

RAPPORT

MISSION ESSAIS CLINIQUES EN CONTEXTE EPIDEMIQUE

PR PATRICK ROSSIGNOL

Centre d'Investigation Clinique Plurithématique Pierre Drouin
INSERM 1433 - CHRU de Nancy- Université de Lorraine
& UMR INSERM U1116
& FCRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists)

7 JUIN 2020



Table des matières

SYNTHESE	4
1. Constats	4
2. Propositions	5
2.1 À court terme	5
2.2 À moyen terme	6
2.3 À long terme	7
PREAMBULE	9
CONDUITE PRATIQUE DE LA MISSION	11
CONSTATS	12
1. ETUDES ET INCLUSIONS	12
2. CONDUITE DES ETUDES CLINIQUES EN FRANCE : UNE EXTRAORDINAIRE MOBILISATION MAIS INSUFFISAMMENT COORDONNEE AU NIVEAU NATIONAL	17
2.1 REACTING	20
2.2 DRCI	21
2.3 Investigation	22
3. Difficultés observées pour la conduite des essais thérapeutiques Covid- 19	23
PROPOSITIONS	33
1. À court terme	36
2. À moyen terme	37
3. À long terme	38
REFERENCES	40
ANNEXES	42
ANNEXE 1: Lettre de mission	42
ANNEXE 2: Courriel introductif auprès des interlocuteurs sollicités	44
ANNEXE 3 : Entretiens réalisés (et/ou contributions écrites sans entretien réalisé).	45
ANNEXE 4 : appel à la mobilisation des médecins britanniques pour la réalisation de trois essais thérapeutiques prioritaires	48
ANNEXE 5 : CAHIER D'OBSERVATION DE L'ESSAI RECOVERY	50
ANNEXE 6 : COURRIER DGOS/INSERM MOBILISANT LES CIC	54

Table des illustrations

Figure 1: Synthèse graphique des propositions	5 & 35
Tableau 1: Etudes autorisées, en cours d’instruction, annoncées au 29 mai 2020	12
Figure 2: 1094 Studies found for: Interventional Studies COVID-19 June 3, 2020, ClinicalTrials.gov	12
Figure 3: Présentation du consortium public-privé ACTIV, coordonné par le NIH dans le but de rationaliser et tirer le meilleur parti des ressources de recherches biomédicales	16
Figure 4: Affiche de l’essai Colcorona.....	30

SYNTHESE

1. Constats

- **Une mobilisation exceptionnelle de tous les acteurs de la recherche** : des délais d'autorisation jamais observés jusque-là (CPP; ANSM) ayant permis l'autorisation de 62 essais (RIPH1). 2500 patients ont été recrutés dans ces essais RIPH1 (2.5% des patients hospitalisés en France)
- **Sélection et financement par le PHRC National notamment des 2 essais phares**, ayant testé les pistes thérapeutiques internationalement identifiées, et dont les cibles de recrutement en France sont proches d'être atteintes : essai DISCOVERY (antiviraux dont remdesivir), CORIMMUNO (immunomodulateurs).
- **Une contribution majeure de la France à l'effort collaboratif mondial** (DISCOVERY : 21% des recrutements de l'essai SOLIDARITY/OMS) ; co-financement par le PHRC National de l'essai de plateforme européen REMAPCAP
- **Une mission de coordination nationale confiée à REACTING**, qui ne disposait cependant pas de pouvoir décisionnel
- **...et constitution d'un porte-folio RIPH1 (98) et RIPH-2-3 (323) pléthorique**, possiblement redondant, rendant improbable sa réalisation (34000 patients nécessaires pour les RIPH1) quels que soient les scénarios épidémiques futurs
- **Nécessité d'une coordination nationale renforcée**, sous l'égide d'une organisation stabilisée (e.g. ANRS) avec une gouvernance collégiale équilibrée pour la conduite des essais (REACTING élargi/AVIESAN-CHU), définissant les priorités nationales et disposant du pouvoir de favoriser une logique de déploiement collaborative (investigateurs et promoteurs) en s'appuyant sur les structures de recherche pérennes nationales (FCRIN-CIC), dans le cadre d'un plan Blanc Recherche (national et décliné localement) coordonné avec le plan Blanc. Cette coordination nationale aura dès lors toute légitimité pour réévaluer et prioriser à court terme le porte-folio et, à moyen terme favoriser l'interface en cours de développement au niveau européen (financements demandés de 2 essais plateforme, extension européenne de DISCOVERY, financement d'une plateforme vaccinale européenne, tandis qu'une plateforme nationale est en cours de mise en place sous l'impulsion de FCRIN IREIVAC).
- **Identification de pistes d'optimisation réglementaires et organisationnelles.**

2. Propositions

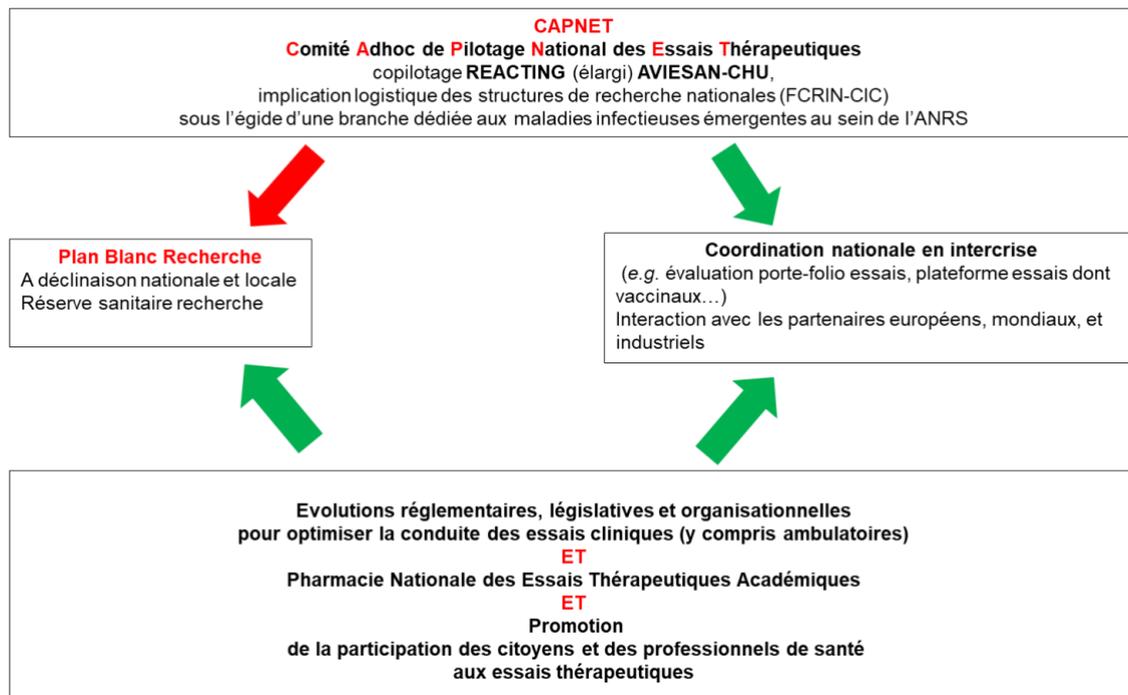


Figure 1: Synthèse graphique des propositions

2.1 À court terme

- **Evaluation dynamique** : priorisation en amont et lors d'une éventuelle résurgence épidémique, et planification coordonnée du porte-folio des essais thérapeutiques (mais aussi des RIPH2-3) approuvés, en cours d'instruction et à venir (conditionnant l'accès au *fast-track* CPP) par un **Comité Adhoc de Pilotage National des Essais Thérapeutiques (CAPNET)**. Le CAPNET fixera les priorités de recherche nationale en cas d'activation du plan blanc recherche
- **Incitations au travail collaboratif des chercheurs** (création d'équivalents de points SIGAPS académiques « urgence sanitaire » reconnus par les CNU pour les inclusions dans des essais prioritaires nationaux) **et des promoteurs académiques** avec une recommandation de co-promotion ou délégation de promotion en état d'urgence sanitaire.
- **Mobilisation si nécessaire de la Pharmacie centrale des Armées et de sa logistique (dont production de placebo)**
- **Evolutions réglementaires pour la période de crise sanitaire** :
 - Instauration du *fast-track* CPP conditionné par l'approbation du CAPNET
 - Autorisation de la co-promotion en droit français

- Généralisation de la convention unique entre promoteurs académiques
- Généralisation de la signature électronique des conventions, des fiches de délégations de tâche...
- Autorisation du monitoring à distance
- Facilitation des études ambulatoires en temps de crise sanitaire :
 - (i) e-consentement : autorisé à distance, possiblement en contact avec des infirmières de recherche clinique (avec recours au médecin si le patient le demande)
 - (ii) Note d'information et consentement avec mise en page simplifiées (3 pages)
 - (iii) Délivrance des unités thérapeutiques par coursier au domicile ou dans une officine de proximité, ou chez le médecin généraliste
 - (iv) Visites d'étude à distance « téléconsultation » autorisées, et permettant de vérifier la sécurité et l'observance.
- Lever tout verrou en particulier réglementaire lié à la réalisation d'essais nichés dans les databases nationales, parallèlement à la mise en œuvre du Health Data Hub
- Possible utilisation de financements français pour étendre si nécessaire des essais cliniques à l'international.

2.2 À moyen terme

- **Elaboration du Plan Blanc Recherche, en interface avec le Plan Blanc sanitaire, piloté par un CAPNET, activable par une nouvelle branche de l'ANRS dédiée aux maladies infectieuses émergentes, et organisant la recherche en intercrises (dont la coordination de la plateforme nationale d'essais thérapeutiques vaccinaux envisagée) et crises sanitaires, autour de REACTING (élargi, cf. propositions détaillées)/AVISAN et CRI DG CHU pour l'animation scientifique du CAPNET et FCRIN/CIC pour l'implémentation.**

- **Le CAPNET**
 - **Fixera les priorités de recherche nationale lors de l'activation du Plan blanc**, intégrant les collaborations internationales et en particulier européennes, et avec les industriels
 - **Sera doté, via l'ANRS, d'un fonds propre de réserve** pour financer et lancer immédiatement les essais cliniques prioritaires en cas d'activation du plan Blanc Recherche, **parallèlement à l'activation d'un PHRCN/R de crise permettant l'évaluation au fil de l'eau de propositions *bottom-up*** (avec un copilotage de ce PHRC d'urgence sanitaire CAPNET/jury PHRC habituel).
 - **Sera responsable de la communication de crise institutionnelle** (médiée par Santé Publique France) sur la nécessaire conduite et participation aux essais cliniques
- **Dans le cadre du Plan Blanc et de sa déclinaison « Recherche », la Haute Autorité de Santé sera chargée de la dissémination (grand public et professionnels de terrain) des avis du Haut Conseil de Santé publique, qui constituent le standard of care des essais cliniques.**

2.3 À long terme

Aculturation nationale aux essais thérapeutiques pour une nation de citoyens acteurs de la recherche

- **Consolidation budgétaire pérenne des structures organisant et réalisant la recherche clinique (DRCI/URC/ FCRIN -qui inclut les réseaux des CIC/) et des statuts des personnels de recherche de ces structures**
- **Création d'un réseau de recherche clinique en médecine générale, en synergie avec les structures sus-citées (par exemple avec une synergie FCRIN/CNGE), avec les DUMG/CNGE pour favoriser la recherche ambulatoire**
- **Etude juridique de la pertinence en période « normale » des évolutions réglementaires en situation d'urgence, pour une meilleure efficacité**
- **Création de la Pharmacie Nationale des Essais Thérapeutiques Académiques**
- **Intensification de l'universitarisation des paramédicaux, de l'aculturation des étudiants en médecine avec valorisation d'une certification « conduite des essais cliniques » pendant (mise en situation en 3^e année de 2^e cycle des**

études médicales et certification avant thèse de médecine ou pharmacie) et après leur cursus académique

Ces professionnels certifiés seront invités à participer à une réserve sanitaire « recherche » sous l'égide de Santé Publique France

- **Communication grand public autour des essais cliniques : au collège, lors de la journée citoyenne et du service civique et dans les médias (via Santé Publique France)**
- **Garantie d'assistance juridique indépendante des participants aux essais cliniques**

PREAMBULE

Cette mission (Cf. Annexe 1 - Lettre de mission) centrée sur la conduite des essais thérapeutiques en France au cours de l'épidémie Covid-19 été conduite entre le 25 mai et le 7 juin 2020, à un moment où la vague épidémique reflue fort heureusement consécutivement au confinement mis en place depuis le 17 mars 2020, et au décours du déconfinement depuis le 11 mai 2020. Autant dire que les inclusions sont quasiment stoppées de facto.

Il serait bien sûr prématuré - et je m'en garderai bien - de se hasarder à formuler quelque conclusion que ce soit sur la stratégie scientifique nationale qui serait issue de la comparaison de publications revue par les pairs d'essais contrôlés randomisés conduits en France et à l'étranger, et de leur possible impact sur les pratiques médicales, dans la mesure où leur nombre est à ce stade, bien sûr, plus que réduit, au niveau mondial. Par ailleurs, les systèmes de santé dans lesquels ces recherches ont été implémentées sont très différents, l'impact de l'épidémie variable d'un pays à l'autre (la mortalité par exemple sera-t-elle similaire ? possiblement pas : les résultats préliminaires de l'essai britannique RECOVERY communiqués le 5 juin 2020 révèlent une mortalité à 28 jours de 23.5 % dans le bras contrôle...), et l'interaction entre la gestion de la crise sanitaire et la capacité à conduire des essais cliniques est évidente. Enfin, dans ce contexte de maladie émergente, au début de la crise, aucun traitement ciblant spécifiquement le virus n'a pu être immédiatement testé, conduisant à réaliser essentiellement des essais de repositionnement, en phases II et/ou d'emblée III selon les stratégies employées...mais alors sans bien sûr disposer d'éléments de relation effet-dose dans le contexte Covid-19.

Notre objectif est donc de dresser un état des lieux relatif à la conduite des essais thérapeutiques (« RIPH1 ») en France, de comprendre les freins à leur implémentation, et de formuler, comme demandé des « propositions qui permettraient à court terme, d'améliorer l'organisation des essais thérapeutiques et contribueraient à favoriser les inclusions ; à moyen terme, de continuer à procéder à ces essais et de les mener à leur terme selon différentes hypothèses concernant la dynamique de l'épidémie dans les mois à venir, l'objectif étant de tirer des conclusions sur les principales molécules qui sont actuellement testées ».

Les propositions attendues le sont « en termes d'amélioration des pratiques de la recherche clinique et de leur partage entre professionnels, d'organisation de l'ensemble du dispositif, d'éventuelles dispositions réglementaires si nécessaire dans le but de doter la France d'un écosystème de recherche clinique encore plus à même, à l'avenir, de faire face efficacement aux particularités d'une nouvelle émergence épidémique ».

CONDUITE PRATIQUE DE LA MISSION

Après une sollicitation par courriel (Cf. Annexe 2), 85 heures d'entretiens ont été conduites en téléconférences entre le 26 mai 2020 et le 5 juin 2020, avec les personnes listées en Annexe 3, jugées pertinentes à cette mission (Cf. Annexe 1) et qui se sont rendues disponibles dans les délais impartis. Je les remercie vivement de la qualité de nos échanges. Quelques très rares interlocuteurs, listés en Annexe 3 également, m'ont adressé des éléments de réponse écrits au courriel initial, sans entretien associé.

A tous, j'ai indiqué que les éléments de réponse écrits en amont ou en aval étaient facultatifs, ne feraient pas l'objet d'une communication, et qu'il n'y aurait pas de verbatim de nos échanges, le questionnaire introductif (Cf. Annexe 2) servant de trame à chaque entretien. J'ai expliqué que les observations qui seraient faites dans ce rapport synthétique n'engageraient de fait que son rédacteur, de même que les propositions dudit rapport.

Pour l'organisation de cette mission, j'ai bénéficié comme indiqué par la lettre de mission, de l'assistance de quatre membres de la cellule interministérielle Santé-Enseignement Supérieur constituée mi-mars 2020, donc à l'occasion de la crise sanitaire Covid-19 : Benoît MARIN, Arnaud DE GUERRA (Santé, DGS), Anne PAOLETTI, Benoît LAVALLART (Recherche, DGRI). Je les remercie vivement de leur disponibilité, et de m'avoir transmis, sur ma requête, tous documents pertinents, et les données chiffrées qui figurent dans ce rapport (hormis celles, dûment référencées spécifiquement dans ce cas). L'un ou l'autre des membres de la cellule de coordination était susceptible de participer à certains entretiens, comme indiqué en préambule à chacun de mes interlocuteurs, ce qui a été le cas à de nombreuses reprises (en l'occurrence Benoît LAVALLART).

Je remercie également vivement Mme Bénédicte ROSSIGNOL, chef de projet coordinateur du réseau d'excellence FCRIN INI-CRCT (www.inicrct.org) que je coordonne, et qui a organisé et assisté à la plupart des entretiens, et Mme Morgane GILG, chef de projet et référente assurance qualité FCRIN INI-CRCT pour la finalisation de la mise en page de ce rapport.

CONSTATS

1. ETUDES ET INCLUSIONS

Alors que cette mission est réalisée, et que la vague épidémique en France a -fort heureusement- reflué, le tableau 1 présente l'état des études ouvertes, en cours d'instruction, et pressenties au 29 mai 2020.

Etudes RIPH	Autorisées	En cours d'instruction	S/Total	Annoncées	Total
RIPH 1*	62 ^[1]	27	89	9	98
RIPH 2 et 3**	241	82	323		
Total RIPH**	303	109	412		

Tableau 2: Etudes autorisées, en cours d'instruction, annoncées au 29 mai 2020

* RIPH figurant dans ce tableau, mise à jour des données quotidienne

** Mise à jour des données chaque jeudi

¹ Dont une terminée ; Corrimuno est comptée comme 1 étude

La consultation de clinicaltrials.org le 3/06 met en évidence un niveau d'activité de recherche interventionnelle déclarée en France sur Covid-19 manifestement nettement supérieur à celui des déclarations des autres pays au niveau mondial et a fortiori européen (Figure 2).

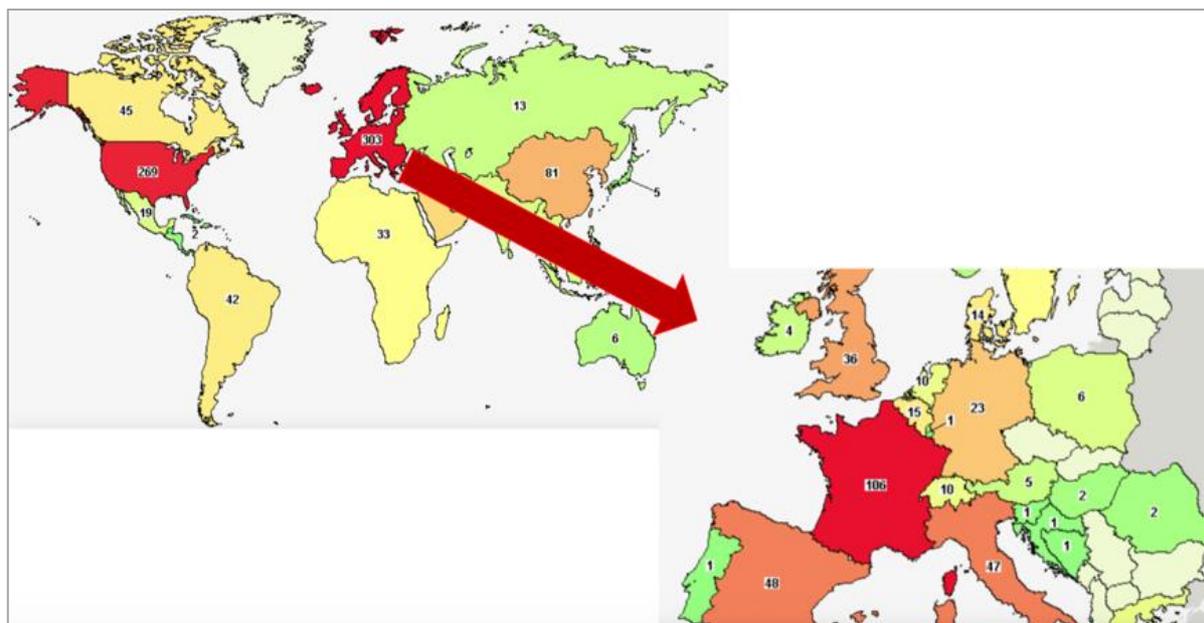


Figure 2: 1094 Studies found for: Interventional Studies | COVID-19 June 3, 2020, ClinicalTrials.gov

Je ne dispose pas du nombre des inclusions dans les études RIPH 2 et 3 (voire hors RIPH). On lit, par exemple, au sujet de la Cohorte en population générale Constances mise en place par le Programme des Investissements d'Avenir que « Environ 70 000 volontaires de Constances ont reçu un mail leur proposant de remplir un questionnaire spécial COVID-19 dans le cadre du programme SAPRIS de l'Inserm. Cinq autres cohortes françaises participent à cette opération. » [1] Il y a aussi, par exemple, l'étude Epicov, « une grande enquête nationale auprès d'un échantillon représentatif, sélectionné aléatoirement par l'INSEE, de plus de 200 000 personnes de 15 ans ou plus, résidant sur tout le territoire (France métropolitaine, Martinique, Guadeloupe et La Réunion). Ces personnes seront invitées à répondre à un questionnaire (en ligne ou téléphonique) d'une durée de 20 à 30 minutes et, en parallèle, pour 100 000 d'entre elles qui l'acceptent, à réaliser à leur domicile un prélèvement de quelques gouttes de leur sang, qui sera renvoyé par la Poste pour déterminer s'il y a eu contact avec le virus [2]». De grande ampleur, on note aussi la Cohorte French Covid (cf. infra, promotion Inserm) au sein du consortium ISARIC de l'OMS, et, hors RIPH, la plateforme COVIDOM (Suivi à domicile des patients Covid-19 présentant une forme légère à modérée à l'aide d'une application de télémédecine : COVIDOM AP-HP- lauréate de la deuxième vague du PHRC national [3]).

Au 3 juin, 2545 patients ont été inclus dans les études Covid-19 RIPH1.

D'après le rapport hebdomadaire de Santé publique France du 29 mai 2020 [4], « depuis le 1er mars 2020, 1 470 établissements de santé ont déclaré au moins un cas de COVID-19 hospitalisé. 100 841 patients ayant été hospitalisés depuis le 1er mars ».

On peut en déduire que 2.5 % des patients hospitalisés en France ont été inclus dans un essai Covid-19 RIPH1.

Les 2 essais ayant recruté le plus de patients sont les essais DISCOVERY (essai en add-on de SOLIDARITY de l'OMS promu par l'Inserm initialement en France et en cours de déploiement en Europe : plus de 750 patients (objectif pour la France : 800 patients)/3200, quasi exclusivement français à ce jour) et la plateforme d'essais de phase II CORIMMUNO (promotion AP-HP, près de 650 patients inclus dans plusieurs essais nichés au sein d'une cohorte pouvant atteindre 1000 patients). La troisième

étude ayant le plus recruté est Hycovid, (promotion CHU d'Angers, Hydroxychloroquine versus placebo chez les patients ayant une infection COVID-19 à risque d'aggravation secondaire : étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle, avec plus de 250 patients recrutés sur les 1300 escomptés, avant sa suspension par l'ANSM le 27 mai 2020). **Les patients inclus dans ces trois essais ou plateforme d'essais représentent 65 % des patients inclus en France.**

Ce sont les essais qui ont démarré le plus vite qui ont le plus recruté, avec une cinétique de recrutement initial exceptionnelle, jamais observée en France jusque-là, et témoignant de la mobilisation de tous les acteurs.

A titre de comparaison la somme des inclusions nécessaires à la réalisation du porte-folio des 98 études RIPH1 (table 1) serait de 34243 patients si ces études devaient aller à leur terme (sans tenir compte de la suspension des inclusions des bras Hydrochloroquine de 16 essais par l'ANSM le 27 mai 2020). Auparavant, REACTING avait été missionné pour piloter un comité *ad hoc* incluant ANSM et CPP évaluant ce porte-folio de 16 études.

Quel que soit le scénario de poursuite de l'épidémie, ces objectifs de recrutement apparaissent irréalistes et certainement contre-productifs étant donné la compétition inter-études, dont certaines sont, de surcroît possiblement, redondantes, et certaines désuètes scientifiquement.

⇒ Proposition: réévaluation à court terme par une instance *ad hoc* de pilotage national du porte-folio (évaluation de la persistance de la pertinence scientifique, de la faisabilité logistique et organisation du déploiement adaptée aux scénarios de l'épidémie)

Je n'ai pas eu accès à d'autres données de ce type, à l'échelon international. **Pour une mise en perspective, on peut lire le 6 juin 2020 sur le site de l'OMS [5], au sujet de SOLIDARITY, dont l'essai français DISCOVERY constitue un *add-on* :**
« Au 3 juin 2020, plus de 3500 patients avaient été recrutés dans 35 pays et plus de 400 hôpitaux recrutaient des patients. Au total, plus de 100 pays ont pris part à l'essai ou exprimé le souhait de le faire ».

C'est dire que la France a ainsi contribué à 21 % de l'effort collectif mondial de l'OMS à ce jour, alors que la vague a désormais reflué de notre pays et que l'OMS tente de déployer l'essai dans les pays où l'épidémie déferle.

Autre élément de comparaison, l'étude britannique RECOVERY, qui est l'un des 3 essais de priorité nationale par le *National Health Service* au début de la crise (lettre des *Chief Medical Officers* du Royaume Uni en Annexe 4, exhortant leurs collègues à recruter dans 3 essais phares, et accessoirement dans une série d'autres, listée), et qui a été réalisée en intra-hospitalier. On lit sur le site internet <https://www.recoverytrial.net/for-site-staff> le 5 juin 2020, jour de la communication de la futilité du bras Hydroxychloroquine (qui comportait 1542 patients), le chiffre impressionnant de « 11291 participants, 176 sites actifs » à cet essai .

Le 6 mai 2020, (tandis que le Royaume Uni lance une nouvelle initiative de quatre plateformes pour des essais de phases II molécules innovantes de 20-60 patients dans des centres de recherche spécialisés « *Biomedical Research Centres* »), le *National Medical Director* et les 4 *Chief Medical Officers* du Royaume Uni écrivaient à leurs collègues « qu'actuellement le recrutement dans RECOVERY représente 13% des patients admis à l'hôpital » et les encouragent à recruter encore davantage !

Il est intéressant de noter que l'essai RECOVERY (par comparaison à l'essai mondial SOLIDARITY de l'OMS et à l'essai français associé DISCOVERY) ne comporte pas la molécule antivirale expérimentale Remdesivir initialement développée par GILEAD contre le virus EBOLA (cette molécule dont l'utilisation n'est pas un critère d'exclusion à RECOVERY a été approuvée le 26 mai 2020 au Royaume Uni par le UK MHRA dans un *Early Access to Medicines Scheme* (EAMS) suite aux résultats de l'essai promu par le NIH aux Etats-Unis). Cette étude compare lors d'une première randomisation pas de traitement additionnel « en l'absence de traitement approuvé de Covid-19 » vs. Hydroxychloroquine vs. Lopinavir/Ritonavir vs. faibles doses de corticoïdes vs. Azithromycine). Elle a comporté l'ajout d'une possible deuxième randomisation Tocilizumab vs soins usuels en cas d'aggravation clinique, et comporte un plan factoriel avec l'utilisation de plasmas convalescents (vs. soins usuels). Cet essai est présenté comme hyperpragmatique avec une simplification à l'extrême des procédures, depuis le recueil du consentement aux entrées de données (4 pages de cahier d'observation de base - Annexe 5, et 5 pages pour les Evènements Indésirables

Graves), possibilité de cesser la randomisation dans l'un des bras en cas de rupture d'approvisionnement dans un site de l'étude.

En termes organisationnel, le Royaume Uni a mis en place le NIHR, *Urgent Public Health Group*, qui établit des priorités en termes de recherche clinique. « *Compte tenu des pressions extraordinaires auxquelles fait actuellement face le système de santé et de soins, nous veillons également à ce que les meilleures ressources et capacités disponibles pour soutenir la recherche soient utilisées au mieux et qu'il n'y ait pas de duplication des efforts. Nous avons créé un portail à l'échelle du Royaume-Uni pour demander un financement et / ou un soutien prioritaire pour les recherches urgentes sur COVID-19 [6]* ».

Les études prioritaires sont listées sur le site <https://www.nihr.ac.uk/covid-studies/>.

Aux Etats-Unis, le NIH coordonne le consortium public-privé ACTIV (Figure 3) : « *Avec des ressources limitées, il est nécessaire de coordonner et de rationaliser les processus pour tirer le meilleur parti des ressources de recherche biomédicale et des tests des composés précliniques* » [7]. Le NIH a notamment promu au sein d'un essai plateforme l'essai Remdesivir vs. placebo [8].

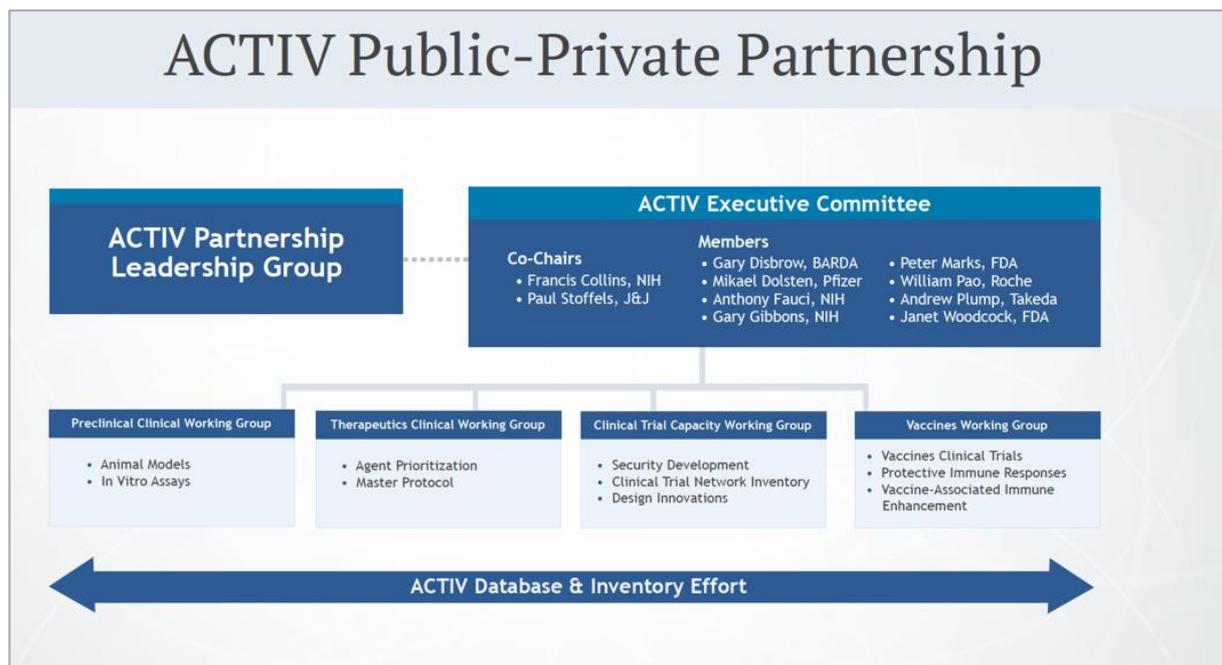


Figure 3: Présentation du consortium public-privé ACTIV, coordonné par le NIH dans le but de rationaliser et tirer le meilleur parti des ressources de recherches biomédicales

2. CONDUITE DES ETUDES CLINIQUES EN FRANCE : UNE EXTRAORDINAIRE MOBILISATION MAIS INSUFFISAMMENT COORDONNEE AU NIVEAU NATIONAL

Les 98 études (dont 62 déjà autorisées) du porte-folio RIPH1 au 29 mai 2020 (Cf. Tableau 1, page 12) est promu à 82% par des promoteurs académiques. S'ajoute le porte-folio des 323 (241 études autorisées) études RIPH2 et 3.

Ceci témoigne, et c'est bien évidemment un élément positif, de l'extraordinaire mobilisation de l'ensemble des acteurs de la recherche clinique y compris thérapeutique (champ du RIPH1) française. En effet, de multiples investigateurs ont écrit des protocoles, ont obtenu l'accord d'une institution pour les promouvoir et les financer, et les autorisations réglementairement nécessaires, et les équipes d'investigation locales déjà en place et structurées depuis des décennies (UIC/URC/CIC/ réseaux de recherche et plateformes FCRIN) quelle que soit leur orientation thématique « hors crise » se sont investies dans la réalisation de ces projets : notre écosystème « recherche », soutenu par une structuration de longue date (DRCI-URCs/FCRIN-CIC) a donc su s'adapter pour réagir à la crise et répondre à la demande des investigateurs de développer de nouveaux protocoles visant à mieux comprendre et soigner cette maladie quasiment inconnue avant le déferlement de la vague.

Le processus d'autorisation réglementaire a connu une accélération bienvenue et sans précédent, avec la mise en place par la DGS d'un processus de fast-track CPP, permettant la saisine d'un CPP sous 48h. Conjugué à la mobilisation des CPP, des bénévoles qui ont siégé 7/7 (!), avec, élément facilitant et novateur au cours de cette crise, la possibilité de le faire en visioconférence, **le fast-track, unanimement salué par les acteurs consultés au cours de cette mission, a permis de raccourcir de façon exceptionnelle les délais d'autorisation usuellement décriés: le délai d'autorisation CPP a en effet été de 10 jours en médiane (Q1, Q3 : 6-13, n= 48 études) pour les études RIPH1 avant le 30 avril.**

(NB : Le délai présenté ici est le délai entre la soumission du dossier au CPP et la date de notification de l'autorisation sur le système d'information-dans certains cas l'avis favorable a été transmis plus rapidement au promoteur par mail qu'il n'a été déposé sur le système d'information, donc ces délais ne sont pas sous-estimés ; par

ailleurs un délai ne figure pas ici : délai entre soumission CPP et la séance du CPP. Celle-ci était comprise entre 48 et 72 h maximum. A noter en outre que les délais calculés ne tiennent pas compte du délai lié à un échange de questions/réponses entre CPP et promoteur et dont la durée est pour partie liée à la rapidité de réponse du promoteur).

L'ANSM a oeuvré à l'unisson en termes de mobilisation, avec un délai d'autorisation exceptionnellement raccourci. (Idem pour la CNIL lorsqu'applicable selon le type d'études). A titre indicatif, pour l'ANSM, sur la période du 4 mars au 24 avril, 46 essais ont été évalués et autorisés, avec des délais d'évaluation de 7.47 jours en moyenne, écart-type : 7 jours (intervalle interquartile 6 jours) !

Les financeurs ont été au diapason, avec la mise en œuvre rapide de mécanismes de financement (en premier lieu le PHRC national, rodé depuis 1993 (2 vagues ayant rendu leurs verdicts les 25 mars 2020 (dépôt le 11 mars) et le 15 mai 2020 (dépôt le 6 avril 2020) [9], [10], PHRC interrégional, ANR (appel d'offres flash puis au fil de l'eau), des universités (appels d'offres locaux), des Fondations, des collectivités territoriales (appels d'offres locaux ou cofinancement de l'ANR), le Programme d'investissements d'Avenir, le soutien des industriels (don d'unités thérapeutiques, et « *unrestricted grants* » à des institutions). REACTING (cf. infra) pouvait apporter un amorçage modeste de quelques dizaines de milliers d'euros, insuffisant pour garantir la faisabilité et donc le lancement d'un essai clinique.

Concernant le PHRC, le communiqué de presse du Ministère de la Santé du 25 mars indique [9] : « *le ministère des Solidarités et de la Santé a mis en place une procédure accélérée d'évaluation de projets de recherche. Un jury **comprenant des représentants du comité scientifique du consortium REACTing** a examiné en urgence 27 projets liés au COVID-19. 11 projets ont été identifiés par le jury comme prioritaires à mettre en œuvre dès maintenant. Ces projets couvrent une grande partie du continuum de la recherche en santé, du diagnostic au traitement en passant par l'impact psychologique de l'épidémie et concernent tant les patients que les soignants. **Par ailleurs, pour éviter de multiplier inutilement le nombre de recherches conduites, le jury a recommandé que certaines équipes se rapprochent et elles seront accompagnées en ce sens.** Le ministère des Solidarités et de la Santé*

finance dès maintenant ces 11 projets à hauteur maximale de près de 9 millions d'euros. » Parmi ces projets ont retrouvés l'essai DISCOVERY au sein de l'essai SOLIDARITY de l'OMS, mais aussi REMAPCAPCOVID19, pour la partie française de l'essai de la plateforme Européen (financement européen H2020 depuis 2016, avec amendement au protocole permettant de lancer une étude sur Covid-19) REMAPCAP, promue par une institution néerlandaise (cet essai est d'ailleurs l'un des 3 priorités par les Autorités sanitaires du Royaume Uni). Il y a aussi -en RIPH2- la cohorte French-Covid (promotion Inserm, étude sous l'égide de REACTING), qui fait partie du consortium ISARIC organisé par l'OMS (qui avait déjà recruté plus de 2000 patients au 23 avril 2020 [11], désormais plus de 3300 au 3 juin, 2^e contribution mondiale à ISARIC (données fournies par les investigateurs) -les britanniques ont publié fin mai leurs premières données portant sur 20133 patients [12]).

Le communiqué de presse du Ministère de la Santé du 15 mai 2020 indique [10]« *Pour accompagner l'effort inédit des équipes de recherche françaises, le ministère des Solidarités et de la Santé soutient la recherche appliquée en santé en finançant largement à travers des appels à projets et en mettant en place des procédures accélérées d'autorisation.*

*Le 25 mars dernier, une première vague de sélection a donné lieu au financement en urgence de 11 projets de recherche appliquée sur le COVID-19. Face aux nombreuses questions de santé soulevées par ce virus, le ministère des Solidarités et de la Santé a lancé une deuxième vague de sélection. **Sur l'ensemble des 141 projets examinés en seconde vague, le jury a identifié 45 projets de recherche d'intérêt majeur pour un financement par le ministère des Solidarités et de la Santé.***

Parmi ces 45 projets, la majorité sont de nouveaux projets de recherche appliquée en santé d'intérêt immédiat tandis que d'autres sont des projets permettant d'obtenir des données importantes pour la gestion de la phase post-aigüe de la crise. Ces nouveaux projets de recherche couvrent à la fois la médecine en établissements (établissements de santé ou établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, EHPAD) et la médecine de ville. Ils s'attachent notamment à la mise en place de nouveaux traitements mais aussi au suivi de populations spécifiques souffrant de maladies chroniques ou dans des situations précaires, à l'étude de nouvelles organisations des soins ou encore au suivi de l'évolution de l'épidémie.

*Une nouvelle enveloppe d'autorisations d'engagement à haute maximale de 22 millions d'euros vient ainsi abonder l'enveloppe initiale de 9 millions d'euros, avec un financement sous conditions de suivi. En effet compte-tenu de l'évolution rapide des connaissances, le ministère des Solidarités et de la Santé sera attentif dans la politique de financement au déroulement effectif de ces projets de recherche et au respect des recommandations des autorités sanitaires. **Par ailleurs, un travail de rapprochement de certains projets similaires est attendu.** Ces recherches revêtent un enjeu national et même international qui force à la collaboration. Cela a été souligné par le jury. »*

Parmi les projets retenus, on trouve plusieurs essais de la plateforme d'essais de phase précoce CORIMMUNO évoquée plus haut, et qui avec DISCOVERY constitue l'essai thérapeutique-phare en termes de recrutement.

DISCOVERY tout comme CORIMMUNO ont été mis en place avant l'annonce par le PHRC de leur financement, ce qui souligne la capacité, bienvenue, de nos institutions à prendre le risque d'investir sur des études stratégiques dans l'urgence. Pour DISCOVERY (niché d'ailleurs dans la Cohorte French Covid) et pour les essais CORIMMUNO, l'instance REACTING a été perçue comme un élément facilitateur (CORIMMUNO- audition des porteurs par un conseil scientifique de REACTING, participation de membres de REACTING au Copil COVID de l'AP-HP) ou associé à la conception et réalisation (DISCOVERY/French Covid, et leurs relations avec l'OMS (SOLIDARITY/ISARIC).

2.1 REACTING

Selon son site internet (<https://reacting.inserm.fr/what-we-do/> consulté le 3 Juin 2020), « *REACTing is a multi-disciplinary **project**, coordinated by INSERM under the aegis of Aviesan, the French National Alliance for Life Sciences and Health. It brings together excellent research groups, institutions and laboratories in order to prepare and deal with unforeseeable emerging infectious threats.* »

On comprend aisément qu'un « projet », quelle que soit la compétence et l'extraordinaire dévouement de ses membres, ne soit pas à lui seul en mesure d'assumer de piloter soudainement, en situation de crise sanitaire, l'ensemble de la recherche clinique en particulier thérapeutique française, de surcroit en

connexion avec la communauté de recherche internationale, faute d'organisation préalable, au sein du millefeuille administratif français. Il m'apparaît donc que, même si REACTING a été effectivement missionné par l'Etat français pour coordonner les efforts de recherche sur Covid-19, il ne détenait pas de fait les leviers opérationnels, multiples (définition des priorités de recherche, financement, et les modalités de promotion des essais thérapeutiques).

Les animateurs du projet REACTING se sont dépensés sans compter, et démenés dans le cadre de leur mission, se démultipliant dans les multiples couches du millefeuille (pêle-mêle : membres du Jury du PHRC-N, interlocuteur de la DGOS, participant au Copil Covid AP-HP, interlocuteurs de la DGS/*fast-track* CPP, membres des Conseils Scientifiques, acteurs de la recherche (e.g. French Covid...un point évoqué par certains comme un facteur de confusion), organisateurs d'auditions multidisciplinaires pour challenger les porteurs de projets, puis émettant des avis sur ces projets via un conseil scientifique de REACTING, avis non contraignants) en tentant d'y apporter de la cohérence, mais sans avoir le pouvoir par exemple d'imposer à deux projets redondants de fusionner, tâche déjà délicate vis à vis des porteurs académiques, mais aussi vis-à-vis des institutions promotrices...et de fait en compétition en temps habituel vis-à-vis des financements, ce d'autant que la co-promotion n'est pas possible actuellement en droit français (le règlement Européen de 2014 le permettra mais n'est pas encore applicable...).

2.2 DRCI

Localement, les DRCI se sont mobilisées et nombre d'entre elles ont mis en place un Copil-Covid hospitalo-universitaire adhoc, visant à prioriser les innombrables projets nationaux qui leur étaient proposés pour implémentation et les projets locaux hospitalo-universitaires qui sollicitaient une promotion et/ou un financement devant les nombreux financeurs potentiels (y compris le CHRU local avec du *in-kind*) : de fait, le champ du possible était quasiment illimité, avec une (au final improbable) adéquation entre le champ du possible (*i.e.* un financement/une promotion, qui autorisent l'examen CPP/ANSM) et le désir d'un très grand nombre de chercheurs de contribuer aux recherches. Je me garderais bien de jeter la première pierre...mais en temps habituel, dans un contexte d'inévitable compétition mondialisée, la course aux

publications/financements est l'un des éléments saillants du monde de la recherche, et elle revêt une importance majeure pour le déroulement des carrières universitaires et le financement des structures de recherche. En termes plus directs, il est intrinsèquement plus valorisé d'être premier auteur/dernier auteur (carrière) ou institution promotrice d'une étude clinique (financements) que d'inclure des patients dans l'essai clinique d'une autre institution...et c'est dans mon appréciation, par-delà le foisonnement d'idées de recherche probablement bénéfique dans l'absolu pour tenter de mieux comprendre et soigner ce nouveau fléau, un élément majeur dans la multiplication des projets de recherche recensés (Table 1) par la cellule interministérielle Santé/Recherche mise en place mi-mars 2020.

La réalisation des multiples projets RIPH2, 3, et hors RIPH est sur le terrain entrée de facto en concurrence avec la réalisation des essais RIPH1 (lorsqu'ils étaient déployés dans le même site- on y reviendra), car ce sont les mêmes acteurs (investigateurs, TEC, IRC, ARCs) qui participent à leur réalisation.

⇒ **Proposition : en période de crise, une instance nationale devrait déterminer les priorités de recherche.**

⇒ **Proposition : promouvoir des mesures académiques incitatives au travail collaboratif des chercheurs et la collaboration des institutions (co-promotion, délégation de promotion) en période de crise.**

2.3 Investigation

Une mobilisation nationale providentielle (pour décriper les clivages ancestraux Inserm/hôpitaux sur le terrain) a été décrétée conjointement par le bureau PF4 du Ministère de la Santé et l'Inserm, avec un courrier adressé le 5 mars 2020 aux coordinateurs des CIC (Cf. Annexe 6). Ce courrier a eu une portée symbolique et solennelle majeure, de catalyseur dans ce contexte de crise, car il s'agit des deux tutelles fondatrices des CIC, créés en 1992, et dont les réseaux thématiques sont désormais organisés sous l'égide de FCRIN (*French Clinical Research Infrastructure Network*, financé initialement par le Programme des Investissements d'Avenir, et qui comporte une gouvernance intégrative : Inserm, Hôpitaux, Universités), connecté à l'institution ECRIN au niveau européen (institution basée à Paris). Très souvent, les CIC, et les réseaux associés (dont les membres dépassent largement le noyau CIC), au signal de cette mobilisation, se sont mis au service et souvent au pilotage de l'organisation locale sous l'égide des DRCl et de leur copil *ad hoc*. Il en est de même

des URCs locales, dont certaines participent d'ailleurs à FCRIN notamment à Paris. Tous ont nécessairement gelé leurs projets de recherche et se sont lancés de toutes leurs forces au service de cette nouvelle mission de recherche. La professionnalisation de la recherche clinique et de ses métiers, garante de la rapidité d'acquisition de données respectant les plus hauts standards de qualité (plus que jamais nécessaire, comme l'histoire récente internationale l'a rappelé cruellement) a été un élément crucial de cette réponse instantanée en contexte de crise sanitaire.

⇒ **Proposition : Sur le plus long terme, renforcer le socle de financement pérenne de ces structures de recherche (DRCI-URCs/FCRIN-CIC), trop dépendant de « contrats de recherche » (qui invitent à la multiplicité des projets en compétition, cf. supra) et les contrats des personnels qui y œuvrent, dont bon nombre sont en contrat à durée déterminée, ce qui est un élément d'inconfort personnel bien sûr mais aussi de fragilité de l'ensemble du système. Les structures nationales devraient être intégrées à la gouvernance et dans le pilotage opérationnel de mise en œuvre de la stratégie de recherche nationale en période de crise sanitaire.**

3. Difficultés observées pour la conduite des essais thérapeutiques Covid-19

Au demeurant, seuls 2.5 % des patients hospitalisés ont participé à des essais cliniques... Quelles ont été les difficultés rencontrées ?

- 1) **La multiplicité des protocoles** (y compris ceux RIPH 2-3 et hors RIPH) et leur compétition entre eux sur le terrain, d'où la nécessité d'un pilotage stratégique et logistique opérationnel national avec relais local en période de crise sanitaire
- 2) **Les retards de démarrage**, qui ont conduit à une désynchronisation entre la vague épidémique et le déploiement d'essais thérapeutiques.

A cet égard, plusieurs freins peuvent être évoqués :

- Des incertitudes sur le financement pour ceux qui n'étaient pas prêts à déposer lors de la première vague de PHRC, et dont l'institution promotrice n'aurait pas les capacités de mise en œuvre d'autofinancements
- A nouveau, la compétition entre promoteurs (point 1), peu susceptible de favoriser une contractualisation rapide pour la mise en place... d'où notre

proposition d'implémenter en France la possibilité de co-promotion (idéalement) ou au moins d'inciter aux délégations de promotion.

- Et, même en faisant preuve de la meilleure volonté, l'absence de contrat unique pour les conventions entre académiques français (contrairement aux projets industriels). La crise sanitaire a néanmoins conduit au déploiement à grande échelle de signatures électroniques, dont l'absence est un des éléments des freins à la dynamique d'inclusion dans les essais en temps ordinaires. Cette possibilité devrait être généralisée hors-crise évidemment !
- Le monitoring des données, capital, et préalable à la publication des résultats, pose des soucis logistiques en temps ordinaire (coûteux en temps d'ARCs - souvent avec des contrats précaires et compétition avec l'industrie pour les recruter-, et en frais de déplacement) : là encore, co-promotion et délégation de promotion sont des éléments de facilitateurs. On pourrait aller encore plus loin en temps de crise et de confinement (...et en dehors !) en effectuant les modifications de réglementation nécessaires à l'implémentation d'un monitoring à distance des données. Celui-ci implique qu'un ARC mandaté par le promoteur ait la possibilité d'accéder à distance aux données pertinentes (et celles-ci uniquement) au dossier médical des participants à un essai, afin de pouvoir confronter les données source aux données saisies dans le cahier d'observation...En temps de crise sanitaire, les TECs locaux confinés devraient avoir possibilité de procéder de même à distance pour saisir les données.
- Difficultés également de contractualisation avec les centres étrangers ; un des freins est usuellement la traduction en droit français du RGPD, difficilement compréhensibles de nos partenaires européens, dont les termes déclenchent usuellement un ping-pong juridique qui laisse usuellement les investigateurs désarmés et abasourdis : **une clarification législative s'impose, pour l'efficience de nos travaux collaboratifs**
- Difficultés pour contractualiser avec les industriels, sollicités pour fournir les unités thérapeutiques et/ou des financements : une collaboration de long terme (médiée par ARIIS/LEEM) avec l'instance de pilotage national devra être envisagée dans le cadre de la préparation à une future crise, afin de préparer des modèles de contrats prêts à être implémentés en cas de collaboration pendant une crise.

- Une coordination internationale insuffisante à l'échelon mondial (à ce jour l'essai de l'OMS SOLIDARITY n'a donc recruté que 3500 patients malgré la participation de 35 pays et plus de 400 hôpitaux alors que la France, représentée par REACTING, y a joué un rôle de premier plan...mais on mesure la difficulté à agir vite et se coordonner dans le tumulte des relations multilatérales internationales) et à l'échelon européen. Certes, l'Union Européenne s'est avérée avisée de sélectionner, financer et implémenter dès 2016 via Horizon 2020 l'essai plateforme REMAPCAP. Un amendement au protocole a permis de lancer REMAPCOVID, positionné en sous-plateforme de REMAPCAP et teste plusieurs approches thérapeutiques (dont antiviraux et immunomodulateurs, anticoagulation, vitamine C [13]) sur Covid-19). L'essai est promu par une institution néerlandaise. Financé en France dès la première vague du PHRCN, il est par ailleurs l'un des 3 essais priorités par les Autorités sanitaires du Royaume Uni (Cf. Annexe 4). Au 6 juin, le site internet de l'essai [13] fait état de la randomisation de 570 patients atteints de Covid-19...ce qui est peu dans l'absolu. A l'avenir, une collaboration européenne, bien évidemment souhaitable, est envisagée via le financement (dépôts de projets le 3 juin) de projets de plateformes permettant d'étendre REMAPCAP et DISCOVERY (déployé de façon marginale à ce jour hors de France) notamment, et de mettre en œuvre une plateforme vaccinale.... **La France devrait y jouer un rôle majeur...et leur mise en œuvre devra être nécessairement coordonnée avec les priorités nationales...à définir donc !** Elément déjà positif, la mise en place d'une plateforme vaccinale française, CoviReivac, sous l'impulsion du réseau vaccinal FCRIN I-REIVAC. L'implémentation - un jour -du règlement européen de 2014 (!) devrait également favoriser l'implémentation et la conduite d'essais, avec une Agence unique (EMA), échangeant avec les agences nationales et les DSMB.

3) **Les difficultés logistiques** liées à l'approvisionnement des centres, dans un contexte également de vague épidémique touchant les aires géographiques de façon hétérogène, et conduisant par moment à des suspensions de recrutement alors que les patients sont nombreux. Ces difficultés peuvent avoir été liées à des tensions sur l'approvisionnement en traitements, avec le confinement comme facteur aggravant. Des ajustements méthodologiques (permettant un

arrêt temporaire des randomisations dans un bras dans un site donné) peuvent aider (implémentées dans RECOVERY) à surmonter ces obstacles malgré la complexité qui en découle pour traiter les données. L'existence d'une Pharmacie Nationale pour produire des placebos et assurer la logistique des essais thérapeutiques constituerait un booster hors-crise et un élément déterminant en période de péril sanitaire. A court terme on pourrait confier cette mission à la Pharmacie centrale des Armées et solliciter l'Armée pour assurer la distribution en cas de confinement total. Il est à noter que l'ANSM a joué un rôle facilitateur et déterminant dans ce contexte de crise, avec le recours possible à des médicaments commercialisés sans réétiquetage des unités thérapeutiques, un élément crucial de faisabilité en l'absence de Pharmacie Nationale.

⇒ **Proposition : Création de la Pharmacie Nationale des Essais Thérapeutiques Académiques**

- 4) En termes d'implémentation par les équipes investigatrices, la vague épidémique a bien évidemment rendu encore moins disponibles les équipes soignantes, déjà mobilisées à 200% pour...soigner. L'apport des professionnels de la recherche clinique décrit plus haut a été crucial, et dans l'urgence, des organisations locales ont dû être mises en place pour mettre en synergie équipes soignantes (eux-mêmes en réorganisation du fait de la vague) et les équipes de recherche (elles-mêmes s'adaptant à de nouvelles conditions de travail, dans l'urgence, et à des réorganisations). Certains centres ont capitalisé sur une organisation de la recherche préexistante, favorisant le travail collaboratif de recherche (e.g. au CHU de Nantes, déploiement d'un «powerplan» dans le dossier patient informatisé, retraçant pour les études partagées entre plusieurs unités d'investigation clinique, le flowchart de l'étude qui était prescrit par l'investigateur principal, ce qui permettait de décliner toutes les tâches et prises de rendez-vous nécessaires, notamment pour l'étude DISCOVERY. Un tuto vidéo de prescription du flow chart et de rappel des éléments essentiels de l'étude ont été mis en ligne sur le portail LIREGO. Des alertes de patients diagnostiqués COVID ont également été programmées dans le dossier patient informatisé, à l'attention des unités d'investigation pour orienter vers les nouveaux patients éligibles aux essais).

⇒ **Proposition : préparé et répété en amont, déploiement, en période de crise, d'un Plan Blanc Recherche national, piloté par une instance nationale de coordination, et décliné/orchestré localement, en symbiose avec le Plan Blanc**

On discerne à ce stade une marge de progression nette en termes d'inclusions

- Eu égard à la multiplicité des protocoles en compétition (sous réserve de coordination, cf. recommandation supra)
- Aux freins liés au confinement -et pour accéder aux données, à distance pour acquérir et monitorer les données :

⇒ **Proposition : des modifications réglementaires sont nécessaires à cette implémentation**

- Aux barrières liées à l'épidémie -mise en quarantaine éventuelle des formulaire papiers de consentement- : **le recours au e-consentement, déjà possible, devrait être généralisé**
- A la surcharge de bon nombre de cahiers d'observation, dont certains comportaient plusieurs centaines de pages (par comparaison, le CRF de l'étude hyperpragmatique britannique RECOVERY ne comporte que 4 pages hors évènements indésirables- Cf. Annexe 5). Le problème n'est pas nouveau et on a toujours la tentation en tant qu'investigateur d'ajouter des items pour ne pas perdre la possibilité d'en apprendre encore davantage, mais sans réaliser que l'investigateur et TEC sur le terrain sera moins enclin à inclure le patient suivant s'il a dû passer beaucoup de temps sur le cahier d'observation du patient précédent....ce d'autant que des e-CRF pléthoriques peuvent générer de multiples *queries* automatiques dès la saisie...et une multitude de queries lors du monitoring...autant de freins au recrutement du patient suivant, et à la publication des résultats de l'essai.

⇒ **Proposition : en période de crise, limiter à 10 le nombre de pages du cahier d'observation, sauf dérogation accordée par l'instance nationale de pilotage.**

- Un dévouement constant (travail 7/7) et des trésors d'ingéniosité ont manifestement été déployés, comportant en particulier l'implication de

médecins non impliqués dans le soin pendant la crise sanitaire (mais pas forcément habitués à participer aux essais cliniques...) et de non professionnels de la recherche (étudiants en médecine, ingénieurs...) qu'il a fallu former dans l'urgence afin de garantir l'essentielle qualité des données, acquises sous la supervision des professionnels de la recherche néanmoins. Sur le long terme, une meilleure acculturation sur l'importance et les spécificités de la conduite des données est nécessaire, en période de crise et en dehors, afin de pouvoir déployer en cas de crise des renforts aux professionnels de la recherche.

⇒ Proposition de renforcer l'éducation aux essais cliniques dans les professions de santé, valorisable dans leur curriculum par une (re)certification, et la création d'une réserve sanitaire « recherche » mobilisable.

Dernier point et pas le moindre, l'obstacle lié à la réticence traditionnelle des patients et certains professionnels de santé aux essais cliniques.

Le tumulte médiatique lié à la polémique sur l'Hydroxychloroquine, et au-delà de cette molécule, à des utilisations « compassionnelles » alors même qu'il n'existe aucun médicament à l'efficacité prouvée et que des essais sont en cours, conduit à s'interroger sur des pistes d'amélioration. Entre des patients qui arrivent sous un traitement prescrit hors AMM, et ceux qui refusent d'être randomisés parce qu'ils veulent ou au contraire ne veulent pas recevoir ledit traitement, et la publication de données observationnelles qui évoquent un effet positif, négatif, ou l'absence d'effet, et sont rapportées par les media, avant les résultats d'essais cliniques (le combat temporel est perdu d'avance entre des études observationnelles rendues possibles par une utilisation compassionnelle localisée ou massive et l'obtention des résultats consolidés d'essais randomisés)- sans hiérarchisation par rapport au niveau de preuve, difficile de conduire rapidement les nécessaires essais cliniques !

⇒ Proposition : A l'échelon médical, en période de crise, la Haute Autorité de Santé pourrait être missionnée pour diffuser et rappeler auprès de chaque

praticien de terrain les recommandations, actualisées, du Haut Commissariat à la Santé Publique qui définissent de fait le « standard of care » des essais cliniques.

⇒ Proposition : Hors crise (éducation, communication institutionnelle), et pendant la crise, une communication organisée s'impose sur l'importance majeure pour les citoyens de participer aux essais randomisés pour tenter de trouver un traitement. Cette communication doit passer à mon avis par un canal étatique (par exemple Santé Publique France) et être le pendant d'une communication médiatique tumultueuse, voire incontrôlable.

Et les essais cliniques en ambulatoire ? Faute de réseaux de médecins généralistes organisés et dotés de moyens d'investigation pour déployer immédiatement des essais cliniques thérapeutiques, des initiatives ont été prises en cours de crise, sans pouvoir aboutir à une concrétisation en termes de déploiement national pendant la vague.

⇒ Proposition : Sur le long terme, une structuration de la recherche clinique (par exemple avec un rapprochement entre le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) et FCRIN), dotée là encore de moyens humains (TEC/ARCs pérennes) est nécessaire.

Un obstacle de taille hors crise également est la dispensation des unités thérapeutiques au cabinet. Il serait judicieux de conduire une réflexion pour le long terme « hors crise », afin d'évaluer la possibilité d'extrapoler les besoins exprimés en période de crise : obtenir à distance le consentement éclairé de patients confinés, et leur faire livrer chez eux des unités thérapeutiques par coursier, s'assurer de

l'adhérence au traitement en téléconsultations de recherche. C'est la stratégie employée par l'étude canadienne Colcorona (NCT04322682, colchicine vs placebo), conduite par le *Montreal Heart Institute*, avec une implication forte des médecins généralistes. Les patients sont informés de la réalisation de l'étude lors de leur test diagnostique ; ils ont ensuite possibilité d'appeler un centre d'appels pour se voir proposer de participer et être suivis à distance (Cf. Figure 4 : affiche de promotion de l'essai Colcorona).

Avez-vous reçu un diagnostic de COVID-19?
Aidez-nous à arrêter la progression de la maladie

Vous pourriez être admissible à participer à l'étude clinique financée par le gouvernement du Québec: COLCORONA

Cette étude déterminera si un médicament existant peut réduire les risques de complications pulmonaires et de décès. L'étude requiert :

- La prise quotidienne de la médication ou du placebo;
- Participation de 30 jours;
- 2 appels de suivis ou visites par vidéo;
- Avoir 40 ans et plus;
- Diagnostiqué positif à la COVID-19;
- Non hospitalisé;
- Interdit aux femmes enceintes, aux femmes qui allaitent ou aux femmes qui n'utilisent pas de moyens de contraception.

Pour plus d'information ou pour participer à l'étude, discutez avec votre professionnel de la santé, et visitez-nous au www.colcorona.org ou téléphonez au 1-877-536-6837

Figure 4: Affiche de l'essai Colcorona

⇒ **Proposition : des évolutions réglementaires seront nécessaires en France, visant à permettre le e-consentement à distance, voire son recueil par une infirmière de recherche clinique, et le suivi à distance.**

Connection entre données de soins, bases de données nationales et essais cliniques. Enfin, et cela s'applique à la recherche intra-hospitalière et à la recherche ambulatoire, il apparaît urgent de mettre en œuvre le Health Data Hub (et de lever tout verrou réglementaire/législatif) car il peut permettre la réalisation à faibles coûts d'essais randomisés interventionnels à risque minime de grande ampleur (par exemple stratégies de prévention (masque...) à l'échelle régionale et évaluer leur impact clinique. Notre pays est en retard dans ce domaine.

⇒ **Proposition: à court terme, lever tout verrou en particulier réglementaire/législatif lié à la réalisation d'essais nichés dans les databases nationales, parallèlement à la mise en œuvre du Health Data Hub.**

Analyse SWOT

FORCES	OPPORTUNITES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Une mobilisation exceptionnelle de tous les acteurs de la recherche clinique (investigateurs, promoteurs, DGS/PPP, ANSM, Financeurs publics, industriels) ✓ La structuration de la recherche clinique institutionnelle pérenne (DRCI/URC/FCRIN-CIC) en place ✓ Financement par le PHRC N, et conduite d'essais ciblant les principales pistes thérapeutiques ✓ Contribution majeure à l'effort coordonné par l'OMS 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Faire évoluer les réglementations pour accroître l'attractivité de la recherche clinique nationale
FAIBLESSES	MENACES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mobilisation de crise insuffisamment coordonnée au national ✓ Multiples essais (RIPH1) et études RIPH2-3, observationnelles et fragmentation des efforts ✓ Cahiers d'observations surchargés ✓ Polémique sur l'Hydroxychloroquine ✓ Réticences traditionnelles à participer aux essais cliniques ✓ Absence de structuration de la recherche thérapeutique ambulatoire ✓ Absence de connexion systématique aux databases nationales 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Maladie émergente, sans molécule ciblant spécifiquement le virus, plusieurs scénarii de crise ✓ Risque d'essais non conclusifs à temps en période de vague épidémique

En résumé :

- **Une mobilisation exceptionnelle de tous les acteurs de la recherche** : des délais d'autorisation jamais observés jusque-là (CPP; ANSM) ayant permis l'autorisation de 62 essais (RIPH1). 2500 patients ont été recrutés dans ces essais RIPH1 (2.5% des patients hospitalisés en France)
- **Sélection et financement par le PHRC National notamment des 2 essais phares**, ayant testé les pistes thérapeutiques internationalement identifiées, et dont les cibles de recrutement en France sont proches d'être atteintes : essai DISCOVERY (antiviraux- dont le Remdesivir), CORIMMUNO (immunomodulateurs).
- **Contribution majeure de la France à l'effort collaboratif mondial** (DISCOVERY : 21% des recrutements de l'essai SOLIDARITY/OMS) ; co-financement par le PHRC National de l'essai européen REMAPCAP
- **Une mission de coordination nationale confiée à REACTING**, qui ne disposait cependant pas de pouvoir décisionnel
-et **constitution d'un porte-folio RIPH1 (98) et RIPH-2-3 (323) pléthorique**, possiblement redondant, rendant improbable sa réalisation (34000 patients nécessaires pour les RIPH1) quels que soient les scénarios épidémiques futurs
- **Nécessité d'une coordination nationale renforcée**, sous l'égide d'une organisation stabilisée (e.g. ANRS) avec une gouvernance collégiale équilibrée pour la conduite des essais (REACTING élargi/AVIESAN/CHU), définissant les priorités nationales et disposant du pouvoir de favoriser une logistique de déploiement collaborative (investigateurs et promoteurs) en s'appuyant sur les structures de recherche pérennes (FCRIN- CIC), dans le cadre d'un plan Blanc Recherche (national, et décliné localement) coordonné avec le plan Blanc. Cette coordination nationale aura dès lors toute légitimité pour réévaluer et prioriser à court terme le porte-folio et, à moyen terme favoriser l'interface en cours de développement au niveau européen (financements demandés de 2 essais plateforme, extension européenne de DISCOVERY, financement d'une plateforme vaccinale européenne, tandis qu'une plateforme nationale est en cours de mise en place sous l'impulsion de FCRIN IREIVAC).
- **Identification de pistes d'optimisation réglementaires et organisationnelles.**

PROPOSITIONS

Comme sollicité dans la lettre de mission, nos propositions prennent en compte les différentes hypothèses concernant la dynamique de l'épidémie dans les mois à venir, **l'objectif étant de tirer des conclusions sur les principales molécules qui sont actuellement testées.**

Concernant ces hypothèses, nous nous référons bien sûr au Conseil Scientifique qui, en date du 2 juin 2020 [14], « a identifié quatre scénarios possibles à court ou à moyen terme. Chacun d'eux doit pouvoir être identifié à partir d'indicateurs plus ou moins précoces. Le diagnostic de la situation associera aux indicateurs quantifiés des informations plus qualitatives, notamment locales.

La survenue des scénarios n'est pas nécessairement successive, des scénarios critiques pouvant survenir d'emblée, demandant alors une réaction rapide reposant sur l'activation de mesures établies à l'avance. Le temps de réaction est un paramètre déterminant dans le contrôle de l'épidémie.

Les quatre scénarios identifiés par le Conseil scientifique devront être actualisés en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et des exigences opérationnelles. A cet égard, le Conseil scientifique souligne la nécessité d'une gouvernance claire, opérationnelle et en partie territorialisée. Cette gouvernance devra inclure des compétences scientifiques et sanitaires, mais aussi interministérielles et plus largement institutionnelles. L'association d'acteurs de la société civile et de la vie économique est de nature à renforcer sa légitimité ainsi que l'adhésion aux mesures envisagées dans chaque scénario.

(i) Le premier des quatre scénarios est le plus favorable. C'est celui d'une épidémie sous contrôle au vu des indicateurs disponibles, associée à l'occurrence de clusters localisés pouvant être maîtrisés. En présence du virus, ce scénario nécessite cependant un maintien des mesures de lutte contre l'épidémie.

(ii) Plus défavorable, le deuxième scénario verrait apparaître des clusters critiques, laissant craindre une perte de contrôle des chaînes de contamination, et donc du contrôle de l'épidémie elle-même. Ce scénario exigerait des mesures strictes, précoces et localisées, afin d'éviter une perte de contrôle plus large de l'épidémie.

(iii) Le troisième scénario, ferait basculer une situation contrôlée vers une reprise progressive et à bas bruit de l'épidémie, plus difficile à identifier. Des indicateurs se

dégraderaient alors sans que les chaînes de contamination puissent être identifiées, ni a fortiori contrôlées. Ce scénario exigerait des mesures strictes ainsi que l'activation rapide de plusieurs mesures du P2R-COVID. Les mesures à prendre pourraient encore être envisagées à une échelle régionale si les indicateurs le permettent ou au niveau national.

(iv) Enfin, dans le quatrième scénario, la dégradation critique des indicateurs traduirait une perte du contrôle de l'épidémie, et exigerait des décisions difficiles, conduisant à choisir entre un confinement national généralisé, permettant de minimiser la mortalité directe, et d'autres objectifs collectifs, économiques et sociaux, s'accompagnant alors d'une importante mortalité directe.

Au total 4 scénarios probables peuvent être identifiés à partir du la fin de levée du confinement. Pour les identifier, il est nécessaire que les indicateurs mis en place soient stabilisés dans leur alimentation et leur production pour pouvoir en interpréter les variations.

Ces scénarios doivent permettre de mettre en œuvre des mesures pour éviter une reprise brutale de l'épidémie nécessitant un nouveau confinement. C'est dans cette optique que le Conseil scientifique propose d'élaborer dès maintenant, avec les acteurs notamment territoriaux, un plan de Prévention et de Protection rapprochées, le P2R-Covid, permettant d'activer le plus rapidement possible les mesures appropriées. »

Poser la question « **de tirer des conclusions sur les principales molécules qui sont actuellement testées** » implique déjà de statuer sur les principales molécules à tester et implique donc une coordination- au moins entre les acteurs académiques, idéalement au niveau international, et donc un véritable pilotage, au moins au niveau national.

Privilégions l'intelligence collective, coordonnée sous une bannière « France », par une instance *ad hoc*, pilotant un Plan Blanc Recherche.

Une instance de pilotage national des maladies infectieuses émergentes m'apparaît essentielle. Ajouter une nouvelle couche au mille-feuille français m'apparaît inopportun, et une approche intégrative la plus à même d'être efficace. En pratique, je suggère l'intégration de REACTING au sein d'une nouvelle branche « maladies infectieuses émergentes » de l'ANRS, dédiée à ce pilotage national. Le cadre juridique

d'un GIP pourrait être pertinent s'il favorise l'adhésion des différentes institutions. Ce cadre pourrait par exemple permettre d'institutionnaliser au sein du conseil d'administration les nécessaires équilibres respectifs entre les institutions et en particulier le rôle majeur des hôpitaux pour la conduite des essais cliniques.

L'organisation de l'ANRS me paraît pertinente dans la mesure où elle a permis l'animation scientifique sur une thématique ciblée, en associant au pilotage scientifique, le financement de ses actions (y compris hors de France, ce que ne permettent pas les mécanismes de financements actuels de la recherche clinique française type PHRC ou PIA), et la promotion des essais cliniques y compris en milieu hospitalier.

Selon moi, REACTING dans son rôle de coordinateur devrait tout naturellement être conforté et positionné dans cette nouvelle branche de l'ANRS et être chargé du pilotage scientifique, en intercrise et en crise. REACTING est fort de son expérience des 7 dernières années et de son rôle de catalyseur des communautés scientifiques multidimensionnelles d'AVIESAN (site internet consulté le 3 juin 2020, dont sa convention et ses avenants : <https://aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/missions-realizations>, en tant qu'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé). Il serait judicieux d'étoffer sa base clinique en l'élargissant à davantage de spécialités médicales (e.g. anesthésistes réanimateurs, gériatres, généralistes).

En pratique, je propose les actions suivantes

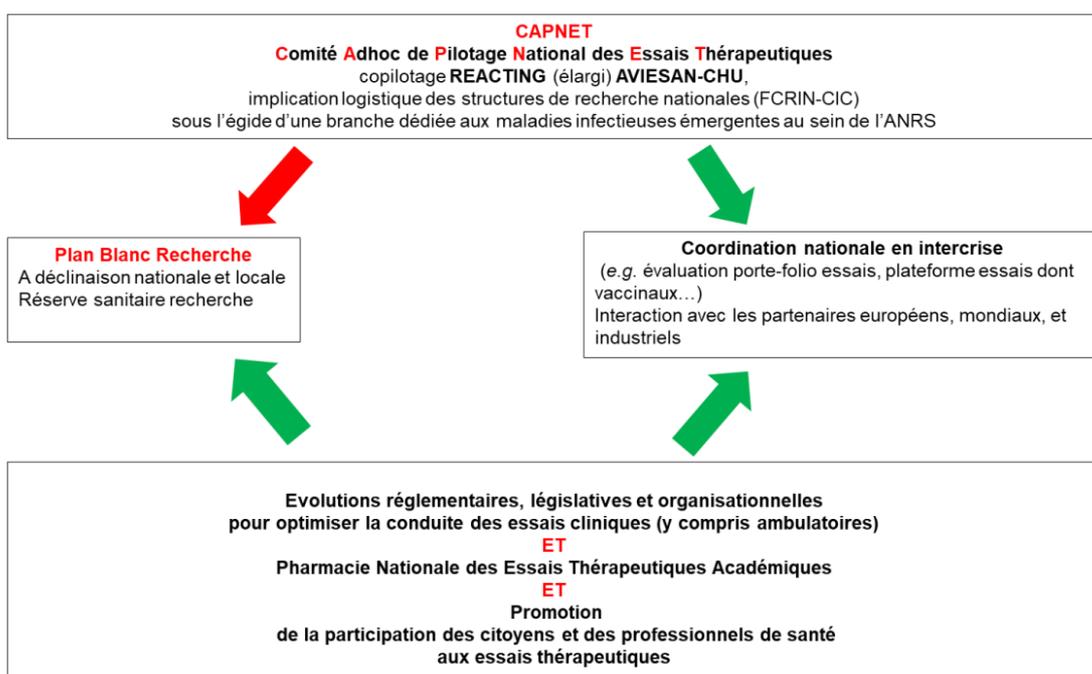


Figure 5: Synthèse graphique des propositions

1. À court terme

- **Evaluation dynamique** : priorisation en amont et lors d'une éventuelle résurgence épidémique, et planification coordonnée du porte-folio des essais thérapeutiques (mais aussi des RIPH2-3) approuvés, en cours d'instruction et à venir (conditionnant l'accès au *fast-track* CPP) par un **Comité Adhoc de Pilotage National des Essais Thérapeutiques (CAPNET)**. Le CAPNET fixera les priorités de recherche nationale en cas d'activation du plan blanc recherche: associant le noyau fondateur REACTING élargi à davantage de spécialités médicales (e.g. anesthésistes réanimateurs, généralistes, gériatres) sur proposition du représentant de la CRI de DG CHRU), de l'ANSM, des CPP, représentants des patients, Promoteurs Académiques (représentés par la CRI des DG de CHRU, et Institut Pasteur), de FCRIN, du CNGE, préfigurateur de la gouvernance à plus long terme des essais cliniques en situation de crise sanitaire. Coprésidence : DG CHRU-REACTING/AVISAN. Critères : pertinence scientifique, faisabilité logistique (territoriale- disponibilité des équipes de soutien à la recherche et recommandation de réévaluation de CRF allégés <10 pages sauf exception argumentée et de procédures informatiques de contournement en cas de rupture d'approvisionnement des unités thérapeutiques dans l'un des essais plateformes multibras) et synergies (nationales et internationales, en particulier avec les essais plateformes envisagés au niveau européen, et avec ECRIN, et avec les industriels).
- **Incitation au travail collaboratif des chercheurs** (création d'équivalents de points SIGAPS académiques « urgence sanitaire » reconnus par les CNU pour les inclusions dans des essais prioritaires nationaux) **et des promoteurs académiques** avec une recommandation de co-promotion ou délégation de promotion en état d'urgence sanitaire. Organisation prédéfinie par le CAPNET du partage des données et méta-analyses.
- **Mobilisation si nécessaire de la Pharmacie centrale des Armées et de sa logistique (dont production de placebo)**
- **Evolutions réglementaires pour la période de crise sanitaire** :
 - Instauration du fast-track CPP conditionné par l'approbation du CAPNET
 - Autorisation de la co-promotion en droit français
 - Généralisation de la convention unique entre promoteurs académiques

- Généralisation de la signature électronique des conventions, des fiches de délégations de tâche...
 - Autorisation du monitoring à distance
 - Facilitation des études ambulatoires en temps de crise sanitaire
 - e-consentement : autorisé à distance, possiblement en contact avec des infirmières de recherche clinique (avec recours au médecin si le patient le demande)
 - Note d'information et consentement avec mise en page simplifiées (3 pages, accès aux mentions légales via un weblink)
 - Délivrance des unités thérapeutiques par coursier au domicile ou dans une officine de proximité, ou chez le médecin généraliste
 - Visites d'étude à distance « téléconsultation » autorisées, et permettant de vérifier la sécurité et l'observance
 - Lever tout verrou en particulier réglementaire/législatif lié à la réalisation d'essais nichés dans les bases de données nationales, parallèlement à la mise en œuvre du Health Data Hub
- Possible utilisation de financements français pour étendre si nécessaire des essais cliniques à l'international

2. À moyen terme

Elaboration du plan Blanc Recherche, en interface avec le Plan Blanc sanitaire, piloté par le CAPNET, activable par une nouvelle branche de l'ANRS dédiée aux maladies émergentes infectieuses, et organisant la recherche en intercrises (dont la coordination de la plateforme nationale d'essais thérapeutiques vaccinaux envisagée) et crises sanitaires, autour de REACTING/AVISAN et CRI DG CHU pour l'animation scientifique.

Le CAPNET

- Fixera les priorités de recherche nationale lors de l'activation du Plan blanc, intégrant les collaborations internationales et en particulier européennes, et avec les industriels
- Sera doté, via l'ANRS, d'un fonds propre de réserve (estimation: 50 millions d'euros) pour financer et lancer immédiatement les essais cliniques prioritaires sur le territoire français (et en extraterritorial si nécessaire- moyennant une

possible évolution de la réglementation liée à une utilisation des fonds publics) en cas d'activation du plan Blanc Recherche, parallèlement à l'activation d'un PHRCN/R de crise permettant l'évaluation au fil de l'eau de propositions *bottom-up* (avec un copilotage de ce PHRC d'urgence sanitaire CAPNET/jury PHRC habituel).

- Responsable de la communication de crise institutionnelle (médiée par Santé Publique France) sur la nécessaire conduite et participation des essais cliniques
- Dans le cadre du Plan Blanc et de sa déclinaison de Recherche, la Haute Autorité de Santé sera chargée de la dissémination (grand public et professionnels de terrain) des avis du Haut Conseil de Santé publique sur le standard of care, parallèlement à la conduite des essais cliniques.

3. À long terme : Aculturation nationale aux essais thérapeutiques pour une nation de citoyens acteurs de la recherche

- **Consolidation budgétaire pérenne des structures organisant et réalisant la recherche clinique (DRCI/URC/ FCRIN -qui inclut les réseaux des CIC/) et des statuts des personnels de recherche de ces structures**
- **Création d'un réseau de recherche clinique en médecine générale**, en synergie avec les structures sus-citées (par exemple avec une synergie FCRIN/CNGE), avec les DUMG/CNGE pour favoriser la recherche ambulatoire
- **Etude juridique de la pertinence en période « normale » des évolutions réglementaires en situation d'urgence, pour une meilleure efficience**
- **Création de la Pharmacie Nationale des Essais Thérapeutiques Académiques**
- **Intensification de l'universitarisation des paramédicaux** (infirmières, kinésithérapeutes, sage-femmes, nouveaux métiers), de l'aculturation des étudiants en médecine avec valorisation d'une certification « conduite des essais cliniques » pendant (mise en situation en 3^e année de 2^e cycle des études médicales et certification avant thèse de médecine ou pharmacie) et après leur cursus académique

Ces professionnels certifiés seront invités à participer à **une réserve sanitaire «recherche » sous l'égide de Santé Publique France**

- **Communication grand public autour des essais cliniques** : collège, lors de la journée citoyenne et du service civique et dans les médias (via Santé Publique France)
- **Garantie d'assistance juridique indépendante aux participants aux essais cliniques**

REFERENCES

- [1] “Les actualités de la Cohorte Constances.” https://www.constances.fr/actualites/2020/Mobilisation_COVID.php (accessed Jun. 07, 2020).
- [2] “EpiCOV : Connaître le statut immunitaire de la population pour guider la décision publique - Ministère des Solidarités et de la Santé.” <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/communiques-de-presse/article/epicov-connaître-le-statut-immunitaire-de-la-population-pour-guider-la-decision> (accessed Jun. 07, 2020).
- [3] “Covidom : une solution de télésuivi à domicile pour les patients porteurs ou suspectés Covid-19 co-construite par l’AP-HP et Nouvelle e-santé.” <https://www.aphp.fr/actualite/covidom-une-solution-de-telesuivi-domicile-pour-les-patients-porteurs-ou-suspectes-covid> (accessed Jun. 07, 2020).
- [4] SPF, “COVID-19 : point épidémiologique du 29 mai 2020.” </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-29-mai-2020> (accessed Jun. 07, 2020).
- [5] “‘Solidarity’ clinical trial for COVID-19 treatments.” <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> (accessed Jun. 07, 2020).
- [6] “Prioritising funding and support for COVID-19 research across the UK.” <https://www.nihr.ac.uk/news/prioritising-funding-and-support-for-covid-19-research-across-the-uk/24820> (accessed Jun. 07, 2020).
- [7] “ACTIV,” *National Institutes of Health (NIH)*. <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ> (accessed Jun. 07, 2020).
- [8] J. H. Beigel *et al.*, “Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 0, no. 0, p. null, May 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- [9] DICOM_Jocelyne.M and DICOM_Jocelyne.M, “Ministère des Solidarités et de la Santé – Financement en urgence de 11 projets de recherche appliquée en santé pour près de 9 millions d’euros,” *Ministère des Solidarités et de la Santé*, Jun. 07, 2020. <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/ministere-des-solidarites-et-de-la-sante-financement-en-urgence-de-11-projets> (accessed Jun. 07, 2020).
- [10] CAB_Solidarites and CAB_Solidarites, “Financement de 45 nouveaux projets de recherche appliquée sur le Coronavirus,” *Ministère des Solidarités et de la Santé*, Jun. 07, 2020. <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/financement-de-45-nouveaux-projets-de-recherche-appliquee-sur-le-coronavirus> (accessed Jun. 07, 2020).

- [11] “French Covid-19: étudier les formes de la maladie nécessitant une hospitalisation,” *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/french-covid-19-etudier-formes-maladie-necessitant-hospitalisation> (accessed Jun. 07, 2020).
- [12] A. B. Docherty *et al.*, “Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study,” *BMJ*, vol. 369, May 2020, doi: 10.1136/bmj.m1985.
- [13] “REMAP-CAP Trial,” *REMAP-CAP Trial*. <https://www.remapcap.org> (accessed Jun. 07, 2020).
- [14] “avis_conseil_scientifique_2_juin_2020.pdf.” Accessed: Jun. 07, 2020. [Online]. Available: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_2_juin_2020.pdf.

ANNEXES

ANNEXE 1: Lettre de mission



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Les Ministres

Paris, le 25 MAI 2020

Monsieur le Professeur,

A l'occasion de l'épidémie de COVID-19, le gouvernement, les organismes de recherche et les structures hospitalières de recherche ont répondu par une mobilisation sans précédent. Cet effort s'est traduit, entre autres, par un soutien des ministères concernés à la recherche appliquée en santé en la finançant largement à travers des appels à projets, et en mettant en place des procédures accélérées d'autorisations pour la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) (CPP et le cas échéant, ANSM).

Au 7 mai 2020, 48 essais cliniques thérapeutiques (RIPH de catégorie 1 selon la loi Jardé) s'intéressant à la pathologie COVID19 ont été autorisés, et 39 d'entre eux ont commencé à inclure des patients (2382 patients inclus à ce jour). Ces chiffres placent notre pays en tête des pays de l'Union européenne en terme de nombre d'essais autorisés.

Cependant, et nous nous en réjouissons bien sûr, la vague épidémique décroît depuis maintenant plusieurs semaines, et les effectifs baissent en termes d'admissions à l'hôpital et de transferts en réanimation. On constate en parallèle une baisse des inclusions dans l'ensemble des essais ayant démarré, dans toutes les populations de patients concernées. Cette situation fait courir un risque sur la possibilité de pouvoir obtenir des données d'intérêt à l'issue de cet effort sans précédent. Elle pose par ailleurs la question d'une optimisation des inclusions dans les essais cliniques en générale et en particulier dans le contexte épidémique que nous vivons et, que nous pourrions être amenés à traverser de nouveau.

Nous vous confions donc la mission d'examiner, à la lumière de votre expérience, les possibilités d'une telle optimisation. Dans ce cadre, vous vous livrez à un examen des conditions dans lesquelles la recherche clinique sur le COVID-19 s'est déployée au niveau national, en détaillant les points saillants positifs et négatifs de ces actions. Vous identifierez en particulier les freins impliqués dans le démarrage tardif de certains essais et les raisons pour lesquelles, malgré un flux de patients entrants encore significatif, le nombre des inclusions a significativement baissé dans les derniers jours.

Professeur Patrick ROSSIGNOL
Médecin coordinateur
Centre d'Investigation clinique – CHU de Nancy

14 AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS07 SP – TÉL. (33) 01.40.56.60.00
21 RUE DESCARTES – 75231 PARIS CEDEX 05 – TÉL. (33) 01.55.55.90.90

Pour cela, vous interrogerez les principaux acteurs du domaine, et notamment le consortium REACTing, que nous avons chargé au début de l'épidémie de coordonner la recherche nationale, y compris la recherche clinique. Vous interrogerez également certains promoteurs des essais cliniques en cours ainsi que des membres leurs équipes, et toute personne que vous jugerez utile pour comprendre les mécanismes à l'œuvre. Vous bénéficierez par ailleurs de l'appui des membres de la Cellule Interministérielle Recherche MSS/MESRI, ainsi que des ministères concernés.

Vous nous remettrez un rapport comprenant le constat que vous avez réalisé et des propositions qui permettraient, à court terme, d'améliorer l'organisation des essais thérapeutiques et contribueraient à favoriser les inclusions ; à moyen terme, de continuer à procéder à ces essais et de les mener à leur terme selon différentes hypothèses concernant la dynamique de l'épidémie dans les mois à venir, l'objectif étant de pouvoir tirer des conclusions sur les principales molécules qui sont actuellement testées.

Vous nous rendrez vos travaux pour la première semaine de juin. Nous attendons des propositions en termes d'amélioration des pratiques de la recherche clinique et de leur partage entre professionnels, d'organisation de l'ensemble du dispositif, d'éventuelles modifications réglementaires si nécessaire dans le but de doter la France d'un écosystème de recherche clinique encore plus à même, à l'avenir, de faire face efficacement aux particularités d'une nouvelle émergence épidémique.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de notre considération distinguée.



Olivier VERAN
Ministre des Solidarités et de la Santé



Frédérique VIDAL
Ministre de l'Enseignement supérieur,
de la Recherche et de l'Innovation

ANNEXE 2: Courriel introductif auprès des interlocuteurs sollicités

Madame, Monsieur,

J'ai l'honneur d'être missionné (pièce jointe) pour proposer dans les plus brefs délais des recommandations relatives à l'optimisation de la conduite des essais cliniques dans le contexte de l'urgence sanitaire Covid-19

Accepteriez-vous de m'accorder un entretien de 30 minutes (plus si vous le souhaitez) cette semaine ? Si oui, merci d'échanger avec Mme Bénédicte Rossignol, chef de projet FCRIN INI-CRCT b.rossignol@chru-nancy.fr afin d'organiser la téléconférence (plages horaires disponibles 7-22 h du mardi au dimanche 31 mai).

En amont ou au plus tard d'ici à dimanche 31 mai pourriez-vous s'il vous plait également répondre aux questions suivantes idéalement, en maximum 1 page.

- 1) Quelle est votre perception sur le niveau actuel de recrutement des essais cliniques Covid-19 ?
- 2) Quels sont les principaux freins au recrutement ?
 - Au niveau réglementaire ET quelle a été votre expérience personnelle (délai obtention accord CPP, ANSM, CNIL) ?
 - Au niveau fonctionnement du hospitalier ?
 - Au niveau de la coordination entre équipes de recherche ?
 - Au niveau de la stratégie scientifique ?
 - Au niveau des AAP de recherche et des financements ?
 - Autre ?
- 3) A votre niveau, quelles pistes d'amélioration proposez-vous ?
 - a. Lors de crises sanitaires
 - b. En dehors des crises
- 4) Au niveau national et /ou international quelles pistes d'amélioration proposez-vous ?

Merci vivement par avance de votre contribution à ma réflexion. Mon rapport ne contiendra aucun verbatim, mais listera les personnes que j'aurai interviewées et/ou qui auront transmis leurs réponses au bref questionnaire.

Dans l'attente de votre réponse, que j'espère favorable, je vous prie d'agréer, madame, monsieur, l'expression de mes respectueuses salutations

Patrick Rossignol

ANNEXE 3 : Entretiens réalisés (et/ou contributions écrites sans entretien réalisé).

Ministères		
CELLULE INTERMINISTERIELLE Santé et Recherche	MARIN	Benoît
	PALOETTI	Anne
	DE GUERRA	Arnaud
	LAVALLART	Benoît
DGS Fast Track CPP.	DANIEL	Arnaud
	LACOSTE	Jean-yves
	GINESY	Eric
	DANIEL	Arnaud
Coordination nationale		
REACTING	YAZDANPANAH	Yazdan
	DORTENZIO	Eric
SPILF et Réseau RENARCI (Réseau National de Recherche Clinique en Infectiologie (RENARCI))	MOLINA	Jean-Michel
	TATTEVIN	Pierre Henri
	NORET	Marion
Pdt Commission Recherche Innovation des DG de CHU	PENAUD	Marc
Pdt Commission Santé Conférence des Présidents d'université Saint Quentin en Yvelines PUMG, CNGE	TUNON de LARA	Manuel
F-CRIN Coordination	SAINT-LARY	Olivier
	RASCOL	Olivier
	LEVY-MARCHAL	Claire
Financement des essais		
Programme Investissements d'Avenir	DANTONEL	Jean-Christophe
PHRC, jury	COSTAGLIOLA	Dominique
PHRC/DGOS	MAILLANT	Laure
	LUCAS	Noel
GIRCI Est	MAUNY	Frédéric
Les organismes impliqués dans l'approbation d'essais		
ANSM	MARTIN	Dominique
	MORGENSZTEJN	Nathalie
	VIGNOT	Stéphane
	RATIGNIER-CARBONNEIL	Christelle
	BOUDALI	Lofti
CPP/Commission Nationale RIPH	SIMHON	David
	BERTOYE	Pierre-Henri
Présidentes de CPP impliquées dans le comité ad hoc REACTING / ANSM / CPP / DGOS/ Cellule interministérielle / SPILF(état des lieux essais HCQ)	BAHANS	Claire
	RAGE-ANDRIEU	Virginie
Représentants de patients		
France Assoc Santé	MAZENS	Yan
	DEMONFAUCON	Christophe
	BESNARD	Pierre
Promoteurs académiques		
APHP	HIRSCH.	Martin.
	FAVREL - FEUILLADE	Florence.
	STEG	Gabriel
	BUREAU	Serge

DRCI CHRU NANCY	SIAGHY	Medhy
DRCI NANTES	LAZEREVIC	Milan
DRCI HCL LYON	PLATTNER	Valérie
INSERM	BLOCH	Gilles
	ESPEROU	Hélène
ANRS	DABIS	François
	DIALLO	Alpha
	PETROV-SANCHEZ	Ventzislava
Les structures d'investigation sur le terrain		
URCs APHP	VICAUT	Eric
	SIMON	Tabassome
CIC Bichat	DUVAL	Xavier
CIC HEGP	HULOT	Jean-Sébastien
CIC Limoges	FRANCOIS	Bruno
CIC Lyon	OVIZE	Michel
	MEWTON	Nathan
	GUEYFFIER	François
CIC Nantes	TROCHU	Jean -Noel
	SACHER HUVELIN	Sylvie
CIC LILLE	DEPLANQUE	Dominique
CIC COCHIN	LAUNAY	Odile
CIC TOULOUSE, Coordination FCRIN	RASCOL	Olivier
UNIVERSITE DE LYON -HCL	GUEYFFIER	François
Industriels		
GILEAD	JOLY	Michel
HOFFMAN-ROCHE	BROCHARD	Jean-François
	CVIKLINSKI	Stanislas
	LUKASIEWICZ	Michael
ARIIS (SANOFI)	BOGILLOT	Olivier
LEEM (NOVARTIS)	COLLET	Frédéric
	BOREL	Thomas
Les investigateurs principaux d'essais, leurs méthodologistes et les sponsors académiques		
DISCOVERY	ADER	Florence
	MENTRE	France
	BURDET	Charles
	ESPEROU	Hélène
CORIMMUNO	HERMINE	Olivier
	RAVAUD	Philippe
	RESCHE-RIGON	Mathieu
	BUREAU	Serge
HYPOCOVID	DUBEE	Vincent
	CARBALLIDO	Loic
COVERAGE	MALVY	Denis
	BELCASTRO	Jonathan
	RICHET	Laura
COVIDAXIS	BOTELHO-NEVERS	Elisabeth
	HOEN	Bruno
COVID/BCG	LAUNAY	Odile
PREPCOVID	DUPIN	Nicolas
Les investigateurs		
COCHIN	CARIOU	Alain
	LEJEUNE	Claire
LARIBOISIÈRE	MEBAZAA	Alexandre
	GAYAT	Etienne
AVICENNE	GAUDRY	Stéphane
	SUBLET	Marilucy
BROCA AP-HP, Gérontopôle IDF	HANON	Olivier

LILLE	YELNIK	Cécile
MULHOUSE	DEGOUL	Samuel
LYON	KASSAI-KOUPAIL	Behrouz
NANCY	RABAUD	Christian
	GOERHINGER	François
	KIMOUNN	Antoine
	BENETOS	Athanase
	GIBOT	Sébastien
	BOIVIN	Jean-Marc
AUTRES PERSONNALITES		
SANTE PUBLIQUE FRANCE	CHENE	Geneviève
ACADEMIE DE MEDECINE	CORVOL	Pierre
CVCT	ZANNAD	Faiez
INTERNATIONAL		
Investigateur, UCSF, San Francisco	LEGRAND	Matthieu
NIH	ROSENBERG	Yves
DGRI COMMISSION EUROPEENNE	KERSTIENS	Barbara
	DEPOORTERE	Evelyn
ECRIN	DEMOTES	Jacques
UNIVERSITE DE MONTREAL	TARDIFF	Jean-Claude

CONTRIBUTIONS ECRITES UNIQUEMENT		
Directeur administratif F-CRIN	DIEBOLT	Vincent
Coordinateur TECH For Health FCRIN	PAZART	Lionel
DRCI Brest	GUITTON	Valentine
CIC-P Nancy: cadre infirmier et infirmiers de recherche	DAUCHY	Edith
	POINSIGNON	Lydie
	UDOT	Jonathan
	PEZZI	Agnès
	MICOR	Evelyne
	COYARD	Hélène

ANNEXE 4 : appel à la mobilisation des médecins britanniques pour la réalisation de trois essais thérapeutiques prioritaires

CEM/CMO/2020/012



Dear colleagues,

Novel Coronavirus: Clinical Trials

We are writing to ask that every effort is made to enrol COVID-19 patients in the national priority clinical trials; there are trials in primary care, hospital settings and ICUs.

As yet, there are no proven treatments for Covid-19. We need to gather reliable evidence through clinical trials. Using international evidence and UK expertise the most promising potential treatments, at this stage, have been identified and the UK is running national clinical trials to gather evidence across the whole disease spectrum.

The key three national trials are:

PRINCIPLE (higher risk patients in primary care trial). www.principletrial.org

RECOVERY (in hospital trial) <https://www.recoverytrial.net/> For further information please email: recoverytrial@ndph.ox.ac.uk

REMAP-CAP (critically ill patient trial) <https://www.remapcap.org/> For further information please email: ukremap-cap@icnarc.org

Other priority studies, including observational studies, are listed here

<https://www.nihr.ac.uk/covid-19/urgent-public-health-studies-covid-19.htm>

These trials are being run as simply as they can to reduce the burden on the NHS, with adaptive designs so further treatments can be added if new promising candidates are identified. The results are essential to the future treatment of UK and global patients. We will ensure important results are disseminated rapidly to improve practice.

The faster that patients are recruited, the sooner we will get reliable results. While it is for every individual clinician to make prescribing decisions, we strongly discourage the use of off-licence treatments outside of a trial, where participation in a trial is possible. Use of treatments outside of a trial, where participation was possible, is a wasted opportunity to create information that will benefit others. The evidence will be used to inform treatment decisions and benefit patients in the immediate future.

Any treatment given for coronavirus other than general supportive care, treatment for underlying conditions, and antibiotics for secondary bacterial complications, should currently be as part of a trial, where that is possible.

Best wishes,



Dr Frank Atherton
**Chief Medical Officer for
Wales**



Dr Catherine Calderwood
**Chief Medical Officer for
Scotland**



Dr Michael McBride
**Chief Medical Officer for
Northern Ireland**



Professor Chris Whitty
**Chief Medical Officer for
England**



Professor Stephen Powis
National Medical Director
NHS England and NHS
Improvement

ANNEXE 5 : CAHIER D'OBSERVATION DE L'ESSAI RECOVERY

<https://www.recoverytrial.net/for-site-staff>

06/05/2020	Follow-up
Follow-up	
Date of randomisation	
Patient's date of birth	
yyyy-mm-dd	
1. Which of the following treatment(s) did the patient definitely receive as part of their hospital admission after randomisation? <i>(NB Include RECOVERY study-allocated drug, only if given, PLUS any of the other treatments if given as standard hospital care)</i>	
<input type="checkbox"/> No additional treatment	
<input type="checkbox"/> Lopinavir-ritonavir	
<input type="checkbox"/> Corticosteroid (dexamethasone, prednisolone or hydrocortisone)	
<input type="checkbox"/> Hydroxychloroquine	
<input type="checkbox"/> Azithromycin or other macrolide (eg, clarithromycin, erythromycin)	
<input type="checkbox"/> Tocilizumab or sarilumab	
Please select number of days the patient received lopinavir-ritonavir The following questions only appear if the treatments have been allocated at randomisation	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Please select number of days the patient received corticosteroid (dexamethasone, prednisolone or hydrocortisone)	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Please select number of days the patient received hydroxychloroquine	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Please select number of days the patient received azithromycin This question and the following question cannot both be zero	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Please select number of days the patient received other macrolides (eg, clarithromycin, erythromycin)	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Please select number of doses of tocilizumab or sarilumab the patient received	
1 >1	
https://npeu.design.openclinica.io/b/EannzmxmbX6gNoeFa/recovery-dev03/Rpu7bwrGIXHAEvDCc	
1/4	

2. Was a COVID-19 test done for this patient?*(If multiple tests were done, and the results were positive and negative, please tick Yes – positive result and Yes – negative result)*

- Yes – positive result
- Yes – negative result
- Not done

3. What is the patient's vital status? *

- Alive
- Dead

3.1 What is the patient's current hospitalisation status? *

- Inpatient
- Discharged

Q3.1 is only completed if patient is alive at Q3

The patient has been enrolled in the trial for NaN days

3.1.1 Date follow-up form completed**Q3.1.1 is only completed if patient is still an inpatient at Q3**

yyyy-mm-dd

3.1.1 What was the date of discharge? ***Q3.1.1 is only completed if patient has been discharged at Q3**

yyyy-mm-dd

3.1 What was the date of death? ***Q3.1.1 is only completed if patient has died at Q3**

yyyy-mm-dd

3.2 What was the underlying cause of death? **This can be obtained from the last entry in part 1 of the death certificate*

- COVID-19
- Other infection
- Cardiovascular
- Other

Please give details

4. Did the patient require any form of assisted ventilation (ie, more than just supplementary oxygen)? *

- Yes
 No

Please answer the following questions:

4.1 For how many days did the patient require assisted ventilation? *

4.2 What type of ventilation did the patient receive?

	Yes	No	Unknown
CPAP alone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Non-invasive ventilation (eg BiPAP)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
High-flow nasal oxygen (eg, AIRVO)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mechanical ventilation (intubation/tracheostomy)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ECMO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total number of days the patient received invasive mechanical ventilation (intubation/tracheostomy)

Complete if invasive mechanical ventilation (intubation/tracheostomy) is Yes

5. Has the participant been documented to have a NEW cardiac arrhythmia at any point during this admission?

- Yes
 No
 Unknown

5.1 Please select all of the following which apply

- Atrial flutter or atrial fibrillation
 Supraventricular tachycardia
 Ventricular tachycardia (including torsades de pointes)
 Ventricular fibrillation
 Atrioventricular block requiring intervention (eg, cardiac pacing)

If Q5 is answered Yes, you must select at least one option here

ANNEXE 6 : COURRIER DGOS/INSERM MOBILISANT LES CIC



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Direction générale de l'offre de soins
Sous-direction du pilotage des acteurs de l'offre de soins (PF)
Bureau recherche et innovation (PF4)
Dossier suivi par : Laure Mailant
01.40.56.79.30
laure.mailant@sante.gouv.fr

Institut national de la santé et de la recherche médicale
Dossier suivi par : Hélène Espérou
01 44 23 67 65
helene.esperou@inserm.fr

DGOS/PF4/LM

Paris, le

0 5 MARS 2020

Madame, Monsieur,

La France fait face à une situation épidémique sans précédent, résultant de la dissémination dans notre pays du nouveau virus SARS-CoV 2. Dans tous les établissements de santé, les équipes médicales se préparent et se mobilisent pour la prise en charge des patients. S'agissant d'une infection émergente, le contexte épidémique impose l'évaluation de nouvelles thérapeutiques ou de stratégies diagnostiques ainsi que la mise au point de protocoles de suivi standardisés pour les patients. L'acquisition de ces nouvelles connaissances, urgente, impose donc de manière prioritaire la mise en œuvre de nombreux projets de recherche. Certains de ces projets de recherche ont, ou vont débiter et seront promus par des établissements de santé, l'INSERM, les universités ou d'autres structures qui contribuent à la recherche dans notre pays.

Dans ce contexte d'urgence sanitaire, la mobilisation de tous est nécessaire. À ce titre, nous vous demandons, dans la mesure du possible, de répondre favorablement aux sollicitations des cliniciens de vos centres qui souhaiteraient inclure des patients dans les différents protocoles de recherche en lien avec le virus SARS-Cov 2. L'ensemble des structures de soutien à la recherche clinique doit être mobilisé afin de concentrer toute l'aide qu'il sera possible d'apporter sur ce sujet prioritaire. Il convient de faciliter la mobilisation des personnels dévolus à la recherche (techniciens, biologistes, médecins), et de généraliser l'utilisation des outils facilitants (convention unique académique, etc.) pour assurer une mise en œuvre optimale des projets. Je vous informe, par ailleurs, que REACTing va assurer le suivi de la complémentarité des protocoles proposés par les différents promoteurs. Ainsi, nous vous demandons de bien vouloir assurer une information régulière sur l'avancée de ces projets de recherche auprès de REACTing.

Responsables des centres d'investigation clinique

L'épidémie, et la mobilisation pour la combattre, vont avoir un impact organisationnel fort pour nous tous. Mais seul un investissement collectif pourra infléchir le cours de cette crise et améliorer la prise en charge des patients atteints par cette nouvelle maladie.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de ma considération distinguée.

 Katia JULIENNE


Directrice Générale
Centre de Diagnostic et de Référence
Syphilis, Chlamydia, Gonorrhée

Gilles BLOCH



Copie :
Directeur général de l'établissement de santé
Coordonnateur du Réseau National des CIC
Délégué Régional
Président d'Aviesan