

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Camille BOSSARD

Présentée et soutenue publiquement le 21/01/2022

***Adaptation des essais cliniques durant la
pandémie COVID-19 : exemple d'un laboratoire
pharmaceutique***

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie et de Biologie moléculaire, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrice de thèse : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie et de Pharmacocinétique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membre du jury : Mme Delphine CORDIER, Chef de projet clinique, Servier

Remerciements

A l'ensemble des membres de mon jury de thèse,

À **Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD**, merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et d'évaluer ce travail.

À **Madame le Docteur Delphine CORDIER**, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et de m'avoir accompagnée dans ce nouveau projet après la fin de mon année d'alternance chez Servier. Un grand merci, aussi, d'avoir été à l'initiative de ce sujet qui m'a passionnée et qui a élargi ma vision de la recherche clinique. Toujours disponible, à l'écoute, et force de précieux conseils, je te remercie pour ton investissement, ta gentillesse et pour le soutien que tu m'as apporté durant mon année d'apprentissage, dans ma recherche de 1^{er} emploi et dans ce travail.

À **Madame le Docteur Christine BOBIN-DUBIGEON**, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et d'être membre de mon jury. Merci pour l'encadrement et les conseils que vous m'avez apportés dans le cadre de ce travail.

À l'ensemble de mes anciens collègues du CIRT FAMO chez Servier,

Merci d'avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions afin de m'aider dans la rédaction de mon mémoire de master 2 qui a constitué la base de ma thèse. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos précieux conseils, aussi bien concernant mon travail que ma future carrière professionnelle. Je vous remercie également de m'avoir aussi bien intégrée dans votre équipe et d'avoir entretenu avec moi des contacts réguliers pendant la longue période de télétravail afin que je ne me sente pas isolée.

Un grand merci particulièrement à **Madame le Docteur Valérie FAUBEAU**, pour m'avoir fait voyager avec toi aux 4 coins de la France, pour ta gentillesse, tes encouragements et tes conseils quant à mon premier emploi et à la rédaction de mon travail. Merci également de m'avoir spontanément proposé de relire ma thèse et ce en un temps record !

À ma famille,

Un grand merci à **ma sœur Marie** et à **mes parents** pour leur amour et pour leur soutien constant durant ces 6 années d'études. Merci d'avoir toujours cru en moi et en mon projet professionnel et, surtout, merci d'avoir supporté mes nerfs, chaque année, durant les périodes stressantes précédant les examens. Sans vous, votre dévouement et vos encouragements je n'aurais probablement pas passé le cap de la 1^{re} année.

Merci à **mes grands-parents** d'avoir toujours été présents, encourageants, aimants et fiers de leurs petits-enfants.

Merci à **mes oncles et tantes** et à **mes cousins** pour tous les bons moments passés à vos côtés !

À mes amis,

À **ma meilleure amie Océane**, merci d'être là, dans les bons comme dans les mauvais moments, et ce depuis que nous avons 3 ans. Merci, en ce 1^{er} jour de maternelle, d'avoir

accepté d'être mon amie et de ne pas m'avoir lâchée depuis, bien que nous n'ayons pas toujours eu la même façon de voir les choses, notamment concernant nos études !

À **Pauline G., Constance, Maréva et Antoine**, merci pour votre soutien concernant mes études mais aussi et surtout pour tous les bons moments passés à vos côtés depuis le primaire et le lycée !

À **Emma et Pauline Q.**, merci d'être mes piliers depuis notre 1^{re} année. Elles ont bien évolué ces 3 jeunes étudiantes pipelettes qui sortaient du lycée et qui étaient complètement dépassées par les cours de PACES et la volonté de passer en 2^e année de Pharmacie. Ces 6 années ont été longues mais ont quand même passé très vite ! Merci pour tous les fous-rires que nous avons partagés, notamment quand nous étions fatiguées après de longues journées de cours. Merci Emma, ma 1^{re} « BFF Indus », de m'avoir hébergée à chaque soirée dans ton appart', lorsque nous avions prévu de « ne pas rentrer trop tard » mais qu'en pratique cela ne se réalisait jamais, et qu'une fois couchées, après s'être débarrassées tant bien que mal de toutes nos paillettes, le lit « tooooooouuurnait » !

À **ma binôme Marie**, la seule personne aussi maladroite que moi à ma connaissance. Les TP avec toi étaient toujours sources de rigolade devant nos bêtises respectives dues à notre maladresse légendaire et à nos 2 mains droites dans nos cas. Je garderai toujours en souvenir toutes ces dilutions que nous avons ratées parce que nous étions plus concentrées à se raconter nos petites vies qu'à se préoccuper du TP. Merci pour tous les bons moments que j'ai passés avec toi, à ton appart' ou à la cafet' où on se partageait 3 box de pâtes bolo parce que 2 ne suffisaient pas à satisfaire notre gourmandise.

À **ma 2^e « BFF Indus » Pauline D.**, merci d'avoir été ma partenaire de révisions mais aussi et surtout ma copine de commérages et de papotage, vocaux à rallonge à l'appui ! Merci pour tous les bons moments que l'on partage presque chaque week-end à découvrir la capitale et à s'émerveiller chaque fois que l'on aperçoit un bout de la Tour Eiffel.

À **Jeanne**, merci pour ta bonne humeur constante et pour toutes tes blagues qui, après un temps de compréhension, me faisaient toujours rire ! Merci aussi d'avoir été ma

partenaire pour de nombreux TP et travaux de groupe, je pense notamment aux « TP souris » et à la santé publique, sources de nombreux fous-rires. Finalement Gryffondor et Serpentard peuvent bien s'entendre !

À **Paul**, merci pour cette coloc' qui aura duré moins longtemps que prévu mais qui nous aura quand même permis de découvrir ensemble Paris et d'avoir ce fameux fou-rire un soir devant le steak renversé sur le carrelage de la cuisine.

Aux « **Nantais parisiens** » et aux affiliés (notamment **Gaëlle et ma binôme preneur Élise**), merci pour toutes les soirées et sorties en votre compagnie, presque chaque week-end, pour découvrir Paris.

À **mes amis de la Sorbonne**, cette année de master aura été riche en belles rencontres et source de fous rires. Merci notamment à mon amie et maintenant collègue **Pauline C.**, ma « copie », pour avoir partagé mon stress concernant les cours, les examens et le mémoire à travers de (très) nombreux vocaux. Un grand merci pour ton soutien concernant ma recherche de 1^{er} emploi et la rédaction de ma thèse. À la « **Team Servier** », **Manon et Marion** : merci pour tous les déjeuners que l'on a partagés, pour les pauses café à rallonge mais aussi pour les journées shopping et autres sorties qui étaient toujours de très bons moments passés en votre compagnie.

Table des annexes

Annexe 1 : Lignes directrices de l'EMA pour guider les promoteurs dans la conduite des essais cliniques durant la pandémie COVID-19 (version 4 du 04/02/2021).....	83
Annexe 2 : Recommandations provisoires de la CNIL concernant le contrôle qualité à distance pendant la crise sanitaire liée à la COVID-19 (publication initiale d'avril 2021, mise à jour du 02/02/2021).....	104
Annexe 3 : Résultats obtenus pour chaque étude en cours depuis mars 2020 (depuis le 1 ^{er} confinement en France) selon la(les) étape(s) possiblement impactée(s) par la pandémie (en vert : valeurs réelles / depuis la pandémie respectant la théorie / les valeurs obtenues avant la pandémie ; en rouge : valeurs réelles différentes de la théorie / des valeurs obtenues avant la pandémie).....	111
Annexe 4 : Résultats obtenus pour chaque étude en cours depuis mai 2020 (depuis le 1 ^{er} déconfinement en France) selon la(les) étape(s) possiblement impactée(s) par la pandémie (en vert : valeurs réelles / depuis la pandémie respectant la théorie / les valeurs obtenues avant la pandémie ; en rouge : valeurs réelles différentes de la théorie / des valeurs obtenues avant la pandémie).....	120

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la structure du virus SARS-CoV-2 (8)	14
Figure 2 : Cycle de vie des Coronavirus humains dans une cellule hôte (19)	15
Figure 3 : Schéma représentant le niveau de contagiosité du virus dans le temps (44)	20
Figure 4 : Schéma du fonctionnement d'un vaccin à ARNm (49)	22
Figure 5 : Schéma du fonctionnement d'un vaccin à vecteur viral non répliquant (49)	23

Table des tableaux

Tableau 1 : Liste des études en cours selon la période de pandémie et les étapes possiblement impactées par la crise sanitaire	47
Tableau 2 : Liste des mesures mises en place selon la période de pandémie et des étapes possiblement impactées par la crise sanitaire.....	48
Tableau 3 : Critères de jugement associés à chaque étape d'une étude clinique	53

Liste des abréviations

ACE2 :	Angiotensin-Converting Enzyme 2
ADNc :	Acide Désoxyribonucléique complémentaire
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC :	Attaché de Recherche Clinique
ARN :	Acide Ribonucléique
ARNm :	ARN messenger
BPC :	Bonnes Pratiques Cliniques
CAPNET :	Comité Ad-hoc de Pilotage National des Essais Thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19
CHMP :	Committee for Medicinal Products for Human use
CIRT :	Centre d'Innovation et de Recherches Thérapeutiques
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP :	Comité de Protection des Personnes
(e)CRF :	(electronic) Case Report Form
CRO :	Contract Research Organization
CTFG :	Clinical Trials Facilitation and Coordination Group
EMA :	European Medicines Agency
ERIN :	Event Requiring Immediate Notification
FAMO :	France, Afrique et Moyen-Orient
FIC :	Formulaire d'Information et de Consentement
HMA :	Heads of Medicines Agency
IA :	Intelligence Artificielle
MEP :	Mise En Place
MERS :	Middle East Syndrome Coronavirus
MUS :	Mesure Urgente de Sécurité
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
POS :	Procédure Opératoire Standardisée
R&D :	Recherche et Développement
RT(q)-PCR :	Reverse Transcriptase (quantitative) Polymerase Chain Reaction
SARS :	Severe Acute Respiratory Syndrome
SDRA :	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu sévère

Table des matières

Remerciements.....	1
Table des annexes.....	5
Table des figures.....	6
Table des tableaux.....	7
Liste des abréviations	8
Table des matières.....	9
Introduction.....	11
1 Rappels sur la pandémie COVID-19.....	12
1.1 Bases virologiques	12
1.1.1 Émergence et propagation du virus	12
1.1.2 Classification du virus SARS-CoV-2 et autres coronavirus	13
1.1.3 Structure du virus / Physiopathologie.....	14
1.2 Présentations cliniques et biologiques	15
1.2.1 Population la plus touchée	15
1.2.2 Symptômes de la maladie COVID-19.....	15
1.2.3 Expression de la maladie chez les enfants	16
1.2.4 Cas asymptomatiques.....	16
1.2.5 Syndrome de détresse respiratoire aigu	17
1.3 Facteurs de gravité.....	17
1.4 Diagnostic.....	17
1.4.1 RT-qPCR.....	18
1.4.2 Tests sérologiques.....	18
1.4.3 Tests antigéniques rapides	19
1.5 Transmission du virus	19
1.5.1 Réservoir du virus	19
1.5.2 Période d'incubation.....	19
1.5.3 Contagiosité du virus	20
1.5.4 Transmission interhumaine	20
1.6 Moyens de lutte contre le SARS-CoV-2	21
1.6.1 Prévention.....	21
1.6.2 Traitement	23
1.6.3 Mesures prises par le gouvernement français	24
2 Conséquences de la pandémie sur la recherche clinique mondiale	25
2.1 Lignes directrices de l'EMA concernant les essais cliniques pendant la pandémie en Europe	25
2.1.1 Évaluation de la balance bénéfices-risques et mise en place d'un comité de surveillance indépendant	26
2.1.2 Mise en place de nouveaux essais.....	28
2.1.3 Adaptation des essais cliniques en cours.....	28
2.1.4 Communication avec les autorités réglementaires et entre les promoteurs, les centres investigateurs et les patients.....	33
2.2 Contraintes liées à la pandémie dans les centres investigateurs.....	34
2.3 Challenges rencontrés par les promoteurs	35

2.4	Mesures mises en place par les promoteurs pour assurer la continuité des essais cliniques...	36
2.5	Impact de l'arrêt du recrutement et de la suspension de certains essais cliniques dans le monde	37
2.6	Rapidité de mise en place des essais cliniques sur la COVID-19	39
2.6.1	De trop nombreux essais mais des preuves insuffisantes	39
2.6.2	Appel lancé par l'EMA.....	39
2.6.3	Procédures <i>Fast Track</i> COVID-19	40
2.6.4	Les essais adaptatifs de plateforme	43
3	<i>Étude de cas menée dans un laboratoire pharmaceutique.....</i>	<i>44</i>
	<i>Quel est l'impact de la pandémie COVID-19 sur les activités des essais cliniques menées aux Opérations cliniques locales France, Afrique et Moyen-Orient chez Servier ?.....</i>	<i>44</i>
3.1	Introduction.....	44
3.2	Objectif.....	45
3.3	Méthodes	45
3.3.1	Classification des mesures mises en place en fonction de la période de pandémie et de l'étape de l'étude.....	45
3.3.2	Critères de jugement	53
3.4	Résultats de l'étude de cas.....	55
3.5	Discussion.....	58
4	<i>Pérennisation des mesures mises en place lors de la pandémie COVID-19.....</i>	<i>64</i>
4.1	État des lieux mondial.....	65
4.1.1	Leçons retenues	65
4.1.2	Évolution vers des essais plus pragmatiques... ..	66
4.1.3	... Et vers des essais cliniques décentralisés	66
4.1.4	Adoption de méthodes hybrides pour pallier les problèmes posés par la décentralisation des essais	72
4.1.5	Enjeux posés par la virtualisation des essais cliniques et facteurs de réussite.....	72
4.1.6	Essais adaptatifs de plateforme	73
4.1.7	Vers une évolution des processus réglementaires et l'utilisation de données et preuves du monde réel	75
4.1.8	Vers la démocratisation de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans les essais cliniques	76
4.2	Mesures à pérenniser chez Servier	76
5	<i>Conclusion.....</i>	<i>79</i>
6	<i>Annexes</i>	<i>83</i>
7	<i>Références bibliographiques</i>	<i>122</i>

Introduction

L'année 2020 a été marquée par une pandémie d'envergure mondiale provoquée par un nouveau virus, nommé SARS-CoV-2, ayant émergé à Wuhan en Chine en décembre 2019. Alors que le virus se propage très rapidement dans tous les pays du monde entier, entraînant de nombreux cas et décès sur son passage (1,2), les gouvernements ont dû mettre en place des mesures pour protéger leur population, notamment les personnes les plus vulnérables. Ainsi, de nombreux confinements ont été adoptés, accompagnés d'une restriction des déplacements, de la distanciation physique, de l'annulation des rendez-vous médicaux non essentiels et de la mise en place du télétravail.

La conduite traditionnelle de la recherche clinique, où les patients et les personnels du promoteur se déplacent dans les centres pour assurer les différentes visites de l'étude, a donc été fortement perturbée (3). Chaque acteur de la recherche clinique a dû mettre en place des solutions pour assurer la continuité des essais cliniques, tout en priorisant la sécurité des participants mais aussi des personnels des centres investigateurs, des promoteurs et des autres patients des centres (4). Ces acteurs ont dû faire face à de nombreux obstacles, notamment la réquisition des personnels et équipements hospitaliers pour prendre en charge les patients atteints de la maladie COVID-19 (5,6), mais aussi la priorisation des essais cliniques évaluant des traitements et vaccins contre le SARS-CoV-2 (7).

Ce travail réalisera dans un premier temps un rappel succinct sur la pandémie COVID-19 afin de mieux comprendre l'origine et la physiopathologie du virus, les symptômes de la maladie, les facteurs de gravité et les populations ciblées, les modes de transmission et enfin les moyens de diagnostic, de prévention et aussi de traitement de la maladie ayant justifié les nombreuses mesures mises en place par le gouvernement du Président de la République français Emmanuel Macron afin de lutter contre la propagation du virus. Il est important de noter que les données présentées dans ce travail ont été obtenues entre décembre 2019 et début décembre 2021, elles pourront être sujettes à une réactualisation depuis cette date.

Dans un second temps, nous détaillerons comment, au niveau mondial, la pandémie a nécessité l'adaptation de la recherche clinique pour chaque acteur impliqué en vue d'assurer la

continuité des essais malgré les nombreux obstacles et challenges rencontrés. Nous nous baserons pour cela sur les lignes directrices et dérogations européennes et françaises mises en place par les autorités et instances réglementaires pour aider les promoteurs dans la conduite de leurs études cliniques mais aussi pour accélérer les autorisations d'essais cliniques et, *in fine*, la mise sur le marché de traitements et vaccins contre la COVID-19.

Ces 2 premières parties permettront ainsi d'introduire l'étude de cas menée au sein du laboratoire pharmaceutique français Servier pour évaluer l'impact de la pandémie COVID-19 sur les activités des essais cliniques dans un département d'opérations cliniques local.

Enfin, nous clôturerons ce travail par l'étude des perspectives futures à travers la pérennisation des mesures mises en place en réaction de la pandémie COVID-19 afin de moderniser la recherche clinique mais aussi de se préparer à une éventuelle future pandémie. Pour cela, nous étudierons d'abord les propositions de mesures à conserver d'un point de vue général puis, dans un second temps, focalisé sur Servier.

1 Rappels sur la pandémie COVID-19

Afin de mieux aborder par la suite les conséquences de la pandémie sur la recherche clinique et d'introduire l'étude de cas menée chez Servier, nous allons dans un premier temps effectuer quelques rappels sur le virus SARS-CoV-2 responsable de cette pandémie.

1.1 Bases virologiques

1.1.1 Émergence et propagation du virus

La COVID-19 est une maladie infectieuse respiratoire qui a émergé en décembre 2019 dans un marché échangeant divers animaux vivants, le Huanan Wholesale Seafood Market à Wuhan dans la province de Hubei en Chine. Les autorités chinoises et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont été alertées le 31 décembre 2019 par l'augmentation du nombre de cas de pneumonie d'étiologie inconnue. Le 9 janvier 2020, un nouveau coronavirus a été identifié par le Chinese Center for Disease Control and prevention (Chinese CDC) comme étant

responsable de cette épidémie. Il a initialement été appelé 2019-nCoV par l'OMS le 12 janvier 2020. Puis il a ensuite été rebaptisé SARS-CoV-2 par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) en raison de la similarité des séquences génomiques avec la souche de coronavirus SARS-CoV, responsable de syndrome respiratoire aigu sévère (en anglais, SARS signifiant *Severe Acute Respiratory Syndrome*). Le 30 janvier 2020, l'OMS a déclaré que cette épidémie était une crise sanitaire d'ampleur internationale, puis a nommé la maladie « COVID-19 » ou « maladie à coronavirus » le 11 février 2020.

Le virus s'est toutefois rapidement propagé vers d'autres pays, l'Asie devenant ainsi le 1^{er} continent touché par l'épidémie et la Chine comprenait alors la majorité des cas confirmés de COVID-19 et de décès dans le monde. La propagation du virus a été facilitée par les voyages aériens et les croisières, touchant ainsi d'autres continents et pays, notamment l'Europe et les États-Unis, pays le plus touché par la COVID-19. Ainsi, le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré que cette épidémie était une pandémie devant la progression du virus en quelques semaines dans plus de 160 pays du monde entier. Le 1^{er} cas de COVID-19 en Europe a été rapporté en France le 24 janvier 2020. En mai 2020, l'Europe comptabilisait près de la moitié des cas de COVID-19 et la France faisait partie des 5 pays européens les plus atteints par l'épidémie avec l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Allemagne (1,8–13).

1.1.2 Classification du virus SARS-CoV-2 et autres coronavirus

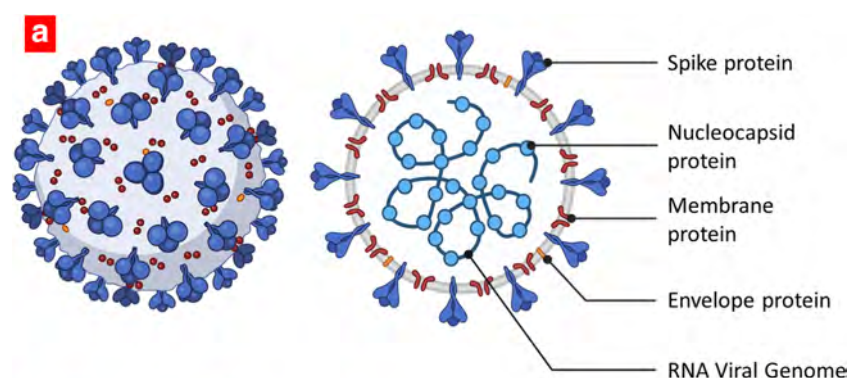
Les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nidovirales*, à la famille des *Coronaviridae* et à la sous-famille des *Coronavirinae* comprenant 4 genres responsables d'infections respiratoires et gastro-intestinales : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*. Le SARS-CoV-2 fait partie du genre *Betacoronavirus* infectant majoritairement des mammifères (1,14,15). Le SARS-CoV-2 est génétiquement proche des virus SARS-CoV et *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) appartenant au genre des *Betacoronavirus* et considérés comme étant hautement pathogènes. Ces 2 virus ont été respectivement responsables de 2 épidémies de pneumonies virales d'ampleur moindre comparée à la COVID-19, provoquées par le virus SARS-CoV en 2002 et 2003 en Chine et d'une épidémie en Arabie Saoudite causée par le virus MERS-CoV entre 2012 et 2019 (1,15–17).

1.1.3 Structure du virus / Physiopathologie

1.1.3.1 Structure du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus possédant une enveloppe membranaire sphérique de diamètre compris entre 80 et 160 nm contenant un génome d'Acide Ribonucléique (ARN) simple brin de polarité positive d'environ 30 kb. L'enveloppe du coronavirus est recouverte d'épines de glycoprotéines lui conférant son apparence de couronne, *corona* signifiant « couronne » en latin. Quatre protéines structurelles principales sont codées dans le génome du SARS-CoV-2 : la glycoprotéine de surface de l'épine (S), la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N) (Figure 1).

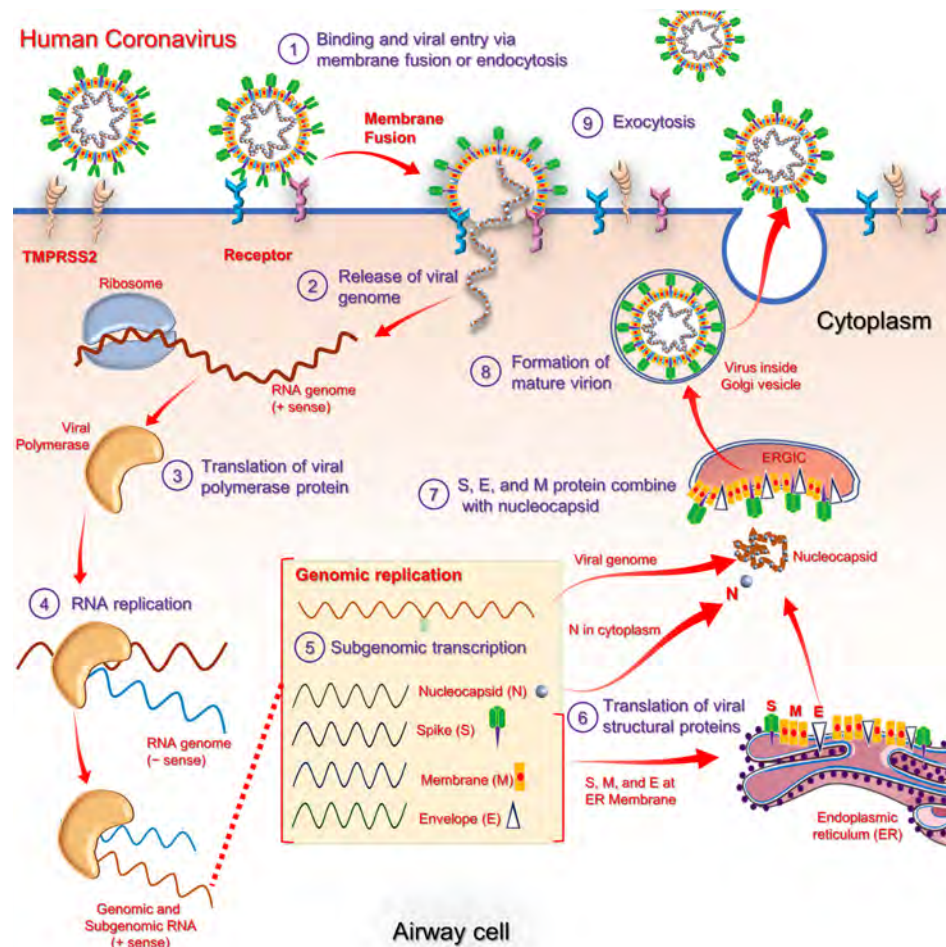
Figure 1 : Schéma de la structure du virus SARS-CoV-2 (8)



1.1.3.2 Physiopathologie

La réplication du SARS-CoV-2 débute par l'entrée du virus dans les cellules de l'organisme, médiée par la glycoprotéine S qui interagit avec les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (en anglais, ACE2 signifie *Angiotensin-Converting Enzyme 2*) localisés à la surface membranaire de la cellule hôte comme le montre la Figure 2. Le récepteur ACE2 est largement distribué sur les cellules épithéliales des voies respiratoires, des artères et des veines, des reins au niveau tubulaire, dans les neurones cérébraux, sur les cellules immunitaires mais aussi sur les cellules muqueuses des intestins (8,18,19).

Figure 2 : Cycle de vie des Coronavirus humains dans une cellule hôte (19)



1.2 Présentations cliniques et biologiques

1.2.1 Population la plus touchée

La plupart des patients atteints de COVID-19 ont entre 25 et 89 ans, avec une majorité de patients d'âge compris entre 35 et 55 ans et très peu de cas parmi les enfants et les nourrissons. L'âge médian des patients est de 59 ans et la plupart sont des hommes (selon les sources entre 59 à 68 %). Enfin, l'âge médian de décès est de 75 ans (20).

1.2.2 Symptômes de la maladie COVID-19

Les symptômes les plus communs sont les suivants : fièvre, toux, myalgie, fatigue, pneumonie, dyspnée, expectoration, agueusie, anosmie. D'autres symptômes, touchant différents organes, sont au contraire moins communs : maux de tête, diarrhée, hémoptysie,

écoulements nasaux, toux phlegmante (20), vertiges, nausées / vomissements, douleurs musculaires. Des manifestations sévères neurologiques (troubles de la conscience, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques, etc.) et cardiaques (myocardites, arythmies cardiaques, insuffisances cardiaques, coagulopathies, etc.) ont également été observées, ainsi que des manifestations oculaires (conjonctivites notamment) (21,22) et cutanées (érythèmes, urticaire, éruptions diverses, etc.) (20,23,24).

Au niveau biologique, des leucopénies, thrombocytopénies, lymphopénies sont fréquemment retrouvées chez les patients, ainsi qu'une augmentation des taux d'Alanine et d'Aspartate Aminotransférase (ALT et AST), de Lactose Déshydrogénase (LDH), de Protéine C-Réactive (*C-Reactive Protein* : CRP) et des D-dimères.

Sur le plan radiologique, des anomalies sur les radiographies thoraciques et pulmonaires peuvent être détectées (25,26).

1.2.3 Expression de la maladie chez les enfants

A la différence des patients adultes infectés par le virus, les enfants atteints de la COVID-19 présentent généralement des symptômes cliniques plus légers (27). Ils sont potentiellement moins susceptibles que les adultes à une infection par le virus en raison d'une plus faible expression de ACE2 (28). Les jeunes enfants de moins de 15 ans sont plus majoritairement asymptomatiques, y compris pendant leur hospitalisation (26).

1.2.4 Cas asymptomatiques

Des cas asymptomatiques ont également été recensés, présentant des formes légères non typiques de la maladie : fatigue, fièvre et toux principalement. Ils ne sont pas atteints de pneumonie sévère ni de formes graves de COVID-19, de leucopénie ou de lymphopénie. Néanmoins, les porteurs asymptomatiques du virus peuvent transmettre la maladie à d'autres personnes en contact et sont alors considérées comme des sources d'infection à la COVID-19. D'un point de vue de santé publique, il est donc nécessaire de dépister ces personnes asymptomatiques et de rechercher les cas contacts afin de limiter les transmissions (26).

1.2.5 Syndrome de détresse respiratoire aigu

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu Sévère (SDRA) est une affection pulmonaire consistant en une insuffisance respiratoire progressive potentiellement mortelle empêchant une quantité suffisante d'oxygène de parvenir aux poumons et dans la circulation sanguine. Ce SDRA peut être engendré suite à une infection par SRAS-CoV-2 ayant provoqué des dommages alvéolaires et entraîné un orage cytokinique (20,29).

1.3 Facteurs de gravité

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'entraîner une maladie COVID-19 plus sévère chez les patients. Il y a tout d'abord des facteurs démographiques : âge supérieur à 60 ans, sexe masculin, ethnicité. En effet, les patients noirs et les Asiatiques du Sud présentent un risque plus élevé de gravité de la maladie, de mortalité et d'hospitalisation, par rapport aux patients blancs.

De nombreuses comorbidités représentent également pour les patients des risques élevés d'être hospitalisés et/ou de développer une forme grave voire mortelle de la maladie COVID-19 : diabète, hypertension, obésité, maladies coronariennes, maladie pulmonaire interstitielle, bronchopneumopathie chronique obstructive, pathologies chroniques hépatiques et rénales, grossesse, immunodéficience, etc. Les cancers et les thérapies utilisées pour les traiter peuvent être associés avec un risque plus élevé de développer une forme sévère de COVID-19 (30–32).

1.4 Diagnostic

Différentes méthodes de diagnostic sont utilisées pour casser les chaînes de transmission du virus et maîtriser l'évolution de l'épidémie (33). Les principales méthodes sont présentées ci-après.

1.4.1 RT-qPCR

La méthode de référence utilisée pour diagnostiquer la maladie COVID-19 est la réaction en chaîne par polymérase quantitative par transcriptase inverse (en anglais *Reverse Transcriptase quantitative Polymerase Chain Reaction* : RT-qPCR) ou RT-PCR en temps réel. Les échantillons à tester sont obtenus par écouvillonnage nasopharyngé ou oropharyngé. Ce test permet de détecter de l'ARN génomique et est basé sur 2 réactions consécutives : conversion de l'ARN en Acide Désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) grâce à une enzyme de transcription inverse puis amplification de l'échantillon d'ADNc par réaction en chaîne par polymérase en utilisant des amorces spécifiques de gènes et des sondes d'hydrolyse marquées par fluorescence. Il s'agit d'une méthode quantitative ciblant différents gènes comme les gènes des protéines structurelles virales (34–37). La RT-PCR est une technique fiable et rapide qui permet d'obtenir des résultats (positivité ou négativité au SARS-CoV-2) en quelques heures. Cependant, cette méthode ne donne aucune information pour les patients déjà guéris du SARS-CoV-2 étant donné que la charge virale est éliminée de l'organisme après guérison, et pour les patients en tout début d'infection (premiers jours) qui ne sont pas détectés comme « positifs » car la quantité de virus dans les écouvillons est insuffisante, générant des résultats faux négatifs (34–36).

1.4.2 Tests sérologiques

Ces tests consistent à détecter de façon indirecte le virus via les anticorps (Immunoglobulines G ou M : IgG ou IgM) dirigés contre le SARS-CoV-2 en réponse à l'infection virale, à partir de prélèvements sanguins. Ils permettent d'identifier les patients ayant développé une immunité contre le SARS-CoV-2, qu'ils aient été symptomatiques ou non, ainsi que les infections passées ou actives. La sérologie peut être réalisée grâce à des tests automatisables tels que la méthode Enzyme-Liked Immunosorbent Assay (ELISA) effectuée dans un laboratoire de biologie médicale, qualitatifs ou semi-quantitatifs, ou des tests rapides unitaires uniquement qualitatifs comme les Tests de Diagnostic Rapide (TDR), les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) et les autotests (37).

1.4.3 Tests antigéniques rapides

Les tests antigéniques sont des tests de diagnostic rapide du virus SARS-CoV-2 grâce à la détection d'antigènes viraux (protéines virales) (38) permettant de diagnostiquer les patients dès la phase aigüe de la maladie COVID-19 (37). Ces tests peuvent être réalisés dans des laboratoires de biologie médicale, dans des officines, dans des cabinets de médecine générale, etc. (39). Les résultats sont rendus dans les 30 min. Ces tests ont des sensibilité et spécificité inférieures à la RT-PCR et présentent donc un risque plus élevé de donner des résultats faux-négatifs (38). Par ailleurs, ils ne permettent pas de déterminer le statut infectieux des patients dans les phases précoces et tardives de l'infection associées à une faible charge virale (40).

1.5 Transmission du virus

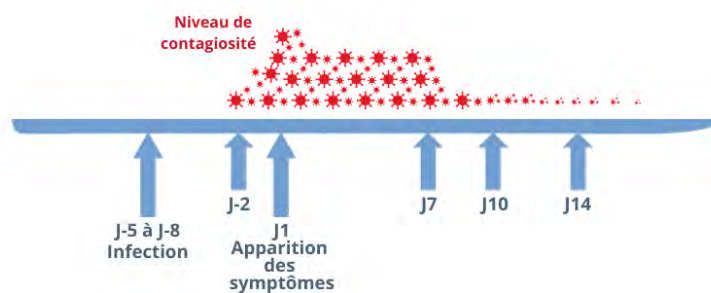
1.5.1 Réservoir du virus

L'épidémie au virus SARS-CoV-2 serait une zoonose, le virus se transmettrait donc de l'animal à l'Homme, le réservoir du virus étant probablement la chauve-souris (16). L'hypothèse suggérant que le pangolin serait l'hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'Homme n'a pas été confirmée, laissant supposer que le pangolin soit plutôt un réservoir naturel du virus (41,42).

1.5.2 Période d'incubation

La durée médiane d'incubation du virus est de 5,1 jours mais elle peut s'étendre entre 2 à 14 jours (43), cette durée étant étroitement liée au système immunitaire et à l'âge du patient. Comme le montre la Figure 3, le niveau de contagiosité évolue en fonction du délai suivant l'infection et le début de l'apparition des symptômes. Il est important de noter que plus les symptômes sont sévères et persistants, plus la possibilité de transmettre le virus est prolongée (44).

Figure 3 : Schéma représentant le niveau de contagiosité du virus dans le temps (44)



1.5.3 Contagiosité du virus

En santé publique, le nombre de reproduction de base R_0 est un indicateur de la transmissibilité d'un virus et représente le nombre moyen de nouvelles infections générées par une personne infectée à une population totalement naïve ; il permet d'évaluer l'ampleur de l'épidémie. Lorsque R_0 est supérieur à 1, le nombre de personnes infectées est susceptible d'augmenter, tandis que lorsque R_0 est inférieur à 1, la transmission du virus est susceptible de s'éteindre. En France, le R_0 initial de l'épidémie COVID-19 était de 2,5 alors qu'il est égal à 1,5 pour la grippe saisonnière, la différence s'expliquant probablement par l'absence d'immunité préexistante contre le SARS-CoV-2 dans la population. L'épidémie COVID-19 s'est donc rapidement propagée en France.

1.5.4 Transmission interhumaine

La transmission du virus est également interhumaine (45) et se fait principalement par voie respiratoire où le virus se réplique activement. L'excrétion respiratoire du virus semble majeure en phase pré-symptomatique et en début de maladie puis décroît progressivement au cours de l'évolution de la maladie. Le risque de transmission silencieuse est donc important sur ces 2 premières périodes. La contamination se fait par inhalation de particules infectantes et peut être prévenue grâce à une protection efficace des voies respiratoires. Par ailleurs, une pièce bien ventilée réduit la transmission du virus.

La transmission par contact est également possible car le virus peut persister dans l'environnement. La contamination manuportée se fait alors par contact avec les muqueuses ORL et l'œil. Cependant la survie du virus dans l'environnement dépend de la présence de matière organique, de la température, de l'humidité résiduelle et du type de support. Le virus est très stable à de basses températures mais est sensible à la chaleur. Le virus peut persister plusieurs heures voire plusieurs jours sur des surfaces mais la charge virale décroît alors rapidement et aucune preuve n'a démontré ni son infectiosité, ni sa transmission par contact direct. Cela limite donc le risque de contamination par contact par rapport à la contamination par voie respiratoire.

La transmission du virus par voie oro-fécale, lors des rapports sexuels ou dans le lait maternel n'ont pas été démontrées. Toutefois, une transmission verticale du virus, par voie transplacentaire, ne se produirait que très rarement. Enfin, aucune transmission tardive du virus n'a été documentée, y compris en milieu hospitalier (28,46).

1.6 Moyens de lutte contre le SARS-CoV-2

1.6.1 Prévention

1.6.1.1 *Prévention collective et individuelle*

Afin de se protéger et de protéger les autres contre le virus, il est important d'appliquer des mesures de prévention, à la fois collectives et individuelles : aérer régulièrement les pièces de vie et de travail, respecter la distanciation physique de 1,5 à 2 mètres, porter un masque chirurgical ou FFP2 lorsque cette distance ne peut être respectée et dans les situations à risque, respecter l'hygiène des mains et appliquer les gestes barrière. Ces derniers consistent à se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon ou à utiliser une solution hydroalcoolique, tousser et éternuer dans son coude ou dans un mouchoir jetable, éviter de se toucher le visage, utiliser des mouchoirs à usage unique, saluer sans serrer la main et sans embrassades.

Malgré le faible risque de contamination via une surface contaminée, il est recommandé de nettoyer les surfaces fréquemment manipulées par d'autres et potentiellement contaminées (33,47).

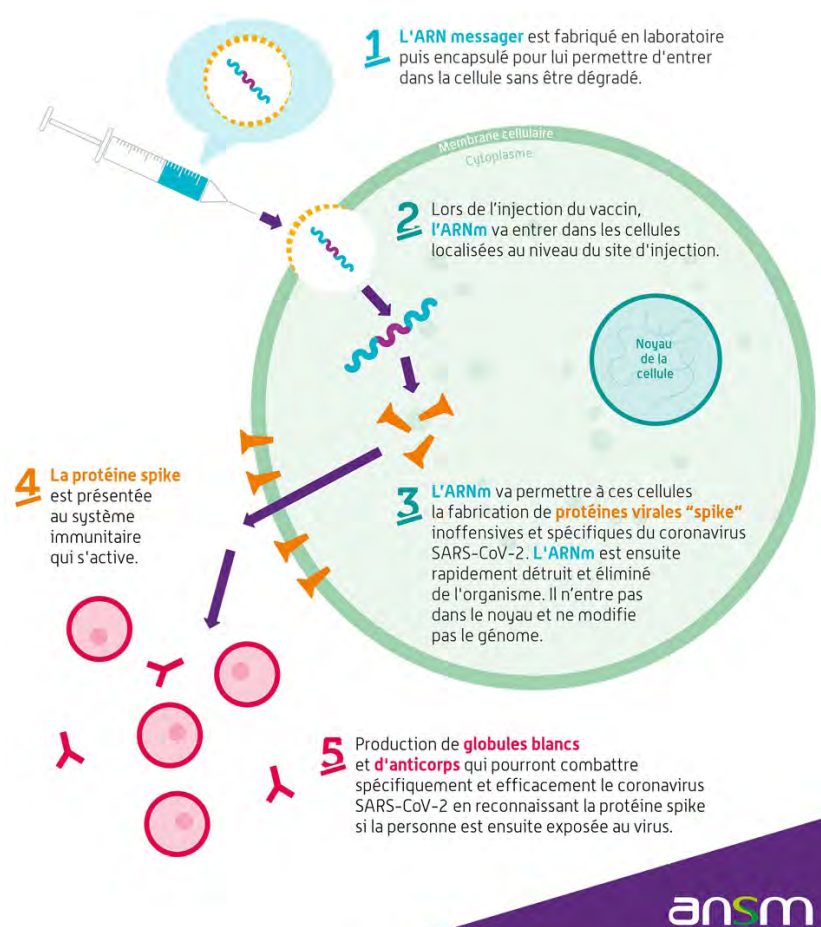
1.6.1.2 Vaccination contre la COVID-19

Afin de limiter la progression de l'épidémie et de réduire la mortalité et la morbidité de l'infection, différents types de vaccins contre la COVID-19 ont été développés. Ces vaccins sont indiqués pour l'immunisation active en prévention de la maladie COVID-19 (48,49).

1.6.1.2.1 Vaccins à ARN messenger

Les vaccins à ARN messenger (ARNm) codent pour une protéine virale utilisée comme un antigène présenté au système immunitaire hôte afin de déclencher une réponse immunitaire et la production d'anticorps neutralisants, comme le détaille la Figure 4. La nature transitoire de l'immunogénicité induite par l'ARNm nécessite des injections répétées du vaccin afin d'induire une réponse immunitaire suffisante (49,50).

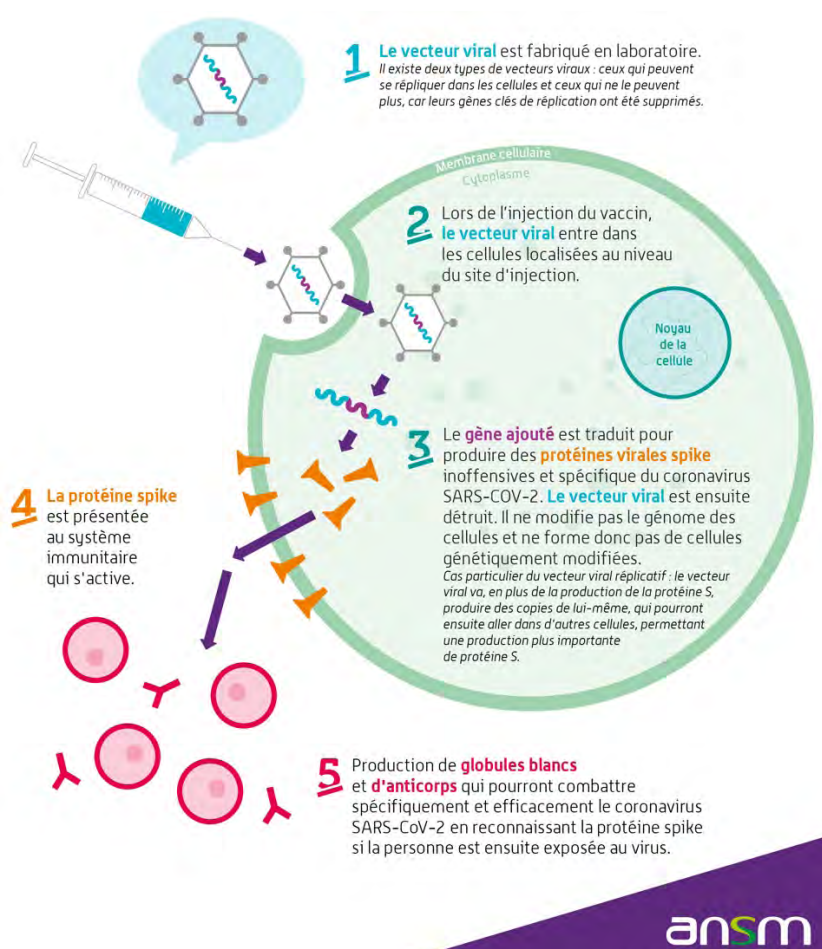
Figure 4 : Schéma du fonctionnement d'un vaccin à ARNm (49)



1.6.1.2.2 Vaccins à vecteur viral non répliquant

Les vaccins à vecteur viral non répliquant délivrent le génome viral codant pour le gène d'intérêt. Ils nécessitent l'utilisation d'un vecteur viral inoffensif, le plus fréquemment utilisé étant l'adénovirus, virus provoquant des rhumes. Ce vecteur est choisi pour sa bénignité et sa faible fréquence chez l'Homme afin que les personnes vaccinées ne possèdent pas déjà d'anticorps dirigés contre lui ce qui diminuerait l'efficacité du vaccin. Le fonctionnement de ces vaccins est détaillé à la Figure 5 (49,51).

Figure 5 : Schéma du fonctionnement d'un vaccin à vecteur viral non répliquant (49)



1.6.2 Traitement

1.6.2.1 Traitements de support (traitements standards)

Différents traitements de support sont utilisés pour prendre en charge la COVID-19. L'oxygénothérapie est mise en place en cas de pneumopathie sévère due au virus SARS-CoV-2.

Par ailleurs, des antalgiques, notamment le paracétamol, peuvent être utilisés afin de lutter contre la fièvre et les myalgies provoquées par le virus. Enfin, le risque de maladie thromboembolique veineuse, particulièrement élevé en cas de COVID-19, nécessite d'instaurer une thromboprophylaxie médicamenteuse (héparines et apparentés) (52).

1.6.2.2 Traitements spécifiques

Selon l'OMS, il n'y a aujourd'hui aucun traitement spécifique ayant démontré son efficacité sur le virus SARS-CoV-2. Les traitements expérimentaux ne peuvent être utilisés que dans des essais cliniques autorisés, randomisés et contrôlés (53). Le virus SARS-CoV-2 a des propriétés similaires aux virus SARS-CoV et MERS-CoV permettant aux scientifiques de s'inspirer des thérapies contre ces 2 derniers virus afin de traiter la COVID-19 (9).

1.6.3 Mesures prises par le gouvernement français

Afin de protéger la population française contre les vagues successives de la pandémie COVID-19 liées aux divers variants du virus, Emmanuel Macron, Président de la République française, et son gouvernement, ont annoncé de nombreuses mesures. Depuis mars 2020, 2 confinements successifs ont été mis en place avec restriction drastique des déplacements individuels et fermeture des frontières et des nombreux établissements recevant du public. Des couvre-feu ont également été imposés avec adoption du télétravail. S'ensuivait ensuite, à partir de juin 2021, l'instauration du pass sanitaire dans tous les établissements recevant du public, les transports publics de longue distance et pour les voyageurs provenant ou se rendant en France (54–57). La vaccination devient alors obligatoire en août 2021 en 1^{er} lieu pour les personnels travaillant dans des établissements de santé et auprès des personnes âgées (58). Afin d'encourager la vaccination, l'assurance maladie a arrêté de prendre en charge les tests de dépistage de la COVID-19 devenant donc payants depuis octobre 2021. Une 3^e dose de vaccin est devenue nécessaire en décembre 2021, 5 mois après la 1^{re} injection pour les personnes de plus de 18 ans, puis pour les enfants de 5 à 11 ans car ces derniers sont responsables d'une forte transmission du virus. Ainsi, le pass sanitaire devient inactif lorsqu'un délai de 7 mois après la 2^e dose est dépassé. Par ailleurs, les tests PCR initialement valables 72 h doivent dorénavant dater de moins de 24 h après le prélèvement (59–61).

Les caractères nouveau et potentiellement mortel du virus ainsi que l'ampleur de la crise sanitaire ont nécessité la mise en place de mesures restrictives similaires à celles appliquées en France dans de nombreux États du monde. Cela a grandement perturbé la recherche clinique nécessitant des adaptations de la part des différents acteurs impliqués comme nous allons le voir dans la partie suivante.

2 Conséquences de la pandémie sur la recherche clinique mondiale

Comme expliqué précédemment, de nombreuses mesures ont été mises en place par chaque pays afin de protéger leur population, notamment les personnes les plus vulnérables : confinement, travail à distance, éloignement social, limitation des déplacements et report des rendez-vous médicaux non essentiels. Cela a donc perturbé la poursuite de la conduite traditionnelle des essais cliniques qui oblige les participants et le personnel des promoteurs à se rendre dans les centres investigateurs. En effet, l'enjeu était de protéger à la fois les patients déjà vulnérables mais aussi le personnel travaillant dans les centres investigateurs. Ces perturbations du déroulement des essais cliniques ont touché tous les acteurs impliqués : promoteurs, centres investigateurs, patients, autorités réglementaires, prestataires de service, etc. (3). Le 6 avril 2020, *clinicaltrials.gov* recensait plus de 2850 essais cliniques et environ 900 000 participants recrutés, tous impactés par les confinements et autres restrictions mis en place pour lutter contre la pandémie COVID-19 (4).

2.1 Lignes directrices de l'EMA concernant les essais cliniques pendant la pandémie en Europe

En Europe, l'*European Medicines Agency* (EMA) a publié des lignes directrices pour guider les promoteurs dans la conduite des essais cliniques durant la pandémie COVID-19 tout en assurant l'intégrité de l'essai, le respect des droits, du bien-être et de la sécurité des participants mais aussi du personnel impliqué dans ces essais. Ces lignes directrices ne sont applicables que durant la période de pandémie COVID-19 et ne seront donc plus valables après. Elles ont été rédigées par l'EMA en collaboration avec le *Clinical Trials Facilitation and Coordination Group* (CTFG) de la *Heads of Medicines Agency* (HMA), le *Clinical Trials Expert*

Group (CTEG) et le *Good Clinical Practice Inspectors Working Group* (GCP IWG) coordonné par l'EMA (Annexe 1). La dernière version en date à ce jour est la version 4 datant du 04/02/2021.

Les promoteurs et les investigateurs doivent également suivre les lignes directrices et dérogations nationales (62). En France, les lignes directrices de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) concernant la conduite des essais cliniques pendant la pandémie s'appuient sur les recommandations de la Commission européenne (63).

2.1.1 Évaluation de la balance bénéfices-risques et mise en place d'un comité de surveillance indépendant

En vue de décider de prendre des décisions d'adaptation des essais (comme de suspendre ou non un essai et d'arrêter ou non le recrutement des participants), les promoteurs devaient évaluer la balance entre les bénéfices potentiellement apportés par l'essai et les risques liés aux changements de l'essai dus à la pandémie. Le promoteur devait donc évaluer les risques pour chaque essai en cours, notamment concernant les étapes les plus critiques. La poursuite de l'essai devait être contrebalancée par la volonté de ne pas solliciter davantage (en termes de temps et de ressources) les hôpitaux déjà surchargés par la prise en charge des patients atteints de COVID-19, de ne pas exposer au virus des patients immunodéprimés en leur demandant de se rendre dans les centres, et de se concentrer sur la recherche de traitements contre la COVID-19. En effet, la mise en place de mesures pour assurer la continuité des essais réduisait les contraintes pour les patients mais augmentait les contraintes pour les personnels des centres investigateurs. La sécurité des participants et la validité des données étaient privilégiées mais la sécurité, le bien-être et les intérêts des participants étaient toujours prioritaires. Des réévaluations devaient être réalisées tout au long de l'essai. Ces évaluations et réévaluations, de la part du promoteur comme des investigateurs, devaient être documentées respectivement dans le dossier promoteur de l'essai et le dossier investigateur de l'étude. La priorité devait être donnée aux essais cliniques portant sur la prévention et le traitement de la maladie COVID-19 et des complications qu'elle peut engendrer mais aussi aux essais étudiant des maladies graves pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles ne sont pas satisfaisantes (3,4,62).

Il était également préférable de privilégier les essais ayant des patients en cours au profit des nouveaux essais dont le risque de recevoir un placebo après randomisation était plus important et pouvait entraîner ensuite une perte de contrôle de la maladie. Le choix de poursuivre ou non un essai dépendait aussi de sa phase de développement clinique. La priorité était ainsi donnée aux essais de phase III pouvant représenter la meilleure option thérapeutique pour les patients n'ayant pas d'alternative efficace et sécuritaire contrairement aux essais de phase I se déroulant sur des volontaires sains qui étaient interrompus en raison de l'absence de bénéfice thérapeutique et des risques potentiels associés à la prise du traitement (64).

Les promoteurs devaient consulter leur Comité de Protection des Personnes (CPP) qui décidait si la sécurité et les droits des participants étaient garantis en continuant leur participation à l'étude en cours ou en interrompant le produit à l'essai ou la participation à l'étude (65).

Il était recommandé de mettre en place, si ce n'était pas déjà le cas, un comité de surveillance indépendant pour tous les essais impactés par la pandémie après approbation de l'ANSM et du CPP. Cela permettait ainsi au promoteur d'évaluer l'impact de la pandémie et des mesures d'adaptation sur l'intégrité de l'essai (recrutement, qualité et fiabilité des données, etc.) et sur l'interprétation des résultats grâce à des analyses intermédiaires spécifiées *a priori* (ou ayant fait l'objet d'un amendement au protocole et au plan d'analyse statistique) et menées en aveugle sous la supervision de ce comité. En effet, la pandémie COVID-19 et les mesures d'adaptation adoptées ont entraîné de nombreuses déviations aux protocoles d'essais cliniques (données manquantes, visites non réalisées à cause de la pandémie, etc.) qui devaient être tracées et clairement distinguées des déviations non liées à la COVID-19. Elles devaient également être enregistrées dans le *Case Report Form* (CRF) en explicitant la raison de l'absence d'information puis être ensuite rapportées dans le rapport d'étude clinique (6,62,66,67). À l'issue de ces analyses, les décisions finales d'adopter ou non des mesures relevaient du promoteur. Ainsi, l'évaluation des risques pouvait amener à la prise de mesures pour traiter toute source de biais potentielle (événements intercurrents émergents, données manquantes, perdus de vue, etc.) comme la nécessité d'ajuster la taille de l'échantillon de l'essai, d'arrêter, de mettre en pause ou de reprendre un essai, etc. (67). Les décisions de ce comité de surveillance devaient être documentées et archivées dans le dossier promoteur de l'étude (68).

Les investigateurs devaient également peser les bénéfices apportés par la poursuite de l'essai au regard des risques liés à la COVID-19 pour chaque participant et adapter leur décision au cas par cas. Pour cela, les investigateurs devaient prendre en compte le potentiel contrôle du virus au niveau local, la nature de la pathologie étudiée, l'état et le statut cliniques du patient, la disponibilité du produit à l'étude, le type de traitement, son profil de sécurité et sa voie d'administration, la disponibilité du personnel et des ressources dans les centres. L'essai clinique devait être interrompu en cas de bénéfices inférieurs aux risques liés à la pandémie et/ou lorsque des alternatives n'étaient pas disponibles ou réalisables. Dans ce cas, les patients devaient recevoir le traitement standard de la pathologie concernée (66,69,70).

2.1.2 Mise en place de nouveaux essais

Les promoteurs devaient évaluer, en collaboration avec les investigateurs, la faisabilité et la nécessité de l'initiation d'un nouvel essai. Les risques additionnels pouvant affecter les participants devaient être évalués et être accompagnés de mesures de réduction des risques (62).

2.1.3 Adaptation des essais cliniques en cours

Les promoteurs devaient évaluer les risques liés à la mise en place des mesures suivantes et valider avec les investigateurs celles qui étaient les plus adaptées :

- Conversion des visites des patients sur site en visites réalisées à distance par téléphone ou par vidéo (télémédecine) avec interrogation des patients quant à la survenue d'éventuels événements indésirables, report ou annulation des visites. Seules les visites réellement nécessaires étaient réalisées sur site
- Interruption temporaire de l'essai sur certains ou dans tous les centres concernés ou report de l'essai ou de l'activation de certains centres n'ayant pas encore débuté / été activés. Les centres étaient fermés lorsque la poursuite de leur participation n'était pas faisable
- Interruption ou ralentissement du recrutement de nouveaux participants. La faisabilité de la poursuite de l'inclusion de nouveaux participants devait être évaluée.
- Allongement de la durée de l'essai

- Si nécessaire, possibilité de transférer un participant dans un autre centre, soit participant déjà à l'essai, soit dans un nouveau centre, en dehors des zones à risque de COVID-19 ou à proximité du domicile
- Possibilité de réaliser les examens de suivi (examens de laboratoire critiques, imagerie ou autres examens de diagnostic), nécessaires pour assurer la sécurité du participant ou l'intégrité de l'essai, dans un laboratoire local ou dans un autre établissement de santé autorisé / certifié lorsque le participant ne pouvait pas se rendre dans le centre
- Concernant le consentement des participants, plusieurs options étaient envisageables dans l'attente d'un retour sur site pour signer correctement les Formulaires d'Information et de Consentement (FIC) : consentement donné verbalement par le participant en présence d'un témoin impartial qui signait et datait le (FIC), remplissage et signature de FIC différents par le patient et l'investigateur, obtention du consentement oral du participant par téléphone ou visioconférence (suivi d'une confirmation par mail après l'envoi préalable par l'investigateur de la dernière version du FIC par mail, par courrier ou par un autre service de messagerie) après mise en place d'une Mesure Urgente de Sécurité (MUS), consentement obtenu via des systèmes électroniques validés, sécurisés et conformes à la pratique nationale.
- Afin de ne pas interrompre la prise de produits expérimentaux et non expérimentaux et de respecter au maximum le protocole, plusieurs possibilités étaient envisagées sous la responsabilité de l'investigateur :
 - o Fournir une quantité plus importante de produit expérimental (et/ou non expérimental) au participant pour assurer l'approvisionnement du patient sur une plus longue période sans se rendre sur site et ainsi pallier d'éventuels échecs d'approvisionnement
 - o Redistribution des produits expérimentaux entre des centres en cas de pénurie urgente dans un centre (impossibilité d'expédition par le distributeur habituel) ou de transfert d'un participant dans un autre centre
 - o Possibilité d'envoyer des produits expérimentaux (formes orales) directement au domicile des participants depuis les centres ou depuis un distributeur indépendant du promoteur. Il fallait cependant évaluer la nécessité éventuelle de former le participant concernant la réception, la manipulation et l'auto-administration du produit et garantir le respect de l'aveugle, de la

randomisation, de la chaîne du froid, des conditions de stockage et l'évaluation de l'observance du patient. L'investigateur devait obtenir le consentement oral (et une confirmation écrite par mail, par courrier ou par un autre service de messagerie) du participant après information concernant la procédure, en vue de fournir au distributeur son nom et ses coordonnées sans jamais les communiquer au promoteur. Les données personnelles du participant devaient être détruites par le distributeur dès que l'envoi du produit au patient n'était plus nécessaire et ne devait pas excéder la durée de la crise sanitaire. Le distributeur ne devait utiliser ces coordonnées que dans le cadre de l'expédition d'un produit expérimental au participant

- Possibilité de modifier la distribution des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (nécessaires pour l'inclusion, le suivi des patients) entre les centres afin de garantir un stock suffisant en cas de difficulté d'approvisionnement
- En cas de situation exceptionnelle, possibilité de réaliser des visites de monitoring à distance en se concentrant sur les données et les processus critiques pour assurer les droits, le bien-être et la sécurité des participants ainsi que l'intégrité de l'essai et de ses données. Le plan de monitoring devait être mis à jour en conséquence. Lorsqu'un retour à la normale était possible, un monitoring accru sur site devait être mis en place afin de corriger la réduction du monitoring réalisée pendant la pandémie et de résoudre et documenter les problèmes survenus. Les Attachés de Recherche Clinique (ARC) devaient de nouveau monitorer les données ayant fait l'objet d'une vérification des données à distance (documents pseudonymisés non considérés comme étant des documents sources). Cette adaptation du monitoring consistait donc à combiner :
 - o Le report ou l'annulation des visites de monitoring sur site et l'allongement de l'intervalle de temps entre 2 visites. Le monitoring sur site pouvait ne cibler que les centres à haut risque
 - o L'augmentation du monitoring centralisé des données saisies dans le CRF permettant d'évaluer à distance les données collectées
 - o La réalisation de monitoring à distance grâce à des appels téléphoniques ou vidéo mais aussi par mail ou grâce à l'utilisation de divers outils en ligne entre l'ARC et le personnel des centres investigateurs pour échanger quant à la résolution de problèmes, revoir des procédures, le statut des participants mais

aussi faciliter la sélection d'un centre à distance et la formation des investigateurs aux essais cliniques

- O La vérification des données sources à distance : en France, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) autorise à titre exceptionnel la réalisation du monitoring à distance seulement lorsque les vérifications sur site sont absolument impossibles, bien que le monitoring ne nécessitant pas la consultation des données sources soit privilégié (recommandations provisoires d'avril 2021 actualisées le 02/12/2021 et applicables jusqu'au 31/12/2021 : Annexe 2). Ces recommandations provisoires sont applicables jusqu'à un mois après la fin de l'état d'urgence sanitaire. Elles s'alignent avec les lignes directrices de l'ANSM et de l'EMA. Il est primordial de noter que la vérification à distance des données sources ne peut être mise en place si elle ne respecte pas la protection et la sécurité des données, y compris des données personnelles. La vérification des données sources à distance doit s'accompagner de mesures de confidentialité renforcées que l'ARC doit s'engager à respecter en signant un accord de confidentialité. La vérification des données sources ne concerne que les essais suivants :

- Évaluant le traitement ou la prévention de la COVID-19
- Portant sur des maladies graves ou menaçant le pronostic vital
- Essais dont l'absence de vérification des données sources pourrait entraîner des risques inacceptables pour la sécurité des participants ou la fiabilité et l'intégrité des résultats de l'essai
- Impliquant des participants vulnérables comme des enfants ou des patients incapables de donner leur consentement éclairé (temporairement ou de manière permanente)
- Essais pivots.

La vérification des données sources doit se concentrer sur le contrôle qualité des données critiques comme les données primaires d'efficacité, les données importantes de sécurité, éventuellement des données secondaires d'efficacité ne nécessitant pas l'accès à de nouveaux documents et ne surchargeant pas les personnels investigateurs. La vérification des données sources peut se faire via différents moyens :

- Revue par l'ARC des dossiers médicaux des patients par vidéoconférence avec les équipes investigatrices, solution à privilégier selon la CNIL en France car se rapprochant le plus des visites sur site
- Partage de copies pseudonymisées des documents sources avec l'ARC de manière électronique à condition que le personnel investigateur en soit le gestionnaire. En France l'ANSM n'autorise pas l'envoi de copies de dossiers médicaux, même pseudonymisés (63). Ainsi, la CNIL n'autorise que l'envoi de données par les centres à l'ARC via une plateforme sécurisée
- Accès direct et contrôlé à distance de l'ARC aux dossiers médicaux électroniques des patients : non privilégié par la CNIL en France car nécessite des précautions supplémentaires et une surveillance accrue par les équipes investigatrices.

Avant de mettre en place ces mesures, le promoteur et l'investigateur devaient consulter leur Délégué à la Protection des Données (DPO) pour s'assurer que la mise en place du monitoring à distance respectait les recommandations provisoires de la CNIL. Quelle que soit la solution adoptée, elle doit respecter des conditions de sécurité détaillées dans les recommandations provisoires de la CNIL. En cas de nouvel essai, la mise en place du monitoring à distance devait être décrite dans le protocole initial et les FIC tandis que pour un essai en cours, la soumission d'un amendement substantiel était requise avec mise à jour du FIC et obtention de la non-opposition des patients (62,71).

- Report ou annulation d'audits sur site. Des audits sur site ou à distance pouvaient être réalisés avec l'accord de l'investigateur et s'ils étaient jugés essentiels (par exemple faisant suite à une déviation majeure au protocole).

Les mesures adoptées devaient être documentées et faire l'objet d'une justification de la manière dont étaient garanties la sécurité des participants, l'intégrité des données et la protection des données personnelles (62).

2.1.4 Communication avec les autorités réglementaires et entre les promoteurs, les centres investigateurs et les patients

Pour les essais en cours, en cas de modification substantielle et de MUS, le promoteur devait soumettre simultanément la liste des essais concernés et une liste agrégée des changements appliqués. Une modification substantielle est un changement ayant un impact sur la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale du participant à l'essai, ou sur la valeur scientifique de l'essai. Par exemple, l'implémentation de la vérification à distance des données sources constituait une modification substantielle qu'il fallait soumettre pour avis au CPP et pour information (modification substantielle pour information) à l'ANSM en France (62,71). Les MUS requises par le promoteur et l'investigateur pour protéger les participants d'un danger immédiat ne nécessitaient pas de notification préalable. Elles devaient tout de même être soumises à l'ANSM et au CPP dès que possible. Le promoteur devait expliquer aux autorités la nécessité de ces MUS, les mesures adoptées et le plan d'actions prévu ultérieurement.

Les modifications non substantielles ne nécessitaient pas de soumission d'information. Elles devaient simplement être mentionnées dans les documents ultérieurement soumis comme lors de la soumission ultérieure d'une modification substantielle.

Le promoteur devait conserver des enregistrements de toutes les modifications au protocole effectuées dans le dossier promoteur de l'essai en précisant clairement qu'elles étaient liées à la COVID-19 (62).

Les changements relatifs à la conduite de l'essai devaient être communiqués par le promoteur aux investigateurs et les approbations devaient être documentées au cours d'échanges de mails. Les MUS mises en place par les investigateurs devaient être rapportées dès que possible au promoteur. Les investigateurs devaient également informer les participants des modifications relatives à l'essai clinique concerné (62).

2.2 Contraintes liées à la pandémie dans les centres investigateurs

Certains services hospitaliers (radiologie, pharmacie) se sont réorganisés en reportant les activités de soins courants afin de prioriser la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et d'éviter l'exposition des autres patients à la maladie (5,6).

Par ailleurs, les imageries demandées par les protocoles d'essais cliniques pour le suivi des patients nécessitent de venir à l'hôpital et induisent des contacts avec le personnel et les équipements pouvant être sources de contamination au virus. Le maintien de la distanciation sociale et la désinfection de ces équipements ralentissaient toutefois le débit du personnel à mener ces imageries. Des équipements d'imageries dédiés aux patients testés négatifs à la COVID-19 limiteraient le risque d'infection de ces patients. Cependant, ces imageries ont généralement été considérées comme étant non-essentiels dans le cadre des essais cliniques menés durant la pandémie et ont beaucoup été interrompues (6).

Des questions se posaient également concernant la potentielle transmission du virus lors de la manipulation des échantillons biologiques de patients infectés par le virus. Par ailleurs, la fermeture des laboratoires centralisés avait temporairement interrompu la mise en banque du matériel biologique (72).

Les équipes investigatrices et les patients devaient se soumettre à des contrôles de température, remplir des questionnaires concernant de potentiels symptômes évocateurs de la COVID-19 ou d'éventuels contacts avec des personnes positives au virus avant la visite. Des restrictions de personnes empêchaient la venue de visiteurs durant les visites, mais aussi en général des fournisseurs, des ARC et des auditeurs. Le personnel investigateur comme les patients devaient porter un masque durant la visite, les pièces étaient nettoyées après chaque visite : surface de travail, poignées de porte, outils, etc. Du gel hydroalcoolique était également mis à disposition dans les établissements et la distanciation sociale devait y être respectée. Les patients comme les personnels devaient rester chez eux en cas de symptômes ou d'exposition évocateurs de la maladie (6,66). La pandémie a augmenté la charge de travail des équipes investigatrices qui devaient s'assurer qu'aucun personnel ni patient n'étaient infectés par la COVID-19 ou n'avaient été en contact avec une personne infectée (73).

Pour les centres investigateurs, beaucoup de temps a été consacré aux échanges avec les promoteurs et les *Contract Research Organization* (CRO) concernant la modification des procédures d'essais, ce qui représentait un challenge supplémentaire pour les équipes, notamment devant des communications parfois variables voire contradictoires selon les promoteurs et les CRO (74).

2.3 Challenges rencontrés par les promoteurs

Les mesures mises en place par les promoteurs pour assurer la continuité des essais cliniques avaient pour objectif principal de respecter les grands principes des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), c'est-à-dire de garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants ainsi que la crédibilité et l'intégrité des données et des résultats de la recherche (3,69,75,76), tout en préservant la santé de tous les acteurs impliqués.

En lien avec cet objectif majeur, les promoteurs ont été confrontés à de nombreux challenges dans la mise en œuvre de solutions de continuité des essais cliniques, liés à la pandémie et aux restrictions gouvernementales en résultant :

- Poursuite du recrutement des participants
- Limitation des sorties prématurées d'essai et des patients manquant des visites à l'hôpital en raison des restrictions de déplacements ou ne voulant pas s'exposer à des risques d'infection au virus en se déplaçant dans les hôpitaux
- Auto-isollement des patients et personnels médicaux infectés ou cas contacts
- Accès restreint à certains hôpitaux, disponibilité limitée des services ancillaires (radiologie, chirurgie, etc.), centres investigateurs hospitaliers débordés par la prise en charge des patients atteints de COVID-19 avec pénurie de personnel médical pouvant empêcher la continuité des soins médicaux apportés aux participants
- Respect du calendrier de l'étude et du report des effets indésirables graves
- Difficultés de fourniture du matériel nécessaire pour les essais et des produits à l'étude, pénurie d'équipements médicaux et de protection individuelle pour le personnel médical (masques, gants, désinfectants, etc.) dont les prix pouvaient augmenter

- Incertitudes concernant les potentielles interactions médicamenteuses entre la COVID-19 et le produit expérimental et les modifications potentielles des résultats d'étude en cas d'infection concomitante au virus (4,66,76,77).
- Difficultés de production des produits expérimentaux empêchant d'assurer la continuité de la prise du traitement (4)
- Rapidité d'exécution des modifications au protocole, nécessitant la recherche de solutions, la réalisation d'amendements au protocole et aux FIC, la création de nouveaux processus, la formation des équipes impliquées sur l'étude et des participants, etc.
- Mise en œuvre continue des lignes directrices réglementaires mondiales évoluant au gré de la crise sanitaire et dépendantes de chaque pays (par exemple concernant les considérations éthiques)
- Assurer l'intégrité et la sécurité des données collectées, tenir compte des limites des technologies utilisées (difficulté de connexion par exemple) devant la virtualisation de la recherche clinique (3).

2.4 Mesures mises en place par les promoteurs pour assurer la continuité des essais cliniques

Les solutions de continuité mises en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques étaient divisées en 2 catégories : les interventions au niveau des sites et des patients et les interventions centrées sur l'essai et le protocole (70). L'utilisation d'outils numériques s'est grandement démocratisée durant la pandémie afin de permettre un gain de temps pour tous les acteurs mais aussi de favoriser l'engagement des patients à distance :

- Consentement électronique éclairé ou par visio ou téléconférence
- Utilisation de dossiers médicaux électroniques
- Visites de suivi des patients parfois effectuées à distance :
 - o Télémédecine
 - o Collecte de données à distance grâce à des capteurs portables, tests cognitifs pouvant être réalisés en ligne par exemple

- o Remplissage des questionnaires à distance : soit envoi sous format papier, soit en suivant un lien électronique envoyé par sms ou par mail et redirigeant vers une enquête à réaliser sur internet (6,65,66,69,76,78–80,80–83)
- Mise en place de signatures électroniques (70)
- Réalisation d’audits et d’inspections virtuels, de formations continues à distance (par exemple enregistrement vidéo), de visites de sélection, de Mise En Place (MEP), de monitoring et de clôture à distance (par exemple par téléphone) (3,68).

Selon le Tufts Center for the Study of Drug Development, plus de 50 % des essais ont été réalisés à distance ou de manière virtuelle et la plupart ont adopté une approche hybride (84). La complexité des protocoles et la difficulté de réaliser des examens à distance ont toutefois limité l’utilisation de ces approches hybrides en oncologie et pour les pathologies du système nerveux central (84). D’après une étude menée par Upadhaya et al., environ 60 % des investigateurs interrogés indiquaient que la COVID-19 avait eu un impact modéré à important sur les visites des patients qui ont beaucoup été annulées ou reportées (70).

2.5 Impact de l’arrêt du recrutement et de la suspension de certains essais cliniques dans le monde

Des études réalisées par McKinsey & Company ont rapporté que début avril 2020, plus de 50 % des entreprises pharmaceutiques avaient interrompu le recrutement pour la majorité des essais, et 75 % avaient stoppé l’activation des centres pour la majorité des essais également. Ainsi, entre le 1^{er} mars et le 26 avril 2020, 1052 essais cliniques ont été suspendus dont 905 à cause de la pandémie COVID-19 dans le monde. Les nouveaux essais ont été reportés et les nouvelles inclusions ont parfois été interrompues puis la reprise de ces nouveaux essais a lentement augmenté à partir de juin-juillet 2020. La conduite des essais cliniques essentiels a été priorisée, c’est-à-dire des essais dont les indications répondaient à des pathologies menaçant le pronostic vital des patients. Il s’agissait notamment des essais portant sur l’oncologie et sur les maladies rares, qui ont donc été moins impactés par la pandémie (4,85). Les résultats sont toutefois contradictoires quant à l’impact de la pandémie sur l’oncologie, Terry et al. rapportant qu’il s’agissait de l’aire thérapeutique la plus touchée avec 26 % d’essais suspendus ou reportés entre mars et novembre 2020 en raison des risques

particulièrement élevés d'infection au virus pour les patients atteints de cancer (84). Les essais relatifs à la COVID-19 ont également été priorisés, les autorités réglementaires ayant parfois interrompu ou reporté les autorisations de nouveaux essais cliniques n'étudiant pas la COVID-19 ou n'apportant pas de bénéfice direct aux patients comme des essais non interventionnels. Les essais menés sur les volontaires sains ont été majoritairement suspendus, hormis les essais de 1^{re} administration à l'Homme évaluant les vaccins contre la COVID-19, pour des raisons de sécurité et afin de ne pas surcharger les hôpitaux (7,80).

Comme expliqué dans le paragraphe 1.3, les patients atteints de cancer sont parmi les plus à risque vis-à-vis de la COVID-19 en raison de leur sensibilité aux infections, de leur statut immunodéprimé, de leur tendance à être âgés et d'avoir de nombreuses comorbidités. Ils ont également plus de risques de développer des complications graves du virus, telles qu'une admission en unité de soins intensifs voire le décès (86,87). L'interruption d'un essai, qu'elle soit temporaire ou définitive, peut mettre en péril la survie des patients lorsque le traitement à l'essai est la seule thérapie dont ils peuvent bénéficier. Le bénéfice attendu par l'étude peut justifier les risques encourus par les patients atteints de maladies en phase terminale ne répondant pas aux traitements traditionnels, dans le présent cas le risque d'être infecté par le SARS-CoV-2. Une interruption de l'essai entraînerait donc une perte de chance pour les patients (69,88). D'ailleurs, seulement 3 % des patients en oncologie ont arrêté leur participation à l'étude par peur d'être infectés par le virus contre 26 % en dermatologie (81).

La pandémie a affecté négativement les financements d'essais cliniques non liés à la COVID-19 en vue de financer en priorité les essais évaluant des traitement contre le virus (89). De plus, les données manquantes ou incomplètes pouvaient aboutir à l'arrêt de l'essai ou à un retard important générant des coûts supplémentaires voire à la nécessité de le recommencer (89). Par ailleurs, les retards de recrutement, d'activation des centres, dans la réalisation des visites des patients et la saisie des données dans le CRF (accès limité aux dossiers sources avec le télétravail des équipes investigatrices) puis dans le nettoyage des données pouvaient également affecter négativement les délais de développement de médicaments et entraîner de potentiels retards dans l'obtention de médicaments innovants et efficaces pour les patients. Ces retards ont également provoqué des dommages financiers, aussi dus à la reprise d'essais précédemment suspendus (87,90). Parmi les essais impactés négativement par la pandémie,

29 % étaient des phases III ce qui pouvait affecter le développement de nouvelles molécules innovantes pour les patients. À titre d'exemple, les essais d'oncologie de phase III coûtent en moyenne 20 millions de dollars (84,90).

2.6 Rapidité de mise en place des essais cliniques sur la COVID-19

2.6.1 De trop nombreux essais mais des preuves insuffisantes

Le *Committee for Medicinal Products for Human use* CHMP était préoccupé devant le nombre de petites études ou de programmes d'utilisation compassionnelle en Europe qui ne permettaient pas de fournir des preuves suffisantes pour établir des recommandations de prise en charge (91). En effet, de trop nombreux essais ont été approuvés et évaluaient les mêmes traitements sur la COVID-19, avec par exemple 18 essais sur l'hydroxychloroquine requérant un grand nombre de patients, y compris des essais non contrôlés. Au 4 mai 2021, 2800 essais cliniques sur la COVID-19 ont été recensés mais leur conception ne permettait pas en général d'apporter des preuves convaincantes ni exploitables. En effet, de nombreux essais ne parvenaient pas à atteindre leur objectif de recrutement calculé en vue d'obtenir des résultats robustes. Parmi ces 2800 essais cliniques, seuls 121 ont abouti à une publication dans des revues scientifiques mais n'apportaient, là encore, pas de preuve convaincante de l'efficacité des traitements testés contre la COVID-19. Cela représentait donc une perte de ressources et de temps (89,92).

2.6.2 Appel lancé par l'EMA

L'EMA a lancé un appel pour partager les ressources de recherche de l'Union européenne dans des essais cliniques multicentriques, randomisés et contrôlés avec plusieurs bras d'options thérapeutiques, à grande échelle contre la COVID-19. Il était en effet nécessaire de produire des preuves solides et interprétables quant à la sécurité et l'efficacité des traitements expérimentaux ou déjà commercialisés pour d'autres indications afin de traiter la maladie COVID-19. Le but était finalement de pouvoir définir les meilleures options thérapeutiques pour la COVID-19 pour guider rapidement les cliniciens dans la prise en charge des patients atteints de la maladie COVID-19 (91).

L'EMA encourageait également la collaboration entre les chercheurs sur des études observationnelles multicentriques de haute qualité sur la COVID-19, ainsi que la transparence sur les protocoles et les résultats des études. Ces études pouvaient en effet compléter les résultats des essais cliniques randomisés en fournissant des preuves sur la sécurité et l'efficacité de vaccins et de traitements contre la COVID-19, mais permettaient aussi de mieux comprendre l'augmentation du risque de développer la maladie COVID-19 ou de développer une forme grave de cette maladie selon l'exposition à certains médicaments (93).

2.6.3 Procédures *Fast Track* COVID-19

2.6.3.1 Procédures européennes

Afin de soutenir la soumission de protocoles d'essais internationaux de grande envergure évaluant de nouveaux traitements comme les essais étudiants des traitements contre la COVID-19, les promoteurs peuvent soumettre leur dossier par le biais d'une procédure accélérée d'harmonisation volontaire lorsque cela est possible. Cette procédure a été mise en place en 2009 par le CTFG de la HMA. Il s'agit d'une évaluation coordonnée et simultanée des essais cliniques multinationaux par les autorités nationales. Cette procédure est volontaire et est proposée avant la phase initiale du processus national. Elle comprend 3 phases : demande d'une procédure d'harmonisation volontaire puis validation de la demande dans un délai de 5 jours, évaluation de la demande d'essai clinique par les autorités nationales compétentes des États membres participants dans un délai de 60 jours maximum voire de 90 jours maximum pour les médicaments de thérapies innovantes. Ces deux premières étapes correspondent à la soumission au CTFG. Les promoteurs doivent contacter à l'avance l'autorité compétente nationale de référence choisie qui évaluera la faisabilité de cette procédure afin de réduire les délais d'examen. L'étape finale est nationale avec des demandes officielles d'essais cliniques à toutes les autorités compétentes concernées dans un délai de 20 jours maximum généralement. Après validation de la demande de procédure d'harmonisation volontaire, la décision de valider ou non la demande d'essai clinique dans l'État membre doit être rendue dans les 10 jours (62,94).

L'EMA, en collaboration avec ses comités scientifiques, leurs groupes de travail et la Commission européenne, a mis en place des procédures rapides pour que les autorisations de

mise sur le marché soient attribuées le plus rapidement possible tout en garantissant la sécurité, l'efficacité et la qualité des traitements et vaccins évalués sur la base de résultats scientifiquement solides et robustes. L'EMA a donc mis en place une *task force* dédiée à la pandémie COVID-19, composée des meilleurs experts scientifiques européens en étroite collaboration avec le CHMP. Cette *task force* coordonne rapidement les activités concernant le développement, l'autorisation et le suivi de la sécurité des thérapies et vaccins destinés au traitement et à la prévention de la maladie COVID-19. Elle donne également des conseils scientifiques en orientant rapidement le développeur de médicaments / vaccins vers les meilleures méthodes et conceptions d'études pour générer des données solides sur l'efficacité et la sécurité de ces traitements et vaccins, mais aussi vers des processus de fabrication et de contrôle permettant de garantir la qualité de ces produits. Les frais des conseils scientifiques sont supprimés et la procédure est réduite à un maximum de 20 jours contre 40 à 70 jours habituellement. Cette procédure permet de réduire les délais d'évaluation pour une autorisation de mise sur le marché de 210 jours maximum à moins de 150 jours. Elle permet également la revue en continu des données par l'EMA dès qu'elles sont disponibles alors que le développement est toujours en cours. Une fois que les données sont complètes, le développeur peut demander l'autorisation de mise sur le marché pour son produit.

Par ailleurs, le programme PRIME est un programme volontaire lancé par l'EMA pour accélérer l'évaluation de la demande de mise sur le marché de médicaments ou vaccins ciblant un besoin médical non couvert tels que les traitements et vaccins aux premiers stades de leur développement. Il permet une interaction renforcée et un dialogue précoce avec les développeurs de ces médicaments et vaccins (95) en vue d'optimiser les plans de développement, les conceptions d'essais cliniques, la production de données solides sur les bénéfices et les risques d'un médicament. Ce programme permet également de s'assurer que les patients ne participent qu'à des essais conçus pour fournir des données nécessaires à la demande d'autorisation de mise sur le marché (96).

2.6.3.2 Procédure française

En France, des critères de priorisation d'études à fort potentiel concernant la prise en charge de la maladie COVID-19 et de ses complications ont été définis pour accélérer les études

les plus prometteuses et entrant dans le champ des priorités nationales. Ces critères ont été définis par le conseil scientifique de REACTing, un consortium multidisciplinaire dans le domaine des maladies infectieuses émergentes. Un label de « priorité nationale de recherche » peut également être attribué à un nombre limité d'essais par le Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19 (CAPNET). Si le promoteur sollicite le label de priorité nationale, le projet est examiné par le CAPNET qui délibère dans un délai de 14 jours maximum après soumission du dossier. Ces essais ayant reçu le label sont soumis à la procédure de *Fast Track 2* de l'ANSM mise en place en octobre 2018 (97).

Cette *Fast Track* assure un soutien au développement en accélérant la mise en place des essais cliniques sur des molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM, qu'il s'agisse de médicaments ou de thérapies innovantes. Elle a pour objectif de rendre une décision dans les 25 jours maximum après réception du dossier pour un médicament et dans les 60 jours maximum pour une thérapie innovante (98).

Le label « priorité nationale de recherche » permet la communication entre les ministères et les chercheurs, les investigateurs et les promoteurs pour inciter le recrutement prioritaire des patients dans ces études. Il assure aussi le déclenchement d'une procédure d'évaluation accélérée du dossier d'autorisation réglementaire par les CPP et l'ANSM. En effet, depuis le 06/12/2020, l'examen prioritaire systématique des projets de recherche impliquant la personne humaine sur la COVID-19 par les CPP a été supprimé hormis dans le cadre de ce label. Ce label permet aussi de recommander l'examen prioritaire de ces essais auprès des financeurs pouvant éventuellement aboutir à une demande de financement. Les études éligibles à l'obtention de ce label sont les essais cliniques en cours sur la COVID-19 déjà autorisés par le CAPNET, les nouveaux essais cliniques sur la COVID-19 dont le champ correspond à l'une des priorités nationales et d'autres projets innovants de recherche clinique et préclinique sur la COVID-19 à fort impact potentiel, dont le démarrage est urgent mais à condition qu'ils ne soient pas redondants avec des études déjà lancées (99).

Devant l'urgence de la situation sanitaire, la Direction générale de la Santé a sollicité les CPP pour mettre en place au printemps 2020 une procédure accélérée d'évaluation des dossiers et

des rendus d'avis pour des essais cliniques en lien avec la COVID-19 tout en maintenant la sécurité des participants. Sur les 39 CPP, 29 (74 %) ont participé à cette procédure et 452 demandes de *fast track* pour des dossiers COVID ont été déposées. L'avis était rendu par les CPP en moyenne en 4 jours si absence de questions et en 12 jours si questions. Cette médiane de 4 jours pour rendre un avis comprenait une médiane de 0 jour de recevabilité du dossier *Fast Track* COVID et une médiane de 3 jours d'expertise, contre respectivement 4 et 32 jours hors *Fast Track* COVID. Les promoteurs pouvaient ensuite démarrer très rapidement les essais, dans une médiane de 7,5 jours (100).

La CNIL priorisait également et dans des délais serrés les demandes d'autorisation relatives aux traitements contre la pandémie COVID-19 et les demandes d'avis en lien avec la crise sanitaire (101).

Ces procédures ont permis le développement de vaccins contre la COVID-19 en un temps record en moins de 1 an contre 10 à 15 ans de développement en général (49).

2.6.4 Les essais adaptatifs de plateforme

De grandes études adaptatives de plateformes (RECOVERY, SOLIDARITY par exemple) ont contribué à l'obtention de preuves tangibles d'efficacité de traitements contre la COVID-19. Ces études sont régies par un unique protocole global destiné à répondre à plusieurs questions de recherche en comparant simultanément plusieurs interventions (anciennes molécules et nouvelles thérapies innovantes) les unes aux autres ou contre une référence commune selon les mêmes critères d'évaluation. Ces études sont conduites à l'international et sont financées sur le long-terme, elles combinent plusieurs phases de développement clinique. Le but de ce type d'essais partageant un « protocole maître » est d'améliorer la collecte et le partage des données. Ces essais permettent aussi la flexibilité d'inclure de nouveaux bras d'interventions et de mettre à jour le traitement de référence en cours d'essai. Ces essais sont un excellent choix pour déterminer le traitement le plus efficace pour une indication spécifique comme la maladie COVID-19 où la science évolue en permanence (84,92), c'est pourquoi l'OMS comme l'EMA soutiennent leur réalisation (91).

Les rappels effectués en première partie sur la COVID-19, notamment sur les mesures adoptées pour lutter contre la pandémie, et le détail des adaptations effectuées par chaque acteur de la recherche clinique vont permettre d'introduire l'étude de cas suivante qui évaluait l'impact de la pandémie sur les activités des essais cliniques dans le laboratoire pharmaceutique Servier.

3 Étude de cas menée dans un laboratoire pharmaceutique

Quel est l'impact de la pandémie COVID-19 sur les activités des essais cliniques menées aux Opérations cliniques locales France, Afrique et Moyen-Orient chez Servier ?

3.1 Introduction

Cette étude de cas a été réalisée au Centre d'Innovation et de Recherches Thérapeutiques France, Afrique et Moyen-Orient (CIRT FAMO) où j'ai réalisé mon année d'alternance dans le cadre de ma 6^e année d'études de Pharmacie, en parallèle du master 2 Recherche clinique et Pharmacovigilance à l'Université de la Sorbonne.

Selon un rapport de Servier ayant contribué à un podcast du World Frontiers Forum 2020, portant sur la confiance dans les soins de santé et les pionniers de la santé post-COVID-19, plusieurs leçons ont été retenues par le laboratoire. Un plan de continuité des activités avait également été mis en place depuis le début de la crise sanitaire. En effet, les études en cours durant la pandémie chez Servier se déroulaient dans de nombreux centres répartis dans différents pays du monde et concernaient un grand nombre de patients. Face à l'épidémie, l'Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS) a dû adapter l'organisation des essais cliniques dont il était promoteur, la priorité étant la sécurité des participants et des autres acteurs de la recherche clinique. Il s'agissait en effet d'être plus pragmatique et flexible dans la conduite des essais cliniques, d'anticiper au maximum les situations pouvant survenir dans chaque pays dans lesquels étaient menés les essais, d'adapter les recommandations selon les études, les pays, et l'évolution permanente de la crise sanitaire. Les équipes devaient se concentrer en premier lieu sur les activités critiques et notamment sur le maintien des études

impliquant des patients en cours, en réorganisant ensuite le planning des études terminées et à venir. En cas de restriction des ressources ou d'augmentation de la charge de travail, les ressources devaient être redistribuées en priorité pour les études ayant des patients en cours. Ainsi, les principales mesures ont reposé sur la réalisation de visites des patients à leur domicile, du monitoring à distance avec une augmentation du monitoring central, des communications et des formations à distance.

Un interrogatoire mené auprès des ARC chez Servier a révélé que les ARC, comme les équipes investigatrices, ont dû réorganiser leurs activités afin de gérer les priorités tout en respectant les protocoles sanitaires mis en place par les centres investigateurs et adaptés au gré de l'évolution des mesures gouvernementales : contacts limités des ARC avec les équipes investigatrices, interdiction des co-monitorings, restriction du nombre de monitorings sur site, nettoyage chronophage des espaces de travail, impossibilité de visiter les locaux, etc. Par ailleurs, l'organisation des visites des ARC était également compliquée par la réduction des transports ferroviaires et aériens, les contraintes relatives au franchissement des frontières et la mise en place du télétravail pour les équipes investigatrices.

3.2 Objectif

L'objectif de cette étude de cas était d'évaluer l'impact de la pandémie COVID-19 sur les activités des essais cliniques du département des Opérations cliniques, au sein du CIRT FAMO.

3.3 Méthodes

3.3.1 Classification des mesures mises en place en fonction de la période de pandémie et de l'étape de l'étude

Les études cliniques du CIRT FAMO étaient en cours de différentes étapes durant la pandémie COVID-19 : faisabilité (comprenant la faisabilité de l'étude dans les centres puis la qualification des centres), MEP, recrutement et suivi des participants, clôture (comprenant le nettoyage des données, le gel de la base de données et la fermeture des centres) et archivage.

Dans un premier temps, j'ai contacté les chefs de projet de mon département afin qu'elles me listent les études en cours depuis mars 2020 (1^{re} vague de la pandémie) sur lesquelles j'ai été impliquée dans le cadre de mon apprentissage et pour lesquelles des mesures avaient été mises en place afin d'assurer la continuité de ces essais. Elles m'ont également fourni les informations suivantes : phase de l'étude, aire thérapeutique étudiée, étape en cours lors de la pandémie, mesures mises en place pour pallier la pandémie. J'ai complété les informations obtenues à l'aide du dossier de chaque étude (protocoles et dossiers réglementaires relatifs aux MUS). J'ai ainsi listé 18 études internationales en cours durant la crise sanitaire et sur lesquelles j'ai été impliquée : 6 études en phase I (33,5 %) et 4 essais de phase I/II (22 %), dont 2 études de 1^{re} administration à l'Homme (11 %), 2 études de phase II (11 %) et 6 de phase III (33,5 %). Parmi ces 18 études, 14 (78 %) portaient sur de l'oncologie (tumeurs solides et liquides), 2 (11 %) sur de la neurologie / psychiatrie, 1 (5,5 %) sur de la rhumatologie et 1 (5,5 %) sur de la cardiologie ; 3 étaient des études uniquement pédiatriques (16,5 %), 1 seul essai était mené à la fois sur des adultes et sur des enfants (5,5 %), et les 14 autres études ne portaient que sur des adultes (78 %). Sur les 18 essais étudiés, 13 (72 %) étaient en cours durant le 1^{er} confinement (mars 2020 en France) et étaient toujours concernés par la pandémie depuis le 1^{er} déconfinement (mai 2020 en France), et 5 (28 %) étaient en cours depuis cette dernière période (Tableau 1). Ces études se sont déroulées en France (15 études soit 83,5 %), excepté 3 essais se déroulant respectivement en Afrique du Sud (5,5 %), en Turquie (5,5 %), et en France / Algérie / Turquie (5,5 %).

Tableau 1 : Liste des études en cours selon la période de pandémie et les étapes possiblement impactées par la crise sanitaire

	Étude	Phase	Aire thérapeutique	Étape(s) en cours durant la pandémie
Depuis mars 2020 (1^{er} confinement en France)	1	III	Oncologie	Recrutement / Suivi
	2 (étude a et étude b)	III	Neurologie / Psychiatrie (étude pédiatrique)	Recrutement / Suivi
	3	I	Oncologie (étude pédiatrique)	Recrutement
	4	I	Oncologie	Recrutement / Suivi / Clôture
	5	I	Oncologie (étude portant sur les enfants et les adultes)	Suivi
	6	I	Oncologie	Suivi / Clôture / Archivage
	7 (Afrique du Sud)	III	Neurologie / Psychiatrie (étude pédiatrique)	Suivi
	8	II	Oncologie	Suivi
	9 (Turquie)	III	Oncologie	Suivi / Clôture / Archivage
	10	I (1 ^{re} administration à l'Homme)	Oncologie	Suivi
	11	I/II	Oncologie	Faisabilité / MEP / Suivi
	12 (France, Algérie, Turquie)	III	Cardiologie	Archivage
	13	I/II	Oncologie	Suivi / Clôture / Archivage
Depuis mai 2020 (1^{er} déconfinement en France)	14	II	Rhumatologie	Faisabilité / MEP
	15	III	Oncologie	MEP
	16	I/II	Oncologie	Faisabilité / MEP / Suivi
	17	I/II (1 ^{re} administration à l'Homme)	Oncologie	Faisabilité
	18	I	Oncologie	MEP

Les solutions mises en place durant la pandémie COVID-19 étaient similaires entre les études en cours d'étapes identiques. Les principales mesures sont synthétisées dans le Tableau 2 en fonction de l'étape en cours durant la crise sanitaire et de la période de pandémie afin de discuter ensuite l'ensemble des résultats selon les critères de jugement définis (Paragraphe 3.3.2) et de répondre à l'objectif de cette étude de cas.

Tableau 2 : Liste des mesures mises en place selon la période de pandémie et des étapes possiblement impactées par la crise sanitaire

Étape d'une étude clinique	Mesures mises en place entre mars et mai 2020	Mesures mises en place depuis mai 2020
Faisabilité	Faisabilités à distance → dérogation à la procédure interne relative à l'évaluation de la faisabilité de l'étude et la qualification des centres : possibilité de réaliser ces étapes à distance en cas de restriction des déplacements et d'accès aux centres liés à la pandémie COVID-19	Faisabilités à distance → dérogation à la procédure interne relative à l'évaluation de la faisabilité de l'étude et la qualification des centres : possibilité de réaliser ces étapes à distance en cas de restriction des déplacements et d'accès aux centres liés à la pandémie COVID-19. Les faisabilités sont réalisées de plus en plus fréquemment à distance lorsque les centres sont bien connus du promoteur.
MEP	Report des MEP à une date ultérieure	Plusieurs scénarios ont été recensés selon les études et les centres : - Le cas échéant, MEP réalisées en présentiel hormis pour les personnes positives à la COVID-19 qui y assistent en visioconférence - MEP réalisées à distance : → Dérogation à la procédure interne de conduite d'une visite de MEP pour permettre la réalisation à distance de cette visite durant la pandémie COVID-19 puis révision de cette procédure avec ajout de la possibilité de réaliser la MEP à distance lorsque l'accès aux centres investigateurs

		est restreint en raison de situations critiques comme une pandémie et si autorisé par la réglementation locale - MEP réalisées partiellement en présentiel (formation à l'eCRF, matériel, techniques, etc.) et partiellement à distance (formation sur le produit, le protocole, etc.), les ARC étant présents sur site pour les 2 sessions
Recrutement	MUS : arrêt du recrutement des participants et non-randomisation des patients sélectionnés (si applicable)	Fin de la MUS : envoi d'un questionnaire de faisabilité aux centres à partir de mai 2020 en France pour reprendre le recrutement + réunion Teams (le cas échéant) avec les investigateurs pour inciter au recrutement
Suivi	MUS : - Flexibilité sur le programme et les modalités des investigations : • Report ou réalisation des examens de suivi à distance, dans un laboratoire certifié à proximité du domicile du patient ou venue d'une infirmière à domicile → priorité à la sécurité des patients, au recueil des effets indésirables et du critère principal + possibilité de contacts téléphoniques intermédiaires entre le centre et le participant pour le suivi et la sécurité de ce dernier • Flexibilité du calendrier des visites de suivi / regroupement de visites de suivi • Visites de sortie à distance puis sur place dès que possible • Sortie d'étude en cas d'impossibilité d'évaluer la sécurité, le critère de jugement principal ou d'assurer la dispensation du traitement • Possibilité d'envoi du traitement au domicile du patient par un transporteur privé en garantissant le	- Réactivation des MUS mises en place entre mars et mai 2020 et arrêtées entre juin et novembre 2020 - Le cas échéant, ajout d'une annexe dans le protocole concernant la conduite de l'essai en cas de crise sanitaire nationale ou internationale (mesures similaires aux actions prises en mars-mai 2020 : flexibilité des investigations) - Formations des équipes investigatrices et du promoteur réalisées à distance : présentation d'un amendement, d'une nouvelle procédure, etc. Concernant le monitoring, plusieurs scénarios étaient recensés : - Poursuite du monitoring à distance : ➔ Mise en place en octobre 2020 (révision en novembre 2020) d'un guide concernant la réalisation du monitoring des données sources à distance durant la pandémie COVID-19 : définition des données et processus critiques devant être monitorés, adaptation du plan et du guide de monitoring, évaluation de la possibilité de faire du monitoring à distance, réalisation de la visite ➔ Le cas échéant, amendement au plan et/ou au guide de monitoring pour augmenter le monitoring à distance et le

	respect de la confidentialité du patient et l'intégrité des données ; et possibilité pour les patients de retourner leurs traitements par courrier (non effectués en France lorsque les patients pouvaient revenir à l'hôpital malgré la pandémie afin de réaliser leur suivi) • Dans le cas des associations de médicaments, prise du 2^e médicament en monothérapie lorsque le traitement à l'étude était indisponible • Possibilité d'utiliser des questionnaires papier plutôt que des appareils électroniques pouvant être contaminés + échelles complétées par les investigateurs après entretien à distance avec les participants et leur famille • Fourniture de produit expérimental et de kits de prélèvements supplémentaires par Servier aux centres afin de pallier l'interruption de la chaîne d'approvisionnement - Monitoring à distance autant que possible avec dérogation à la procédure interne de Servier : priorité à la stratégie d'approche basée sur les risques avec augmentation du monitoring central → Suivi d'un questionnaire à distance ou focus uniquement sur les points critiques (sécurité des participants, prise du traitement, intégrité des données, concordance entre eCRF et données sources, etc.) et la situation sanitaire	monitoring central : directives à suivre concernant la vérification des données sources à distance, liste des procédés minimum à vérifier (consentement, report des effets indésirables, critères principaux et secondaires, etc.) ou questionnaire à suivre en annexe → Révision d'une procédure interne relative à la conduite du monitoring : ajout de la possibilité de remplacer les visites de monitoring sur site par une vérification et une revue des données sources à distance lorsque l'accès aux centres investigateurs est restreint en raison de situations critiques comme une pandémie et si autorisé par la réglementation locale - Ou reprise du monitoring sur site en respectant les consignes de sécurité relatives à la COVID-19 envoyées par les centres - Ou monitoring sur site (vérification des données sources) et à distance pour alléger les visites sur site (suivi et résolution des demandes de clarification, point administratif, revue du stock et des dates de péremption des kits d'échantillons biologiques, etc.)
Clôture	Report des clôtures à une date ultérieure	- Possibilité de réaliser les clôtures des centres à distance à l'aide d'un questionnaire à suivre → ne concernait parfois que les centres n'ayant plus de patients en cours, lorsque les

		données sources et le classeur investigateur avaient été vérifiés lors de visites de monitoring effectuées antérieurement ➔ Révision d'une procédure interne relative à la conduite de la visite de clôture des centres : ajout de la possibilité de réaliser ces visites à distance lorsque l'accès aux centres investigateurs est restreint en raison de situations critiques comme une pandémie et si autorisé par la réglementation locale ➔ focus sur la gestion des produits expérimentaux, vérification du classeur investigateur et des documents récupérés, réconciliation des données critiques et liées à la sécurité - Selon les centres, report des clôtures pour être réalisées en présentiel dès amélioration de la situation sanitaire (janvier 2021)
Archivage	L'archivage nécessitant que le personnel du promoteur soit présent sur site (impossible avec le confinement), il a été reporté jusqu'à ce que la situation sanitaire s'apaise	L'archivage a été retardé jusqu'à amélioration de la crise sanitaire car : - Nécessitait que le personnel du promoteur soit présent sur site (difficile avec le télétravail) - N'était pas la priorité par rapport au classement des études en cours - Accumulation des données sources et du classeur investigateur à vérifier par les ARC (centres non accessibles pendant le 1^{er} confinement en France) - Non-autorisation des visites de clôture par certains centres qui priorisaient les études en cours

Pour compléter ce second tableau, les soumissions réglementaires n'ont pas été impactées par la pandémie au CIRT FAMO car les documents étaient préparés et revus au cours d'échanges électroniques ou téléphoniques puis soumis au CPP de manière dématérialisée via la plateforme CNRIPH devenue SI RIPH 2G depuis le 26/05/2021 ou par mail pour les études antérieures à la mise en place de la plateforme. Il est important de noter que le promoteur devait obligatoirement notifier chaque mise en place (1^{er} confinement en France : mars-mai 2020), arrêt (1^{er} déconfinement en France : à partir de mai 2020) et réactivation (2^e confinement en France : à partir de novembre 2020) de MUS à l'autorité compétente (ANSM en France) et/ou au comité éthique (CPP en France) en France comme en Turquie. La reprise du recrutement pouvait nécessiter l'accord de l'ANSM en cas de modification du protocole. Les investigateurs et les participants (ainsi que le responsable légal des participants dans le cas des études pédiatriques) étaient également tenus informés des différentes MUS et recevaient un courrier listant les mesures mises en place.

Les protocoles d'études faisaient parfois l'objet d'amendements substantiels afin de préciser que les événements COVID-19 devaient être reportés et documentés comme des Event Requiring Immediate Notification (ERIN)¹, ou pour ajouter des clarifications concernant l'arrêt et la reprise du traitement en cas de patient positif à la COVID-19. Par ailleurs, lors de la 2^e période de l'épidémie, des recommandations étaient données aux équipes investigatrices des études nouvellement mises en place concernant les délais à respecter entre la vaccination contre la COVID-19 et l'administration du produit à l'étude en vue d'éviter toute interaction médicamenteuse.

Pour rappel, les lignes directrices de l'EMA (voir paragraphe 2.1.1) requéraient la traçabilité de toutes les déviations au protocole liées à la COVID-19. Ces déviations étaient donc enregistrées dans le logiciel de gestion des essais cliniques, nommé SETHI², et les patients

¹ Événement devant être notifié immédiatement (sans délai et dans les 24 h après que l'investigateur en a pris connaissance, au plus tard) au promoteur et correspondant à : tout événement indésirable grave, tout surdosage en produit expérimental y compris asymptomatique, toute prise du produit expérimental par une personne de l'entourage du patient, toute grossesse d'une patiente.

² Outil de monitoring développé par Oriam et Servier. Ce logiciel répertorie par exemple les différentes investigations demandées par le protocole, le statut des centres ainsi que les dates et valeurs clés de chaque centre (MEP, clôture, nombre de patients en cours et sortis d'étude, etc.). Il permet également à l'ARC de rédiger les rapports de monitoring. L'ARC valide la réalisation ou non de chaque investigation permettant *in fine* d'établir une facturation.

atteints de la COVID-19 devaient être reportés comme des ERIN. Par ailleurs, la vérification des données sources à distance était autorisée en France de manière dérogatoire par la CNIL depuis avril 2021 pendant toute la durée de la situation sanitaire. Cependant, le CIRT FAMO n'avait pas implémenté ces recommandations provisoires car les activités de monitoring sur site étaient quasiment revenues à la normale depuis le 1^{er} déconfinement en France. En Turquie, la vérification des données sources à distance n'était pas autorisée, elle était donc réalisée rétrospectivement sur site dès que la situation le permettait.

3.3.2 Critères de jugement

Dans un second temps, en partant des objectifs des mesures mises en place pour chaque étape en cours durant la pandémie, des critères de jugement quantifiables associés à chaque étape d'une étude clinique et à comparer entre les périodes avant et après COVID-19 ont été déterminés afin d'évaluer l'impact de la pandémie sur les activités des essais cliniques menées par le CIRT FAMO. Ces critères sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Critères de jugement associés à chaque étape d'une étude clinique

	Faisabilité	MEP	Recrutement	Suivi
Critères de jugement	Dates des faisabilités	Dates des MEP	Pourcentage de patients recrutés + durée de la période de recrutement	- Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres - Pourcentages de visites de monitoring réalisées à distance - Pourcentages de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19
	Clôture			Archivage
	- Dates de nettoyage des données - Dates du gel de la base de données - Dates de fermeture des centres			Dates d'archivage

Les dates réelles de faisabilités, de MEP, de nettoyage des données, de gel de la base de données et de fermeture des centres ont été comparées avec le calendrier théorique du CIRT

FAMO fourni pour chaque étude concernée afin de vérifier si ces délais ont été respectés ou non malgré la pandémie.

Le pourcentage de patients recrutés a été obtenu en calculant le rapport entre le nombre de patients à recruter planifié au niveau local avant la pandémie et le nombre réel de patients recrutés pendant la pandémie pour chaque étude concernée. De plus, la durée réellement observée de la période de recrutement a été indiquée au regard de la durée initialement planifiée au niveau local avant la pandémie.

Concernant l'étape de clôture, les centres doivent être fermés après la dernière visite du dernier patient en respectant la date limite planifiée au niveau local. Selon les procédures internes de Servier, l'archivage doit être réalisé au plus tard après la dernière notification / soumission réglementaire, c'est-à-dire après la soumission du rapport d'étude clinique aux autorités réglementaires. La date d'archivage réellement observée a été comparée avec le délai requis par le CIRT FAMO avant la pandémie.

Afin d'évaluer l'impact de la pandémie sur l'étape de suivi des participants, les délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres avant et pendant la pandémie ont été comparés afin d'observer un éventuel changement lié à la crise sanitaire. Pour cela, le logiciel Music³ de Servier a permis d'extraire ces délais sur 2 périodes de durées égales : d'octobre 2018 à mars 2020 non inclus puis de mars 2020 à juillet 2021 inclus, étant donné que le virus SARS-CoV-2 a commencé à circuler activement en Europe, en Afrique du Sud et au Moyen-Orient à partir de mars 2020. J'ai également calculé le rapport des patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 (soit arrêt en cas de contraction du virus, soit en raison des contraintes liées à la pandémie), information obtenue auprès des chefs de projet et des ARC, sur le nombre de patients sortis définitivement d'étude quelle que soit la raison depuis mars 2020, information extraite du logiciel Music. Enfin, pour évaluer l'impact de la crise sanitaire sur l'activité de monitoring, j'ai calculé le rapport du nombre de visites de monitoring réalisées à distance sur le nombre de visites de monitoring total pour chaque étude depuis mars 2020 à l'aide de Music.

³ Outil de report des données issues de l'eCRF et du logiciel de gestion des essais cliniques (c'est-à-dire Sethi chez Servier)

Les calendriers théoriques planifiés au niveau local concernant les faisabilités, MEP, recrutement des participants, clôtures (nettoyage des données, gel de la base de données, fermeture des centres) ont été obtenus via les diapositives projetées lors des réunions d'équipe afin de présenter l'état d'avancement des projets. Ces présentations ont aussi permis d'extraire les dates et valeurs réellement observées, informations également disponibles dans le dossier des études et sur le logiciel Music. Cet outil a permis d'obtenir différentes informations : dates planifiées et actuelles des MEP, dates de 1^{re} inclusion du 1^{er} patient et du dernier patient inclus permettant de déterminer la durée de la période de recrutement réelle des participants, nombre de patients recrutés, date de dernière visite du dernier patient nécessaire pour définir les dates de nettoyage des données et du gel de la base de données, et dates planifiées et actuelles de fermeture des centres.

3.4 Résultats de l'étude de cas

Les résultats reprennent, pour les études en cours de suivi lors de la pandémie, les pourcentages de patients recrutés associés aux durées des périodes de recrutement, les pourcentages de visites de monitoring réalisées à distance depuis mars 2020 et de patients sortis définitivement d'étude pour cause de COVID-19. Ils comparent également les critères de jugement théoriques et réellement observés après mise en place des mesures citées dans le Tableau 2 pour chaque étude clinique, en fonction de la ou des étapes en cours durant la crise sanitaire et de la période de pandémie. Ils sont résumés dans les tableaux des Annexes 3 et 4, distinguant les résultats obtenus pour les études concernées par la pandémie COVID-19 depuis mars 2020 (depuis le 1^{er} confinement en France : Annexe 3) et les résultats obtenus pour les études en cours durant la crise sanitaire depuis fin mai 2020 (depuis le 1^{er} déconfinement en France : Annexe 4) ;

D'après le tableau de l'Annexe 3, depuis mars 2020, la pandémie n'a pas eu de conséquence sur la seule étude en cours lors des faisabilités et n'a possiblement impacté qu'une seule étude (sur 13 études soit 8 %) en oncologie au cours des MEP. La COVID-19 pourrait, en effet, avoir retardé les délais d'obtention de l'avis favorable du CPP et donc ensuite les MEP. En revanche, la COVID-19 a perturbé le recrutement des participants (pourcentage de patients recrutés et

durée de la période de recrutement réelle versus théorique) pour 3 études en cours durant cette étape sur 4 (75 %), depuis mars 2020, en entraînant l'interruption ou le report des inclusions.

Concernant le suivi des participants, 12 études sur 14 (comptabilisant les études 2a et 2b : 86 %) étaient en cours au moment de cette étape depuis mars 2020. Les délais de saisie des données dans le CRF dépassaient 30 jours, avant comme pendant la pandémie, pour 4 de ces 12 études (33 %). Le délai de saisie avait toutefois été allongé suite à la crise sanitaire pour 2 de ces études (50 %) en raison de la mise en place du télétravail pour les équipes investigatrices restreignant l'accès aux dossiers médicaux. Par ailleurs, les centres privilégiaient parfois les études ayant des patients en cours. Les délais de saisie dans le CRF avant la pandémie étaient de moins de 5 jours en moyenne puis de plus de 30 jours depuis le début de la crise sanitaire pour 3 études sur 12 (25 %), cet allongement du délai étant dû à l'accès réduit aux dossiers médicaux des équipes investigatrices suite à la mise en place du télétravail. De plus, la surcharge de travail des équipes investigatrices, liée ou non à la COVID-19, a conduit à la priorisation des études portant sur le virus et au manque de disponibilité pour saisir les données dans le CRF. Pour une seule des 12 études (8 %), les délais de saisie des données dans le CRF étaient inférieurs à 5 jours en moyenne, avant comme pendant la pandémie. Pour 2 autres études (17 %), les délais de saisie dans le CRF étaient respectivement d'une dizaine de jours ou compris entre 5 et 15 jours en moyenne, avant comme pendant la pandémie COVID-19, sans impact de la crise sanitaire. Une étude (8 %) a démarré début mars 2021 et le délai de saisie dans le CRF variait entre 1 semaine et 1 mois en fonction du centre, en raison de la surcharge de travail des équipes investigatrices. Enfin, les données n'étaient pas disponibles dans le logiciel Music sur ces 2 périodes pour une dernière étude (8 %), trop ancienne. Aucun patient n'est sorti d'étude à cause de la COVID-19 (soit pour positivité au virus, soit en raison des contraintes liées à la pandémie). Enfin, le pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance variait entre 0 et 75 % selon les études, correspondant à une moyenne de 24 % des visites de monitoring effectuées à distance. L'impact de la COVID-19 sur le monitoring était nul pour 4 études sur 12 (33,5 %), faible pour 3 études (25 %), modéré pour 4 études (33,5 %) et fort pour 1 étude (8 %).

Parmi les études en cours durant la pandémie depuis mars 2020, 4 études sur 13 (31 %) étaient en phase de clôture. Les délais prévus au niveau local concernant les dates de nettoyage des données ont été respectés pour 1 étude sur 4 (25 %) mais pas pour 3 études sur 4 (75 %). Pour ces 3 dernières études, le retard était expliqué par la pandémie pour 2 études sur 3 (67 %) car les centres étaient fermés durant le 1^{er} confinement ce qui a entraîné une accumulation de données sources à vérifier. En effet, comme expliqué précédemment, la vérification des données sources à distance n'a été autorisée de manière dérogatoire par la CNIL qu'à partir d'avril 2021 mais ces recommandations provisoires n'ont pas été implémentées par le CIRT FAMO. Il a donc fallu rattraper ce retard à partir de mai 2020 (1^{er} déconfinement en France), la difficulté reposant sur les créneaux limités dans les centres après leur réouverture. Ces derniers privilégiaient parfois les études ayant des patients en cours par rapport aux études en phase de clôture. En revanche, la COVID-19 n'a pas été responsable du retard de nettoyage des données pour 1 étude sur 3 (33 %) car le patient n'avait pas progressé aussi rapidement que prévu et était donc resté plus longtemps dans l'étude.

Les délais prévus au niveau local concernant les dates de gel de la base de données ont été respectés pour 2 études sur 4 (50 %) mais pas pour les 2 autres études (50 %). Pour ces 2 dernières études, le retard était expliqué par la pandémie pour 1 étude sur 2 (50 %) car les centres étaient moins disponibles pour les monitorings, et un retard s'était accumulé concernant les données sources à vérifier. En revanche, la COVID-19 n'a pas été responsable du retard de gel de la base de données pour la seconde étude (50 %) car le patient n'avait pas progressé aussi rapidement que prévu et était donc resté plus longtemps dans l'étude.

Les délais prévus au niveau local concernant les dates de fermeture des centres ont été respectés pour 1 étude sur 4 (25 %) mais pas pour 3 études sur 4 (75 %). Pour ces 3 dernières études, le retard était expliqué par la pandémie pour 2 études sur 3 (67 %) : les centres n'ayant pas été accessibles durant le 1^{er} confinement en France, il fallait rattraper le retard de vérification des données sources en priorité et le nombre de créneaux disponibles pour les monitorings était limité. De plus, certains centres privilégiaient les études ayant des patients en cours par rapport aux études en phase de clôture. En revanche, la COVID-19 n'a pas été responsable du retard de fermeture des centres pour 1 étude sur 3 (33 %) car le patient n'avait pas progressé aussi rapidement que prévu et était donc resté plus longtemps dans l'étude.

Depuis mars 2020, 4 études sur 13 (31 %) étaient en cours en phase d'archivage. Pour ces 4 études, les délais imposés par le CIRT n'ont pas été respectés en raison de la pandémie : l'archivage nécessitait que le personnel du promoteur soit présent sur site ce qui était très limité avec le télétravail obligatoire et la surcharge de travail, il n'était donc pas prioritaire face aux études à classer (ayant des patients en cours). Par ailleurs, pour 1 seule étude, le délai de fermeture des centres ayant été retardé, l'archivage a également été décalé et n'était pas prioritaire compte tenu de l'arrêt du développement du produit. D'après le tableau de l'Annexe 4, depuis mai 2020, 3 études sur 5 (60 %) étaient en cours au moment des faisabilités. Les délais prévus au niveau local ont été respectés pour 2 études sur 3 (67 %) mais pas pour 1 étude sur 3 (33 %) sans rapport avec la pandémie. Sur cette même période, 4 études sur 5 (80 %) étaient en cours de MEP. Les délais planifiés au niveau local ont été respectés pour 2 de ces études (50 %) mais pas pour les 2 autres (50 %) pour des raisons distinctes de la pandémie COVID-19 : problèmes d'organisation d'un centre et étude non prioritaire dans un autre centre. Enfin, depuis mai 2020, 1 étude sur 5 (20 %) était en cours de suivi des participants. Le délai de remplissage du CRF par les centres était de 5 jours en moyenne malgré la pandémie, l'étude ayant commencé en mars 2021. Les visites de monitoring ont eu lieu majoritairement sur site (17 % : impact modéré) et aucun patient n'est sorti définitivement d'étude à cause de la COVID-19.

3.5 Discussion

D'après les résultats du tableau de l'Annexe 3, la pandémie n'a pas eu de conséquence sur les études en cours depuis mars 2020 au niveau des faisabilités et a eu peu d'impact sur les MEP, n'ayant possiblement concerné qu'une seule étude, en oncologie. La COVID-19 a entraîné l'interruption ou le report du recrutement des participants pour 2 études en cours au niveau de cette étape sur 3 (67 %) en oncologie et 1 étude en neurologie/ psychiatrie, aboutissant au non-respect du nombre théorique de patients à recruter au niveau local.

Après mise en place des mesures indiquées dans le Tableau 2 depuis mars 2020, le suivi des participants a été impacté par la pandémie pour 3 études sur 9 (33 %) en oncologie et 2 études sur 3 (67 %) en neurologie / psychiatrie (études 2a et 2b). Aucun impact de la crise sanitaire sur le suivi des participants n'a été observé pour les 2 études menées respectivement en

Turquie (oncologie) et en Afrique du Sud (neurologie / psychiatrie). Pour les 3 études en oncologie impactées par la COVID-19 durant ces étapes, le délai de saisie des données dans le CRF était en moyenne de plus de 30 jours avant et pendant la pandémie pour 2 de ces études (67 %) et de moins de 5 jours avant la crise sanitaire puis de plus de 30 jours ensuite pour l'étude restante (33 %) ; ces derniers délais étant similaires pour les 2 études en neurologie / psychiatrie.

Suite à la mise en œuvre des mesures précisées dans le Tableau 2 depuis mars 2020, les clôtures ont été impactées par la pandémie pour 2 études sur 4 (25 %) en oncologie mais aucune étude d'une autre aire thérapeutique n'a été perturbée par la COVID-19 à cette étape. Ainsi, pour ces 2 études impactées, les dates planifiées au niveau local concernant le nettoyage des données et les fermetures des centres n'ont pas été respectées en raison de la COVID-19. En revanche, le gel de la base de données s'est déroulé de manière conforme à la planification locale pour 1 de ces 2 études mais pas pour la seconde. La Turquie n'a pas été impactée par la crise sanitaire au niveau de cette étape.

Enfin, depuis mars 2020, la COVID-19 a impacté l'archivage pour 4 études dont 3 en oncologie (75 %), dont 1 en Turquie (33 %), et pour 1 étude en cardiologie (25 %).

D'après les résultats du tableau de l'Annexe 4, après mise en place des mesures détaillées dans le Tableau 2, aucune étude, d'oncologie comme de rhumatologie, n'a été impactée par la pandémie depuis mai 2020, aussi bien au niveau des faisabilités, des MEP, du recrutement des participants, du suivi des patients, des clôtures et de l'archivage.

Ainsi, les étapes les plus impactées par la crise sanitaire depuis mars 2020 sont le recrutement et le suivi des participants ainsi que l'archivage. Le recrutement des participants était le plus souvent interrompu ou reporté. Le suivi des patients et le monitoring étaient limités par le confinement et le nonaccès aux centres entre mars et mai 2020, le télétravail des équipes investigatrices et l'impossibilité de vérifier les données sources à distance. Par ailleurs, les équipes investigatrices étaient le plus souvent, et ce avant la crise sanitaire, surchargées par le nombre d'études cliniques de différents promoteurs à gérer ce qui limitait la saisie rapide des données dans le CRF. Les délais de remplissage du CRF concernant les études menées en

oncologie et en neurologie / psychiatrie (1 étude sur l'autisme) ont été plus impactés par la COVID-19 car le nombre de données demandées était beaucoup plus important que pour les autres études. Depuis la fin du 1^{er} confinement en France, la majorité des visites a été réalisée sur site, avec seulement 24 % des visites de monitoring réalisées à distance en moyenne. Cependant, les visites à distance permettaient aux ARC de discuter avec les équipes investigatrices d'éléments administratifs (documents à signer, à classer) et des informations manquantes dans le CRF, de les aider à répondre aux demandes de clarification, de se renseigner sur les potentiels événements indésirables graves, de vérifier les processus, etc.

Alors que la vérification des données sources à distance n'a été autorisée en France de manière dérogatoire qu'à partir d'avril 2021, elle était possible depuis mars 2020 dans certains pays comme au Royaume-Uni où les ARC avaient accès aux dossiers médicaux électroniques des patients grâce à des identifiants personnels. Cet avantage était d'abord économique et constituait également un gain de temps considérable pour les ARC qui n'avaient plus à se déplacer sur site. Cela contribuait aussi à réduire l'utilisation de papier. En revanche, cette méthode restait chronophage pour les équipes investigatrices qui devaient donner l'accès aux ARC à chaque visite à distance et scanner certains documents complétés sur papier (exemple des questionnaires remplis par les patients). D'autres inconvénients pouvaient être recensés : difficultés de connexion et problèmes relatifs à la sécurité de cette connexion afin de protéger les données personnelles des patients. Deux autres méthodes étaient également possibles mais étaient plus chronophages. La 1^{re} reposait sur le partage d'écran des équipes investigatrices pour que l'ARC puisse monitorer à distance lorsqu'il n'avait pas accès aux dossiers médicaux électroniques. La 2^e méthode consistait à scanner les dossiers médicaux lorsqu'ils n'existaient que sous format papier, afin que l'ARC y accède via une plateforme de stockage sécurisée. Cependant, ces deux méthodes demandaient beaucoup de disponibilité de la part des équipes investigatrices et n'étaient donc pas privilégiées. Dans tous les cas, en l'absence de mise en place de signature électronique, les ARC devaient s'assurer de la réception des photocopies et de documents signés et envoyés par les équipes investigatrices, et que les actions demandées avaient bien été réalisées.

Les clôtures étaient limitées par le retard des visites de monitoring et de vérification des données sources engendré par la fermeture des centres pendant le 1^{er} confinement en France.

Les clôtures n'étaient pas une étape prioritaire pour les centres par rapport au monitoring. Certaines clôtures ont toutefois pu être réalisées à distance lorsque le classeur investigateur avait déjà été mis à jour précédemment et que les demandes de clarification étaient toutes closes. Enfin, l'archivage était une étape particulièrement impactée par la crise sanitaire étant donné qu'elle nécessite la présence du personnel du promoteur sur site pour le stockage des documents papier. Cette présence était limitée en raison du télétravail imposé par les mesures gouvernementales.

Au contraire, les faisabilités étaient réalisées à distance et les MEP ainsi que les clôtures étaient en général reportées ultérieurement. Ces deux dernières étapes ont donc été moins concernées par la pandémie, bien qu'un report de MEP décale ensuite tout le calendrier programmé au niveau local. Néanmoins, la réalisation de faisabilités et MEP à distance a posé quelques difficultés (notamment pour les MEP) aux équipes travaillant sur les études concernées (notamment interventionnelles) : il n'était en effet pas possible de visiter les locaux, de vérifier le matériel présent dans le centre et expédié par le promoteur, de s'assurer que les équipes investigatrices étaient intéressées par l'étude et comprenaient bien les informations clés. D'un point de vue technique, d'autres inconvénients étaient observés, notamment des problèmes de connexion. Par ailleurs, lorsque les co-investigateurs d'un même centre étaient localisés sur différents sites, il était nécessaire d'obtenir les autorisations des administrateurs de chacun de ces sites en vue de réaliser la MEP à distance, le délai d'obtention de l'accord pouvant être long selon les sites. Les équipes investigatrices pouvaient aussi être plus réticentes à poser des questions lors d'une visioconférence. De plus, ces visites constituent le premier contact avec les centres, elles permettent de mieux connaître l'équipe et le rôle de chaque acteur. Cependant les échanges en visioconférence ont tendance à déshumaniser ce premier contact. Par ailleurs, le télétravail imposé par les mesures gouvernementales limitait les disponibilités pour constituer les classeurs investigateurs et les envoyer aux centres en vue des MEP. Il était également parfois plus difficile pour l'ARC d'expliquer aux équipes investigatrices de centres moins expérimentés comment compléter les documents à retourner au promoteur ou à conserver dans le classeur investigateur, mais aussi de s'assurer que ces documents étaient correctement remplis. Pour les formations survenant en cours d'étude, par exemple sur un nouvel amendement, une présentation à

distance pouvait suffire, permettant un gain de temps du point de vue des déplacements évités sur site.

Depuis mai 2020, les mesures mises en place pour maintenir l'activité ont permis de limiter l'impact de la COVID-19 sur les études cliniques, quelle que soit l'étape en cours (faisabilités, MEP, suivi). La reprise de la vérification des données sources sur site a réduit l'impact de la pandémie sur le monitoring depuis la fin du 1^{er} confinement en France et le nombre de visites de monitoring réalisées à distance était inférieur sur cette seconde période par rapport à la première.

Ce travail a toutefois plusieurs limites. Tout d'abord, certaines données concernant les critères de jugement n'ont pas pu être extraites du logiciel Music. Des valeurs ont donc été extrapolées après consultation des ARC et des chefs de projet afin de se rapprocher au maximum de la réalité et de rendre des résultats les plus fidèles possible. De même, le logiciel Music ne répertorie le délai moyen de saisie des données dans le CRF que selon 4 périodes : moins de 5 jours, 5 à 15 jours, 15 à 30 jours et plus de 30 jours. Ainsi, pour les études dont le délai moyen de saisie dans le CRF était de plus de 30 jours à la fois avant et pendant la pandémie, il n'était pas possible de savoir si le délai était augmenté suite à la crise sanitaire, sauf en cas de confirmation par les ARC. Dans ce dernier cas, les résultats ne permettaient pas visuellement de détecter un allongement du délai de saisie des données dans le CRF en raison de la pandémie. Concernant l'évaluation de l'impact de la crise sanitaire sur le suivi des participants, il aurait été intéressant de vérifier que le délai de saisie des données clés (exemples : ERIN, critères principaux, toxicité limitant la dose, etc.) dans le CRF restait bien identique avant et pendant la crise sanitaire, ces données devant être saisies en priorité. Cependant, il n'était pas possible d'extraire ces informations du logiciel Music. Enfin, il aurait fallu comparer le pourcentage de visites de monitoring à distance avant et pendant la pandémie COVID-19 sur des périodes de durées égales (par exemple octobre 2018 - février 2020 et mars 2020 - juillet 2021). Le nombre de visites de monitoring réalisées à distance avant la pandémie était cependant difficile à obtenir car certaines études suivaient déjà une stratégie d'approche basée sur les risques (comprenant des visites à la fois sur site et à distance) avant mars 2020 tandis que d'autres avaient dû la mettre en place à cause de la pandémie.

De plus, l'étude porte sur un petit échantillon correspondant aux 18 études sur lesquelles j'ai été impliquée dans le cadre de mon apprentissage et pour lesquelles des mesures ont été mises en place pour pallier la pandémie, avec seulement 3 études (17 %) se déroulant totalement ou partiellement hors de France (en Turquie, en Afrique du Sud et en Turquie / Algérie) contre 15 études conduites dans des centres français (83 %). Il est donc difficile d'évaluer l'impact de la pandémie selon les pays, même si dans le cadre de ce travail, les essais conduits à l'étranger ont été moins touchés par la COVID-19 concernant les clôtures et le suivi des participants mais pas pour le monitoring (étude 9) ni l'archivage (étude 12). En effet, le virus n'a pas allongé le délai de saisie des données dans le CRF pour les études 7 et 9 et n'a pas décalé le planning des clôtures de l'étude 9.

Finalement, l'impact de la pandémie sur la recherche clinique était majoritairement organisationnel du point de vue des équipes du promoteur et des centres investigateurs avec mise en place de dérogations de Procédures Opératoires Standardisées (POS) pour réaliser les différentes visites du promoteur à distance. L'objectif de cette réorganisation était de recruter et maintenir au maximum dans les essais les patients n'ayant en général pas d'autre option thérapeutique, notamment dans les phases précoces et les essais portant sur l'oncologie. Il s'agissait de permettre aux patients de bénéficier de traitements innovants et d'un suivi régulier malgré quelques modifications au regard du protocole. Le recrutement des participants n'avait d'ailleurs été interrompu ou reporté que pour 3 études sur 10 (30 %) ayant recruté des patients depuis mars 2020 : 2 en oncologie (67 %) et 1 en neurologie / psychiatrie (33 %). Deux de ces 3 études étaient des phases III (67 %) et 1 était une phase précoce (33 %). Par ailleurs, aucun patient n'était sorti définitivement d'étude à cause de la COVID-19. Cependant, il n'est pas possible de conclure à un plus faible impact global de la crise sanitaire sur les études menées en oncologie par rapport aux autres aires thérapeutiques, étant donné que la majorité des essais étudiés portaient sur de l'oncologie (14 études sur 18 soit 78 %), avec seulement 2 essais (11 %) étudiant des pathologies du système nerveux central, 1 étude (5,5 %) menée en rhumatologie et 1 autre (5,5 %) en cardiologie. Des interrogatoires conduits par les ARC auprès des équipes investigatrices de centres anticancéreux ont permis de constater que les médecins, infirmières et salles de réanimation n'avaient pas été réquisitionnés pour traiter les patients atteints de COVID-19 afin de poursuivre la prise en charge des patients souffrant de cancer. En revanche, certains matériels d'imagerie étaient

utilisés uniquement pour les patients positifs à la COVID-19 tandis que d'autres étaient réservés aux patients atteints de cancers, pouvant entraîner un décalage dans la réalisation des examens de suivi d'imagerie de ces patients. Comme les essais oncologiques, les études pédiatriques portant sur de la neurologie / psychiatrie (autisme) ont nécessité beaucoup d'adaptations concernant le suivi des participants afin de perturber le moins possible les enfants.

Les départements de radiologie et les laboratoires hospitaliers ont été débordés par la COVID-19, des visites et procédures demandées par le protocole (biopsies, évaluations tumorales par exemple) ont donc dû être annulées ou reportées afin de limiter les risques d'infection des participants aux essais à la COVID-19 (87).

Après avoir abordé dans les 2 parties précédentes des exemples de mesures d'adaptation pour assurer la continuité des essais cliniques mises en place par les différents acteurs impliqués dans la recherche clinique, nous allons maintenant discuter des mesures pouvant être conservées dans le futur, aussi bien de manière générale que chez Servier.

4 Pérennisation des mesures mises en place lors de la pandémie COVID-19

La crise sanitaire a accéléré l'innovation et la virtualisation de la recherche clinique car les promoteurs ont dû s'adapter rapidement pour assurer la continuité de leurs essais cliniques malgré la pandémie, empêchant le strict respect du protocole. Certaines mesures, notamment digitales, seront pérennisées en vue de moderniser les activités de la recherche clinique mais aussi de se préparer à une éventuelle future pandémie. La recherche clinique devrait évoluer vers des essais plus flexibles et davantage tournés vers les patients, toujours dans un but de proposer à ces derniers des essais pertinents sur des produits innovants, tout en réduisant la charge de travail pour les équipes investigatrices mais sans pour autant altérer la qualité des essais (4,76).

4.1 État des lieux mondial

4.1.1 Leçons retenues

Les grandes leçons retenues par les industries pharmaceutiques suite à la mise en place de mesures pour assurer la continuité des essais cliniques pendant la pandémie sont les suivantes :

- Prévoir l'utilisation de certaines mesures en cas de situation exceptionnelle comme une crise sanitaire dans les documents d'étude (protocoles, FIC). Dans les protocoles, intégrer la possibilité d'une future pandémie pour évaluer l'impact de changements dans le mode de collecte des données sur l'interprétation des critères de jugement d'efficacité. Il serait également intéressant de développer des POS relatives à la conduite des essais cliniques en cas de situation exceptionnelle et de modifier les plans de continuité des activités après prise en compte des adaptations faites pour contrer la COVID-19
- Partager les expériences de chaque aire thérapeutique au sein du promoteur concernant la mise en place des solutions de continuité des essais et les performances des fournisseurs, répertorier et utiliser les guides et outils pratiques constituant des aides afin de faciliter la planification et la mise en œuvre des mesures de continuité
- Inclure les patients dans la conception des études (critères de jugement, paramètres évaluant la qualité de vie, aspects pratiques pour les patients, réduction du nombre de visites des patients) et regrouper les visites des patients et les examens de suivi, recourir à la télémédecine ou à des visites à domicile afin de réduire le nombre de visites sur site
- Prévoir le temps de former toutes les personnes impliquées dans la mise en œuvre des mesures de continuité (équipes investigatrices, participants, etc.), par exemple sur l'utilisation de nouvelles technologies (outils de collecte de données numériques, etc.). Il peut également être intéressant de prévoir une visite de formation en personne pour installer le dispositif et former l'utilisateur (patient, équipe investigatrice) à son utilisation mais aussi de fournir une assistance technique comme un numéro de téléphone aux participants, aux équipes investigatrices et aux autres acteurs en cas de difficultés rencontrées lors de l'utilisation de la solution numérique requise par l'étude
- Discuter avec les autorités réglementaires de manière prospective à propos des outils de collecte de données numériques et vérifier quelles données collectées sont autorisées, et

examiner les données pertinentes, critiques et prioritaires devant être collectées durant l'essai. Il faudrait également déterminer les mesures disponibles pour collecter et surveiller ces données à distance

- Discuter avec les équipes investigatrices dès les études de faisabilité et la sélection du centre concernant la potentielle mise en œuvre opérationnelle des mesures de continuité et les examens qui peuvent être réalisés à distance lorsqu'ils n'ont pas d'impact sur les critères de jugement de l'étude
- Établir des contrats avec des prestataires de services avant que la mise en œuvre de ces mesures de continuité ne soit nécessaire (3,4,76).

4.1.2 Évolution vers des essais plus pragmatiques...

La pandémie a permis aux acteurs de la recherche clinique de prendre conscience que les essais doivent être conçus de manière plus rationnelle et pragmatique avec des calendriers plus flexibles, y compris dans la collecte des données. En effet, de nombreux essais comprennent des tests, procédures, exigences strictes concernant la collecte des données et les fenêtres d'évaluation afin de maximiser les connaissances acquises par l'essai mais qui s'avèrent contraignantes pour les patients comme pour les équipes investigatrices (74).

L'utilisation de l'imagerie dans des essais cliniques portant sur des pathologies telles que le cancer, dans un but de contrôle de l'efficacité du traitement et de détection des récives, est souvent trop fréquente. La pandémie a réduit la disponibilité des imageries dans le cadre des essais cliniques et pourrait être l'occasion de repenser les protocoles pour réduire sa fréquence d'utilisation à des fins uniquement de surveillance et de réassurance (6).

4.1.3 ... Et vers des essais cliniques décentralisés

La pandémie COVID-19 a obligé les patients, les professionnels de santé, les équipes des promoteurs et des investigateurs à utiliser de plus en plus d'outils numériques. La combinaison des solutions de continuité des essais cliniques mises en place lors de la pandémie permettrait de moderniser la recherche clinique à travers l'évolution vers des essais décentralisés :

- Visites des patients réalisées à distance :
 - o Télémédecine avec évaluation à distance des événements indésirables et des symptômes : d'après une étude menée par Waterhouse et al., 90 % des personnes interrogées sont favorables à la poursuite de l'utilisation de la télémédecine pour les futurs essais cliniques, 77 % indiquant que la revue à distance des symptômes des patients était similaire au présentiel
 - o Déplacement d'un médecin ou d'une infirmière au domicile du patient
 - o Examens biologiques réalisés dans un laboratoire local
 - o Envoi direct du traitement au patient ou administration des produits injectables ou des perfusions au domicile du patient
 - o Collecte des données de manière virtuelle grâce à des outils numériques comme des applications mobiles, des capteurs, des dispositifs portables et autres technologies numériques. Les patients peuvent réaliser eux-mêmes des prélèvements salivaires, fécaux, sanguins (gouttes de sang), envoyés ensuite à un laboratoire. Ces dispositifs portables permettraient de mesurer des paramètres divers comme par exemple le rythme cardiaque, la température, la saturation en oxygène, la tension artérielle, la glycémie, la démarche, le sommeil, l'analyse de la sueur, etc.
 - o Questionnaires disponibles sous un format électronique pour être complétés à distance via un téléphone portable, une tablette ou sur internet
- Consentement électronique : pourrait améliorer le recrutement et la rétention de la participation des patients à l'essai grâce à des explications plus conviviales et interactives (vidéos, animations, questionnaires sur les connaissances sur l'essai clinique par exemple). Il serait donc plus agréable à lire qu'un long document expliqué par le médecin. Des sessions électroniques de questions-réponses avec les médecins resteraient toutefois nécessaires
- Mise en place de signatures électroniques des documents
- Réunions entre le promoteur et les équipes investigatrices réalisées à distance et réalisation des visites des promoteurs et des CRO à distance comme les visites de faisabilité, de mise en place et de monitoring (avec augmentation du monitoring central et du monitoring basé sur les risques). D'après une étude menée par Waterhouse et al.,

71 % et 65 % des répondants ont répondu positivement respectivement à la poursuite des visites de mise en place et de monitoring à distance

- Inspections réalisées à distance, en particulier lorsque les centres investigateurs disposent d'une infrastructure informatique adaptée
- Augmentation du télétravail des équipes des promoteurs mais aussi des centres investigateurs (3,4,74,76,102–104).

4.1.3.1 Avantages de la décentralisation des essais cliniques pour les patients

Les essais décentralisés présentent de nombreux avantages :

- Réduction du fardeau de la participation à la recherche :
 - o Réduction des déplacements des patients générant des économies de temps et d'argent et réduisant les obstacles géographiques. Cela permettrait de recruter un plus grand nombre de participants, y compris dans des minorités, des patients habitant dans des régions éloignées ou ayant des difficultés à se déplacer, des patients atteints de maladies rares ou présentant des sous-ensembles moléculaires rares, ou des participants n'ayant pas facilement accès aux transports. Cela permettrait donc d'accroître la diversité de la population de l'essai clinique. D'après les centres, la distance entre le centre investigateur et le domicile du patient ainsi que la fréquence des visites sont d'ailleurs les 2 principaux freins à la participation d'un patient à un essai clinique (3,79)
 - o Réduction de la durée de la visite par rapport à une visite sur site (105)
- Amélioration de l'engagement des patients (102)
- Meilleure confidentialité des données ressentie par les patients que lors d'une visite sur site (82).

4.1.3.2 Avantages de la décentralisation des essais cliniques pour les centres investigateurs et les promoteurs

Pour les centres investigateurs et les promoteurs, la décentralisation des essais cliniques et l'utilisation d'outils numériques présentent également des avantages :

- Facilité de l'organisation des réunions à distance (vidéo par exemple) avec un temps de préparation raccourci accélérant son déroulement, réduction du temps et du coût pour rassembler des personnes provenant de différentes régions, maintien des interactions en face à face malgré la distance, praticité et efficacité accrues (73,80,106)
- L'augmentation du télétravail permet d'améliorer la productivité, la satisfaction et la rétention du personnel tout en palliant des problèmes liés aux espaces de travail (74)
- Gain de temps pour les équipes investigatrices concernant la collecte et la saisie des données car ces dernières sont collectées en temps réel (102) et possibilité pour les ARC de monitorer instantanément les données collectées à distance (83)
- La collecte des données à distance réduit également la variabilité des données et l'obtention de données manquantes, augmentant *in fine* la qualité des données
- La réalisation des visites du promoteur à distance constitue également un gain de temps pour les personnels concernés aussi bien du côté promoteur qu'investigateur
- L'augmentation du monitoring centralisé permet au promoteur de détecter en temps réel les anomalies et d'éviter des erreurs répétées sur le site en corrigeant dès le départ ces erreurs, réduisant ainsi le niveau de monitoring sur site (84,107)
- Amélioration de la sélection et du recrutement des participants puis de la rétention de leur participation grâce à la favorisation de leur engagement
- Meilleure compliance des patients à l'essai
- Réduction de 50 % des coûts d'un essai clinique par participant par rapport aux essais traditionnels en raison des examens réalisés à distance
- Facilité de détection précoce des signes d'efficacité du traitement ou au contraire des événements indésirables puisque ces données sont obtenues en temps réel dans l'environnement quotidien des patients (102).

4.1.3.3 Inconvénients de la décentralisation des essais

Malgré les nombreux avantages que présente la décentralisation des essais cliniques, des inconvénients freinent son implémentation :

- Le monitoring à distance augmente la charge de travail des équipes investigatrices car elles doivent transmettre les données issues des essais aux promoteurs tout en respectant la confidentialité des patients (73)

- Concernant la télémedecine :
 - o Manque de formation du personnel clinique et des patients. Dans une étude menée par Chen et al., l'usage de la télémedecine est préféré chez les investigateurs et autres personnels des centres ayant déjà utilisé cette technique auparavant ce qui ne représente pas la majorité des personnes qui privilégient un suivi des patients à l'hôpital (22 personnels sur 40 interrogés) (73)
 - o Défaillances technologiques et disparité d'accès avec des technologies et une connexion internet parfois inappropriées chez les patients
 - o Difficultés de gestion de la confidentialité des patients et de la sécurité des données (72,81,104),
 - o Problèmes administratifs et financiers : l'expansion nationale du remboursement de la télémedecine au début de la pandémie de COVID-19 avait facilité son utilisation mais les remboursements d'assurance et les exigences en matière de licence médicale deviennent plus stricts, il n'est donc pas certain que le consentement électronique et les visites virtuelles soient durables (72)
- Concernant les visites des patients réalisées et la collecte de données à distance :
 - o Complexité accrue de la logistique de la chaîne d'approvisionnement
 - o Difficultés de gestion des événements indésirables et événements indésirables graves
 - o Essais décentralisés plus adaptés à des formes orales qu'à des perfusions ou injections de médicaments expérimentaux,
 - o Difficulté pour les essais de phase précoce nécessitant de nombreux prélèvements en vue d'analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (79)
 - o Diminution des interactions avec les équipes investigatrices entraînant une baisse de l'observance des patients, moins de soutien ressenti par les patients et distractions recensées au domicile
 - o Difficultés d'utilisation des technologies
 - o Patients se sentant moins responsabilisés pour réaliser leurs examens à distance et compléter leurs questionnaires que lorsqu'ils viennent sur site (82). Il est donc nécessaire de s'assurer que les patients complètent bien leurs questionnaires dans des conditions adéquates (tranquillité, etc.)

- o La conversion au format électronique des questionnaires ne doit pas modifier leur signification ni entraîner une charge supplémentaire pour le patient
- o L'état émotionnel du patient et l'état de l'activité physique du patient ne sont pas évalués lors de la collecte de données à distance au contraire de visites sur site
- o Certaines données collectées à distance doivent être triées car elles peuvent contenir des artefacts de mouvement ou d'une mauvaise utilisation du dispositif (104)
- o Incapacité à effectuer un examen médical complet de manière virtuelle car tous les critères de jugement ne sont pas réalisables à distance (imageries par exemple) et doivent parfois être effectués dans des établissements de santé locaux ou à domicile par un professionnel de santé (72,81,104)
- o Impact sur la qualité des données obtenues à distance : selon une étude menée par Chen et al., les 40 membres des équipes investigatrices interrogés pensent que la pandémie a eu un impact négatif sur la qualité des données des essais et a donc ralenti les progrès de la recherche clinique (73)
- o Absence d'autorisation par les autorités réglementaires (Food and Drug Administration [FDA], EMA) des essais décentralisés tant que les procédures pour les évaluer ne sont pas standardisées ou bien établies. Les lignes directrices existantes restent en effet trop vagues et abstraites
- o Absence de normalisation dans un contexte de développement rapide de ces dispositifs, problèmes de stockage des données et de validation des appareils utilisés pour collecter les données à distance. En effet, dans quelques années, les données collectées grâce à ces appareils pourraient ne plus être valables face au développement de nouveaux dispositifs virtuels. Cela pose donc un problème de conservation des données (15 ans minimum voire 25 ans selon les réglementations) en cas d'appareil devenant obsolète et ne pouvant être mis à jour, empêchant ainsi le stockage et l'accès aux données. Par ailleurs, la plupart de ces dispositifs ne sont pas encore validés, les données qu'ils génèrent ne peuvent donc pas être considérées comme des preuves cliniques. Un dispositif portable ou tout autre dispositif de collecte de données à distance doit faire l'objet en amont d'une vérification, d'une validation analytique puis d'une validation clinique

- Concernant les réunions à distance entre les équipes investigatrices et/ou promotrices, des difficultés de concentration ont été observées lors des formations à distance. En effet, d'après une enquête menée par Chen et al., 16 investigateurs interrogés sur 20 ont reconnu s'être penchés sur d'autres travaux au cours d'une réunion à distance. La même étude a révélé que sur 40 personnes interrogées, seulement 10 estimaient que les formations à distance (protocole, etc.) équivalent aux formations réalisées en présentiel. Les équipes investigatrices ne sont donc pas favorables aux réunions à distance, les préférant en présentiel (73).

4.1.4 Adoption de méthodes hybrides pour pallier les problèmes posés par la décentralisation des essais

Pour pallier les inconvénients des essais décentralisés, une solution intermédiaire reposerait donc sur les essais hybrides : certaines étapes sont réalisées en présentiel tandis que d'autres sont effectuées de manière décentralisée.

Une étude réalisée par ICON en Amérique du Nord, en Europe et au Japon a révélé que 33 % des répondants préféraient une approche d'essais cliniques hybrides, 58 % des répondants étaient également prêts à participer à des essais dont les visites ne sont réalisées que virtuellement et 72 % préféraient l'utilisation de technologies plutôt que divers supports papier. Enfin, 39 % étaient prêts à se déplacer pour bénéficier d'interactions en présentiel avec les équipes investigatrices. Concernant la télémédecine, les vidéoconférences étaient privilégiées par une majorité de participants d'une étude sur le sevrage tabagique réalisée par Mahoney et al. car elles étaient considérées comme plus personnelles et interactives que des appels téléphoniques (82,108).

4.1.5 Enjeux posés par la virtualisation des essais cliniques et facteurs de réussite

La virtualisation des essais cliniques doit répondre à plusieurs enjeux. Le but est d'accélérer l'accès des patients à de nouveaux médicaments et vaccins tout en respectant les principes des BPC évoqués dans le paragraphe 2.3. Des études devraient donc être menées pour comparer la sécurité des participants et l'intégrité des données avant et pendant la

pandémie COVID-19 en vue d'obtenir l'autorisation d'une modernisation des activités des essais cliniques par les autorités réglementaires (3,79).

Afin de faire pencher la balance envers l'adoption de ces essais décentralisés, il paraît important d'impliquer les autorités réglementaires et d'autres parties prenantes dès le début du processus de développement de ces essais. La collaboration de ces différentes parties est donc essentielle.

Par ailleurs, la réalisation d'études pilotes et la publication des résultats obtenus permettraient de mieux comprendre comment utiliser ces essais décentralisés et de rassurer quant à la fiabilité des données obtenues et à la valeur ajoutée apportée aux nouvelles interventions testées.

Les promoteurs devraient également donner des instructions et fournir une assistance tout au long de l'essai (infirmière de recherche clinique, investigateur, etc.) aux patients quant à l'utilisation des dispositifs portables, notamment pour les patients les plus âgés. Par ailleurs, les technologies utilisées devraient être conviviales, il serait donc intéressant que les patients participent à la sélection des dispositifs utilisés pour adopter des technologies simples, faciles à apprendre et pratiques à utiliser, mais aussi confortables (102). Il faudrait également prévoir un temps suffisant et des séances éducationnelles pour aider les participants à utiliser ces technologies afin que ces visites à distance soient une réussite. Des rappels par téléphone ou par sms pourraient être nécessaires avant la vidéo ou téléconférence en vue de renforcer la participation des patients (82). Enfin, il pourrait être nécessaire de réaliser des appels vidéo entre le centre et le patient pour s'assurer que les mesures à distance sont correctement effectuées en conformité avec le protocole de l'essai (104).

4.1.6 Essais adaptatifs de plateforme

Le futur de la recherche clinique serait peut-être la conception et la mise en œuvre d'essais adaptatifs de plateforme similaires aux essais réalisés sur la COVID-19 et d'ailleurs utilisés avec succès en oncologie comme aux États-Unis ou au Royaume-Uni.

4.1.6.1 Avantages des essais adaptatifs de plateforme

Ces essais ont de nombreux avantages : ils permettent de répondre à plusieurs questions en même temps et d'étudier des biomarqueurs et différentes combinaisons de traitements et de biomarqueurs. Ils nécessitent donc moins de patients que pour des essais multiples individuels et réduisent la concurrence entre les essais.

Ils réduisent également les coûts financiers qui sont partagés entre les différents partenaires contribuant à l'essai. Les essais de plateforme réduisent aussi le temps nécessaire à l'ouverture des centres dans des essais individuels, accélérant ainsi le démarrage de l'essai et le recrutement. *In fine*, ils réduisent donc les délais d'achèvement de l'essai et accélèrent l'obtention des résultats par rapport aux essais traditionnels menés individuellement pour chaque question posée.

Par ailleurs, les analyses intermédiaires effectuées permettent un arrêt rapide des interventions ne présentant pas de bénéfices ou au contraire ayant montré des problèmes de sécurité. Il est également possible d'ajouter des interventions potentiellement prometteuses via l'autorisation d'un simple amendement au protocole sans réaliser un nouvel essai clinique concurrent et indépendant. Il est aussi possible de passer en phase III en cas de détection d'une activité en phase II sans interrompre le recrutement (64,92,109).

4.1.6.2 Inconvénients des essais adaptatifs de plateforme

La mise en place de ces essais présente toutefois des challenges et des freins liés à leur conception, à leur grande échelle et à leur évolution perpétuelle, empêchant leur mise en œuvre pour un plus grand nombre de pathologies et dans diverses régions géographiques : temps de préparation relativement long, complexités statistiques (pour effectuer les analyses intermédiaires par exemple), complexité de la gestion des données et de leur partage entre chaque contributeur de l'essai.

Par ailleurs, les dates de début d'obtention des données sont différentes entre les interventions initialement intégrées à la plateforme et celles ajoutées ultérieurement alors

que dans les essais randomisés classiques le recrutement démarre au même moment dans les 2 bras.

Ces essais nécessitent l'évolution des modèles de financement afin d'investir à long-terme dans une infrastructure de recherche stable, à l'opposé des subventions et autres financements privés accordés pour un seul essai ou une seule molécule. Il est également nécessaire d'investir à long-terme dans la conception et la gestion de bases de données afin que ces systèmes permettent une saisie facile et précise des données des essais cliniques (64,92,109).

4.1.7 Vers une évolution des processus réglementaires et l'utilisation de données et preuves du monde réel

La pandémie COVID-19 a nécessité une plus grande flexibilité dans les processus réglementaires. Elle a aussi favorisé la collaboration des parties prenantes quant à l'utilisation de données et preuves du monde réel, pouvant être issues d'essais décentralisés, pour mieux comprendre la nature de la maladie, les facteurs de risques de cette maladie, les mécanismes d'action et l'efficacité de molécules contre le virus. Ces données permettent notamment de compenser les données issues d'essais cliniques où les patients prennent le traitement dans des conditions très strictes et contrôlées, de mieux représenter les différentes thérapies utilisées en pratique courante lorsque cette pratique évolue rapidement et qu'auparavant aucun traitement standard n'était déterminé, comme c'est le cas avec la pandémie COVID-19. Les données et preuves du monde réel permettent aussi d'utiliser en clinique des médicaments ayant des mécanismes similaires pour une même indication mais dont les données issues d'essais cliniques randomisés ne sont pas disponibles ou au contraire d'autoriser l'utilisation de thérapies pour de nouvelles indications sans réalisation d'essais cliniques.

Les données et preuves du monde réel devraient donc être utilisées lors de la prise de décision des autorités réglementaires pour autoriser ou non la commercialisation d'un traitement. Cela permettrait de réduire le nombre de patients total à recruter dans un essai et donc les coûts et délais de développement et d'améliorer la qualité de la recherche (84,102,109).

4.1.8 Vers la démocratisation de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans les essais cliniques

L'utilisation de l'Intelligence Artificielle (IA) permet d'extraire des informations à partir de données d'essais précédemment réalisés en vue d'améliorer la conception de ces essais et leur planification. L'apprentissage automatique et en profondeur peut être utilisé pour analyser les données de nombreuses sources différentes en vue d'améliorer la diversité des patients recrutés, de sélectionner des patients plus susceptibles de répondre au traitement, de définir des critères de jugement numériques mesurables. Il existe également des algorithmes d'IA permettant d'associer les patients aux essais pertinents à partir d'annonces sur internet promouvant un essai, de bases de données d'essais cliniques, des réseaux sociaux, etc. D'autres algorithmes permettent de comprendre comment le temps de recrutement peut évoluer en changeant un ou plusieurs critères d'inclusion et de non-inclusion. L'IA permet aussi de modéliser l'impact de la sélection du centre sur les délais de recrutement et de l'étude, de prédire le coût de l'essai. Elle peut également prédire le recrutement d'un centre à partir de ses précédentes performances et de leurs essais cliniques concurrents.

L'IA peut enfin identifier des erreurs de saisie manuelle de données, extraire certaines données de divers documents importants pour auto-remplir d'autres documents et rapports rapidement, sans effort manuel et sans erreur. Tous ces éléments contribuent à améliorer la probabilité de succès de l'essai.

D'ailleurs, des investissements antérieurs à la pandémie dans l'IA, ainsi que la numérisation de certaines activités d'essais cliniques, avaient permis aux 20 plus grandes entreprises de Recherche et Développement (R&D) d'adapter rapidement et de poursuivre leurs essais sans affecter le délai de lancement du produit étudié (84).

4.2 Mesures à pérenniser chez Servier

Chez Servier, un groupe de travail a été mis en place en juin 2020 avec près de 80 acteurs impliqués à tous les niveaux d'une étude clinique (conception scientifique, monitoring, réglementaire, data management, etc.) et représentant les différentes régions du monde, afin

de faire, dans un premier temps, un état des lieux de tous les actions et processus mis en place rapidement en réaction de la 1^{re} vague de la pandémie COVID-19. Dans un second temps, le but de ce groupe était de réfléchir à la pérennisation de ces mesures qui permettrait de moderniser la recherche clinique et de se préparer à une éventuelle future pandémie : adapter et revoir les manières de communiquer, de conduire les études, les outils et processus utilisés, repenser les schémas d'études cliniques, adopter des outils numériques. Le partage d'expérience de tous les collaborateurs impliqués dans ce groupe de travail avait pour objectif de déterminer les mesures à conserver et celles à développer pour être intégrées rapidement et facilement dans les procédures déjà en place. Aucune mesure mise en place lors de la pandémie n'a été écartée dans le cadre de ce groupe de travail. Ainsi, 5 thèmes ont été mis en évidence puis ont ensuite été traduits en 24 plans d'action réalisés en parallèle : améliorer la communication et la formation à distance, trouver des alternatives aux documents papier et au monitoring sur site, concevoir des études adaptatives et utiliser des outils numériques, co-construire les études avec les patients, trouver des alternatives aux visites sur site. Au 23 juin 2021, le groupe de travail mis en œuvre chez Servier en juin 2020 avait réalisé en parallèle 17 actions sur 24 ce qui correspondait à une progression de 86 %.

À propos des actions relatives à la communication et à la formation du personnel interne et externe à Servier, 96 % des actions planifiées ont été réalisées au 23 juin 2021. Un partage d'expérience des équipes de Servier a permis d'établir une liste détaillant toutes les solutions numériques utilisées à distance durant la pandémie. De plus, un guide a été élaboré pour faciliter l'utilisation de Teams avec du personnel externe à Servier comme les équipes des centres investigateurs. Les formations et réunions des équipes investigatrices et des promoteurs peuvent en effet avoir lieu à distance via Teams par exemple. Les réunions sont parfois enregistrées, notamment pour les personnes n'étant pas disponibles pour y assister. Des plateformes de partage (telles que Box ou Teams) sont également accessibles via une simple connexion internet permettant la transmission de documents aux investigateurs et leur partage avec les équipes en interne.

Concernant les alternatives aux documents papier, 100 % des actions planifiées ont été réalisées au 23 juin 2021. Les documents électroniques seront privilégiés aux documents papier et l'émission de factures papier en R&D sera limitée. Un kit de communication a été

mis en place afin d'éviter des impressions inutiles. De plus, un guide de gestion des données a été créé pour donner des directives lors de l'utilisation d'un laboratoire local et non centralisé afin d'éviter l'impression des rapports. Des signatures digitales seront mises en place, et les *Curriculum Vitae* (CV), certifications / formations électroniques d'utilisateurs externes à Servier ne seront transmis et conservés qu'en format électronique. Enfin, des études de marché ont été réalisées concernant la possibilité de la mise en place d'un classeur investigateur électronique.

Pour rendre le monitoring plus flexible, 100 % des actions planifiées ont été réalisées au 23 juin 2021. Un guide et des supports de formation (apprentissage électronique pour le personnel de Servier et des centres investigateurs) ont été élaborés afin de permettre la vérification et la revue des données sources à distance par les ARC lorsque les autorités l'autorisent suivant les pays. De même, comme cité dans le Tableau 2, un guide de conduite du monitoring en cas de situations exceptionnelles est implémenté depuis novembre 2020 pour les études en cours (si applicable).

Concernant la conception d'études adaptatives, 64 % des actions planifiées ont été réalisées au 23 juin 2021. Pour concevoir de telles études, une réunion de partage d'expérience au sein des différentes aires thérapeutiques et des biostatistiques et des témoignages d'experts ont eu lieu chez Servier afin de présenter des conceptions d'études innovantes. Le but était d'informer les équipes pour accroître leur savoir-faire dans la création de schémas innovants. Enfin, diverses parties de protocoles ont été identifiées comme devant être rapidement adaptées en cas de MUS mises en place lors de situations exceptionnelles telles qu'une pandémie, garantissant davantage de flexibilité dans ces protocoles. Les objectifs de la conception d'études adaptatives sont d'améliorer les probabilités de succès de l'étude clinique, de réduire le coût et la durée de l'essai, et de soutenir le développement global du produit.

Enfin, à propos de l'utilisation d'outils numériques, la co-construction de futures études avec les patients et les alternatives aux visites sur site, 70 % des actions planifiées ont été réalisées au 23 juin 2021. Les patients sont dorénavant impliqués dans la conception des études, la rédaction des protocoles et des FIC en vue de favoriser leur engagement dans les essais.

Des études de faisabilité sont en cours concernant l'implémentation de consentements électroniques et la collection à distance des données d'étude par les patients et les équipes investigatrices. Servier a également mis en place une application mobile sur une étude pilote permettant aux patients comme aux équipes investigatrices d'avoir accès aux documents d'étude et aux détails des visites (procédures à réaliser, etc.) selon les profils. Un autre projet, serait de créer un site internet pour chaque étude. Cependant ce projet a été suspendu car jugé moins prioritaire que la création de l'application mobile.

Par ailleurs, il faut évaluer la possibilité de réaliser les visites des patients à distance et comparer les prestataires de services (contacts téléphoniques entre le centre et le patient, possibilité d'envoi des traitements au domicile du patient ou de réaliser les examens biologiques dans un laboratoire de ville plutôt qu'à l'hôpital). Un guide accompagné d'une liste d'évaluations pouvant être réalisées à distance (par exemple : signes vitaux, consentement électronique, examens biologiques, questionnaires et échelles, etc.) ont été créés afin de favoriser la mise en œuvre d'essais hybrides (partiellement décentralisés).

L'ensemble des mesures mises en place par les équipes de Servier durant la pandémie COVID-19 a permis de minimiser l'impact de la crise sanitaire sur les délais des études, de limiter la non-réalisation des examens d'étude ainsi que les sorties d'étude des patients pour cause de pandémie COVID-19. Les mesures que Servier cherche à pérenniser sont similaires à celles qui devraient être conservées de manière globale pour moderniser la recherche clinique en évoluant vers des essais hybrides voire décentralisés. Il serait cependant intéressant de réaliser une étude en interne pour s'assurer que la qualité de la réalisation des études et donc des données obtenues est semblable avant la crise sanitaire et depuis la mise en place de ces mesures chez Servier pour lutter contre la pandémie COVID-19.

5 Conclusion

Pour conclure, la pandémie COVID-19 est une situation inédite caractérisée par l'émergence d'un nouveau virus pour lequel la rapidité de propagation et l'absence de traitement efficace ont contribué aux nombreux cas et décès recensés dans le monde. Afin de contrer la pandémie et de protéger en particulier les personnes les plus vulnérables, des

confinements, accompagnés de distanciation sociale, de télétravail et de restrictions de déplacements, ont été mis en place dans de nombreux pays du monde entier comme en France.

Nous pouvons identifier 3 phases successives suite à la survenue de cette pandémie. La 1^{re} correspondait à la réponse immédiate du personnel impliqué dans la recherche clinique face à la crise sanitaire. En effet, les mesures adoptées par les gouvernements ont nécessité le pragmatisme et la flexibilité des différents acteurs de la recherche clinique afin de mettre en place rapidement de nouvelles méthodes de travail et des organisations adaptées pour assurer la continuité des essais tout en faisant face aux enjeux de la pandémie, aussi bien au niveau local qu'international. La pandémie COVID-19 a nécessité pour les acteurs de la recherche clinique de mettre en balance l'observance au traitement et la poursuite de la participation des patients dans les études, la protection des participants et des personnels impliqués dans ces essais, l'exhaustivité et l'intégrité des données, mais aussi le développement de médicaments innovants (83). Cette 1^{re} phase était contemporaine de la 1^{re} vague de l'épidémie survenue en mars 2020 en France. Elle s'est étendue durant toute la durée du 1^{er} confinement en France, c'est-à-dire jusqu'à mai 2020 (4).

La 2^e phase consistait en la reprise progressive des activités, malgré la circulation active du virus et le risque d'infection. Cette phase a débuté après le 1^{er} déconfinement en France, notamment à partir de l'été 2020, elle est toujours en cours actuellement. Il était en effet nécessaire de reprogrammer les visites de MEP et de clôture qui avaient été reportées lors du 1^{er} confinement et de rattraper le retard occasionné lors des visites de monitoring des centres et des pharmacies. Cette phase se traduit aussi par la reprise des nouveaux essais qui avaient été reportés et des recrutements qui avaient été interrompus. L'impact de la pandémie s'est finalement avéré majoritairement organisationnel pour les équipes du promoteur et des centres investigateurs, comme l'a révélé l'étude de cas menée chez Servier. Les centres investigateurs et les pharmacies se sont fortement investis durant la crise sanitaire pour mettre en œuvre les mesures requises dans les protocoles d'essais cliniques de promoteurs différents et ainsi assurer la continuité des essais tout en garantissant la sécurité des participants. L'oncologie était l'aire thérapeutique la moins impactée par la pandémie car des

délais, retards voire arrêts de dispensation de traitements peuvent grandement affecter l'évolution de la maladie (78).

La crise sanitaire est toutefois l'occasion de réinventer les méthodes de travail et l'organisation des procédures existantes. Il s'agira ainsi de la dernière phase qui consistera à pérenniser les innovations introduites durant la crise sanitaire, notamment les outils numériques permettant de gagner du temps, en vue de moderniser la recherche clinique afin qu'elle soit davantage centrée sur les participants, et d'être prêt à faire face à une éventuelle future pandémie (4).

Les délais d'obtention des autorisations des essais cliniques sur la COVID-19 par les autorités réglementaires ont été très nettement raccourcis durant la pandémie, face à l'urgence de la situation sanitaire. Il faudrait également raccourcir ces délais pour les essais portant sur des pathologies menaçant le pronostic vital et pour lesquelles les traitements sont rares voire inexistants. Cela nécessitera, évidemment, des financements supplémentaires pour assurer des ressources suffisantes aux autorités réglementaires (110).

A l'avenir, il est fort probable que la recherche clinique évolue vers des essais hybrides voire décentralisés, de plus en plus focalisés sur les patients et moins sur les centres investigateurs. Les essais adaptatifs de plateforme pourraient également se développer de plus en plus dans d'autres aires thérapeutiques que l'oncologie puisqu'ils permettent de répondre à plusieurs questions en comparant entre eux des traitements différents selon un protocole commun, réduisant ainsi le nombre de patients à recruter et les délais d'accomplissement de l'essai. Ainsi, l'emploi des technologies numériques pourrait permettre, entre autres, une gestion à distance de certaines étapes de ces études comme les faisabilités, MEP, visites de monitoring, visites de suivi des participants (en partie), etc.

L'IA pourrait être de plus en plus impliquée dans la mise en œuvre des essais cliniques pour pallier leur complexité croissante. Par exemple, des ordinateurs programmés, appuyés sur de l'apprentissage automatique, pourraient identifier les patients pouvant être recrutés grâce à l'analyse des dossiers médicaux électroniques mais aussi déterminer de nouveaux biomarqueurs qu'il serait intéressant d'évaluer au cours d'essais. Des problèmes éthiques et de sécurité des données peuvent toutefois se poser, mais aussi de transparence quant à la

précision et au risque d'erreur de ces technologies. Par ailleurs, les essais randomisés évaluant l'utilisation de l'IA sont encore trop rares et nécessitent d'être développés en vue d'obtenir des preuves de la fiabilité de ces techniques et de la possibilité de leur démocratisation en recherche clinique (109). De la même manière, il serait important de conduire des études, aussi bien mondiales qu'en interne dans les entreprises pharmaceutiques comme Servier, pour évaluer l'impact des mesures mises en place pour pallier la pandémie sur l'intégrité et la qualité des données des essais mais aussi sur la sécurité des participants.

6 Annexes

Annexe 1 : Lignes directrices de l'EMA pour guider les promoteurs dans la conduite des essais cliniques durant la pandémie COVID-19 (version 4 du 04/02/2021)



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

Version 4

04/02/2021

Key changes from v3 (27-04-2020): remote source data verification

CONTENTS

1. INTRODUCTION.....	3
2. INITIATING NEW TRIALS	4
3. CHANGES TO ONGOING TRIALS	4
4. SAFETY REPORTING	6
5. RISK ASSESSMENT	6
6. COMMUNICATION WITH AUTHORITIES	7
7. AGREEMENT WITH AND COMMUNICATION BETWEEN SPONSORS, TRIAL SITES AND TRIAL PARTICIPANTS	9
8. CHANGES TO INFORMED CONSENT	10
9. CHANGES IN THE DISTRIBUTION OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS.....	11
10. CHANGES IN THE DISTRIBUTION OF <i>IN VITRO</i> DIAGNOSTIC AND MEDICAL DEVICES	14
11. CHANGES TO MONITORING	14
12. CHANGES TO AUDITING	17
13. PROTOCOL DEVIATIONS.....	17
14. REIMBURSEMENT OF EXCEPTIONAL EXPENSES	17
15. INITIATION OF NEW TRIALS AIMING TO TEST NEW TREATMENTS FOR COVID-19	17

The European Medicines Agency (EMA), Good Clinical Practice (GCP) Inspectors Working Group (GCP IWG), the Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG, a working group of the Heads of Medicines Agency (HMA), the Clinical Trials Expert Group (CTEG, a working group of the European Commission representing Ethics Committees and National Competent Authorities (NCA)) and the European Commission (EC) acknowledge the impact of COVID-19 on the health system and broader society, and the impact it may have on clinical trials and trial participants¹. Extraordinary measures may need to be implemented and trials adjusted due, among others, to trial participants being in self-isolation/quarantine, limited access to public places (including hospitals) due to the risk of spreading infection, and health care professionals being committed to critical tasks.

The COVID-19 pandemic is rapidly escalating putting national health care systems under continuously increasing pressure. In some Member States the capacity of the health-care system has already reached its limits. Against this background, pragmatic and harmonised actions are required to ensure the necessary flexibility and procedural simplifications needed to maintain the integrity of the trials, to ensure the rights, safety and wellbeing of trial participants and the safety of clinical trial staff during this global public health crisis. The points mentioned below are intended to provide guidance and clarity for all parties involved in clinical trials during this time. **It should be noted that the simplification measures proposed in this document will only last during the current public health crisis until the revocation of this Guidance, when there is a consensus that the period of the COVID-19 outbreak in the EU/EEA, has passed.**

Sponsors² and investigators should note that due to the rapidly evolving situation further updates to this guidance are possible and likely.

Member States are encouraged to implement the harmonised guidance to the maximum possible extent to mitigate and slow down the disruption of clinical research in Europe during the public health crisis. At the same time, sponsors and investigators need to take into account that national legislation and derogations cannot be superseded. Member States shall complement this guidance to create additional clarity on specific national legal requirements and derogations to them³.

This document sets out to include most of the current guidance across Member States with the aim of serving as a harmonised EU-level set of recommendations. Hence, this guidance was drafted and supported by the CTEG, EMA, the CTFG of the HMA and the GCP IWG coordinated by the EMA. Commissioner Kyriakides shared this guidance with the Health Ministers and no Member State has raised any concern with this guidance in the videoconference of Ministers of Health of 27 April 2020.

1. INTRODUCTION

Various challenges exist which result in restrictions of visits to healthcare facilities, increased demands on the health service and changes to trial staff availability. Trial

¹The word "trial participant" is used in this text as a synonym for the term "subject", defined in Directive 2001/20/EC as "an individual who participates in a clinical trial as a recipient of the investigational medicinal product or a control".

²Sponsors should be read in this context as "sponsor and/or CRO".

³Links to national guidance documents are collected here:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2020_03_CTFG_Link_to_National_guidance_on_CT_management_during_the_COVID-19_pandemia.pdf

participants may also be required to self-isolate, which can make it difficult for investigators to maintain their medical oversight. These challenges could have an impact on the conduct of trials, such as the completion of trial assessments, completion of trial visits and the provision of Investigational Medicinal Products (IMPs).

The impact of COVID-19 on ongoing trials, on opening new trial sites in an existing trial, on ongoing recruitment and continued involvement of participants in the trial, or on starting of new trials needs to be considered. This evaluation should take into account national recommendations and measures including travel restrictions and confinements of trial participants and trial staff and the availability of trial staff to perform visits, enter data in the Case Report Form (CRF), notify serious adverse events and, more generally, follow the protocol. The ability to confirm eligibility and to conduct key safety assessments and trial evaluations is of particular importance.

Actions should be proportionate and based on benefit-risk considerations, on contingency provisions taken nationally and locally by the authorities, with priority given to the impact on the health and safety of the trial participant. Where a trial participant is unable to attend the site, other measures, such as home nursing, if possible given social distancing needs, or contact via phone or telemedicine, may be required to identify adverse events and ensure continuous medical care and oversight. However, the limitations and risks of such methods and the requirements for data protection should be taken into account and such alternative arrangements need to be adequately documented.

The International Committee of Medical Journal Editors has made clear that in the event of public health emergencies, information with immediate public health implications should be disseminated without concern that this will preclude subsequent consideration for publication in a journal.⁴

2. INITIATING NEW TRIALS

The feasibility and immediate necessity of starting a new clinical trial should be critically assessed by sponsors, in close collaboration with other relevant parties, in particular the investigators. Additional risks to trial participants should be addressed in the benefit-risk section of the protocol along with risk mitigation measures (see chapter 5).

3. CHANGES TO ONGOING TRIALS

Sponsors should consider in their risk assessment whether the following measures could be the most appropriate during COVID-19. Measures should generally be agreed with investigators and could be:

- Conversion of physical visits into phone or video visits, postponement or complete cancellation of visits to ensure that only strictly necessary visits are performed at sites;
- A temporary halt of the trial at some or all trial sites;

⁴ <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>

- Interruption or slowing down of recruitment of new trial participants – the feasibility of including new trial participants in an ongoing trial needs to be critically assessed;
- Extension of the duration of the trial;
- Postponement of trials or of activation of sites that have not yet been initiated;
- Closing of sites. In case it is not feasible for a site to continue participation at all, the sponsor should consider if the trial site should be closed and how this can be done without compromising the rights, safety and well-being of trial participants and data validity;
- If unavoidable (it should be justified that this is a truly exceptional situation based on the personal benefit-risk ratio for the individual trial participant), transfer of trial participants to investigational sites away from risk zones, or closer to their home, to sites already participating in the trial, or new ones, could occur. Initiation of new trial sites is generally not expected in the current situation unless no other solution exists for the trial participant. If there is an urgent need to open a new trial site for critical trial visits, for example outside the hospital, this may be implemented as an urgent safety measure (USM) first, followed later by a substantial amendment (SA) application (see below in chapter 6) for the approval and initiation of this additional site. In such cases, it is important that trial participants as well as investigators (both receiving and sending) are in agreement about the transfer, that the receiving site has the possibility to access previously collected information/collected data (including necessary medical records) for the trial participant and that any eCRF can be adjusted accordingly to allow the receiving site to enter new data. The impact on trial participants should be considered and arrangements made such as providing adequate transportation;
- There may be a need for critical laboratory tests, imaging or other diagnostic tests to be performed, (e.g. blood cell count, liver function test, X-ray, CT, MRI, ultrasonography, ECG etc.), e.g. for trial participant safety or the integrity of the trial. In case the trial participant cannot reach the site to have these performed, it is acceptable that laboratory, imaging or other diagnostic tests are done at a local laboratory or relevant clinical facility authorised/certified (as legally required nationally) to perform such tests routinely, if this can be done within local restrictions on social distancing. The sites should inform the sponsor about such cases. Local analysis can be used for safety decisions.

If this is a trial endpoint and biological samples cannot be shipped to the central laboratory, analysis should be performed locally and then explained with detailed justification, assessed and reported in the clinical study report following ICH E3. In these cases, it is important that the sponsor is given access to the normal ranges and certification information of any additional laboratory used in order to support the use and evaluation of results.

The changes above may also be initiated by the investigator sites contacting the sponsor. There might also be cases where the current principal investigator (PI) of a site is

indisposed for a period and may need to delegate parts of his/her duties temporarily to e.g. a sub-investigator. Any permanent changes in PI should be submitted to the NCA and/or Ethics Committees (in line with chapter 6).

When changes in ongoing trials are considered, the overall well-being and best interests of the trial participants have to be prioritised, for example in trials for patients with life-threatening or severely debilitating conditions, when trial participants need to stay on trial treatment. When a trial is halted, even if temporarily only, this can potentially compromise the overall well-being and best interest of trial participants. All measures need to be considered and taken to avoid this.

Changes should be well balanced and proportionate, taking into account in particular the legitimate interest of trial sites in avoiding further burden in terms of time and staffing during the COVID-19 pandemic. Alternative arrangements, consistent with the protocol to the extent possible, should be fully documented with a well-reasoned rationale as to how they will ensure trial participant safety, data integrity and protection of personal data.

Please note that prospective protocol waivers remain unacceptable and that potential trial participants should not be included in trials without proper eligibility assessment, including performance of planned tests, and written informed consent according to national laws and regulations.

Compliance with the trial protocol should be ensured to such an extent that an ongoing benefit-risk assessment for the clinical trial and its participants is still possible. The impact of protocol changes on clinical data interpretability needs to be properly assessed by the sponsor and the overall evidence generation package could be subsequently discussed within scientific advice with regulatory authorities. A relevant guidance on the implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials by the CHMP Biostatistics Working Party was published on 25 March 2020⁵.

4. SAFETY REPORTING

Sponsors are expected to continue safety reporting in adherence to EU and national legal frameworks (Directive 2001/20/EC⁶; CT-3⁷). When per protocol physical visits are reduced or postponed, it is important that the investigators continue collecting adverse events from the trial participant through alternative means, e.g. by phone calls or telemedicine visits, as appropriate.

5. RISK ASSESSMENT

The safety of the trial participants is of primary importance, and risks of involvement in the trial, in particular with added challenges due to COVID-19, should be weighed against anticipated benefit for the trial participants and society (ref: principle 2.2 of ICH GCP).

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials>

⁶ Directive 2001/20/EC (OJ L 121, 1.5.2001) https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en

⁷ Communication from the Commission ('CT-3'; 2011/C 172/01) https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en

All decisions to adjust clinical trial conduct should be based on a risk assessment by the sponsor (ICH GCP section 5.0). It is expected that the sponsor performs a risk assessment of each individual ongoing trial and the investigator of each individual trial participant and implement measures, which prioritise trial participant safety and data validity. **In case these two conflict, trial participant safety always prevails.**

These risk assessments should be based on relevant parties' input and should be documented on an ongoing basis. It is important that sponsors in their risk assessment consider prioritisation of critical tasks in the clinical trial and how these are best maintained.

The sponsor should reassess risks as the situation develops. This reassessment should also be documented as part of the sponsor's trial master file.

It is possible that, with the escalation of the pandemic, local circumstances lead to a local change in risk assessment, therefore the need to implement additional measures may arise, and an investigator-driven risk assessment might be necessary. This assessment should be documented in the investigator's site master file and communicated to the sponsor.

The potential impact of COVID-19 on trial participants who may be determined as being part of a risk group for COVID-19 or who are in trials involving treatments, which may increase such risks, should be carefully considered when deciding to start or continue such clinical trials.

6. COMMUNICATION WITH AUTHORITIES

Priority is given to any (new) clinical trial application for the treatment or prevention of COVID-19 infection, and/or substantial amendment applications to existing clinical trials necessary as a result of COVID-19.

For ongoing trials, the guidance given by EC CT-1⁸ on substantial amendments remains applicable. A single submission by the same sponsor with the list of concerned trials and an aggregated list of changes is acceptable and encouraged in case of substantial amendments as well as of urgent safety measures.

Two important aspects need to be taken into account:

- 1) It is up to the sponsor to assess whether an amendment is to be regarded as 'substantial'. A change is substantial when it has a potential impact on the safety or physical or mental integrity of the clinical trial participant, or on the scientific value of the trial (CT-1 section 3.3, CT-2 section 5⁹). Substantial amendments relate to amendments of documents/information that are part of the clinical trial application dossier.
- 2) Submission of information is only obligatory if the amendment is a substantial amendment. Directive 2001/20/EC does not require notification, or immediate submission of information on non-substantial amendments. In other words, the

⁸Communication from the Commission - ('CT-1') (2010/C 82/01) [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330(01))

⁹Detailed guidance from the Commission ('CT-2') (2006) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf

only communication mechanism of substantial changes to information in the protocol or clinical trial dossier is through the submission of a substantial amendment. Non-substantial amendments, or changes that do not relate to information submitted in the clinical trial application dossier should be recorded in the documentation when it is subsequently submitted, for example in the subsequent submission of a substantial amendment (CT-1 section 3.1).

In case the risk assessment leads to actions that affect the trial as described below in a), b), and c), the relevant NCA and/or Ethics Committees must be informed in accordance with Directive 2001/20/EC and national laws:

a) It is possible that urgent actions are required by the sponsor and investigator to protect the trial participants against immediate hazard. These urgent safety measures do not need prior notification. Due to specific local or national circumstances related to the COVID-19 Pandemic, submission to the relevant authorities could take longer than usual, but the information needs to be provided to the NCA and the Ethics Committee as soon as possible (CT-1, Art 3.9). The sponsor needs to document the justification for this delay in the trial master file. In communication with authorities, the sponsor is expected to provide adequate information on the cause, measures taken and the plan for further actions.

b) If changes, which are substantial amendments, do not require immediate action from the sponsor or investigator, these should be submitted as substantial amendment applications. Sponsors are encouraged to take into account the limited capacity of regulatory authority assessors and Ethics Committees, and submit only high quality, complete applications containing only the necessary changes. Over-reporting should be avoided (Art. 11b of Directive 2001/20/EC; CT-1 article 3.9).

c) Certain procedural or other changes might become necessary to address global or local consequences of the pandemic (e.g. related to social distancing or to avoid unnecessary strain on health care professionals). If these changes are justifiable, COVID-19 related changes, not related to trial participants' safety and do not have a serious effect on the benefit-risk balance for the trial participants and the scientific value of the trial, they can be notified as soon as possible taking into account national and local circumstances. In these cases, sponsors are expected to submit to the relevant NCA and Ethics Committee the list of all changes with appropriate risk assessment and justification as well as follow-up actions when necessary. Cumulative changes must not have a negative impact on trial participants' safety and/or on the integrity of the trial. Relevant protocol deviations are sufficient to be recorded according to chapter 13.

The sponsor is expected to maintain appropriate records, in a timely manner, of all changes described in the chapter above in the trial master file.

Communication should be clearly marked with 'COVID-19' in the subject field.

The following table provides a non-exhaustive list of examples for the classification of different mitigating measures – more information on specific approaches can be found in the chapters 3, 9 and 11 below, and/or in the national recommendations, where applicable.

Urgent safety measures (a) (in light of the conditions described above)	Substantial amendments (b) (in light of the conditions described above)	Other measures (c) (in light of the conditions described above)
Temporary halt due to shortage of trial medication		Temporary halting of a trial, when it is not linked to the safety of trial participants
Direct distribution of IMP to trial participants/carer home or residence by a distributor in case of exceptional emergency situations (please refer to chapter 9 for more detail)	Direct distribution of IMP to trial participants/carer home or residence by a distributor (please refer to chapter 9)	
Testing is performed in local laboratories instead of at the trial site		
	Introducing remote SDV (in exceptional cases, see chapter 11)	
Transfer of trial participants to another trial site, but treatment is continued		
Temporary de-activation of the trial site with discontinuation of treatment		
	Changes to the as per protocol informed consent process	
Opening of new trial sites or relocation to existing trial sites to accommodate for the transfer of existing trial participants in case of emergency situations		
		Supplying trial participants with larger amounts of IMP under the supervision of the investigator

7. AGREEMENT WITH AND COMMUNICATION BETWEEN SPONSORS, TRIAL SITES AND TRIAL PARTICIPANTS

Changes to trial conduct initiated by the sponsor should be agreed with and communicated clearly to investigators. To support implementation by sites, it is important that changes and local implications are made clear, e.g. by marking changed documents with track changes or providing summary of changes. Agreements may be documented as e-mail exchange.

Vice versa, investigators may initiate changes to trial conduct as urgent safety measures. These should be reported as soon as possible by the investigator to the sponsor as well as

by the latter to the competent authorities and ethics committees, in line with the principles described in chapter 6.

In addition, trial participants should be informed by the investigator, in a timely manner, about changes in the conduct of the clinical trial relevant to them (e.g. cancellation of visits, change in laboratory testing, delivery of IMP).

8. CHANGES TO INFORMED CONSENT

Unless linked to the implementation of urgent safety measures, changes in informed consent procedures will need to be reviewed and approved by the relevant ethics committee in advance.

The informed consent procedure in all trials needs to remain compliant with the trial protocol as well as with EU and national legal framework. It is acknowledged that national provisions and approaches differ.

Sponsors should be mindful of the current pressure on the medical profession and should carefully assess the pertinence of enrolling new trial participants in ongoing clinical trials. Absolute priority should be given to clinical trials for the prevention or treatment of COVID-19 and COVID-19-related illnesses, or trials on serious diseases with no satisfactory treatment option. In case a sponsor plans to initiate a trial aiming to test new treatments for COVID-19, advice should be sought on alternative procedures to obtain informed consent, in case the physical consent cannot leave the isolation room, and therefore is not appropriate as trial documentation.

However, the following specific aspects should be taken into account with trials involving COVID-19 patients:

- If written consent by the trial participant is not possible (for example because of physical isolation due to COVID-19 infection), consent could be given orally by the trial participant (Art 2(j) of Directive 2001/20/EC) in the presence of an impartial witness. In such cases, the witness is required to sign and date the informed consent form and the investigator is expected to record how the impartial witness was selected.
- In addition, it could be considered that the trial participant and the person obtaining consent sign and date separate informed consent forms.

In either case, all relevant records should be archived in the investigator's site master file. A correctly signed and dated informed consent form should be obtained from the trial participant later, as soon as possible.

- Where potential COVID-19 trial participants are incapacitated adults not able to give informed legal consent due to the severity of their medical condition, or when minors are included, consent has to be obtained from the legal representative(s) according to Articles 4 and 5 of Directive 2001/20/EC or according to national rules.
- In case of acute life-threatening situations, where it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the trial participant (or

her/his legal representatives(s)), informed consent will need to be acquired later, when this is allowed by national legislation. In these cases, the investigator is expected to record why it was not possible to obtain consent from the trial participant prior to enrolment.

There may be a need to re-consent already included trial participants. However, it should be avoided that trial participants visit trial sites for the sole purpose of obtaining re-consent. If re-consent is necessary for the implementation of **new urgent changes in trial conduct** (mainly expected for reasons related to COVID-19 or important safety issues for other trials), alternative ways of obtaining such re-consent should be considered during the pandemic. These could comprise contacting the trial participants via phone or video-calls and obtaining oral consents, to be documented in the trial participants' medical records, supplemented with e-mail confirmation. Approved updated patient information sheet and consent form should be provided to trial participants by the investigator by e-mail, mail or courier before re-consent is obtained. Any consent obtained this way should be documented and confirmed by way of normal consent procedures at the earliest opportunity when the trial participants are back at the regular sites.

Any validated and secure electronic system already used in the trial in the particular member state for obtaining informed consent can be used as per usual practice and if in compliance with national legislation.

9. CHANGES IN THE DISTRIBUTION OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

The recommendations in this section of the guidance also apply to "non-investigational medicinal products" (NIMP) and other products or devices normally provided to the trial participants during on-site trial visits, as defined in the protocol.

Changes in the distribution of the investigational medicinal products (IMP) may be necessary to prevent avoidable visits to sites and to provide the trial participants with needed treatments. Sponsors must assess the risks relating to the product and consider any alternative shipping and storage arrangements.

Such measures raise various practical considerations, including whether the IMP is appropriate for administration and general storage at the trial participant's home, how the stability of the product will be maintained during transit (especially for a cold chain product), how safe custody of products will be ensured and how IMP accountability and the evaluation of compliance to treatment (as defined in the protocol) will be managed.

The overriding objective of all changes in distribution is to provide trial participants with the IMP as needed according to the trial protocol and to avoid treatment interruptions, in order to maintain a positive benefit-risk balance and to protect the rights, safety and well-being of trial participants as well as the integrity of the data collected during the clinical trial. The continuation of treatment should be under adequate supervision of the responsible investigator.

Changes in distribution of IMP may include the following:

- Provided that such measures do not create shortages of marketed medicinal products:

- Larger amounts of IMP than normally foreseen can be provided to the trial participant. This is to sustain the trial participant for a longer period and thereby avoid non-critical visits by the trial participant to the investigator site.
 - It is recommended for all IMPs and non-IMPs in clinical trials that appropriate stock is maintained to ensure treatment in case of distribution failure.
- In case of urgent shortage of IMP at some sites or transfer of trial participants from one clinical trial site to another site, there might be a need to potentially re-distribute the IMP between sites in accordance with GMP annex 13 (section 47). This should only be considered in cases where a direct distribution of the IMP to a trial site by the usual distributor is not possible or in the exceptional circumstance where a trial participant is transferred from one site to another. Sponsors should assess whether sites can handle and control such a re-distribution process, especially in case of restricted conditions for storage such as the need for specific conditions other than room temperature (e.g. -20°C, +2-8°C).
 - Re-distribution should follow a written procedure established in cooperation with the Qualified Person or the person responsible for distribution of the IMP, and sites should be provided with enough information to ensure that the process can be performed securely. Appropriate associated records should be included in the transfer and retained. Adequate documentation of the transfer needs to be included in the investigators' and the sponsor's trial master file.
 - In line with the reduction of physical site visits, we foresee that there will be a need for delivery of the IMP directly to trial participants' homes during the COVID-19 pandemic to avoid that the trial participant has to reach the site with the consequent risk of spreading/acquiring infection. The following should be considered for the direct shipment of IMP to trial participants:
 - It should also be determined whether further education or training of the trial participants will be necessary for IMP receipt, handling and self-administration. Written information on the dose regimen needs to be provided to trial participants along with contact information to site for any questions they may have. The same contact should be used for trial participant to inform the investigator if there is any damage to the IMP packaging, containers or the IMP itself.
 - The delivery should be done from trial sites (hospital pharmacies as applicable) to trial participants. The sponsor should bear the cost of the shipment and should provide logistical assistance to the trial site if needed, for instance for the selection of an appropriate courier or transporter.
 - If, due to the COVID-19 pandemic, a trial site is not able to handle the additional burden of IMP shipment to trial participants, the IMP may as an exception be shipped to the trial participants by a distributor¹⁰ independent from

¹⁰A distributor is a third party located in the EU/EEA contracted by the sponsor to store the IMP and distribute it to the trial sites and, in the current exceptional circumstances, to the home of the trial participant.

and acting on behalf of the sponsor in line with national law or temporary national emergency measures¹¹. The following then applies:

- IMP shipment to the trial participants should be described in a contract between the sponsor and the distributor. The contract should identify all involved investigators/ trial sites. The contract should set out what documents or other materials are permitted to be supplied to the site. The contract and procedures involved should be documented in the sponsor trial master file.
 - The IMP may only be dispatched to trial participants after agreement with the investigator and on the basis of the investigator's prescription. The agreement and the procedure should be recorded in the investigator site file;
 - The investigator should explain the process to the trial participant or carer orally and should obtain her/his oral consent before agreeing with the sponsor, including for the investigator to provide the trial participant's name, address and contact details (phone and or e-mail) to the distributor. When possible, consent should be confirmed in writing by e-mail, mail or letter sent via a courier. The oral or written consent should be documented in the trial participant's medical records;
 - The distributor should not store the personal data of the trial participant for a longer period than is required for the purpose of dispatching the IMP (should be destroyed as soon as no longer needed and in no case longer than the duration of the public health crisis) **and should only use this information for the purpose of making the IMP deliveries during the period of the pandemic**. It should not be used for any other purpose or disclosed to a third party for another purpose, other than monitors, auditors or inspectors verifying the conduct of the trial. This should be set out in the contract between the sponsor and distributor.
 - The trial participants' names, address and contact details should never be provided to the sponsor, and the distributor should not have access to the trial participants' health information.
- The organisational measures agreed between the sponsor and the contracted distributor should protect blinding and ensure compliance with the randomisation.
 - Dedicated couriers should be contracted for IMP shipment with procedures in place. These procedures should ensure timely delivery directly to the trial participant or her/his designated caregiver to avoid that e.g. the IMP is handed over to the neighbour etc. The investigator should receive confirmation of all deliveries by the courier and confirm the receipt with the trial participant/caregiver by e.g. phone-call or e-mail. The investigator is responsible for proper IMP administration.
 - The shipment should be done under conditions that safeguard the integrity of the IMP, whether physically or with regards to temperature. Temperature

¹¹The provision of IMP directly from an independent distributor to participants under specific conditions was shared with the health ministers and no concern was raised in the videoconference of Ministers of Health of 27 April 2020.

records should be maintained during shipment for temperature-sensitive products. The investigator should be immediately informed in case the temperature departs from the specified conditions and should advise the trial participant at the earliest on the possibility to use or not the IMP, after consultation with the sponsor.

- The courier should be informed of, and commit to, the shipment conditions (in particular regarding temperature) and maximum duration.
- Procedures for the accountability of the IMP must be in place (among others for compliance monitoring). Accountability of the IMP should be maintained. Clear records of shipment from the trial site or from the distributor should be kept in the investigator site file, itemising the medication being delivered and the quantity involved. Documentation of receipt by the trial participant should be kept. Participants should retain unused IMP and containers and return them to the investigator when they next have a visit to the investigator site

Changes in IMP distribution are often associated with additional changes (e.g. in the visits schedule per protocol or replacement of physical visits with virtual ones). Such changes need to be communicated to regulatory bodies as described in section 6.

10. CHANGES IN THE DISTRIBUTION OF *IN VITRO* DIAGNOSTIC AND MEDICAL DEVICES

It is important to ensure the availability of those *in vitro* diagnostic devices and medical devices, which are essential for the conduct of the clinical trial (e.g. to allow enrolment, monitoring trial participants' safety and treatment efficacy, providing data for trial endpoints). Therefore, it is recommended that appropriate stock of these devices is maintained in case of distribution failure, if this can be done without posing any risk to the treatment of patients outside of the clinical trial under standard medical care. In addition, changes in the distribution of these devices between trial sites may be necessary.

11. CHANGES TO MONITORING

Certain sponsor oversight responsibilities, such as monitoring and quality assurance activities need to be re-assessed and temporarily, alternative proportionate mechanisms of oversight may be required.

The first priority when considering any change is to protect the rights, safety and well-being of trial participants.

As part of the risk assessment outlined in chapter 5, a risk-based approach to monitoring should be taken, focusing on certain sites, certain data points and certain processes that are critical to ensure the rights, safety and well-being of trial participants and the integrity of the trial (and trial data). The sponsor should consider the extent and nature of monitoring that would be eligible in each specific trial under this **exceptional** situation, and weigh this against the extra burden that introduction of any alternative measures would put on site staff and facilities. The monitoring plan should then be revised in accordance with these considerations, in order to strike an acceptable balance between appropriate oversight and the capacity of the trial site.

Results of adjusted monitoring/review measures and their impact should be reported to the sponsor in monitoring reports and in the clinical study report, where applicable.

It is essential that robust follow-up measures are planned and ready to be implemented when the situation is normalised. This should include increased on-site monitoring for a period that is sufficient to ensure that the impact of the reduced monitoring can be rectified, and problems resolved or properly documented. Data subject to remote source data verification are likely to require re-monitoring, in particular if it was based on pseudonymised documents, which cannot be considered as source documents, and considering that remote monitoring is expected to only have focused on the most critical information.

Adjusting monitoring activities may include a combination of the following:

a) On-site monitoring

Cancelling or postponing of on-site monitoring visits and extending of the period between monitoring visits are likely to be necessary.

To the extent on-site monitoring remains feasible, it should take into account national, local and/or organisational social distancing restrictions, the urgency (e.g. source data verification can often be postponed) and the availability of site staff and should only be performed as agreed with trial sites.

Additional measures regarding on-site monitoring may include limited, targeted on-site monitoring identifying higher risk clinical sites, if not already applicable for the trials of concern.

The on-site monitoring plan will need to be adapted and alternative measures (like those outlined in b), c) and d) below) put in place, or relied on to a greater extent if already present.

b) Centralised monitoring and central review of data collected

Centralised monitoring is an established method under ICH GCP E6. 5.18.3 (Addendum). In the context of the pandemic, the role of centralised monitoring has an increasing importance. Centralised monitoring of data acquired by electronic data capture systems (e.g. eCRFs, central laboratory or ECG / imaging data, ePROs etc.) that are in place or could be put in place provides additional monitoring capabilities that can supplement and temporarily replace on-site monitoring through a remote evaluation of ongoing and/or cumulative data collected from trial sites, in a timely manner. Centralised monitoring should not be confused with remote source data verification (see 11.d. below).

c) Off-site monitoring

Additional off-site monitoring activities could include phone calls, video visits, e-mails or other online tools in order to discuss the trial with the investigator and site staff. These activities could be used to get information on the clinical trial progress, to exchange information on the resolution of problems, review of procedures, trial participant status as well as to facilitate remote site selection and investigator training for critical trials.

d) Remote source data verification

In addition to the above mentioned, established methods (11.a-c), and taking into account the continuing nature of the COVID-19 pandemic and the need to ensure the quality of

clinical trial data and to protect the rights, safety and well-being of the participants in the EU/EEA, remote source data verification (rSDV) can be justified in clinical trials. Remote SDV can be considered only during the COVID-19 pandemic related public health crisis and when in line with EU and national law (or temporary national emergency measures)¹². Remote SDV may be considered for trials:

- involving COVID-19 treatment or prevention;
- investigating serious or life-threatening conditions;
- where the absence of SDV for critical data may likely pose unacceptable risks to participants' safety or the reliability/integrity of trial results;
- involving particularly vulnerable participants such as children or those temporarily (e.g. trials in emergency situations) or permanently (e.g. trials in patients with advanced dementia) incapable of giving their informed consent or
- in pivotal trials.

Remote SDV should focus on the quality control of critical data such as primary efficacy data, important safety data. Important secondary efficacy data may be monitored simultaneously, provided this does not result in a need to access additional documents and therefore in an increased burden for trial site staff. The sponsor should determine the extent and nature of remote SDV that they consider needed for each trial under this exceptional situation and should carefully weigh it against the extra burden that introduction of any alternative measures would put on site staff and facilities.

In the case of these trials, principal investigators should make their own determination as to whether or not the situation at their clinical site allows any of the following options for remote SDV:

- Sharing pseudonymised copies of trial related source documents with the monitor; this may be done electronically where manageable by the site staff;
- Direct, suitably controlled remote access to trial participants' electronic medical records;
- Video review of medical records with clinical site team support, without sending any copy to the monitor and without the monitor recording images during the review.

For COVID-19 trials starting now, when remote SDV is foreseen, it should be described in the initial protocol application (and informed consent form). In case of ongoing trials introduction of remote source data verification should be submitted, in line with national law or temporary national emergency measures, via a substantial amendment. These provisions should be in line with the principles of necessity and proportionality and in a way that protects trial participants' rights and should not place any disproportionate burden on site staff as determined by the investigator and trial site staff.

Remote SDV can be carried out only in agreement with the investigators who should not be put under undue pressure to accept remote SDV and should always give priority to the care to be given to trial participants and other patients.

¹² The initial provision for source data verification to take place remotely in the case of trials with (1) COVID-19 treatments and (2) medicines for treatment of serious or life-threatening conditions with no satisfactory treatment option, provided that certain conditions are met to protect trial participants' rights was shared with the health ministers and no concern was raised in the videoconference of Ministers of Health of 27 April 2020. The scope for rSDV was further extended in February, 2021 (v4) due to the prolonged nature of the pandemic.

Remote SDV should not be carried out if adequate data protection, including data security and protection of personal data even if pseudonymised, is not ensured. Refer to Annex 1 for controls that, where applicable, can protect trial participants' rights while permitting remote SDV.

12. CHANGES TO AUDITING

In the current situation, on-site audits should, in general, be avoided or postponed. Audits should only be conducted if permitted under national, local and/or organisational social distancing restrictions. For critical trials, on-site audits as well as remote audits can be considered, after agreement with the investigator and if the audits are assessed as essential, e.g. triggered audits with the purpose of investigating serious deviations from the trial protocol or from the applicable legislation.

13. PROTOCOL DEVIATIONS

The COVID-19 situation is likely to introduce more protocol deviations than normal. It is expected that the sponsor manages such protocol deviations in accordance with their standard procedures. The sponsor should perform an analysis of the number and type of deviations periodically to assess whether a protocol amendment or other modifications are needed. A proportionate approach will be taken by the GCP inspectors when such deviations are reviewed, recognising that the best interest of the trial participants is maintained, and the trial participants are not put at risk.

An increase in protocol deviations in relation to the COVID-19 situation will not, of itself, trigger the actions required by ICH GCP section 5.20. Such deviations will need to be assessed and reported in the clinical study report, following ICH E3.

Please also refer to the guidance on the implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials⁵ by the CHMP Biostatistics Working Party, published on 25 March 2020.

14. REIMBURSEMENT OF EXCEPTIONAL EXPENSES

Taking into account this exceptional situation, the implementation of urgent safety measures may create unplanned expenses. These expenses should be borne by the sponsor, preferably directly. If expenses nevertheless arise which have to be borne initially by the trial participants, these should typically be compensated subsequently by the sponsor via the investigator. If additional financial compensation is provided to sites/investigators (e.g. to cover the cost of using couriers for IMP delivery), this needs to be documented and performed according to national legislation. Handling of reimbursement of such expenses should follow national legislation and/or guidance.

15. INITIATION OF NEW TRIALS AIMING TO TEST NEW TREATMENTS FOR COVID-19

The Member States support the submission of large, multinational trial protocols for the investigation of new treatments for COVID-19¹³.

¹³<https://www.ema.europa.eu/en/news/call-pool-research-resources-large-multi-centre-multi-arm-clinical-trials-generate-sound-evidence>

Sponsors are encouraged to submit such applications for assessment via an accelerated Voluntary Harmonisation Procedure¹⁴ (VHP) when possible. In order for harmonised review times to be minimised, sponsors should contact the proposed Reference NCA, in advance, to explore the feasibility of an accelerated VHP (plus) process.

The developers of medicines or vaccines are invited to contact EMA as soon as possible using the e-mail address 2019-ncov@ema.europa.eu. EMA provides a full fee waiver and a fast-track procedure for scientific advice¹⁵.

¹⁴Please note that enclosed procedure is applicable for routine assessments, accelerated assessment of COVID-19 trial applications is foreseen; https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2016_06_CTFG_VHP_guidance_for_sponsor_v4.pdf

¹⁵<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-developers-medicines-vaccines-benefit-free-scientific-advice>

Annex 1: Protection of trial participants' rights during remote source data verification

The implementation of the following controls can help to appropriately protect trial participants' rights while permitting remote source data verification (SDV). Remote SDV should follow the principles laid out in Section 11.d.

- The principal investigator (PI)/PI's institution and the sponsor may be jointly responsible as controllers for ensuring information is safeguarded¹⁶. Remote SDV of medical records of EU/EEA trial participants may generally take place from a (remote) monitoring location within EU/EEA. In case the data are transferred/processed outside the EU/EEA, one of the transfer tools under the General Data Protection Regulation (GDPR)¹⁷ needs to be in place; in practice, unless an adequacy decision adopted by the European Commission applies, it should be contractually ensured that a level of data protection essentially equivalent to Union data protection legislation will be applied.
- A documented risk assessment should be performed to establish the risk to the trial participants and to the trial if SDV cannot be performed in the near future. **Critical data for which SDV needs to be performed should be identified by the sponsor in a monitoring plan and should be focused on primary efficacy data and important secondary efficacy data if they are documented on the same source document and important safety data.** It is important to ensure that only the data that is necessary for this purpose is accessed.
- The sponsor should consult with their data protection officer (DPO) and with the PI at each site to establish whether remote SDV would be allowed, feasible and manageable for this site and what the practicalities could be.
- If the PI/PI's institution, in consultation with their DPO, confirms their agreement to the conduct of remote SDV in writing, a substantial amendment should be submitted to the Ethics Committee and/or NCA where required before proceeding, with a justification of the urgency of the remote SDV and their risk assessment.
- Site staff and monitors should be trained on the remote SDV process.
- Site staff should inform each trial participant or designated legal representative and ensure that they do not object to the remote review of their records for trial purposes and document this process in the trial participant's medical records. If a trial participant objects to remote review of their records, no remote SDV will occur for that trial participant.
- Performance of remote SDV by the monitor may only occur in locations that prevent viewing by any unauthorised person, through a secure internet connection and on a computer appropriately protected against unauthorised access to the data.

¹⁶ See also [European Data Protection Board Guidelines 07/2020 on the concepts of controller and processor in the GDPR – version for public consultation](#), p. 21-22.

¹⁷ Regulation (EU) 2016/679, [OJ L 119 4.5.2016, p. 1](#)

- Monitors should sign a written confidentiality agreement committing to securely destroy any copy of redacted documents, whether paper or electronic, as soon as they have been used for source data verification and committing not to make any copy (or recording in the case of video access) of any non-pseudonymised document.
- If the agreed remote SDV process involves redaction by the site staff (pseudonymisation) of source records:
 - The monitor should provide a written request to the site for the specific participant's specific trial records required for SDV.
 - Site staff should create copies of the requested trial participant's records, redact (i.e. pseudonymise and mask any unnecessary private information unrelated to the trial) the copies, identify them with the trial participant identification code in the trial, have a second person perform and document a quality control to ensure that all identifying information has been redacted and is no longer readable, and make the pseudonymised copies available to the monitor using a secure mechanism. The redacted copies should be kept in the investigator's site master file with records of their communication to the monitor.
 - The monitor should access the records securely, complete the monitoring task, securely destroy any copy made locally and provide a certificate of destruction to the trial site.
 - Once on-site monitoring visits are again feasible, the monitor should verify at the earliest opportunity that the provided pseudonymised (coded) data are indeed data related to the trial participant with the provided code.
- If the agreed remote SDV process involves a video review of records:
 - The quality of the video should be adequate to enable reading, without risk of confusion between similar characters, and to avoid a negative impact on the visual health of the monitors.
 - The video review of documents may include site staff sharing the screen of their computer with the monitor using a secure video conference application hosted on their computer. Videoconferencing solutions where data may be captured on third country servers may not be acceptable.
 - The video review of documents is likely to necessitate the presence of a member of the trial site staff at all times in order to change the document being viewed or to scroll the document on a computer screen. Sponsors and investigators should be aware of the importance of the burden that such SDV methods may represent for trial sites and hence the review should be restricted to a minimum of critical data in critical trials.
 - The transmission of the data should be adequately protected against unauthorised third party access.
- If the agreed remote SDV process involves the site providing the monitor remote access to the site electronic medical record (EMR) system:
 - The monitor should be provided with a secure, read-only access to the EMR system, including all modules relevant for review. This access should be restricted to the records of only those patients who participate in the trial and who did not object against remote access to their medical records as outlined above.

- A list of the monitors to whom remote access has been granted should be maintained. In order to prevent unauthorised access, access rights should be revoked once remote SDV tasks have been completed for the trial.
 - The EMR system should have an audit trail and be able to log information on who accessed data and when.
 - Remote access to the EMR should only be possible using a two-factor authentication.
- It should not be possible to make local copies of trial participants' health records. Users should be aware of the automatic creation of temporary files on their computer when reviewing trial participant data, and should securely delete such files immediately after each source data verification session.

Recommandations provisoires

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

Avril 2021
(dernière mise à jour : 2 décembre 2021)

Ce document est applicable jusqu'au 31 décembre 2021.

Qu'est-ce que le contrôle qualité lors d'un essai clinique et comment se déroule-t-il habituellement ?

Le contrôle qualité, ou *monitoring*, consiste à vérifier l'exhaustivité et l'exactitude des données transmises par les centres d'investigation au promoteur afin d'assurer la fiabilité des résultats de l'étude.

Ce contrôle qualité peut notamment consister à vérifier, par un « attaché de recherche clinique » (ARC) pour le compte du promoteur, les documents sources (dossiers médicaux, comptes rendus d'analyses de laboratoires, etc.) en comparaison des données collectées dans le cahier d'observation par l'investigateur.

Conformément au principe du secret médical, à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique, aux bonnes pratiques cliniques (Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain), aux dispositions des méthodologies de référence (MR 001, MR 003, §2.3.2), cette consultation est habituellement réalisée « **au sein des centres investigateurs** », « **sous la direction et la surveillance d'un professionnel intervenant dans la recherche** », et dans des conditions apportant des garanties substantielles vis-à-vis des risques d'atteinte à la confidentialité des données.

Cette modalité de consultation permet de s'assurer que la documentation source du patient reste dans le centre d'investigation dans lequel il est pris en charge, et qu'elle est réalisée sous la surveillance de l'équipe investigatrice. En outre, « **la personne chargée du contrôle qualité ne peut avoir accès qu'aux données individuelles nécessaires à ce contrôle** ».

Dans le contexte de crise sanitaire actuelle, ce document propose des recommandations pour la consultation **des données sources à distance**.

Périmètre des recommandations

Lignes directrices européennes et essais concernés

Les agences sanitaires au niveau européen (incluant l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM) ainsi que l'agence européenne du médicament (EMA) ont adopté [des lignes directrices](#) présentant un cadre acceptable à titre exceptionnel, pendant la période d'urgence sanitaire, pour la réalisation du « *monitoring à distance* ».

Le *monitoring* ne nécessitant pas la consultation des données sources (contenant des données nominatives) doit être, dans la période actuelle, toujours privilégié, dès que cela est possible (*monitoring* centralisé par exemple).

Les lignes directrices précisent également le périmètre, les modalités de mise en œuvre et les conditions **de la consultation des données sources à distance d'un patient**.

Elles prévoient **un périmètre restreint des essais concernés par la dérogation**, à savoir :

- les études liées à la COVID-19 (traitement ou prévention) ;
- les essais portant sur des maladies graves ou mettant en jeu le pronostic vital ;
- les essais pour lesquels l'absence de contrôle de qualité des documents sources contenant des données critiques est susceptible d'entraîner des risques inacceptables pour la sécurité des participants ou de remettre en cause la fiabilité et l'intégrité des résultats de l'essai ;
- les essais incluant des participants particulièrement vulnérables, tels que des enfants ou des participants incapables de donner leur consentement éclairé de façon temporaire (ex. : essais mis en œuvre dans des situations d'urgence) ou permanente (ex. : essais menés chez des patients atteints de démence avancée) ;
- les essais cliniques « pivots » (par exemple : essais cliniques de phase III confirmatoires en vue d'un dépôt d'AMM).

La CNIL considère que seuls ces essais peuvent bénéficier des dérogations prévues ci-dessous.

Durée de la dérogation

Les solutions alternatives (présentées ci-dessous) et les dérogations sont valables jusqu'au 31 décembre 2021. **Elles doivent être restreintes aux cas dans lesquels les vérifications sur place s'avèrent absolument impossibles.**

Elles ont pour objectif de faire face à la crise sanitaire actuelle, et ne préjugent pas de la volonté de la CNIL et des autres instances compétentes de pérenniser ces modalités.

Quelles formalités auprès de la CNIL ?

Le *monitoring* à distance ne répond pas strictement aux dispositions des méthodologies de références actuelles.

Cependant, au regard du contexte sanitaire actuel et des circonstances exceptionnelles, la CNIL considère, à titre dérogatoire et strictement temporaire, qu'il n'est pas nécessaire de déposer une demande d'autorisation auprès d'elle si la mise en œuvre d'un *monitoring* à distance constitue le seul point de non-conformité aux MR, à la stricte condition de respecter l'ensemble des exigences prévues ci-dessous, en fonction de la solution retenue.

La CNIL demande à l'ensemble des acteurs d'être extrêmement vigilants sur ce dispositif et de faire remonter, par le biais de leur fédérations professionnelles ou organismes les représentant les éventuelles difficultés ou incidents rencontrés, les pistes d'amélioration ainsi que les retours des personnes concernées.

Il reviendra au responsable de traitement (promoteur) et ses sous-traitants (société prestataire de services gérant la plateforme technologique, centre investigateur etc.) **de documenter les solutions qu'ils ont choisies** pendant cette période et d'être en mesure de démontrer qu'elles présentent des garanties suffisantes pour les droits et libertés des personnes concernées au regard de leur situation, ainsi que leur conformité aux présentes recommandations.

Attention : toutes les études initiées à compter du 1^{er} janvier 2022 comportant un contrôle qualité à distance nécessiteront, à compter de cette date, le dépôt d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL. Dans cette hypothèse, il conviendra de documenter dans le dossier de demande la conformité du *monitoring* à distance avec l'ensemble des exigences prévues dans ces recommandations provisoires. Les responsables de traitement ayant déjà débuté leurs études peuvent maintenir ces modalités de réalisation au-delà du 31 décembre 2021 sans déposer une demande d'autorisation auprès de la CNIL.

Avis du comité de protection des personnes (CPP) et information de l'ANSM

La CNRIPH considère que la mise en œuvre d'une modalité de contrôle de qualité par un *monitoring* dématérialisé pour une recherche en cours constitue une modification substantielle à adresser pour avis au comité de protection des personnes.

L'ANSM considère qu'elle devra être informée de la modification substantielle (**modification substantielle pour information - MSI**), conformément aux modalités habituelles prévues par l'ANSM.

Comment informer les personnes concernées ?

Les personnes concernées doivent être informées au préalable de cette nouvelle modalité de consultation et ne doivent pas s'y être opposées.

Pour les nouvelles études, les modalités de *monitoring* à distance devront être précisées dans le document d'information prévu à l'article L. 1122-1 du CSP.

Pour les études en cours, la note d'information délivrée devra être mise à jour sur ce point et remise aux personnes concernées. Les modalités à privilégier sont une remise en main propre directement aux personnes concernées ou un courrier postal. Dans certains cas, un appel téléphonique par le centre investigateur avec envoi d'un document écrit à la demande de la personne peut être envisagé, avec une documentation de la non-opposition du patient dans son dossier médical.

Le dossier médical d'une personne s'étant opposée ne pourra pas faire l'objet d'un contrôle qualité à distance.

Quelles sont les conditions générales à respecter ?

De manière générale, le promoteur doit mesurer l'impact du *monitoring* à distance en **termes de charge de travail** pour le centre d'investigation, et s'adapter aux contraintes de chaque lieu de recherche.

En outre, les lignes directrices européennes restreignent **le type de données** pouvant faire l'objet de ces mesures temporaires (données critiques concernant le critère principal d'évaluation, données de sécurité importantes, ainsi que les données importantes concernant les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité si elles ne nécessitent pas l'accès à des documents complémentaires et si leur consultation n'alourdit pas la charge de travail du personnel du lieu de recherches).

Consultation du délégué à la protection des données et documentation

Le promoteur et le centre d'investigation **devront consulter leur délégué à la protection des données (DPO)**, notamment afin de déterminer si le contrôle à distance pourra s'effectuer dans des conditions de nature à satisfaire les exigences détaillées ci-après.

Des procédures spécifiques devront être mises en place, en tant que de besoin, entre le promoteur et le centre d'investigation pour préciser les modalités de réalisation du contrôle qualité (signature d'un accord de confidentialité, identité de l'ARC et dates/horaires du contrôle etc.).

La solution retenue devra être documentée par le responsable de traitement pour réaliser ce *monitoring* à distance, ainsi que l'ensemble des garanties mises en place. Les recommandations du DPO devront être intégrées à cette documentation.

Au sein du lieu de recherche, **le DPO ou toute personne habilitée doit pouvoir consulter les spécifications détaillées du dispositif envisagé** ainsi que, le cas échéant, le dossier de validation des systèmes informatisés afin de s'assurer des conditions de sécurité.

Le recours au *monitoring* à distance ne devrait pas être imposé aux centres investigateurs, à plus forte raison lorsque l'étude a déjà débuté, sans que ces modalités n'aient été envisagées au préalable.

Enfin, il sera nécessaire de mettre à jour l'analyse d'impact sur la protection des données (AIPD) réalisée dans le cadre de l'étude.

Précautions sur la consultation à distance et secret professionnel de l'ARC

L'ARC, en tout état de cause, est soumis au secret professionnel.

La consultation en dehors du centre d'investigation des données par l'ARC doit s'accompagner de **mesures de confidentialité renforcées que ce dernier doit s'engager à respecter**, et qui seront préalablement rappelées par le promoteur lors d'une formation spécifique.

Ainsi, la **signature d'un accord de confidentialité complémentaire de la part de l'ARC** est recommandée afin que ce dernier s'engage notamment à ne pas effectuer d'impression écran ou de photos, à consulter dans un endroit clos sans passage de tiers, à utiliser uniquement du matériel informatique maîtrisé fourni par le promoteur et suffisamment sécurisé.

Quelles garanties de sécurité mettre en place ?

Les modalités de consultation à distance ne doivent pas impliquer un affaiblissement du niveau de sécurité habituellement mis en œuvre lors d'une visite sur site et les technologies doivent être maintenues à l'état de l'art.

Conditions de sécurité communes

Quelle que soit la modalité choisie, les conditions ci-dessous doivent être respectées :

- **hébergement, traitement, administration** des outils depuis l'Union européenne ;
- **absence de recours à des prestataires soumis au droit américain ou aux réglementations de pays n'encadrant pas suffisamment les accès aux données par les autorités judiciaires ou de renseignement**, sauf à ce que des mesures de sécurité parfaitement conformes aux recommandations du CEPD (Comité européen de la protection des données) soient mises en œuvre ;
- le recours à un **hébergeur de données de santé** (HDS) est recommandé ;
- **transmission sécurisée des données** par des algorithmes cryptographiques à l'état de l'art, par exemple via le protocole TLS et l'algorithme AES-256 ;
- mise en place de **comptes nominatifs** et de **profils spécifiques** pour les ARC ;
- **accès en lecture seule** aux **seules données** nécessaires au contrôle qualité ;
- **impossibilité pour l'ARC d'exporter** les données à caractère personnel ou de télécharger les fichiers faisant l'objet du contrôle qualité. En particulier, aucun fichier, même temporaire, contenant des données personnelles ne doit être accessible sur le terminal de l'ARC après une session de *monitoring* à distance ;
- **restriction de la durée des accès pour ces profils** (par ex : désactivation du compte à la fin de la phase de consultation des données) ;
- mise en place de **procédures de gestion et de traitement des incidents de sécurité et des violations de données** personnelles précisant les rôles et responsabilités et les actions à mener en cas de survenue de tels incidents ;
- mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles afin de sécuriser le poste de travail de l'ARC (**mots de passe** conformes à [la recommandation de la CNIL](#), **logiciels de détection de logiciels malveillants à jour, connexion à un réseau sécurisé, etc.**) ;
- « surveillance » à posteriori ou en temps réel **systématique** du contrôle qualité par le centre d'investigation, en fonction des solutions choisies (voir ci-dessous).

Conditions de sécurité spécifiques à la solution choisie, en complément des garanties précédentes

1. **Monitoring via une vidéoconférence avec le centre d'investigation (solution à privilégier)**

La solution de vidéoconférence a l'avantage de correspondre au mieux à une visite « physique » de l'ARC dans le centre conformément aux principes de la MR.

Concrètement, il est recommandé d'utiliser des solutions de vidéoconférence ayant déjà fait l'objet d'une [certification appropriée, par exemple par l'ANSSI](#) (Agence nationale de sécurité des systèmes d'information), ou qui font déjà partie de référentiels existants, comme le [socle interministériel des logiciels libres](#).

La fonctionnalité de partage d'écrans permet au centre d'investigation d'afficher uniquement les documents sources dont l'ARC a besoin. Aucune fonctionnalité de type « prise en main à distance » ne doit pouvoir être utilisée par l'ARC.

Recommandations complémentaires :

- présence d'un membre du centre d'investigation **pendant toute la durée** de la vidéoconférence ;
- création de **comptes nominatifs avec authentification** pour chacune des personnes participant à une vidéoconférence ou à défaut, **définition d'un mot de passe spécifique pour chaque session**

de vidéoconférence et utilisation d'une zone d'attente permettant à l'administrateur de valider l'entrée de chaque participant ;

- **politique de mots de passe** conforme à la **recommandation précitée** pour se connecter à la plateforme de vidéoconférence (et utilisation recommandée d'une **authentification forte** si cela est possible) ;
- **conservation des données de traçabilité pendant 6 mois** si la solution de vidéoconférence le permet, ou **tenue d'une main courante** par le centre d'investigation détaillant les horaires et personnes ayant participé aux vidéoconférences.

2. Envoi de données par les centres à l'ARC du promoteur via une plateforme sécurisée

Les données qui seront consultées par les ARC doivent permettre d'assurer un contrôle qualité fiable, conformément aux bonnes pratiques cliniques et ne devraient pas, en principe, nécessiter de manipulation spécifique du centre d'investigation (par exemple, en étant contraint de pseudonymiser les données).

En revanche, la sensibilité des données susceptibles d'être traitées dans ce cadre impose la mise en place d'une solution technique particulièrement robuste. Ainsi, les données mises à disposition de l'ARC ne doivent pas directement être envoyées à celui-ci, mais une plateforme intermédiaire de visualisation de données devrait être utilisée. Cette plateforme sécurisée ne devra contenir que les données strictement nécessaires au suivi, et devra permettre une traçabilité exhaustive des actions de l'ARC.

Recommandations complémentaires :

- **impossibilité d'accéder** aux documents transmis après un certain délai, par exemple via une suppression automatique des données ;
- mise en place de **comptes nominatifs** et d'une **authentification forte**, comprenant au moins deux facteurs d'authentification différents, pour se connecter à la plateforme de visualisation ;
- **chiffrement au repos des données envoyées** vers cette plateforme et des sauvegardes par des algorithmes cryptographiques à l'état de l'art, par exemple l'algorithme AES-256 ;
- mise en place d'un **cloisonnement des données** entre les différentes études ;
- **surveillance des accès aux données** par le centre : enregistrement de traces d'accès permettant un audit complet des actions de l'ARC (horodatage des connexions réalisées pour chacun des comptes, des données accédées, des actions réalisées, etc.) ;
- **analyse automatique ou manuelle régulière des données de traçabilité** pour détecter toute opération non légitime ;
- **durée de conservation des données envoyées sur la plateforme** strictement limitée à la durée des vérifications (les données envoyées seront effacées à la fin des vérifications, ainsi que les sauvegardes de ces données ;
- conservation des **données de traçabilité pendant 6 mois** ;
- **réalisation d'un audit préalable de la plateforme par un tiers indépendant**, afin de s'assurer que ces mesures de sécurité sont mises en place et fonctionnelles ;

3. Accès direct au dossier médical électronique (« Electronic Medical Record » - EMR) par l'ARC

Cette solution nécessite des précautions complémentaires et une surveillance accrue du centre d'investigation, au moment du contrôle qualité et **n'est pas celle devant être privilégiée.**

En aucun cas, l'ARC ne doit pouvoir visualiser les données de patients autres que ceux participant à l'étude. Ainsi, si le logiciel lié au dossier médical électronique ne permet pas de restreindre la visualisation des données aux seuls patients inclus dans l'étude faisant l'objet du contrôle de qualité des données, cette solution ne doit pas être retenue.

Recommandations complémentaires :

- mise en place de **comptes nominatifs** et d'une **authentification forte**, comprenant au moins deux facteurs d'authentification différents, pour l'ensemble des profils pouvant avoir accès au système d'information du centre d'investigation ;
- connexion au système d'information du centre d'investigation *via* l'utilisation d'un **réseau virtuel privé** (« VPN ») garantissant une authentification et un chiffrement des communications conformes à l'état de l'art, par exemple en utilisant les protocoles IPsec ou TLS ;
- mise en place de **mesures de filtrage** afin de s'assurer que les ARC n'aient accès qu'aux applications et données nécessaires à leur vérification ;
- **surveillance** par le centre d'investigation :
 - **en temps réel** : enregistrement et contrôle des actions de l'ARC en direct par un membre du centre d'investigation, par exemple *via* l'enregistrement de la session RDP de l'ARC par un bastion d'administration ou *via* l'installation d'un logiciel de capture vidéo sur le poste auquel l'ARC sera connecté ;
 - ou **à posteriori** : enregistrement des actions de l'ARC et/ou enregistrement de traces d'accès permettant un audit complet des actions de l'ARC (horodatage des connexions réalisées pour chacun des comptes, des données accédées, des actions réalisées, *etc.*)
- **analyse automatique ou manuelle régulière des données de traçabilité** (traces techniques et fonctionnelles, ou vidéo) pour détecter toute opération non légitime ;
- conservation des **données de traçabilité pendant 6 mois** ;
- **réalisation d'un audit préalable du système d'information** par le centre d'investigation afin de s'assurer que ces mesures de sécurité sont mises en place et fonctionnelles.

Annexe 3 : Résultats obtenus pour chaque étude en cours depuis mars 2020 (depuis le 1er confinement en France) selon la(les) étape(s) possiblement impactée(s) par la pandémie (en vert : valeurs réelles / depuis la pandémie respectant la théorie / les valeurs obtenues avant la pandémie ; en rouge : valeurs réelles différentes de la théorie / des valeurs obtenues avant la pandémie)

Étude	Étape(s) en cours	Critère(s) de jugement associé(s)	Valeur théorique / avant la pandémie	Valeur réelle / depuis la pandémie	Impact de la COVID-19 ?
1	Recrutement	Pourcentage de patients recrutés + durée du recrutement	89 % en 5 mois au lieu de 6 mois		Oui en partie → recrutement interrompu entre mars et juin 2020 en raison de la pandémie Fin du recrutement 1 mois avant la fin de la période planifiée de recrutement, après atteinte de l'objectif international
	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Plus de 30 jours en moyenne	Plus de 30 jours en moyenne	Oui en partie mais non détecté par le logiciel → délai augmenté car accès aux dossiers médicaux réduit avec le télétravail
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	19 % (18 visites à distance sur 94 visites au total)		Faible impact (< 25 %)
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 1 sortie définitive quelle que soit la cause)		Impact nul
2 (étude a et étude b)	Recrutement	Pourcentage de patients recrutés + durée du recrutement	<u>Etude 2</u> : 79 % en 26 mois au lieu de 25 mois		Oui en partie → inclusions reportées en cas d'impossibilité de réaliser

					tous les examens de sécurité Fin du recrutement après atteinte de l'objectif international malgré le non-respect de l'objectif local
	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	<u>Etude 1</u> : moins de 5 jours en moyenne <u>Etude 2</u> : moins de 5 jours en moyenne	<u>Etude 1</u> : plus de 30 jours en moyenne <u>Etude 2</u> : plus de 30 jours en moyenne	Oui en partie → accès aux dossiers médicaux réduit avec le télétravail Surcharge de travail des équipes investigatrices → priorisation des études portant sur la COVID-19
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	Etude 1 : 16 % (10 visites à distance sur 63 visites au total) Etude 2 : 17 % (11 visites à distance sur 64 visites au total)		Faible impact (< 25 %)
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	Etude 1 : 0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 3 sorties définitives quelle que soit la cause) Etude 2 : 0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 3 sorties définitives quelle que soit la cause)		Impact nul
3	Recrutement	Pourcentage de patients recrutés + durée du recrutement	67 % en 31 mois au lieu de 10 mois		Oui en partie → recrutement interrompu pendant 4 mois environ pour problème lié au produit à l'étude puis pendant 3 mois environ en raison de la pandémie Arrêt prématuré pour raisons stratégiques

4	Recrutement	Pourcentage de patients recrutés + durée du recrutement	150 % en 26 mois (prévu et initialement obtenu)		Non applicable
	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Moins de 5 jours en moyenne	Plus de 30 jours en moyenne	Probablement oui → possible augmentation de la surcharge de travail des équipes investigatrices → manque de temps pour la saisie des données dans le CRF
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	0 % (0 visite à distance sur 33 visites au total)		Impact nul
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 2 sorties définitives quelle que soit la cause)		Impact nul
	Clôtures	Dates de nettoyage des données en France	Dernière visite du dernier patient prévue en juillet 2020 → Nettoyage des données prévu mi-septembre 2020	Dernière visite du dernier patient fin juillet 2020 → nettoyage des données fin septembre 2020 (1 semaine de retard)	Oui → manque de disponibilité des équipes investigatrices pour les monitorings + retard de vérification des données sources à rattraper
		Dates du gel de la base de données en France	Mi-septembre 2020	Fin septembre 2020	
		Dates de fermeture des centres en France	Fin décembre 2020	Fin février 2021	Oui → interdiction d'accès aux centres pendant le 1 ^{er} confinement + retard de

					vérification des données sources à rattraper
5	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Plus de 30 jours en moyenne	Plus de 30 jours en moyenne	Non applicable
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	36 % (4 visites à distance sur 11 visites au total)		Impact modéré (25-50 %)
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 1 sortie définitive quelle que soit la cause)		Impact nul
6	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Information non disponible car étude trop ancienne	Information non disponible car étude trop ancienne	Non applicable
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	0 % (0 visite à distance sur 4 visites au total)		Impact nul
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 1 sortie définitive quelle que soit la cause)		Impact nul
	Clôtures	Dates de nettoyage des données en France	Dernière visite du dernier patient prévue fin juin 2020 → nettoyage des données prévu début juillet 2020	Dernière visite du dernier patient début avril 2020 → Nettoyage des données avancé à début juin 2020	Non applicable (sortie du dernier patient de l'étude avant la date prévue)

		Dates du gel de la base de données en France	Début juillet 2020	Nettoyage des données avancé à début juin 2020	Non applicable
		Dates de fermeture des centres en France	Mi-juillet 2020	Mi-juin 2020	Non applicable
	Archivage	Dates d'archivage en France	Rapport d'étude clinique envoyé en mars 2021 aux autorités réglementaires → archivage à finaliser en mars 2021	Réalisé en août 2021	Oui → nécessite la présence du personnel du promoteur sur site mais télétravail → tâche non priorisée
7 (Afrique du Sud)	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Moins de 5 jours en moyenne	Moins de 5 jours en moyenne	Non applicable
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en Afrique du Sud	0 % (0 visite à distance sur 16 visites au total)		Impact nul
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en Afrique du Sud	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 2 sorties définitives quelle que soit la cause)		Impact nul
8	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Plus de 30 jours en moyenne	Plus de 30 jours en moyenne	Oui en partie mais non détecté par le logiciel, dépend des centres et du nombre de patients inclus par centre → accès aux dossiers médicaux réduit avec le télétravail + étude non prioritaire car patients sortis d'étude

		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	0 % (0 visite à distance sur 2 visites au total)		Impact nul
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 1 sortie définitive quelle que soit la cause)		Impact nul
9 (Turquie)	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Plus de 30 jours en moyenne	Plus de 30 jours en moyenne	Non → accès aux hôpitaux pour les équipes investigatrices et réduction des activités → augmentation des disponibilités pour saisir les données dans le CRF
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en Turquie	75 % (3 visites à distance sur 4 visites au total)		Impact fort (> 50 %)
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en Turquie	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 1 sortie définitive quelle que soit la cause)		Impact nul
	Clôtures	Dates de nettoyage des données en Turquie	Après la dernière visite du dernier patient devant avoir lieu mi-février 2020 → nettoyage des données entre mi-février et début mars 2020	Dernière visite du dernier patient fin novembre 2020 → nettoyage des données début décembre 2020	Non → le patient est resté plus longtemps que prévu dans l'étude (pas de progression)
		Dates du gel de la base de données en Turquie	Mi-janvier 2020	Mi-janvier 2021	

		Dates de fermeture des centres en Turquie	Fin septembre 2019	Fin juin 2021	
	Archivage	Dates d'archivage en Turquie	Rapport d'étude clinique envoyé fin juin 2021 aux autorités réglementaires → archivage à finaliser début juillet 2021	Réalisé début août 2021	Oui → nécessite la présence du personnel du promoteur sur site mais télétravail → tâche non priorisée
10	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Entre 5 et 15 jours en moyenne*	Entre 5 et 15 jours en moyenne*	Non
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	39 % (13 visites à distance sur 33 visites au total)		Impact modéré (25-50 %)
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 3 sorties définitives quelle que soit la cause)		Impact nul
11	Faisabilité	Dates des faisabilités en France	Février 2020	Début février 2020	Non applicable
	MEP	Dates des MEP en France	Décembre 2020	Fin janvier-début février 2021	Possiblement oui → retard des MEP car long délai d'obtention de l'avis favorable du CPP (environ 6 mois)
	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Non applicable (1 ^{re} inclusion dans l'étude en mars 2021)	Entre 1 semaine et 1 mois	Non → Délai justifié par la surcharge de travail des équipes investigatrices
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	43 % (3 visites à distance sur 7 visites au total)		Impact modéré (25-50 %)

		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 0 sortie définitive quelle que soit la raison)		Impact nul
12 (France, Algérie, Turquie)	Archivage	Dates d'archivage en France / Algérie / Turquie	Rapport d'étude clinique envoyé aux autorités réglementaires françaises, algériennes et turques mi-décembre 2020 → archivage à finaliser mi-décembre 2020	Août 2021	Oui → nécessite la présence du personnel du promoteur sur site mais télétravail → tâche non priorisée
13	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	10 jours en moyenne*	10 jours en moyenne*	Non applicable
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	40 % (2 visites à distance sur 5 visites au total)		Impact modéré (25-50 %)
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude à cause de la COVID-19 en France	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 3 sorties définitives quelle que soit la raison)		Impact nul
	Clôtures	Dates de nettoyage des données en France	Dernière visite du dernier patient prévue mi-juin 2020 → nettoyage des données prévu fin juin 2020	Dernière visite du dernier patient début juin 2020 → nettoyage des données fin juillet 2020	Oui → accès au centre non autorisé durant le 1^{er} confinement puis réduction des créneaux de monitoring + étude non prioritaire par rapport aux études en cours
		Dates du gel de la base de données en France	Fin juillet 2020	Fin juillet 2020	Non

		Dates de fermeture des centres en France	Août 2020	Fin janvier 2021	Oui → accès au centre non autorisé durant le 1 ^{er} confinement puis réduction des créneaux de monitoring + étude non prioritaire par rapport aux études en cours
	Archivage	Dates d'archivage en France	Rapport final d'étude clinique transmis début mars 2021 aux autorités réglementaires → archivage à finaliser en mars 2021	Août 2021	Oui → nécessite la présence du promoteur sur site mais télétravail → tâche non priorisée + décalée par le délai de fermeture des centres + étude non priorisée car arrêt de développement du produit

**Données approximatives obtenues auprès des ARC et chefs de projet en raison de l'absence de données à extraire sur les périodes concernées dans le logiciel Music*

Annexe 4 : Résultats obtenus pour chaque étude en cours depuis mai 2020 (depuis le 1^{er} déconfinement en France) selon la(les) étape(s) possiblement impactée(s) par la pandémie (en vert : valeurs réelles / depuis la pandémie respectant la théorie / les valeurs obtenues avant la pandémie ; en rouge : valeurs réelles différentes de la théorie / des valeurs obtenues avant la pandémie)

Étude	Étape(s) en cours	Critère(s) de jugement associé(s)	Valeur théorique / avant la pandémie	Valeur réelle / depuis la pandémie	Impact de la COVID-19 ?
14	Faisabilité	Dates des faisabilités en France	Octobre 2019 – Mars 2020	Début octobre 2019 – fin mai 2020	Non → délais prolongés car modifications au protocole non liées à la COVID-19
	MEP	Dates des MEP en France	Fin mai 2021 – Mi-juillet 2021	Fin mai 2021 – Mi-juillet 2021	Non applicable
15	MEP	Dates des MEP en France	MEP prévues entre fin novembre 2020 et fin janvier 2021	Fin novembre 2020 - fin mars 2021	Non → calendrier non respecté dans un seul des 7 centres pour un problème d'organisation interne au centre
16	Faisabilité	Dates des faisabilités en France	Début juillet 2020	Début juillet 2020	Non applicable
	MEP	Dates des MEP en France	Début janvier 2021	Début mars 2021	Non → retard car le centre a priorisé une autre étude
	Suivi	Délais de saisie des données dans l'eCRF par les centres en France	Non applicable (début de l'étude en mars 2020)	5 jours en moyenne*	Non applicable
		Pourcentage de visites de monitoring réalisées à distance en France	17 % (1 visite à distance sur 6 visites au total)		Impact modéré (25-50 %)
		Pourcentage de patients sortis définitivement d'étude	0 % (0 sortie définitive pour COVID-19 sur 1 sortie définitive quelle que soit la raison)		Impact nul

		à cause de la COVID-19 en France			
17	Faisabilité	Dates des faisabilités en France	Mars 2021	Mars 2021	Non applicable
18	MEP	Dates des MEP en France	Septembre 2020	Septembre 2020	Non applicable

**Donnée approximative obtenue auprès de l'ARC en raison de l'absence de données à extraire sur la période concernée dans le logiciel Music car les patients ont commencé l'étude en mars 2021*

7 Références bibliographiques

1. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. avr 2020;24(7):11.
2. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
3. Beyond COVID-19: modernizing clinical trial conduct [Internet]. TransCelerate. 2020 [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/>
4. Agrawal G, Parry B, Suresh B, Westra A. COVID-19 implications for life sciences R&D | McKinsey [Internet]. McKinsey & Company. 2020 [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/covid-19-implications-for-life-sciences-r-and-d-recovery-and-the-next-normal#>
5. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health* [Internet]. août 2020 [cité 27 janv 2021];5(8):437-43. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255168/>
6. Deroose CM, Lecouvet FE, Collette L, Oprea-Lager DE, Kunz WG, Bidaut L, et al. Impact of the COVID-19 crisis on imaging in oncological trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 12 juin 2020 [cité 9 oct 2021];47(9):2054-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289713/>
7. Venkatakrishnan K, Yalkinoglu O, Dong JQ, Benincosa LJ. Challenges in Drug Development Posed by the COVID-19 Pandemic: An Opportunity for Clinical Pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. oct 2020 [cité 18 juill 2021];108(4):699-702. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1879>
8. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J* [Internet]. 5 janv 2021 [cité 27 sept 2021];23(14):22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7784226/>
9. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy* [Internet]. 29 déc 2020 [cité 4 oct 2021];19(7):877-88. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146>

10. Karadag E. Increase in COVID-19 cases and case-fatality and case-recovery rates in Europe: A cross-temporal meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2 juin 2020 [cité 4 oct 2021];92(9):7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280723/>
11. Kamps BS, Hoffmann C. Chronologie – COVID Reference [Internet]. COVID Reference. 2020 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://covidreference.com/timeline_fr
12. Coronavirus : chronologie de la pandémie en Europe [Internet]. 2020 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://europe.vivianedebeaufort.fr/coronavirus-chronologie-de-la-pandemie-en-europe/>
13. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=covid_hospit.dc&s=2021-10-03&t=a01&view=map2
14. Parthasarathy P, Vivekanandan S. An extensive study on the COVID-19 pandemic, an emerging global crisis: Risks, transmission, impacts and mitigation. *J Infect Public Health* [Internet]. 29 déc 2020 [cité 27 sept 2021];14(2):249-59. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834610/>
15. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe* [Internet]. 11 mars 2020 [cité 27 sept 2021];27(3):325-8. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128\(20\)30072-X](https://www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128(20)30072-X)
16. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 16 avr 2020 [cité 27 sept 2021];181(2):281-92. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102599/>
17. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* [Internet]. 24 janv 2020 [cité 27 sept 2021];12(2):8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077245/>
18. Hatmal MM, Alshaer W, Al-Hatamleh MAI, Hatmal M, Smadi O, Taha MO, et al. Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2. *Cells* [Internet]. 8 déc 2020 [cité 28 sept 2021];9(12):37. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763676/>
19. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* [Internet]. 13 août 2020 [cité 28 sept 2021];85:104502. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7425554/>
20. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease

- (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 17 mars 2020 [cité 28 sept 2021];9(1):12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079521/>
21. DOUGLAS KAA, DOUGLAS VP, MOSCHOS MM. Ocular Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Critical Review of Current Literature. *In Vivo* [Internet]. juin 2020 [cité 29 sept 2021];34(3 Suppl):1619-28. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8378034/>
 22. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocular Immunology and Inflammation* [Internet]. 16 juin 2020 [cité 29 sept 2021];28(5):726-34. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1772313>
 23. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. mai 2020 [cité 29 sept 2021];34(5):2. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16387>
 24. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 31 août 2020 [cité 29 sept 2021];21(5):627-39. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456663/>
 25. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* [Internet]. 19 févr 2020 [cité 28 sept 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224340/>
 26. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* [Internet]. 4 mars 2020 [cité 28 sept 2021];1-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088568/>
 27. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 23 avr 2020 [cité 28 sept 2021];382(17):1663-5. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
 28. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 17 sept 2020 [cité 29 sept 2021];174(1):69-79. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5008>
 29. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 27 mars 2020 [cité 28 sept 2021];12(4):17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232198/>
 30. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* [Internet]. 12 avr 2021 [cité 2 oct 2021];

- 2021];76(2):428-55. Disponible sur:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14657>
31. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 23 juin 2020 [cité 5 oct 2021];12(12):12410-21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343456/>
 32. Setiati S, Harimurti K, Safitri ED, Ranakusuma RW, Saldi SRF, Azwar MK, et al. Risk factors and laboratory test results associated with severe illness and mortality in COVID-19 patients: A systematic review. *Acta Medica Indonesiana* [Internet]. juill 2020 [cité 2 oct 2021];52(3):227-45. Disponible sur: <http://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/1560>
 33. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
 34. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 24 oct 2020 [cité 1 oct 2021];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584564/>
 35. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 4 janv 2021 [cité 1 oct 2021];105(2):441-55. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780074/>
 36. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med* [Internet]. 13 mai 2020 [cité 1 oct 2021];173(4):262-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240870/>
 37. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Haute Autorité de Santé; 2020 p. 11.
 38. Chau CH, Strobe JD, Figg WD. COVID-19 Clinical Diagnostics and Testing Technology. *Pharmacotherapy* [Internet]. août 2020 [cité 2 oct 2021];40(8):857-68. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361586/>
 39. COVID-19 : les tests antigéniques sont performants chez les patients symptomatiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203094/fr/covid-19-les-tests-antigeniques-sont-performants-chez-les-patients-symptomatiques
 40. Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef MW, Imöhl M, Kleines M. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods*

- [Internet]. nov 2020 [cité 2 oct 2021];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678421/>
41. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature [Internet]. 5 mars 2020 [cité 1 mai 2021];579(7797):18-9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00548-w>
 42. Liu P, Jiang J-Z, Wan X-F, Hua Y, Li L, Zhou J, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? PLOS Pathogens [Internet]. 14 mai 2020 [cité 27 sept 2021];16(5):13. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008421>
 43. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med [Internet]. 5 mai 2020 [cité 28 sept 2021];172(9):577-82. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/>
 44. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. 2021 [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
 45. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet [Internet]. 24 janv 2020 [cité 29 sept 2021];395:514-23. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
 46. Romano-Bertrand S, Carré Y, Aho Glélé L-S, Lepelletier D. Transmission du SARS-CoV-2 : air ou gouttelettes ? [Internet]. Société française d'hygiène hospitalière; 2020 [cité 29 sept 2021] p. 14. Report No.: 130. Disponible sur: https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/09/SF2H_130.pdf
 47. Info Coronavirus COVID-19 - Comprendre la covid-19 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/comprendre-la-covid-19>
 48. info coronavirus COVID 19 - Vaccins [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>
 49. Dossier thématique - COVID-19 - Vaccins autorisés - ANSM [Internet]. 2021 [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>
 50. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. Cardiovasc Pathol [Internet]. 2021 [cité 1 oct 2021];50:107278. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462898/>

51. Le fonctionnement d'un vaccin à adénovirus [Internet]. Gouvernement.fr. 2021 [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/le-fonctionnement-d-un-vaccin-a-adenovirus>
52. Chauvin F. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 juill. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
53. Xu X, Ong YK, Wang DY. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. Mil Med Res [Internet]. 5 mai 2020 [cité 5 oct 2021];7(1):18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199873/>
54. Lafon C. Emmanuel Macron et la crise sanitaire : retour sur ses onze interventions officielles sur le Covid-19. SudOuest.fr [Internet]. 12 oct 2020 [cité 3 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/culture/programmes-tv/covid-19-confinement-masques-couvre-feu-reconfinement-deconfinement-les-allocutions-d-emmanuel-macron-1709931.php>
55. Lafon C. Plus d'un an de Covid-19 à travers les unes de « Sud Ouest ». SudOuest.fr [Internet]. 14 mars 2021 [cité 3 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/sante/retrospective-une-annee-de-covid-19-a-travers-les-unes-de-sud-ouest-1578413.php>
56. Déconfinement : voici le calendrier en quatre étapes dévoilé par Emmanuel Macron. SudOuest.fr [Internet]. 29 avr 2021 [cité 3 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/sante/coronavirus/deconfinement-voici-le-calendrier-en-quatre-etapes-devoile-par-emmanuel-macron-2320941.php>
57. Tableau de bord COVID-19 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>
58. Passe sanitaire étendu et vaccination obligatoire des soignants : ce que dit la loi [Internet]. Service-Public.fr. 2021 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15084>
59. Robin C. Voici combien coûteront les tests PCR et antigéniques à partir du 15 octobre [Internet]. Capital.fr. 2021 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.capital.fr/economie-politique/voici-combien-pourraient-couter-les-tests-pcr-et-antigeniques-a-partir-du-15-octobre-1416414>
60. BOISSELIER A. Troisième dose, passe sanitaire, masques... Ce qu'il faut retenir des annonces d'Olivier Véran [Internet]. Ouest-France.fr. 2021 [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/troisieme-dose-passe-sanitaire-masques-ce-qu-il-faut-retenir-des-annonces-d-olivier-veran-6f9e4cf4-4dca-11ec-8bef-f2c8380d539f>
61. DIRECT. Covid-19 : Jean Castex annonce la fermeture des discothèques à partir de vendredi et pour quatre semaines [Internet]. Franceinfo. 2021 [cité 6 déc 2021].

Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/direct-covid-19-nouvelles-mesures-ou-simples-recommandations-suivez-les-annonces-du-gouvernement_4871075.html

62. European Medicines Agency (EMA). Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic Version 4 04/02/2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
63. Dossier thématique - COVID-19 - Essais cliniques en cours - ANSM [Internet]. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). 2021 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vos-demarches-durant-la-pandemie/covid-19-essais-cliniques-en-cours>
64. Noor NM, Hart AL, Irving PM, Ghosh S, Parkes M, Raine T. Clinical Trials [and Tribulations]: The Immediate Effects of COVID-19 on IBD Clinical Research Activity in the UK. J Crohns Colitis [Internet]. 29 juin 2020 [cité 11 oct 2021];1-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337665/>
65. Singh AG, Chaturvedi P. Clinical trials during COVID-19. Head Neck [Internet]. 20 avr 2020 [cité 11 oct 2021];1-3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267375/>
66. Krueger KJ, Rahman F, Shen Q, Hiebert JB, Pierce JD. Clinical trial visits in the age of COVID-19: implementation of research participant safety measures. Int J Clin Trials [Internet]. 22 avr 2021 [cité 19 juill 2021];8(2):167. Disponible sur: <https://www.ijclinicaltrials.com/index.php/ijct/article/view/462>
67. Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials [Internet]. Committee for Human Medicinal Products (CHMP); 2020 juin [cité 14 oct 2021] p. 4. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-to-consider-implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical_en-0.pdf
68. Bacchieri A, Rossi A, Morelli P. Risk and mitigation actions for clinical trials during COVID-19 pandemic (RiMiCOPa). Contemporary Clinical Trials Communications [Internet]. déc 2020 [cité 19 juill 2021];20:100682. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451865420301666>
69. Asaad M, Habibullah NK, Butler CE. The Impact of COVID-19 on Clinical Trials. Annals of Surgery [Internet]. sept 2020 [cité 14 juill 2021];272(3):222-3. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/SLA.0000000000004113>
70. Upadhaya S, Yu JX, Oliva C, Hooton M, Hodge J, Hubbard-Lucey VM. Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. Nat Rev Drug Discov [Internet]. juin 2020 [cité 14 juill 2021];19(6):376-7. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/d41573-020-00093-1>

71. Recommandations provisoires - Contrôle qualité à distance des essais cliniques pendant la crise sanitaire liée à la covid-19. Commission Nationale Informatique et Libertés; 2021 avr p. 7.
72. Ndumele A, Park KU. The Impact of COVID-19 on National Clinical Trials Network Breast Cancer Trials. *Curr Breast Cancer Rep*. 12 mai 2021;1-7.
73. Chen Z, Chen L, Chen H. The impact of COVID-19 on the clinical trial. Samy AM, éditeur. *PLoS ONE* [Internet]. 11 mai 2021 [cité 18 juill 2021];16(5):e0251410. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0251410>
74. Waterhouse DM, Harvey RD, Hurley P, Levit LA, Kim ES, Klepin HD, 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 Oncology Practice* [Internet]. juill 2020 [cité 14 juill 2021];16(7):417-21. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.20.00275>
75. Marimbert J. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
76. Davis S, Pai S. Challenges and opportunities for sponsors in conducting clinical trials during a pandemic. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2020 [cité 18 juill 2021];11(3):115. Disponible sur: <http://www.picronline.org/text.asp?2020/11/3/115/288956>
77. Schreiber S, Dignass A, Rogge A, Rubin DT. Stopping Clinical Trials in Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic Is Not a Responsible Act. *Journal of Crohn's and Colitis* [Internet]. 2 déc 2020 [cité 19 juill 2021];14(12):1765-8. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/12/1765/5862397>
78. Becker G, Martin T, Sabo AN, Bertrand F, Hutt A, Ayme-Dietrich E, 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*. janv 2021;25(2):1158-62.
79. Tan AC, Ashley DM, Khasraw M. Adapting to a Pandemic - Conducting Oncology Trials during the SARS-CoV-2 Pandemic. *Clin Cancer Res*. 1 juill 2020;26(13):3100-3.
80. Marcum M, Kurtzweil N, Vollmer C, Schmid L, Vollmer A, Kastl A, et al. COVID-19 pandemic and impact on cancer clinical trials: An academic medical center perspective. *Cancer Med* [Internet]. sept 2020 [cité 14 juill 2021];9(17):6141-6. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.3292>
81. Pollenz J. Adapting Clinical Trials During COVID-19: Solutions for Switching to Remote and Virtual Visits Webinar Presentation 5.20.2020 [Internet]. CTTI. 2020 [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://ctti-clinicaltrials.org/topics/quality/covid-19/adapting-clinical-trials-during-covid-19-solutions-for-switching-to-remote-and-virtual-visits-webinar-presentation-5-20-2020/>

82. Mahoney MC, Park E, Schlien NJ, Duerr C, Hawk LW. Transitioning to Remote Clinic Visits in a Smoking Cessation Trial During the COVID-19 Pandemic: Mixed Methods Evaluation. *JMIR Form Res.* 30 avr 2021;5(4):1-11.
83. Litman RE, Sorantin P, Acevedo-Diaz EE. Drug Development for Mental Illness: How Psychiatry Clinical Trial Sites are Meeting the Challenge of the COVID-19 Pandemic. *Innov Clin Neurosci.* mars 2021;18(1-3):35-8.
84. Terry C, Lesser N. Seeds of change: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2020. Deloitte Centre for Health Solutions [Internet]. mai 2021 [cité 13 oct 2021];42. Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/deloitte-uk-measuring-the-return-from-pharmaceutical-innovation-2021.pdf>
85. Hawila N, Berg A. Assessing the impact of COVID-19 on registered interventional clinical trials. *Clin Transl Sci.* mai 2021;14(3):1147-54.
86. The Lancet Oncology. COVID-19: global consequences for oncology. *Lancet Oncol* [Internet]. avr 2020 [cité 8 oct 2021];21(4):467. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118606/>
87. Saini KS, de Las Heras B, de Castro J, Venkitaraman R, Poelman M, Srinivasan G, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. *Lancet Haematol.* juin 2020;7(6):e432-5.
88. 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.* 21 oct 2020;27(5):425-50.
89. Sathian B, Asim M, Banerjee I, Pizarro AB, Roy B, van Teijlingen ER, et al. Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: A systematic review. *Nepal J Epidemiol* [Internet]. 30 sept 2020 [cité 11 oct 2021];19(11):1373-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538012/>
90. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer* [Internet]. juin 2020 [cité 9 oct 2021];1(6):565-7. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s43018-020-0074-y>
91. A call to pool EU research resources into large-scale, multi-centre, multi-arm clinical trials against COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency; 2020 mars [cité 15 oct 2021] p. 2. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/call-pool-eu-research-resources-large-scale-multi-centre-multi-arm-clinical-trials-against-covid-19_en.pdf
92. Park JJH, Dron L, Mills EJ. Moving forward in clinical research with master protocols. *Contemp Clin Trials.* juill 2021;106:1-3.
93. PINHO AC. COVID-19 guidance: research and development [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 14 juill 2021]. Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-research-development>

94. Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications [Internet]. Heads of Medicines Agencies; 2016 juin [cité 16 oct 2021] p. 117. Disponible sur: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2016_06_CTFG_VHP_guidance_for_sponsor_v4.pdf
95. FRANCISCO EM. COVID-19: how EMA fast-tracks development support and approval of medicines vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-how-ema-fast-tracks-development-support-approval-medicines-vaccines>
96. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
97. Dossier thématique - COVID-19 - Essais cliniques en cours - ANSM [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vos-demarches-durant-la-pandemie/covid-19-essais-cliniques-en-cours>
98. Essais cliniques : Procédure Fast-track pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-fast-track-pour-les-medicaments>
99. Le label « priorité nationale de recherche » et les démarches pour le demander [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <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>
100. Vasseur F, Rage-Andrieu V. 3ème webinaire : La période Fast Track Covid [Internet]. Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes; 2020 oct [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: https://cncpp.fr/wp-content/uploads/2020/11/Webinaire_16h_Fast-Track-COVID-FINAL.pdf
101. Les relations avec la CNIL pendant l'état d'urgence sanitaire | CNIL [Internet]. 2021 [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/les-relations-avec-la-cnil-pendant-etat-durgence-sanitaire>
102. Coert RMH, Timmis JK, Boorsma A, Pasman WJ. Stakeholder Perspectives on Barriers and Facilitators for the Adoption of Virtual Clinical Trials: Qualitative Study. J Med Internet Res [Internet]. 6 juill 2021 [cité 13 oct 2021];23(7):1-12. Disponible sur: <https://www.jmir.org/2021/7/e26813>

103. Post pandemic clinical trial strategies: How COVID-19 altered clinical trials forever and what's next [Internet]. ICON. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.iconplc.com/insights/blog/2020/08/05/post-pandemic-clinical-tr/>
104. Izmailova ES, Ellis R, Benko C. Remote Monitoring in Clinical Trials During the COVID-19 Pandemic. Clin Transl Sci [Internet]. sept 2020 [cité 13 oct 2021];13(5):838-41. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307062/>
105. Sine S, de Bruin A, Getz K. Patient Engagement Initiatives in Clinical Trials: Recent Trends and Implications. Ther Innov Regul Sci [Internet]. sept 2021 [cité 13 oct 2021];55(5):1059-65. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s43441-021-00306-8>
106. Keswani SG, Parikh UM, Gosain A, Ghaferi AA, Thomas JS, Dudeja V, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on surgical research and lessons for the future. Surgery [Internet]. févr 2021 [cité 12 oct 2021];169(2):257-63. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7502013/>
107. Decentralised & hybrid clinical trials | Clinical Research | ICON plc [Internet]. ICON. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: https://iconplc.com/services/clinical-research-services/decentralised-and-hybrid-clinical-solutions/?creative=525131025504&keyword=virtual%20trial%20solutions&matchtype=b&network=g&device=c&campaignid=13342416169&adgroupid=124669282722&feeditemid=&adposition=&gclid=EAlaIQobChMI-ZK39sa48wIVDO7mCh160QwnEAAYASAAEgLmBvD_BwE
108. Patient voice survey [Internet]. ICON plc. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <http://iconplc.com/insights/patient-centricity/patient-voice-survey/>
109. Madariaga A, Kasherman L, Karakasis K, Degendorfer P, Heesters AM, Xu W, et al. Optimizing clinical research procedures in public health emergencies. Med Res Rev. mars 2021;41(2):725-38.
110. MacKenzie R, Honig P, Sowards J, Goodwin R, Hellio M-P. COVID-19 must catalyse changes to clinical development. Nat Rev Drug Discov [Internet]. oct 2020 [cité 7 oct 2021];19(10):653-4. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00149-2>

Nom – Prénoms : Bossard Camille

Titre de la thèse : Adaptation des essais cliniques durant la pandémie COVID-19 : exemple d'un laboratoire pharmaceutique

Résumé de la thèse : La pandémie COVID-19 a été provoquée par le virus SARS-CoV-2 dont le caractère nouveau, la contagiosité, l'absence de traitement pour le prendre en charge et la gravité de la maladie engendrée ont amené les gouvernements à prendre des mesures strictes telles que des confinements. Ces mesures ont fortement perturbé la conduite traditionnelle de la recherche clinique. De nombreuses adaptations par les différents acteurs impliqués ont donc été nécessaires afin d'assurer la continuité des essais tout en protégeant leurs personnels, les participants et les autres patients. La recherche clinique s'est alors virtualisée avec mise en place de mesures plus flexibles et pragmatiques. Une étude de cas menée au sein du laboratoire pharmaceutique Servier a révélé que l'impact de la crise sanitaire sur la recherche clinique était majoritairement organisationnel pour les centres investigateurs et les promoteurs en vue de limiter les perturbations pour les patients et d'assurer la poursuite de leur participation aux essais. L'heure est maintenant à la réflexion concernant la pérennisation de ces mesures en vue de moderniser la recherche clinique afin qu'elle soit davantage centrée sur les patients, notamment grâce à l'utilisation de technologies numériques, mais aussi pour se préparer à une éventuelle future pandémie.

MOTS CLÉS : PANDÉMIE, COVID-19, ESSAIS CLINIQUES, SERVIER, MESURES

JURY

PRESIDENT : M. Jean-Marie Bard, Professeur de Biochimie et de Biologie moléculaire, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

ASSEESSEURS : Mme Christine Bobin-Dubigeon, Maître de Conférences de Pharmacologie et de Pharmacocinétique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Mme Delphine Cordier, chef de projet clinique, Servier

Adresse de l'auteur : 9 quai de Bourbon, 75004 Paris