

14 mai 2020

Réponse
rapide

COVID-19 : L'accès aux produits et interventions prometteuses dans le contexte de pandémie : pour un choix rigoureux et éclairé

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques du Bureau – Méthodologies et éthique en collaboration avec la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Suivant l'évolution de la situation, les constats pourraient être appelés à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86456-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et l'accès aux produits et interventions prometteuses dans le contexte de pandémie : pour un choix rigoureux et éclairé. Québec, Qc : INESSS; 2020. 19 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et l'accès aux produits et interventions prometteuses dans le contexte de pandémie : pour un choix rigoureux et éclairé

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur une recherche exhaustive des données publiées et une évaluation de sa qualité avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

NOTE : Dans cette mise à jour, 4 modifications (en bleu) ont été apportées.

POSITION DE L'INESSS À CE JOUR [6 avril 2020]

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS estime qu'une dérogation aux règles habituelles de démonstration d'efficacité par la recherche clinique ne devrait être considérée que dans des situations exceptionnelles, même dans le cadre d'une réponse d'urgence en contexte d'épidémie ou de pandémie. Les conditions à satisfaire proposées par l'OMS en 2018 semblent être les plus adéquates pour le justifier. Ces critères incluent :

1. l'inexistence d'un traitement efficace;
2. l'impossibilité d'entreprendre des études cliniques ;
3. la disponibilité de données préliminaires suggérant un rapport avantages/risques favorable;
4. l'approbation du recours à l'intervention par les autorités compétentes et un comité d'éthique;
5. la disponibilité de ressources pour minimiser les risques;
6. l'obtention du consentement éclairé du patient;

7. une surveillance de l'utilisation; et
8. une documentation et un partage des résultats en temps opportun avec la communauté scientifique.

À ces critères, l'INESSS propose la prise en compte des considérations suivantes, telles que soulevées par la communauté scientifique internationale dans le cadre des épidémies et pandémies et recensées dans les travaux que nous avons menés. Elles incluent que :

- les personnes atteintes, ainsi que la population générale, sont exposées à des risques importants;
- les taux d'infection et de mortalité sont très élevés;
- le recours au produit ou à l'intervention proposée ne risque pas d'entraîner une pénurie néfaste pour d'autres personnes détenant une prescription pour les indications reconnues;
- il est possible de justifier l'utilisation du produit ou de l'intervention en vertu d'un programme prévu à cet effet.

Ces considérations visent à éclairer les autorités de santé provinciales dans la prise de décision quant à la distribution d'un produit ou d'une intervention prometteuse en dehors du cadre de la recherche clinique, le cas échéant.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

L'émergence d'une épidémie ou d'une pandémie annonce la nécessité de prendre en charge de multiples patients dans les milieux hospitaliers, notamment dans les services de soins intensifs. Ces situations comportent des défis importants quant à la capacité de traiter les personnes atteintes et à sauver le plus de vie possible. C'est pourquoi des efforts énormes sont déployés pour l'identification de traitements efficaces, qu'il s'agisse de nouveaux produits, de nouvelles interventions ou encore de nouvelles applications de traitements déjà offerts pour d'autres indications.

Étant donné l'urgence de la situation, l'idée d'offrir les produits ou les interventions prometteuses aux populations atteintes sans avoir démontré leur efficacité et leur innocuité de manière rigoureuse et solide dans le cadre de la recherche clinique est parfois évoquée. C'est particulièrement le cas lorsqu'une nouvelle application d'un produit ou d'une intervention déjà homologuée est proposée. *Dans les faits, existent-ils des critères permettant de justifier d'offrir un produit ou une intervention prometteuse pour traiter les populations atteintes dans le contexte de pandémie sans avoir préalablement recours à la recherche clinique?*

MÉTHODOLOGIE

Revue de littérature

Repérage des publications : Pour répondre à cette question, nous avons effectué, le 27 mars 2020, un repérage des publications (dont des lignes directrices d'agences gouvernementales nationales et internationales) de langue anglaise ou française et publiées en 2012 ou après. La limite d'année de publication a été fixée à 2012 de manière à couvrir les données issues de l'épidémie au coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient et les données issues des plus récentes épidémies causées par le virus Ébola. Les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews ont été consultées, ainsi que Google et Google Scholar, en utilisant des mots clés parmi lesquels figurent : pandemic; epidemic; outbreak; emergency research; study; trial; approval; promising; new drug; drug use; intervention; treatment; product.

Sélection des publications : Cette recension a permis d'identifier 578 articles scientifiques, parmi lesquels 22 ont été retenus pour l'analyse éthique. Les articles traitant de la recherche ou de l'accès à des produits et des interventions prometteuses dans un contexte d'épidémie ou de pandémie ont été inclus jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de nouvelles informations. Une recherche de la littérature grise a été effectuée sur les sites web des organisations nationales et internationales d'intérêt (ministères de la Santé, agences de santé publique, agences d'évaluation, sociétés savantes, etc.).

Processus de participation

Consultation :

L'équipe de l'INESSS a consulté deux experts sur la question développée dans cette réponse rapide pour recueillir leur avis sur la version partagée du document. La version finale du document tient compte de ces avis, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Le cas échéant, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés. Les personnes consultées sont :

- a) un professeur associé dans une université québécoise dont le champ d'expertise se situe en éthique de la recherche en [santé](#). Ses travaux l'ont mené à discuter des approches méthodologiques de la recherche en contexte [de crise humanitaire](#), sans traiter spécifiquement des essais cliniques en situation de réponse d'urgence;
- b) une avocate spécialisée en éthique de la recherche et en conduite responsable en recherche œuvrant dans un organisme gouvernemental provincial. Son expertise l'amène à contribuer à la prise de position sur l'intégrité scientifique et la conduite responsable en recherche au Québec et à l'international.

SOMMAIRE DES DONNÉES COLLIGÉES

La recherche clinique en contexte de réponse d'urgence

La pertinence des essais cliniques pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des traitements prometteurs en contexte de pandémie a fait l'objet d'une grande réflexion

dans la communauté scientifique, notamment après la pandémie d'influenza H1N1 en 2009. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), acteur majeur dans cette réflexion, conclut que les diverses pandémies qu'a connues l'humanité démontrent à quel point les études concernant les traitements efficaces pour ces maladies doivent reposer sur des bases scientifiques solides et justifiables. Cette rigueur scientifique permet le développement de connaissances utiles et de conclusions valides et robustes, particulièrement dans le contexte de réponse d'urgence (WHO 2016). Pour ce faire, l'OMS invite les acteurs impliqués à adopter des approches de recherche qui respectent les plus hauts standards scientifiques, à proposer des protocoles incluant les membres des communautés et à s'entendre sur des mécanismes qui permettront aux produits ou interventions dont l'efficacité et l'innocuité ont été démontrées d'être approuvées rapidement pour une utilisation large (WHO 2016).

Le recours à des essais cliniques demeure la meilleure façon d'obtenir des résultats robustes pour valider l'efficacité et l'innocuité de nouveaux produits, de nouvelles interventions ou de nouvelles applications pour des traitements déjà homologués avant d'en permettre une large utilisation (Kombe et al. 2016). Les essais cliniques randomisés sont considérés comme constituant la méthode la plus efficace d'identifier les risques et les bénéfices d'un produit (Busta et al. 2017). Par ailleurs, Mooney et collaborateurs (2018) expliquent que de nombreux chercheurs et chercheuses trouvent difficile d'entamer des essais cliniques robustes scientifiquement et éthiquement dans un contexte de réponse d'urgence et de devoir arrêter l'étude au moment où l'épidémie ou la pandémie ralentit. Face à cette réalité, Busta et collaborateurs (2017) rappellent qu'à moins de se trouver dans de très rares conditions, tous les efforts devraient être déployés pour effectuer des essais cliniques randomisés. Les rares conditions citées par Busta et collaborateurs incluent :

- qu'il n'y ait pas d'autre traitement approprié qui peut être utilisé comme contrôle,
- qu'il y ait suffisamment d'indications que le fait ne pas donner le médicament entraîne uniformément un mauvais pronostic chez tous les patients,
- qu'on ne peut pas attendre à des effets secondaires substantiels pouvant diminuer les bénéfices potentiels pour les patients,
- qu'il y ait des attentes justifiées que le bénéfice pour les patients soit suffisamment grand pour permettre une interprétation claire et non ambiguë des résultats, et
- que le rationnel scientifique soit suffisamment étoffé pour attendre qu'un résultat positif soit largement accepté.

L'épidémie africaine d'Ébola en 2014 a néanmoins mené plusieurs à adapter la recherche clinique à la réponse en contexte d'urgence.

Pour débiter, la communauté internationale propose de plus en plus que la recherche clinique soit considérée comme un élément fondamental de la réponse coordonnée aux épidémies ou pandémies (Davey 2018). En effet, sa légitimité se justifie notamment par les risques importants et les taux élevés d'infection et de mortalité auxquels sont exposées les personnes atteintes et la population générale (Kombe et al. 2016) et dans

ce contexte, la recherche clinique est considérée comme essentielle afin de répondre au devoir de santé publique de protéger la population. Sa pertinence est toutefois tributaire de l'obligation de la valeur sociale de la recherche et de la responsabilité du partage équitable du fardeau qu'elle comporte (Calain 2018), et sa conduite ne doit pas avoir d'impact négatif sur les moyens déployés pour répondre aux besoins des personnes atteintes.

Considérant le dilemme entre prodiguer les soins requis aux personnes atteintes et la conduite de la recherche clinique, les publications scientifiques soulèvent l'importance d'établir des processus accélérés pour approuver les essais cliniques en contexte de réponse d'urgence à une épidémie ou à une pandémie (Rid and Emmanuel 2014; Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016; Rezza and Weaver 2019). Dans le cadre de la recherche sur l'Ébola, l'OMS a ainsi proposé la mise sur pied d'un comité centralisé dont le rôle serait d'évaluer l'ensemble des projets de recherche clinique dans le contexte d'une réponse d'urgence internationale (Alirol 2017). Elle propose également le développement d'un gabarit de protocole pour en accélérer l'évaluation (WHO 2020). À l'instar de ces recommandations, les lignes directrices en éthique de la recherche au Canada prévoient la possibilité de faciliter l'évaluation rapide des projets de recherche dans le contexte d'urgences publiques déclarées, ces dispositions ayant été élaborées en réponse à l'expérience de l'épidémie de H1N1 en 2009 (Conseil de recherches en sciences humaines, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Instituts de recherche en santé du Canada 2018). De plus, les comités d'éthique de la recherche de **quelques** établissements respectent les modes opératoires normalisés prévus spécifiquement à cet effet (MON 501)¹. Ainsi, tout est mis en place pour favoriser une évaluation rapide et rigoureuse des projets.

D'autre part, la conduite d'un essai randomisé traditionnel avec groupe contrôle peut paraître difficilement réalisable dans un contexte d'épidémie ou de pandémie pour laquelle aucun traitement efficace n'est reconnu et où de nombreuses vies sont en jeu (Edwards 2013). Selon Edwards, ce type de recherche mettrait alors en tension le devoir médical de traiter et de sauver des vies et l'acceptation d'une allocation aléatoire d'un traitement potentiellement efficace ou le recours à un placebo, qui peuvent être controversés dans le contexte (Edwards 2013). Les chercheurs et chercheuses ont ainsi développé diverses approches visant à adapter les essais cliniques à la réalité de la réponse d'urgence.

Les essais cliniques randomisés par grappes (*cluster trials*) sont notamment suggérés pour remédier à la complexité associée à l'attribution d'un groupe contrôle dans ce contexte, particulièrement lorsque les taux d'infection sont importants (amenant un risque plus élevé de contamination entre les groupes) (Edwards 2013). Ces devis

¹ Les Modes opératoires normalisés sont offerts en français par N2 sur le site d'Association canadienne des comités d'éthique de la recherche (<https://oicronca.app.box.com/s/ro3y57gpwhfmy9oomeyr74jmwh9smcd/file/71448359253>). Une version modifiée de ce mode opératoire est mise en application par certains des établissements du Québec (https://cusm.ca/sites/default/files/micro/cae/moncer/MON_CER_501.001_2020-03-20.pdf)

impliquent une assignation aléatoire de groupes de personnes aux différents bras de l'étude, comme les résidents d'une agglomération, comparativement à l'assignation des individus. D'autres modifications suggérées sont le recours à des cohortes historiques comme groupe contrôle, ou à des données provenant de lieux où il a été impossible d'implanter le produit ou l'intervention à l'étude (Edwards et al. 2016; Davey et al. 2018). Le recrutement de groupes de participants de façon séquentielle, en débutant par exemple par le personnel soignant ou les patients de cliniques de soins en particulier, permet également de constituer des groupes contrôles, tout en prévoyant de donner graduellement accès au produit ou à l'intervention à ces personnes au fur et à mesure de l'avancement de l'essai clinique (Edwards 2013; Kombe et al. 2016). Il est également suggéré d'effectuer des essais à un seul bras, c'est-à-dire sans groupe contrôle, et dans lesquels tous les participants reçoivent le produit ou l'intervention à l'étude (Sissoko et al. 2016). Pour ces deux derniers exemples, l'approche adoptée privilégie ainsi la distribution du produit ou de l'intervention à l'ensemble des personnes affectées ou atteintes. Dans le même ordre d'idée, le directeur général de l'OMS appelle maintenant la communauté scientifique à contribuer à un essai clinique mondial de haute envergure nommé SOLIDARITY afin d'accélérer la recherche d'un traitement pour la Covid-19 (18 mars 2020)². L'essai en question vise à tester quatre traitements jugés prometteurs pour la Covid-19; l'antiviral remdesivir, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, l'association ritonavir/lopinavir, ainsi que l'association ritonavir/lopinavir en ajout à un interféron-beta (Kupferschmidt and Cohen 2020). Cet essai prévoit comparer des groupes de patients atteints de la Covid-19 dans les hôpitaux des pays qui s'inscrivent pour y participer. L'OMS compte ainsi comparer les groupes de patients pour ces quatre traitements. Pour ce faire, les médecins pourront inscrire les candidats à l'étude sur le site de l'essai afin de confirmer lequel des traitements peut leur être attribué ou si les candidats recevront le traitement normalement offert dans l'établissement.

Les chercheurs et chercheuses proposent également de combiner les essais de phases II et III afin d'accélérer le processus de recherche clinique et d'approbation des produits. Dans un contexte d'urgence, [ces effets peuvent être basés sur des données animales lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir des données sur un nombre suffisant de participants humains](#) (Rezza and Weaver 2019). Combiner les essais de phases II et III permettrait de valider l'efficacité et l'innocuité des produits ou des interventions en une seule étape, tout en ayant obtenu une approbation préalable des agences réglementaires pour la distribution à large échelle une fois l'essai concluant (Doe-Anderson et al. 2016). Pour les cas où il serait pratiquement impossible d'effectuer des essais en se basant sur des données provenant de participants humains pour déterminer les critères de substitutions cliniques, une alternative serait d'avoir recours à des données provenant des animaux (Rezza and Weaver 2019). Dans tous les cas, la communauté scientifique propose que la recherche clinique en contexte d'urgence soit étroitement liée à la réponse clinique permettant d'offrir un produit ou une intervention prometteuse à large échelle dès que les résultats démontrent son efficacité (Sissoko et

² <https://news.un.org/en/story/2020/03/1059722>, consulté le 1 avril 2020.

al. 2016). Le choix d'un devis méthodologique approprié dépend de l'évaluation des éléments spécifiques caractérisant la situation d'urgence, telle que l'ampleur du caractère prometteur du produit sous investigation, des variations pour certains facteurs critiques (p. ex. les taux d'infection et de mortalité), et de la mesure désirée des résultats (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2016).

L'accès à des produits ou des interventions en dehors du cadre des essais cliniques

L'OMS décrit aussi les conditions qui justifient d'avoir recours à des interventions ou des traitements dont l'efficacité n'a pas été prouvée dans un contexte de recherche pour des situations d'urgence. Ces conditions incluent le fait que :

1. *« il n'existe aucun traitement efficace éprouvé;*
2. *il n'est pas possible d'entreprendre une étude clinique dans l'immédiat;*
3. *des données préliminaires en faveur de l'efficacité et de la sécurité de l'intervention sont disponibles, au moins à partir d'études en laboratoire sur des animaux et le recours à cette intervention en dehors du cadre d'essais cliniques a été suggéré par un comité consultatif scientifique compétent sur la base d'une analyse avantages-risques favorable;*
4. *les autorités compétentes du pays, ainsi qu'un comité d'éthique qualifié a approuvé le recours à cette intervention;*
5. *des ressources adéquates sont disponibles pour veiller à en réduire au minimum les risques;*
6. *le consentement éclairé du patient a été obtenu; et*
7. *l'utilisation de cette intervention en situation d'urgence est surveillée et les résultats sont documentés et partagés en temps utile avec l'ensemble de la communauté médicale et scientifique. » (OMS 2018)*

Elles incluent le suivi serré des risques et leur minimisation, le respect des exigences éthiques et le consentement des patients (OMS, 2018). Ces conditions constituent le dispositif MEURI (utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence) sur lequel nombre des études cliniques effectuées dans le cadre de la réponse à l'épidémie d'Ébola ont été fondées (Kombe et al. 2016, Sissoko et al. 2016, Malvy et al. 2017; Rezza and Weaver 2019).

Différentes dispositions existent au Canada pour rendre disponibles des médicaments ou des technologies lorsque les mécanismes habituels de réglementation, administrés par Santé Canada, ne sont pas applicables ou opportuns, et celles-ci sont administrées par Santé Canada. Ces mécanismes atypiques se justifient notamment en raison de circonstances exceptionnelles entourant l'utilisation d'un médicament ou d'une technologie et du caractère innovant ou prometteur conféré à un médicament.

Le Programme d'accès spécial – médicament (PAS) permet, à la suite d'une demande d'un clinicien, de donner accès à un médicament non homologué au Canada à un patient souffrant d'une maladie grave ou mortelle et en situation d'impasse

thérapeutique (Santé Canada 2014a). Cette disposition doit être répétée pour chacun des patients pour lesquels un accès à un médicament donné est souhaité, et bien que le médecin traitant soit tenu de présenter un rapport sur l'utilisation du médicament, le PAS ne permet pas d'acquérir des données précises sur l'évolution des patients bénéficiant d'un même médicament. De ce fait, ce genre de programme s'applique difficilement dans un contexte de réponse d'urgence à des épidémies ou pandémies (Edwards 2013). Par ailleurs, il est important de noter que les fabricants ne sont pas tenus de vendre un médicament pour lequel un PAS aurait été accordé. C'est actuellement le cas pour le remdesivir, la compagnie Gilead ayant annoncé le 22 mars dernier qu'elle ne fournirait plus le médicament via le PAS, et qu'elle privilégierait plutôt l'accès au sein d'essais cliniques (Gilead 2020). Lorsqu'un traitement dont l'efficacité est inconnue est donné à des patients sévèrement atteints d'une nouvelle [affection](#) (comme c'est le cas pour la covid-19), il n'est pas possible de déterminer si les produits sont bénéfiques ou non s'il n'y a pas de groupe contrôle. Dans des circonstances d'usage pour des indications non reconnues, une hypothèse répandue est que si le patient est décédé, ce serait des suites de la maladie, alors que s'il a survécu, ce serait grâce au produit en question. Toutefois, ceci n'est pas un concept vérifié (Khalil 2020).

Le recours à des processus d'approbation accélérée des produits et des interventions est aussi proposé pour en favoriser l'accès en contexte d'épidémie ou de pandémie. Trois mécanismes permettent d'offrir un accès à des médicaments ou des technologies pour répondre à des besoins liés à des situations exceptionnelles. D'abord, les arrêtés d'urgence confèrent au ministre fédéral de la Santé le pouvoir de prendre des mesures immédiates pour contrer un risque important pour la santé, la sécurité ou l'environnement (Santé Canada, 2018a). Cette disposition a notamment été utilisée le 18 mars dernier, dans le but de favoriser l'approbation plus rapide et plus souple de l'importation et de la vente d'instruments médicaux requis dans le cadre de la réponse du Canada à la COVID-19, y compris des trousse d'analyse diagnostique (Santé Canada, 2020a). Par ailleurs, le règlement *Accès à des drogues – circonstances exceptionnelles* permet l'importation et la vente de médicaments non homologués au Canada, mais dont la vente est autorisée dans d'autres pays (les États-Unis, l'Union européenne ou la Suisse), afin de satisfaire un besoin urgent de santé publique. Cette démarche doit être initiée par un responsable de santé publique d'une province ou d'un territoire, celui-ci devant démontrer que la situation peut avoir des conséquences importantes sur la santé publique, que l'intervention immédiate est nécessaire afin de la protéger, et que la situation est inhabituelle ou inattendue. Le ministre fédéral de la Santé dispose alors d'un pouvoir discrétionnaire d'ajouter le médicament sur la *Liste de drogues* pour satisfaire un besoin urgent en matière de santé publique. Ainsi, le médicament deviendrait alors admissible à l'importation et à la vente dans la province ou le territoire ayant émis l'avis (ou dans l'ensemble du Canada si jugé pertinent) (Santé Canada, 2018b). Un médicament est sur cette liste pour une période d'un an (renouvelable dans le cas d'une nouvelle demande). La liste actuelle inclut notamment des médicaments utilisés dans le contexte de la crise des opioïdes et celle de la tuberculose (Santé Canada, 2020b). Le troisième processus réglementaire de ce regroupement permet l'autorisation de nouveaux médicaments pour lesquels des

circonstances extraordinaires, combinées à des enjeux logistiques et éthiques, rendent impossible la réalisation d'essais cliniques sur des participants humains pour soutenir l'homologation. Les demandes en vertu du *Règlement des drogues nouvelles pour usage exceptionnel* (DNUE) doivent être déposées par les fabricants de médicaments, et advenant la délivrance d'un avis de conformité, le fabricant est autorisé à vendre le produit de façon limitée aux administrations fédérales, provinciales, territoriales et municipales. Le promoteur du produit s'engage également à entreprendre des études cliniques destinées à vérifier l'efficacité du médicament dans les indications d'utilisation déterminées (Santé Canada, 2014b).

Considérant le dispositif MEURI, ces trois mécanismes canadiens pourraient être considérés comme des approbations nécessaires du recours à une intervention non prouvée par les autorités compétentes dans un contexte de réponse d'urgence. L'inexistence d'un traitement efficace et la disponibilité de données préliminaires suggérant un rapport avantages/risques favorable sont également des conditions du MEURI que les dispositions canadiennes reconnaissent. Toutefois, bien qu'un suivi clinique soit exigé par Santé Canada dans certains cas, il n'inclut pas d'obligation de publication ni de partage des connaissances avec la communauté scientifique, comme l'exige le MEURI. Le partage des connaissances avec la communauté scientifique constitue néanmoins un élément important dans le contexte de pandémie, notamment pour accélérer le processus d'approbation des produits et des interventions démontrant une efficacité ainsi que leur distribution (National Research Council, 2016).

La *Politique sur l'évaluation prioritaire des présentations de drogues* permet un délai de traitement par Santé Canada le plus court possible en vue de l'homologation de médicaments pour une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Pour ces médicaments, le promoteur doit présenter des preuves qu'aucun autre médicament n'est actuellement sur le marché canadien pour les mêmes visées, ou que le profil complet avantages / risques est amélioré de façon significative comparativement au médicament actuellement disponible (Santé Canada, 2012). Une évaluation prioritaire d'un médicament peut par ailleurs mener à la délivrance d'un avis de conformité avec conditions (AC-C), qui autorise la mise en marché dans un contexte où le promoteur accepte de réaliser des études supplémentaires pour confirmer l'avantage du produit. Cette disposition concerne les médicaments prometteurs présentant les mêmes caractéristiques que ceux éligibles à l'évaluation prioritaire, et les conditions émises par Santé Canada peuvent inclure une surveillance plus importante du médicament, une divulgation accrue à Santé Canada, ainsi qu'une exigence de fournir du matériel didactique, incluant la nature des conditions d'utilisation, aux professionnels de la santé et aux patients et des restrictions sur la publicité et l'étiquetage (Santé Canada, 2007).

Le gouvernement fédéral a également apporté, le 25 mars dernier, une modification à la Loi sur les brevets dans le cadre de la réponse d'urgence actuelle, afin « d'autoriser le gouvernement du Canada et toute personne précisée dans la demande à fabriquer,

à construire, à utiliser et à vendre une invention brevetée dans la mesure nécessaire pour répondre à l'urgence de santé publique indiquée dans la demande »³.

Prises de position organisationnelles

Le recours à des mécanismes d'approbation accélérée des produits ou interventions n'est pas sans risques. En effet, il est difficile d'établir les paramètres intermédiaires d'évaluation dans le cas d'infections respiratoires (Floyd and Psaty, 2014). Il faut donc être vigilant dans leur utilisation. De plus, la distribution large d'un produit n'ayant pas démontré son efficacité pour traiter la cause d'une épidémie ou une pandémie peut également dévier des ressources utiles pour les traitements concernant les indications reconnues, et pour la recherche clinique (Rid and Emmanuel, 2014); cette situation peut aller jusqu'à créer des problèmes d'approvisionnement et des pénuries. C'est pourquoi l'OMS a souligné que l'utilisation de produits ou d'interventions déjà homologués pour de nouvelles applications ne doit pas avoir d'effets négatifs sur le traitement clinique de personnes qui en ont besoin pour d'autres **affections** (OMS 2018).

Considérant que tous les médicaments s'accompagnent d'un niveau de risque, plusieurs organisations recommandent de limiter l'utilisation des traitements proposés pour la Covid-19 **à la conduite** d'essais cliniques **avant de les utiliser à des fins cliniques**, afin d'en déterminer l'efficacité et l'innocuité, ainsi que de développer des connaissances entourant la prise en charge de la maladie. C'est notamment la position qu'ont adopté le *Haut Conseil de la Santé publique* de France, le *Centre for Disease Control* de la Colombie-Britannique, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)* en Grande-Bretagne, la *Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe)* en Nouvelle-Zélande, ainsi que l'*Agence européenne des médicaments (EMA)* (BC Centre for Disease Control, 2020; European Medicines Agency, 2020; Haut Conseil de la Santé Publique, 2020; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2020). Les différents arguments avancés comprennent également la pertinence de développer des connaissances utiles pour de futures vagues de la pandémie, et le fait qu'une inconsistance dans l'utilisation de certains produits entraîne de la confusion au sein des cliniciens et du public (BC Centre for Disease Control, 2020; Haut Conseil de la Santé publique, 2020). Pour leur part, bien qu'elle préconise d'abord l'accès aux thérapies via les essais cliniques, la *Food and Drug Administration (FDA)* aux États-Unis peut également émettre des autorisations quant à l'utilisation de certains traitements à l'extérieur du cadre de la recherche. Plus spécifiquement, la FDA indique que l'accès à certains traitements précis se limite aux personnes hospitalisées pour lesquelles la participation à la recherche clinique n'est pas possible, en plus de limiter l'utilisation aux fournisseurs de soins de santé exerçant sous l'autorité directe de la santé publique⁴. Ainsi, les raisons données par la FDA pour

³ <https://www.parl.ca/DocumentViewer/fr/43-1/projet-loi/C-13/sanction-royal#ID1ETAA>

⁴ <https://www.fda.gov/media/136534/download>

justifier d'autoriser un tel accès dans le cadre d'une réponse d'urgence incluent : 1) l'importance des effets de la maladie sur la santé, 2) une évaluation favorable de la balance risques-bénéfices pour ces traitements et 3) l'absence de traitement efficace, à l'heure actuelle. Par ailleurs, l'EMA se dit préoccupée par la quantité de petites études entreprises et de programmes d'accès compassionnels dans le contexte de la pandémie en Europe, jugeant peu probable que les connaissances ainsi générées soient suffisantes pour soutenir des recommandations claires quant aux traitements (European Medicines Agency, 2020). De plus, la multiplication des études risque de faire en sorte que les personnes atteintes soient sursollicitées pour la recherche ou qu'il n'y ait pas suffisamment de candidats pour y participer.

DISCUSSION

L'accès à de nouveaux produits ou interventions ou la reconnaissance de nouvelles indications pour des produits homologués, sans s'appuyer sur la recherche clinique, comporte des risques potentiellement importants pour les personnes atteintes et les populations, même dans un contexte de réponse d'urgence épidémique ou pandémique. Ces risques sont de trois natures : cliniques, scientifiques et organisationnels.

Les risques cliniques comprennent d'abord les possibles effets négatifs importants des produits ou des interventions non prouvés pour une partie plus ou moins grande de la population, et dont l'ampleur ne peut être estimée avec exactitude. Une pénurie peut également être occasionnée par une demande accrue à certains médicaments homologués pour d'autres conditions de santé, amenant potentiellement des effets néfastes pour les personnes traitées pour des indications reconnues du produit. Les risques scientifiques incluent les différents biais méthodologiques ou temporels possibles, qui représentent une entrave à la validation des résultats obtenus dans un contexte d'accès généralisé ou de recherches cliniques subséquentes, ainsi que les risques liés à l'intégrité de ces résultats. De fait, l'accès généralisé à un produit peut poser un défi pour le recrutement de participants pour un essai clinique, puisque les patients souhaitant obtenir le traitement en question auront tendance à refuser l'assignation aléatoire à un groupe. Par ailleurs, un enjeu scientifique existe lorsque plusieurs études sont entreprises en parallèle dans un contexte d'urgence plutôt qu'une action d'envergure concertée, comme le souligne l'*Agence européenne des médicaments* (European Medicines Agency, 2020). Le *Comité international de bioéthique* (CIB) et la *Commission mondiale d'éthique des connaissances scientifiques et des technologies* de l'UNESCO (COMEST) rappellent à juste titre que « *l'urgence de trouver un traitement ne doit pas empêcher des pratiques de recherche responsables.* » (UNESCO 2020). En effet, le cadre réglementaire de la conduite responsable en recherche exige un traitement rigoureux, transparent et honnête des données et des résultats que le contexte de la distribution à large échelle peut rendre difficile (Politique sur la conduite responsable de la recherche des Fonds de recherche du Québec, 2014; Cadre de référence des trois organismes à la conduite responsable à la recherche, 2016). La recommandation d'un produit ou d'une intervention non

fondée sur des résultats de recherche robustes peut également entraîner des risques organisationnels, comme l'ont démontré les critiques du non-respect des normes éthiques lors de la recommandation du Tamiflu^{MC} par l'OMS dans le contexte de la pandémie de H1N1 en 2009 (Cohen and Carter, 2010; Cohen 2014).

Le CIB et la COMEST soulignent également « *que les politiques qui ne sont pas fondées sur des connaissances et des pratiques scientifiques solides sont contraires à l'éthique car elles vont à l'encontre des efforts déployés pour mettre en place une réponse commune à la pandémie* » (UNESCO 2020). Il apparaît donc que le fait de privilégier le déploiement d'essais cliniques pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de nouveaux produits ou de nouvelles interventions, ou la reconnaissance de nouvelles indications pour des produits homologués constitue la meilleure option même en temps d'épidémies ou de pandémies. Comme en témoigne le programme d'essais cliniques SOLIDARITY coordonné par l'OMS, la communauté scientifique mondiale est mobilisée pour contribuer à la recherche dans la pandémie de Covid-19. Les différents projets de recherche qui sont lancés au Québec démontrent que la communauté de recherche est intéressée à répondre au besoin en ce sens, à l'heure actuelle. Cette communauté de recherche peut également reposer sur un réseau de comité d'éthique de la recherche bien organisé dans les établissements de santé et de services sociaux et dans les autres établissements de recherche, permettant de favoriser une évaluation rapide et rigoureuse de la recherche clinique.

RÉFÉRENCES

- Alirol, E., Kuesel, A.C., Guraiib, M.M. de la Fuente-Núñez, V., Saxena, A., and Gomes, M.F. 2017. BMC Medical Ethics (2017) 18:43.
- BC Centre for Disease Control. Recommendation: Unproven Therapies for COVID-19 | March 24, 2020. 2020. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments> (consulté le 28 mars).
- Busta, E.R., Mancher, M., Cuff, P.A. Keith McAdam, and Keusch, G. Ebola Outbreak. 2017. *Integrating Clinical Research into Epidemic Response*. The Ebola Experience. *Chap 2 Conducting Clinical Research During an Epidemic*. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Board on Global Health; Committee on Clinical Trials During the 2014-2015, National Academies Press, Washington.
- Calain, P. 2016. The Ebola clinical trials: a precedent for research ethics in disasters. *J Med Ethics* 44:3–8.
- Cohen, D. 2014. Oseltamivir: another case of regulatory failure? *BMJ* 348:g2591.
- Cohen, D. and Carter, P. 2010. WHO and the pandemic flu "conspiracies". *BMJ* 340:c2912.
- Comité international de bioéthique de l'UNESCO et Commission mondiale d'éthique des connaissances scientifiques et des technologies de l'UNESCO. Déclaration sur le COVID-19 : considérations éthiques selon une perspective mondiale. 26 mars 2020.
- Conseil de recherches en sciences humaines, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Instituts de recherche en santé du Canada. 2018. Énoncé de politique des trois conseils. Éthique de la recherche avec des êtres humains. p.96.
- Conseil de recherches en sciences humaines, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Instituts de recherche en santé du Canada. 2016. Cadre de référence des trois organismes sur la conduite responsable à la recherche.
- Council for International Organizations of Medical Sciences. 2016. International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans. Geneva.
- Davey, R.T. Jr, Dodd, L., Proschan, M., Jahrling, P., Hensley, L., Higgs, E., and Lane, C.H. 2018. The Past Need Not Be Prologue: Recommendations for Testing and Positioning the Most-Promising Medical Countermeasures for the Next Outbreak of Ebola Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 218(S5):S690–7.
- Doe-Anderson, J., Baseler, B., Driscoll, P., Johnson, M., Lysander, J., McNay, L., Njoh, W.S., Smolskis, M., Wehrle, L., Zuckerman, J. for the PREVAIL I Study Group. 2016. Beating the odds: Successful establishment of a Phase II/III clinical research trial in resource-poor Liberia during the largest-ever Ebola outbreak. *Contemporary Clinical Trials Communications* 4: 68e73.

- European Medicines Agency. Call to pool research resources into large multi-centre, multi-arm clinical trials to generate sound evidence on COVID-19 treatments. 2020. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/call-pool-research-resources-large-multi-centre-multi-arm-clinical-trials-generate-sound-evidence> (consulté le 28 mars).
- Edwards, S.J. 2013. Ethics of Clinical Science in a public Health Emergency: Drug Discovery at the Bedside. *The American Journal of Bioethics*, 13(9): 3–14.
- Edwards, T., Semple, M.G., De Weggheleire, A., Claeys, Y., De Crop, M., Menten, J., Ravinetto, R., Temmerman, S., Lynen, L., Bah, E.I., Smith, P.G., and van Griensven, J. on behalf of the Ebola_Tx Consortium. 2016. Design and analysis considerations in the Ebola_Tx trial evaluating convalescent plasma in the treatment of Ebola virus disease in Guinea during the 2014–2015 outbreak. *Clinical Trials*, 13(1) 13–21.
- Floyd, J.S. and Psaty, B.M. 2014. The Potential Risks of Expedited Approval of Drugs for Acute Bacterial Infections. *JAMA Intern Med.* 174(9):1436-1437.
- Fonds de recherche du Québec. Politique sur la conduite responsable de la recherche. 2014.
- Gilead. Gilead Sciences Statement on Access to Remdesivir Outside of Clinical Trials. 2020. Disponible à : <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials> (consulté le 28 mars 2020).
- Haut Conseil de la Santé publique. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques. 2020. Disponible à : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785> (consulté le 28 mars).
- Jin, Y.-H., et al. 2020. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Medical Research*, 7(4).
- Khalil, A.C. 2020. Treating COVID-19- Off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*, 24 March.
- Kombe, F., Folayan, M.O., Ambe, J., Igonoh, A., Abayomi, A. on behalf of GET members. 2016. Taking the bull by the horns: Ethical considerations in the design and implementation of an Ebola virus therapy trial. *Soc Sci Med.* 148: 163–170.
- Kupferschmidt, K. and Cohen, J. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. *Science*, 22 March 2020; <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments#>
- Malvy, D., Sissoko, D., Camara, A-M. 2017. Intégrer la recherche clinique dans la réponse aux épidémies. *Les leçons de l'expérience d'Ebola. médecine/sciences* 33:891-7.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Chloroquine and Hydroxychloroquine not licensed for coronavirus (COVID-19) treatment. 2020. Disponible à :

<https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment> (consulté le 28 mars).

Mooney, T., Smout, E., Leigh, B., Greenwood, B., Enria, L., Ishola, D., Manno, D., Samai, M., Douoguih, M. and Watson-Jones, D. 2018. EBOVAC-Salone: Lessons learned from implementing an Ebola vaccine trial in an Ebola-affected country. *Clinical Trials* 15(5) 436–443

National Research Council 2016. The Neglected Dimension of Global Security: A Framework to Counter Infectious Disease Crises. Chap. 5. Accelerating Research and Development to Counter the Threat of Infectious Diseases. Washington, DC: The National Academies Press.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). 2018. Lignes directrices pour la gestion des questions éthiques lors des flambées de maladies infectieuses [Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks]. Genève.

Rezza, G. and Weaver, S.C. 2019. Chikungunya as a paradigm for emerging viral diseases: Evaluating disease impact and hurdles to vaccine development. *PLoS Negl Trop Dis* 13(1): e0006919.

Rid, A. and Emmanuel, E.J. 2014. Compassionate use of experimental drugs in the Ebola outbreak - Authors' reply. *Lancet* 384(9957):1844. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62236-4.

Santé Canada. Arrêté d'urgence concernant l'importation et la vente d'instruments médicaux destinés à être utilisés à l'égard de la COVID-19. 2020a. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/arrete-urgence-importation-vente-instruments-medicaux-covid-19.html> (consulté le 28 mars).


Santé Canada. Liste des drogues utilisées pour des besoins urgents en matière de santé publique. 2020b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-drogues-circonstances-exceptionnelles/liste-drogues-utilisees-urgents-matiere-sante-publique.html> (consulté le 28 mars).

Santé Canada. Assurer l'accès aux médicaments requis d'urgence. 2018a. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/medicaments-et-produits-sante/drogues-utilisees-urgents-matiere-sante-publique.html> (consulté le 28 mars).

Santé Canada. Question et Réponses - Accès à des drogues - circonstances exceptionnelles. 2018b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-drogues-circonstances-exceptionnelles/questions-reponses.html> (consulté le 28 mars).

- Santé Canada. Ligne directrice finale sur le Programme d'accès spécial (PAS) - médicaments. 2014a. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments/ligne-directrice-intention-industrie-praticiens-programme-acces-special-medicaments-sante-canada-2008.html> (consulté le 28 mars).
- Santé Canada. Ligne directrice - Exigences en matière de présentation et de renseignements relatives aux drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE). 2014b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/exigences-presentation-renseignements-drogues-exceptionnel-dnue.html> (consulté le 28 mars).
- Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Évaluation prioritaire des présentations de drogues. 2012. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/evaluation-prioritaire/intention-industrie-presentations-drogues.html> (consulté le 28 mars).
- Santé Canada. Avis de conformité avec conditions (AC-C) (Produits thérapeutiques). 2007. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuilles-information/avis-conformite-conditions-produits-therapeutiques.html> (consulté le 28 mars).
- Sissoko, D., Laouenan, C., Folkesson, E., M'Lebing, A-B., Beavogui, A.H., Baize, S., et al. 2016. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 13(3): e1001967.
- World Health Organization (WHO). Commission on a Global Health Risk Framework for the Future; National Academy of Medicine, Secretariat. 2016. *The Neglected Dimension of Global Security: A Framework to Counter Infectious Disease Crises. Chap. 5 Accelerating Research and Development to Counter the Threat of Infectious Diseases*. Washington (DC): [National Academies Press \(US\)](#); May 16.
- World Health Organization (WHO). 2020. COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum: towards a research roadmap. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Global_Research_Forum_FINAL_VERSION_for_web_14_feb_2020.pdf?ua=1

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

