

Une coalition mondiale pour accélérer (promouvoir) la recherche clinique sur le COVID-19 dans des environnements à ressources limitées

Il n'existe pas encore de vaccin contre les infections à coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) et aucun médicament dont l'efficacité clinique soit prouvée, même si plusieurs candidats pourraient être efficaces en prévention ou en traitement. Il est encourageant de constater que la réponse de la communauté des chercheurs à la pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) a été forte. Un examen des registres des essais cliniques, au 24 mars 2020, a identifié 536 essais cliniques pertinents déjà enregistrés.¹ Sur les 332 essais cliniques liés à COVID-19, 188 sont ouverts au recrutement et 146 essais le seront bientôt.^{1,2} Ces essais cliniques sont localisés dans les pays les plus touchés par le COVID-19 au cours des 2 derniers mois, notamment la Chine et la Corée du Sud, alors que les pays à revenu élevé d'Europe et d'Amérique du Nord préparent la plupart des prochains essais cliniques. Très peu d'essais sont prévus en Afrique, en Asie du Sud et du Sud-Est et en Amérique centrale et du Sud.

Le nombre de cas confirmés de COVID-19 déclarés dans des environnements à ressources limitées est encore relativement faible³, mais la disponibilité des tests diagnostiques y est également restreinte et le nombre de cas de COVID-19 semble devoir augmenter considérablement au cours des prochaines semaines. La capacité des systèmes de santé précaires à gérer une poussée de pneumonie sévère est limitée et la faible disponibilité d'équipements de protection individuelle appropriés pour le personnel de santé de première ligne signifie que ce personnel clé est susceptible d'être infecté massivement par le COVID-19. Une perturbation ou un arrêt complet de ces systèmes de soins de santé entraînerait une mortalité directe et indirecte élevée, car les soins de toutes les maladies seraient affectés.

Les essais cliniques concernant le COVID-19 doivent être suffisamment robustes pour apporter des preuves. Ils doivent être grands et bien conçus. La priorité devrait être accordée aux interventions qui reflètent les besoins spécifiques des pays et sont facilement applicables. Pour les milieux pauvres en ressources, cela signifie que les interventions doivent être abordables et disponibles, et adaptables aux systèmes de santé et aux populations qu'ils desservent. Les effets délétères du COVID-19 sur la santé et le bien-être risquent d'être considérables dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire. Les essais cliniques et les évaluations d'interventions abordables et réalisables de tous types – comportementales, organisationnelles, médicales et de soutien – sont une priorité.⁴

Le 18 mars 2020, le Directeur général de l'OMS a annoncé le lancement de l'essai SOLIDARITY, une étude internationale sur les traitements potentiels du COVID-19 qui devrait être menée en Asie, en Afrique du Sud, en Europe et dans les Amériques⁵. L'OMS a un rôle de coordination dans l'établissement des priorités de recherche sur le COVID-19, l'organisation des essais cliniques et l'harmonisation des efforts. Le schéma directeur de recherche et de développement COVID-19 de l'OMS⁶ et le groupe consultatif scientifique sur le schéma directeur de R&D fourniront des orientations et assureront la coordination et le partage des informations nécessaires. L'OMS jouera également un rôle central dans l'évaluation critique des preuves apportées par les essais cliniques et dans l'élaboration des recommandations. Pourtant, malgré ces efforts internationaux, il subsiste d'importants obstacles organisationnels et réglementaires à une mise en œuvre rapide de la recherche. Un solide engagement politique, une collaboration efficace, une expertise et des ressources adéquates, et des conseils avisés seront nécessaires pour surmonter ces obstacles.

La gestion du COVID-19 exercera des pressions considérables sur les systèmes de santé. Le COVID-19 entraîne une pneumonie grave et la mort chez environ 4 à 5% des patients admis à l'hôpital dans des établissements de soins de santé bien équipés.^{3,7} Des données sont nécessaires sur la prévention avant ou après exposition et la prise en charge des patients. Plusieurs pays recommandent déjà la chimioprévention ou des traitements pour lesquels il

n'existe aucune preuve convaincante de leur bénéfique, et interdisent l'exportation de ces médicaments, compromettant ainsi les essais cliniques nécessaires pour que l'on puisse en démontrer l'efficacité. Il est possible qu'aucune des interventions thérapeutiques actuellement testées ou recommandées ne se révèle bénéfique. De grands essais cliniques bien menés sont nécessaires de toute urgence pour définir les recommandations pour la prévention et le traitement. Ces essais cliniques ne doivent pas perturber les services de santé déjà surchargés et, avec des interdictions de voyager dans de nombreux endroits, ils doivent être conçus pour permettre leur ouverture et leur monitoring à distance. Il y a encore beaucoup de choses à améliorer dans le traitement symptomatique et l'organisation des soins dans les pays à revenu faible ou modéré qui pourraient réduire la morbidité et la mortalité directes et indirectes du COVID-19. Des recherches sont nécessaires dès à présent pour guider les choix de plus en plus difficiles auxquels seront confrontés les systèmes de santé à ressources limitées. Pourtant, des défis supplémentaires liés à l'éthique, à la réglementation, à la fabrication, au financement et à la réalisation des essais cliniques, à la science ouverte et la diffusion des données, ainsi qu'à un accès équitable et abordable, devront être surmontés pour que ces études soient réussies.

L'épidémie de maladie à virus Ebola en 2013-2016 en Afrique de l'Ouest a montré les défis éthiques de la recherche dans le contexte d'une urgence de santé publique de portée internationale. Les leçons apprises – par exemple, les insuffisances dans l'engagement communautaire, de l'accès aux soins de santé de base et de la protection des travailleurs de première ligne – devront être appliquées à la pandémie de COVID-19. Dans de nombreux pays, les comités d'éthique et les comités de surveillance ne sont pas préparés aux demandes qui nécessitent un examen rapide.^{8,9}

Une autorisation réglementaire, y compris l'importation des produits, est requise pour de nombreux essais de médicaments et de vaccins et, comme pour l'évaluation éthique, cela peut être très lent. Des voies de clairance accélérées pour les études COVID-19, telles que celles récemment mises en place par l'OMS, l'Agence européenne des médicaments, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency britannique et la US Food and Drug Administration des USA, sont nécessaires dans tous les pays où des essais auront lieu.

En termes de fabrication, la préparation de médicaments et de vaccins pour les essais cliniques pourrait nécessiter de nouvelles doses ou présentations, et des placebos. De nombreux pays à revenu limité ou modéré n'auront pas facilement accès aux laboratoires pharmaceutiques utilisant de bonnes pratiques de fabrication, et ceux qui y ont accès peuvent avoir besoin d'une assistance pour garantir l'assurance qualité et obtenir les approbations réglementaires. Cela s'applique également à la validation du diagnostic.

Il existe un conflit entre les exigences maximales recommandées et celles minimales de base pour mener un bon essai clinique. Dans les pays à revenu limité ou modéré, l'infrastructure requise pour réaliser les essais cliniques – par exemple, la préparation des produits, du matériel, des protocoles, des formulaires d'observation clinique, des bases de données, de l'analyse statistique, de la surveillance et des rapports – est rarement disponible. L'équipement des laboratoires de diagnostic et d'identification microbiologique est souvent insuffisant dans ces environnements¹⁰ et pourrait rapidement devenir indisponible à cause de la pandémie de COVID-19. Les outils essentiels pour les essais cliniques ne sont pas disponibles dans de nombreuses régions, avec un approvisionnement difficile en équipements de protection individuelle destinés à protéger le personnel et en écouvillons de prélèvements nasaux et pharyngés pour l'identification des virus. Certains pays interdisent l'exportation d'échantillons de laboratoire.

Une grande partie de la recherche publique et privée est financée par les gouvernements et les organismes de bienfaisance. Ces accords de financement doivent exiger une collaboration ouverte et un partage des données tout en protégeant les droits des participants et des patients.¹¹ Les principes de la science ouverte et du partage des données doivent être appliqués à toutes les étapes de la recherche sur le COVID-19 pour en accélérer l'exécution. Cela inclut les

recherches entreprises par le secteur privé. Les principes directeurs FAIR pour les données – destinés à permettre qu’elles soient *Faciles à trouver, Accessibles, Interopérables et Réutilisables* – devraient être mis en œuvre et des mécanismes devraient être mis en place pour permettre une utilisation et une réutilisation équitables des données.¹² Les données devront être partagées avec l’OMS pour l’examen et l’élaboration de politiques conformément au rôle normatif de l’OMS.

S’il s’avère que les interventions sont efficaces, des engagements spécifiques devraient être pris pour garantir qu’elles soient disponibles dès que possible. Des engagements et des dispositions devraient être pris pour que leur accès soit équitable et abordable.

Pour relever ces défis et accélérer la recherche nécessaire dans des environnements à ressources limitées, nous proposons une coalition internationale de recherche qui rassemble l’expertise multinationale et multidisciplinaire, et les capacités à réaliser des essais cliniques. La coalition travaillera en synergie avec des initiatives existantes, telles que le COVID-19 Therapeutics Accelerator, la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations et le SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline. Notre objectif est d’utiliser les capacités de recherche existantes pour soutenir, promouvoir et accélérer les essais multicentriques d’innocuité, d’efficacité et d’efficience des interventions contre le COVID-19 dans des environnements à ressources limitées. Concernant la thérapeutique, la recherche dans de tels contextes devrait se concentrer principalement sur l’évaluation de traitements abordables et la réutilisation de médicaments – c’est-à-dire, ceux déjà développés et approuvés pour d’autres indications – et les traitements symptomatiques simples à mettre en œuvre. Le cas échéant, des essais de nouveaux tests diagnostiques, de vaccins et d’autres stratégies potentiellement bénéfiques seront ajoutés aux recherches.

Notre objectif n’est pas de contrôler les programmes de recherche mais de les faciliter. Avec les partenaires, nous avons quatre objectifs. Premièrement, nous visons à faciliter (encourager) le développement d’examen rapides et l’évaluation conjointe des protocoles par les comités d’éthique et les agences nationales de réglementation, comme cela a été fait pour les essais cliniques de vaccin contre Ebola. Deuxièmement, nous visons à faciliter (favoriser) les approbations d’importation des médicaments et du matériel d’étude par le biais de mécanismes agréés rapides et coordonnés. Troisièmement, nous visons à assurer une collecte standardisée et simple des données clés, suffisante pour une analyse robuste de l’efficacité et de la sécurité des interventions testées. Quatrièmement, nous visons à fournir un cadre de gouvernance pour partager les résultats avant la publication.

Nous proposons de promouvoir la recherche sur le COVID-19 dans les pays à revenu faible ou modéré en identifiant et en soutenant les chercheurs locaux établis, les fabricants locaux et les sites d’essais cliniques (en appuyant les chercheurs expérimentés, les fabricants et les sites d’essais cliniques établis localement). Nous rendrons disponible la capacité de financement des essais cliniques et les plateformes de recherche clinique existantes. Cette approche garantira le recueil, la gestion, la sécurité et la capacité d’analyse optimales des données, et soutiendra des protocoles adaptatifs, si cela est nécessaire et faisable. La plateforme assurera une gouvernance indépendante des données et un mécanisme de partage contrôlé et rapide de celles-ci. Enfin, nous stimulerons la mise en place et le fonctionnement de comités de surveillance des données et de la sécurité.

Nous sommes des scientifiques, des médecins, des bailleurs de fonds et des décideurs politiques réunis au sein d’une coalition internationale, la COVID-19 Clinical Research Coalition (Coalition pour la recherche clinique sur le COVID-19), pour soutenir les efforts de l’OMS dans la lutte contre la pandémie de COVID-19. Nous engageons notre expérience, notre expertise et nos capacités d’essais cliniques pour accélérer la recherche sur le COVID-19 dans des environnements à ressources limitées. Nous sollicitons la collaboration avec des organisations prêtes à contribuer à la capacité existante et leur proposons de nous rejoindre sur

le site Web de la COVID-19 Clinical Research Coalition (Coalition pour la recherche clinique sur le COVID-19).

MEB et PH sont les principaux chercheurs ou co-chercheurs de plusieurs programmes de développement de vaccins, y compris pour le SRAS, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient et le COVID-19 et ont des subventions des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis pour la recherche en vue du développement d'un vaccin contre le COVID-19. PC reçoit des subventions de Merck et ViiV Healthcare. SC a un brevet PCT / IB2011 / 055209 avec des redevances payées à Nearmedic Plus pour un candidat de médicament contre la tuberculose. JF est directeur du Wellcome Trust. AG mentionne un soutien non financier de l'Université de Nairobi. DR signale des subventions de la Fondation Bill & Melinda Gates, du Wellcome Trust, des gouvernements d'Australie, d'Irlande, d'Allemagne, de Monaco, des Pays-Bas, de la Suisse, de la Corée, du Royaume-Uni, des États-Unis, du GHIT Japon, d'EDCTP, d'UNITAID et de l'OMS. MT reçoit des honoraires personnels comme membre du conseil d'administration de la Fondation Botnar (sans but lucratif), membre du conseil consultatif scientifique de l'Institut Novartis pour les maladies tropicales, membre du conseil d'administration de la Fondation Gebert-Rüf (sans but lucratif), président du conseil d'administration de la Fondation R Geigy (sans but lucratif), adhérent au conseil d'administration de l'hôpital universitaire de Bâle, Suisse (hôpital public), et membre du Sénat universitaire de l'Université de Neuchâtel (établissement public). Nous ne déclarons aucun autre intérêt concurrent.

COVID-19 Clinical Research Coalition*

nick.white@covid19crc.org

*The members of the COVID-19 Clinical Research Coalition and their affiliations are listed in the appendix.

1. Maguire BJ, Guérin PJ. A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome Open Res* 2020; published online April 2. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15821.1>.
2. Infectious Diseases Data Observatory (IDDO), University of Oxford, UK. Living systematic review COVID-19. Coronavirus disease 2019 registered clinical trials. 2020. <https://www.iddo.org/research-themes/covid-19/livesystematic-clinical-trial-review> (accessed March 31, 2020).
3. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report—71. March 31, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_6 (accessed April 1, 2020).
4. Wellcome. Wellcome pledges up to \$50 million to new initiative to speed development of COVID-19 treatments. March 9, 2020. <https://wellcome.ac.uk/news/wellcome-pledges-50-million-new-initiative-speeddevelopment-covid-19-treatments> (accessed March 31, 2020).
5. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. March 18, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020> (accessed March 31, 2020).
6. WHO. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus. Geneva: World Health Organization, 2020. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf?ua=1 (accessed March 31, 2020).
7. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020; published online March 12. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X).
8. Nuffield Council on Bioethics. Research in global health emergencies: ethical issues. Jan 28, 2020. https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/RGHE_full_report1.pdf (accessed March 31, 2020).
9. Nuffield Council on Bioethics. Ethical considerations in responding to the COVID-19 pandemic. March 17, 2020. <https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Ethical-considerations-in-responding-to-the-COVID-19-pandemic.pdf> (accessed March 31, 2020).
10. Wilson ML, Fleming KA, Kuti MA, Looi LM, Lago N, Ru K. Access to pathology and laboratory medicine services: a crucial gap. *Lancet* 2018; **391**: 1927–38.
11. Nature. COVID-19: what science advisers must do now. *Nature* 2020; **579**: 319-20.
12. Wilkinson M, Dumontier M, Aalbersberg I, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 2016; **3**: 160018