



HAL
open science

COVID-19: impacts et opportunités sur la gestion réglementaire et opérationnelle des essais cliniques en Europe

Léanna Eustache-Billet

► **To cite this version:**

Léanna Eustache-Billet. COVID-19: impacts et opportunités sur la gestion réglementaire et opérationnelle des essais cliniques en Europe. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03921804

HAL Id: dumas-03921804

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03921804v1>

Submitted on 4 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

COVID-19 : Impacts et opportunités sur la gestion réglementaire et opérationnelle des essais cliniques en Europe

Présentée par

Léanna EUSTACHE-BILLET

Soutenue publiquement le 25 mars 2022

devant le jury composé de

Mr François SICHEL	Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités, Université de Caen-Normandie	Président du jury
Mme Cécile HENROT	M.Sc, Scientific Administrator (GCP), Agence Européenne du Médicament	Directrice de thèse
Mr Guillaume SAINT-LORANT	Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Université de Caen-Normandie	Examineur
Mme Fanny CROISSANT	Docteur en Pharmacie, Senior Regulatory Operation Manager, Synteract	Examineur

Thèse dirigée par Cécile HENROT

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel

Physiologie, Pharmacologie

BUREAU Ronan

Biophysique, Chémoinformatique

COLLOT Valérie

Pharmacognosie

DALLEMAGNE Patrick

Chimie médicinale

DAUPHIN François

Physiologie, Pharmacologie

DELEPEE Raphaël

Chimie analytique

FABIS Frédéric

Chimie organique

FRERET Thomas

Physiologie, Pharmacologie

GARON David

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

GIARD Jean-Christophe

Bactériologie, Virologie

MALZERT-FREON Aurélie

Pharmacie galénique

ROCHAIS Christophe

Chimie organique

SCHUMANN-BARD Pascale

Physiologie, Pharmacologie

SICHEL François

Toxicologie

SOPKOVA Jana

Biophysique, Drug design

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire,
Biochimie, Cancérologie	
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale,
Biochimie clinique	
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education
thérapeutique du patient	
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers
<u>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</u>	
PRICOT Sophie	Anglais
<u>PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)</u>	
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À Mr Francois Sichel,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Merci pour vos enseignements et votre accompagnement en master.

À Mr Guillaume Saint-Lorant,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour vos enseignements et votre accompagnement dans la filière industrie.

À Cécile,

Merci d'avoir accepté de diriger de cette thèse (et d'avoir continué malgré la distance !). Je ne saurais comment te remercier pour toute l'aide que tu m'as apportée. Merci pour ta revue consciencieuse, ta disponibilité et surtout merci pour ta gentillesse et tes encouragements.

À Fanny,

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour tes précieux conseils, tes encouragements, ta bienveillance et ton écoute.

À mon équipe et au bureau de Rennes,

Merci pour votre soutien et votre bonne humeur. Télétravail ou non, l'ambiance (et les gifs) sont toujours au rendez-vous (même si le ping-pong manque toujours...).

Au club des pharmaciennes thésardes qui sauront se reconnaître,

Merci pour ce soutien dans la fatigue et ces messages (et gifs) de motivations. Vous y êtes presque !

À Lola, Morgane (le club des poissons !) et Pauline, Kevin, the groupe dès la première année,

Merci pour tout ! Merci pour votre soutien et votre amitié, nos week-ends, nos anniversaires groupés, les moments thé, plaids et *rizvolutions* et j'en passe !

À Noémie,

Merci pour toutes ces années à me changer les idées et m'écouter râler patiemment...je vais pouvoir changer de sujet !

À Gaëlle et Émilie (*binôme forever*),

Mes compagnes de galère pour la vie, sans qui je ne serais jamais arrivée au bout de cette aventure. À nos journées bibliothèques, nos fiches, nos pauses goûters interminables, nos repas post-partiels, nos parties de jeux de sociétés, notre club de chats de pharmaciens et tout ce qui nous attend encore !

À ma mère,

Sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Merci pour tous les sacrifices que tu as faits pour que je puisse en arriver là. Merci pour ta persévérance, ton soutien et ta confiance en moi.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	1
Liste des abréviations	4
Liste des Figures et Tableaux	6
I. Introduction	8
II. Cadre réglementaire et opérationnel européen des essais cliniques	9
A. Du <i>Food, Drug, and Cosmetic Act</i> au Règlement européen 536/2014 : Historique de la réglementation encadrant les essais cliniques	9
1. Chronologie	9
2. Textes européens	10
a) Directive 2001/20/CE	10
b) Règlement européen No 536/2014	11
c) Directive 2005/28/CE	12
d) Règlement européen 2016/679 : Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)	13
3. Autorités réglementaires en Europe	16
a) <i>EMA</i>	17
b) <i>HMA</i>	18
c) Les autorités compétentes nationales	18
d) Les comités d'éthique	19
B. Déroulement d'un essai clinique de médicaments	20
1. Sélection des pays et faisabilité	20
2. Demande des autorisations réglementaires nécessaires	21
3. Mise en place de l'étude et inclusion du premier patient	22
4. Monitoring et maintien des autorisations réglementaires	23
5. Clôture d'un essai clinique	26
III. Impacts de la COVID-19 sur les essais cliniques	27
A. Conduite de l'essai	27
1. Maintenir ou suspendre l'essai clinique et/ou le recrutement ?	28
a) Maintien ou suspension d'un essai en cours	28
b) Inclusion de nouveaux patients dans un essai en cours	29

c)	Démarrage d'un nouvel essai	29
d)	Impact en chiffres	30
2.	Maintien d'un essai pendant la COVID-19	30
a)	Difficultés et déviations liées aux médicaments expérimentaux	31
b)	Déviations liées aux visites prévues par le protocole et abandons	32
c)	Diminution des visites d'inclusion	34
d)	Retard global dans l'achèvement des essais en cours	35
3.	Bilan	37
B.	Protection des patients	37
1.	Consentement	37
2.	Dispensation des médicaments expérimentaux	39
3.	Suivi de sécurité	41
4.	Réduction de la vérification des données sources et des audits	42
5.	Bilan	43
C.	Valeur scientifique de l'étude	44
1.	Irrégularités liées à la collection de données	44
2.	Observance des traitements	45
3.	Comportement et état psychologique des patients	45
4.	Bilan	46
D.	Protection des données	47
1.	Vérification des données sources à distance	47
2.	Livraison des médicaments au domicile des patients	49
3.	Bilan	50
E.	Contraintes réglementaires	50
1.	Situation pour l'essai clinique étudié	51
2.	Ligne directrice européenne	51
3.	Requis réglementaires durant la pandémie par 5 pays européens	53
a)	France	53
b)	Royaume-Uni	56
c)	Pologne	60
d)	Allemagne	61
e)	Espagne	63
4.	Retour à la normale	65
5.	Bilan	65
IV.	Solution et opportunités	67

A.	Activités hors des sites cliniques	67
1.	Consentement	67
a)	Procédure de consentement à distance	68
b)	Consentement électronique	68
2.	Visites de suivi à distance	70
a)	Télémédecine/Téléconsultation associées aux examens locaux	70
b)	Administration/livraison au domicile des patients	72
3.	Monitoring à distance	73
4.	Bilan	75
B.	Design des essais	76
1.	Essais cliniques décentralisés	77
2.	Essais pragmatiques	79
3.	Risk-based monitoring	82
4.	Bilan	86
C.	Facilités réglementaires	86
1.	Facilités réglementaires – essais cliniques hors traitement et prévention de la COVID-19	87
a)	Digitalisation	87
b)	Accélération de la revue	88
2.	Facilités réglementaires – essais cliniques pour le traitement et la prévention de la COVID-19	88
a)	Procédures accélérées	88
b)	Simplification des procédures	90
3.	Bilan	91
V.	Conclusion	92
	Annexes	101

Liste des abréviations

AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i> (Agence espagnole des médicaments et des produits de santé)
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (Belgique)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (France)
APD	Autorité de Protection des Données
BfArM	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i> (Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux - Allemagne)
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CEIm	<i>Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos</i> (Comité d'éthique de la recherche sur les médicaments - Espagne)
CEPD	Comité Européen de la Protection des Données
CCMO	<i>Central Committee on Research Involving Human Subjects</i> (Comité central pour la recherche impliquant des sujets humains – Pays-Bas)
CD-ROM	<i>Compact Disc-Read-Only Memory</i> (disque compact à mémoire morte)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (France)
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
CPP	Comité de Protection des Personnes (France)
CTFG	<i>Clinical Trials Facilitation and coordination Group</i> (Groupe de facilitation et de coordination des essais cliniques)
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i> (Système d'information des essais cliniques)
CTR	<i>Clinical Trials Regulation</i> (Règlement européen relatif aux essais cliniques)
CV	<i>Curriculum Vitae</i>
EEE	Espace Économique Européen
EI	Événement Indésirable
EIG	Événement Indésirable Grave
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du Médicament)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
HMA	<i>Heads of Medicines Agencies</i> (Réseau des directeurs des autorités compétentes européennes)
HRA	<i>Health Research Authority</i> (Autorité de la recherche dans le domaine de la santé – Royaume-Uni)

ICH	<i>International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use</i> (Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain)
IRB	<i>Institutional Review Board</i> (Comité d'éthique aux États-Unis)
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (Agence réglementaire des médicaments et des produits de santé – Royaume-Uni)
MSA	Modification Substantielle pour Autorisation
MSI	Modification Substantielle pour Information
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
MUS	Mesure Urgente de Sécurité
NHS	<i>National Health Service</i> (Système de la santé publique du Royaume-Uni)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEI	<i>Paul-Ehrlich-Institut</i> (Institut Paul-Ehrlich, Institut fédéral pour les vaccins et biomédicaments - Allemagne)
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RBM	<i>Risk-based monitoring</i> (Monitoring basé sur les risques)
RBQM	<i>Risk-based quality management</i> (Gestion de la qualité basée sur les risques)
REC	<i>Research Ethics Committee</i> (Comité d'éthique de la recherche – Royaume-Uni)
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SARS-CoV 2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère)
SDR	<i>Source Document Review</i> (Vérification des documents sources)
SDV	<i>Source Data Verification</i> (Vérification des données sources)
UE	Union européenne
URPL	<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych</i> (Office d'enregistrement des médicaments, des dispositifs médicaux et des produits biocides - Pologne)
VWS	<i>Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport</i> (Ministère de la Santé, du Bien-être et des Sports – Pays-Bas)

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1: Chronologie de la réglementation des essais cliniques	10
Figure 2: Portail unique européen (5)	12
Figure 3: Schéma des autorisations nécessaires à un essai clinique (21)	17
Figure 4: Frise chronologique du déroulement type d'un essai clinique	20
Figure 5: Impact de la COVID-19 sur le nombre moyen de visites de suivi des patients d'un essai clinique (39).....	33
Figure 6 : Procédure de consentement à distance dans le cadre d'une étude en cours d'amendement au moment de la pandémie.....	39
Figure 7: Comparaison du nombre de médicaments expérimentaux délivrés entre la période du 20 janvier au 16 mars 2020 et la période du 16 mars 2020 au 10 mai 2020 (36).....	40
Figure 8: Liste des essais remplissant les conditions pour la mise en place du monitoring à distance (30)	48
Figure 9 : Catégorisation des amendements au Royaume-Uni (46)	58
Figure 10: Liste des points à considérer pour le monitoring à distance, incluant la vérification des données à distance par la Danish Medicine's Agency (Agence Danoise du Médicament [DMA]) (58)	74
Figure 11: Principaux postes de dépense dans les essais cliniques randomisés et contrôlés (60).....	76
Figure 12: Illustration de la conduite d'un essai clinique décentralisé (61).....	77
Figure 13 : Essais cliniques traditionnels versus Essais cliniques virtuels (60).....	78
Figure 14 : Liste des points clés du RBQM par l'EMA (64)	83
Figure 15: Pourcentage d'essais cliniques en cours au 31 décembre 2019 implémentant les composantes clés du RBM (67)	84
Figure 16: Évolution du pourcentage de visites de monitoring sur site par rapport aux visites à distance en janvier et juin 2020	85
Figure 17: Avantages du label "Priorité nationale de recherche" (74)	89
Tableau 1 : Définition de différents types de soumissions pour déclarer une modification dans un essai clinique	23
Tableau 2: Exemples de notifications/rapports qui peuvent être requis(es) au cours d'un essai clinique	25
Tableau 3 : Impact de la COVID-19 sur l'inclusion de nouveaux patients dans les essais cliniques (41)	35
Tableau 4: Comparaison du nombre d'essais soumis et complétés entre 2019 et 2020 (42) 36	
Tableau 5 : Recommandations de l'EMA quant à la gestion des essais cliniques durant la pandémie (30)	52
Tableau 6: Recommandations de l'ANSM sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (37)	54

Tableau 7: Recommandations du MHRA sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (32)	57
Tableau 8: Recommandations du HRA sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (47)	59
Tableau 9: Recommandations de l'URPL sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (48)	60
Tableau 10: Recommandations complémentaires au document européen du BfArM et du PEI (49)	62
Tableau 11: Mesures exceptionnelles applicables aux essais cliniques en Espagne pour gérer les problèmes découlant de l'urgence COVID-19 (51)	64
Tableau 12: Comparaison entre les essais explicatifs et les essais pragmatiques (63)	80
Tableau 13: Comparaison des conclusions amenées par des essais explicatifs par rapport aux essais pragmatiques (63)	81

I. Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, *SARS-CoV 2*) a été reconnue pour la première fois à Wuhan en Chine en décembre 2019 et s'est rapidement étendue à travers le monde. Le 30 janvier 2020, la pandémie a été déclarée comme urgence de santé publique de portée internationale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En janvier 2022, on dénombrait plus de 5 millions de morts de la COVID-19.

Afin d'enrayer la pandémie, les pays ont mis et mettent toujours en place diverses mesures comme les gestes barrières, la restriction de l'accès aux hôpitaux pour les urgences, la limitation des grands rassemblements, le télétravail, la fermeture des commerces non essentiels, les couvre-feux ainsi que les confinements, plus ou moins stricts. Cet ensemble de mesures et les risques encourus en raison de la pandémie ont forcé la population à s'adapter rapidement aux impacts de celle-ci.

Parmi les domaines impactés, on peut notamment mentionner les essais cliniques. En effet, en raison des mesures ainsi que des risques causés par la pandémie, tous les acteurs du secteur des essais cliniques ont dû s'adapter afin de pouvoir continuer les activités de recherche clinique, que ce soit pour maintenir les essais cliniques en cours ou encore pour mettre en place rapidement les essais cliniques afin de traiter ou vacciner contre la COVID-19. Par ailleurs, la gestion de ces essais cliniques lors de la pandémie a mis en exergue de nombreuses possibilités qui sont à prendre en compte pour l'avenir de la recherche clinique.

Cette thèse cherchera alors à présenter les contraintes, mais aussi les opportunités auxquelles les essais cliniques ont dû faire face en raison la pandémie de la COVID-19.

II. Cadre réglementaire et opérationnel européen des essais cliniques

A. Du *Food, Drug, and Cosmetic Act* au Règlement européen 536/2014 :

Historique de la réglementation encadrant les essais cliniques

1. Chronologie

En 1938, la *Food and Drug Administration* (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux [*FDA*]), l'autorité sanitaire des États-Unis, fut la première agence à publier une réglementation imposant de fournir des preuves de la sécurité d'un médicament avant sa mise sur le marché: le *Food, Drug and Cosmetic Act*. Cette réglementation fait notamment suite au scandale de l'élixir de sulfanilamide qui provoqua une centaine de décès chez les patients en ayant consommé, du fait de la présence toxique de diéthylène glycol.

En Europe, il faudra attendre l'époque de l'après-guerre et la mise au jour des expérimentations menées sur les humains lors de la Seconde Guerre mondiale pour voir apparaître une réglementation. En 1947, le code de Nuremberg fut publié et instaura un ensemble de notions fondamentales et indissociables : le consentement éclairé, l'absence de coercition, ainsi que la nécessité de formuler de façon appropriée l'expérience scientifique et le bénéfice que pouvaient en recevoir les patients (1).

Après les guerres mondiales, les réglementations ont continué à évoluer en parallèle aux États-Unis et en Europe (*Figure 1*) :

1962	<i>Kefauver-Harris Drug Amendment de la FDA</i>
Ce règlement impose la démonstration de l'efficacité ainsi que la divulgation des effets secondaires des médicaments.	
1964	Déclaration d'Helsinki
Elle fut élaborée par la <i>World Medical Association</i> , et développe les dix principes nécessaires à l'expérimentation éthique énoncés dans le code de Nuremberg. Elle reste encore aujourd'hui considérée comme un document fondamental de l'éthique de la recherche sur l'homme. Elle a été révisée 7 fois depuis sa publication avec la plus récente révision datant de 2013.	
1974	<i>The National Research Act</i> aux États-Unis
Il impose la revue de toutes les recherches impliquant les humains par un comité d'éthique dénommé <i>Institutional Review Board</i> (comité d'éthique aux États-Unis ; <i>IRB</i>).	
1977	USA FDA CFR : Obligations pour les promoteurs, moniteurs et investigateurs
1981	Réglementation de la FDA sur le consentement éclairé et les comités d'éthique
1990	<i>Naissance de l'International Conference on Harmonization (ICH)</i>
L'ICH publiera des lignes directrices élaborées avec une majorité des pays d'Europe, le Japon et les États-Unis afin de développer des plans d'harmonisation des requis réglementaires pour réduire la duplication, la perte de temps et les procédures coûteuses nécessaires pour mettre sur le marché des médicaments de façon internationale tout en maintenant leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.	
1996	Première version de la ligne directrice ICH E6 <i>Good Clinical Practice</i> (Bonnes Pratiques Cliniques)
Elle décrit les responsabilités et les attentes de toutes les parties prenantes impliquées dans les essais cliniques, de la conception à l'archivage. Elle a été amendée en 2016 avec un addendum encourageant l'implémentation d'approches améliorées et plus efficaces pour la conception, la réalisation, la supervision et l'enregistrement des essais cliniques.	
2004	Implémentation nationale de la Directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments (2001/20/CE) publiée en 2011
2022	Implémentation européenne du Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments (No 536/2014) publié en 2014

Figure 1: Chronologie de la réglementation des essais cliniques

2. Textes européens

a) Directive 2001/20/CE

Dans le but de donner un cadre légal à la recherche clinique ainsi que d'harmoniser les pratiques entre les États membres de l'Union européenne (UE), la Directive européenne 2001/20/CE est adoptée par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne le 4 avril 2001 pour une mise en application le 1^{er} mai 2001 (2). La transposition de cette Directive dans les textes de loi nationaux des États membres devait alors être effective pour le 1^{er} mai 2003 pour une implémentation effective au 1^{er} mai 2004 au plus tard. Certains pays l'ont fait avec du retard, comme la France où plusieurs textes liés à la transposition de la Directive ont été publiés en 2006.

Les dispositions spécifiques concernant la réalisation des essais cliniques s'appliquent à tous les essais cliniques nationaux et internationaux portant sur des médicaments à usage humain, y compris les dérivés du sang. Lors de l'implémentation de cette Directive, des outils communs ont été mis à disposition des États membres pour l'enregistrement et la surveillance harmonisés des essais cliniques dans l'UE et l'Espace Économique Européen (EEE) comme le portail EudraCT ainsi que la plateforme Eudravigilance.

Cette Directive a été transposée dans les lois nationales avec des dispositions et des interprétations spécifiques à chacun des pays membres. On peut constater que, à défaut d'être suffisante pour obtenir une harmonisation complète, cette Directive a permis une progression considérable dans la bonne direction avec des processus qui sont plus proches entre les pays qu'auparavant.

b) Règlement européen No 536/2014

Les disparités persistantes entre les États membres après l'implémentation de la Directive 2001/20/CE ainsi que les constatations de la Commission européenne sur l'augmentation des coûts de réalisation des essais cliniques, l'augmentation du retard au démarrage des essais cliniques ainsi que la baisse du nombre de demandes d'autorisation d'essais cliniques en UE/EEE (3) ont mené à la création de la *Clinical Trial Regulation* (Règlement européen relatif aux essais cliniques [CTR]) (No 536/2014) adopté par le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne le 16 avril 2014 (4). Ce Règlement abroge la Directive 2001/20/CE et est applicable directement sans transposition dans les États membres : il doit être retranscrit tel quel dans les lois nationales et n'est pas sujet à interprétation, sauf pour certains domaines spécifiques qui resteront sous la responsabilité des États membres. Cette absence de transposition permet à l'UE et l'EEE de disposer d'un cadre législatif unique, sans interprétation nationale. Sa mise en application était initialement prévue pour le 1^{er} janvier 2016, mais a été retardée du fait de difficultés techniques concernant le portail européen, point unique de dépôt des demandes d'autorisation d'essais cliniques (Figure 2). Ce portail a pour but de faciliter les démarches administratives et ainsi accélérer les délais globaux de mise en place d'un essai clinique et rendre l'UE/EEE plus attractive.

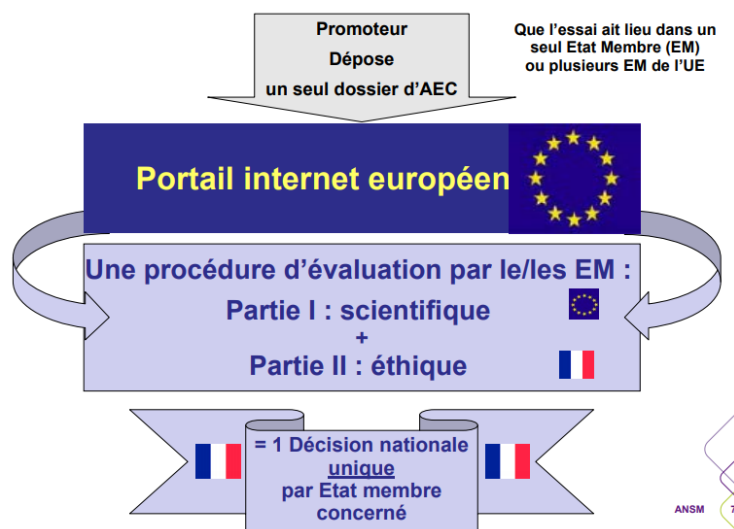


Figure 2: Portail unique européen (5)

L'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency*, [EMA]) a confirmé le 21 avril 2021 que le portail internet européen unique, le *Clinical Trials Information System* (Système d'information des essais cliniques [CTIS]) est fonctionnel après la réalisation d'un audit indépendant qui a débuté en septembre 2020. La notice prévue par le Règlement a été publiée au Journal Officiel le 31 juillet 2021, et le portail a été lancé le 31 janvier 2022 (6).

Depuis janvier 2021, une série de formations à destination des promoteurs (les laboratoires pharmaceutiques prenant l'initiative et finançant des essais cliniques), des États membres et des prestataires de service a été publiée progressivement pour préparer le lancement du portail (7).

Le 31 janvier 2022, le Règlement européen est donc entré en application et a remplacé la Directive 2001/20/CE. Le Règlement s'applique à tous les nouveaux essais cliniques, avec une période de transition d'un an, ainsi qu'à tous ceux ayant été autorisés sous la précédente législation s'ils sont toujours en cours trois ans après la mise en application du Règlement (période de transition de trois ans).

Tous les textes européens relatifs aux essais cliniques ainsi que les annexes et lignes directrices applicables sont regroupés dans le Volume 10 d'Eudralex, qui rassemble les règles et réglementations applicables aux médicaments dans l'UE/EEE.

c) Directive 2005/28/CE

Les lignes directrices « *Good Clinical Practice* » (Bonnes Pratiques Cliniques, [BPC]) de l'*International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use* (Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux

produits pharmaceutiques à usage humain [ICH]) (8), publiées pour la première fois en 1996, ont été transposées dans une Directive européenne (2005/28/CE) «fixant les principes et lignes directrices relatifs à l'application des bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer et d'importer ces médicaments» (9). L'ICH E6 (R2) comporte huit sections : Glossaire, Principes des ICH GCP, Comité d'Éthique, Investigateur, Promoteur, Protocole et amendement au protocole, Brochure pour l'investigateur et Documents essentiels à la conduite d'un essai clinique (8).

La troisième version de l'ICH E6 (ICH E6 [R2]) est actuellement en vigueur depuis novembre 2016. L'ICH E6 est en cours de révision et une première version de la révision 3 (R3) ouverte à la consultation a été publiée en avril 2021 (10). Cette révision a été amorcée dans le but d'aligner l'ICH E6 avec la première révision depuis 1998 (R1) de l'ICH E8 concernant les principaux généraux relatifs aux essais cliniques et plus particulièrement leur conception ; cette première révision de l'ICH E8 a été publiée le 14 octobre 2021 (11).

d) Règlement européen 2016/679 : Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)

Le RGPD a été adopté par le Parlement européen et le Conseil le 27 avril 2016 (12). Il est entré en application le 25 mai 2018 dans les pays membres de l'UE/EEE. Il remplace la Directive sur la protection des données personnelles 95/46/CE adoptée le 24 octobre 1995. Les différentes mises en application de la Directive 95/46/CE dans les lois nationales des pays de l'UE ont mené, tout comme pour la Directive 2001/20/CE, à des disparités entre les pays. Le RGPD a donc notamment été mis en place pour harmoniser les pratiques entre les pays membres, car étant un règlement, les dispositions qui le composent ont été directement applicables sans adaptation dans l'ensemble de l'UE/EEE à compter du 25 mai 2018 (même principe que pour le Règlement applicable aux essais cliniques).

Ce Règlement « s'applique à toute organisation publique et privée qui traite des données personnelles pour son compte ou non, dès lors qu'elle est établie sur le territoire de l'UE ou que son activité cible directement des résidents européens » (13). Les données personnelles sont définies comme « toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable » (14).

À l'échelle nationale, chaque État membre possède une « autorité de contrôle ». Les autorités de contrôle sont définies comme « des autorités publiques indépendantes qui contrôlent, par des pouvoirs d'enquête et d'adoption de mesures correctrices, l'application de la législation

relative à la protection des données » (15). Par exemple, l'autorité de contrôle française est la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et l'autorité de contrôle belge est la *Gegevensbeschermingsautoriteit* (Autorité de protection des données [APD]).

Ce Règlement porte sur tout traitement de données personnelles et ne concerne pas directement les essais cliniques. Le traitement de données personnelles est défini comme « une opération, ou ensemble d'opérations, portant sur des données personnelles, quel que soit le procédé utilisé (collecte, enregistrement, organisation, conservation, adaptation, modification, extraction, consultation, utilisation, communication par transmission, diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, rapprochement) » (14). Les règles applicables aux essais cliniques en termes de protection des données étaient déjà très strictes, ce Règlement n'a pas autant d'impact sur les essais cliniques que ce qu'il pourrait avoir sur d'autres domaines moins encadrés auparavant. On citera trois impacts : la désignation d'un représentant sur le territoire européen ; le contenu des notices d'information patient/ formulaires de consentement éclairé ; et la base légale du consentement.

Premièrement, ce Règlement impose aux promoteurs non européens de désigner un représentant dédié à la protection des données en UE, dans un du pays dans lequel les données personnelles des patients participant à l'essai clinique sont traitées, ce qui peut correspondre par exemple (mais pas exclusivement) à l'un des pays où l'essai clinique sera conduit. La désignation d'un représentant dans chacun des pays dans lesquelles les données des patients sont traitées était requise par la précédente Directive et donc les lois nationales, mais était très peu appliquée par les promoteurs du fait d'une méconnaissance des requis et de difficultés pratiques. Cependant, les sanctions prévues par le RGPD, le fait que ce texte ait été largement diffusé, soit disponible dans toutes les langues européennes et soit directement applicable dans tous les pays, et le développement de sociétés spécialisées dans l'application du RGPD ont rendu les promoteurs plus enclins à respecter ce Règlement.

Deuxièmement, ce Règlement a donné plus de contrôle aux sujets sur le traitement de leurs données en les rendant acteurs de ce traitement, notamment sur la notion de consentement explicite à ce traitement et la possibilité d'agir sur leurs propres données (14). En effet, il permet aux patients de consentir ou non, à tout ou partie du traitement de leurs données, de limiter la collection de celles-ci, de garder trace de ce à quoi les sujets ont consenti, de rendre le consentement plus facile à retirer, etc. Il a également introduit des requis de consentements plus stricts pour les populations vulnérables ainsi que l'obligation de reconsentir les sujets si leurs données sont réutilisées dans un but qui diffère et qui est incompatible avec celui pour

lequel ils ont déjà consenti (13). Dans le contexte des essais cliniques où le consentement prévu pour l'essai intégrait déjà les aspects de protection des données, l'impact est encore une fois peu significatif, et est surtout reflété dans le contenu des notices d'information patient/formulaires de consentement éclairé, qui sont les documents remis aux patients décrivant l'essai clinique y compris ses bénéfices et ses risques, et qu'ils doivent signer s'ils acceptent de participer. Des formulations différentes ou nouvelles doivent être utilisées pour couvrir les quelques nouveaux droits ou autres particularités prévus par le Règlement en comparaison avec la Directive précédente. Les patients doivent ainsi consentir au traitement de leurs données à caractère personnel, et les droits du patient à accéder, à rectifier, à s'opposer ou à transférer ces données ainsi que l'éventuel transfert hors UE de ces données doivent être clairement mentionnés. Si les données sont amenées à être transférées hors UE, il faut également indiquer le régime de protection dont elles font l'objet ainsi que les risques encourus dans les pays concernés. Par exemple, il faut mentionner si le promoteur est basé aux États-Unis ou si des étapes de traitement sont effectuées aux États-Unis, car depuis le 17 juillet 2020, la Cour de Justice Européenne a invalidé le régime de transfert de données entre l'UE et les États-Unis (19), le *Privacy Shield* (Bouclier de Protection) des États-Unis n'étant plus reconnu comme offrant un niveau de protection des données adéquat aux yeux des instances réglementaires de l'UE (20).

Troisièmement, il est maintenant obligatoire que chaque traitement de données soit réalisé en accord avec l'une des bases légales autorisées. Les bases légales prévues par le RGPD sont les suivantes : le consentement, le contrat, l'obligation légale, la mission d'intérêt public, l'intérêt légitime et la sauvegarde des intérêts vitaux (18). En regard à la mise en application de ce requis du RGPD, le Comité Européen de la Protection des Données (CEPD) (16), composé des chefs des autorités de contrôle de chaque État membre et du Contrôleur européen de la protection des données, à la demande de la Commission Européenne, a publié le 23 janvier 2019 un avis sur l'interaction entre le RGPD et le Règlement européen No 536/2014 relatif aux essais cliniques (17), portant notamment sur ces bases légales. Alors qu'on pourrait penser que la base légale « consentement » serait la plus logique pour un essai clinique, car tout patient doit fournir son consentement explicite à la participation, il faut prendre en compte la conservation des données à caractère personnel dans le cas d'un retrait du patient de l'étude afin que les données déjà collectées soient exploitables, ce qui est justifié scientifiquement. En effet, le retrait de consentement est l'un des points de divergence entre le règlement européen No 536/2014 et le RGPD, le RGPD prévoyant que tout retrait de consentement impliquerait que

les données déjà collectées n'auraient plus de base légale pour être conservées en vue d'une exploitation ultérieure pour les résultats de l'étude. L'une des propositions du CEPD est de considérer comme base légale pour les données collectées dans le cadre d'un essai clinique, non pas le consentement, mais « la mission d'intérêt public ou l'intérêt légitime du responsable de traitement » (17) ainsi que dans certains cas les « obligations légales auxquelles le promoteur et l'investigateur sont soumis, telles que celles relatives à des finalités de fiabilité ou de sécurité » (17). Il existe également un argument supplémentaire allant à l'encontre du choix du « consentement » comme base légale du traitement. Le RGPD prévoyant que le consentement doit être donné librement, spécifiquement, et de façon non ambiguë, le CEPD considère que la notion de « librement donné » pour certaines catégories de patients, en mauvaise santé, précaires ou dépendants ne peut pas être respectée.

La mise en application du RGPD a demandé certaines adaptations de la part des promoteurs, mais aussi de la part des autorités réglementaires nationales qui ont dû prendre en compte ces nouveaux requis dans leurs lignes directrices/ modèles de formulaires ainsi que dans les avis rendus, notamment sur les notices d'information patient. Certains pays ont fourni un modèle pour les documents patients afin de couvrir tous les aspects du RGPD, mais les formulations utilisées ne sont pas homogènes entre les pays et vont parfois à l'encontre de documents publiés ultérieurement (par exemple pour la base légale, voir ci-dessus), ou des pratiques usuelles pour les essais cliniques (par exemple diriger les patients vers le promoteur pour toute question relative à la protection de leurs données personnelles, ce qui peut mener à des problèmes de confidentialité ; les patients ont traditionnellement pour interlocuteur l'investigateur qui est le médecin conduisant l'essai clinique). Pour les pays où des modèles ou des documents d'interprétation du RGPD n'ont pas été publiés, cela a mené à de nombreuses questions de la part des comités d'éthique, questions qui différaient parfois entre les comités d'éthique d'un même pays du fait de divergences d'interprétation de ce texte très juridique et non spécifique des essais cliniques. Malgré un Règlement européen visant une harmonisation, des prises de position et des documents différant d'un pays à l'autre, d'un comité d'éthique à l'autre ont résulté de ces divergences d'interprétation (13).

3. Autorités réglementaires en Europe

Pour réaliser un essai clinique en UE/EEE, une demande d'autorisation d'essai clinique doit être déposée aux organismes de réglementations, appelées « autorités compétentes », ainsi qu'aux comités d'éthique dans chacun des pays dans lequel l'essai clinique est prévu, et

l'autorisation de l'autorité compétente/ l'avis favorable d'un ou plusieurs comités d'éthique sont obligatoires avant de débuter l'essai (Figure 3).

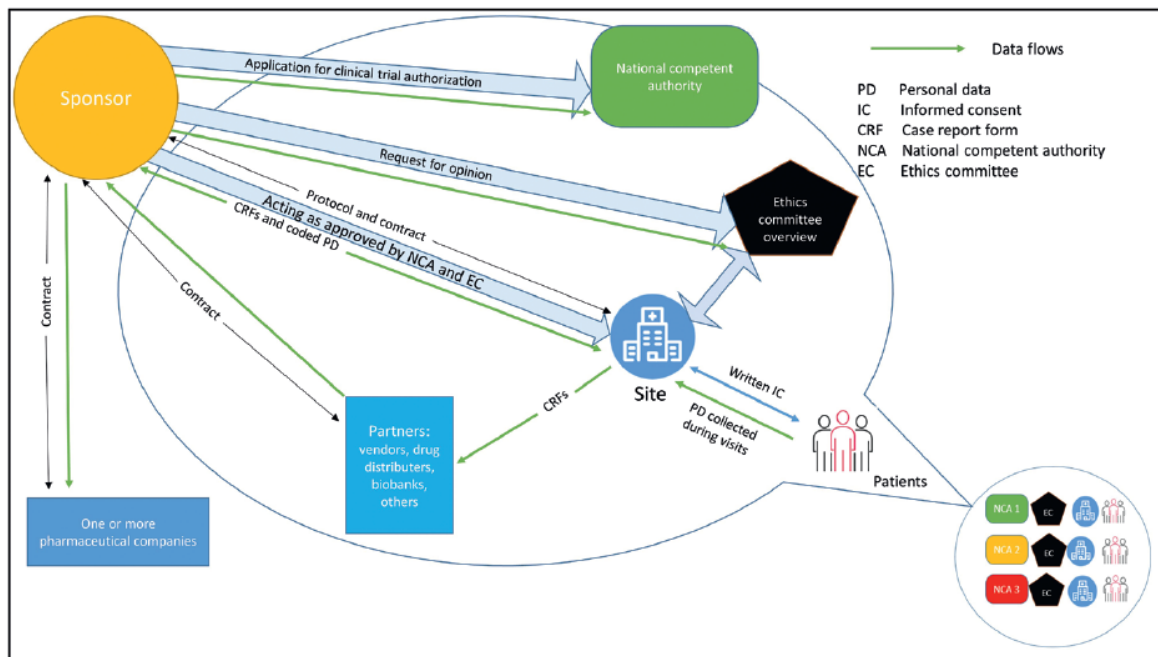


Figure 3: Schéma des autorisations nécessaires à un essai clinique (21)

Ces autorités nationales sont coordonnées et soutenues au niveau européen par les *Heads of Medicines Agency* (Autorité de la recherche dans le domaine de la santé [HMA]) ainsi que l'*EMA*.

a) *EMA*

L'*EMA*, fondée en 1995 et qui a depuis le Brexit son siège aux Pays-Bas, évalue, coordonne et supervise le développement de nouveaux produits de santé à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne.

L'*EMA* ne revoit pas les demandes d'autorisation d'essai clinique, responsabilité qui est confiée aux autorités compétentes et aux comités d'éthique de chaque pays. Cependant, l'agence joue un rôle dans la promotion de l'innovation et de la recherche en fournissant des avis scientifiques en amont de l'essai clinique ou de manière plus générale pour le développement du médicament. Elle publie également de nombreuses lignes directrices/ indications détaillées relatives aux essais cliniques développées en collaboration avec les États membres pour guider les promoteurs, et fournit les bases de données nécessaires à l'enregistrement et à la supervision des essais cliniques. En particulier, elle est responsable du suivi permanent de l'innocuité des médicaments grâce à la base de données européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance).

Elle est également la représentante de l'UE à l'échelle internationale. Notamment, l'*EMA* fournit un support technique et scientifique à la Commission européenne qui représente l'UE auprès de l'OMS, et participe ainsi à l'élaboration des lignes directrices *ICH* aux côtés de la *FDA* et de son homologue japonaise (22). Enfin, elle assure la supervision des essais cliniques via la coordination des inspections BPC pour les essais cliniques soumis en support des demandes d'autorisation de mise sur le marché centralisées.

b) *HMA*

L'*HMA* est un réseau des directeurs des autorités compétentes nationales européennes. Il a pour objectif de promouvoir un système européen de réglementation des produits de santé efficace et efficient via un modèle de coopération et de répartition des tâches.

L'*HMA* travaille avec l'*EMA* et la Commission européenne pour aborder les questions clés stratégiques pour le réseau européen de réglementation des médicaments, telles que l'échange d'information et le partage des pratiques, le soutien au développement, la coordination et la cohérence du réseau européen ainsi que la coordination des procédures nationales d'autorisation de mise sur le marché, ces dernières incluant la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (23).

En 2004, l'*HMA* a créé le *Clinical Trials Facilitation and Coordination Group* (Groupe de facilitation et de coordination des essais cliniques [*CTFG*]) pour coordonner la mise en œuvre de la Directive européenne 2001/20/CE dans les États membres. Ce groupe encourage l'harmonisation des décisions d'évaluation des essais cliniques et des processus administratifs parmi les autorités compétentes nationales.

c) Les autorités compétentes nationales

Comme indiqué précédemment, dans le cadre législatif européen, l'approbation des demandes d'essais cliniques est de la responsabilité des États membres. Les autorités, en plus des comités d'éthique, doivent donner leur autorisation pour qu'un essai clinique puisse débuter dans le pays concerné.

Les autorités compétentes nationales sont généralement soit des agences gouvernementales distinctes, comme l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France, soit des services intégrés au ministère en charge de la santé, comme au Luxembourg. L'Allemagne et les Pays-Bas font figure d'exception, car ils disposent de deux entités endossant le rôle d'autorité compétente pour la revue des essais cliniques, le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Institut fédéral des médicaments et des

dispositifs médicaux [*BfArM*]) et le *Paul-Ehrlich-Institut* (Institut Paul-Ehrlich, Institut fédéral pour les vaccins et biomédicaments [*PEI*]), d'une part pour l'Allemagne, le *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport* (Ministère de la Santé, du Bien-être et des Sports [*VWS*]) et le *Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek* (Comité central pour la recherche impliquant des sujets humains [*CCMO*]), d'autre part pour les Pays-Bas, se partagent l'évaluation des dossiers selon (notamment) le type de médicament.

Ces agences ont la responsabilité d'évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments en développement, pour garantir à la fois la sécurité des personnes participant à l'essai clinique et la fiabilité des données générées par l'essai.

d) Les comités d'éthique

Un comité d'éthique est défini dans la Directive 2001/20/CE comme un « organe indépendant, dans un État membre, composé de professionnels de la santé et de membres non-médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé » (2).

Les comités d'éthique ont ainsi pour rôle d'évaluer l'aspect éthique de l'essai, particulièrement en termes d'information et de protection des patients, mais aussi les aspects financiers et logistiques.

Un essai clinique doit obtenir un avis favorable du ou des comités d'éthique de l'État membre concerné pour pouvoir débiter. Selon les pays, plusieurs cas de figures peuvent se présenter. On en distingue principalement trois :

- Le pays dispose d'un unique comité national qui rendra un avis pour tous les essais cliniques conduits sur son territoire, comme en Bulgarie ou au Portugal ;
- Le pays dispose de plusieurs comités agréés, et pour un essai clinique donné, l'un d'eux sera désigné comme comité unique pour la procédure d'avis, quel que soit le nombre d'investigateurs, comme en France ou en Espagne ;
- Le pays dispose de plusieurs comités agréés, et pour un essai clinique donné, la demande d'opinion devra être déposée à tous les comités d'éthique locaux ou régionaux associés à chaque hôpital ou structure où l'essai est conduit, et dont l'un d'eux sera désigné comme comité d'éthique central. Celui-ci coordonnera, de différentes manières, les autres comités dits locaux, comme en Allemagne ou en Italie.

B. Déroulement d'un essai clinique de médicaments

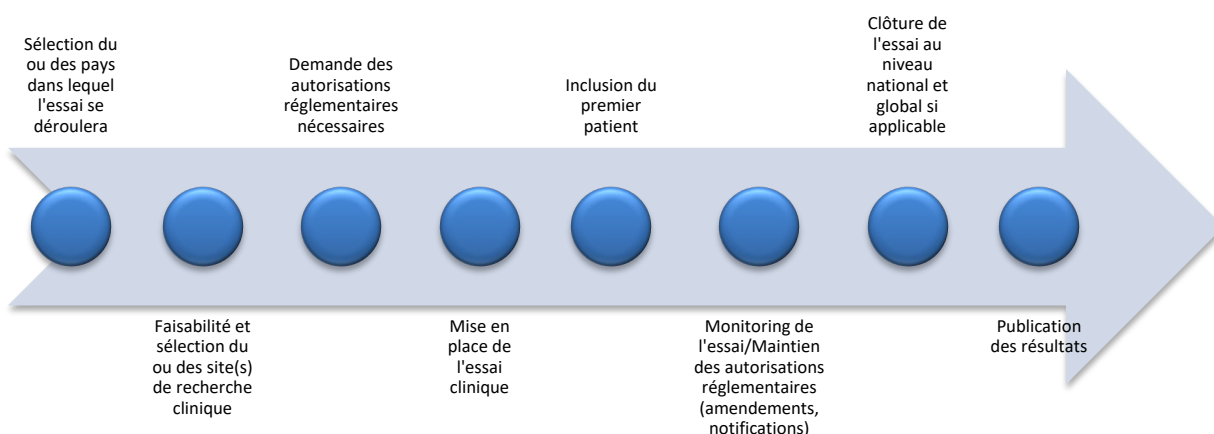


Figure 4: Frise chronologique du déroulement type d'un essai clinique

1. Sélection des pays et faisabilité

Le promoteur doit commencer par choisir le ou les pays qui seront impliqués dans l'étude (Figure 4). Parmi les critères pour sélectionner les pays, on peut retrouver le potentiel de recrutement de la population de l'étude, la présence de leader d'opinion, les délais réglementaires, la logistique d'importation du ou des traitements à l'étude ou encore le coût global de l'étude dans les pays concernés. Une fois que le promoteur a choisi le ou les pays dans le(s)quel(s) va se dérouler l'essai clinique, il lui faut effectuer une étude de faisabilité des sites de recherche et par la suite une sélection des sites participant à cet essai (24). Un site de recherche est défini, en France, comme un « lieu de soins, service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une recherche biomédicale » (25). En effet, il est nécessaire de prouver auprès du ou des comités d'éthique que les sites ont les ressources et équipements nécessaires pour l'essai clinique, mais également de s'assurer qu'ils ont un certain nombre de patients à inclure dans l'étude.

Cette étude de faisabilité est le premier contact entre le promoteur pour l'essai concerné et les sites de recherche clinique. Les critères qui sont évalués lors de cette étude sont l'éligibilité de la population de patients, les équipements et locaux, les moyens humains ainsi que les qualifications du personnel du site. Elle peut se faire à distance par le biais de questionnaires transmis par e-mail et de conférences téléphoniques, mais le moniteur impliqué dans l'étude peut aussi organiser une visite sur place, pour les essais les plus complexes. Le moniteur a pour rôle de « veiller à ce que l'essai soit réalisé et à ce que les données soient consignées de façon appropriée en mettant en œuvre les activités (...) lorsqu'elles se révèlent pertinentes et nécessaires à l'essai et aux lieux où se déroule l'essai » (8). Le rapport rendu à l'issue de cette visite permet au médecin-investigateur d'évaluer l'adéquation de son site à la réalisation de la recherche et au promoteur de prendre une décision informée (24). L'investigateur est défini comme « un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'État membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal » (2). À l'issue de cette étude, les sites sont sélectionnés et la négociation du contrat entre le promoteur et le site de recherche clinique débute, en parallèle de la préparation des soumissions pour obtenir les autorisations réglementaires nécessaires. Une visite de sélection peut également être organisée durant laquelle l'accord de confidentialité sera signé et les documents réglementaires, nécessaires aux soumissions, collectés comme un *Curriculum Vitae (CV)* de l'investigateur daté et signé de moins de deux ans (26). Cette visite peut aussi être l'occasion de discuter du contrat entre le promoteur et le site et de le valider.

2. Demande des autorisations réglementaires nécessaires

Ensuite, il faut obtenir auprès des autorités les autorisations nécessaires pour l'essai concerné. Par exemple, pour les essais impliquant des médicaments, il faut obtenir une autorisation de la part de l'autorité compétente nationale ainsi que du ou des comité(s) d'éthique, comme indiqué précédemment. Il faut parfois aussi informer les autorités compétentes locales, comme en Allemagne. De plus, si le médicament en question fait partie de certaines classes à réglementation spécifique comme les médicaments comprenant un organisme génétiquement modifié, il faut aussi, dans certains pays, informer et demander l'autorisation d'instances indépendantes des autorités compétentes comme le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation en France. Dans d'autres cas, des notifications ou demandes

d'autorisation supplémentaire sont également nécessaires en fonction du pays, des procédures conduites pendant l'étude, etc.

3. Mise en place de l'étude et inclusion du premier patient

Une fois ces autorisations obtenues et les contrats entre le promoteur et le site clinique signés, l'essai clinique doit être mis en place dans le ou les site(s) clinique(s) sélectionné(s). Le moniteur du promoteur impliqué dans l'étude organise une journée, souvent au sein de l'hôpital, mais pouvant aussi être réalisée à distance, en présence du médecin-investigateur qui sera en charge de l'essai dans l'hôpital, du pharmacien, ainsi que du personnel qui sera impliqué. Cette visite permet de présenter le protocole de l'essai et tout ce qu'il implique en termes de suivi des patients, le ou les traitement(s) à l'étude, la logistique d'approvisionnement de ces traitements, la collection/ l'enregistrement des données avec la présentation des outils et une vérification de leur accès, les différents documents de l'essai ainsi que les classeurs investigateurs qui contiendront les documents essentiels. Les documents essentiels à un essai clinique sont définis comme « les documents qui, individuellement et collectivement, permettent d'évaluer le déroulement d'un essai et la qualité des données produites. Ces documents servent à démontrer la conformité de l'investigateur, du promoteur et du moniteur aux normes de bonnes pratiques cliniques et à toutes les exigences réglementaires applicables » (8). Parmi ces documents, on peut retrouver le protocole, la brochure de l'investigateur ou encore les autorisations réglementaires ainsi que les consentements pour les participants. Cette mise en place sert aussi à rappeler les obligations de l'investigateur de conduire l'essai en respectant l'ICH E6 (R2).

Une fois la mise en place réalisée et l'ensemble des documents essentiels collectés, le promoteur informe le site qu'il est activé et ce n'est qu'à partir de cette activation que le site clinique est autorisé à inclure des patients dans l'essai.

Il faut ensuite notifier le début de l'essai aux autorités. Dans la plupart des pays européens, comme en France, la date de début de l'essai correspond à la date de l'inclusion du premier patient c'est-à-dire la date de signature du premier formulaire de consentement éclairé dans le pays, mais il existe des définitions différentes dans certains pays comme l'Espagne qui définit la date de début de l'essai comme étant la date d'initiation du premier site clinique (en accord avec le Règlement No 536/2014). L'Espagne demande donc deux notifications distinctes puisqu'il faut par la suite également notifier la date d'inclusion du premier patient. Il est à noter que dans certains pays comme le Portugal, il faut notifier le premier patient inclus dans chacun des sites portugais et pas seulement le premier patient inclus dans le pays pour un essai

multicentrique. Les délais pour ces notifications vont aussi varier entre les pays avec des délais qui ne sont pas toujours définis à des délais de quinze jours ou de trente jours. Le Règlement No 536/2014 harmonise ce point en imposant un délai de quinze jours pour tous les États membres.

4. *Monitoring et maintien des autorisations réglementaires*

Le promoteur a la responsabilité de s'assurer que l'essai clinique est correctement suivi. Le monitoring a pour objectif de vérifier que « les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits ; les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources ; la recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur »(8).

Le moniteur choisi par le promoteur doit avoir les qualifications nécessaires pour prendre en charge l'étude et être formé sur les documents de l'étude. Ces qualifications et ces formations devront être documentées et conservées par le promoteur et font partie des documents essentiels de l'essai.

En parallèle du *monitoring* de l'étude, les autorisations réglementaires doivent être maintenues à jour. Tout au long de la vie de l'essai, plusieurs types de soumissions réglementaires sont nécessaires pour déclarer un changement dans l'essai clinique ou de nouvelles données. Des exemples (non exhaustifs) sont présentés ci-dessous (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Définition de différents types de soumissions pour déclarer une modification dans un essai clinique

Type de soumission	Définition
Mesures urgentes de sécurité	Elles servent à déclarer les mesures prises lors de « la survenue de tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai ou le développement du médicament expérimental lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai » (2). En effet, dans de tels cas, « le promoteur ainsi que l'investigateur prennent les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur informe sans délai les autorités compétentes de ces faits nouveaux et des mesures prises et s'assure que le comité d'éthique est informé simultanément » (2). Ces mesures peuvent être implémentées avant d'être notifiées, car la sécurité des patients est prioritaire, mais l'information doit être fournie aux autorités compétentes et aux comités d'éthique dès que possible, et un amendement substantiel doit ensuite être formellement déposé.

Amendements substantiels	La « substantialité » d'une modification apportée à l'essai clinique (« amendement ») doit être déterminée par le promoteur. Selon la Directive européenne, les modifications sont substantielles si elles sont « [...] de nature à avoir des incidences sur la sécurité des participants ou à changer l'interprétation des pièces scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai, ou si elles sont significatives de quelque autre point de vue que ce soit » (2). Elles doivent alors faire l'objet d'une demande d'autorisation auprès des autorités compétentes et/ou des comités d'éthique des pays, avant d'être mises en œuvre. Un formulaire européen est à disposition dans le Volume 10 d'Eudralex pour la soumission des amendements substantiels (<i>Annexe 1</i>), ainsi que dans le <i>CTIS</i> .
Amendements non substantiels	Les amendements non substantiels sont toutes les modifications qui ne répondent pas à la définition des amendements substantiels de la Directive européenne 2001/20/CE. Cette notion reste subjective et un amendement non substantiel dans un pays peut être considéré comme substantiel dans un autre.

La vie réglementaire d'un essai clinique est aussi rythmée par des notifications ponctuelles. Ces notifications ne sont pas soumises à autorisation par les autorités. Certains des amendements non substantiels définis dans le précédent tableau peuvent être transmis sous la forme d'une notification s'ils ne sont pas couplés à un amendement substantiel.

Les notifications requises par les différents pays et autorités diffèrent une fois encore significativement d'un pays à l'autre, tant que le cadre réglementaire appliqué est celui de la Directive et non du Règlement. Il est donc nécessaire de bien déterminer au début d'un essai clinique quelles notifications sont requises pour assurer la conformité réglementaire. Parmi ces notifications, on peut retrouver les notifications de début d'essai comme défini précédemment ainsi que les notifications de fin d'études qui seront définies par la suite, mais on retrouve aussi les notifications liées à la sécurité du patient et/ou à la validité scientifique de l'étude, comme les effets indésirables graves ainsi que les violations (ou déviation) majeures du protocole ou des BPC.

Le tableau ci-dessous (*Tableau 2*) ne présente qu'une liste non exhaustive des notifications et des rapports qui peuvent être nécessaires tout au long de l'essai. En effet, les demandes sont très variées selon les pays et il est nécessaire de bien prévoir les éventuelles soumissions au début d'un essai clinique. De plus, il faut aussi préparer des rapports annuels de sécurité et de progression durant l'essai.

Tableau 2: Exemples de notifications/rapports qui peuvent être requis(es) au cours d'un essai clinique

Notification	Définition
Effets indésirables graves	<p>Un effet indésirable grave est défini comme « toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée » (2)</p> <p>Il est obligatoire de rapporter tout effet indésirable grave aux autorités compétentes et aux comités d'éthique (dans des délais précis variant selon la gravité de l'effet), à l'exception de ceux qui ont été définis dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas de rapport immédiat. Dans certains cas, ces effets indésirables graves peuvent mener à une mesure urgente de sécurité, par exemple la suspension de l'essai.</p> <p>Les effets indésirables sont à différencier des événements indésirables. En effet, un événement indésirable est « toute manifestation nocive chez un patient ou un participant au groupe traité dans une expérimentation qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement » (2). La différence réside donc dans le lien de causalité.</p>
Violation majeure du protocole ou des BPC	<p>Il est de la responsabilité du promoteur de rapporter les violations majeures du protocole et des BPC. Une telle violation est définie comme étant « susceptible d'affecter de manière significative la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale des sujets de l'essai ou la valeur scientifique de l'essai » (27).</p>
Rapport annuel de sécurité	<p>Parmi les obligations du promoteur, il est indiqué dans la Directive 2001/20/CE que « une fois par an pendant toute la durée de l'essai clinique, le promoteur fournit aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit et au comité d'éthique une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours</p>

	de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants » (2).
Rapport annuel de progression de l'essai	Certains pays comme la République Tchèque demandent aussi des rapports annuels de progression de l'essai comprenant des informations sur le recrutement, les sites ouverts, les différents amendements ainsi que des données de sécurité (<i>Annexe 2</i>). Ces rapports peuvent être transmis au comité d'éthique (requis défini dans l' <i>ICH E6</i>), à l'autorité compétente, aux deux ou à aucun, en fonction des pays.

5. Clôture d'un essai clinique

Il existe plusieurs types de clôtures : la clôture des sites, la clôture de l'essai à l'échelle nationale ainsi que la clôture mondiale de l'essai pour les essais se déroulant dans plusieurs pays. Une fois de plus, le nombre de notifications dépend des réglementations nationales, certaines autorités demandant à n'être notifiées que de la fin globale de l'étude, mais d'autres demandant à être notifiées de la fin nationale et de la fin globale comme l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (Agence espagnole des médicaments et des produits de santé [*AEMPS*]), l'autorité compétente espagnole, voire de la clôture de chaque site comme en Italie ou au Portugal. Les délais permis pour la notification vont aussi varier entre les autorités de quinze jours à quatre-vingt-dix jours ; ceci est encore une fois harmonisé sous le règlement No 536/2014.

Suite aux notifications de fin d'études, une grande majorité des pays demande à recevoir *a minima* le synopsis du rapport de fin d'étude, ce qui est en accord avec l'*ICH E6*. Ce rapport doit être transmis aux autorités le requérant jusqu'à un an suivant la date de fin globale de l'essai.

Les promoteurs ont aussi l'obligation de poster les résultats sur le portail européen *EudraCT* (28), ou sur le *CTIS* pour les essais conduits sous le Règlement, ainsi que parfois sur d'autres portails selon les pays (les Pays-Bas par exemple). Les délais peuvent être réduits à six mois après la fin globale de l'essai pour des essais pédiatriques.

III. Impacts de la COVID-19 sur les essais cliniques

La pandémie provoquée par la COVID-19 a sévèrement impacté les essais cliniques en cours, mais aussi la mise en place de nouveaux essais. En effet, l'impossibilité pour les patients de se rendre aux sites cliniques en raison des restrictions gouvernementales, mais aussi la mobilisation des ressources hospitalières et donc des investigateurs et leurs équipes pour faire face à la pandémie, ou tout simplement les infections contractées par les patients ou professionnels de santé, ont rendu difficile la conduite des essais en accord avec ce qui est prévu dans les protocoles tout en respectant les BPC. Les conséquences ont été multiples, tant sur la conduite opérationnelle des essais, leur valeur scientifique, la protection des patients et la protection de leurs données personnelles et de celles des professionnels de santé, que sur la gestion réglementaire qui en a découlé. Cette partie cherchera à présenter les différents impacts en s'appuyant sur des cas concrets ainsi que la littérature publiée sur le sujet depuis le début de la pandémie.

A. Conduite de l'essai

Durant la pandémie, de nombreux guides relatifs à la conduite des essais cliniques ont été publiés par les autorités que ce soit au niveau national ou au niveau européen par l'*EMA*. Les autorités réglementaires ainsi que les promoteurs ont dû s'adapter à la situation et proposer des aménagements afin de pouvoir garantir la sécurité des patients, tout en limitant l'impact de ces aménagements sur la valeur scientifique de l'essai. Pour ce faire et afin d'harmoniser les pratiques et de guider au mieux les autorités réglementaires face à cette crise, les commissions de l'*EMA*, *Clinical Trial Expert Group* (Groupe d'experts des essais cliniques), *Good Clinical Practice Inspectors Working Group* (Groupe de travail des inspecteurs des bonnes pratiques cliniques) et le *CTFG* ont rédigé et publié le 20 mars 2020 la première version de la guideline européenne « *GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC* » sur la conduite des essais cliniques pendant la COVID-19. Cette *guideline* a évolué à travers plusieurs mises à jour, suivant l'évolution de l'épidémie et permettant de clarifier certains points après les premiers retours de la mise en place des mesures exceptionnelles dans les États membres. Au moment de l'écriture de cette thèse, elle en est à sa quatrième version, datée du 4 février 2021.

Tous ces guides se sont accordés pour mettre la sécurité du patient au centre des mesures pour la COVID-19, comme le préconisent les BPC.

1. *Maintenir ou suspendre l'essai clinique et/ou le recrutement ?*

a) *Maintien ou suspension d'un essai en cours*

La décision de maintenir, suspendre temporairement, ou définitivement arrêter un essai en cours en raison de la pandémie a posé un réel dilemme éthique. Si pour les études portant sur des volontaires sains ou portant sur des patients, mais très précoces, la décision a pu paraître simple en considérant le ratio bénéfice/risque pour les patients et professionnels de santé, pour les essais plus avancés pour lesquels les patients pourraient dériver un réel bénéfice de leur participation, prendre la décision de suspendre ou d'arrêter l'essai ne serait pas éthique. En effet, une interruption, même temporaire, d'un traitement expérimental peut compromettre la santé et les intérêts des patients, et même en cas de suspension, il n'est pas certain que l'essai puisse redémarrer par la suite (21).

Par conséquent, l'*EMA* a recommandé de maintenir les essais cliniques en cours en mentionnant qu'« il s'agit d'un mandat éthique de poursuivre un essai qui a été débuté afin que les efforts déployés par les participants à l'étude et les investigateurs puissent bénéficier au développement de médicaments et améliorer les soins aux patients » (29).

Pour pouvoir déterminer si un essai en cours pouvait être maintenu, il a été demandé aux promoteurs de réexaminer la faisabilité de leur étude en prenant en compte les impacts de la COVID-19 sur la bonne conduite de l'étude et notamment les risques additionnels encourus par les patients (30). De plus, afin de prendre les décisions et les adaptations les plus appropriées, les promoteurs ont dû solliciter les avis des différents acteurs d'un essai clinique et plus particulièrement les sites de recherche et leurs investigateurs qui faisaient tous face à différentes contraintes et situations selon les pays (31). D'une part, les systèmes de santé devant faire face à une surcharge de patients dans les hôpitaux, la plupart des pays européens ont dû interdire l'accès aux personnes extérieures à l'hôpital si le motif de leur visite n'était pas urgent. D'autre part, il fallait donner la priorité aux essais portant sur la COVID-19. De ce fait, certains pays comme le Royaume-Uni sont allés plus loin que la recommandation de l'*EMA* en préconisant de ne maintenir les études que si et seulement si leur suspension risquait d'avoir des effets néfastes significatifs quant à la prise en charge des patients afin de pouvoir donner la priorité aux études sur la COVID-19 (32). La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (Agence réglementaire des médicaments et des produits de santé [*MHRA*]) a ainsi considéré que les essais ne relevant pas d'une urgence vitale ou pour lesquels une alternative thérapeutique existe ne pouvaient être maintenus sans mettre en danger la sécurité des patients.

Les restrictions et contraintes décrites ci-dessus ont donc mené de nombreux essais à être suspendus, soit par décision du promoteur après évaluation des risques, soit par décision des sites de recherche individuellement en raison d'une impossibilité à accueillir les patients. Dans un article daté de septembre 2020 (33), il a été recensé qu'entre le 1er mars 2020 et le 26 avril 2020, un total de 1052 études ont été rapportés comme suspendues sur le registre américain des essais cliniques, ClinicalTrials.gov, dont 905 mentionnant comme raison la COVID-19.

Pour ces essais, les conséquences pourront se faire ressentir sur le long terme pour les patients, l'essai en lui-même, mais aussi la santé publique. En effet, la suspension, quelle que soit la durée, représente une perte de chances pour certains patients, par exemple pour les patients qui n'auraient pas d'alternative thérapeutique disponible et pour qui le médicament à l'étude représente un potentiel gain de chance (33). De plus, les promoteurs pourront ne pas être en mesure de redémarrer un essai suspendu si l'impact a été trop sévère sur l'essai. En effet, on peut, par exemple, mentionner qu'une suspension va nécessairement prolonger la durée de l'essai et ainsi augmenter le coût de l'étude (34). Cela pourrait mener les promoteurs à ne pas pouvoir continuer l'étude en question. Enfin, ces suspensions allongeront aussi le délai avant que ces nouvelles thérapies puissent être commercialisées et donc accessibles à un plus grand nombre de patients (35).

Il convient de noter que la valeur scientifique d'une étude suspendue est également affectée et sera discutée ultérieurement.

b) Inclusion de nouveaux patients dans un essai en cours

Dans certains cas, l'impact a porté non pas sur les patients déjà inclus dans un essai en cours, mais sur les patients restants à inclure. En effet, l'*EMA*, comme toutes les autorités nationales, ne recommandait pas d'inclure de nouveaux patients si la mise en œuvre du protocole dans de bonnes conditions était difficile, ce qui prend réglementairement la forme d'une suspension du recrutement.

Dans cette configuration, l'essai était poursuivi pour les patients déjà en cours dans des conditions plus ou moins proches du protocole (qui seront discutées ensuite), mais le recrutement des patients restants était reporté à plus tard, allongeant la période de recrutement.

c) Démarrage d'un nouvel essai

L'*EMA* et les autorités nationales ne recommandaient pas non plus de débiter un essai durant la pandémie, sauf bien entendu pour les essais évaluant un traitement ou un vaccin contre la COVID-19, qui se sont multipliés et ont pris la priorité sur le reste des études, mobilisant le

personnel disponible. En effet, au 1er octobre 2020, l'OMS a recensé dans leur base de données 2500 essais cliniques, en cours ou terminés, portant sur la COVID-19 (36).

On peut citer en exemple le britannique *National Institute for Health Research* (Institut National pour la recherche en santé) qui a suspendu l'ouverture de tous les nouveaux essais cliniques afin de prioriser les études contre la COVID-19 et d'affecter plus de personnel pour traiter les personnes atteintes (34).

Ces "essais COVID-19" ont fait l'objet de diverses mesures facilitatrices qui seront détaillées ultérieurement.

d) Impact en chiffres

Différentes études permettent de mesurer l'étendue des décisions listées ci-dessus sur la recherche clinique.

Par exemple, l'*HIV Prevention Trials Network* qui avait 23 essais actifs, dans 63 sites répartis dans 14 pays, a dû suspendre l'ouverture de nouveaux essais, mais a également aussi suspendu des études observationnelles et reporté le recrutement dans les essais déjà en cours (34).

On peut aussi citer une étude observationnelle rétrospective comparant 8 semaines durant le confinement total (16 mars 2020 au 10 mai 2020) aux 8 semaines précédentes (20 janvier 2020 au 15 mars 2020), menée à l'Hôpital Universitaire de Strasbourg, qui se situe dans l'une des régions particulièrement affectées pendant le premier confinement. Cette étude a montré une baisse de 90% du nombre de visites de mises en place (56 avant le confinement contre 2 pendant), correspondant donc à une baisse du nombre de nouveaux essais ; ainsi qu'une baisse de 72% du nombre d'inclusions (155 patients avant le confinement contre 44 pendant), correspondant donc à la suspension de l'inclusion de nouveaux patients dans certains essais en cours. Cette étude a également montré une baisse de 30% dans la dispensation des médicaments expérimentaux. En effet, avant le confinement, l'hôpital comptait 612 prescriptions parmi 18 disciplines médicales différentes contre 428 lors du confinement avec des baisses significatives en pédiatrie, ce qui indique une suspension de certains essais en cours (ou au moins des annulations de visites qui seront discutées ultérieurement) (36).

2. *Maintien d'un essai pendant la COVID-19*

Pour les essais cliniques qui ont pu être maintenus, les restrictions décrites précédemment n'ont pas permis la conduite des essais dans les conditions usuelles, c'est-à-dire en accord avec le protocole autorisé. Les restrictions d'accès aux hôpitaux, le manque de personnel et les potentielles infections ou mesures d'isolement (cas contact par exemple) parmi les patients ou

professionnels de santé ont mené à de très nombreuses déviations au protocole, qui ont porté notamment sur le déroulement des visites, y compris les signatures de consentement par les patients, et la délivrance des médicaments expérimentaux.

Comme abordé lors de la présentation des différentes soumissions attendues pour un essai clinique, les déviations majeures - ayant un potentiel impact sur la sécurité des patients ou la validité scientifique de l'essai - doivent en temps normal être notifiées aux autorités compétentes et aux comités d'éthique, en accord avec les BPCs, selon des procédures plus ou moins formelles en fonction des pays. Cependant, durant la crise sanitaire, la plupart des pays ont demandé aux promoteurs de documenter ces déviations, mais de ne pas les rapporter individuellement à moins que ces déviations ne mettent en danger la sécurité ou l'intégrité des patients. Il a cependant été aussi précisé qu'en aucun cas des dispenses de documentation pour les déviations futures ne seraient accordées même si elles étaient attendues en raison de la situation. Les règles énoncées par les autorités étaient les suivantes :

1. Toutes les déviations doivent être documentées et justifiées clairement.
2. Elles doivent être incluses dans les rapports annuels de l'essai clinique, ce qui permettra de tenir au courant les comités d'éthique des impacts de la COVID-19 sur l'essai en question (37).
3. Il convient de faire la différence entre les déviations dues aux contraintes imposées par la pandémie et les déviations dues à l'infection potentielle d'un patient de l'étude par la COVID-19.
4. Le promoteur doit suivre attentivement les différentes déviations listées afin d'évaluer si un amendement au protocole est nécessaire.

Il a aussi été prévu que cette période exceptionnelle serait prise en compte lors d'éventuelles inspections (38). En dehors des déviations, un retard dans l'avancement des essais a également été observé.

a) Difficultés et déviations liées aux médicaments expérimentaux

L'approvisionnement en médicament expérimental a été une source de contraintes durant la pandémie. En effet, les lignes de production ont été impactées doublement, par la difficulté d'approvisionnement en matières premières qui proviennent souvent de l'étranger (transports internationaux très restreints), mais aussi par les restrictions d'accès au personnel des lignes de production (confinements) qui ont ralenti la production de médicaments. La logistique de livraison et distribution a aussi été impactée par la réduction du nombre de transports pendant la pandémie (35). Un autre point à noter est que certaines thérapies demandent des conditions

de transport particulières comme par exemple le maintien à certaines températures et que par conséquent, ces thérapies ne peuvent pas supporter des allongements de délais de livraison. De plus, si la distribution était déléguée à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) du site clinique, elle demandait des ressources que l'hôpital ne possédait pas forcément en raison de la pandémie et de la réaffectation du personnel.

En conséquence, pour les médicaments qui pouvaient être auto-administrés, c'est-à-dire principalement les médicaments par voie orale, il a été autorisé que la délivrance soit faite pour une plus longue durée que la normale (i.e. en quantités plus importantes) pour éviter la venue des patients à l'hôpital et donc pallier d'éventuelles annulations ou reports de visites. Cependant, cela a créé un pic inhabituel dans les besoins d'approvisionnement des sites de recherche en médicaments expérimentaux dans un secteur de production déjà ralenti par les contraintes dues à la COVID-19 (34), ainsi que d'autres difficultés qui seront discutées dans les parties suivantes.

b) Déviations liées aux visites prévues par le protocole et abandons

L'accès des patients aux sites de recherche clinique s'en est trouvé également impactée pour des raisons similaires à la logistique d'approvisionnement. En effet, si certains hôpitaux acceptaient encore la venue de patients inclus dans des essais ne concernant pas la COVID-19, les restrictions gouvernementales concernant les déplacements, la baisse de l'offre de transports en commun et les confinements successifs ont rendu difficile voire impossible la venue des patients dans les sites de recherche clinique. Même si cette venue était possible, en raison du climat d'insécurité sanitaire qui régnait autour des hôpitaux et des transports en commun, beaucoup de patients ont préféré ne pas risquer de venir à l'hôpital pendant la pandémie. Dans une étude réalisée en collaboration avec l'*Association of Clinical Research Professionals* (l'Association des professionnels en recherche clinique), qui compte plus de 13000 professionnels répartis dans 70 pays, un sondage conduit par une entreprise internationale spécialisée dans le recrutement pour les essais cliniques a montré que parmi les sites de recherche qui ont rapporté des abandons, 80% des sites de recherches ont rapporté que les patients ne souhaitaient pas venir sur place et 52% ont indiqué que les patients s'inquiétaient de devoir interagir avec des professionnels de santé ayant été potentiellement en contact avec des patients infectés. Il est à noter que la COVID-19 n'ayant pas été prévue par les protocoles d'étude, les risques d'infections auxquels les patients faisaient face à venir à l'hôpital n'étaient probablement pas couverts par les assurances usuelles des essais cliniques (34). Ces risques d'infection faisaient partie de l'évaluation bénéfice/risque que les promoteurs devaient

entreprendre pour leurs essais en cours et comme il sera vu par la suite, ont mené à la mise en place de mesures alternatives.

Cette baisse de fréquentation des sites cliniques pour les visites prévues au protocole a été illustrée par Medidata, une société spécialisée dans les logiciels et données de santé. Ils ont utilisé les retours des différents promoteurs avec lesquels ils travaillent pour analyser les tendances sur le nombre moyen de visites de suivi effectué par les patients déjà inclus dans un essai clinique. L'étude porte sur une période allant d'octobre 2019 à avril 2020, pour l'Europe, l'Asie et les États-Unis. Plusieurs aires thérapeutiques sont considérées, avec une attention particulière portée à l'oncologie qui a été particulièrement affectée par la pandémie (35). On peut voir très clairement que les courbes ont suivi l'évolution de la pandémie : la Chine, ayant été le premier pays touché par la pandémie, a commencé à voir ses visites baisser dès février, puis les pays européens et les États-Unis ont observé une baisse significative entre mars et avril 2020, correspondant au début de la pandémie et au premier confinement pour ces régions. Cette baisse s'observe de la même façon pour les aires thérapeutiques, avec la baisse la plus significative en oncologie (Figure 5).

Figure 2: Impact of COVID-19 on Site Visits

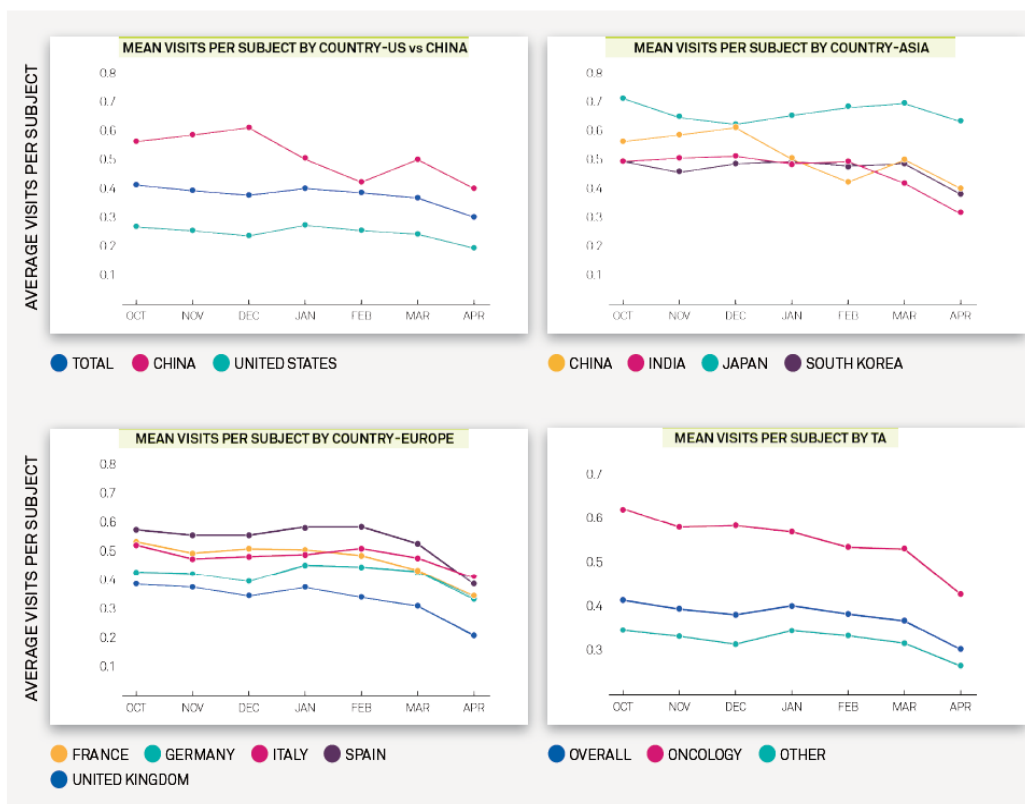


Figure 5: Impact de la COVID-19 sur le nombre moyen de visites de suivi des patients d'un essai clinique (39)

Un phénomène d'abandon définitif ("drop-out") de certains patients inclus dans des essais cliniques maintenus a également été observé pour les mêmes raisons - difficultés d'accès, infection, etc. De plus, certains patients infectés par la COVID-19 de façon sévère peuvent conserver des séquelles à long terme qui pourraient ne plus leur permettre de continuer à prendre part à l'étude même une fois sortis d'isolement. Ces abandons définitifs contribuent également à la baisse des visites mesurée ci-dessus.

c) Diminution des visites d'inclusion

Les difficultés décrites ci-dessus pour les visites de suivi ont également affecté les visites d'inclusion.

Pour être inclus dans un essai, les patients doivent se rendre sur site pour leur(s) visite(s) de confirmation d'éligibilité ainsi que pour la signature du consentement éclairé. La diminution de ces visites a fortement impacté la capacité de l'essai à atteindre ses objectifs de recrutement. Un sondage effectué auprès de 245 investigateurs a non seulement confirmé une baisse des mises en place de nouveaux essais entre janvier et mai 2020 comme décrit précédemment, mais aussi une baisse de 80% de l'inclusion de nouveaux patients par site de recherche en avril 2020 comparé à avril 2019. Les essais oncologiques ont particulièrement été affectés avec 109 sur 389 essais cliniques impactés portant sur l'oncologie (40).

Tout comme pour le nombre moyen de visites de suivi des patients déjà inclus dans un essai clinique, Medidata a illustré cette baisse en se basant sur les retours des différents promoteurs avec lesquels ils travaillent pour analyser les tendances de recrutement entre les différentes régions et les différentes aires thérapeutiques (*Tableau 3*). Ils ont ainsi comparé les différences de taux de recrutement sur mars, avril et mai 2020 comparé aux mêmes mois en 2019. Ces chiffres confirment la tendance obtenue après sondage auprès des investigateurs. En effet, en moyenne, les inclusions ont baissé de 72,6% toutes régions et aires thérapeutiques confondues.

Tableau 3 : Impact de la COVID-19 sur l'inclusion de nouveaux patients dans les essais cliniques (41)

Figure 1: Impact of COVID-19 on New Patients Entering Trials

		YoY Difference (%) Mar 2020 vs. Mar 2019	YoY Difference (%) Apr 2020 vs. Apr 2019	YoY Difference (%) May 2020 vs. May 2019
All Countries, All TAs	All	-65%	-79%	-74%
Asia	China	-68%	-33%	-47%
	India	-84%	-97%	-95%
	Japan	-44%	-69%	-74%
	South Korea	-61%	-42%	-56%
Europe	France	-68%	-81%	-71%
	Germany	-33%	-77%	-74%
	Italy	-53%	-49%	-58%
	Spain	-68%	-82%	-65%
	United Kingdom	-80%	-95%	-98%
North America	United States	-66%	-83%	-74%
Therapeutic Area	Cardiovascular	-69%	-95%	-92%
	CNS	-68%	-76%	-76%
	Dermatology	-64%	-91%	-91%
	Endocrine	-81%	-88%	-73%
	ID/Anti-Infectives	-47%	-66%	-64%
	Oncology	-48%	-60%	-53%
	Respiratory	-34%	-86%	-78%

d) Retard global dans l'achèvement des essais en cours

De manière globale, les difficultés décrites ci-dessus ont engendré un retard d'avancement pour les essais même maintenus.

Une comparaison du nombre d'essais soumis terminés ou ayant atteint l'objectif primaire de l'étude entre la période d'avril 2019 à octobre 2019 et la période d'avril 2020 à octobre 2020 a été réalisée (Tableau 4). Cette comparaison s'appuie sur un extrait du registre américain des essais cliniques, ClinicalTrials.gov, et présente les résultats par type de promoteurs (hospitalier/académique ou bien pharmaceutique) et par région des ICH (Asie, États-Unis et Europe). Cette extraction a été effectuée pour ces périodes, respectivement, le 1er décembre 2019 et le 1^{er} décembre 2020.

Ces chiffres montrent une légère hausse du nombre de soumissions d'essais cliniques entre avril et octobre 2020. Cependant, si l'on retire les essais liés au COVID-19, il a été observé une baisse du nombre de soumissions d'en moyenne 10% tous types de promoteurs et de régions confondus, ce qui est cohérent avec les instructions des agences réglementaires notées précédemment. Cependant, on peut remarquer que l'Asie a été la région la plus résiliente, avec une légère augmentation par rapport à l'année d'avant.

La COVID-19 semble avoir eu un impact plus sévère sur le nombre d'essais terminés pendant cette période. En effet, il a été observé une baisse allant de 16.7% à 22.9% selon si l'on considère la fin de l'étude ou seulement d'avoir atteint l'objectif primaire de l'essai, incluant ou non les essais COVID-19. Cette fois-ci, tous les pays y compris l'Asie ont connu cette baisse.

Tableau 4: Comparaison du nombre d'essais soumis et complétés entre 2019 et 2020 (42)

Table 1 Counts of the number submitted and completed clinical trials in 2019 and 2020.

		2019 Data			2020 Data			2020 Data		
		Hosp	Pharma	Total	COVID-19 trials included			COVID-19 trials excluded		
		Hosp	Pharma	Total	Hosp	Pharma	Total	Hosp	Pharma	Total
Submitted	Overall	9563	1784	11347	9807 (2.6%)	1796 (0.7%)	11603 (2.3%)	8640 (-9.7%)	1607 (-9.9%)	10247 (-9.7%)
	US	3413	786	4199	3335 (-2.3%)	721 (-8.3%)	4056 (-3.4%)	2961 (-13.2%)	637 (-19%)	3598 (-14.3%)
	Europe	2683	519	3202	2548 (-5%)	515 (-0.8%)	3063 (-4.3%)	2113 (-21.2%)	461 (-11.2%)	2574 (-19.6%)
	Asia	2259	450	2709	2497 (10.5%)	523 (16.2%)	3020 (11.5%)	2366 (4.7%)	482 (7.1%)	2848 (5.1%)
Completed	Overall	3103	1155	4258	2754 (-11.2%)	939 (-18.7%)	3693 (-13.3%)	2627 (-15.3%)	918 (-20.5%)	3545 (-16.7%)
	US	1404	580	1984	1197 (-14.7%)	449 (-22.6%)	1646 (-17%)	1166 (-17%)	439 (-24.3%)	1605 (-19.1%)
	Europe	808	401	1209	741 (-8.3%)	338 (-15.7%)	1079 (-10.8%)	696 (-13.9%)	329 (-18%)	1025 (-15.2%)
	Asia	555	147	702	433 (-22%)	138 (-6.1%)	571 (-18.7%)	403 (-27.4%)	136 (-7.5%)	539 (-23.2%)
Primary Outcome Completed	Overall	3049	1109	4158	2484 (-18.5%)	900 (-18.8%)	3384 (-18.6%)	2336 (-23.4%)	870 (-21.6%)	3206 (-22.9%)
	US	1425	552	1977	1108 (-22.2%)	422 (-23.6%)	1530 (-22.6%)	1071 (-24.8%)	407 (-26.3%)	1478 (-25.2%)
	Europe	818	399	1217	654 (-20%)	316 (-20.8%)	970 (-20.3%)	600 (-26.7%)	305 (-23.6%)	905 (-25.6%)
	Asia	467	136	603	412 (-11.8%)	149 (9.6%)	561 (-7%)	381 (-18.4%)	145 (6.6%)	526 (-12.8%)

3. Bilan

En résumé, la COVID-19 a eu de multiples impacts sur les essais cliniques en cours ou prévus, comprenant :

- pour les essais en cours, l'interruption pour certains voire l'arrêt définitif, la prolongation pour tous (et donc l'augmentation du coût), et lorsqu'ils étaient maintenus, la baisse du recrutement et les déviations au protocole;
- pour les nouveaux essais : le report des essais non-COVID-19 et l'augmentation du nombre de soumissions COVID-19, cependant concernés par les difficultés de mise en place dans le contexte (42).

Après avoir montré l'impact sur la conduite des essais, nous allons exposer les impacts de la COVID-19 sur la protection des patients.

B. Protection des patients

Comme imposé par les autorités, la protection des patients a été mise au centre de toutes les discussions lorsque des mesures ont dû être prises en raison de la pandémie. En effet, comme discuté ci-dessus, la participation des patients à un protocole a été perturbée par la situation sanitaire : restrictions d'accès aux hôpitaux ou décision du patient de ne pas s'y rendre, professionnels de santé redirigés vers des tâches plus urgentes, etc. Ceci a entraîné de nombreuses modifications au protocole autorisé et donc un risque d'une moins bonne protection des patients.

1. Consentement

D'après les BPC, « préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale, la personne qui se prête à cette recherche (...) reçoit un document écrit résumant les informations qui lui ont été communiquées concernant la recherche » et ce consentement doit être libre, éclairé et exprès (25). De plus, « le document d'information et le formulaire de recueil du consentement sont révisés notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables, dans les cas et les conditions prévus par la loi (notamment les articles L. 1123-9 et L. 1123-10 du code de la santé publique). Les différentes versions de ce document sont identifiées et datées. » (25).

Par conséquent, pour participer à une étude, il faut y avoir consenti et un nouveau consentement est attendu si le protocole de l'étude évolue. En effet, si une modification significative est apportée au protocole ou si une nouvelle donnée d'intérêt est obtenue, par exemple sur le

médicament expérimental, le patient devra reconsentir à participer en tenant compte de ces nouvelles informations.

Cependant, les restrictions d'accès aux hôpitaux ou l'isolement des patients ont compromis la signature du formulaire de consentement éclairé par les patients. Cela a été l'un des freins à l'inclusion de nouveaux patients dans les études comme mentionné précédemment, mais aussi à l'information des patients relative aux modifications apportées à la conduite d'un essai auquel ils participaient. Ce problème s'est amplifié pendant la pandémie, car de nombreuses mesures impactant les protocoles ont dû être prises afin d'adapter la conduite des essais aux circonstances, et la manière d'informer les patients et de documenter cette information a été une des contraintes à laquelle les promoteurs et les sites cliniques ont dû faire face. En effet, ce serait une atteinte aux droits des patients de ne pas les informer des changements qui pourraient être ou ont été appliqués au protocole de recherche auquel ils participent. De plus, si les patients ne peuvent consentir, ils ne peuvent en théorie pas bénéficier des nouvelles mesures mises en place pour assurer la continuité de l'essai (à l'exception des mesures de sécurité urgentes, qui ne requièrent pas de consentement *a priori*) ce qui pourrait mettre en péril leur participation à l'essai.

Afin de pallier ces contraintes, la *guideline* européenne, mais aussi les *guidelines* nationales ont suggéré de conduire la discussion avec le médecin par téléphone ou visioconférence, et de faire parvenir le consentement par courrier aux patients pour qu'ils puissent le retourner signé par voie postale. Cependant, cette possibilité s'est heurtée à plusieurs difficultés. D'une part, le manque de ressources des sites cliniques pendant la pandémie a rendu difficile la mise en place d'étapes supplémentaires telles que des envois postaux. D'autre part, cela suggérait que le patient acceptait d'être contacté par téléphone ou visioconférence par son médecin et qu'une procédure précise soit mise en place et respectée par le patient et par le site clinique - notamment en termes de respect de protection des données personnelles. À titre d'exemple, nous allons décrire la procédure mise en place pour un essai en cours d'amendement au moment de la pandémie. Dans cet essai, les patients avaient la possibilité de consulter leur médecin traitant pour les besoins de l'étude et il était prévu au protocole qu'ils ne se déplacent au site clinique qu'une fois tous les six mois. Cette particularité et la situation sanitaire ont entraîné un défaut de reconsentement au dernier amendement au protocole qui venait d'être approuvé avant la crise sanitaire. La procédure mise en place a été la suivante (*Figure 6*):



Figure 6 : Procédure de consentement à distance dans le cadre d'une étude en cours d'amendement au moment de la pandémie

Comme on peut le noter, la procédure s'est avérée complexe et a nécessité beaucoup d'étapes, que ce soit pour le médecin-investigateur qui devait trouver le temps en pleine surcharge hospitalière, ou pour le patient qui était confiné. D'autre part, comme évoqué ci-dessus, les patients n'étaient pas toujours volontaires pour être contactés par téléphone. Au final, pour l'essai concerné, cette mesure n'a été appliquée que pour deux patients, et nous anticipons que si elle avait dû être appliquée pour un plus grand nombre de patients, elle aurait été d'autant plus difficile à mettre en œuvre pour un site clinique déjà en difficulté à cause de la pandémie. Une alternative à cette procédure compliquée a été le consentement électronique, qui sera abordé dans la troisième partie portant sur les solutions et opportunités.

2. Dispensation des médicaments expérimentaux

La dispensation et l'administration des médicaments expérimentaux ont aussi été affectées par les paramètres précédemment décrits tels que les restrictions d'accès aux hôpitaux et l'inquiétude des patients quant à la COVID-19. À titre d'exemple et comme mentionné précédemment, durant le confinement de mars 2020 à mai 2020, l'Hôpital Universitaire de Strasbourg a vu son nombre de délivrances de médicaments expérimentaux passer de 612 à 428, ce qui représente une diminution de 30% (36). Cette diminution globale n'a pas affecté de

la même manière les différentes aires thérapeutiques étudiées dans les essais cliniques. Une diminution importante a été notée dans les délivrances pour ce qui concernait la chirurgie, la gynécologie, l'allergologie ainsi que l'oto-rhino-laryngologie alors qu'une stabilisation avec légère augmentation pour l'oncologie ainsi qu'une augmentation significative pour la pneumologie ont été observées. Ces observations semblent être en accord avec les conséquences observées de la pandémie : l'augmentation en pneumologie est due aux essais COVID-19 ; la stabilité en oncologie s'explique par une balance bénéfique/risque en faveur de la venue du patient, car un retard de traitement en oncologie pourrait avoir un impact significatif sur l'évolution de sa maladie ; alors que la diminution dans les autres domaines semble être une conséquence du manque d'accès des patients aux hôpitaux (*Figure 7*).

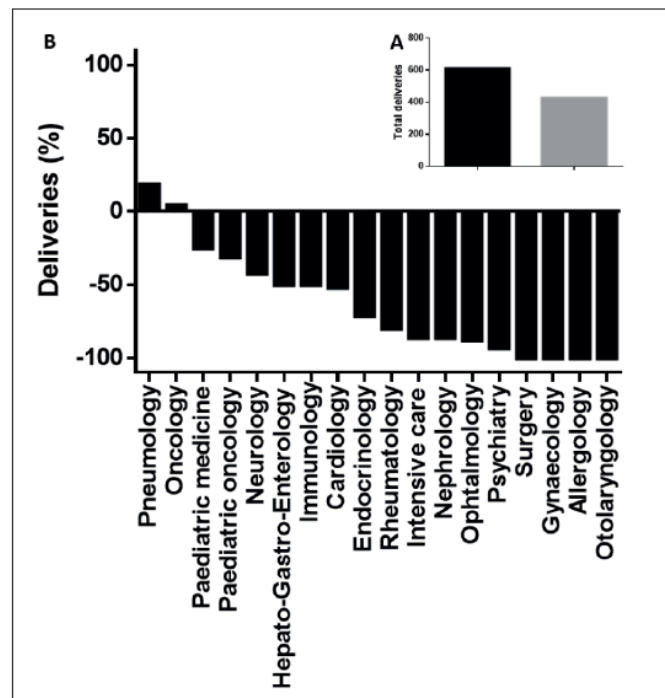


Figure 7: Comparaison du nombre de médicaments expérimentaux délivrés entre la période du 20 janvier au 16 mars 2020 et la période du 16 mars 2020 au 10 mai 2020 (36)

Les confinements et pics de l'épidémie semblent donc être la cause de ces diminutions. En effet, cet hôpital a également réalisé une étude sur le nombre de délivrances après le premier confinement (de mai 2020 à juillet 2020). Cette étude a montré une augmentation des délivrances comparativement à la période de confinement, et même une augmentation comparativement à la période avant le confinement (652 délivrances, et donc une augmentation de 6.5%).

Pour pallier les restrictions d'accès, il a été autorisé, comme discuté précédemment, de délivrer une quantité plus importante de médicaments expérimentaux qui pouvaient être auto-administrés. Des traitements qui sont d'ordinaire délivrés pour un mois ont alors pu être délivrés pour trois ou six mois. Cette délivrance plus importante, qui aura certainement des impacts statistiques comme il sera évoqué par la suite, a eu des impacts sur la sécurité du patient. En effet, le risque de surdosage (ou sous-dosage) augmente proportionnellement à la quantité délivrée, d'autant plus s'il s'agit d'un essai où le nombre de prises diffère d'une semaine à l'autre. Ce type de dosage nécessite typiquement une explication par l'équipe de l'étude, car il est souvent difficile pour les patients de s'y retrouver.

3. Suivi de sécurité

Les essais cliniques ont pour objectif d'évaluer non seulement l'efficacité, mais aussi la sécurité du médicament à l'étude. En effet, le Code de la Santé publique requiert que « pour chaque type de recherche impliquant la personne humaine, l'investigateur enregistre les événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité, en conserve une trace documentaire et les notifie au promoteur. (...) Il informe le promoteur de tous les événements indésirables graves survenus chez les participants, sauf si le protocole en dispose autrement. Le promoteur notifie à l'autorité compétente et pour les recherches portant sur des personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches, au directeur général de l'Agence régionale de santé, toutes les informations pertinentes relatives à la sécurité de la recherche selon des modalités définies par décret. » (42). Ces articles sont la transposition nationale française équivalente aux articles 16 et 17 de la Directive européenne 2001/20/EC.

Par conséquent, comme mentionné lors de la première partie, les médecins-investigateurs ont pour obligation de collecter, entre autres, les données de sécurité et d'informer le promoteur, en respectant les délais réglementaires, des effets indésirables graves survenus dans l'étude. Cette collection de données a généralement lieu à chaque visite du patient au site clinique. Cependant, les annulations de visites déjà évoquées ont fortement diminué la collection de ces données cruciales à la protection des patients, mais aussi à la valeur scientifique des études (évaluation des objectifs).

L'impact sur la protection des patients est double. D'une part, d'un point de vue individuel, l'investigateur est responsable d'identifier tout Événement Indésirable (EI) et d'assurer le suivi médical du sujet jusqu'à résolution de l'incident et rétablissement complet - avec une possible sortie de l'étude pour un EI trop grave. Ce suivi a donc été affecté avec des conséquences

directes pour les patients concernés. D'autre part, d'un point de vue collectif, tout retard dans la collection de ces données peut faire courir un risque à l'ensemble des participants de l'étude. En effet, les Evènements Indésirables Graves (EIG) collectés peuvent représenter un fait nouveau et mener à diverses mesures critiques pour les patients et la suite de l'étude, telles que des mesures de sécurité urgentes comme une interruption de l'étude en attendant de plus amples analyses et/ou la réévaluation de la balance bénéfice/risque. Il a alors été recommandé aux investigateurs, tant au niveau européen que dans les guides nationaux, de continuer à collecter les données de sécurité par des moyens alternatifs (par téléphone ou visite de télémedecine notamment) (30). De plus, les guides ont tous insisté sur le fait que le promoteur se devait de continuer à déclarer tous faits de sécurité importants, même si la pandémie rendait cette surveillance difficile. Cependant, tout comme pour le consentement, ces procédures alternatives qui devaient être mises en place afin de protéger les patients ont souffert du manque de disponibilité des médecins-investigateurs ainsi que de la plus grande difficulté de collecter des données de sécurité sans voir les patients. D'une part, cela suggère de se reposer entièrement sur le patient qui ne remarquera pas forcément ce qui pourrait être considéré comme un événement indésirable, particulièrement lorsqu'il suit un traitement pour une pathologie lourde comme le cancer où un certain nombre d'effets indésirables, même s'ils sont attendus, doivent être documentés. D'autre part, comme évoqué précédemment, certains patients n'ont pas souhaité être joints par téléphone. Par contre, à l'exception des patients qui ont été infectés, les événements indésirables ont été globalement moins nombreux en raison du port du masque ainsi que de la distanciation sociale imposés dans la plupart des pays, ce qui a pu contrebalancer légèrement les difficultés évoquées ci-dessus pour les investigateurs. Si toutes ces contraintes posent la question de la sécurité des patients durant cette période, elles posent aussi la question de l'intégrité de l'étude qui sera abordée par la suite.

4. Réduction de la vérification des données sources et des audits

Comme défini dans la première partie, le *monitoring* a pour but de s'assurer que les essais cliniques se déroulent en respectant le protocole, les BPC et les réglementations applicables. Il permet d'identifier d'éventuels manquements et d'y trouver des solutions ou même de signaler des sites cliniques défaillants, qui peuvent mener à des suspensions de ces sites si trop de manquements sont observés. Tout ceci a pour but de s'assurer de la sécurité des patients et de l'intégrité des données collectées par ce site. Cependant, durant la pandémie, les personnes extérieures aux sites cliniques, comme les moniteurs d'études, n'ont pas ou peu eu accès aux

données sources qu'ils vérifient habituellement, en raison des restrictions/ risques d'infection, mais aussi en raison du manque de disponibilité des équipes.

Par conséquent, pour choisir les données à vérifier, il a été demandé aux sponsors de se concentrer sur les données les plus critiques des études (30). Des alternatives aux visites sur site ont été proposées, mais comme on va le voir par la suite, ces alternatives ont été très difficiles à mettre en place ou tout simplement non autorisées selon les pays. Cette réduction du *monitoring* suggère alors que des manquements aux bonnes pratiques cliniques pourraient ne pas être identifiés aussi rapidement, comme un défaut de déclaration d'effets indésirables, particulièrement durant cette période de surcharge des équipes médicales, d'où l'impact sur la protection des patients.

De la même manière, les audits des sites cliniques par les promoteurs ont souvent dû être suspendus pendant la pandémie, car tout comme les patients et les moniteurs, les auditeurs ont dû faire face à des restrictions d'accès. Un audit est défini comme un « examen indépendant et méthodique des activités et des documents relatifs à la recherche en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette recherche ont été réalisées et si les données afférentes ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées préétablies, des bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur » (25). Les audits sont indispensables à la bonne conduite d'un essai clinique, car ils permettent de s'assurer que les sites cliniques conduisent les essais cliniques d'une façon qui garantisse la sécurité des patients. Encore une fois, une réduction du nombre d'audits effectués a un impact négatif sur la protection des patients.

5. Bilan

Il est évident que l'un des effets majeurs de cette pandémie sur les essais cliniques est le risque encouru par les patients. En effet, les annulations des visites de suivi et les alternatives parfois trop complexes à mettre en place, autant au niveau réglementaire qu'au niveau logistique, ont eu des impacts multiples dont les principaux sont les suivants :

- Impact sur l'information des patients - signature du consentement et cohérence entre l'information reçue et la conduite de l'étude ;
- Impact sur la délivrance des médicaments expérimentaux ;
- Impact sur la collection des données de sécurité ;
- Impact sur la vérification de la bonne conduite de l'étude.

Tous ces impacts amènent à se poser également la question de l'intégrité des données après ces mois de visites de suivi annulées, de données contrôlées moins régulièrement et d'équipes cliniques surchargées. Nous allons donc discuter de l'impact sur la valeur scientifique dans la prochaine partie.

C. Valeur scientifique de l'étude

Afin de perdre le moins de données essentielles possible et donc d'assurer la validité scientifique des études en cours, il a été demandé aux promoteurs d'évaluer quelles données étaient primordiales pour l'essai comme les objectifs primaires ainsi que les données de sécurité et de tout mettre en œuvre pour pouvoir assurer la continuité de la collection de ces données (31). Cependant, les promoteurs se sont heurtés à de nombreuses difficultés, décrites ci-dessous.

1. Irrégularités liées à la collection de données

Avec l'accès aux hôpitaux restreint et les visites par conséquent annulées, repoussées ou transformées en suivi téléphonique, certains examens n'ont pas été réalisés selon le schéma prévu par le protocole ; par exemple, pour les essais concernant les cancers, les biopsies n'ont pas été faites comme prévu. Ceci a rendu l'évaluation des bénéfices et/ou des effets secondaires dus au traitement à l'étude par les investigateurs et les promoteurs plus difficile (43). De la même manière, comme l'accès au site clinique était difficile, les examens ont parfois été réalisés et analysés localement, plus près du domicile du patient, et non à l'hôpital/ au laboratoire central prévu par le protocole. Il existe alors des incertitudes liées à la qualité des données de ces laboratoires locaux non prévus à l'étude, de la comparabilité avec les prélèvements déjà faits aux sites cliniques ainsi que de la récupération parfois difficile de ces résultats par les sites cliniques, qui restent responsables de la documentation de ces données. Comme discuté précédemment, les visites par téléphone ont aussi rendu difficile la collection de certaines données, car les investigateurs devaient se reposer entièrement sur les patients, entraînant un risque d'omission ou de déformation de certaines données. À ces problèmes et comme indiqué dans la partie précédente, s'ajoute également le fait que les données ne sont pas contrôlées aussi régulièrement qu'habituellement, si elles peuvent l'être ; or, pour les moniteurs comme pour les sites cliniques, plus les données sont anciennes, plus il est difficile de les vérifier et de les corriger si nécessaire.

2. Observance des traitements

La délivrance des traitements pour une plus longue durée met à risque le calcul d'observance. En effet, les patients doivent normalement rapporter à toutes leurs visites les boîtes/flacons avec les traitements restants ou vides afin qu'un calcul d'observance puisse être effectué (nombre de prises réelles / nombre de prises théoriques). Ces calculs sont alors utilisés lors des résultats de l'étude afin de corréler la prise du traitement à l'efficacité et la sécurité de celui-ci. En temps normal, on observe déjà qu'il est difficile pour les patients de penser à rapporter ces emballages, et par conséquent, s'ils sont amenés à ne pas fréquenter les sites cliniques pendant quelques mois, le risque de non-récupération de ces emballages est accru. Par ailleurs, si par exemple, il est défini qu'une boîte de comprimés contient le traitement pour un mois, les patients ne doivent prendre les comprimés de cette boîte que pendant le mois concerné, et passer à la boîte suivante pour le mois d'après, même si la boîte en question n'est pas finie. Ces données sont également prises en compte pour le calcul d'observance pour un mois donné. On observe que le fait de ne pas vider les boîtes/flacons est également souvent difficile pour les patients et par conséquent, le fait de ne pas avoir à les ramener pendant plusieurs mois va aggraver ce phénomène. Le calcul d'observance pour un mois donné sera donc plus compliqué ou moins favorable, impactant directement la validité scientifique des résultats de l'étude.

3. Comportement et état psychologique des patients

Comme on l'a vu précédemment, la pandémie a entraîné un certain nombre de retraits des patients des études. Or, chaque protocole définit un nombre de patients minimum afin de pouvoir prouver statistiquement ses résultats, ainsi que les conditions éventuelles de remplacement de patients. Par conséquent, un retrait d'un trop grand nombre de patients pourrait mener à des données non exploitables, moins probantes ou biaisées. Les résultats, positifs ou négatifs (par exemple objectifs d'essais non remplis), pourraient alors n'avoir aucune valeur scientifique (34).

De plus, il faut aussi considérer l'impact de la pandémie sur les patients dans les résultats. En effet, cette période faite de confinements, d'inquiétude ainsi que de restrictions n'a été facile pour personne. La pandémie et ses conséquences ont provoqué chez de nombreux patients des troubles psychologiques comme de l'anxiété, du stress post-traumatique ainsi que des dépressions. Ces troubles peuvent avoir un impact sur les résultats des essais : par exemple, dans les essais portant sur la guérison d'un cancer, on pourrait observer une rechute chez des patients particulièrement affectés par la pandémie, rechute qui ne serait pas forcément liée à

l'efficacité du traitement, ce qui introduit également un biais dans les résultats. Ce facteur affecte d'autant plus les essais dont les objectifs primaires portent sur la santé mentale et les troubles psychologiques, qui, en plus du biais sur les résultats, risquent également de voir leur population changer de profil et ne plus correspondre aux critères d'inclusion, mettant ainsi en péril la validité entière de l'essai (43).

4. Bilan

Les restrictions imposées par la pandémie, les nombreuses mesures prises pour maintenir les essais en cours ou l'interruption de ceux-ci ont et auront un impact sur les résultats finaux des essais. En effet, des données vont manquer, elles vont avoir été moins contrôlées, le nombre de patients suffisant calculé au début de l'étude ne sera pas toujours atteint, et des facteurs additionnels comme les défis liés au calcul d'observance ainsi que la santé mentale des patients vont aussi influencer sur les résultats de l'analyse statistique de l'étude, déjà potentiellement fortement impactés. Tout ceci pourrait compromettre la validité des résultats d'une étude donnée, notamment si le nombre de patients est faible (exemple des maladies orphelines), avec des impacts critiques pour le développement du médicament expérimental et le devenir du laboratoire pharmaceutique.

La crise sanitaire étant récente et encore en cours, les impacts concrets n'ont pas encore été constatés pour tous les essais, mais les chercheurs, les promoteurs et les autorités les prévoient déjà et réfléchissent à comment les prendre en compte dans les calculs statistiques finaux. Un document "*Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials*" (Points à considérer concernant les implications de la maladie à coronavirus (COVID-19) sur les aspects méthodologiques des essais cliniques en cours) (29) a déjà été publié par le *Biostatistics Working Party* de l'*EMA* en juin 2020, listant quelques recommandations pour les promoteurs. Parmi ces recommandations, on peut trouver :

- Prévoir comment les déviations systématiques au protocole seront documentées.
- Prioriser la collection des données essentielles à l'interprétation des résultats de l'essai et évaluer si des moyens alternatifs peuvent être mis en œuvre afin de les collecter.
- Évaluer les impacts de la COVID-19 en réalisant une évaluation des risques sur le recrutement, le retrait des patients des études, la capacité à collecter des données ainsi que la capacité à interpréter les données correctement. Selon les résultats de cette évaluation des risques, il est suggéré qu'il puisse être nécessaire de proposer des moyens de traiter les biais dus aux changements apportés à l'étude ou aux données

manquantes, d'ajuster le nombre de patients requis, de faire des recommandations quant à la sécurité des patients et la façon d'arrêter, d'interrompre et de reprendre l'essai ainsi que de faire des recommandations sur les mesures additionnelles à prendre lorsque l'essai se terminera après la pandémie afin de valider les résultats mesurés différemment de ce qui était prévu.

Après avoir étudié l'impact de la pandémie sur la valeur scientifique des essais cliniques, nous allons maintenant nous intéresser au risque pour la protection des données personnelles que l'adaptation des essais à la situation sanitaire a pu faire courir aux patients.

D. Protection des données

Certaines des mesures mises en place pour poursuivre les essais pendant la pandémie ont représenté un vrai défi pour les promoteurs en termes de respect des règles liées à la protection des données personnelles des patients comme prévu par le RGPD. En particulier, pour pallier les contraintes d'accès aux hôpitaux déjà longuement évoqués, les mesures suivantes ont été proposées par les différents guides nationaux et européens en alternative aux mesures habituelles : la livraison de médicaments expérimentaux au domicile des patients et la vérification des données sources à distance. Dans tous ces sujets, les données personnelles du patient - coordonnées et données de santé - sont davantage exposées, car elles doivent être transmises à des parties tierces, avec le risque d'être communiquées par erreur au promoteur ou à une tierce personne non autorisée, mais aussi d'être piratées du fait de l'utilisation de plateformes informatiques.

1. Vérification des données sources à distance

La question de l'autorisation de la vérification des données sources à distance a été celle qui a le plus évolué durant la pandémie. La vérification des données sources consiste à comparer le remplissage du cahier d'observation avec les données sources collectées pour chaque patient. Cette vérification n'est traditionnellement effectuée que sur le site clinique, car les données sources des patients sont des données directement identifiables et médicales, donc sensibles au sens du RGPD. Le contrôle des données à distance implique que les moniteurs d'étude aient accès aux données sources des patients sur leur propre ordinateur via une connexion à distance au serveur du site clinique et par conséquent, les données « sortent » de l'hôpital et sont à risque d'être consultées par de tierces personnes non autorisées.

Si dans sa version 2 de la "*Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*" (44), l'EMA proscrivait en toutes circonstances ce type de

vérification, elle a fini par l'autoriser dans sa version 3, seulement pendant la pandémie, et pour les essais respectant au moins une des conditions suivantes (*Figure 8*):



Figure 8: Liste des essais remplissant les conditions pour la mise en place du monitoring à distance (30)

Il est à la charge de l'investigateur de décider si la mise en place de la vérification de données sources à distance est pertinente pour les essais dont il est responsable (30).

Au moment de la publication de la version 2 du guide européen, le Royaume-Uni - qui ne faisait déjà plus partie de l'UE/EEE - autorisait explicitement la vérification de données sources à distance. Les pays de l'UE/EEE ne l'autorisaient généralement pas ; à l'exception de certains pays comme la Pologne qui n'avaient pas donné d'instructions pour chaque cas de figure, mais demandaient une justification pour chacune des adaptations mises en place pendant la crise sanitaire. Avec la publication de la version 3, un petit nombre de pays de l'UE/EEE ont autorisé la vérification de données sources à distance, comme l'Autriche, le Danemark, l'Italie, l'Espagne et l'Allemagne (21). Cependant, on peut remarquer que seulement une poignée des pays de l'UE l'ont autorisée sous conditions très strictes, et que beaucoup de pays, comme la France, ont renoncé à l'autoriser jusqu'à très récemment, car ils ne pouvaient garantir que les données des patients ne soient pas à risque.

2. Livraison des médicaments au domicile des patients

La possibilité de livrer les médicaments au domicile des patients, et de les administrer au domicile pour les produits injectables par exemple, a également posé question au regard de la protection des données personnelles. Il existe aussi un risque pour les patients en termes de protection de leurs données, car leurs coordonnées complètes doivent être communiquées à des parties tierces. En effet, il est proposé par le guide européen deux options :

- 1) Envoi direct du site clinique vers les patients, auquel cas le promoteur doit assurer les frais d'envoi ainsi que fournir une aide logistique si besoin, par exemple pour sélectionner un transporteur (30). Le Royaume-Uni fait partie des seuls pays qui ont autorisé l'envoi direct par le promoteur.
- 2) Si, en raison de la pandémie, le site clinique ne possède pas les ressources nécessaires pour gérer l'envoi des traitements, alors le promoteur peut, exceptionnellement, sous-traiter cette tâche à un distributeur indépendant qui agit au nom du promoteur. Cette mesure doit être mise en place en accord avec les lois nationales (30). Cette mesure est une option que davantage de pays ont envisagée comme la Belgique, la France ou l'Italie.

L'EMA a aussi émis des recommandations relatives aux contrats avec les sous-traitants et les sites cliniques, à la documentation nécessaire ainsi qu'aux procédures qui doivent être mises en place, en insistant sur l'information au patient ainsi que sur la protection de ses données. En effet, le promoteur ne doit jamais avoir accès aux données personnelles des participants d'un essai clinique et c'est en cela que la livraison des médicaments expérimentaux met en danger la protection des données des patients. Lorsque les sites peuvent organiser la livraison par eux-mêmes, il y a peu de risques que les données soient accessibles par le promoteur et c'est pour cela que certains pays n'ont autorisé que ce type de livraison, mais cela reste délicat à mettre en place au vu de la surcharge hospitalière provoquée par la pandémie. De ce fait, par exemple, à l'Hôpital Universitaire de Strasbourg, seulement 15 traitements ont été envoyés au domicile des patients (36). Cependant, si le promoteur est en charge de la livraison, il est impératif qu'il n'ait jamais accès aux données en faisant appel à un sous-traitant et en s'assurant que la communication entre les sites cliniques, les patients et ce sous-traitant n'implique pas le promoteur. Dans tous les cas, les participants doivent consentir explicitement à ce changement dans la délivrance de leurs médicaments, et notamment à la transmission de leurs données personnelles au transporteur choisi et/ou au sous-traitant contracté, ce qui ajoute des étapes de plus (consentement supplémentaire à rédiger et procédure de consentement à conduire) à un

processus déjà complexe pour les sites cliniques et les promoteurs (30). En conséquence, cette option, même si réalisable dans certains pays d'après les guides, n'a été mise en place que si aucune autre solution ne pouvait être trouvée, telle que fournir une quantité plus importante de médicaments aux patients (solution qui comporte aussi des risques comme vu précédemment, mais non liés à la protection des données personnelles).

3. Bilan

Dans les difficultés majeures qui se sont posées lors de la mise en place des mesures pour maintenir et adapter les essais cliniques durant la pandémie, on liste la protection des patients vis-à-vis de leur sécurité, mais aussi la protection de leurs données personnelles. Les règles usuelles dans le cadre des essais cliniques imposent que seul le site/investigateur ait accès à l'identité et aux coordonnées des patients, et que les données sources médicales des patients restent exclusivement sur site avec un accès limité à des personnes dûment autorisées. Ces règles ont été bousculées par les adaptations proposées telles que le *monitoring* à distance et la livraison des médicaments au domicile des patients, ce qui explique l'hésitation de certains pays à les autoriser, ou la volonté d'y adjoindre certaines conditions.

Après avoir exposé les impacts de la pandémie sur les essais et notamment sur leur conduite, la protection des patients, la valeur scientifique des études et la protection des données personnelles, nous allons discuter des contraintes réglementaires qui ont été rencontrées afin de mettre en place toutes les mesures déjà mentionnées.

E. Contraintes réglementaires

Comme tout changement apporté à un essai clinique, les changements mis en place par les promoteurs pendant la pandémie ont dû/ doivent être classifiés et (si nécessaire) soumis aux agences réglementaires et comités d'éthique en accord avec les règles en vigueur dans chacun des pays où l'essai clinique est conduit. Comme nous allons le voir, ces règles se sont avérées très différentes d'un pays à l'autre.

Afin d'illustrer les contraintes réglementaires auxquelles les promoteurs ont dû faire face durant la pandémie, un exemple concret de la gestion réglementaire d'un essai clinique international pédiatrique de phase III sera développé. Cet exemple s'appuiera sur la comparaison de la gestion réglementaire durant la pandémie dans 5 pays européens : la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni, la Pologne et l'Espagne.

1. Situation pour l'essai clinique étudié

L'essai clinique qui a été pris en exemple a dû faire face à des contraintes liées à l'impossibilité pour les patients (pédiatriques) d'accéder aux sites de recherche ; contraintes portant notamment sur trois points majeurs du protocole de recherche :

- Le candidat-médicament ne peut être auto-administré par les participants, car il est sous forme injectable. Il doit être administré par du personnel qualifié. Avant la pandémie, le protocole prévoyait déjà que certaines administrations précises pouvaient être faites au domicile du patient.
- Les visites de suivis sont très fréquentes (hebdomadaires) et certains examens respiratoires (spirométrie) n'ont pu être réalisés du fait d'un risque accru de transmission du virus.
- La maladie étant rare, les enfants doivent se déplacer dans des sites cliniques spécialisés souvent loin de leur domicile voir dans un autre pays, ce qui a particulièrement affecté leur participation durant les restrictions sanitaires.

Par conséquent, la collecte des données de sécurité et de certaines données d'efficacité, ainsi que la collecte du consentement des patients pour les changements mis en place durant la pandémie afin de maintenir l'essai, ont été impactées car de nombreuses visites de suivi n'ont pu être réalisées.

2. Ligne directrice européenne

De nombreux pays ont proposé leur propre *guideline* nationale avant la publication de la *guideline* européenne. La *guideline* européenne publiée ensuite s'est inspirée de ces *guidelines* nationales grâce à un travail collaboratif des États membres et a pour but de produire des recommandations harmonisées pour l'ensemble des pays de l'UE/EEE. Les pays membres ont été encouragés à implémenter cette *guideline* autant que possible via leur propre *guideline* nationale, s'ils en avaient une séparée (certains se contentant de renvoyer directement à la *guideline* européenne). Comme cela sera vu dans l'étude de cas qui va suivre, les pays ont souvent publié des compléments à cette *guideline* – parfois indispensables pour respecter les lois nationales - ou dans certains cas n'ont pas mis à jour leurs instructions à la suite de la publication européenne. À noter que ce document n'étant qu'une *guideline*, il n'est pas opposable/ contraignant et reste seulement un guide que les pays européens sont libres de suivre et d'adapter en accord avec leurs réglementations nationales.

La *guideline* européenne a pour objectifs la flexibilité et la simplification des procédures nécessaires au respect des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à l'essai ainsi que de l'intégrité des essais. Elle aborde les grands thèmes fortement impactés par l'épidémie comme la faisabilité de commencer de nouveaux essais, les changements à apporter aux essais en cours, les rapports de sécurité, l'évaluation des risques, les communications avec les autorités, les communications entre les promoteurs, les sites de recherches et les participants, les changements affectant le consentement éclairé, la distribution des médicaments expérimentaux, le *monitoring* de l'essai et les audits, ainsi que les déviations au protocole.

Les modifications principales apportées à l'essai étudié portent sur cinq grands domaines : distribution du médicament expérimental, *monitoring*, visites de suivi, données de sécurité et consentement. Voici un résumé des recommandations européennes sur la gestion de ces difficultés (*Tableau 5*) :

Tableau 5 : Recommandations de l'EMA quant à la gestion des essais cliniques durant la pandémie (30)

Modifications	Recommandations européennes
Distribution du ME	La <i>guideline</i> évoque la possibilité d'envoi des ME au domicile du patient directement du site ou en passant par un distributeur, mais l'administration au domicile du patient n'est pas mentionnée, il faudra se référer aux <i>guidelines</i> nationales pour ce changement.
Monitoring	La section sur le <i>monitoring</i> est celle qui a le plus évolué à travers les différentes mises à jour de cette <i>guideline</i> . En effet, avec la prolongation des confinements, les visites de <i>monitoring</i> qui avaient seulement été déplacées ont dû être annulées. Par conséquent, des solutions alternatives sont proposées par la <i>guideline</i> comme le <i>monitoring</i> centralisé, le <i>monitoring</i> par l'intermédiaire d'e-mails et de visioconférences, ou encore la vérification des données sources des patients à distance. Comme discuté précédemment, toutes ces alternatives ont fait l'objet de nombreuses discussions et d'acceptabilité divergente dans les États membres en raison des risques liés au respect du RGPD.
Visites de suivi	Il est conseillé quand cela est nécessaire et possible de faire des visites de suivis à distance en utilisant le téléphone ou la vidéo. Il est également envisagé l'annulation ou le report de ces visites pour s'assurer que seules les visites sur site nécessaires sont réalisées.
Données de sécurité	Il est attendu des promoteurs qu'ils continuent à rapporter les données de sécurité et que lorsqu'il n'est pas possible d'effectuer les visites de suivi, les données soient toujours collectées avec des moyens alternatifs.

Consentement

Les changements opérés dans le cadre de la pandémie ont pu donner lieu à la nécessité d'un reconsentement des patients pour qu'ils soient informés et puissent consentir aux moyens mis en place. Il est conseillé de faire un addendum temporaire au consentement pour ces mesures et de le faire signer en l'envoyant par courrier avec une explication de l'investigateur par téléphone.

Dans sa dernière version, la *guideline* fait mention de recommandations sur la façon de communiquer avec les autorités, notamment en précisant que la Directive européenne et ses définitions restent applicables quant à la façon de notifier les changements apportés à un essai clinique avec trois possibilités, comme exposé dans la première partie : les mesures urgentes de sécurité, les amendements substantiels et les amendements non substantiels.

En raison de la surcharge de travail des agences réglementaires entraînant des retards dans l'évaluation des dossiers et de l'urgence de la mise en place des mesures, de nombreux pays, mais pas tous, ont conseillé de soumettre les changements apportés en raison de la pandémie en tant que mesures urgentes de sécurité (MUS). Quelques exceptions sont à noter concernant notamment la vérification des données sources des patients à distance et la distribution par un sous-traitant des médicaments au domicile des patients pour lesquelles il est alors conseillé au niveau UE/EEE de soumettre une Modification Substantielle pour Autorisation (MSA) - ce qui peut encore une fois varier ensuite d'un pays à l'autre.

3. Requis réglementaires durant la pandémie par 5 pays européens

a) France

En France, l'ANSM a publié pour la première fois des instructions sur son site internet le 20 mars 2020 (37), couvrant les requis réglementaires à la fois pour l'ANSM et les Comités de Protection des Personnes (CPP). Ces instructions ont subi de nombreuses mises à jour, comme toutes les recommandations concernées durant la période de pandémie. Pour le cas ici présenté, voici les informations qui étaient disponibles au moment où les premiers changements apportés à l'étude ont été mis en place et communiqués en France (*Tableau 6*) :

Tableau 6: Recommandations de l'ANSM sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (37)

Modifications	Recommandations	Soumissions
Distribution du ME	<p>La délivrance au domicile des patients est autorisée en s'assurant qu'elle soit faite « 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 recherche » (37). Ce changement devait faire l'objet d'une MUS puis d'une MSA. Une précision qui a fait l'objet de la deuxième mise à jour de ces recommandations a été apportée : « 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. » (37)</p> <p>Pour l'essai en question, il était déjà prévu au protocole qu'à partir d'un certain nombre d'administrations, certains patients pouvaient bénéficier d'administrations du ME à domicile pour réduire les contraintes liées à leur participation à l'étude. Ces administrations à domicile sont réalisées par une société spécialisée sous-traitée par le promoteur via des infirmières dans chaque pays. Pendant le confinement, la même société a opéré pour les administrations à domicile non prévues par le protocole, excepté pour un site français où l'équipe médicale du site clinique s'est déplacée chez les patients afin d'administrer le ME. Cette distinction a dû être notifiée lors de la soumission de la MSA aux autorités.</p>	<p>MUS puis MSA pour la délivrance MSA pour l'administration</p>
Monitoring	<p>Il a été recommandé d'envisager un report des visites de monitoring avec possibilité d'un monitoring centralisé, mais il n'était cependant pas possible, en France, d'envoyer des copies de dossiers médicaux, mêmes pseudonymisés, à l'extérieur des sites cliniques. La vérification des données sources à distance n'a pas été une solution envisagée en France au moment des premiers confinements. En avril 2021, la CNIL a publié des recommandations sur le « CONTRÔLE QUALITÉ À DISTANCE DES ESSAIS CLINIQUES PENDANT LA CRISE SANITAIRE LIÉE A LA COVID-19 » (45), posant les conditions et procédure qu'il fallait respecter pour envisager cette option. La liste des essais qui peuvent en bénéficier est la même que celle décrite dans le</p>	<p>Pas de soumissions particulières lors des premiers confinements où il n'était pas autorisé de mettre en place de <i>monitoring</i> à distance. Depuis avril 2021, une MSA à l'ANSM est nécessaire pour la mettre en place.</p>

	guide européen. Ces mesures étaient transitoires et n'étaient pour l'instant applicables que jusqu'au 31 décembre 2021.	
Visites de suivi	Comme dans la <i>guideline</i> européenne, il est conseillé de faire usage de moyens alternatifs pour permettre des visites à distance en se concentrant sur les données de sécurité et les objectifs primaires de l'étude. Il est précisé que l'annulation d'une visite ne ferait pas l'objet d'un arrêt de l'étude pour le patient et ne serait pas considérée comme une déviation majeure au protocole et donc ne devrait pas être notifiée (mais devrait être documentée). La soumission d'une MUS puis d'une MSA est demandée.	MUS puis MSA
Données de sécurité	Il est demandé au promoteur de mettre en place des moyens alternatifs afin de continuer à récolter les données de sécurité. Les effets indésirables graves doivent continuer à être déclarés.	MUS puis MSA. L'ANSM et le CPP ont été informés que parmi les données minimales récupérées lors des visites de suivi, qu'elles soient réalisées au domicile ou à l'hôpital, les données de sécurité seraient récoltées.
Consentement	Pour tout changement apporté à l'essai, l'ANSM précise qu'il faut s'assurer que le patient soit informé et que son consentement soit documenté, particulièrement pour la délivrance/administration des médicaments au domicile.	MSA suite à la MUS. Des <i>addenda</i> au consentement ont été soumis au CPP afin d'informer les parents/tuteurs légaux des administrations à domicile additionnelles. Il était prévu que les <i>addenda</i> seraient transmis par e-mail aux parents/tuteurs légaux et qu'un entretien téléphonique conduit par l'investigateur serait réalisé afin d'en discuter avec eux. L'investigateur documentait alors le consentement oral du patient et de ses parents/tuteurs légaux.

La mise à jour des recommandations de l'ANSM ayant été faite en parallèle de la soumission, la décision a été prise de soumettre une MUS puis une MSA pour notifier l'ANSM ainsi que le CPP des mesures prises par le promoteur pendant la pandémie. Pour l'ANSM, il est nécessaire de soumettre un formulaire mis à disposition par l'ANSM (*Annexe 3*) pour la MUS tandis que pour le CPP, une lettre avec le détail des mesures est suffisante.

Pour la MSA, il est nécessaire de remplir le formulaire européen prévu à cet effet pour l'ANSM et pour le CPP (*Annexe 1*). À ce formulaire, il est nécessaire, pour la soumission à l'ANSM, de remplir et d'ajouter le « Courrier de demande d'autorisation de modification substantielle d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament » (*Annexe 4*).

Comme cela était recommandé par l'EMA, il a été mis en place un *addendum* au consentement pour que les patients puissent consentir aux administrations au domicile (supplémentaires) du médicament. Cet addendum au consentement n'a été transmis avec l'amendement qu'au CPP, l'ANSM n'évaluant pas les documents d'information destinés aux patients.

b) Royaume-Uni

Le Royaume-Uni fait partie des pays où les mesures prises durant la pandémie ont demandé le moins de soumissions. Il est à noter que bien que ne faisant plus partie de l'UE, le Royaume-Uni reste globalement assez proche des recommandations et de l'esprit UE pour lequel ils ont été très moteurs. En ce qui concerne les recommandations COVID-19, le Royaume-Uni impose globalement moins de soumissions que les autres pays. En effet, le *MHRA*, l'autorité compétente du Royaume-Uni, n'a pas mis en place de procédure particulière pour les mesures évoquées ici (*Tableau 7*) :

Tableau 7: Recommandations du MHRA sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (32)

Modifications	Recommandations	Soumissions
Distribution du ME	<p>Le <i>MHRA</i> considère qu'il est acceptable d'envoyer aux patients leur ME s'ils ne sont pas en capacité de l'obtenir autrement. Il n'est pas requis de soumettre un amendement substantiel pour ce changement. Cela s'applique pour les MEs envoyés par le site de recherche ou le promoteur.</p> <p>Les promoteurs doivent cependant effectuer une évaluation des risques et la documenter. Les patients doivent consentir oralement à fournir leurs données pour l'envoi et cela doit être documenté dans leur dossier. Il n'est pas fait mention dans le guide de l'administration au domicile du patient des ME.</p>	<p>Pas de soumissions expresses attendues par le <i>MHRA</i>, documentation uniquement.</p>
Monitoring	Le <i>MHRA</i> encourage la vérification des données à distance quand cela est approprié, mais recommande aux promoteurs d'étudier les capacités des sites de recherche à donner accès en toute sécurité aux données.	
Visites de suivi	Le <i>MHRA</i> considère que modifier le nombre et le type des visites de suivi ne constitue pas une violation du protocole durant la période de pandémie. Si les visites en présentiel sont remplacées par des appels aux patients tant que la situation sanitaire ne permet pas de faire autrement, cela n'est pas considéré comme un amendement substantiel par le <i>MHRA</i> .	
Données de sécurité	Comme en France, le <i>MHRA</i> recommande de mettre en place des moyens alternatifs afin de continuer la collecte des données de sécurité ainsi que leur déclaration si nécessaire. Aucune soumission n'est nécessaire tout comme pour la mise en place des visites de suivi par téléphone.	
Consentement	Le <i>MHRA</i> recommande de documenter le consentement verbal pour les changements apportés à l'essai. Aucun document supplémentaire de consentement n'est requis.	

Cependant, les mesures ont dû être transmises pour information via la soumission en ligne de l'*Amendment Tool* au *HRA* (Autorité de la recherche dans le domaine de la santé [*Health Research Authority*]) et envoyées directement aux sites de recherche pour information également. En effet, au Royaume-Uni, pour pouvoir effectuer un essai clinique, il faut obtenir l'autorisation du *MHRA*, mais il faut aussi :

- si au moins un des sites de recherche fait partie du réseau *National Health Service* (Système de la santé publique du Royaume-Uni [*NHS*]), que l'essai soit évalué par le *HRA* ;
- que l'essai soit revu par un *Research Ethics Committee* (Comité d'éthique de la Recherche [*REC*]) indépendant ;
- que les sites de recherche reçoivent également un dossier pour confirmer leur capacité et aptitude à conduire l'essai.

Le *HRA*, le *REC* concerné et les sites de recherche doivent également être notifiés des amendements substantiels pour les documents qu'ils ont la responsabilité d'évaluer. Cependant, pour les amendements non substantiels, seuls le *HRA* et les sites de recherche doivent être obligatoirement notifiés.

Une catégorisation de l'amendement (*Figure 9*) ainsi que la liste des autorités concernées par la revue sont obtenues lors du remplissage de l'*Amendment Tool* (mis en place depuis le 2 juin 2020) (*Annexe 5*).

Category:	This category includes any amendment to a research project that has:
A	Implications for, or affects, <u>all</u> participating NHS/HSC organisations hosting the research project.
B	Implications for, or affects, <u>specific</u> participating NHS/HSC organisations hosting the research project.
C	No implications that require management or oversight by the participating NHS/HSC organisations hosting the research project. However the amendment should still be provided for information. <i>Note - Updated Investigator Brochure (IB; Clinical Trials of Investigational Medicinal Products (CTIMPs) only):</i> Where the IB update, annual or otherwise, constitutes a non-substantial amendment for REC and MHRA and this is the only amendment (e.g. the update to IB does not give rise to updated pharmacy manual or protocol) the updated IB should not be submitted for categorisation. These amendments will always be category C and they will not be assessed by NHS/HSC if submitted. The IB should be provided to each participating NHS/HSC organisation.

Figure 9 : Catégorisation des amendements au Royaume-Uni (46)

Il existe trois catégories d'amendements au Royaume-Uni :

- la catégorie A qui concerne les amendements qui ont des implications pour ou affectent tous les sites de recherches *NHS* participant à l'étude ;
- la catégorie B qui concerne les amendements qui n'ont d'implications pour ou n'affectent que certains sites *NHS* spécifiques ;
- et la catégorie C où l'amendement n'a pas d'implications particulières pour les sites de recherche, mais doit être transmis pour information.

En fonction de la catégorisation, les informations concernant l'amendement sont soumises selon des modalités adaptées à chaque catégorie fournie par le *HRA* (*Annexe 6*) à une liste de diffusion spécifique à chaque site afin de les informer. Pour les mesures prises ici, voici les recommandations du *HRA* (*Tableau 8*) :

Tableau 8: Recommandations du *HRA* sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (47)

Modifications	Recommandations	Soumissions
Distribution du ME	Le <i>HRA</i> considère, tout comme le <i>MHRA</i> , qu'un changement temporaire dans la distribution du ME ou l'administration au domicile du patient n'est pas un amendement substantiel. Le patient doit consentir oralement à fournir les données nécessaires et le promoteur doit évaluer les risques quant au transport et à la conservation des ME en question.	Ces mesures sont considérées comme des amendements non substantiels de catégorie C ne requérant pas d'autorisation du <i>HRA</i> ou du <i>REC</i> .
Monitoring	Changer de <i>monitoring</i> sur site à <i>monitoring</i> à distance ne nécessite pas d'amendement substantiel si les recommandations du <i>MHRA</i> sur l'accès aux données sont respectées et que le consentement ne mentionne pas spécifiquement que la vérification des données doit se faire exclusivement sur site.	Soumission de l' <i>Amendment Tool online</i> dûment complété comme recommandé par le <i>HRA</i> et envoi des mesures directement aux sites pour une implémentation à une date définie par le promoteur.
Visites de suivi	Le <i>HRA</i> considère que si les changements sont mis en place pour éviter les risques d'exposition (comme remplacer une visite sur site par une visite par téléphone), cela ne nécessite pas d'amendement substantiel.	Pour cet essai, un <i>addendum</i> au consentement a été fourni à chaque site pour permettre aux patients pour lesquels c'était possible, de consentir à l'administration à domicile du médicament.
Données de sécurité	Tout comme pour la France, les données de sécurité doivent continuer à être collectées par des moyens alternatifs si nécessaire. Comme pour les visites de suivi, ces moyens alternatifs mis en place pour éviter les risques d'exposition ne nécessitent pas d'amendement substantiel.	
Consentement	Le <i>HRA</i> recommande de trouver des moyens alternatifs si la signature physique par le patient n'est pas possible. Parmi ces moyens, le consentement électronique ou le consentement verbal avec témoins sont proposés. L'utilisation de ces moyens alternatifs ne nécessite pas de soumission d'amendement substantiel. Aucun document	

additionnel pour les adaptations dues à la COVID-19 n'est requis.

Il est à noter que le *MHRA* est la seule autorité européenne à avoir explicitement recommandé l'évaluation par les promoteurs des impacts de la vaccination contre la COVID-19 sur les essais, les médicaments expérimentaux et les participants. Si l'évaluation fait ressortir des risques qui doivent être pris en compte (par exemple, pour les essais avec des immunosuppresseurs) alors un amendement substantiel doit être soumis au *MHRA* et au *REC* pour expliquer comment ces risques sont gérés/atténués. Dans ce cas, les patients doivent continuer à recevoir le vaccin, que le promoteur ait déjà soumis l'amendement ou non. Cependant, il doit être documenté dans les dossiers des patients que les patients ont été mis au courant des risques qu'ils encourent et des mesures mises en place pour les gérer. Si nécessaire, les patients peuvent évidemment se retirer de l'essai (ce qui est de toute façon autorisé à n'importe quel moment et pour n'importe quelle raison en accord avec les BPC).

c) Pologne

L'autorité compétente polonaise, *l'Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych* (*Office d'enregistrement des médicaments, des dispositifs médicaux et des produits biocides*, [URPL]) a choisi de gérer les mesures prises pendant la pandémie de façon plus générale (*Tableau 10*). Ces recommandations ont été publiées le 19 mars 2020 et n'ont pas évolué depuis :

Tableau 9: Recommandations de l'URPL sur la gestion des essais cliniques en cours pendant la COVID-19 (48)

Modifications	Recommandations	Soumissions
Distribution du ME	L'URPL a préconisé de notifier les changements, quels qu'ils soient, en utilisant des mesures urgentes de sécurité accompagnées d'une évaluation des risques.	MUS avec évaluation des risques à soumettre
Monitoring		
Visites de suivi		
Données de sécurité		
Consentement		

Des notifications pour mesures urgentes de sécurité, accompagnées d'un addendum au consentement, ont donc été transmises à l'*URPL* ainsi qu'au comité d'éthique central polonais. Contrairement à la France, il n'y a pas de formulaire particulier à transmettre pour les MUS qui sont donc notifiées par courrier libre.

d) Allemagne

L'Allemagne, comme évoqué en première partie, a la particularité d'avoir deux agences réglementaires nationales qui sont chacune responsable de types de produits médicaux différents : le *BfArM*, responsable des médicaments chimiques et des dispositifs médicaux, et le *PEI*, responsable des médicaments biologiques et de thérapie innovante et des vaccins. Pour l'essai que nous avons pris en exemple, le médicament est fabriqué chimiquement et l'agence en charge est donc le BfArM.

Le *BfArM* et le *PEI* ont publié des recommandations communes (*Supplementary recommendations to the document European Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*) (Recommandations supplémentaires au document "*European Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*")(49) qui, comme celles de l'ANSM, ont beaucoup évolué au fur et à mesure de la pandémie et de la mise à jour de la *guideline* européenne. Ces recommandations font partie des plus détaillées parmi celles publiées en UE/EEE jusqu'à atteindre un alignement presque complet avec la dernière version de la *guideline* européenne.

Il est à noter qu'en Allemagne, pour chaque soumission réglementaire liée à un essai clinique, il faut non seulement notifier l'autorité compétente et le comité d'éthique central allemand concerné, mais aussi les comités d'éthique locaux concernés (associés à chaque site clinique participant à l'étude). De plus, les états fédérés (*Länder*) doivent également être notifiés de la conduite de l'essai clinique sur leur territoire, des amendements substantiels approuvés et des MUS, entre autres.

Au moment de la soumission des changements pour l'étude en question, voici les recommandations qui étaient disponibles, en précisant que pour l'Allemagne, l'administration à domicile n'était pas prévue dans les mesures mises en place pour ce pays, car aucun des investigateurs n'avait choisi cette option pré-pandémie ; cette mesure n'est donc pas présente dans le tableau (*Tableau 10*) :

Tableau 10: Recommandations complémentaires au document européen du BfArM et du PEI (49)

Modifications	Recommandations	Soumissions
Visites de suivi	Il est possible et recommandé d'effectuer les visites à distance. Tout changement au protocole et aux procédures prévues dans celui-ci doit être notifié sous forme d'un amendement substantiel au <i>BfArM</i> ainsi qu'aux comités d'éthique concernés. Cet amendement substantiel doit s'accompagner d'un supplément au consentement ainsi que d'un amendement au protocole concernant ces changements.	MSA (<i>BfArM</i> , comité d'éthique central et comités d'éthiques locaux, puis <i>Länder</i>)
Monitoring	Il était conseillé au moment où les soumissions ont été faites de limiter le <i>monitoring</i> aux données essentielles et d'adapter le <i>monitoring</i> aux restrictions en le faisant par téléphone/vidéo. Les adaptations du plan de monitoring en raison de la pandémie ne devaient pas être transmises au <i>BfArM</i> ni aux comités d'éthique, car ce ne sont pas des documents qui sont habituellement revus. Elles devaient être résumées dans le rapport final de l'étude.	Pas de soumission nécessaire
Données de sécurité	Les données de sécurité doivent continuer à être collectées, utilisant des moyens alternatifs si nécessaire. Ces moyens alternatifs, tout comme les visites de suivi, doivent être soumis aux autorités par le biais d'un amendement au protocole ainsi que d'un <i>addendum</i> au consentement.	MSA (<i>BfArM</i> , comité d'éthique central et comités d'éthiques locaux, puis <i>Länder</i>)
Consentement	Le <i>BfArM</i> requiert la soumission d'un <i>addendum</i> au consentement au comité d'éthique pour tout changement dans les procédures de l'étude.	Un <i>addendum</i> au consentement n'a pas été soumis pour cette étude. En effet, tous les patients allemands sauf un ont pu continuer à aller au site clinique sans déviation au protocole. Pour le seul patient qui ne pouvait pas, le traitement a été suspendu et le site est resté en contact afin de récupérer les données de sécurité.

À la suite de la soumission de l'amendement substantiel concernant les visites de suivi, le *BfArM* et le *PEI* ont mis à jour leurs recommandations pour s'aligner presque complètement avec la nouvelle version de la *guideline* européenne. Par conséquent, le *BfArM* a reclassé cet amendement en MUS. Cette agence utilise le formulaire européen pour les amendements substantiels (*Annexe 1*) et n'utilise pas de formulaire particulier pour les MUS. Cette MUS a été ensuite notifiée aux états fédérés concernés, accompagnée d'une liste des mesures mises en place pour leur information.

À la suite de la soumission au *BfArM*, des questions ont été reçues des autorités demandant si l'étude était toujours conduite selon le protocole ; si ce n'était pas le cas, il était demandé de soumettre un amendement au protocole. Comme détaillé dans le tableau pour le consentement, il n'a finalement pas été nécessaire d'amender le protocole ou de soumettre un addendum au consentement en Allemagne, et le *BfArM* a été informé en conséquence.

L'alignement de la *guideline* allemande sur celle de l'*EMA* a aussi restreint la vérification de données sources à distance aux cas décrits par la *guideline* européenne et l'a soumise à autorisation par les autorités allemandes. Comme ils font entièrement référence à la *guideline* européenne, la dernière version de la *guideline* allemande ne contient que des notes additionnelles sur les conditions et les procédures à mettre en place si la vérification des données sources à distance est envisagée, ce qui n'est pas le cas pour l'essai étudié,

e) Espagne

Comme pour le Royaume-Uni, l'Espagne n'a pas été le pays qui a requis le plus de soumissions durant la pandémie. L'*AEMPS* a publié un guide sur leur site, qui a été mis à jour tout au long de la pandémie (50). Par la suite, dès le 29 juin 2020, ce guide a été incorporé aux « *Instrucciones de la AEMPS para la realización de ensayos clínicos en España* » (Instructions de l'*AEMPS* pour la réalisation des essais cliniques en Espagne, version en vigueur au moment de la publication de cette thèse : version 15 du 16 septembre 2021) (51). En Espagne, les essais sont soumis à autorisation par l'*AEMPS*, qui est l'autorité compétente, et un comité d'éthique unique, désigné au début de l'étude, appelé Comité d'éthique de la recherche sur les médicaments (*Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos* ; [*CEIm*]). Voici les recommandations qui étaient disponibles pour les contraintes que rencontrait l'étude (*Tableau 11*) :

Tableau 11: Mesures exceptionnelles applicables aux essais cliniques en Espagne pour gérer les problèmes découlant de l'urgence COVID-19 (51)

Modifications	Recommandations	Soumissions
Distribution du ME	Comme pour tous les autres pays étudiés, il est autorisé d'envoyer des traitements au domicile des patients. Si cela n'est pas possible, il peut être considéré de suspendre l'essai du fait d'un manque d'approvisionnement en ME. Dans ce cas, il est demandé aux promoteurs de s'assurer que les patients ont accès à des traitements alternatifs. Pour ce cas-ci, un rapport <i>ad hoc</i> doit être fourni à l' <i>AEMPS</i> et au <i>CEIm</i> . L'administration au domicile du patient n'est pas évoquée.	L'envoi des ME au domicile des patients n'est pas un amendement substantiel, mais doit être notifié sous forme de MUS. Cette MUS ne doit pas obligatoirement être soumise dans les 15 jours de la mise en place de la mesure comme la réglementation habituelle le veut.
Monitoring	Il est recommandé aux promoteurs de mettre à jour leur plan de monitoring pour les mois à venir en priorisant le <i>monitoring</i> centralisé et le <i>monitoring</i> à distance. Le <i>monitoring</i> à distance est préconisé dans les cas décrits par le guide européen. Dans tous les cas, le changement de monitoring n'est pas soumis à autorisation par l' <i>AEMPS</i> ou le <i>CEIm</i> ni au consentement explicite des patients. Il faut adapter le plan de <i>monitoring</i> en conséquence, avoir l'accord du médecin-investigateur du site et documenter l'autorisation du délégué à la protection des données du promoteur et du site. Ces documents doivent pouvoir être communiqués si l' <i>AEMPS</i> en fait la demande.	Pas d'autorisations nécessaires, mais un rapport avec toutes les mesures exceptionnelles mises en place, accompagné d'une évaluation des risques et de sa justification, doit être transmis à l' <i>AEMPS</i> et le <i>CEIm</i> dans les quatre mois suivants la date à laquelle il sera considéré que la crise sanitaire est terminée. Cette date avait été (initialement) fixée au 21 juin 2020.
Visites de suivi	Il est recommandé par l' <i>AEMPS</i> de considérer de remplacer les visites sur site par des suivis par téléphone. Si des visites doivent être repoussées, cela n'est pas considéré comme des violations graves du protocole excepté si cela a porté atteinte à la sécurité du patient. Ce changement n'est pas considéré comme un amendement substantiel par l' <i>AEMPS</i> ou le <i>CEIm</i> .	
Données de sécurité	Les données de sécurité doivent continuer à être collectées, par des moyens alternatifs si nécessaire. Cela ne nécessite pas d'amendement substantiel.	Pas de soumission nécessaire
Consentement	L' <i>AEMPS</i> recommande, pour les essais en cours, de trouver des moyens alternatifs afin de pouvoir faire consentir les patients, comme l'envoi par courrier des consentements suivi d'un entretien avec le médecin-investigateur ou la documentation du consentement oral des patients. Aucun document additionnel au consentement n'est requis pour les changements apportés à l'essai.	

Pour les décisions qui ont été prises pour l'essai en question, un rapport *ad hoc* a d'abord dû être envoyé pour notifier l'*AEMPS* et le *CEIm* que certains patients n'avaient plus accès au ME et devaient temporairement interrompre leurs visites et recevoir les traitements recommandés usuellement dans l'indication (indication pour laquelle il n'y a pas de médicament autorisé pour la mutation génétique des patients inclus dans l'essai, seulement des thérapies de soutien). Comme demandé, après le 21 juin 2020, un rapport a également été envoyé détaillant toutes les mesures prises. Après la première soumission du rapport, les instructions ont été mises à jour pour préciser que du fait du prolongement de la situation sanitaire, un rapport doit être envoyé tous les quatre mois, que les mesures aient été modifiées ou non après le 21 juin 2020. Un *template* a été fourni par l'*AEMPS* (*Annexe 7*). Depuis septembre 2021, il n'est plus obligatoire de continuer à envoyer des rapports si des mesures n'ont pas été modifiées ou ajoutées depuis le 21 juin 2021.

L'Espagne a été l'un des seuls pays en Europe à demander un rapport de façon régulière plutôt que de multiples soumissions. Un autre exemple est la Belgique.

4. Retour à la normale

Certains pays ont par ailleurs demandé des notifications supplémentaires pour signifier le "retour à la normale" c'est-à-dire l'annulation des modifications mises en place durant la première vague de la pandémie. Pour les pays présentés ici, seule la France est concernée. En effet, l'ANSM et le CPP doivent recevoir une Modification Substantielle pour Information (MSI) lorsque le promoteur recommence à conduire l'essai en accord avec la dernière version approuvée du protocole. Pour la réactivation des mesures prises en cas de reconfinement/dégradation de la situation sanitaire, une MSI est également demandée en France.

À noter que la majorité des pays demandent à recevoir une MSA si le protocole est modifié de façon définitive pour incorporer les mesures prises durant la pandémie.

5. Bilan

Comme on peut le voir avec l'exemple pris dans cette section, la pandémie a eu un impact réglementaire significatif sur les essais cliniques et la gestion réglementaire a été très différente d'un pays à l'autre. De nombreuses soumissions réglementaires ont dû être réalisées pour informer les parties prenantes de tous les changements apportés à la conduite des essais, avec des contraintes réglementaires qui se poursuivent plusieurs années après le début de la pandémie. Bien qu'une initiative d'harmonisation ait été amorcée avec la *guideline* européenne, elle n'a pas eu suffisamment d'effet : d'une part, certains pays membres avaient déjà publié leur

propre *guidance* nationale avant même la publication de la première version de l'Europe le 20 mars, et d'autre part, l'interprétation et l'adoption des recommandations européennes après publication est restée divergente. Certains pays comme l'Allemagne ont totalement adopté la dernière version des recommandations européennes ; d'autres pays comme la France et l'Espagne ont conservé et mis à jour leur propre *guideline* tout au long des mises à jour européennes en apportant des compléments par rapport aux instructions de l'Europe ; enfin, d'autres pays comme le Royaume-Uni (entretemps sorti de l'UE) ou la Pologne ont gardé leur propre *guideline* adaptée à leurs lois nationales tout du long. De plus, du fait de la priorité donnée aux essais contre la COVID-19 ainsi que du personnel présent réduit, les autorités ont eu plus de difficultés à faire face aux nombreux amendements durant la pandémie. Par conséquent, les délais de revue des amendements ou autres dossiers déposés ont pu être très étendus.

Les contraintes réglementaires de chaque pays, apportant leur lot de complexité en temps normal pour mettre en place et maintenir un essai clinique, ont été accentuées en temps de pandémie et ont donc exigé une veille réglementaire d'autant plus rigoureuse. En effet, chaque pays a mis à jour ses propres recommandations au fur et à mesure de la pandémie, avec des modifications plus ou moins apparentes, des recommandations plus ou moins précises selon les pays et parfois seulement dans la langue nationale, rendant la veille réglementaire très compliquée à réaliser. Les contraintes ont non seulement été compliquées à gérer au niveau purement réglementaire, mais aussi au niveau opérationnel. En effet, comme on a pu le voir, les mesures qui peuvent ou doivent être mises en place requièrent souvent l'avis des médecins-investigateurs, mais aussi la disponibilité du site. Or, avec la surcharge hospitalière, les sites étaient peu disponibles et la communication compliquée. Il a donc été difficile pour les promoteurs et leurs prestataires de connaître la situation dans les hôpitaux et de savoir quelles mesures mettre en place et par conséquent, de savoir ce qu'ils étaient censés soumettre ou notifier aux autorités. Enfin, une mesure autorisée par la *guideline* européenne ou nationale ne suffisait pas à assurer une implémentation. On peut citer notamment l'exemple du *monitoring* à distance, qui bien qu'il ait pu être autorisé au niveau national, pouvait être refusé par les sites cliniques si le délégué à la protection des données du site clinique considérait le risque pour les données des patients trop grand en raison d'un système d'accès non adapté.

En résumé, la partie réglementaire ne pouvait avancer sans la partie opérationnelle, et si l'on ajoute à cela les recommandations changeantes et parfois floues des différents pays, cela a rendu le maintien et l'adaptation des essais particulièrement difficiles lors de cette crise sanitaire.

IV. Solution et opportunités

Après avoir discuté des défis rencontrés durant la pandémie, nous allons présenter les différentes solutions qui s'offrent pour l'avenir des essais cliniques afin de mieux anticiper et gérer des situations similaires (d'une part parce que la pandémie est malheureusement toujours en cours, d'autre part parce que d'autres pandémies pourraient survenir à l'avenir), mais aussi de permettre un recrutement plus efficace, une conduite de l'essai plus facile, des coûts réduits et une lourdeur administrative allégée tout en s'assurant de la sécurité des patients et de l'intégrité des données.

A. Activités hors des sites cliniques

Cette partie s'attachera à présenter les différentes activités qui peuvent être effectuées hors des sites cliniques et qui permettraient de rendre les protocoles plus accessibles et moins coûteux sans compromettre la sécurité des patients ni l'intégrité des données. Parmi ces activités, on retrouve le consentement, les visites de suivi ainsi que la vérification des données.

Ces solutions font l'objet de plus en plus de discussions, mais ne pourront être réellement appliquées sans l'aval des autorités compétentes et des comités d'éthique, ce qui nécessite la publication de *guidelines* au minimum, voire la modification de lois nationales. Elles prendront donc du temps à être appliquées de manière générale. Les promoteurs peuvent en attendant, au cas par cas, inclure ces procédures alternatives dans leur protocole et les faire revoir lors du dépôt de la demande d'autorisation d'essai clinique, dans l'hypothèse où cela n'enfreindrait pas la loi nationale en vigueur.

1. *Consentement*

Comme on a pu le voir dans la précédente partie, durant la pandémie, faire signer le formulaire de consentement éclairé au patient a été particulièrement contraignant, car ceci requiert la présence physique du patient sur site. C'est la raison pour laquelle de nombreuses discussions sur des procédures de consentement à distance - soit par courrier, soit électronique - ont eu lieu du fait de leurs avantages en temps de pandémie, mais aussi de manière générale.

L'avantage principal avancé par les promoteurs est l'amélioration du recrutement dans les essais cliniques, en atteignant une plus grande population (par exemple, résidant loin des lieux de recherche) et en incitant plus de patients à participer (du fait de contraintes moindres). Le recrutement étant l'un des points les plus problématiques pour les essais cliniques aujourd'hui, cela pourrait faciliter la conduite des essais cliniques.

a) Procédure de consentement à distance

Comme on a pu le voir précédemment, durant la pandémie, les autorités ont pu autoriser l'envoi par courrier des consentements pour les patients ne pouvant se déplacer. On peut citer en exemple un essai où certaines visites étaient déjà prévues d'être conduites par téléphone, car c'était un essai de suivi au long cours (sans administration de médicament) faisant suite à un essai avec le médicament expérimental. Par conséquent, la plupart des données qui devaient être collectées étaient des données de sécurité qui pouvaient être collectées à distance. Pour cet essai, pendant la pandémie, le comité d'éthique a autorisé la procédure de consentement à distance – envoi du consentement par courrier - dès l'inclusion du patient, qui était déjà connu avec sa participation à l'étude précédente, à condition que la procédure leur soit notifiée. Cette procédure a été écrite en faisant participer l'investigateur et le promoteur. L'avis favorable du comité d'éthique pour cette procédure de consentement à distance a permis l'inclusion des patients dans l'étude dans les temps impartis, sans déviation au protocole, et en garantissant le suivi des patients pour leur sécurité.

C'est une pratique qui pourrait se démocratiser et se poursuivre même après la pandémie, notamment pour les reconsentements suite à des amendements, mais aussi pour les inclusions initiales, notamment lorsque le screening repose sur l'historique médical des patients déjà obtenu par les sites cliniques et ne nécessite pas de tests sur place, comme vu dans l'exemple ci-dessus.

La rédaction et la mise en place d'une telle procédure (y compris la charge logistique de l'envoi des courriers) sont cependant chronophages pour les sites cliniques, ce qui les rend difficilement réalisables en temps de surcharge hospitalière.

b) Consentement électronique

Le consentement électronique est une procédure de consentement conduite à distance via des moyens informatiques, comme des échanges par e-mail ou l'utilisation d'une plateforme électronique.

L'utilisation d'une plateforme électronique présente des avantages supplémentaires, parmi lesquels on peut citer :

- Le fait de ne pas oublier de discuter de certains points importants et de documenter cette discussion à l'aide de cases à cocher ;
- La configuration d'alertes permettant de ne pas oublier des étapes comme les initiales sur toutes les pages, diminuant ainsi le nombre de consentements non conformes ;

- Une accessibilité facilitée à tout moment, renforçant l'obligation des investigateurs de laisser un temps suffisant aux patients pour comprendre et réfléchir ;
- Le développement d'outils comme des vidéos ou des schémas interactifs, facilitant la compréhension des patients et pouvant être utilisés comme support par les investigateurs ;
- L'intégration de logiciels permettant une lecture pour les personnes ayant des handicaps visuels ou éprouvant des difficultés de lecture, diminuant la nécessité de la participation d'une tierce personne pour ces patients (52).

Cependant, il faudra prendre en compte certains éléments importants lors du développement de ces technologies, à appliquer également aux échanges par e-mail :

- Il faudra que les obligations imposées par le RGPD soient respectées, en ce qui concerne notamment la sécurité des données personnelles. Des procédures et des mesures de sécurité garantissant le respect du RGPD durant toutes les étapes du traitement des données personnelles devront donc être mises en place ;
- Il faudra aussi laisser le choix aux patients qui ne sont pas à l'aise avec la technologie, ou qui ne bénéficient pas d'une connexion internet, de bénéficier de la procédure classique de consentement par écrit sur site ;
- Ces logiciels devront être développés soit par les sites cliniques à qui cela va demander beaucoup de temps et d'argent, soit par les promoteurs qui devront les mettre en place dans les sites cliniques ainsi que s'assurer de la formation. Il serait dans ce deuxième cas utile que les mêmes logiciels soient utilisés par tous les promoteurs pour que les sites cliniques n'aient pas à se former sur trop de logiciels différents ;
- Ces logiciels devront faire l'objet d'une validation tout au long de leur utilisation. En effet, les systèmes électroniques utilisés par les promoteurs doivent être validés, c'est-à-dire que les promoteurs doivent « s'assurer et documenter que le ou les système(s) de traitement électronique des données sont conformes aux exigences établies par le promoteur en matière d'exhaustivité, d'exactitude, de fiabilité et de cohérence des intentions de performance prévue » (53).

Cette solution est assurément une pratique qui va se développer dans le futur des essais cliniques. Elle demandera un certain temps pour être mise au point, vérifier sa conformité au RGPD et prendre en compte les disparités nationales, car cela devra se faire en accord avec les lois nationales, ainsi qu'un temps d'adaptation autant pour les patients que pour les investigateurs, mais cela pourra faciliter le recrutement ainsi que la conduite des essais

cliniques. Par ailleurs, l'EMA est en train de développer un guide sur les « *Computerized systems and electronic data in clinical trials* » (systèmes informatisés et données électroniques dans les essais cliniques) (53) qui a pour but d'assister les acteurs des essais cliniques à se conformer aux requis et bonnes pratiques en vigueur, y compris aux BPC, tout en prenant en compte les évolutions technologiques. Ce guide pourra guider les promoteurs qui souhaiteraient mettre en place ce genre de solutions.

2. *Visites de suivi à distance*

L'une des principales contraintes pour les patients que la pandémie a mise en lumière a été la nécessité pour eux de devoir se rendre régulièrement sur les sites cliniques, malgré les restrictions et les risques encourus. En temps normal, c'est un point qui a déjà un impact négatif sur le recrutement et la rétention des patients dans un essai clinique, et par extension sur la capacité des patients à accéder à des thérapies innovantes. En effet, les protocoles imposent souvent des visites sur site très régulières, qui sont donc chronophages et peu compatibles avec une activité familiale et/ou professionnelle, même lorsque le patient habite à proximité du site. Lorsqu'en plus le patient habite loin, dans une autre ville ou même dans un autre pays (il arrive fréquemment que des patients doivent se rendre dans d'autres pays si l'essai n'est pas ouvert dans leur pays), la distance que les patients ont à parcourir afin de se rendre sur les sites cliniques est une contrainte d'autant plus importante.

La pandémie a montré qu'il était possible – pour certaines visites - de trouver des moyens alternatifs à des visites “physiques” tout en s'assurant de la sécurité des patients. Parmi ces moyens alternatifs, on peut noter l'émergence de la télémédecine et des téléconsultations couplées aux examens locaux, ainsi que l'administration des traitements au domicile des patients.

a) Télémédecine/Téléconsultation associées aux examens locaux

La télémédecine est définie comme “l'utilisation de technologies de télécommunication pour réaliser en temps réel des interactions dans le domaine de la santé à distance, qui seraient traditionnellement réalisées durant des visites physiques” (54). La télémédecine peut aller d'un simple appel téléphonique pour s'enquérir des effets indésirables lors d'un suivi post-traitement à une visite d'étude via une vidéoconférence nécessitant une connexion/mot de passe pour authentifier les participants (investigateur/patient). Dans ce dernier cas, on parle alors de téléconsultation (54).

Il est évident que tous les examens ne pourront pas être réalisés à distance. Les prises de sang et les radiographies, par exemple, doivent être effectuées en présentiel, mais ce sont des examens qui pourraient être réalisés dans des structures proches du domicile des patients (voire à domicile pour les examens simples comme les prises de sang). On a pu noter, lors de la pandémie, que la réalisation d'examens qui étaient normalement réservés aux sites cliniques a pu être déléguée à des laboratoires locaux si les patients ne pouvaient pas se déplacer au site clinique. C'est une pratique qui, associée à la télémédecine, pourrait se démocratiser afin de réduire les déplacements que les patients doivent effectuer pour leur participation. Il faudra bien sûr s'assurer de la certification de ces structures et de l'homogénéité des examens pour s'assurer de la validité scientifique des résultats obtenus pour tous les patients, mettre en place un moyen de transmettre les résultats aux sites cliniques ainsi que mettre en place un financement pour ces structures locales, tout comme en bénéficient les sites cliniques (55).

A contrario, certaines évaluations pourront être adaptées pour pouvoir être réalisées à distance. On pourra citer par exemple l'utilisation de la vidéoconférence pour le test de marche de 6 minutes, qui est un examen évaluant les capacités physiques fonctionnelles en mesurant la distance parcourue par le patient en 6 minutes de marche rapide (utilisé pour des pathologies comme la myopathie de Duchenne), ou encore les questionnaires de qualité de vie qui pourront être digitalisés afin que les patients puissent les remplir en ligne. Enfin, l'utilisation de dispositifs médicaux tels que des objets connectés pourrait compléter les téléconsultations afin de mesurer, par exemple, les signes vitaux des patients et alerter le médecin-investigateur en cas de problème (56).

Ces approches permettant la réduction des déplacements des patients auront un effet bénéfique non seulement sur le recrutement et la rétention des patients dans les études (en améliorant leur confort), mais aussi sur la diversité du recrutement des patients (57). En effet, il est estimé, par exemple, que moins de 5% des essais cliniques oncologiques recrutent de manière adéquate les minorités ethniques. Les visites de suivi à distance pourront donc permettre d'atteindre une plus grande population, mais aussi une population plus diverse (55), ce qui améliorera le développement des connaissances médicales et le traitement de toutes les communautés de patients. C'est ce type de mesure que l'on va retrouver dans les protocoles des essais cliniques décentralisés. Ce type d'essai sera abordé dans la prochaine section sur les designs d'essais cliniques.

b) Administration/livraison au domicile des patients

Comme on a pu le voir au plus fort de la pandémie, de nombreux pays, même si hésitants au début (principalement pour des raisons de protection des données personnelles), ont fini par autoriser la livraison de médicaments expérimentaux au domicile du patient. Pour les essais où l'auto-administration par les patients est possible (exemple : traitement oral), c'est une solution qui pourrait être envisagée dans de plus nombreux essais cliniques à l'avenir. En effet, cela pourrait également permettre de réduire le nombre de visites que doivent effectuer les patients. Les points suivants devront cependant faire l'objet de précautions particulières à documenter dans le protocole d'essai clinique :

- Calcul d'observance, traditionnellement effectué lorsque les patients rapportent leurs boîtes de traitement à chaque visite au site clinique : il serait envisageable de mettre en place une récupération des boîtes vides par le prestataire déposant les nouvelles boîtes de traitement ;
- Protection des données personnelles des patients : comme recommandé durant la pandémie, les livraisons devront être effectuées par une société tierce et le promoteur ne devra avoir accès à aucun moment au nom et aux coordonnées des patients ;
- Transport et livraison : ils devront respecter les bonnes conditions, notamment de température, en accord avec le dossier du médicament expérimental. Le suivi de la température pourrait nécessiter la livraison au patient d'un contenant spécifique (21) ;
- Autres mesures à mettre en place pour empêcher l'altération accidentelle ou l'ingestion accidentelle (par exemple par des enfants dans un cadre familial) du médicament.

Pour les médicaments qui ne peuvent pas être auto-administrés, comme les injectables, la possibilité de l'administration au domicile du patient par des infirmiers/infirmières a pu être proposée. Tout comme la livraison, c'est une solution qui peut être étendue et pérennisée hors pandémie. À noter que cette solution était déjà employée avant la pandémie dans certains cas particuliers pour améliorer le confort des patients, et faisait l'objet d'une autorisation au cas par cas par les autorités compétentes et comités d'éthique. En plus des éléments déjà évoqués ci-dessus, les points supplémentaires suivants devront faire l'objet de précautions particulières, également à documenter dans le protocole d'essai clinique :

- Difficultés logistiques : en plus des contraintes évoquées ci-dessus, le produit n'étant pas auto-administré, le circuit de logistique peut s'avérer plus compliqué et nécessiter la coordination entre le prestataire livrant le médicament et le prestataire l'administrant pour que le médicament ne se trouve jamais dans les mains seules du patient ;

- Risques potentiels pour les patients : les produits non auto-administrés peuvent engendrer plus d'effets secondaires, par exemple des réactions au site d'injection pour les injectables. Il faut atténuer ce risque en s'assurant d'un suivi par un médecin, au moins à distance, pendant la durée déterminée par le protocole, et de la proximité d'un hôpital/ service d'urgence si nécessaire. De plus, comme cela sera décrit ci-dessous, il faudra prendre en compte les lois nationales de certains pays qui imposent certaines conditions particulières pour le suivi ;
- Responsabilité et qualification : la sécurité des patients reste la responsabilité du médecin-investigateur. L'administration du médicament doit être effectuée par des professionnels de santé qualifiés comme à l'hôpital, avec la mise en place de contrats entre l'investigateur/institution et le prestataire impliqué définissant clairement les responsabilités.

Cette mesure ne peut pas être mise en place dans tous les pays de manière homogène, voire sans une modification préalable des lois nationales. Par exemple, la Grèce impose qu'un médecin soit présent lors de l'administration du médicament, ce qui est une contrainte majeure, et la loi belge n'autorise pas pour le moment la livraison de médicaments au domicile du patient (21). On s'attend donc à ce que cette opportunité d'amélioration soit mise en place de manière graduée en Europe.

3. Monitoring à distance

Comme discuté précédemment, le monitoring à distance et plus particulièrement la vérification des données à distance est l'un des points qui a fait l'objet de nombreuses discussions lors de la pandémie. Si c'était une pratique presque inexistante en Europe avant la pandémie et ses restrictions, particulièrement en raison des limitations imposées par le RGPD, c'est une solution qui est apparue comme étant acceptable dans certains cas et certaines conditions. Si elle n'a été autorisée que pour certains types d'essais et pas dans tous les pays ni dans tous les sites cliniques, elle a tout de même permis la mise en place et la surveillance de certains essais qui n'auraient jamais pu être ouverts sans son concours, notamment les essais contre la COVID-19. Cependant, ce type de mesure va demander un temps d'adaptation et au vu des risques quant à la protection des données, elle ne restera acceptable que dans certains cas particuliers comme une pandémie et seulement pour certains types d'essais et des données. En effet, pour qu'elle soit réalisable dans le respect du RGPD, il est nécessaire que l'environnement informatique des sites cliniques soit capable de la supporter. L'autorité compétente du Danemark a publié en

réponse aux premières restrictions imposées par la pandémie “*The Danish Medicines Agency’s guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products*” (Guide de l’Agence danoise des médicaments sur la mise en œuvre d’éléments décentralisés dans les essais cliniques avec des médicaments) (58) qui liste les points à considérer (Figure 10) :

Figure 10: Liste des points à considérer pour le monitoring à distance, incluant la vérification des données à distance par la Danish Medicine’s Agency (Agence Danoise du Médicament [DMA]) (58)

1. L’établissement d’un accès à distance doit être conforme aux principes de nécessité et de proportionnalité et doit toujours se faire de manière à protéger les droits de la personne. Cela doit également ne pas imposer de charge inutile au personnel du site clinique.
2. Le promoteur ne doit pas faire pression sur le médecin-investigateur pour qu’il établisse un accès à distance aux données sources.
3. Le médecin-investigateur doit toujours s’assurer qu’il peut répondre aux exigences réglementaires et à la législation nationale.
4. L’établissement d’un accès à distance aux données sources doit être décrit dans le protocole de l’essai et la preuve doit être disponible lors des inspections que le responsable des données du site clinique a obtenu l’approbation et qu’il a en outre mis en place des systèmes garantissant un accès restreint aux dossiers et données pertinentes des participants à l’essai sans compromettre la protection des données ou imposer des risques accrus à la sécurité informatique.
5. L’accès à distance aux données sources danoises ne peut se faire qu’à partir d’un lieu situé dans l’UE/EEE.
6. L’accès doit être établi dans des conditions sécurisées. Cela inclut une connexion sécurisée sur une machine protégée contre tout accès non autorisé. L’emplacement doit garantir que des personnes extérieures ne puissent pas surveiller le processus.
7. Le moniteur de l’étude doit être formé au processus.
8. Le médecin-investigateur et le responsable des données du site clinique doivent évaluer la nécessité pour les moniteurs de signer un accord de confidentialité écrit concernant leur accès à distance aux systèmes détenus et contrôlés par le site clinique.
9. L’accès doit être limité à la lecture seule. En outre, l’accès des moniteurs doit être restreint aux seuls participants aux essais.
10. Le système informatique doit disposer d’un journal des événements qui indique quand le moniteur a accédé à informations spécifiques. Le moniteur doit avoir un accès personnel au système et cet accès personnel doit être fourni avec une authentification à 2 facteurs.
11. Le système ne doit pas, dans la mesure du possible, permettre au moniteur de faire des copies locales. Le moniteur ne doit pas faire de copies d’écran ou stocker sur son ordinateur des données personnelles sur les participants à l’essai, qu’elles soient pseudonymisées ou non.
12. L’accès à distance des moniteurs ne doit être accordé qu’en cas de nécessité et doit être interrompu immédiatement lorsque le besoin d’accès à distance n’est plus nécessaire.

Comme on peut le voir dans les propositions faites par le Danemark, les points à considérer sont nombreux et vont demander la mise en place de systèmes informatiques qui permettent un accès restreint, personnel, limité dans le temps et traçable. De plus, il faudra sensibiliser le personnel du site à l’utilisation de ces systèmes. Si la mise en place de la vérification à distance des données apparaît comme étant un investissement considérable de temps et d’argent, mais aussi une prise de risque quant à la sécurité des données de patients et à la validité du processus de vérification, elle semble aussi être une nécessité dans certains cas comme la pandémie a pu le démontrer. En effet, au moment où les restrictions étaient les plus contraignantes, pour

certaines essais, la balance bénéfique/risque penchait plus du côté de la mise en place de la vérification des données à distance (bien qu'elle comporte un risque inhérent à l'accès à distance à des données personnelles directement identifiables) que de risquer la santé des patients en laissant des données non vérifiées pendant un laps de temps qui était difficile à estimer à ce moment de la pandémie et qui s'est avéré durer plusieurs mois.

De plus, bien que des situations comme la pandémie rendent obligatoire l'adaptation des pratiques de vérification des données, cet accès à distance aurait d'autres avantages considérables en temps normal, pour les sites cliniques comme pour les promoteurs. En effet, cela serait un gain de temps pour les sites cliniques qui pourraient dédier moins de personnel à ces tâches (une vérification à distance nécessitant moins de personnel qu'une visite sur site des moniteurs d'étude). Pour les moniteurs employés par les promoteurs, il est attendu que cela facilite leur organisation, car ils ont souvent plusieurs sites et études à gérer et perdent beaucoup de temps dans les transports. Enfin, quant aux promoteurs, cela permettrait une vérification de la qualité des données plus régulière, car elles seraient accessibles plus facilement, mais aussi une réduction des coûts, car le *monitoring* est l'un des premiers postes de dépense des essais cliniques (59).

4. Bilan

Le consentement à distance, l'administration des traitements au domicile des patients, les téléconsultations, les examens locaux, mais aussi la vérification des données à distance sont autant de mesures qui ont été remises à l'ordre du jour ou développées par nécessité lors de la pandémie, mais qui vont également avoir un impact sur les essais cliniques à l'avenir en accélérant les discussions et mises en place. Cependant, bien que les autorités les envisagent, le respect du RGPD reste la contrainte qui est citée par les comités d'éthique comme étant le frein pour la plupart de ces mesures. En conséquence, elles demanderont des adaptations afin de pouvoir être standardisées pour toutes les études, mais les avantages qu'elles apportent quant au recrutement, au financement, à la qualité, mais aussi à l'accessibilité des essais cliniques font de ces mesures un sujet d'avenir et les autorités, comme on a pu le voir, s'y préparent.

Après avoir parlé des activités qui pourraient être réalisées hors de sites cliniques, nous allons maintenant discuter de l'adaptation des protocoles afin de les rendre plus flexibles et ainsi intégrer, entre autres, les mesures qui viennent d'être exposées.

B. Design des essais

La pandémie et ses restrictions ont également mis en exergue plus que jamais la nécessité d'accélérer la modernisation des essais cliniques et de leur design pour permettre une plus grande flexibilité dans leur conduite. Actuellement, les essais cliniques tels qu'ils sont conçus sont longs, échouent parfois à fournir des résultats significatifs, positifs comme négatifs, et sont coûteux. Parmi les coûts, on retrouve, comme illustré ci-dessous et discuté précédemment, les principaux postes de dépense suivants : Activation des sites, *monitoring* sur site, recrutement des patients, frais de déplacement des patients, gestion des données et examens cliniques (Figure 11).

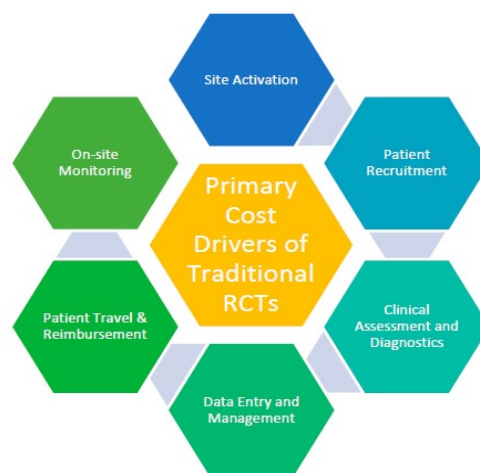


Figure 1. Primary cost drivers of traditional RCTs.

Figure 11: Principaux postes de dépense dans les essais cliniques randomisés et contrôlés (60)

Le développement des nouvelles technologies ouvre la voie à de nouveaux types d'essais qui pourraient mettre les patients au centre des protocoles afin d'avoir plus d'engagement de leur part et ainsi améliorer la participation et le recrutement, mais aussi diminuer les lourdeurs administratives, réduire les coûts et accélérer le développement sans sacrifier la qualité et l'intégrité des données (60). Par ailleurs, la pandémie a montré la nécessité de construire des designs d'essais flexibles et pragmatiques afin de pouvoir comparer et évaluer rapidement les bénéfices de plusieurs traitements pour répondre à une question de santé publique. En effet, de nombreux traitements déjà existants et autorisés pour d'autres indications ont été ou sont testés et comparés pour leur efficacité contre la COVID-19. Dans cette partie, on s'attachera à présenter les essais cliniques décentralisés ou virtuels, les essais cliniques pragmatiques ainsi que le « *risk-based monitoring* » (*monitoring* basé sur les risques).

1. Essais cliniques décentralisés

Les essais cliniques décentralisés ou essais cliniques virtuels se caractérisent par une moindre dépendance à l'égard des sites cliniques traditionnels. Ils s'appuient sur des outils « virtuels », tels que la télémédecine, les dispositifs médicaux connectés, les visites à domicile, et la livraison directe de médicaments et de matériel d'étude au domicile des patients. Comme illustré ci-dessous, dans un essai clinique entièrement décentralisé, le recrutement des sujets, la délivrance et l'administration des médicaments à l'étude, ainsi que l'acquisition de données se font sans contact physique entre l'équipe d'étude et le patient. Dans ce type d'essai, les visites d'étude sont réalisées par des structures proches du domicile du patient et les médicaments sont fournis directement au patient ou alors à une structure de soin locale (Figure 12).

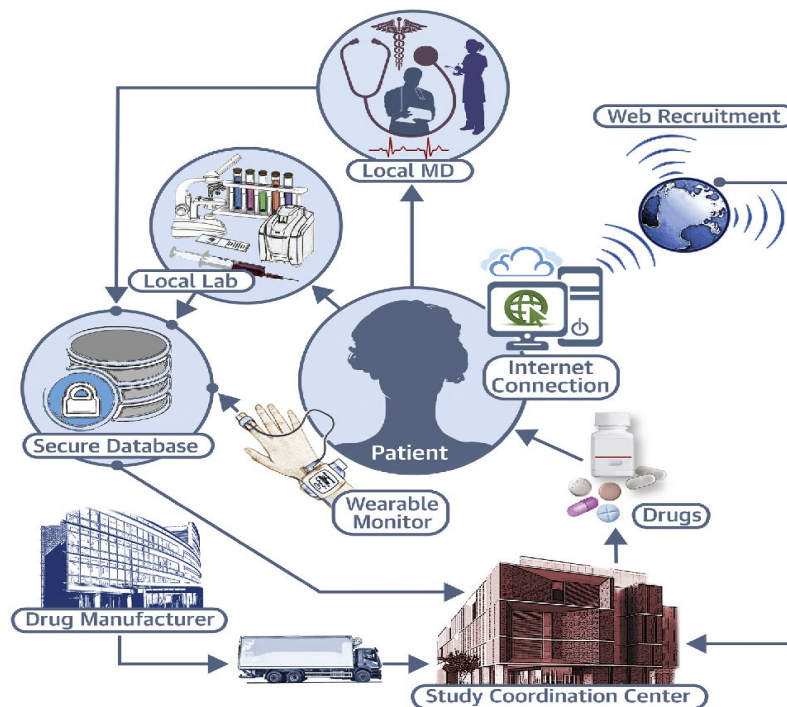


Figure 12: Illustration de la conduite d'un essai clinique décentralisé (61)

Tous les moyens qu'utilise un essai clinique virtuel ont été utilisés, en association à d'autres ou individuellement, afin de maintenir les études en cours au plus fort des restrictions de la pandémie, ce qui montre bien l'intérêt qu'auraient les essais cliniques à incorporer ce genre d'adaptations dans leur design. Aujourd'hui, la plupart des essais cliniques intègrent quelques éléments de décentralisation, mais de façon assez restreinte.

Les essais cliniques décentralisés pourraient comporter de nombreux avantages. En effet, ils permettraient non seulement d'améliorer le recrutement et d'avoir des populations plus représentatives comme mentionné précédemment, mais aussi d'améliorer la rétention des patients, car ils poseraient moins de difficultés logistiques aux patients comme les frais de

déplacement qui même s'ils sont remboursés, doivent être avancés par les patients, le temps perdu dans les transports, mais aussi les difficultés de déplacement que peuvent provoquer certaines maladies. L'accès plus aisé pour les patients et les médecins-investigateurs pourrait se traduire par des contacts plus fréquents avec le patient et ainsi un meilleur suivi de sécurité et une meilleure observance. Enfin, comme mentionné précédemment, les essais cliniques pourraient coûter moins cher avec moins de déplacements, mais aussi l'utilisation de technologies et par conséquent des équipes cliniques réduites (61). Comme le montre l'illustration ci-dessous comparant les essais cliniques « traditionnels » *versus* les essais cliniques virtuels, les essais virtuels impliquent bien moins d'acteurs différents que les essais « traditionnels » (Figure 13).

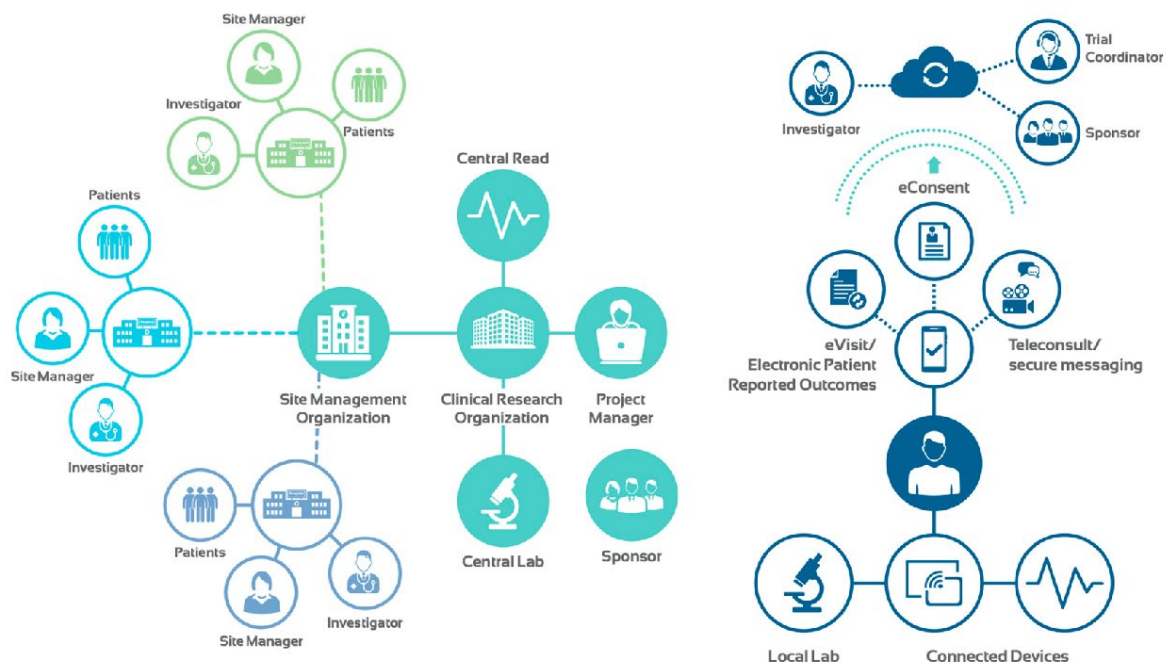


Figure 13 : Essais cliniques traditionnels versus Essais cliniques virtuels (60)

Cependant, ce type d'essai présente aussi des défis. En effet, dans un essai plus traditionnel, les médicaments sont envoyés aux sites cliniques qui s'occupent de les stocker, de gérer l'approvisionnement et la délivrance aux patients, alors qu'ici, s'ils doivent être envoyés directement aux patients via des structures tierces de stockage, ceci aura les mêmes conséquences que la livraison/l'administration au domicile détaillées précédemment et nécessitera en particulier de :

- S'assurer des conditions de transport vers la structure, mais aussi vers le patient ;
- S'assurer des conditions de conservation ;
- Mettre en place des mesures restreignant l'accès au lieu de stockage ;

- Mettre en place des moyens de détection d'altérations des médicaments ;
- Mettre en place un journal de doses pour les patients ;
- Mettre en place un moyen de communication entre le fabricant et le lieu de stockage pour ne pas avoir de rupture et envoyer le renouvellement du traitement à temps ;
- S'assurer que les lois des pays permettent ce genre de dispensation de médicaments (60).

De plus, comme mentionné précédemment, l'utilisation et la transmission de données personnelles via des technologies de communications comportent des risques quant à la sécurité de ces transmissions. L'utilisation de multiples structures de soins comporte aussi des risques, car il faudra s'assurer que toutes les données seront bien récupérées. En effet, on passera d'une seule source des données qu'est le site clinique à de multiples sources avec les laboratoires et structures de soins locales (61).

La discussion autour des essais cliniques virtuels a commencé bien avant la pandémie comme le montre l'essai virtuel *REMOTE* « *Research on Electronic Monitoring of Overactive bladder Treatment Experience* » (Recherche sur le suivi électronique de l'expérience du traitement de la vessie hyperactive) du laboratoire pharmaceutique Pfizer réalisé en 2011. Dans cette étude, aucune visite physique n'a été effectuée par les patients au site clinique, les investigateurs de l'étude ont réalisé le recrutement par internet, le screening a été réalisé à l'aide de questionnaires en ligne, les consentements signés à l'aide d'une plateforme électronique, le suivi a consisté en des journaux électroniques à remplir par des patients, et les médicaments expérimentaux ont été livrés au domicile des patients (62).

Il est évident qu'il ne sera pas possible, à l'heure actuelle, d'adapter tous les essais pour passer au tout virtuel que ce soit au niveau faisabilité pour les sites et les promoteurs qu'au niveau réglementaire, même si les autorités réglementaires comme l'*EMA* et la *FDA* s'y préparent en publiant des guides. Cependant, il est envisageable de concevoir des essais hybrides comportant des éléments des essais « traditionnels » et des éléments virtuels pour équilibrer les activités sur site et les activités virtuelles afin de diminuer le poids pour les patients et de réduire les coûts (60).

2. Essais pragmatiques

Historiquement, les essais cliniques ont été conçus comme des essais dits « explicatifs », c'est-à-dire qu'ils vont chercher à évaluer l'efficacité d'un traitement dans des conditions « idéales ». Les essais « pragmatiques », quant à eux, vont chercher à évaluer si le traitement est efficace dans les conditions usuelles de traitement (63). Les essais cliniques pragmatiques sont définis

comme des essais axés sur le patient et basés sur les résultats, qui examinent les avantages et les risques comparatifs des thérapies afin d'éclairer la prise de décision clinique (64). Les essais cliniques pragmatiques s'appuient sur les dossiers médicaux électroniques pour le screening et la randomisation ainsi que le consentement et incorporent les examens nécessaires au suivi de routine des patients (Tableau 12). De plus, l'utilisation de ces dossiers permet des analyses de sécurité et de réalisation des objectifs en cours d'étude plus aisées en utilisant des logiciels de traitement des données.

Tableau 12: Comparaison entre les essais explicatifs et les essais pragmatiques (63)

	Essais explicatifs (efficacité)	Essais pragmatiques (efficience)
Nature de la question posée	Le traitement est-il efficace dans des conditions d'utilisation idéales (de réponse prévisible au traitement, d'administration du traitement, d'observance, de suivi) ?	Le traitement est-il efficace dans les conditions usuelles d'utilisation ?
Critères d'éligibilité des malades	Très stricts, limités aux patients [<i>a priori</i>] bons répondeurs et [conformes en termes de prise du traitement]	Tous les malades atteints de la maladie en cause
Traitement/intervention	Administré par [du personnel formé à l'essai] et suivi rapproché pour la dose et les effets secondaires (standardisation)	Donné comme soin de routine
Intensité du suivi	Élevée, visites fréquentes	Habituelle, pas différente des soins de routine
[Observance] du malade	Étroitement évaluée, avec stratégies pour améliorer [l'observance]	Non différente des soins usuels
Adhésion des médecins au protocole de l'étude	Évaluée très précisément, avec [retour d'expérience] si adhésion incomplète	Non évaluée

Co-intervention	Le plus souvent interdite et au moins précisément définie et enregistrée	Autorisée ([recueil d'information])
------------------------	--------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------

La facilité de capture des données qu'amène ce type d'essai permet de mettre en place des designs d'études plus flexibles qui permettront, au cours de l'étude, d'adapter les examens, mais aussi le calcul de la taille d'échantillon ou de modifier les critères d'inclusion afin d'inclure une population de patients plus représentative. La réduction des coûts par patient permet d'inclure un plus grand nombre de patients afin d'avoir une population plus représentative et une force statistique plus élevée. De plus, une fois la structure pour ce type d'essai installée, elle peut être réutilisée pour d'autres études et ainsi accélérer la mise en place des essais.

Les conclusions amenées par ce type d'essai ne seront pas les mêmes que celles d'un essai clinique explicatif (*Tableau 13*). Si l'étude montre un bénéfice clairement supérieur :

- pour les essais explicatifs, la question de si le traitement serait efficace en conditions de routine restera,
- alors que pour un essai pragmatique, la réponse sera plus évidente, le bénéfice est vraiment supérieur.

Au contraire, si le bénéfice n'est pas clairement établi :

- pour un essai explicatif, le traitement sera abandonné,
- mais pour les essais pragmatiques, la question se posera de savoir si le traitement n'a pas été efficace, car il ne l'est pas ou parce que l'adhérence au traitement et les recommandations n'ont pas été suivies aussi strictement que pour un essai explicatif.

Tableau 13: Comparaison des conclusions amenées par des essais explicatifs par rapport aux essais pragmatiques (63)

Conclusions issues de cet essai		
	Bénéfice clairement supérieur au risque	Bénéfice clairement NON supérieur au risque
Essai explicatif	Ambigu : le traitement marche, mais les malades et les cliniciens seront-ils capables d'arriver au [même] succès dans les conditions de routine ?	Le traitement doit être abandonné dans cette indication
Essai pragmatique	Ce traitement doit être adopté et généralisé	Ambigu : le traitement est-il inefficace, car intrinsèquement inefficace ou parce que trop peu

	de malades ou de médecins suivent les recommandations et prennent leur traitement ?
--	-------------------------------------------------------------------------------------

Enfin, on peut citer plusieurs désavantages liés aux essais pragmatiques. Le type de collection des données utilisé s'appuie sur les dossiers médicaux électroniques et ainsi impose la standardisation de ces dossiers qui sont à l'heure actuelle très hétérogènes, souvent fragmentés, de format hybride (papier et électronique) et ainsi difficiles à interroger. La randomisation réalisée avec les dossiers électroniques rend ces essais plus sujets à la perte de l'aveugle si c'est un essai en aveugle. Il faut aussi noter que les autorités réglementaires émettent des réticences avec ce type de procédure, notamment au regard de l'automatisation des procédures de collection des données, d'analyse et de monitoring.

Si les essais explicatifs ne sont jamais totalement « explicatifs », car ils s'appuient sur l'observance des patients, et si les essais pragmatiques ne sont jamais totalement « pragmatiques », car ils ont tout de même des critères d'inclusion, ces deux catégories d'essais comportent des avantages et des inconvénients (63). Cependant, la pandémie a montré qu'il serait intéressant de rendre plus pragmatiques les essais afin d'avoir des résultats plus rapides démontrant une efficacité dans la routine, des essais plus flexibles avec des populations de patients plus grandes et plus hétérogènes et pouvant être réalisés hors des sites cliniques (64). Un exemple qui pourrait être cité est l'essai *RECOVERY* réalisé par le Royaume-Uni, un essai clinique multicentrique, adaptatif et pragmatique qui a généré des résultats rapides et fiables pour les traitements contre la COVID-19. Au moment de l'écriture de cette thèse, il y a plus de 191 hôpitaux participants avec plus de 460 000 patients randomisés. Il a permis de démontrer par exemple le manque d'efficacité de l'hydroxychloroquine ou les bénéfices de la dexaméthasone et du tocilizumab (65).

3. *Risk-based monitoring*

Le « *risk-based monitoring* » (*monitoring* basé sur les risques [*RBM*]) fait partie d'un concept plus large qu'est le « *risk-based quality management* » (gestion de la qualité basée sur les risques [*RBQM*]) définie en 2013 par l'*EMA* dans leur article « *Reflection paper on risk-based quality management in clinical trial* » (Document de réflexion sur la gestion de la qualité basée sur les risques dans les essais cliniques) (66). L'*EMA* définit alors le *RBM* comme étant « un processus systématique mis en place pour identifier, évaluer, contrôler, communiquer et examiner les risques associés à l'essai clinique pendant son cycle de vie ». C'est un *monitoring*

des essais cliniques qui utilise une approche plus stratégique et ciblée que le *monitoring* habituellement mis en place. Le type de *monitoring* le plus utilisé est celui qui impose d'aller à intervalles réguliers faire des visites dans tous les sites cliniques et faire une vérification à 100% des données et des documents. Le *RBM*, au contraire, rationalise et optimise la détection des erreurs, permettant ainsi de s'affranchir plus facilement de certaines ou de toutes les visites sur sites cliniques. Il se concentre sur les procédures des études qui seraient les plus à même d'affecter la sécurité des patients et la qualité des données afin que les médecins-investigateurs puissent gérer les risques plus rapidement et efficacement avant que la qualité de l'essai ne soit compromise (67). Par exemple, au lieu d'organiser des visites régulières pour tous les sites, les visites seraient ciblées sur les sites qui ont le plus de déviations ou qui rapportent le moins d'effets secondaires, les paramètres étant à définir selon le type d'étude.

L'EMA liste les points suivants (Figure 14) comme étant clés dans le *RBQM* et par extension le *RBM* :

1. Évaluation initiale transversale des risques - Implique plusieurs acteurs et identifie les risques critiques pour la qualité (données critiques et processus critiques) dans l'ensemble du cycle de vie de l'essai, ainsi que les stratégies d'atténuation qui permettront d'atteindre les objectifs de qualité.
2. Évaluation continue transversale des risques - un processus continu de révision et d'ajustement de l'évaluation initiale des risques et les mesures d'atténuation prévues au fur et à mesure de l'avancement de l'essai sur la base des données reçues et de tout nouveau développement à l'intérieur ou à l'extérieur de l'essai qui pourraient affecter la qualité.
3. *Quality Tolerance Limits* (Limites de tolérance de la qualité) - Limites prédéterminées pour des paramètres spécifiques de l'essai qui, lorsqu'elles sont atteintes, signalent qu'une évaluation plus approfondie est nécessaire pour déterminer si une action est justifiée.
4. *Key Risk Indicators* (KRI) (Indicateurs clés de risque) - Paramètres utilisés pour évaluer la performance du site, soit par rapport à d'autres sites ou soit par rapport à des valeurs établies.
5. *Centralized Monitoring* (*Monitoring* centralisé): vérification à distance de données électroniques agrégées, y compris l'analyse des données.
6. *Monitoring* hors site/à distance - Remplacement de tout ou partie des visites de *monitoring* sur site par des visites de *monitoring* à distance, lorsque la réglementation l'autorise. Lors du *monitoring* à distance, une vérification ciblée et/ou déclenchée des documents et des données est faite.
7. Réduction de la *Source Data Verification* (*SDV*) (Vérification des données sources) - Passage d'une *SDV* à 100 % à une vérification plus ciblée.
8. Réduction de la *Source Document Review* (*SDR*) (Vérifications des documents sources) - Passage de 100 % de *SDR* à une vérification plus ciblée.

Figure 14 : Liste des points clés du *RBQM* par l'EMA (64)

Si les trois premiers points, l'évaluation initiale transversale des risques, l'évaluation continue transversale des risques et les limites de tolérance de la qualité ciblent l'ensemble des activités d'un essai clinique, le reste des points, indicateurs clés de risque pour les sites, *monitoring* centralisé, *monitoring* hors site/à distance, *SDV* et *SDR* sont spécifiques au *monitoring*.

Le *RBM* n'est donc pas une notion récente et a montré de nombreux avantages comme une augmentation de la qualité et de la sécurité des essais tout en réduisant les coûts. Cependant, il existe encore des barrières à la mise en place de ce genre de *monitoring* : d'un côté les

limitations imposées par les autorités réglementaires des pays ; de l'autre les craintes des promoteurs de manquer des informations de sécurité critiques si la vérification des documents sources est réduite, ou de récolter des observations lors d'inspections qui pourraient mettre en lumière des déviations aux BPC, même si elles ne sont pas critiques pour la qualité de l'essai. Cette dernière crainte est liée au fait qu'au vu de l'implémentation limitée du *RBM*, très peu d'inspections ont été réalisées pour ce type de *monitoring* et par conséquent les promoteurs et les sites cliniques ne savent pas comment s'y préparer et les inspecteurs n'y sont pas encore forcément habitués (67). Cependant, le *RBM* est tout de même soutenu par de nombreuses autorités et a été largement conseillé par les agences durant la pandémie en raison des restrictions de déplacement rencontrées par les moniteurs d'étude.

On peut remarquer la mise en place limitée du *RBM* dans le graphique ci-dessous (Figure 15) qui représente les résultats d'une étude réalisée par l'*Association of Clinical Research Organizations* (Association des sociétés de recherche clinique) à laquelle ont répondu 7 entreprises et qui décrit le nombre d'essais cliniques en cours au 31 décembre 2019, qui implémentent les composants clés du *RBM* listés ci-dessus.

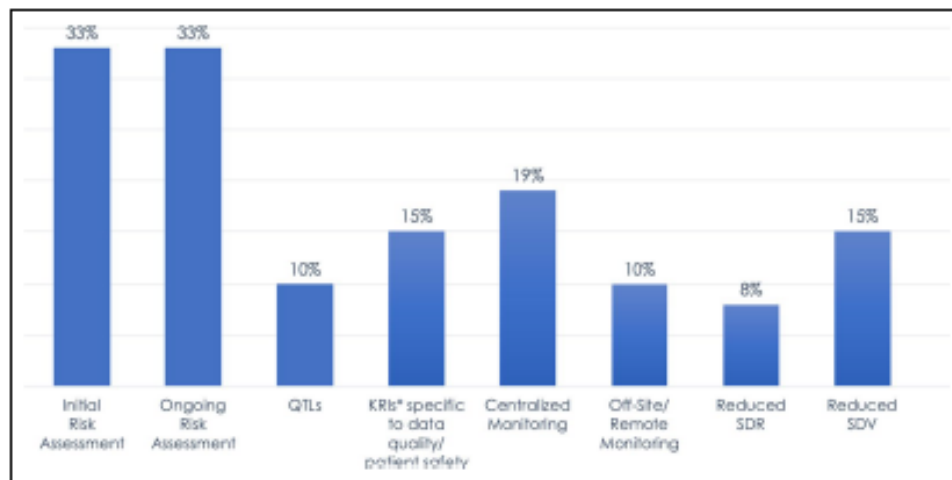


Figure 15: Pourcentage d'essais cliniques en cours au 31 décembre 2019 implémentant les composants clés du *RBM* (67)

Parmi les 6513 études concernées, 47 % intégraient au moins une composante alors que 53% étaient réalisées selon une gestion plus « traditionnelle ». On peut noter que l'évaluation initiale des risques et l'évaluation continue des risques sont celles qui sont les plus mises en place avec 33% chacune. On peut l'expliquer par le fait que ces deux évaluations ne s'appliquent pas seulement au *monitoring* mais à l'ensemble de l'essai et que si ces évaluations n'ont pas nécessairement à être soumises afin d'obtenir l'autorisation de conduire un essai, elles doivent être réalisées par les promoteurs et peuvent être demandées lors d'inspections. De plus, cette

évaluation des risques pour le *monitoring* est également demandée pour justifier le choix de la gestion du *monitoring* d'un essai. En effet, il est fait mention dans les BPC que « Le promoteur doit élaborer une approche systématique, hiérarchisée et fondée sur les risques pour le *monitoring* des essais cliniques. [...] Le promoteur peut choisir un *monitoring* sur site, une combinaison de *monitoring* sur site et de *monitoring* centralisé, ou, lorsque cela est justifié, un *monitoring* centralisé. Le promoteur doit documenter la justification de la stratégie de surveillance choisie (par exemple, dans le plan de *monitoring*). » (8). Il est à noter que l'ajout de l'approche basée sur les risques est actuellement l'objet de la troisième révision des BPC. Pour les autres composantes, elles vont de 8% pour la réduction de la *SDR* à 19% pour le *monitoring* centralisé, ce qui montre une implémentation limitée.

Des données additionnelles couvrant la période de janvier à juin 2020 ont par la suite été collectées afin d'évaluer l'impact de la pandémie sur la façon de gérer le *monitoring*. Les données de 3 sociétés de recherche clinique ont été collectées, représentant environ 1200 études. Cette analyse a montré une forte augmentation dans l'implémentation du *monitoring* à distance, passant de 20% en janvier 2020 à 93% en avril 2020, au plus fort de la pandémie lorsque la plupart de sites cliniques n'autorisaient plus la venue des moniteurs. À partir d'avril 2020, une baisse a été observée alors que les visites sur site reprenaient, mais le taux d'implémentation est resté beaucoup plus haut qu'avant la pandémie à 65 % (Figure 16). Aucune augmentation significative des déviations au protocole (hors celles provoquées par la pandémie) n'a été observée au cours des périodes où le *monitoring* à distance a été plus largement utilisé.

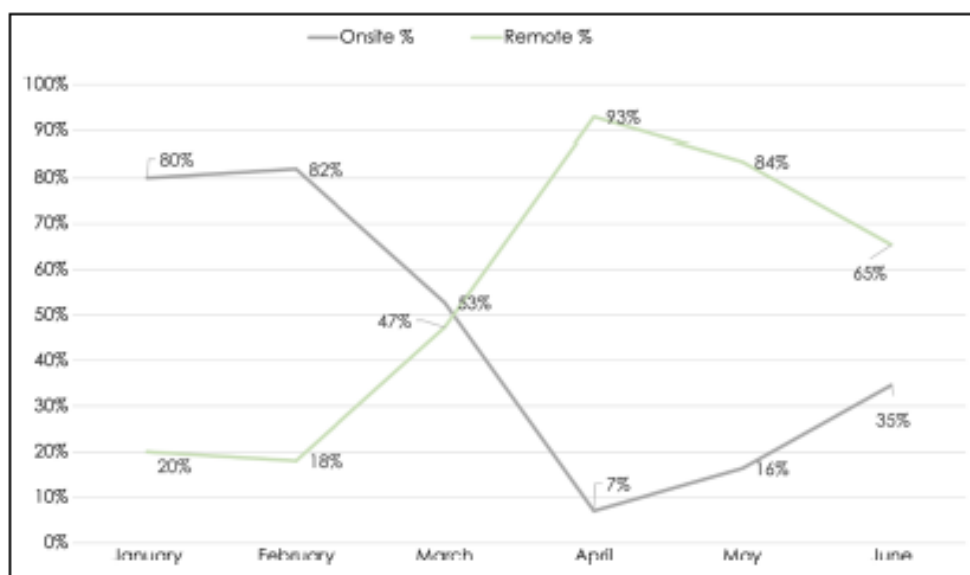


Figure 16: Évolution du pourcentage de visites de monitoring sur site par rapport aux visites à distance en janvier et juin

2020

L'implémentation forcée par la pandémie de l'une des composantes du *RBM* a pu montrer aux promoteurs comme aux autorités réglementaires l'utilité et la nécessité de ce type de gestion du *monitoring*. Si la vérification des données à distance reste compliquée en Europe avec le RGPD et tous les risques que cela implique pour les données, le *RBM* peut toujours être implémenté dans les protocoles avec une combinaison de *monitoring* centralisé et de *monitoring* sur site en rationalisant le nombre, la fréquence et le pourcentage de données vérifiées par rapport aux risques évalués.

4. Bilan

La pandémie met en exergue la nécessité de repenser les designs d'essais et de protocoles pour anticiper d'éventuelles restrictions et ainsi rendre la conduite des essais plus flexible, améliorer le recrutement qui reste un point difficile pour les essais aujourd'hui, rendre les essais plus accessibles, réduire la charge pour les patients, et réduire les coûts. Les essais cliniques virtuels, les essais cliniques pragmatiques ainsi que le *RBM* sont trois sujets qui ont été beaucoup discutés lors de la pandémie, car ils apparaissent comme étant de potentielles réponses aux difficultés rencontrées lors de la gestion des essais cliniques, durant la pandémie, mais aussi en dehors. Leur implémentation demandera un temps d'adaptation tant pour les promoteurs que pour les autorités réglementaires qui devront clairement définir leurs attentes. Comme pour toutes les mesures qui ont été mentionnées jusqu'ici, les adaptations devront se faire en accord avec les lois nationales, ce qui pourra mener à des disparités.

Après avoir discuté de la modernisation des designs d'essais cliniques, nous allons maintenant discuter des adaptations réglementaires qui permettraient de rendre plus aisés la mise en place et le maintien des essais cliniques.

C. Facilités réglementaires

Afin de pouvoir maintenir les essais cliniques déjà en cours, mais aussi débiter les essais cliniques pour les vaccins et les traitements contre la COVID-19, les autorités réglementaires ont mis en place un certain nombre de mesures afin de faciliter les procédures réglementaires lors de la pandémie. Les facilités réglementaires pour ces deux types d'essais cliniques vont être présentées dans cette partie.

1. Facilités réglementaires – essais cliniques hors traitement et prévention de la COVID-19

a) Digitalisation

Certaines autorités réglementaires ont mis en place des moyens électroniques pour la transmission des dossiers relatifs aux essais cliniques bien avant la pandémie ; on peut citer la plateforme de soumission des CPPs en France, la messagerie sécurisée *Eudralink* utilisée pour l'ANSM, ou le portail européen *Common European Submission Portal* (Portail européen commun de soumission [*CESP*]) utilisé pour diverses autorités compétentes comme le *BfArM*. Cependant, il existe encore plusieurs agences et de nombreux comités d'éthique qui requièrent des copies papiers et/ou des *Compact Discs-Read-Only Memory* (disques compacts à mémoire morte [*CD-ROMs*]) des dossiers de demande d'autorisation pour les essais cliniques, soit en parallèle d'une plateforme électronique comme l'Italie, soit exclusivement par courrier en exigeant parfois aussi des originaux, comme la Pologne ou certains comités d'éthique allemands. Il est évident que la pandémie pose des contraintes quant à la possibilité de réaliser les envois « physiques » pour les promoteurs ou de les recevoir pour les autorités. D'une part, avec le télétravail et les difficultés pour envoyer des courriers internationaux, l'envoi de dossiers de demande physiques lors des confinements les plus stricts a été particulièrement difficile à un moment où, comme cela a été présenté dans la précédente partie, de nombreuses soumissions étaient requises afin de maintenir les essais en cours. D'autre part, un dossier "physique" présente également un risque de contagion. C'est pour ces raisons que de nombreuses autorités, qui n'y étaient pas favorables précédemment, ont permis l'envoi des dossiers par e-mail ou via des liens sécurisés, mais ont aussi, pour certaines, accepté les signatures électroniques (68). Si certaines ont accepté de recevoir les dossiers seulement sous format électronique, d'autres ont cependant demandé à ce que les dossiers leur soient renvoyés en version papier une fois que la situation sanitaire le permettrait. Cette demande s'est particulièrement fait ressentir dans les pays de l'est de l'Europe qui, pour des raisons légales, ont besoin de recevoir des originaux de certains documents. Au final, très peu ont conservé leurs aménagements et ont demandé à recommencer à recevoir les dossiers physiques dès début 2021. On peut même citer l'exemple d'un comité d'éthique allemand qui avait mis à disposition une plateforme électronique en mars 2020, et a fermé celle-ci en juin 2020 (69). Une fois de plus, les lois et requis locaux restent prédominants.

De plus, on pourra noter que même si certaines entités ont autorisé temporairement la digitalisation, elles l'ont parfois fait en ne donnant accès à ces nouvelles plateformes électroniques qu'aux entités ayant, par exemple, des adresses bancaires locales comme en Pologne, ce qui favorise les demandeurs locaux et non des entités plus globales et qui a imposé une contrainte supplémentaire lors de la pandémie.

En résumé, cette digitalisation plus étendue a permis de faciliter la soumission des dossiers de demande en s'affranchissant d'une certaine lourdeur administrative. On peut espérer que cette digitalisation soit plus largement acceptée dans le futur. En tout état de cause, la CTR et sa plateforme électronique de soumission, le CTIS, l'imposent pour les États membres - du moins pour une partie du dossier.

b) Accélération de la revue

Comme discuté précédemment, de nombreuses soumissions ont été nécessaires afin de maintenir les essais cliniques en cours et de mettre en place les mesures nécessaires. Si les MUS permettent de mettre en place des mesures sans attendre l'autorisation des autorités, certaines autres mesures, pays-dépendantes, ont demandé des MSA qui nécessitent une approbation de la part des autorités comme la livraison au domicile des ME ou la vérification des données à distance. De plus, des MSA sont généralement requises à la suite des MUS. Afin de faciliter la mise en place de ces mesures, certaines autorités ont priorisé la revue de ces amendements liés à la pandémie comme l'autorité compétente du Danemark (70) ou de l'Allemagne (49). Par ailleurs, beaucoup ont créé des adresses e-mail spécifiques pour les questions liées à la COVID-19 afin de pouvoir les traiter en priorité.

Nous avons vu que les agences ont mis en place des aménagements afin de faciliter les soumissions des mesures pour maintenir les essais en cours. Elles ont cependant surtout priorisé et facilité les soumissions des essais contre la COVID-19 en raison du besoin sanitaire urgent, comme nous allons le voir dans la partie suivante.

2. Facilités réglementaires – essais cliniques pour le traitement et la prévention de la COVID-19

a) Procédures accélérées

Tout comme pour les essais en cours, les autorités ont permis la soumission digitalisée des dossiers de demande pour les essais COVID-19, des revues accélérées ainsi que la mise à disposition d'adresses e-mail dédiées pour les éventuelles questions qui seraient traitées en priorité. Certains ont simplement priorisé la revue de ces essais, mais beaucoup de pays ont mis

à disposition des « *accelerated pathways* » (procédures accélérées) spécifiquement pour ces essais comme l'autorité compétente du Danemark qui propose de traiter ces demandes sous trois jours (70) ou encore la Roumanie où l'autorité compétente et le comité d'éthique proposent de traiter les demandes en maximum 21 jours contre 60 jours habituellement (71) et 48 heures (72), respectivement, avec des soumissions entièrement électroniques. D'autres pays ont donné accès à des « *accelerated pathways* » ou à des procédures simplifiées déjà existantes, comme la Belgique qui met à disposition sa phase pilote mise en place pour se préparer à la CTR, qui permet d'avoir un seul point de contact national et une évaluation par un seul comité d'éthique (73).

Certains pays conditionnent les procédures accélérées aux essais prometteurs plutôt que de les appliquer à tous types d'essais. La France a mis en place un label « priorité nationale de recherche » qui, s'il est accordé, apporte de nombreux avantages avec une meilleure visibilité de l'essai pour le recrutement, des procédures accélérées et des aides pour le financement (Figure 17) :



Figure 17: Avantages du label "Priorité nationale de recherche" (74)

Ce label nécessite une soumission supplémentaire préalable au dossier de demande d'autorisation transmis à l'ANSM et au CPP.

D'autres pays ont mis en place des procédures d'urgence comme l'autorité compétente de la Grèce, celle de la Pologne ou encore celle du Portugal. Le *BfArM* a mis la priorité sur la revue, mais a aussi proposé une gratuité de la revue et des demandes d'avis scientifique pour ces essais (49). Les avis scientifiques seront abordés dans la prochaine partie relative à la simplification des procédures.

b) Simplification des procédures

Les procédures pour obtenir l'autorisation des essais cliniques contre la COVID-19 ont non seulement été accélérées, mais ont aussi été simplifiées. Nous avons déjà cité la digitalisation des soumissions : d'autres mesures ont également été mises en place dans certains pays, au niveau réglementaire comme au niveau opérationnel. On peut citer l'Italie, qui propose des soumissions par e-mail, en dehors de son portail, mais qui a aussi et surtout désigné un seul et même comité pour revoir ces études qui joue le rôle de comité central et unique (75). La revue ne sera faite que par ce comité, sans intervention des comités d'éthique locaux comme dans les procédures normales. Ceci accélère considérablement la revue, car des délais supplémentaires sont souvent observés avec la participation de multiples comités, et diminue sensiblement la charge administrative, car les comités d'éthique italiens ont des requis très différents.

Enfin, de nombreuses autorités se sont rendues disponibles pour des avis scientifiques afin d'aider les promoteurs à la réalisation de leurs études. En effet, en temps normal, pendant le développement d'un médicament, « un développeur peut demander le soutien et l'assistance des autorités sur les meilleures méthodes et plans d'étude pour produire des informations solides sur l'efficacité et la sécurité d'un médicament » (76). Il est à noter que ces avis ne sont pas une évaluation préliminaire des bénéfices et risques du produit à l'étude et n'assurent pas une autorisation de mise sur le marché. Les autorités nationales facilitent l'accès pour les essais COVID-19 comme avec la gratuité en Allemagne (49) et traitent en priorité ces demandes d'avis scientifique, et de surcroît l'*EMA* propose également des avis scientifiques gratuits et accélérés avec un maximum de 20 jours contre 40 à 70 jours en temps normal. L'*EMA* propose aussi aux développeurs qui ne seraient pas prêts pour un avis scientifique de les guider dans leur plan de développement (77).

3. Bilan

De nombreux aménagements ont été mis en place pour faciliter les procédures pour les essais en cours et plus particulièrement pour les essais contre la COVID-19. Si certaines de ces mesures sont temporaires, on peut imaginer que certaines d'entre elles pourraient être pérennisées au-delà de la pandémie. En effet, il serait intéressant pour l'avenir des essais cliniques pour les autorités de continuer à (78) :

- Rester flexible dans les procédures et de les harmoniser ;
- Accélérer le développement des produits expérimentaux innovants ;
- Renforcer la coopération internationale. En effet, lors de la pandémie, les autorités coopèrent plus que jamais afin de développer le plus rapidement possible des traitements et des vaccins contre la COVID-19. On pourra citer l'*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (Coalition internationale des autorités réglementaires des médicaments) qui compte plus de 30 autorités réglementaires, membres ou associées, du monde entier et qui a pour but « d'aborder les défis actuels et émergents en matière de réglementation et de sécurité de la médecine humaine à l'échelle mondiale, de manière stratégique et de façon continue, transparente et d'une manière institutionnelle faisant autorité » (79). Cette coalition existait avant la pandémie, mais a joué un rôle prépondérant dans le partage des connaissances et des bonnes pratiques des autorités afin d'accélérer le développement de traitements, de les rendre accessibles plus rapidement et de s'assurer que les décisions et approches réglementaires soient efficaces (68) ;
- S'engager à réduire les lourdeurs administratives et continuer la digitalisation.

V. Conclusion

Pour conclure, on remarquera, malgré les défis rencontrés tant au niveau réglementaire qu'au niveau opérationnel, que les entreprises de la recherche clinique, les promoteurs, les sites cliniques ainsi que les autorités réglementaires ont su s'adapter à la pandémie dans l'urgence et ont également su faire preuve de la flexibilité afin les patients soient protégés et que la recherche clinique puisse continuer. Cette thèse a présenté les adaptations liées à la conduite des essais cliniques, mais les impacts se mesurent également à d'autres niveaux. Par exemple, toujours en raison des restrictions imposées par la pandémie, une partie des inspections conduites par les États membres sur les essais cliniques a dû se dérouler de façon virtuelle. Ces inspections à distance ont permis de répondre à l'obligation de supervision de l'*EMA* et des États membres tout en réalisant des économies pour les autorités et les promoteurs et en permettant une gestion de la communication plus flexible (80).

De plus, ces défis ont permis de poursuivre et de relancer les discussions sur la modernisation des essais cliniques et de leur design. Il est certain que même si cela prendra un certain temps, cette pandémie amènera à une nouvelle façon de penser les essais cliniques.

Parmi les leçons à retenir de cette pandémie, il faudra prendre en compte le risque de crise sanitaire dès la rédaction du protocole afin de se préparer au mieux et ainsi permettre de maintenir les essais cliniques dans de bonnes conditions. Par ailleurs, il sera également nécessaire de poursuivre l'harmonisation entre les pays de l'UE afin de faciliter le processus réglementaire des essais cliniques. Cette harmonisation devrait se poursuivre avec l'application de la *CTR*.

Ces effets positifs sont contrebalancés par la question des impacts sur le long terme sur les résultats des essais cliniques avec les suspensions et différentes adaptations qui ont dû être mises en place. Les impacts devront être soigneusement évalués à l'avenir lors l'analyse des résultats de ces essais préalablement à la délivrance d'une potentielle autorisation de mise sur le marché.

De plus, il faut aussi prendre en compte que bien que l'on ait pu observer le bénéfice du partage de connaissance lié à la COVID-19 et ses traitements, la pandémie a rendu très difficile l'organisation de congrès internationaux où les connaissances et pratiques sont habituellement partagées, ce qui a mené à une diminution du partage de connaissances hors COVID-19.

Enfin si cette thèse s'est concentrée sur l'Europe, le monde entier a dû faire face à la même situation et ainsi s'adapter pour pouvoir continuer la recherche clinique. On pourra citer

notamment la *FDA*, l'autorité compétente des États-Unis, qui a également publié, tout comme l'*EMA*, une *guideline* pour la gestion des essais cliniques durant la pandémie (81). Cependant, une différence notable entre les États-Unis et l'Europe est la réalisation des activités à distance. En effet, si en Europe avant la pandémie, cette pratique était très peu répandue, aux États-Unis, par exemple, le *monitoring* à distance est pratiqué depuis plusieurs années. Même s'il est important de noter que la mise en place est plus aisée pour les États-Unis en raison de lois sur la protection des données moins lourdes et du fait qu'il n'y ait qu'une seule agence réglementaire par opposition aux nombreuses agences dans les différents pays européens, il est intéressant de remarquer que les États-Unis s'y préparent depuis longtemps et qu'à ce titre la pandémie et ses restrictions ont été plus faciles à gérer dans d'autres pays du monde sur certains points.

Bibliographie

1. Imarc. The History of Clinical Research: A Timeline Provided.
2. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 4 avril 2001. *J. Off. l'Union Eur*34–44 (2001).
3. Glenis Willmott. *RAPPORT sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.* (2013).
4. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. Règlement (UE) No 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. *J. Off. l'Union Eur.*1–76 (2014).
5. Laurence Fluckiger. *Médicaments à usage humain et Règlement européen (UE) n ° 536 / 2014: acte juridique général et obligatoire.* (2015).
6. Journal officiel de l'Union européenne. (2021). *Décision (UE) 2021/1240 de la Commission du 13 juillet 2021 relative à la conformité du portail de l'Union et de la base de données de l'Union sur les essais cliniques de médicaments à usage humain avec les exigences visées à l'article 82, paragraphe 2, du règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil.*
7. European Medicines Agency. CTIS HIGHLIGHTS. (2020).
8. European Medicines Agency & Committee for Human Medicinal Products. *Guideline for good clinical practice E6 (R2).* (2016).
9. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. DIRECTIVE 2005/28/CE DE LA COMMISSION du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences. *J. Off. l'Union EUR.* 13–19 (2005).
10. European Medicines Agency & Committee for Human Medicinal Products. *ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies.* (2019).
11. European Medicines Agency & Committee for Human Medicinal Products. *ICH guideline E6 on good clinical practice, Draft ICH E6 principles.* **31**, 0–7 (2021).

12. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. *RÈGLEMENT (UE) 2016/ 679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 27 avril 2016 - relatif à la protection des personnes physiques l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données)*. (2016).
13. Griset, K., Lonjaret, C. & Henrot, C. General Data Protection Regulation and patients enrolled in EU clinical trials. *Regul. Rapp. TOPRA* **17**, 1159–1167 (2020).
14. RGPD: de quoi parle-t-on? | CNIL. Disponible à : <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on>. (Accédé le: 3 août 2021).
15. Que sont les autorités de protection des données (APD)? | Commission européenne. Disponible à : https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/reform/what-are-data-protection-authorities-dpas_fr. (Accédé le : 3 août 2021).
16. Le Comité européen de la protection des données (CEPD) | CNIL. Disponible à : <https://www.cnil.fr/fr/le-comite-europeen-de-la-protection-des-donnees-cepd>. (Accédé le: 29 juillet 2021).
17. European Data Protection Board. *Avis 3/2019 concernant les questions et réponses sur l'interaction entre le règlement relatif aux essais cliniques et le règlement général sur la protection des données (RGPD)[article 70, paragraphe1, point b)]*. (2019).
18. CNIL. RGPD, CHAPITRE II, Article 6 - Licéité du traitement. Disponible à : <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protectiondonnees/chapitre2#Article6>. (Accédé le : 3 août 2021).
19. Cour de justice de l'Union européenne. *COMMUNIQUE DE PRESSE n° 91/20 : La Cour invalide la décision 2016/1250 relative à l'adéquation de la protection assurée par le bouclier de protection des données UE-États-Unis*. (2020).
20. Invalidation du «Privacy shield»: la CNIL et ses homologues analysent actuellement ses conséquences | CNIL. Disponible à : <https://www.cnil.fr/fr/invalidation-du-privacy-shield-la-cnil-et-ses-homologues-analysent-actuellement-ses-consequences>. (Accédé le: 29 juillet 2021).
21. Lalova, T., Negrouk, A., Deleersnijder, A., Valcke, P. & Huys, I. Conducting non-covid-19 clinical trials during the pandemic: Can today's learning impact framework efficiency? *Eur. J. Health Law* **27**, 425–450 (2020).
22. ICH. (n.d.) *ICH Official web site: ICH, EC, Europe*. Retrieved August 25, 2021, from Disponible à : <https://www.ich.org/page/ec-europe>. (Accédé le : 25 août 2021).

23. HMA. (n.d.). *Heads of Medicines Agencies: About HMA*. Disponible à : <https://www.hma.eu/abouthma.html>. (Accédé le: 25 août 2021).
24. Credevo. (2021). *Country Level Clinical Trial Feasibility: Top 7 Key Areas To Explore*. <https://credevo.com/articles/2020/06/25/country-level-clinical-trial-feasibility-top-7-key-areas-to-explore/>.
25. *Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain* (2006) (Légifrance).
26. GIRCI SOHO. *ASPECTS LOGISTIQUES DE LA RECHERCHE CLINIQUE*. (2017). Véronique Jouis. *Préparer le monitoring d'un essai clinique*. (2017).
27. ICH GCP - Identifying Serious Breaches - ICH GCP. Disponible à : <https://ichgcp.net/fr/identifying-serious-breaches>. (Accédé le : 29 juillet 2021).
28. Posting of clinical trial summary results in European Clinical Trials Database (EudraCT) to become mandatory for sponsors as of 21 July 2014 | European Medicines Agency. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/posting-clinical-trial-summary-results-european-clinical-trials-database-eudract-become-mandatory>. (Accédé le: 29 juillet 2021).
29. Biostatistics Working Party & EMA. Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials. (2020).
30. *European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies*. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC. Version 4. 04/02/2021.
31. Mitchell, E. J. *et al.* It is unprecedented: Trial management during the COVID-19 pandemic and beyond. *Trials* **21**, (2020).
32. Managing clinical trials during Coronavirus (COVID-19) - GOV.UK. Disponible à : <https://www.gov.uk/guidance/managing-clinical-trials-during-coronavirus-covid-19>. (Accédé le : 12 janvier 2022).
33. Asaad, M., Habibullah, N. K. & Butler, C. E. The Impact of COVID-19 on Clinical Trials. *Ann. Surg.* **272**, e222–e223 (2020).
34. Singh, J. A., Bandewar, S. V. S. & Bukusi, E. A. The impact of the COVID-19 pandemic response on other health research. *Bull. World Health Organ.* **98**, 625–631 (2020).
35. West, N. E. J., Cheong, W. F., Boone, E. & Moat, N. E. Impact of the COVID-19 pandemic: A perspective from industry. *Eur. Hear. Journal, Suppl.* **22**, P56–P59 (2020).

36. Becker, G. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on clinical research in hospitals: Observational study in the first epicenter of the epidemic during the general lockdown in France. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **25**, 1158–1162 (2021).
37. Dossier thématique - COVID-19 - Essais cliniques en cours - ANSM. Disponible à : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vos-demarches-durant-la-pandemie/covid-19-essais-cliniques-en-cours>. (Accédé le: 12 janvier 2022).
38. Managing Pandemic-Related Protocol Deviations: Tips for Clinical Trial Conduct > Premier Research. Disponible à : <https://premier-research.com/managing-pandemic-related-protocol-deviations-tips-for-clinical-trial-conduct/>. (Accédé le : 5 octobre 2021).
39. Medidata. COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. **5.0**, 1–20 (2020).
40. Waterhouse, D. M. *et al.* Early Impact of COVID-19 on the Conduct of Oncology Clinical Trials and Long-Term Opportunities for Transformation: Findings From an American Society of Clinical Oncology Survey. *JCO Oncol. Pract.* **16**, 417–421 (2020).
41. Medidata. COVID-19 and Clinical Trials: The Medidata Perspective. (2020).
42. Code de la santé publique - Légifrance. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/2022-01-12/. (Accédé le : 12 janvier 2022).
43. Servick, K. Pandemic could add noise to clinical trial data. *Science (80)*. **368**, 693 (2020).
44. *European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies*. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC. Version 2. 27/03/2020.
45. CNIL. *Recommandations provisoires CONTRÔLE QUALITÉ À DISTANCE DES ESSAIS CLINIQUES PENDANT LA CRISE SANITAIRE LIÉE À LA COVID-19*. (2021).
46. IRAS Help - Maintaining your approvals - Amendments. Disponible à : <https://www.myresearchproject.org.uk/help/hlpamendments.aspx>. (Accédé le : 12 janvier 2022).
47. Making changes to a research study to manage the impact of COVID-19 - Health Research Authority. Disponible à : <https://www.hra.nhs.uk/covid-19-research/covid-19-guidance-sponsors-sites-and-researchers/>. (Accédé le : 12 janvier 2022).

48. Annonce du président du 19 mars 2020 sur les essais cliniques menés dans un environnement pandémique | Bureau d'enregistrement des médicaments, des dispositifs médicaux et des produits biocides. Disponible à : <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-prezesa-z-dnia-19-marca-2020-r-w-sprawie-badań-klinicznych-prowadzonych-w-warunkach-0>. (Accédé le : 12 janvier 2022).
49. BfArM & PEI. *Supplementary recommendations of BfArM and PEI to the European Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic*. **4**, (2021).
50. Exceptional measures applicable to clinical trials to manage problems arising from the COVID-19 emergency - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible à : <https://www.aemps.gob.es/informa-en/exceptional-measures-applicable-to-clinical-trials-to-manage-problems-arising-from-the-covid-19-emergency/?lang=en>. (Accédé le : 13 janvier 2022).
51. AEMPS. Instruction document of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices for conducting clinical trials in Spain. (2021).
52. Mukherjee, S. & Raza, A. Virtual consent for virtual patients: Benefits of implementation in a peri- And post-COVID-19 era. *Br. J. Hosp. Med.* **81**, 2020–2022 (2020).
53. EMA European Medicines Agency. Draft guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials. **31**, 1–47 (2021).
54. TransCelerate Biopharma Inc. Beyond COVID-19: Modernizing Clinical Trial Conduct. (2020).
55. Lorusso, D., Ray-Coquard, I., Oaknin, A. & Banerjee, S. Clinical research disruption in the post-COVID-19 era: Will the pandemic lead to change? *ESMO Open* **5**, (2020).
56. Izmailova, E. S., Ellis, R. & Benko, C. Remote Monitoring in Clinical Trials During the COVID-19 Pandemic. *Clin. Transl. Sci.* **13**, 838–841 (2020).
57. Gaba, P. & Bhatt, D. L. The COVID-19 pandemic: a catalyst to improve clinical trials. *Nat. Rev. Cardiol.* **17**, 673–675 (2020).
58. The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products. (2021).
59. Cagnazzo, C. *et al.* Lessons learned from COVID-19 for clinical research operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future? *Tumori* **107**, 6–11 (2021).

60. Yaakov, R. A., Güler, Ö., Mayhugh, T. & Serena, T. E. Enhancing Patient Centricity and Advancing Innovation in Clinical Research with Virtual Randomized Clinical Trials (vRCTs). *Diagnostics* **11**, 151 (2021).
61. Van Norman, G. A. Decentralized Clinical Trials: The Future of Medical Product Development?. *JACC Basic to Transl. Sci.* **6**, 384–387 (2021).
62. Orri, M., Lipset, C. H., Jacobs, B. P., Costello, A. J. & Cummings, S. R. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp. Clin. Trials* **38**, 190–197 (2014).
63. Phillippine Eloy. *Méthodologie des essais thérapeutiques, DIU Chef de Projet, Hôpital Bichat-Claude Bernard.* (2017).
64. Almufleh, A. & Joseph, J. The time is now: role of pragmatic clinical trials in guiding response to global pandemics. *Trials* **22**, 1–4 (2021).
65. Welcome — RECOVERY Trial. Disponible à : <https://www.recoverytrial.net/>. (Accédé le : 20 janvier 2022)
66. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials. *Compliance Insp.* **44**, 1–15 (2013).
67. Barnes, B. *et al.* Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Past, Present, and Future. *Ther. Innov. Regul. Sci.* **55**, 899–906 (2021).
68. Bolisli, W. R. *et al.* Regulatory Agilities in the Time of COVID-19: Overview, Trends, and Opportunities. *Clin. Ther.* **43**, 124–139 (2021).
69. Henrot Cécile, Eustache-Billet Léanna & Escutnaire Nathan. COVID-19 – THE LEARNINGS AND LONG-TERM IMPACT IN CLINICAL STUDY MANAGEMENT IN THE EU/UK. (2021). Disponible à: <https://voisinconsulting.com/resources/blog/covid-19-the-learnings-and-long-term-impact-in-clinical-study-management-in-the-eu-uk/>. (Accédé le : 13 septembre 2021)
70. DMA. Extraordinary measures for clinical trials due to COVID-19. **7.0**, (2020).
71. ROMÂNIA ACADEMIA DE ŞTIINŢE MEDICALE Comisia Națională de Bioetică a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale. **19**, 2021 (2021).
72. NAMMDR. Annonce importante à l'intention des sociétés de recherche clinique - Covid-19. (2020).
73. FAMHP. Addendum to the Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. **3**, (2021).

74. Le label «priorité nationale de recherche» et les démarches pour le demander - Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible à : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/article/le-label-priorite-nationale-de-recherche-et-les-demarches-pour-le-demander>. (Accédé le : 13 janvier 2022).
75. Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (Aggiornamento del 17 settembre 2020). Disponible à : <https://www.aifa.gov.it/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-aggiornamento-del-17-settembre-2020->. (Accédé le: 13 janvier 2022).
76. European Medicines Agency (EMA). Du laboratoire au patient : le voyage d'un médicament évalué par l'EMA. (2020).
77. European Medicines Agency (EMA). Scientific advice and protocol assistance. (2020).
78. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU): for better clinical trials that address patients' needs | European Medicines Agency. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-better-clinical-trials-address-patients-needs>. (Accédé le: 20 janvier 2022).
79. ICMRA. History of ICMRA. **2021**.
80. Stewart, J. *et al.* COVID-19: A Catalyst to Accelerate Global Regulatory Transformation. *Clin. Pharmacol. Ther.* **109**, 1390–1392 (2021).
81. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency | FDA. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>. (Accédé le : 22 janvier 2022).

Annexes

Annexe 1 : Formulaire européen de notification d'un amendement substantiel à un essai clinique (EMA, 3 juin 2010).....	102
Annexe 2: Rapport de progrès annuel d'un essai clinique, VFN Prague	107
Annexe 3: Formulaire de déclaration d'un fait nouveau (FN) et Mesures Urgentes de Sécurité (MUS) portant sur un essai clinique de médicament (ANSM, 16 avril 2020)	108
Annexe 4 : Courrier de demande d'autorisation de modification substantielle d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament (ANSM, 24 juillet 2019)	115
Annexe 5: Amendment Tool avec exemple de notification de changement temporaire de monitoring (version 1.5, 25 mars 2021, IRAS)	119
Annexe 6: Modèle d'e-mail pour les promoteurs pour diffuser les documents des amendements de catégorie C auprès des sites (HRA, 29 novembre 2017)	123
Annexe 7: Annexe XII, Rapport sur les mesures exceptionnelles adoptées pour gérer les problèmes dérivés de la situation d'urgence COVID-19 (AEMPS, 29 juin 2020)	125

Substantial Amendment Notification Form (Cf. Section 3.7.b of the *Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial*¹)

NOTIFICATION OF A SUBSTANTIAL AMENDMENT TO A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE EUROPEAN UNION

For official use:

Date of receiving the request :	Grounds for non acceptance/ negative opinion : <input type="checkbox"/>
	Date :
Date of start of procedure:	Authorisation/ positive opinion : <input type="checkbox"/>
	Date :
Competent authority registration number of the trial: Ethics committee registration number of the trial :	Withdrawal of amendment application <input type="checkbox"/>
	Date :

To be filled in by the applicant:

This form is to be used both for a request to the Competent Authority for authorisation of a **substantial** amendment and to an Ethics Committee for its opinion on a **substantial** amendment. Please indicate the relevant purpose in Section A.

A TYPE OF NOTIFICATION

A.1 Member State in which the substantial amendment is being submitted:	
A.2 Notification for authorisation to the competent authority:	<input type="checkbox"/>
A.3 Notification for an opinion to the ethics committee:	<input type="checkbox"/>

B TRIAL IDENTIFICATION (*When the amendment concerns more than one trial, repeat this form as necessary.*)

B.1 Does the substantial amendment concern several trials involving the same IMP? ² yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
B.1.1 If yes repeat this section as necessary.

B.2 Eudract number:
B.3 Full title of the trial :
B.4 Sponsor's protocol code number, version, and date:

C IDENTIFICATION OF THE SPONSOR RESPONSIBLE FOR THE REQUEST

C.1 Sponsor
C.1.1 Organisation:
C.1.2 Name of person to contact:
C.1.3 Address :
C.1.4 Telephone number :
C.1.5 Fax number :
C.1.6 e-mail:

C.2 Legal representative³ of the sponsor in the European Union for the purpose of this trial (if different from the sponsor)
C.2.1 Organisation:
C.2.2 Name of person to contact:
C.2.3 Address :
C.2.4 Telephone number :
C.2.5 Fax number :
C.2.6 e-mail:

D APPLICANT IDENTIFICATION (please tick the appropriate box)

¹ OJ, C82, 30.3.2010, p. 1; hereinafter referred to as 'detailed guidance CT-1'.
² Cf. Section 3.7. of the detailed guidance CT-1.
³ As stated in Article 19 of Directive 2001/20/EC.

D.1 Request for the competent authority	
D.1.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
D.1.2 Legal representative of the sponsor	<input type="checkbox"/>
D.1.3 Person or organisation authorised by the sponsor to make the application.	<input type="checkbox"/>
D.1.4 Complete below:	
D.1.4.1 Organisation :	
D.1.4.2 Name of person to contact :	
D.1.4.3 Address :	
D.1.4.4 Telephone number :	
D.1.4.5 Fax number :	
D.1.4.6 E-mail	

D.2 Request for the Ethics Committee	
D.2.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
D.2.2 Legal representative of the sponsor	<input type="checkbox"/>
D.2.3 Person or organisation authorised by the sponsor to make the application.	<input type="checkbox"/>
D.2.4 Investigator in charge of the application if applicable ⁴ :	
• Co-ordinating investigator (for multicentre trial)	<input type="checkbox"/>
• Principal investigator (for single centre trial):	<input type="checkbox"/>
D.2.5 Complete below	
D.2.5.1 Organisation :	
D.2.5.2 Name :	
D.2.5.3 Address :	
D.2.5.4 Telephone number :	
D.2.5.5 Fax number :	
D.2.6 E-mail :	

E SUBSTANTIAL AMENDMENT IDENTIFICATION

E.1 Sponsor's substantial amendment code number, version, date for the clinical trial concerned: ()

E.2 Type of substantial amendment	
E.2.1 Amendment to information in the CT application form	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.2.2 Amendment to the protocol	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.2.3 Amendment to other documents appended to the initial application form	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.2.3.1 If yes specify:	
E.2.4 Amendment to other documents or information:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.2.4.1 If yes specify:	
E.2.5 This amendment concerns mainly urgent safety measures already implemented⁵	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.2.6 This amendment is to notify a temporary halt of the trial⁶	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.2.7 This amendment is to request the restart of the trial⁷	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

⁴ According to national legislation.

⁵ Cf. Section 3.9. of the detailed guidance CT-1.

⁶ Cf. Section 3.10. of the detailed guidance CT-1.

⁷ Cf. Section 3.10. of the detailed guidance CT-1.

E.3 Reasons for the substantial amendment:		
E.3.1	Changes in safety or integrity of trial subjects	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.2	Changes in interpretation of scientific documents/value of the trial	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.3	Changes in quality of IMP(s)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.4	Changes in conduct or management of the trial	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.5	Change or addition of principal investigator(s), co-ordinating investigator	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.6	Change/addition of site(s)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.7	Other change	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.7.1	If yes, specify:	
E.3.8	Other case	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.3.8.1	If yes, specify	

E.4 Information on temporary halt of trial⁸		
E.4.1	Date of temporary halt (YYYY/MM/DD)	
E.4.2	Recruitment has been stopped	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.4.3	Treatment has been stopped	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.4.4	Number of patients still receiving treatment at time of the temporary halt in the MS concerned by the amendment ()	
E.4.5	Briefly describe (free text):	
	<ul style="list-style-type: none"> Justification for a temporary halt of the trial The proposed management of patients receiving treatment at time of the halt (<i>free text</i>). <p>The consequences of the temporary halt for the evaluation of the results and for overall risk benefit assessment of the investigational medicinal product (<i>free text</i>).</p>	

F DESCRIPTION OF EACH SUBSTANTIAL AMENDMENT⁹ (free text):

Previous and new wording in track change modus	New wording	Comments/explanation/reasons for substantial amendment

G CHANGE OF CLINICAL TRIAL SITE(S)/INVESTIGATOR(S) IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS AMENDMENT

G.1 Type of change		
G.1.1 Addition of a new site		
G.1.1.1 Principal investigator (provide details below)		
G.1.1.1.1	Given name	
G.1.1.1.2	Middle name (if applicable)	
G.1.1.1.3	Family name	
G.1.1.1.4	Qualifications (MD.....)	
G.1.1.1.5	Professional address	
G.1.2 Removal of an existing site		
G.1.2.1 Principal investigator (provide details below)		
G.1.2.1.1	Given name	
G.1.2.1.2	Middle name (if applicable)	
G.1.2.1.3	Family name	
G.1.2.1.4	Qualifications (MD.....)	
G.1.2.1.5	Professional address	
G.1.3 Change of co-ordinating investigator (provide details below of the new coordinating investigator)		
G.1.3.1	Given name	
G.1.3.2	Middle name	
G.1.3.3	Family name	

⁸ Cf. Section 3.10. of the detailed guidance CT-1.

⁹ Cf. Section 3.7.c. of the detailed guidance CT-1. The sponsor may submit this documentation on a separate sheet.

G.1.3.4 Qualification (MD.....)

G.1.3.5 Professional address

G.1.3.6 Indicate the name of the previous co-ordinating investigator:

G.1.4 **Change of principal investigator at an existing site** (provide details below of the new principal investigator)

G.1.4.1 Given name

G.1.4.2 Middle name

G.1.4.3 Family name

G.1.4.4 Qualifications (MD.....)

G.1.4.5 Professional address

G.1.4.6 Indicate the name of the previous principal investigator:

H CHANGE OF INSTRUCTIONS TO CA FOR FEEDBACK TO SPONSOR

H.1 Change of e-mail contact for feedback on application*

H.2 Change to request to receive an .xml copy of CTA data yes no

H.2.1 Do you want a .xml file copy of the CTA form data saved on EudraCT? yes no

H.2.1.1 If yes provide the e-mail address(es) to which it should be sent (up to 5 addresses):

H.2.2 Do you want to receive this via password protected link(s)¹⁰? yes no

If you answer no to question H.2.2 the .xml file will be transmitted by less secure e-mail link(s)

H.2.3 Do you want to stop messages to an email for which they were previously requested? yes no

H.2.3.1 If yes provide the e-mail address(es) to which feedback should no longer be sent:

(*This will only come into effect from the time at which the request is processed in EudraCT).

I LIST OF THE DOCUMENTS APPENDED TO THE NOTIFICATION FORM (cf. Section 3.7 of detailed guidance CT-1)

Please submit only relevant documents and/or when applicable make clear references to the ones already submitted. Make clear references to any changes of separate pages and submit old and new texts. Tick the appropriate box(es).

I.1 Cover letter

I.2 Extract from the amended document in accordance with Section 3.7.c. of detailed guidance CT-1 (if not contained in Part F of this form)

I.3 Entire new version of the document¹¹

I.4 Supporting information

I.5 Revised .xml file and copy of initial application form with amended data highlighted

I.6 Comments on any novel aspect of the amendment if any :

J SIGNATURE OF THE APPLICANT IN THE MEMBER STATE

J.1 I hereby confirm that/ confirm on behalf of the sponsor that (delete which is not applicable)

- The above information given on this request is correct;
- The trial will be conducted according to the protocol, national regulation and the principles of good clinical practice; and
- It is reasonable for the proposed amendment to be undertaken.

J.2 APPLICANT OF THE REQUEST FOR THE COMPETENT AUTHORITY(as stated in section D.1):

¹⁰ This requires a EudraLink account. (See <https://eudract.ema.europa.eu/> for details)

¹¹ Cf. Section 3.7.c. of the detailed guidance CT-1.

J.2.1	Signature ¹² :
J.2.2	Print name :
J.2.3	Date :

J.3	APPLICANT OF THE REQUEST FOR THE ETHICS COMMITTEE (as stated in section D.2): <input type="checkbox"/>
J.3.1	Signature ¹³ :
J.3.2	Print name:
J.3.3	Date :

¹² On an application to the Competent Authority only, the applicant to the Competent Authority needs to sign.

¹³ On an application to the Ethics Committee only, the applicant to the Ethics Committee needs to sign.

Appendix 8 to 19 SOP 03

Clinical trial progress report	
Study title:	
Protocol no.:	
EudraCT number:	
Principal investigator, site:	
Approved by the Ethics Committee of General University Hospital on: case no.:	
1	Brief description of progress of the study to date
2	Administrative changes, changes to investigators
3	Number of patients enrolled
4	Summary of serious adverse events
5	New findings about the medicinal product from other studies in respect to safety and efficacy
6	Interventions in the conduct of the study (by the sponsor, ethics committees, government authorities) and changes to the protocol
7	Information about audits performed
Requested in accordance with the provisions in Section 53(11) of Act 378/2007 coll., on Pharmaceuticals, as amended, and Section 16(2) of Act 268/2014 coll., on Medical Devices, which impose supervision of the conduct of a clinical trial.	
Please return the completed form by:	
Prague, date:	



Formulaire de déclaration d'un fait nouveau¹ (FN) et Mesures Urgentes de Sécurité² (MUS) portant sur un essai clinique de médicament

Compléter un formulaire par Fait nouveau/MUS

PRECISER LA NATURE DE LA DECLARATION : FAIT NOUVEAU FN avec MUS

DATE DE DECLARATION : Cliquez ici pour entrer une date.

I. INFORMATIONS SUR LE DECLARANT

Déclarant		Adresse		
Contact	Prénom / Nom			
	Téléphone			
	Méi			

II. INFORMATIONS SUR LE FAIT NOUVEAU (FN) / MESURES URGENTES DE SECURITE (MUS)

Type de FN	<input type="checkbox"/> Données qualité pharmaceutique	<input type="checkbox"/> Données non cliniques	<input type="checkbox"/> Données cliniques	<input type="checkbox"/> Autres
Résumé du FN	<i>Préciser et transmettre notamment les éléments suivants (non exhaustif):</i> <ul style="list-style-type: none"> - Description du Fait Nouveau - Les analyses en cours ou à venir et leur calendrier de disponibilité - Joindre l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le(s) essai(s) en cours - Les éventuelles mesures prises suite à ce fait nouveau par exemple modifications substantielles (protocole, brochure investigateur...) - Le cas échéant, autres informations de sécurité en lien avec la déclaration (par exemple concernant d'autres médicaments de même classe thérapeutique) 			
Mesure(s) Urgente(s) de Sécurité (MUS) prises par le promoteur / l'investigateur		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Si oui, veuillez répondre aux points suivants :				
Suspension de l'essai (ou des essais)		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Dans l'affirmative, veuillez préciser :				
Suspension des inclusions		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Suspension de l'administration du médicament expérimental		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Modifications du protocole		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Modification de la brochure investigateur (BI)		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Envoi d'une Lettre aux Investigateurs (DIL)		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
D'autres mesures sont-elles envisagées ?		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Dans l'affirmative, veuillez préciser lesquelles et dans quel délai :				

III. INFORMATION SUR LE(S) ESSAI(S) CLINIQUE(S) CONCERNE(S)

Titre de l'essai	
Nom du promoteur (si différent du déclarant)	

Phase de l'essai		N° EudraCT		Code Protocole (Version et date)	
Coordonnées CPP	<i>(Nom, téléphone et mail)</i>				

Caractéristiques de l'essai	First in Human (FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments Dérivés du Sang	<input type="checkbox"/>
	Volontaires Sains	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie Génique	<input type="checkbox"/>
	Essais de phase précoce ³ (Hors FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie cellulaire	<input type="checkbox"/>
	Essai à design complexe ⁴	<input type="checkbox"/>	Vaccin prophylactique	<input type="checkbox"/>
	First in Class (FIC)	<input type="checkbox"/>	Population vulnérable	<input type="checkbox"/> Pédiatrie (< 18 ans) <input type="checkbox"/> Population âgée (> 65 ans) <input type="checkbox"/> Femmes enceintes/allaitantes <input type="checkbox"/> Autres, à préciser
Nombre de sujets inclus	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Nombre de sujets en cours de traitement	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Nombre de sujets restant à inclure	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Présence d'un Comité de Surveillance Indépendant de l'essai (DSMB)				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Un compte-rendu précisant la position du comité de surveillance par rapport au fait nouveau est-il disponible ?				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dans l'affirmative, veuillez transmettre le dernier compte-rendu en précisant la position du comité par rapport au fait nouveau :				
Version et période du dernier Rapport Annuel de Sécurité (RAS/ASR/DSUR)				
Informations de référence sur la sécurité (IRS) en vigueur pour la qualification du caractère attendu/inattendu des effets indésirables graves	<input type="checkbox"/> BI (Date, version) : Section :		<input type="checkbox"/> Résumé des caractéristiques du produit (RCP) , (Date et version)	

Autre essai clinique, si concerné :

Titre de l'essai					
Nom du promoteur (si différent du déclarant)					
Phase de l'essai		N° EudraCT		Code Protocole (Version et date)	
Coordonnées CPP	<i>(Nom, téléphone et mail)</i>				

Caractéristiques de l'essai	First in Human (FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments Dérivés du Sang	<input type="checkbox"/>
	Volontaires Sains	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie Génique	<input type="checkbox"/>
	Essais de phase précoce ³ (Hors FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie cellulaire	<input type="checkbox"/>
	Essai à design complexe ⁴	<input type="checkbox"/>	Vaccin prophylactique	<input type="checkbox"/>
	First in Class (FIC)	<input type="checkbox"/>	Population vulnérable	<input type="checkbox"/> Pédiatrie (< 18 ans) <input type="checkbox"/> Population âgée (> 65 ans) <input type="checkbox"/> Femmes enceintes/allaitantes <input type="checkbox"/> Autres, à préciser
Nombre de sujets inclus	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Nombre de sujets en cours de traitement	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Nombre de sujets restant à inclure	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Présence d'un Comité de Surveillance Indépendant de l'essai (DSMB)				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Un compte-rendu précisant la position du comité de surveillance par rapport au fait nouveau est-il disponible ?				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dans l'affirmative, veuillez transmettre le dernier compte-rendu en précisant la position du comité par rapport au fait nouveau :				
Version et période du dernier Rapport Annuel de Sécurité (RAS/ASR/DSUR)				
Informations de référence sur la sécurité (IRS) en vigueur pour la qualification du caractère attendu/inattendu des effets indésirables graves	<input type="checkbox"/> BI Date, version :		<input type="checkbox"/> Résumé des caractéristiques du produit (RCP), (Date et version)	
	Section :			

Autre essai clinique, si concerné :

Titre de l'essai				
Nom du promoteur (si différent du déclarant)				
Phase de l'essai		N° EudraCT		Code Protocole (Version et date)
Coordonnées CPP	<i>(Nom, téléphone et mail)</i>			

Caractéristiques de l'essai	First in Human (FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments Dérivés du Sang	<input type="checkbox"/>
	Volontaires Sains	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie Génique	<input type="checkbox"/>
	Essais de phase précoce ³	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie cellulaire	<input type="checkbox"/>

	(Hors FIM)			
	Essai à design complexe ⁴	<input type="checkbox"/>	Vaccin prophylactique	<input type="checkbox"/>
	First in Class (FIC)	<input type="checkbox"/>	Population vulnérable	<input type="checkbox"/> Pédiatrie (< 18 ans) <input type="checkbox"/> Population âgée (> 65 ans) <input type="checkbox"/> Femmes enceintes/allaitantes <input type="checkbox"/> Autres, à préciser
Nombre de sujets inclus	En France :		En Europe (Hors France) :	Hors Europe :
Nombre de sujets en cours de traitement	En France :		En Europe (Hors France) :	Hors Europe :
Nombre de sujets restant à inclure	En France :		En Europe (Hors France) :	Hors Europe :
Présence d'un Comité de Surveillance Indépendant de l'essai (DSMB)				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Un compte-rendu précisant la position du comité de surveillance par rapport au fait nouveau est-il disponible ?				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dans l'affirmative, veuillez transmettre le dernier compte-rendu en précisant la position du comité par rapport au fait nouveau :				
Version et période du dernier Rapport Annuel de Sécurité (RAS/ASR/DSUR)				
Informations de référence sur la sécurité (IRS) en vigueur pour la qualification du caractère attendu/inattendu des effets indésirables graves	<input type="checkbox"/> BI Date, version : Section :		<input type="checkbox"/> Résumé des caractéristiques du produit (RCP) , (Date et version)	

Autre essai clinique, si concerné :

Titre de l'essai				
Nom du promoteur (si différent du déclarant)				
Phase de l'essai		N° EudraCT		Code Protocole (Version et date)
Coordonnées CPP	<i>(Nom, téléphone et mail)</i>			

Caractéristiques de l'essai	First in Human (FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments Dérivés du Sang	<input type="checkbox"/>
	Volontaires Sains	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie Génique	<input type="checkbox"/>
	Essais de phase précoce ³ (Hors FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie cellulaire	<input type="checkbox"/>
	Essai à design complexe ⁴	<input type="checkbox"/>	Vaccin prophylactique	<input type="checkbox"/>
	First in Class (FIC)	<input type="checkbox"/>	Population vulnérable	<input type="checkbox"/> Pédiatrie (< 18 ans) <input type="checkbox"/> Population âgée (> 65 ans) <input type="checkbox"/> Femmes enceintes/allaitantes <input type="checkbox"/> Autres, à préciser
Nombre de sujets inclus	En France :		En Europe (Hors France) :	Hors Europe :

Nombre de sujets en cours de traitement	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :
Nombre de sujets restant à inclure	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :
Présence d'un Comité de Surveillance Indépendant de l'essai (DSMB)			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Un compte-rendu précisant la position du comité de surveillance par rapport au fait nouveau est-il disponible ?			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dans l'affirmative, veuillez transmettre le dernier compte-rendu en précisant la position du comité par rapport au fait nouveau :			
Version et période du dernier Rapport Annuel de Sécurité (RAS/ASR/DSUR)			
Informations de référence sur la sécurité (IRS) en vigueur pour la qualification du caractère attendu/inattendu des effets indésirables graves	<input type="checkbox"/> BI Date, version : Section :		<input type="checkbox"/> Résumé des caractéristiques du produit (RCP), (Date et version)

Autre essai clinique, si concerné :

Titre de l'essai				
Nom du promoteur (si différent du déclarant)				
Phase de l'essai		N° EudraCT		Code Protocole (Version et date)
Coordonnées CPP	<i>(Nom, téléphone et mail)</i>			

Caractéristiques de l'essai	First in Human (FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments Dérivés du Sang	<input type="checkbox"/>
	Volontaires Sains	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie Génique	<input type="checkbox"/>
	Essais de phase précoce ³ (Hors FIM)	<input type="checkbox"/>	Médicaments de Thérapie cellulaire	<input type="checkbox"/>
	Essai à design complexe ⁴	<input type="checkbox"/>	Vaccin prophylactique	<input type="checkbox"/>
	First in Class (FIC)	<input type="checkbox"/>	Population vulnérable	<input type="checkbox"/> Pédiatrie (< 18 ans) <input type="checkbox"/> Population âgée (> 65 ans) <input type="checkbox"/> Femmes enceintes/allaitantes <input type="checkbox"/> Autres, à préciser
Nombre de sujets inclus	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Nombre de sujets en cours de traitement	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Nombre de sujets restant à inclure	En France :	En Europe (Hors France) :	Hors Europe :	
Présence d'un Comité de Surveillance Indépendant de l'essai (DSMB)			<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Un compte-rendu précisant la position du comité de surveillance par rapport au fait nouveau est-il disponible ?			<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Dans l'affirmative, veuillez transmettre le dernier compte-rendu en précisant la position du comité par rapport au fait nouveau :		
Version et période du dernier Rapport Annuel de Sécurité (RAS/ASR/DSUR)		
Informations de référence sur la sécurité (IRS) en vigueur pour la qualification du caractère attendu/inattendu des effets indésirables graves	<input type="checkbox"/> BI Date, version :	<input type="checkbox"/> Résumé des caractéristiques du produit (RCP) , (Date et version)
	Section :	

IV. INFORMATION SUR LE(S) PRODUIT(S)

Code	
DCI	
Nom de spécialité	
Classe Thérapeutique	

Autre produit (en cas par exemple d'association de médicaments)

Code	
DCI	
Nom de spécialité	
Classe Thérapeutique	

V. ANNEXE

¹**Fait nouveau** tel que défini à l'article R.1123-46 alinéa 12° du Code de la Santé Publique : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.

²**Mesures Urgentes de Sécurité** telles que définies aux articles L.1123-10 et R.1123-62 du Code de la Santé Publique et l'Indication détaillée CT-1 (§ 142-145)
Pour toutes recherches impliquant la personne humaine lorsqu'un effet indésirable grave inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées.

³**Essai précoce** : essai clinique permettant de renforcer la connaissance initiale chez l'homme des profils de tolérance, sécurité, pharmacocinétique et pharmacodynamique chez des volontaires sains ou des patients ; il s'agit d'essais de phase 1 ou 1-2 (dès lors que la phase 1 se déroule sur le territoire français)

⁴**Essai à design complexe** : essai clinique avec des sous-protocoles indépendants multiples (ex : essais « basket, umbrella, matrix »)

Annexe 4 : Courrier de demande d'autorisation de modification substantielle d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament (ANSM, 24 juillet 2019)



Courrier de demande d'autorisation de modification substantielle d'une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament

1. INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR [1]

Organisme demandeur			Adresse	
Contact	Prénom / Nom			
	Téléphone			
	Mél			

2. PARTICULARITES DE LA DEMANDE

Nom du promoteur (si différent du demandeur)		
La modification concerne plusieurs essais ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Essai(s) concerné(s) par la modification substantielle [2]

N° EudraCT	Référence promoteur de l'essai	Phase	Régime d'autorisation [3] de l'essai clinique	
			<input type="checkbox"/> Implicite	<input type="checkbox"/> Expresse

3. INFORMATIONS SUR LA MODIFICATION SUBSTANTIELLE SOUMISE POUR AUTORISATION (MSA)[4] [5]

[5] Il est rappelé qu'il est fortement recommandé de présenter les modifications soumises conformément à l'annexe 16 de l'« Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) » diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments>

		NON	OUI
Modification	De la BI [6] [7]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> si oui, alors la rubrique 5 de ce document sera à compléter
	Du DME [8]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> si oui, alors la rubrique 5 de ce document sera à compléter
	Du protocole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> si oui, préciser date et version du protocole :
	Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Si oui, préciser le document modifié :

4. PRÉCISIONS SUR LA MSA

4.1. Information sur l'origine de la MSA

Cette MSA fait elle suite à un FN (fait nouveau)[9] / MUS (mesure urgente de sécurité)[10]?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
----------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------

6. MODIFICATION DES INFORMATIONS DE RÉFÉRENCE SUR LA SÉCURITÉ (IRS) [12] POUR LA QUALIFICATION DU CARACTÈRE ATTENDU/INATTENDU DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES (EIG)

ME concerné [11]	Localisation des IRS [12] déclarées dans la demande d'AEC autorisée : BI [6] ou RCP [13]	Préciser le type de modification	
	<input type="checkbox"/> BI, section à préciser : Ou <input type="checkbox"/> RCP : préciser RCP retenu si plusieurs RCP existant dans l'Union Européenne pour le ME :	Modification suite à un rapport annuel de sécurité	<input type="checkbox"/> Oui : dans ce cas, préciser la date / version du DSUR concerné (Rapport annuel de sécurité) <input type="checkbox"/> Non
		Modification suite à de nouvelles données	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		Nature des EIG [12b]	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		Fréquence des EIG	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		Autre modification	<input type="checkbox"/> Oui, préciser : <input type="checkbox"/> Non

Lignes à dupliquer (si nécessaire)

7. DECISION RENDUE PAR D'AUTRES AUTORITES COMPETENTES DANS L'UE

S'agit-il d'une MSA déposée dans d'autres Etats membres (EM) de l'Union européenne (UE)?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non																						
Si oui, une autorité compétente (AC) a-t-elle déjà rendu une décision finale sur cette demande au moment du dépôt de la demande d'AMS à l'ANSM?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non																						
Dans l'affirmative, préciser uniquement pour chaque EM où l'AC a déjà rendu une décision finale, si les documents suivants soumis dans le dossier de demande d'AMS sont identiques à ceux sur lesquels a reposé la décision rendue par cette AC																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>EM concernés</th> <th>Date et Décision finale de l'AC</th> <th>Même Protocole</th> <th>Même BI</th> <th>Même DME</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td> <input type="checkbox"/> autorisation / date <input type="checkbox"/> refus / date </td> <td><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</td> <td><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</td> <td><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	EM concernés	Date et Décision finale de l'AC	Même Protocole	Même BI	Même DME		<input type="checkbox"/> autorisation / date <input type="checkbox"/> refus / date	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non														
EM concernés	Date et Décision finale de l'AC	Même Protocole	Même BI	Même DME																				
	<input type="checkbox"/> autorisation / date <input type="checkbox"/> refus / date	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non																				
Lignes à dupliquer (si nécessaire)																								

8. S'AGIT-IL D'UNE RE-SOUMISSION ?

S'agit-il d'une re-soumission d'une précédente demande d'AMS déposée à l'ANSM ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Dans l'affirmative, préciser :		
- la référence ANSM du dossier précédemment soumis :		
- si les documents versés précédemment ont été modifiés : * dans l'affirmative , préciser dans le champ libre de ce courrier, les documents qui ont été modifiés et joindre au dossier de demande d'AMS un tableau comparatif [5]	<input type="checkbox"/> Oui *	<input type="checkbox"/> Non

9. CETTE DEMANDE D'AMS A-T-ELLE FAIT L'OBJET D'UNE PRÉ-SOUMISSION ?

9.1. Dans le cadre de la Voluntary harmonisation procedure (VHP) [16] proposée par le CTFG [17]?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, indiquer ci-contre le numéro de référence attribué dans la procédure VHP : et joindre l'avis final de la VHP-SA	
La France a-t-elle participé à la VHP pour cet essai ? Dans l'affirmative :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Préciser si les documents évalués dans le cadre de la VHP : - sont les mêmes que ceux de la présente demande (protocole/ BI / DME) : - ont été modifiés :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
En cas de modifications, transmettre un document précisant les modifications apportées [5]	
9.2. Dans le cadre d'une pré-soumission proposée par l'ANSM [18] ? Dans l'affirmative :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Préciser si les documents versés précédemment ont été modifiés : * dans l'affirmative , préciser dans le champ libre de ce courrier, les documents qui ont été modifiés et joindre au dossier de demande d'AMS, un tableau comparatif [5]	<input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non
Dans ce cas, compléter les rubriques ci-dessous :	
- S'agit-il d'un essai de design complexe ? [19].....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- S'agit-il d'un essai de thérapie ciblée [20]?.....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dans ce dernier cas, dans l'affirmative, préciser :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- s'il s'agit d'un essai de type « basket » [21]?.....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- s'il s'agit d'un essai de type « umbrella » [21] ?.....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- s'il s'agit d'un essai associé à un test compagnon [22]?.....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Champ libre

A utiliser par le demandeur, si nécessaire, notamment pour :

- signaler la non transmission d'un document (ou d'une information) requis(e),
- signaler la transmission d'un autre type de document en remplacement du document requis,
- fournir toute autre information que le demandeur jugerait utile d'apporter.

Par la présente, j'atteste que les informations fournies dans ce courrier de demande d'AMS sont exactes.

Fait le :	Nom et prénom du signataire	
	Signature	

Références et Liste des abréviations

[1]	Il est impératif que les informations indiquées ici correspondent aux informations mentionnées à la rubrique D1 du formulaire de demande d'autorisation de modification substantielle d'autorisation (FAMS) ; le mél indiqué ici sera utilisé pour tous les échanges.
[2]	A dupliquer (si plusieurs essais concernés)
[3]	Régime d'autorisation de l'essai clinique: implicite ou expresse cf l' « Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) » diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments
[4]	MSA : Modification substantielle soumise pour autorisation AMS : Autorisation de modification substantielle
[5]	Il est rappelé qu'il est fortement recommandé de présenter les modifications soumises conformément à l'annexe 16 de l' « Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) » diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments
[6]	BI : Brochure pour l'investigateur
[7]	Dans la section « champ libre » de ce document - Justifier la transmission d'une version d'une BI datant de plus d'un an - Préciser si la modification de la BI présente un impact sur le protocole
[8]	DME : Dossier du médicament expérimental
[9]	FN : Fait nouveau tel que défini à l'article R.1123-46 alinéa 12° du Code de la Santé Publique : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.
[10]	MUS: Mesures Urgentes de Sécurité telles que définies aux articles L.1123-10 et R.1123-62 du Code de la Santé Publique et l'Indication détaillée CT-1 (§ 142-145) : pour toutes recherches impliquant la personne humaine lorsqu'un effet indésirable grave inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées.

[11]	ME : Médicament expérimental Liste des ME : Préciser le nom de spécialité du médicament, ou à défaut sa DCI, ou à défaut son numéro de code
[12]	Les informations de référence sur la sécurité (IRS) doivent comprendre une liste de tous les effets indésirables (cf. section 7.2.3.2 (51,53) de l'indication détaillée CT-3 de la Commission européenne disponible sur son site internet (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm). Le format des IRS est précisé dans la recommandation de novembre 2017 du CTFG intitulée « Q&A document – Reference Safety Information » disponible sur le site internet des HMA à l'adresse suivante : http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMAWorking_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf
[12b]	Nature des EIG : Le terme "Nature des EIG" fait référence à la réponse à la question 3 du guideline "Q&A sur le RSI de Novembre 2017" ce qui peut correspondre : - à l'ajout d'un nouvel effet - au changement de qualification (par exemple en fonction de la sévérité ou de la spécificité - cf réponse à la question 6 du guideline) - à la suppression d'un effet attendu (qui deviendrait inattendu).
[13]	RCP : Résumé des caractéristiques du produit
[14]	Les données précédemment versées restent valables
[15]	Dans ce cas, fournir les nouvelles données en les présentant sous forme de tableau comparatif conformément au point [5]
[16]	La procédure concernant la VHP (Voluntary harmonisation procedure) est disponible à l'adresse suivante http://www.hma.eu (Home>About HMA>Working Groups>Clinical Trials Facilitation Group).
[17]	CTFG : Clinical trial facilitation group
[18]	CF l'annexe 14 de l'« Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) » diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments
[19]	Essais de design complexe sont des essais de type adaptatif composés d'un "master protocol" : protocole initial qui définit dans les grandes lignes le projet de recherche (une ou plusieurs pathologies, population plus ou moins homogène, traitements non définis précisément) et qui en fonction de la disponibilité de nouveaux biomarqueurs ou traitements est modifié et ce, dans le cadre de modifications substantielles déposées en cours d'essai en vue de modifier la population, l'indication ou ajouter des traitements à l'étude.
[20]	Thérapie ciblée : L'analyse de l'ensemble des gènes de la tumeur peut permettre l'identification d'une ou plusieurs anomalies du génome et le développement de médicament dit « ciblé », agissant spécifiquement sur les cellules qui expriment cette anomalie.
[21]	Les essais concernant des patients présentant des tumeurs histologiquement différentes pour lesquelles une seule anomalie génomique est étudiée sont appelés Essais « Basket » / Les essais concernant des patients présentant un type de tumeur pour laquelle plusieurs anomalies génomiques sont recherchées pouvant donner accès à plusieurs thérapies ciblées sont appelés Essais « Umbrella »
[22]	Test compagnon : test diagnostique permettant de sélectionner par l'identification d'un marqueur prédictif identifié par ce test les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée

Amendment Tool				For office use	
v1.5 25 Mar 2021				QC: No	
Section 1: Project information					
Short project title*:					
IRAS project ID* (or REC reference if no IRAS project ID is available):					
Sponsor amendment reference number*:					
Sponsor amendment date* (enter as DD/MM/YY):					
Briefly summarise in lay language the main changes proposed in this amendment. Explain the purpose of the changes and their significance for the study. If the amendment significantly alters the research design or methodology, or could otherwise affect the scientific value of the study, supporting scientific information should be given (or enclosed separately). Indicate whether or not additional scientific critique has been obtained (note: this field will adapt to the amount of text entered)*:					
Project type (select):		<input checked="" type="radio"/> Specific study <input type="radio"/> Research tissue bank <input type="radio"/> Research database			
Has the study been reviewed by a UKECA-recognised Research Ethics Committee (REC) prior to this amendment?:		<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No			
What type of UKECA-recognised Research Ethics Committee (REC) review is applicable? (select):		<input checked="" type="radio"/> NHS/HSC REC <input type="radio"/> Ministry of Defence (MoDREC)			
Is all or part of this amendment being resubmitted to the Research Ethics Committee (REC) as a modified amendment (i.e. a substantial amendment previously given an unfavourable opinion)?		<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No			
Where is the NHS/HSC Research Ethics Committee (REC) that reviewed the study based?:		England	Wales	Scotland	Northern Ireland
		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Was the study a clinical trial of an investigational medicinal product (CTIMP) OR does the amendment make it one?:		<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No			
EudraCT number*:					
Was this clinical trial of an investigational medicinal product (CTIMP) processed under the Combined Ways of Working (CWoW) pilot?:		<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No			
Did the study receive Pharmacy Assurance?:		<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No			
Was the study a clinical investigation or other study of a medical device OR does the amendment make it one?:		<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No			
Did the study involve the administration of radioactive substances, therefore requiring ARSAC review, OR does the amendment introduce this?:		<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No			

Did the study involve the use of research exposures to ionising radiation (not involving the administration of radioactive substances) OR does the amendment introduce this?:	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No		
Did the study involve adults lacking capacity OR does the amendment introduce this?:	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No		
Did the study involve access to confidential patient information outside the direct care team without consent OR does the amendment introduce this?:	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No		
Did the study involve prisoners OR does the amendment introduce this?:	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No		
Did the study involve children OR does the amendment introduce this?:	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No		
Did the study involve NHS/HSC organisations prior to this amendment?:	<input checked="" type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No		
Did the study involve non-NHS/HSC organisations OR does the amendment introduce them?:	<input type="radio"/> Yes	<input checked="" type="radio"/> No		
	England	Wales	Scotland	Northern Ireland
Lead nation for the study:	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Which nations had participating NHS/HSC organisations prior to this amendment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Which nations will have participating NHS/HSC organisations after this amendment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Section 2: Summary of change(s)

What do you want to update?:	<input checked="" type="radio"/> Project information <input type="radio"/> New site/PI only
------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------

Please note: Each change being made as part of the amendment must be entered separately. For example, if an amendment to a clinical trial of an investigational medicinal product (CTIMP) involves an update to the Investigator's Brochure (IB), affecting the Reference Safety Information (RSI) and so the information documents to be given to participants, these should be entered into the amendment tool as three separate changes. A list of all possible changes is available on the "Glossary of Amendment Options" tab. To add another change, tick the "Add another change" box.

Change 1				
Area of change (select)*:	CTIMP safety			
Specific change (select - only available when area of change is selected first)*:	Study oversight - Temporary change in arrangements for monitoring (e.g. remote instead of on-site) where the arrangements will not contradict those previously described to the participant and the necessary security arrangements will be in place.			
Further information (free text - note that this field will adapt to the amount of text entered):				
Applicability:	England	Wales	Scotland	Northern Ireland
Where are the participating NHS/HSC organisations located that will be affected by this change?:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Will all participating NHS/HSC organisations be affected by this change, or only some? (please note that this answer may affect the categorisation for the change):	<input checked="" type="radio"/> All		<input type="radio"/> Some	

Add another change:

Section 3: Declaration(s) and lock for submission

Declaration by the Sponsor or authorised delegate

- I confirm that the Sponsor takes responsibility for the completed amendment tool
- I confirm that I have been formally authorised by the Sponsor to complete the amendment tool on their behalf

Name [first name and surname]:

Email address:

Lock for submission

Please note: This button will only become available when all mandatory (*) fields have been completed. When the button is available, clicking it will generate a locked PDF copy of the completed amendment tool which must be included in the amendment submission. Please ensure that the amendment tool is completed correctly before locking it for submission.

Lock for submission

After locking the tool, [proceed to submit the amendment online](#). The "Submission Guidance" tab provides further information about the next steps for the amendment.

Section 4: Review bodies for the amendment

Please note: This section is for **information only**. Details in this section will complete automatically based on the options selected in Sections 1 and 2.

	Review bodies																Category:		
	UK wide:						England and Wales:				Scotland:			Northern Ireland:					
	REC	Competent Authority MHRA - Medicines	Competent Authority MHRA - Devices	ARSAC	Radiation Assurance	UKSW Governance	REC (MCA)	CAG	HMPPS	HRA and HCRW Approval	REC (AWIA)	PBPP	SPS (RAEC)	National coordinating function	HSC REC	HSC Data Guardians		Prisons	National coordinating function
Change 1:						(Y)				(Y)									C
Overall reviews for the amendment:																			
Full review:						N				N									
Notification only:						Y				Y									
Overall amendment type:	Non-substantial, no study-wide review required																		
Overall Category:	C																		

Submission Guidance

Please note: The information displayed on this page will update based on the selections made in the amendment tool so that the submission guidance is tailored to the amendment being made.

Submitting the amendment to REC and for NHS/HSC review

Your amendment is classed as "non-substantial, no study-wide review required". These amendments should be submitted for information only but NHS/HSC review is not required. Please follow [this link](#) for guidance on how to submit this amendment via IRAS.

Once you have completed the Amendment Tool you should follow [this link](#) to online amendment submission. Please ensure all supporting documentation related to this amendment is also uploaded as part of your submission.

Notifying participating organisations

Affected participating NHS/HSC organisations should be notified about the amendment once the amendment has been submitted. Please see below for additional country specific guidance about how to notify participating NHS/HSC organisations about the amendment.

England and Wales:

Please disseminate the information about the amendment directly to affected NHS organisations in England and Wales as required.

Submitting the amendment to other national review bodies

This amendment does not need to be submitted to any other national review bodies.

Categorisation information

This amendment has the following categorisation for implementation in the NHS/HSC:

C	This is a <u>Category C</u> amendment, meaning it has no implications that require management or oversight by the participating NHS/HSC organisations hosting the research project. However, the amendment should still be provided for information, and can be implemented as soon as any required regulatory approvals are in place.
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Template email for sponsors to share category C amendment documents with sites

This is an optional email for sponsors to use to notify participating NHS organisations in England of a Category C amendment. The notification should be sent to both the research management office and local research team. For NHS/HSC organisations in Northern Ireland, Scotland and Wales, the national coordinating function will share documents with the R&D offices of their sites directly, and there is no need for the sponsor to separately notify NHS/HSC R&D offices in Scotland, Wales and Northern Ireland.

The use of this template email will ensure clear and consistent communication between the sponsor and participating NHS organisations in England about implementation of Category C amendments, and is intended to be sent as soon as the categorisation email is issued to the sponsor.

Text that is highlighted in red should be amended by the sponsor as appropriate prior to issue of the email.

From: Sponsor (or representative)

To: Site research management function and local research team and, where applicable LCRN, (this template can be used to email multiple sites in one email, or one site individually).

Subject: **IRAS Number; Notification of Amendment. Category C**

Attachments: HRA categorisation email, amendment package (including all amended documents, notice of amendment and REC opinion, if applicable and already issued); HRA Approval outcome email for the amendment (if already issued, and separate to the categorisation email)

Body of Text:

Dear participating organisation/s, *(name if sending to one site)*,

RE: IRAS Number; Short Study Title; Amendment Reference

We have submitted an amendment to the HRA for the above referenced study. Attached is the HRA categorisation email together with the amendment package. Please read the documents carefully.

What does the amendment relate to?

User to add a brief summary of the amendment and any changes to sites (e.g. new version of participant information sheet for use)

Option 1 - send if the categorisation email confirms HRA Approval for the amendment (i.e. all necessary approvals in place)

When will this amendment be implemented?

This amendment has been categorised as **category C**. In line with the [UK wide policy on the handling of amendments](#), the HRA has confirmed that:

- this amendment does not impact participating NHS organisations
- this amendment has HRA Approval

As such, this amendment will be **implemented immediately**.

What are the approved documents?

The table below details the final set of documents approved for this amendment.

<i>Document</i>	<i>Version Number</i>	<i>Date</i>

If you need to discuss this amendment please do not hesitate to contact me.

Option 2 - send if the categorisation email indicates that HRA Approval for the amendment is pending

When will this amendment be implemented?

This amendment has been categorised as **category C**. In line with the [UK wide policy on the handling of amendments](#), the HRA has confirmed that:

- this amendment does not impact participating NHS organisations
- HRA Approval for the amendment form is pending

As such, this amendment should **NOT** be implemented at participating organisations in England. We will further inform you once HRA Approval has been given for this amendment, and when it can be implemented. If you need to discuss this amendment please do not hesitate to contact me

End of options

Kind regards

Sponsor (or representative of)

Annex XII

Version 29 June 2020

Report on exceptional measures adopted to manage the problems derived from the COVID-19 emergency

REPORT DATE	
-------------	--

General clinical trial data

Title	
EudraCT Number	
Protocol code (sponsor)	
Sponsor	
Phase	Choose an element

Exceptional measures adopted for the study (include all measures adopted although they had been previously notified to AEMPS or to CEIm)
Provide the details on the adopted measures in each section

- Effective date
- End of measure date
- Risk analysis and justification of each group of measures

Select one of the following options:

- a) Attach sponsor/CRO communication to the affected sites

In case of a general communication to all participant sites, include the communication(s) and include an introduction, e.g:

On dd-mm-yyyy the communication included in Annex I was sent to all participant sites. This Annex includes the justification and risk assessment. The effective date of these measures was dd-mm-yyyy.

- b) In cases where there is no global communication sent to the investigators of the participant sites, please list each measure indicating: effective date, risk analysis and justification, and end of measure date.

Below, detail the impact of these measures in the study in Spain:

1. <u>Adopted</u> exceptional measures related to onsite visits programmed for the patients	
Sites with visits of the subjects <u>postponed</u> (out of the window allowed in the protocol)	X of Y (Y: total number of active sites in the study)
Sites with visits of the subjects cancelled (not carried out)	X of Y
Sites with onsite visits transformed in remote visits	X of Y
Sites where tests of the study (e.g. labs, etc) have been carried out in different sites to the study site (e.g. primary care physician) or to those established in protocol/ manuals	X of Y (<u>specify</u> the tests of the study impacted)
Sites where personnel of the study site (investigator, nurse, etc) have gone to patient home	X of Y
Sites having used clinical assistance/home nursing vendors	X of Y Specify names of the vendor companies
Sites which have carried out patient visits but not having followed all the study procedures programmed for the visit	X of Y
2. <u>Adopted</u> exceptional measures related to recruitment of new patients	
Indicate if the sponsor has halted recruitment	Yes/No If applicable: Date of halt of recruitment: Date of re-start of recruitment:
Other measures related to patient recruitment	
3. <u>Adopted</u> exceptional measures related to access to clinical trial treatment	
The trial has been halted because of lack of supply of any medicinal product	Yes/No If yes, indicate the date when it was notified to AEMPS and <u>CFIA</u>
The treatment has been <u>interrupted</u> in some patients: a) <u>Temporary</u> b) <u>Permanently</u>	a) Yes/No b) Yes/No If yes, indicate the reason (when

	<i>different to supply issues)</i>
Sites where study treatment has been shipped to patient home using a shipment vendor provided by the sponsor	<i>X of Y (Y: total of active sites in the study) Specify name of the vendor</i>
Sites where study treatment has been shipped to patient home using a shipment vendor provided by the site	<i>X of Y (Y: total of active sites in the study) Specify name of the vendor</i>
Other measures related to access to clin. trial treatment	
4. <u>Adopted</u> exceptional measures related to Informed Consent	
Re-consent of the study: In studies already started, in order to continue with the study, informed consent has been got remotely (e.g. by phone, or video-conference, etc.)	<i>Yes/No/Not applicable X of Y (Y: total of active sites in the study) If re-consent during Covid-19 emergency has been needed, specify instructions.</i>
Other measures related to the informed consent of the clinical trial	
5. <u>Adopted</u> exceptional measures related to Monitoring Visits	
The Monitoring Plan of the study has been updated during this period to allow remote monitoring visits, centralized monitoring, or other measures	<i>Yes/No (if applicable, include summary of changes)</i>
Other types of visits replaced by remote visits (e.g. site initiation, closures, selection, etc.)	<i>Yes/No (if applicable, include summary of changes)</i>
Other measures related to access to monitoring visits of the study. if remote monitoring with source data verification has been carried out, specify involved sites, effective period and method used (eg. remote access to electronic clinical history through video-conference, scan of source documentation and shipment to monitor, phone call or other type)	
6. <u>Adopted</u> exceptional measures related to transference of patients from one site to another	
Transference of patients from one site to another site of the trial or to a different site. Specify	<i>Yes/No (if applicable, specify detail of the cases)</i>

Other measures related to transference of patients from some sites to others (eg, opening new sites of the clinical trial)	
7. Other exceptional measures <u>adopted</u> to manage Covid-19 crisis	
<include adapted measure>	
<include adapted measure>	

VU, LE PRÉSIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTÉ
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

COVID-19 : Impacts et opportunités sur la gestion réglementaire et opérationnelle des essais cliniques en Europe

Résumé

La recherche clinique fait partie des domaines particulièrement impactés par la pandémie causée par la COVID-19. En effet, les différents confinements et restrictions ont imposé aux acteurs de la recherche clinique de s'adapter afin de maintenir les essais en cours, mais aussi mettre en place de nouveaux essais pour le traitement et la prévention de la COVID-19. Ces adaptations ont mis en exergue la nécessité de repenser les essais cliniques et leurs protocoles afin de les moderniser et ainsi anticiper d'éventuelles nouvelles restrictions, mais aussi de faciliter leur réalisation.

TITLE

COVID-19: Impacts and opportunities on the regulatory and operational management of clinical trials in Europe

Summary

Clinical research is one of the fields particularly impacted by the pandemic caused by COVID-19. Indeed, lockdowns and restrictions have forced clinical research stakeholders to adapt, both to maintain ongoing trials and to set up new trials for the treatment and prevention of COVID-19. These adaptations have highlighted the need to rethink clinical trials and their protocols in order to modernize them and thus anticipate possible new restrictions as well as facilitate their implementation.

Mots-clés

Essais cliniques, COVID-19, Réglementaire, Opérationnel
