



Pour soutenir la lutte contre le COVID-19, une meilleure harmonisation des réglementations relatives aux essais cliniques s'impose

4 août 2020

Ce document de synthèse porte sur les obstacles rencontrés dans la mise en place d'essais cliniques internationaux, lesquels sont essentiels dans la lutte contre la pandémie de COVID-19. Il fournit des informations sur les adaptations qu'il conviendrait d'apporter aux exigences réglementaires pour accélérer les processus et souligne la nécessité d'harmoniser davantage les réglementations entre les différentes autorités de régulation nationales. À cette fin, la présente note s'appuie sur la Recommandation de l'OCDE relative à la gouvernance des essais cliniques publiée en 2012 et explique en quoi sa mise en œuvre pourrait sensiblement faciliter et rationaliser l'enregistrement et la conduite des essais cliniques internationaux.



Messages clés

- Urgente, la recherche de traitements sûrs et efficaces contre le COVID-19 requiert une coopération internationale dans le cadre des essais cliniques visant à tester et à comparer les thérapies nouvelles et existantes.
- Si de nombreuses autorités réglementaires nationales ont mis en place des procédures d'autorisation simplifiées et accélérées, le manque d'harmonisation entre les différents cadres juridiques nationaux ralentit la mise en œuvre des essais cliniques à l'échelle internationale.
- Afin d'accélérer l'évaluation des traitements contre le COVID-19 sans sacrifier sa rigueur, les gouvernements et les autorités réglementaires sont invités à partager les informations au niveau mondial et à coordonner leurs processus d'autorisation des essais cliniques concernant le virus.
- L'adoption de catégories de risques harmonisées – comme le prévoit la [Recommandation de l'OCDE sur la gouvernance des essais cliniques](#) – constitue une étape cruciale pour l'harmonisation des réglementations relatives aux essais cliniques entre les pays et l'accélération d'une évaluation rigoureuse des traitements potentiels contre le COVID-19.

Adapter les processus réglementaires relatifs aux essais cliniques pour répondre à la pandémie de COVID-19

Depuis la flambée de maladie à coronavirus (COVID-19) dans le monde au début de l'année 2020, de nombreux organismes de recherche, soutenus par des bailleurs de fonds publics et privés, ont pris des mesures afin d'accélérer la recherche et le développement de vaccins et de traitements. Ainsi, un grand nombre d'études précliniques et d'essais cliniques ont été initiés, et plusieurs centaines d'essais cliniques portant sur le COVID-19 ont été enregistrés. La plupart d'entre eux portent sur des médicaments candidats, tandis que d'autres visent différents vaccins potentiels. Des informations sur ces essais cliniques sont disponibles sur le [site web de l'Organisation mondiale de la santé](#) (OMS) ainsi que dans le document de synthèse de l'OCDE « [Treatments and a vaccine for COVID-19: the need for co-ordinating policies on R&D, manufacturing and access](#) ».

Devant l'ampleur et l'urgence de la demande de nouvelles thérapies, la plupart des autorités réglementaires nationales et régionales ont mis en place des procédures accélérées d'autorisation des essais cliniques, qu'elles appliquent aussi bien aux demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'aux demandes d'extension d'autorisations déjà accordées à certains médicaments qui pourraient être adaptés pour traiter le COVID-19 (voir les [informations sur l'évolution de la réglementation](#)).

Cette adaptation des exigences et processus réglementaires se traduit notamment par :

- un assouplissement des exigences en matière d'évaluation des risques pour l'essai concerné
- une tolérance vis-à-vis d'éventuels écarts par rapport au protocole standard¹
- la possibilité de confier une partie de l'essai à des chercheurs délégués et à des sites locaux
- la dématérialisation de la documentation papier

¹ Les protocoles d'essai décrivent les objectifs, la conception, la méthodologie, les considérations statistiques et les aspects relatifs à l'organisation des essais cliniques. Ces protocoles doivent répondre à des normes conformes aux principes des bonnes pratiques cliniques pour être approuvés par les comités d'éthique ou autorités institutionnelles locaux.



- un assouplissement des procédures de délivrance des médicaments aux patients²
- des procédures plus souples et proportionnées de contrôle et de suivi de l'essai (par le biais de mécanismes à distance)
- une conduite plus souple des examens éthiques (sans pour autant déroger aux règles relatives à la sécurité des patients).

Par ailleurs, certaines initiatives internationales ont vu le jour pour faciliter les échanges entre les autorités réglementaires au sujet de l'adaptation des exigences applicables à l'enregistrement des essais cliniques. Le groupe de gestion des documents et des archives de la [Drug Information Association \(DIA\)](#) a mené, dans le cadre du projet Trial Master File Reference Model ([TMF Reference Model](#)), un [examen très instructif des orientations des autorités nationales de santé](#) sur le COVID-19 : si des efforts ont été consentis pour faciliter une approche commune et promouvoir les bonnes pratiques, la multiplicité des règles instaurées par les différentes autorités régionales et nationales continue de retarder la mise en œuvre d'études importantes.

La conduite d'essais cliniques internationaux sur le COVID-19 se heurte à des difficultés

Beaucoup des essais cliniques sur des traitements et vaccins contre le COVID-19 sont lancés à l'échelle nationale et menés dans un pays unique, les organismes de recherche concernés n'ayant à suivre les procédures réglementaires (souvent accélérées et simplifiées) que d'une seule autorité nationale. Le monde médical a pourtant indiqué très tôt que nombre de ces initiatives nationales, à la portée souvent limitée, n'assuraient pas la robustesse requise pour valider les traitements à l'essai.

Aussi plusieurs essais internationaux ont-ils été initiés en vue de recruter un nombre suffisant de patients dans les hôpitaux de divers pays, afin de tester un éventail de traitements et de posologies et d'obtenir des données statistiques suffisamment solides pour éclairer les autorités de réglementation et de santé concernées.

Conduit par l'OMS, [Solidarity](#) est probablement l'essai clinique le plus vaste jamais mené à l'échelle internationale. Son objectif est de comparer quatre options thérapeutiques pour évaluer leur efficacité relative chez des patients atteints du COVID-19, eu égard à des traitements de référence. En recrutant des patients dans plusieurs pays, Solidarity vise à déterminer rapidement si l'un de ces médicaments ralentit la progression de la maladie et/ou améliore les chances de survie. D'autres médicaments pourront être ajoutés pendant le déroulement de l'essai si de nouvelles données mettent en évidence leur efficacité potentielle.

L'essai Solidarity n'a pas été conçu sur le modèle traditionnel des essais cliniques uniques en double-aveugle puisqu'il s'appuie sur des procédures simplifiées permettant à tout hôpital intéressé d'y participer, moyennant très peu de formalités administratives. En l'occurrence, on compte sur le grand nombre des patients recrutés pour recueillir des données statistiquement crédibles, même si tous les essais ne font pas l'objet d'une gestion et de mesures de contrôle centralisées, ce qui permet certains écarts de protocoles entre les hôpitaux participants. En dépit de cette flexibilité, le projet a pris du retard en raison des divergences de vue des diverses autorités nationales sur le protocole et la planification. Les organisateurs ont indiqué qu'une approche réglementaire plus efficace et harmonisée au niveau international aurait grandement facilité son déroulement.

Parallèlement, un essai clinique de grande ampleur appelé [Discovery](#) et portant sur plusieurs traitements antiviraux a été lancé en France par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) dans le cadre du consortium européen REACTing. Conçu pour compléter l'initiative Solidarity, il devait réunir plusieurs milliers de participants en France, en Autriche, en Belgique, en Allemagne, au Luxembourg,

² Cette souplesse permet d'avoir recours à des traitements disponibles sur le marché lorsqu'un individu ne peut recevoir le médicament à l'étude sur le site de l'essai clinique mais que celui-ci est autorisé pour d'autres indications.



aux Pays-Bas, en Espagne, en Suède et au Royaume-Uni. Toutefois, il se heurte actuellement à d'importantes difficultés, ne parvenant pas à recruter le nombre de patients initialement prévu. Les obstacles rencontrés proviennent, entre autres, de disparités entre les exigences réglementaires des différents pays et du refus de certaines autorités nationales de prendre en charge le coût du traitement pour chaque patient. Par conséquent, l'essai, qui, à la mi-mai, était toujours principalement cantonné à la France, [n'a pas donné les résultats escomptés](#).

Dans le cadre de l'épidémie de COVID-19, l'amélioration de l'harmonisation des processus réglementaires relatifs aux essais cliniques est essentielle

Ces exemples montrent que malgré les efforts des autorités réglementaires pour simplifier les procédures nationales relatives aux essais cliniques, il est urgent de [mieux harmoniser les exigences et processus réglementaires](#) à l'échelle internationale.

Outre les difficultés engendrées par la complexité de la réglementation nationale existante, les chercheurs chargés des essais cliniques doivent répondre à des exigences administratives qui ne sont pas toujours adaptées à la nature de leurs études. La plupart des réglementations actuelles ont été élaborées pour des essais dont l'objectif est de mettre au point de nouveaux médicaments. En raison du caractère nouveau du médicament testé ou du processus mis en œuvre, ces essais présentent un risque inconnu pour les patients y participant et nécessitent par conséquent des procédures de contrôle strictes. Toutefois, ces dernières sont souvent moins adaptées aux essais faisant intervenir des produits déjà commercialisés, lesquels présentent un intérêt économique moindre et sont souvent financés sur fonds publics et dirigés par des chercheurs universitaires.

Les difficultés auxquelles se heurtent les essais cliniques internationaux ne sont pas nouveaux et l'amélioration de l'harmonisation des réglementations nationales fait l'objet d'une demande croissante tant de la part des chercheurs universitaires que des industriels. Aussi l'OCDE a-t-elle publié en 2012 la [Recommandation du Conseil sur la gouvernance des essais cliniques](#), avec en ligne de mire un nouveau cadre réglementaire harmonisé (encadré 1).

Cette recommandation vise à améliorer la cohérence entre les réglementations nationales et leurs interprétations et à rationaliser les procédures de contrôle et de gestion des essais cliniques en introduisant une approche réglementaire proportionnée tout en renforçant la protection des participants aux essais cliniques.

La crise du COVID-19 ne fait que souligner la nécessité d'une harmonisation de ces procédures. En temps normal, l'industrie pharmaceutique, qui conduit la majorité des essais cliniques sur les nouveaux médicaments, fait souvent appel à des entreprises spécialisées (organisations de recherche clinique) ayant une bonne maîtrise des réglementations nationales de multiples pays. Les essais internationaux peuvent demander plus de temps que les essais nationaux, mais lorsqu'ils sont nécessaires, les entreprises en question possèdent l'expérience et les ressources indispensables.

Dans les situations d'urgence, en revanche, la multiplicité des réglementations nationales pose un réel problème, qui plus est pour les organismes publics de recherche qui ne disposent pas des ressources nécessaires pour déposer plusieurs demandes et satisfaire aux différentes exigences, alors qu'ils se trouvent en première ligne pour la découverte et l'expérimentation de traitements efficaces. En effet, en cas de nouvelle maladie infectieuse, il convient en premier lieu de tester et de comparer les médicaments et traitements existants (voir « [Repurposing existing drugs for COVID-19 offers a more rapid alternative to a vaccine](#) »). Or, ces essais sont généralement menés par des organismes publics de recherche, tandis que l'industrie pharmaceutique se concentre quant à elle sur la mise au point de traitements nouveaux, susceptibles de présenter une plus grande rentabilité financière.

La Recommandation de l'OCDE s'avère donc particulièrement pertinente dans le cadre de la pandémie actuelle, puisqu'elle plaide en faveur de l'adoption d'une approche normalisée fondée sur les risques qui

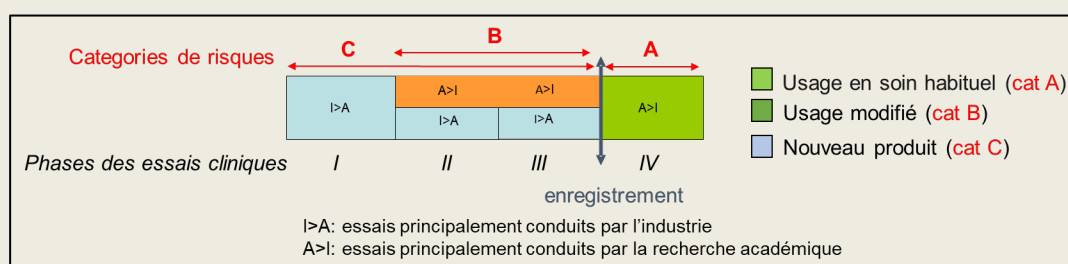


simplifierait les réglementations relatives aux essais cliniques applicables aux médicaments et traitements existants, et concourrait à harmoniser les exigences réglementaires.

Les gouvernements et les principales autorités réglementaires sont donc invités à saisir cette occasion sans précédent pour faire progresser de manière significative l'harmonisation de ces réglementations au niveau international. Pour ce faire, ils pourront collaborer avec le [Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain \(CIH\)](#), à l'origine d'un certain nombre de lignes directrices sur l'harmonisation des aspects techniques de l'enregistrement des produits pharmaceutiques et à même de faciliter les discussions relatives à la normalisation des réglementations sur la base des enseignements tirés de la crise du COVID-19. D'autres réseaux internationaux, tels que l'[Initiative de recherche en santé mondiale](#), dont les membres représentent les intérêts des organismes publics de recherche médicale, pourraient également apporter une contribution précieuse à ces travaux.

Encadré 1. Recommandation de l'OCDE sur la gouvernance des essais cliniques

- Adoptée en 2012, la [Recommandation de l'OCDE sur la gouvernance des essais cliniques](#) définit un cadre destiné à améliorer le contrôle des essais cliniques. Cet instrument d'action vise à faciliter la coopération internationale dans le domaine des essais cliniques sur les médicaments, en particulier dans le cas des essais réalisés à l'initiative d'institutions universitaires.
- Les pays adhérent à cette Recommandation sont invités à mettre en œuvre, pour les essais cliniques, une méthodologie de contrôle et de gestion fondée sur les risques qui réponde à une série de principes d'évaluation des risques. Ces principes combinent (A) une approche stratifiée qui est fondée généralement sur le statut d'autorisation de mise sur le marché des médicaments et qui peut être appliquée à des fins législatives et réglementaires de façon homogène dans les différents pays, avec (B) une approche spécifique à l'essai clinique, qui prend en compte d'autres facteurs comme des procédures de diagnostic supplémentaires, les populations concernées par l'essai clinique, ou le consentement éclairé des patients.
- Les adhérents devraient inscrire dans leur cadre législatif ou réglementaire une définition des catégories de risque liées aux essais cliniques en utilisant les trois catégories suivantes qui s'appuient sur le statut des médicaments au regard de leur autorisation de mise sur le marché pour déterminer le niveau et l'incertitude du risque :



Pour aller plus loin

OCDE (2020), « [Treatments and a vaccine for COVID-19: the need for coordinating policies on R&D and access](#) », OCDE, Paris.

OCDE (2020), « [Why open science is critical to combatting COVID-19](#) », OCDE, Paris.

POUR SOUTENIR LA LUTTE CONTRE LE COVID-19, UNE MEILLEURE HARMONISATION DES RÉGLEMENTATIONS RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES S'IMPOSE © OCDE 2020



OCDE (2020), « [No policy maker is an island: the international regulatory co-operation response to the COVID-19 crisis](#) », OCDE, Paris.

OCDE (2018), *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*, Études de l'OCDE sur les politiques de santé, Éditions OCDE, Paris, <https://dx.doi.org/10.1787/9789264307391-en>.

OCDE (2013), « OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials and explanatory memorandum », OCDE, Paris, <http://www.oecd.org/sti/inno/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>.

OCDE (2012), « Recommandation du Conseil concernant la politique et la gouvernance réglementaires », OCDE, Paris, <https://www.oecd.org/fr/gov/politique-reglementaire/Recommendation%20with%20cover%20FR.pdf>.

OCDE (2011), « Facilitating International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials », OCDE, Paris, <https://www.oecd.org/sti/inno/49344626.pdf>.

Ce document est publié sous la responsabilité du Secrétaire général de l'OCDE. Les opinions et les arguments exprimés ici ne reflètent pas nécessairement les vues officielles des pays membres de l'OCDE.

Ce document ainsi que les cartes qu'il peut comprendre sont sans préjudice du statut de tout territoire, de la souveraineté s'exerçant sur ce dernier, du tracé des frontières et limites internationales, et du nom de tout territoire, ville ou région.

L'utilisation de ce contenu, qu'il soit numérique ou imprimé, est régie par les conditions d'utilisation suivantes : <http://www.oecd.org/fr/conditionsdutilisation>.

www.oecd.org/sti – sti.contact@oecd.org –  [@OECDInnovation](https://twitter.com/OECDInnovation) – <http://oe.cd/stinews>

