



Renforcement des essais cliniques afin de fournir des données factuelles de qualité sur les interventions sanitaires et d'améliorer la qualité et la coordination de la recherche

Rapport du Directeur général

1. En mai 2022, la Soixante-Quinzième Assemblée de la Santé a adopté la résolution WHA75.8 de l'Assemblée mondiale de la Santé sur le renforcement des essais cliniques¹ dont l'objet est de fournir des données factuelles de qualité sur les interventions sanitaires et d'améliorer la qualité et la coordination de la recherche.

2. Considérant que « des essais cliniques bien conçus² et bien menés sont indispensables pour évaluer la sécurité et l'efficacité des interventions sanitaires » et consciente de « l'importance de promouvoir l'équité s'agissant des capacités en matière d'essais cliniques », l'Assemblée de la Santé cherchait par cette voie à améliorer la qualité des preuves produites dans les essais cliniques et leur coordination. Elle a noté que « les essais cliniques portant sur les nouvelles interventions sanitaires sont susceptibles de produire les résultats les plus clairs lorsqu'ils sont menés dans différents contextes, en incluant tous les principaux groupes de population auxquels l'intervention est censée bénéficier et en mettant particulièrement l'accent sur les populations sous-représentées ». Cette dernière expression peut désigner les femmes, en particulier les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et d'autres populations sous-représentées dans les essais cliniques, comme les personnes vulnérables et marginalisées. En plus

¹ « Selon la définition de l'OMS, un essai clinique désigne toute étude dans laquelle des participants humains ou des groupes de participants humains sont affectés, dès le départ, à une ou plusieurs interventions d'ordre sanitaire afin d'évaluer les effets de ces dernières sur la santé. Les essais cliniques peuvent aussi être appelés des essais interventionnels. Les interventions portent, entre autres, sur les médicaments, les cellules et autres produits biologiques, les actes chirurgicaux, les techniques radiologiques, les dispositifs, les thérapies comportementales, les changements dans les protocoles de soins, les soins préventifs, etc. Cette définition englobe les Phases d'essai de I à IV. » Joint statement on public disclosure of results from clinical trials, OMS, 18 mai 2017 (<https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>, consulté le 25 mai 2022).

² Tout au long de la résolution, l'expression « essais bien conçus » désigne les essais qui sont scientifiquement et éthiquement appropriés. Aux fins de la soumission aux autorités de réglementation des produits médicaux, les essais doivent être conformes aux lignes directrices du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain et certains États Membres peuvent se référer aux lignes directrices de la Coalition internationale des autorités de réglementation pharmaceutique. Afin de produire des données factuelles suffisamment solides pour étayer la prise de décisions, telle que l'utilisation généralisée de produits thérapeutiques ou préventifs, les essais doivent être conçus, menés, analysés et rapportés de manière appropriée. Un essai bien conçu doit également pouvoir être réalisable sur le plan pratique.

des demandes adressées au Directeur général, l'Assemblée de la Santé a énuméré plusieurs mesures que pourraient prendre les professionnels de la recherche clinique, les promoteurs des essais, les bailleurs de fonds de la recherche, les comités d'éthique de la recherche et les autorités nationales de réglementation, qui sont les piliers de l'écosystème des essais cliniques.

ÉTAPES POUR METTRE EN ŒUVRE LA RÉOLUTION WHA75.8, Y COMPRIS LA SYNTHÈSE DES CONTRIBUTIONS ISSUES DES CONSULTATIONS QUE L'ASSEMBLÉE DE LA SANTÉ A PRIÉ DE MENER

3. Dans la résolution WHA75.8 (2022), l'Assemblée de la Santé a prié le Directeur général, entre autres « d'organiser, de manière transparente, des consultations des parties prenantes conformément au Cadre de collaboration avec les acteurs non étatiques, avec les États Membres, les organisations non gouvernementales, y compris les groupes de patients, les entités du secteur privé, dont les associations commerciales internationales, les fondations philanthropiques et les établissements universitaires, le cas échéant, sur les rôles respectifs du Secrétariat de l'OMS, des États Membres¹ et des acteurs non étatiques, et d'identifier et de proposer aux États Membres, pour examen par les organes directeurs, les meilleures pratiques et d'autres mesures visant à renforcer l'écosystème mondial des essais cliniques, en tenant compte, le cas échéant, des initiatives pertinentes ».

4. Afin de commencer à donner suite à ce mandat,² un document remplaçant plusieurs questions dans leur contexte a été distribué en août 2022 à tous les départements techniques du Secrétariat en vue de recueillir leurs contributions. Par la suite, le Secrétariat a organisé une réunion de coordination interne sur la mise en œuvre de la résolution WHA75.8 afin de recenser les initiatives, les priorités et les synergies et de collaborer sur les principaux aspects nécessaires pour l'application de la résolution. Les départements techniques ont été invités à encourager les parties prenantes à soumettre leurs contributions sur les principales questions qu'ils souhaitaient voir incluses dans le rapport sur les consultations des parties prenantes que l'Assemblée de la Santé avait prié d'établir.

5. En octobre 2022, une page de consultation publique a été ouverte sur le site Web de l'OMS dans le but de rassembler les contributions et les commentaires des États Membres et des acteurs non étatiques, conformément à la résolution, l'objectif étant de réunir des contributions sur les rôles respectifs des États Membres,¹ des acteurs non étatiques et du Secrétariat, ainsi que des recommandations sur les meilleures pratiques et d'autres mesures visant à renforcer l'écosystème mondial des essais cliniques, en tenant compte, le cas échéant, d'autres initiatives, dans la perspective d'un examen par les organes directeurs.

6. Le Secrétariat a organisé une consultation des États Membres le 6 octobre 2022 puis une autre, destinée aux acteurs non étatiques, le 7 octobre 2022. Les deux réunions ont porté sur l'organisation de la consultation en ligne qui a eu lieu du 12 octobre 2022 au 11 novembre 2022 et sur les améliorations qu'il faudrait apporter à l'écosystème mondial des essais cliniques en temps normal ainsi que lors d'urgences de santé publique de portée internationale. Les contributions reçues sont résumées dans le présent rapport, et il est prévu qu'un rapport plus complet concernant la consultation soit mis à disposition avant la session du Conseil. Comme de nombreuses informations importantes figuraient dans

¹ Et, le cas échéant, des organisations d'intégration économique régionale.

² Le Secrétariat a préparé une page Web qui réunit des informations et des ressources utiles en rapport avec la résolution WHA75.8 (<https://www.who.int/our-work/science-division/research-for-health/implementation-of-the-resolution-on-clinical-trials>, consulté le 15 décembre 2022).

la version complète des contributions, le Secrétariat demande à pouvoir les rendre publiques dans leur intégralité, ce qu'il fera à chaque fois que l'autorisation lui en sera donnée.

7. Les résultats de la consultation en ligne ont confirmé le rôle que joue l'OMS pour réunir les parties intéressées et définir ainsi les priorités de la recherche au niveau mondial. Plusieurs documents publiés dans le cadre du schéma directeur en matière de recherche-développement de l'OMS ont contribué à la production de données de grande qualité sur les agents pathogènes et les maladies à potentiel épidémique voire pandémique.¹ Il s'agit en particulier de feuilles de route sur la recherche-développement, de profils de produits cibles et de plans d'essais consensuels incluant les critères de jugement et recouvrant aussi la coordination de parties prenantes. Le Secrétariat a élaboré des protocoles normalisés pour définir les priorités de recherche et les profils de produits cibles, pour toutes les catégories de maladies. Plus de 20 profils de ce type, établis à l'aide de procédures harmonisées, ont été publiés au cours des deux dernières années.²

8. Un état des lieux des réseaux d'essais cliniques réalisé suite à l'adoption de la résolution WHA75.8 a révélé des lacunes dans certaines Régions.³ Les parties prenantes qui ont réalisé de tels recensements sont encouragées à en communiquer les résultats au Secrétariat afin qu'il les intègre au tableau plus global de l'écosystème qu'il est en train d'établir et qui formera la base de ses travaux futurs.

9. L'Accélérateur mondial pour les formulations pédiatriques est un réseau coordonné par l'OMS qui joue un rôle important pour établir les priorités de la recherche pédiatrique pour différentes catégories de maladies. Il contribuera à la mise en œuvre de la résolution WHA75.8 en rationalisant la production de données probantes cliniques et en s'attachant à promouvoir les meilleures pratiques pour la recherche-développement de médicaments pédiatriques.⁴

10. La Plateforme internationale de registres d'essais cliniques de l'OMS a récemment élaboré des lignes directrices harmonisées sur les éléments liés aux résultats qui doivent être déclarés dans les registres d'essais cliniques. Elle aidera les États Membres à faciliter la mise en œuvre de ces orientations par les registres d'essais et les décideurs.

11. Au cours des consultations d'octobre à novembre 2022, 273 contributions ont été reçues, dont 53 provenaient d'États Membres, y compris d'organismes gouvernementaux, et 63 d'acteurs non étatiques. Les principaux résultats de la consultation sont présentés ci-dessous :⁵

- La principale lacune stratégique tient dans le système global de renforcement de l'écosystème des essais cliniques : il faudrait que les moyens disponibles en temps normal puissent être mis en œuvre en cas d'urgence. Dans cette perspective, les éléments suivants ont tous été jugés

¹ OMS. Site Web du schéma directeur en matière de R-D (www.who.int/teams/blueprint, consulté le 21 novembre 2022).

² OMS. Target product profiles. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/analyses-and-syntheses/target-product-profile/who-target-product-profiles>, consulté le 10 novembre 2021).

³ OMS. Rapid scoping study on global clinical trials infrastructure - Final Report (December 2021). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/essence/rapid-scoping-study-report.pdf>, consulté le 10 novembre 2022).

⁴ OMS. Global Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f). Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/initiatives/gap-f>, consulté le 10 novembre 2020).

⁵ Un rapport supplémentaire dans lequel figurent des synthèses plus développées des contributions reçues est disponible à l'adresse <https://www.who.int/publications/m/item/supplementary-report-on-implementing-wha-resolution-75.8-on-strengthening-clinical-trials-to-provide-high-quality-evidence-on-health-interventions-and-to-improve-research-quality-and-coordination> (consulté le 5 janvier 2023).

essentiels : conduite de travaux pour augmenter les moyens consacrés aux essais cliniques (personnel et infrastructure), en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ; mise en place de réseaux d'essais cliniques pour la coordination et la mise en commun de données ; processus nationaux et internationaux d'établissement des priorités, assortis d'un soutien politique, pour éclairer les questions de recherche qui doivent être traitées afin de faire évoluer les politiques au moyen d'essais cliniques randomisés à grande échelle ; amélioration des compétences institutionnelles de recherche requises pour mettre en œuvre les procédures d'essai de manière appropriée ; systèmes et personnel pour gérer, analyser et mettre en commun les données en toute sécurité et dans le respect des réglementations nationales ; procédures pour la communication rapide de résultats complets ventilés par sexe, âge et en fonction d'autres variables importantes, y compris des moyens de partager les ensembles de données sous-jacents aux essais une fois que les informations d'identification auront été supprimées et que les patients auront été anonymisés ; reconnaissance du rôle central des patients et des communautés dans l'écosystème ; et pérennité de toute amélioration apportée à celui-ci.

- La consultation publique a mis en évidence l'importance cruciale du renforcement des autorités nationales de réglementation et des comités nationaux d'éthique (ainsi que les lacunes observées en ce qui les concerne), et la nécessité impérieuse d'harmoniser les nombreuses procédures d'examen entre pays et comités. Ce manque d'harmonisation des examens réglementaires et éthiques nuit à l'efficacité et à la rapidité des procédures, sachant que de nombreuses priorités de recherche peuvent seulement être traitées dans le cadre d'essais multinationaux.
- Presque tous les répondants ont indiqué qu'il faudrait absolument renforcer les capacités en matière d'essais dans les pays à faible revenu, en s'attachant davantage à ce que les pays jouent un rôle directeur dans ce domaine et à ce que des partenariats équitables pour la recherche y soient mis en place. Ce renforcement des capacités suppose également de collaborer plus étroitement avec les autorités de ces pays et d'accorder une priorité accrue à d'autres facteurs que les autorisations réglementaires, tels que l'accessibilité économique, la disponibilité et l'adéquation afin de garantir un accès plus rapide et équitable aux nouvelles technologies.
- Un appui a été exprimé en faveur de nouvelles modalités d'essai, comme des essais cliniques décentralisés « sans papier » qui tiennent compte du point de vue des patients et intègrent les technologies mobiles et la télémédecine.
- La pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a mis en exergue les avantages d'approches intersectorielles et novatrices venant en appui d'essais de plateforme multipays adaptatifs, liés dans la mesure du possible à des protocoles de référence prépositionnés, de façon à produire rapidement des données pour les procédures d'autorisation réglementaire et d'élaboration de lignes directrices. Il est apparu nécessaire d'établir des procédures harmonisées pour pouvoir mener des essais multipays de qualité pour les priorités de la recherche nationale et internationale. Parmi les faiblesses pointées figurent une bureaucratie excessive ou encore le gaspillage de ressources découlant de la mauvaise conception de nombreux essais, qui n'apportent dès lors guère d'informations utiles.
- Le renforcement de la collaboration et de la coordination internationales est indispensable pour financer de façon efficace les priorités convenues et pour conduire, le cas échéant, des essais associant plusieurs pays ou régions. Une carence de mécanismes de coordination efficaces pour mener des essais et mobiliser des financements est actuellement observée dans toutes les Régions de l'OMS et pour toutes les catégories de maladies.

- Il est apparu nécessaire de trouver des moyens d'assouplir les procédures et leur application de manière à pouvoir réorienter les moyens disponibles en temps normal afin de conduire des essais en situation d'urgence et notamment d'accélérer les délais d'approbation dans tous les pays.
- Un manque de données sur certains groupes de population et certaines maladies ciblées, de même que des biais de genre dans les données, qui peuvent entraver l'accès de certains groupes aux interventions dont ils ont besoin, ont été mis en évidence. Ces informations incluent, sans s'y limiter, les données pédiatriques et celles provenant des femmes enceintes et allaitantes. Plusieurs faiblesses ont été révélées, dont l'insuffisance de données ventilées par sexe et par genre pour les agents pathogènes prioritaires pour l'OMS, notamment ceux associés aux maladies tropicales négligées ou se rapportant au schéma directeur en matière de R-D, et pour les nouveaux antibiotiques ciblant les agents pathogènes très résistants. Il faut agir pour combler ces lacunes dans les données factuelles disponibles au niveau mondial.

12. Les bailleurs de fonds de l'Organisation ont expliqué attendre du Secrétariat qu'il recense les orientations existantes et publie les résultats de sa cartographie des fondements de l'écosystème, y compris des infrastructures, des moyens, des normes, des processus de gouvernance (notamment des autorités de réglementation nationales et des comités d'éthique de la recherche), des réseaux, des systèmes d'enregistrement des essais et des réglementations applicables. Le Secrétariat a commencé d'élaborer, conformément aux processus en vigueur à l'OMS, des nouvelles orientations normatives sur la qualité des essais cliniques et le renforcement de l'écosystème, et un groupe directeur interne a été constitué comme cela était demandé dans la résolution WHA75.8. Un projet de nouvelles orientations techniques devrait avoir été mis au point en vue d'une consultation avec les parties intéressées d'ici à fin 2023. Le Secrétariat examine les orientations actuellement disponibles, y compris, pour commencer, celles émanant du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain, un rapport sur la recherche clinique en situation de ressources limitées,¹ des orientations pour des essais cliniques randomisés de qualité,² ainsi que des travaux récents sur les méthodes applicables aux essais cliniques. Afin d'aider les États Membres à renforcer leur système de réglementation, comme demandé dans la résolution WHA67.20 (2014) sur le renforcement des systèmes de réglementation des produits médicaux, le Secrétariat utilise un outil mondial d'analyse comparative pour l'évaluation des systèmes nationaux de réglementation des produits médicaux.³ En plus d'avoir contribué à renforcer les moyens disponibles pour l'encadrement éthique de la recherche, il a publié en octobre 2022 un projet d'outil d'évaluation comparative des systèmes de surveillance éthique de la recherche en santé impliquant des sujets humains.⁴ Le Secrétariat s'attache à élaborer rapidement des orientations et présentera un point de situation dans son rapport à la Soixante-Seizième Assemblée mondiale de la Santé.

13. À mesure que le Secrétariat prépare les orientations qu'il a été prié d'établir dans la résolution WHA75.8, il entend élaborer un outil d'autoévaluation contenant des indicateurs de la maturité de

¹ CIOMS. Clinical research in resource-limited settings: a consensus by a CIOMS working group. Genève, Council for International Organizations for Medical Sciences, 2021 (<https://cioms.ch/publications/product/clinical-research-in-low-resource-settings/>, consulté le 10 novembre 2022).

² The Good Clinical Trials Collaborative: new proportionate guidance for Randomized Controlled Trials (RCTs) (www.goodtrials.org, consulté le 10 novembre 2022).

³ OMS. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for Evaluation of National Regulatory System of Medical Products - Revision VI. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240020245>, consulté le 10 novembre 2022).

⁴ OMS. WHO tool for benchmarking ethics oversight of health-related research with human participants. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2022 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-tool-for-benchmarking-ethics-oversight-of-health-related-research-with-human-participants>, consulté le 10 novembre 2022).

l'écosystème d'essais cliniques aux niveaux national et international, suivant le cadre donné dans la résolution.

MESURES À PRENDRE PAR LE CONSEIL EXÉCUTIF

14. Le Conseil est invité à prendre note du rapport. Il est également invité à examiner les questions suivantes :

- Conformément à la résolution WHA75.8, comment le Secrétariat peut-il soutenir au mieux les États Membres et les autres parties prenantes dans l'état des lieux des infrastructures nationales, des moyens disponibles et des réseaux d'essais de grande envergure qui permettraient de mettre rapidement en œuvre des essais de qualité à grande échelle, selon les besoins, et qui couvriraient tous les niveaux concernés du système de santé, y compris les soins de santé primaires ?
- Quelles sont les vues du Conseil concernant le plan du Secrétariat, présenté au paragraphe 13, d'élaborer un outil d'autoévaluation pour les écosystèmes d'essais cliniques ?

= = =