie COVID-19. Dans tous les cas, le promoteur s'assure, en toute responsabilité, en amont, de sa pleine et entière capacité à assurer la surveillance et le suivi de ces essais en lien avec les investigateurs et les équipes hospitalières

Cette évaluation doit être réalisée en tenant compte des éventuelles spécificités des lieux de recherche, tant en fonction du contexte épidémique local que de la disponibilité des personnels.

- ➔ Une **information du CPP et de l'ANSM (MSI)** permet la reprise des inclusions dans les essais suspendus en raison de la pandémie COVID-19. Le promoteur atteste alors dans son dossier **reprendre les inclusions dans les conditions antérieures aux mesures transitoires mises en place liées au contexte épidémique.**
- ➔ Si la reprise des inclusions s'effectue avec un protocole modifié, une autorisation est nécessaire (MSA).

Comment annuler les mesures transitoires mises en place en raison du contexte COVID-19 ?

- ➔ **En cas de retour aux conditions de conduite de la recherche selon la dernière version du protocole autorisée avant la mise en place des mesures transitoires liées au contexte épidémique :** information du CPP et de l'ANSM (MSI). Dans le cadre de la soumission de la MSI, le demandeur atteste que l'essai se poursuit conformément à la version du protocole autorisée avant la mise en place des mesures transitoire.
- ➔ **Si le promoteur souhaite maintenir certaines dispositions de façon pérenne,** une version consolidée du protocole modifié doit être soumise pour autorisation et/ou avis (MSA).

2/ Visites de suivi des patients

Les mesures d'adaptation des visites de suivi des patients peuvent-elles être maintenues ?

Le recueil d'information par téléconsultation reste possible à titre exceptionnel, centré 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.
- ➔ L'adaptation des visites de suivi et le recours à la téléconsultation sont des options à considérer au cas par cas, selon la situation clinique et le contexte épidémique local.
- ➔ La modification du rythme des visites protocolaires et/ou de critères de suivi pour l'ensemble des patients de l'essai est considérée comme une modification substantielle à soumettre pour autorisation (MSA).

3/ Délivrance des traitements expérimentaux

La délivrance aux patients des traitements expérimentaux pour des durées supérieures à celles prévues dans le protocole initial reste-t-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). si le rythme de suivi des participants reste inchangé et incluant les mesures additionnelles nécessaires sur le suivi.

Attention : les produits stupéfiants sont exclus de cette mesure.

La délivrance au domicile des patients des traitements expérimentaux reste-t-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.

La pertinence des dispositifs mis en place en raison de la pandémie doit être évaluée au cas par cas. Leur maintien doit être justifié et les motifs doivent être tenus à la disposition des autorités.

- ➔ Pour plus de détails sur les exigences à respecter et les circuits envisageables, voir le [document complémentaire établi par ANSM / DGS / CNRIPH / CNIL](#)

Ces recommandations ne s'appliquent 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.

4/ Monitoring des essais cliniques

Quelles sont les règles préconisées pour le monitoring des essais cliniques ?

- Les promoteurs sont invités à prendre connaissance des recommandations européennes. Les modalités de leur application en France sont en cours de concertation avec les différents acteurs, notamment la CNIL, et seront précisées lors d'une prochaine actualisation.
- L'envoi de copies des dossiers médicaux, même pseudonymisés, n'est pas autorisé en France.
- Dans tous les cas, le promoteur est incité à contacter les investigateurs afin de s'adapter aux contraintes de chaque lieu de recherche.

5/ Infection en cours d'essai

Quelle 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 événement 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 habituelles

6/ 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.
- ➔ Pour les modalités de déclaration, se référer à la notice explicative de déclaration en vigueur disponible sur le site de l'ANSM : [Déclaration - Evènements et effets indésirables graves, faits nouveaux avec ou sans mesures urgentes de sécurité, rapport annuel de sécurité - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé](#) en ajoutant la mention COVID-19 au début du nommage des déclarations concernant les essais cliniques en lien avec la prise en charge de la pandémie COVID-19 (cf exemples ci-dessous)

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 IRS 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 et la fonction 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 courriel 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](#)

Il est recommandé de présenter les modifications mises en place spécifiquement et transitoirement pour la période de la pandémie 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 par l'Organisation Mondiale de la Santé, le promoteur doit veiller 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 cliniques, ajouter au début du nommage des courriels habituels, et des pièces jointes, la mention "COVID-19".

> *Par exemple pour un fait nouveau avec MUS : COVID-19_MUS EudraCT_code substance.*

Concernant la déclaration des cas individuels dont les SUSARs, la mention « COVID-19 » doit apparaître au début du nommage du courriel et de la fiche CIOMS (ou ICSR) jointe.

> *Par exemple : COVID-19_20200515_IMP_2015-004523-12_FR-2018-000152_(1)_CT_C*

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](#) .

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