

CHUBB®

Les Sciences de la Vie à l'ère de la pandémie

Partie 1 : Risques émergents
dans le cadre d'essais
cliniques sur la Covid-19

Kennedys

Mitwirkende

Alex Forrest
Head of Life Sciences - Overseas General, Chubb



Renate Pochert
Senior Risk Engineer, Chubb



Karishma Paroha
Senior Associate, Kennedys

Risques émergents dans le cadre d'essais cliniques sur la Covid-19

Alors que la communauté scientifique s'efforce de faire face à la Covid-19, on observe une certaine dérive des pratiques dans les essais cliniques. Chubb et Kennedys évaluent les risques émergents qui en résultent et la façon dont ils peuvent être atténués

Après que les autorités chinoises ont communiqué le génome de la Covid-19 à la communauté internationale en janvier 2020, il n'a fallu que six semaines pour soumettre le premier candidat-vaccin à des essais cliniques sur l'homme. Au 31 juillet, 26 candidats-vaccins subissaient une évaluation clinique et 139 se trouvaient au stade préclinique, selon [l'Organisation mondiale de la Santé](#) (OMS). Le rythme auquel ces candidats ont été préparés montre l'évolution de notre connaissance de la maladie et la rapidité avec laquelle la science peut progresser. Parallèlement à cette approche préventive, les nombreux traitements potentiels à l'étude sont une source d'espoir. Au 5 août, 2 906 essais étaient en cours à l'échelle mondiale, en vue de tenter d'endiguer la progression de la Covid-19

à différents stades de son parcours biochimique dans le corps humain, en ciblant le virus avant qu'il pénètre dans les cellules, en l'empêchant de se répliquer au sein des cellules ou en réduisant son impact sur les organes, par exemple. Différentes approches thérapeutiques sont en cours d'expérimentation, des antiviraux aux stéroïdes en passant par les transfusions de plasma sanguin.

Cependant, étant donné que les communautés scientifiques et médicales se lancent à corps perdu contre la Covid-19, et que les organismes de réglementation permettent une souplesse accrue autour des essais cliniques, des compromis sont consentis entre pratique exemplaire et pragmatisme, créant ainsi un environnement de risques en constante évolution.

Une approche qui divise

De nombreux traitements potentiels ne sont pas des composés totalement nouveaux qui doivent suivre un processus de recherche lent et méthodique, pouvant prendre jusqu'à dix ans. Pour la plupart, il s'agit de produits existants ou de nouveaux traitements qui étaient déjà étudiés pour traiter d'autres pathogènes ou maladies.

« On tente de résoudre le problème avec un peu de tout, des médicaments contre le diabète aux antifongiques », déclare Alex Forrest, Responsable du département Sciences de la vie - division Overseas General, chez Chubb, expliquant qu'il y a moins de contrôle que d'habitude autour de la sélection des cibles des essais cliniques sur la Covid-19. « D'ordinaire, on suivrait un processus de réflexion plus graduel en analysant quel est le principal objectif - l'élément le plus susceptible de faire la différence - de manière à ne plus envisager que quelques options au moment de passer aux essais cliniques. En revanche, nous avons observé chez Chubb jusqu'à 200 essais impliquant environ 40 molécules différentes, ce qui est vraiment inédit. »

2 906 essais

ciblant la Covid-19 étaient menés
dans le monde début août



Un grand nombre d'entre eux
impliquait des produits qui
avaient déjà été développés
pour traiter d'autres pathologies



► Des essais au traitement

En cas de pandémie, les frontières entre le cadre clinique normal et le cadre de recherche risquent également de fusionner et de se chevaucher. C'est rarement le cas dans la pratique courante des essais cliniques, où les démarcations entre les essais, l'usage compassionnel et la pratique clinique autorisée sont clairement définis.

« Les essais cliniques doivent s'en tenir à leur objectif premier, à savoir la recherche et la découverte, en validant une hypothèse. Il serait malavisé de commencer à administrer des médicaments à des sujets de recherche qui pourraient autrement être exclus. En outre, nous craignons que la portée des essais soit étendue bien au-delà de ce qui serait nécessaire pour cette recherche », précise Forrest.

Modification des critères de jugement

Une autre tendance qui ressort des essais cliniques durant la pandémie est la modification des critères de jugement, les facteurs mesurés comme étant les principaux critères de succès. À titre d'exemple, l'étude portant sur le remdesivir, un médicament antiviral, entendait démontrer une baisse de la mortalité, mais a révélé en réalité que les patients prenant ce médicament passaient moins de temps sous ventilation.

« Les modifications et révisions des principaux critères de jugement doivent rester exceptionnelles », affirme Forrest. « Elles peuvent entraîner une recherche erronée ou une prise en charge des patients non optimale en introduisant des biais dans la recherche. » Parfois, il peut y avoir des raisons légitimes qui justifient une telle modification. Néanmoins, toute modification tardive des critères de jugement introduit un risque de manipulation en vue de rendre un médicament efficace, alors qu'il pourrait exister une meilleure option thérapeutique.

Sous le feu des mauvais projecteurs

À ce processus de recherche fragmenté vient s'ajouter la pression du public, lequel attend impatiemment que la communauté scientifique annonce la mise au point d'un vaccin ou d'un traitement viable.

Il n'est pas rare que les travaux de recherche soient diffusés « avant validation », à savoir avant d'avoir été examinés et validés par des pairs, mais auparavant seuls les spécialistes lisaien ces articles. Aujourd'hui, dans la mesure où tout le monde (des journalistes aux amateurs) scrute les revues scientifiques en quête d'une lueur d'espoir, les travaux de recherche circulent publiquement avant d'avoir suivi le processus d'examen collégial, ce qui donne aux travaux en question plus de crédit qu'il ne faudrait.

Un exemple de l'impact réel que ce phénomène peut avoir est l'essai mené avec l'hydroxychloroquine par l'OMS, lequel a été suspendu à la suite d'un article publié avant validation dans une revue médicale de renom et supprimé depuis, les données s'étant révélées peu fiables.

« La communauté scientifique s'efforce de communiquer des informations utiles rapidement, mais sait également qu'elle doit faire preuve d'intégrité du point de vue de la recherche. De telles rétractations peuvent être très dommageables auprès des gens et risquent de porter atteinte à l'intégrité de la communauté scientifique en suscitant la méfiance », indique Forrest.





Le Vioxx

a été commercialisé pendant cinq ans avant que l'on s'aperçoive que cet anti-inflammatoire augmentait le risque de maladies cardiovasculaires et d'AVC



L'un des risques que présente l'accélération des essais cliniques sur la Covid-19 est le fait que les réactions indésirables aux médicaments pourraient apparaître plus tard

12 ans

Durée moyenne entre la découverte d'une molécule et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché

► Risques et atténuation

Dans la frénésie actuelle des activités de recherche, les propriétaires de produits, dont les médicaments préexistants pourraient être testés sur la Covid-19 en dehors de leur propriété, doivent prendre conscience du rôle qu'ils jouent. « Les entreprises doivent veiller, lorsqu'elles commercialisent leurs produits à des médecins ou des patients, à pouvoir donner le feu vert à leur médicament. Elles doivent également rester activement connectées au marché, se tenir informées de la situation de leurs produits et veiller à ce qu'aucun événement indésirable ne se produise », déclare Forrest.

Dans le cas présent, certains fabricants prennent les devants. « Nous constatons que de nombreuses informations sur la Covid-19 émanent de fabricants qui prennent contact avec la Food and Drug Administration aux États-Unis, avertissant les patients de ne pas utiliser leurs produits hors AMM ou pour des usages non conformes », ajoute Renate Pochert, Ingénieur prévention chez Chubb. « Ils essaient de se protéger. »

Par ailleurs, le fait de soumettre les essais à une procédure accélérée comporte des risques directs. « Si nous accélérerons le développement des médicaments et vaccins, nous risquons d'observer une hausse des réactions indésirables inconnues à ces médicaments lorsqu'ils sont mis en vente, lesquelles peuvent se manifester cinq ou dix ans plus tard », indique Karishma Paroha, avocate chez Kennedys.

Le meilleur exemple récent de ce phénomène concerne l'anti-inflammatoire Vioxx, qui a été commercialisé pendant cinq ans avant d'être retiré du marché en 2004, lorsque l'on s'est aperçu qu'il augmentait le risque de maladies cardiovasculaires et d'AVC. Ce médicament a été associé à des milliers de décès et a conduit à un procès qui a coûté près de 5 milliards de dollars.

Malgré une certaine souplesse réglementaire, les entreprises ne doivent pas s'attendre à une quelconque clémence si les produits ou les essais liés à la Covid-19 venaient à compromettre la sécurité des patients. « La Covid-19 n'a pas suspendu les lois en matière de responsabilité du fabricant », explique Paroha. « Au sein de l'UE, le fait qu'un produit ait respecté la réglementation applicable ne confère pas aux fabricants une possibilité de recours en responsabilité. Ainsi, même si les médicaments contre le nouveau coronavirus respectent les règles, y compris celles susceptibles d'avoir été assouplies durant la pandémie, cela ne protégera pas nécessairement un fabricant contre de futures réclamations. »

Compte tenu de l'ampleur du risque, selon lequel les vaccins seront déployés à très grande échelle avant que les effets indésirables à long terme puissent réellement être connus, certaines sociétés pharmaceutiques demandent directement aux pouvoirs publics de leur donner une garantie contre d'éventuelles plaintes au titre de la responsabilité du fabricant.

Dans le cadre des vaccins, un autre sujet de préoccupation concerne la façon dont les différents patients vont réagir. « La réaction du corps humain à ces vaccins peut varier, car nous subissons actuellement un très grand nombre d'influences environnementales qui peuvent affecter les gènes ou le système immunitaire », précise Pochert.

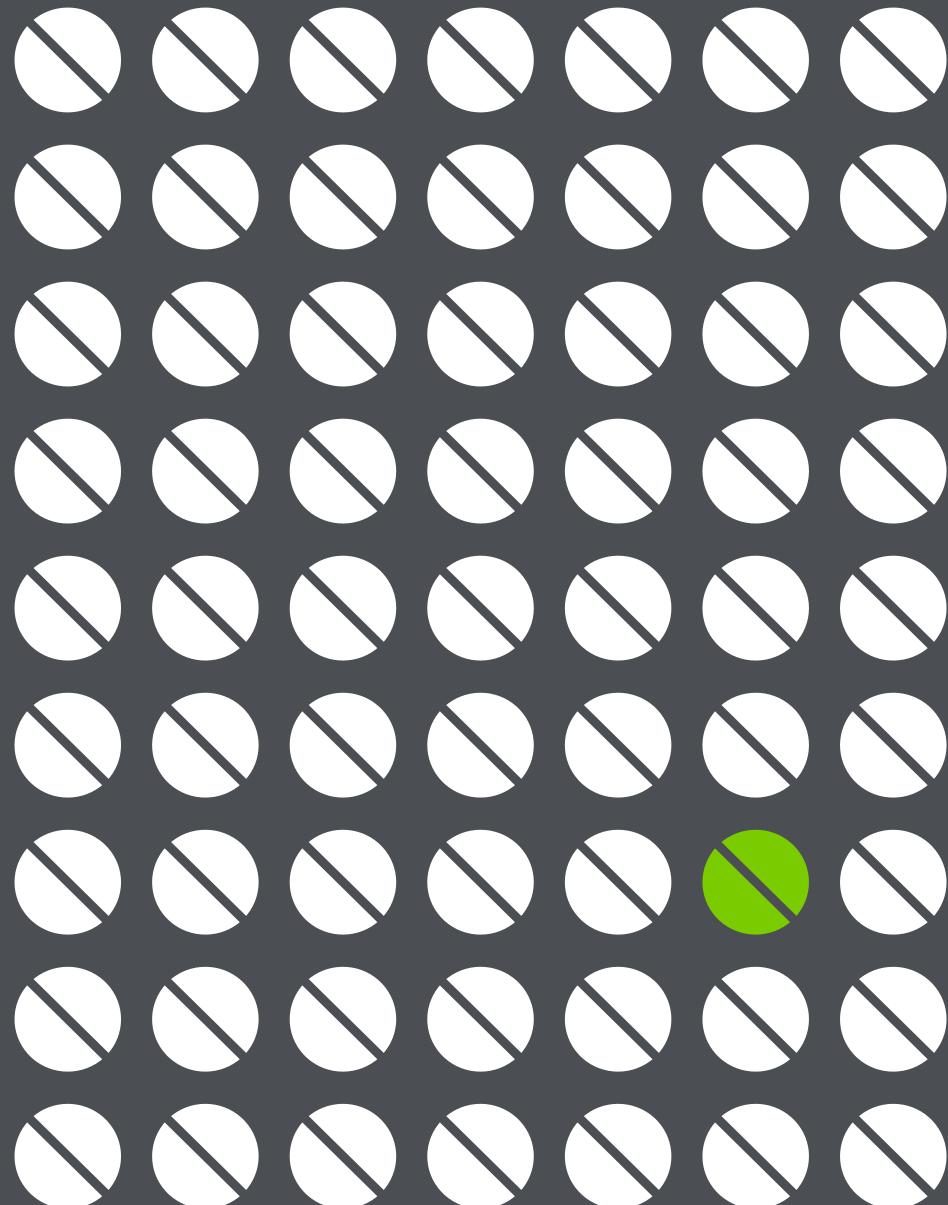
Il s'agit d'un défi pour les nombreux essais sur la Covid-19, tout comme l'enjeu crucial de s'assurer que toutes les communautés ethniques sont représentées dans la recherche, compte tenu notamment de l'impact disproportionné du virus sur les minorités ethniques.



Plus de 60 essais
sur la chloroquine
ont été traités par Chubb



Une meilleure coordination aurait pu empêcher le double emploi des ressources lors de l'étude des effets du médicament antipaludique sur les patients atteints de la Covid-19



Points importants à retenir

- Il serait malavisé de la part des chercheurs d'administrer des médicaments à des sujets de recherche qui pourraient autrement être exclus
- Les modifications et révisions des principaux critères de jugement doivent rester exceptionnelles
- Les fabricants doivent rester attentifs à la façon dont leurs produits sont utilisés
- Même si la réglementation a été assouplie, la loi en matière de responsabilité du fabricant demeure applicable
- Nous tirons des enseignements quant à la façon de structurer les essais de manière plus efficace et la coordination mondiale

Pour en savoir plus, contacter

Alex Forrest
Head of Life Sciences - Overseas General
aforrest@chubb.com

Thomas Sproho
Life Science Industry Practice Manager
thomas.sproho@chubb.com

Karishma Paroha
Senior Associate, Kennedys
karishma.paroha@kennedyslaw.com

► Quels sont les enseignements tirés ?

Compte tenu de la multitude et de l'évolution des risques en cette période d'accélération de la recherche, il est important de se demander quels enseignements nous pouvons tirer de la pandémie. Des centaines de vaccins potentiels sont en cours de développement et la riposte mondiale a manqué de coordination. Les leçons liées à la mise en commun des données lors des essais (méta-analyse) dans une réaction mondiale aussi rapide et désordonnée ne manqueront pas d'être tirées. Elles pourraient également être appliquées au développement des vaccins, de façon plus générale, à l'avenir. « Il faut trouver le bon équilibre entre l'obtention d'une vitesse maximale tout en gaspillant les ressources et l'optimisation des ressources, mais en progressant plus lentement », commente Forrest.

Toutefois, l'existence d'un organe de pilotage réduirait certainement toute duplication des efforts et la centralisation de la collecte des données présenterait de nombreux avantages. « À nous seuls, nous avons constaté plus de 60 essais sur la chloroquine qui étudient tous des parties légèrement différentes de la progression de la Covid-19, engendrant ainsi des inefficacités et une duplication inutile », précise Forrest.

Outre l'amélioration de la coordination mondiale, nous pourrions tirer des enseignements quant à la façon de structurer les essais de manière plus efficace en règle

générale, en rendant la communauté scientifique et médicale plus agile et mieux préparée pour la prochaine pandémie.

Conclusion

L'urgence de la crise sanitaire de la Covid-19 a conduit à une frénésie d'activité dans le domaine des essais cliniques. Toutefois, alors que l'objectif de vaincre rapidement la Covid-19 est au cœur de toutes les préoccupations, on observe une certaine dérive des pratiques dans les essais cliniques. Il y a des répercussions sur les risques pour les chercheurs qui dirigent les essais, mais également pour les propriétaires de produits dont les médicaments sont testés contre la maladie. Même si le cadre réglementaire autorise l'accélération des essais et fasse preuve d'une plus grande tolérance, cela ne se fera pas au détriment de la sécurité des patients.

Bien que le contexte soit celui d'une grave crise sanitaire, les compromis consentis engendrent des risques à long terme dont quelqu'un devra répondre et qui doivent être gérés en conséquence.

Le prochain rapport publié dans cette série étudiera les risques liés aux dispositifs médicaux dans le cadre de la Covid-19

Chubb. Insured.SM