

COVID-19

Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs

Cahier spécial élaboré par:

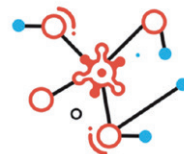
Dr. Anna CHIOTI, MD, MPH, Médecin / Chef de Division

Anne-Cécile VUILLEMIN, Pharm. D., Pharmacien Inspecteur, Division de la Pharmacie et des Médicaments

<https://sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

Sommaire

- 2 — — — Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs
- 3 — — — A ce jour, aucun médicament n'a apporté la preuve formelle de son efficacité dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19
- 3 — — — Quels sont les médicaments utilisés actuellement dans le traitement du COVID-19?
- 4 — — — Comment utiliser des médicaments existants pour une nouvelle maladie telle que le COVID-19?
- 5 — — — Médicaments actuellement en cours d'expérimentation
- 6 — — — Conditions d'utilisation des médicaments expérimentaux
- 7 — — — Recherche Médicale: quelles responsabilités?
- 9 — — — Etudes en cours sur le COVID-19 au niveau mondial



Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs

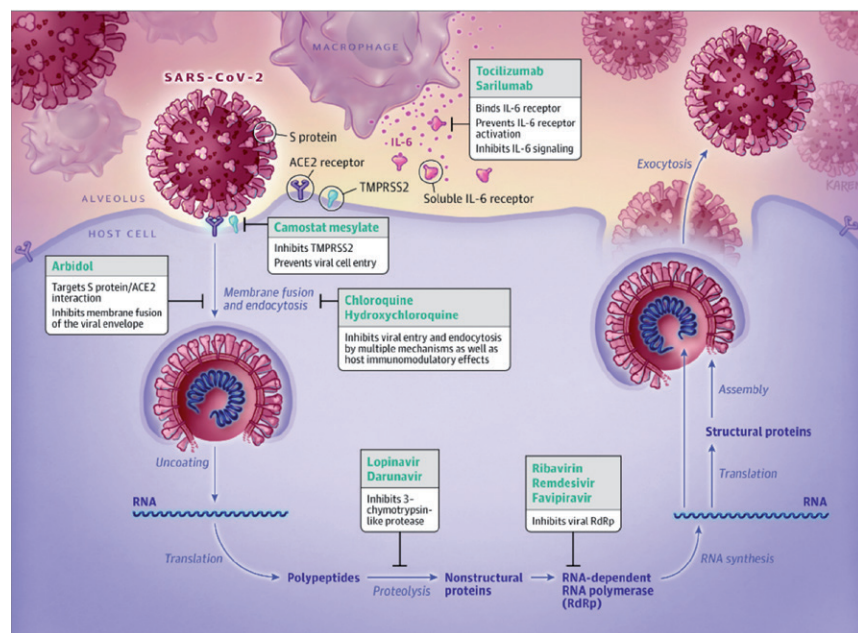
En réponse à la pandémie liée au coronavirus, la conception et la mise en place d'essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité des interventions pour traiter COVID-19 ont émergé à un rythme sans précédent.

Le nouveau syndrome respiratoire aigu sévère lié au COVID-19 représente un défi sans précédent pour identifier des médicaments efficaces pour la prévention et le traitement.

nombre de personnes rapidement infectées par le SARS-CoV-2, les cliniciens doivent se baser sur des preuves de l'efficacité des traitements médicaux de cette affection.

Compte tenu du rythme rapide des découvertes scientifiques et des données cliniques générées par le grand

La figure ci-dessous est une représentation simplifiée du cycle de vie viral et des cibles médicamenteuses



ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; S protein, spike protein; TMPRSS2, type 2 transmembrane serine protease.

Source: Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019

potentielles. Le schéma représente la réponse du système immunitaire de l'hôte induite par le virus et le traitement viral dans les cellules cibles. Les cibles proposées pour certains produits réorientés et expérimentaux sont notées. ■

Les cliniciens doivent se baser sur des preuves de l'efficacité des traitements médicaux de cette affection.



A ce jour, aucun médicament n'a apporté la preuve formelle de son efficacité dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19



La situation et les connaissances scientifiques sur les traitements possibles de la maladie COVID-19 évoluent chaque jour et, afin de garantir le bon usage des médicaments disponibles, il est impératif de suivre les recommandations émises par les Autorités de santé en la matière.

C'est pourquoi l'utilisation de médicaments pour la prise en charge des patients atteints de COVID-19 doit se faire prioritairement dans le cadre des essais cliniques en cours ou sur base d'autorisations spécifiques. Leur utilisation pour le COVID-19 est en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) existante et une surveillance rapprochée est nécessaire afin d'évaluer les bénéfices et les risques.

Dès lors, les médicaments listés ci-dessous ne devraient pas être utilisés en automédication, sur prescription d'un médecin de ville ou en auto-prescription

d'un médecin pour lui-même, pour le traitement du COVID-19.

Il est ainsi de la responsabilité de chacun d'éviter des hospitalisations inutiles consécutives à un mésusage de médicaments et permettre aux soignants de prendre en charge les malades COVID-19 dans les meilleures conditions.

Au Luxembourg, la Division de la Pharmacie et des Médicaments surveille de manière rapprochée les cas d'effets indésirables rapportés dans le cadre du COVID-19 et rappelle aux professionnels de santé leur devoir de

déclaration des effets indésirables suspects d'être liés à un médicament, quelles que soient les conditions de son utilisation (<https://sante.public.lu/fr/formulaires/prevention/modes-vie/medicaments/formulaire-pharmacovigilance-2019.pdf>).

Il est également rappelé que dans le cadre des essais cliniques, les promoteurs doivent déclarer les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI ou SUSAR) liés à un médicament directement via la base européenne Eudravigilance (module EVCTM)¹. ■

Quels sont les médicaments utilisés actuellement dans le traitement du COVID-19?

Les connaissances scientifiques sur les traitements possibles évoluent chaque jour. Néanmoins, aucun médicament n'a prouvé à ce jour son efficacité dans le traitement de l'infection au Covid-19.

Le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses (CSMI) a émis des recommandations pour la prise en charge de patients ayant une infection COVID-19 confirmée ou suspectée².

Pour l'instant, les médicaments les plus étudiés sont les antipaludéens

et certains antiviraux. Parmi les traitements potentiels de la maladie Covid-19, ceux qui sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques³ pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le traitement de la maladie sont:

- Remdesivir (produit d'investigation, pas encore sur le marché). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis des recommandations concernant les conditions d'utilisation du remdesivir comme traitement de l'infection au Covid-19⁴.

- Lopinavir/ritonavir (connu sous le nom de Kaletra®, et autorisé pour le traitement de l'infection au VIH).
- Chloroquine et hydroxychloroquine (autorisés pour le traitement de la malaria et certaines maladies auto-immunes telles que le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde).
- Les interférons systémiques et en particulier l'interféron bêta (autorisé pour le traitement de maladies comme la sclérose multiple).
- Anticorps monoclonaux avec action sur les composants du système immunitaire. ■



Comment utiliser des médicaments existants pour une nouvelle maladie telle que le COVID-19?

Dans certaines situations, un médicament existant peut être réorienté pour être utilisé pour une nouvelle maladie. C'est le cas de certains médicaments étudiés actuellement pour traiter la maladie du COVID-19.

Plusieurs possibilités existent:

• Essais cliniques

Les essais cliniques sont des recherches scientifiques menées sur des humains.

Les essais avec des médicaments (potentiels) sont basés sur les développements scientifiques les plus avancés avant d'être mis à la disposition du grand public.

Dans certains cas, grâce aux essais cliniques, les personnes testées peuvent avoir accès à des traitements innovants avant même qu'ils ne soient mis sur le marché.

• Usage compassionnel («compassionate use») ou besoin médical identifié («medical need program»)⁵.

Il est possible de recourir à des programmes médicaux d'urgence ou à un usage compassionnel lorsqu'un patient ou un groupe de patients souffrant d'une maladie chronique, gravement invalidante ou mettant leur vie en danger ne peut être traité de manière satisfaisante avec d'autres médicaments.

Grâce aux essais cliniques, les personnes testées peuvent avoir accès à des traitements innovants avant même qu'ils ne soient mis sur le marché.

• Utilisation hors-indication ("off-label use")

Il s'agit de médicaments utilisés pour une indication différente (par exemple une condition, un dosage ou un groupe de patients différents) de celle mentionnée dans la notice. Il s'agit donc d'utilisations pour lesquelles le médicament n'est pas autorisé. Les médecins ont la liberté thérapeutique de prescrire des médicaments hors indication.

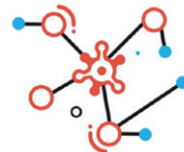
Toutefois, ils doivent examiner attentivement cette utilisation, notamment sur la base des preuves scientifiques et des risques potentiels. Les médecins doivent informer le patient à l'avance de l'utilisation non indiquée sur la notice et des risques éventuels qui y sont associés. L'utilisation hors indication n'est pas recommandée car aucune donnée clinique statistiquement pertinente n'est générée. ■





MEDICAMENTS ACTUELLEMENT EN COURS D'EXPERIMENTATION

Dénomination Commune Internationale	Nom Commercial	Présentation	Firme concernée	Commentaires
Hydroxy chloroquine	Plaquenil	Comprimés	SANOFI	Selon les recommandations du CSMI, Evidence faible, bénéfique possible mais incertain, Etudes Chinoises (Gao et al, BioscienceTrends 2020), Article Guangdong, Gautret, MedRxiv, 2020. 16 essais cliniques en cours en Chine, recommandé en association au Kaletra chez les patients hospitalisés avec pneumonie
Lopinavir / Ritonavir	Kaletra	Comprimés	ABBVIE	Evidence faible malgré le résultat RCT (Cao et al. Nejm,2020), Sécurité ++, En Association, Aucune donnée préclinique ou clinique sur association + Chloroquine ou Remdesivir (association déconseillée par la firme)+ est considéré comme une première ligne raisonnable
Atazanavir	Reyataz / Norvir	Comprimés	BMS	Selon les recommandations du CSMI, données In vitro, l'évidence semble très faible
Ritonavir	Ritonavir	Comprimés	ABBVIE	Selon les recommandations du CSMI, l'évidence n'est pas très forte: à garder en cas d'inclusion dans une étude
Favipiravir	Avigan	Comprimés	Fujifilm TCCO	Pas de données d'efficacité anti coronavirus – études cliniques en cours au niveau mondial
Sofosbuvir	Sovaldi	Comprimés	GILEAD S	Conforté par une étude (Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir Against SARS-CoV-2 RNA Dépendent RNA Polymérase (RdRp): A Moléculaire Docking Study)
Nitazoxanide	Alinia	Comprimés	Qualifar SA	Conforté par une étude au Mexique (<i>Nitazoxanide, a New Drug Candidate for the Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>) + (wang, cell research, 2020) évidence in vitro contre le MERS très faible
Ribavirin	Copegus	Comprimés	ROCHE	Selon les recommandations du CSMI, recommandé en association IFNB ± Kaletra
Interferon beta 1b	Betaferon	Injectable	Novartis	Recommandé par le CSMI pour les pneumonies + support ventilatoire
Interféron beta 1a	Rebif	Injectable	BAYER	Etudes in vivo + Etude rétrospective observationnelle (Arabi, CID,2019) - évidence très faible - souvent donné en association avec Lopinavir/Ritonavir
Interferon alfa 2a	Pegasys	Injectable	ROCHE	Etudes in vivo + Etude rétrospective observationnelle (Arabi, CID,2019) (Pegylated Interferon-Alpha Protects Type 1 Pneumocytes Against SARS Coronavirus Infection in Macaques) - évidence faible
Tocilizumab	Roactemra	Injectable	ROCHE	Utilisé par les équipes italiennes, 2 essais cliniques en cours en Chine , une étude combinaison Tocilizumab + favipiravir en cours
Saralimumab	Kevzara	Injectable	SANOFI	Produit non-cité dans les recommandations du CSMI, études de la firme en cours
Remdesivir	Remdesivir	Injectable	GILEAD	Bénéfices possibles mais incertains, accessible par la firme pour les patients nécessitant une ventilation sans atteinte cardiaque, sans vasopressine, sans atteinte d'organe
Camostat	Camostat	Comprimés	DAEWOOG	Commercialisé pour le traitement des pancréatites, Etudes In-vitro (Hoffman, Cell, 2020) Evidance très faible



Conditions d'utilisation des médicaments expérimentaux

L'utilisation des médicaments expérimentaux est très encadrée par la loi, et la définition du médicament expérimental dans la directive européenne a des conséquences sur les conditions de son utilisation qui impliquent entre autres:

- La prise en charge financière par le promoteur.
- Une description complète dans la demande d'autorisation d'essai (brochure investigateur, dossier du médicament expérimental).
- L'enregistrement dans la base de données européenne EUDRACT.
- Un suivi et des notifications de pharmacovigilance spécifiques.
- La fabrication, le conditionnement et l'étiquetage selon les bonnes pratiques de fabrication.
- La comptabilité des médicaments expérimentaux et la mesure de l'observance selon les bonnes pratiques cliniques. ■

L'utilisation des médicaments expérimentaux est très encadrée par la loi.



Qu'est-ce qu'un médicament expérimental?

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée, ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

Article 2.d de la directive 2001/20/CE, ICH GCP E6 §1.33, Eudralex Volume 4, GMP Annexe 13



Recherche Médicale: quelles responsabilités?

Le promoteur ou «sponsor»

Dans la conduite d'un essai clinique, un promoteur est une personne, une institution, une entreprise ou une organisation (par exemple, un organisme de recherche sous contrat) qui prend la responsabilité d'initier, de gérer ou de financer l'essai clinique, mais qui ne le mène pas lui-même.

Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées (POS), qui garantit que les recherches biomédicales sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche.

Le promoteur s'assure également de l'accord écrit des personnes se prêtant à la recherche en vue de l'accès aux données individuelles. De manière

plus générale, un sponsor est responsable de:

- Sélectionner le ou les investigateurs.
- Fournir aux investigateurs toutes les informations nécessaires pour mener l'essai clinique.
- Assurer un suivi adéquat de l'étude clinique.
- Préparer et soumettre les demandes d'essais cliniques et les modifications aux organismes de réglementation appropriés.
- S'assurer que toutes les évaluations éthiques et approbations nécessaires sont obtenues avant le commencement de l'essai clinique.
- Veiller à ce que les autorités compétentes de réglementation soient informées rapidement de toute nouvelle information importante (par exemple, des résultats importants qui affectent la sécurité des produits) dans une étude clinique.
- S'assurer que l'étude clinique est menée conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC).

Les 23 responsabilités du promoteur sont décrites dans les lignes directrices de bonnes pratiques cliniques de l'ICH (Conseil international d'harmonisa-

tion des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, <https://www.ich.org/>, ICH-GCP 5.0 à ICH-GCP 5.23).

Par ailleurs, le promoteur est tenu de souscrire une assurance, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant en cas de conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête ou pour ses ayants droit.

L'investigateur

L'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un site (lieu) déterminé. L'investigateur peut être un investigateur coordonnateur, c'est-à-dire qu'il est responsable pour l'étude dans son ensemble. L'investigateur principal est généralement responsable pour un site.

Un investigateur doit veiller avant le commencement de l'essai clinique:

- Justifier d'une expérience appropriée (CV daté et signé, autorisation d'exercer).
- Détenir le classeur investigateur



contenant entre autres la brochure de l'investigateur, le protocole d'étude, le certificat d'assurance, l'autorisation des autorités réglementaires, le formulaire de notification des EIG, le CRF, le tableau de délégation de tâches, les CV des intervenants etc.

- Justifier des moyens nécessaires et disponibilité pour l'étude: temps, personnel compétent en nombre suffisant, informé de façon adéquate sur le protocole, moyens humains, matériels et techniques adaptés, potentiel de recrutement des sujets (concurrence avec les autres essais cliniques).
- S'engager à se conformer aux BPC, à la loi et au protocole, pendant toute la durée de l'essai.

Les responsabilités de l'investigateur dès le commencement et pendant l'essai clinique:

- Informer les participants et recueillir leur consentement éclairé écrit avant toute intervention.
- Informer le promoteur des inclusions. Respecter le protocole et les BPC.
- Être disponible pour les visites de contrôle de qualité (monitoring).
- Avoir une bonne tenue des CRF et des documents sources.
- Gestion adéquate des médicaments expérimentaux en étroite collaboration avec le pharmacien responsable du leur circuit (réception, détention, préparation, dispensation, retours, destruction).
- Notifier au promoteur tous les événements indésirables, en particulier les événements indésirables graves (EIG).

À la fin de l'essai clinique, l'investigateur doit:

- Corriger les cahiers d'observation (réponse aux requêtes ou «queries»).
- Archiver les formulaires de consentement et tous les documents de l'étude (les délais peuvent être plus ou moins longs en fonction des

études et des produits étudiés).

- Remettre au promoteur les médicaments non consommés, les cahiers d'observation (CRF) non utilisés et le matériel éventuellement prêté.
- Respecter les clauses de confidentialité et de publication.

Les 13 responsabilités de l'investigateur sont décrites dans les lignes directrices de bonnes pratiques cliniques de l'ICH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, <https://www.ich.org/>, ICH-GCP 4.1 à ICH-GCP 4.13).

Cas particulier de l'investigateur-promoteur

Un «sponsor-investigator» assume la responsabilité de promoteur de l'étude clinique et conduit ou supervise également l'essai clinique. Ainsi, un promoteur-investigateur doit se conformer aux exigences réglementaires applicables qui concernent à la fois le promoteur et l'investigateur.

Ainsi, l'investigateur promoteur doit généralement aussi s'occuper de:

- Obtenir du financement pour l'essai clinique.
- Contracter l'assurance appropriée.
- Générer la documentation appropriée des essais cliniques (par exemple, consentement éclairé, protocoles) et les soumissions (par exemple, les soumissions éthiques et / ou réglementaires).
- Veiller à ce que des ressources adéquates soient disponibles pendant la durée de l'essai (par exemple, personnel expérimenté, produits d'investigation et de contrôle, fournitures cliniques et médicales, laboratoire d'analyse).
- Création de procédures écrites appropriées (par exemple, procédures opérationnelles standard liées aux GCP).
- Satisfaire à toutes les exigences réglementaires applicables, telles que l'obtention et le maintien des approbations nécessaires des comités d'éthique et des organismes de réglementation concernés. ■

Procédure à suivre pour obtenir une autorisation d'essai, étude et expérimentation clinique au Luxembourg

La recherche biomédicale au Luxembourg est réglementée. La loi précise qu'aucun «essai, étude ou expérimentation clinique ne peut être pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sans autorisation préalable du ministre, les avis de la Direction de la santé et du Comité national d'éthique de recherche ayant été demandés au préalable».

Pour obtenir une autorisation d'essai, étude et expérimentation, l'intéressé soumet un dossier de demande auprès du ministère de la Santé. Le ministère de la Santé du Luxembourg est l'unique point de dépôt des dossiers. Le ministère de la Santé se charge de faire parvenir les dossiers d'étude à la Direction de la santé et au Comité national d'éthique de recherche. Une page dédiée sur le site SANTE.LU a été développée pour aider les promoteurs et les investigateurs à répondre à leurs obligations. Cette page regroupe toutes les informations utiles et des explications détaillées concernant les démarches administratives.

-> <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recherche-biomedicale/procedure-autorisation-essai-etude-experimentation-clinique/index.html>



Etudes en cours sur le COVID-19 au niveau mondial

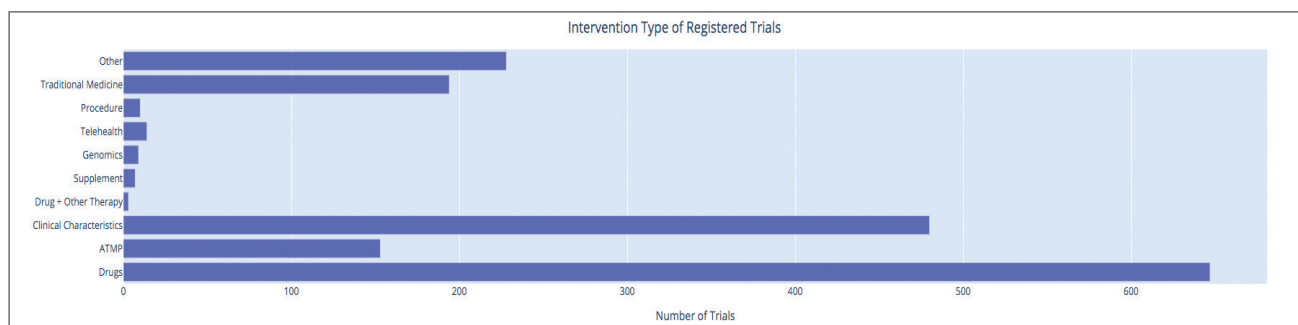
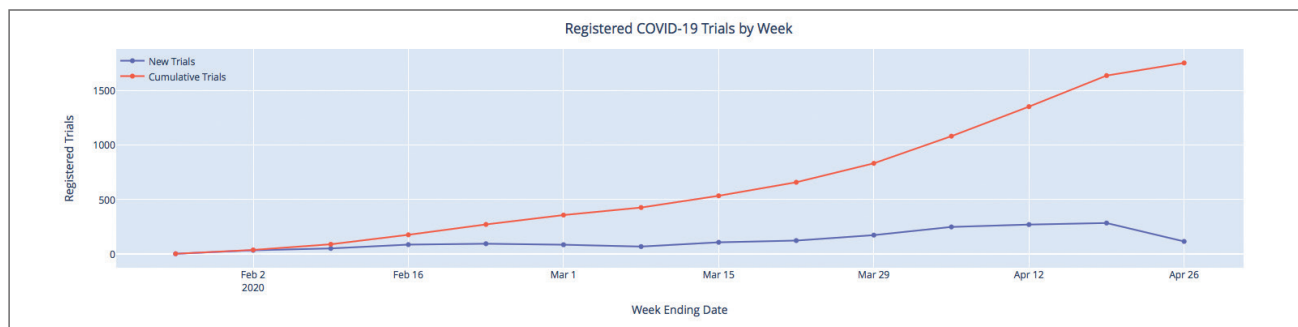


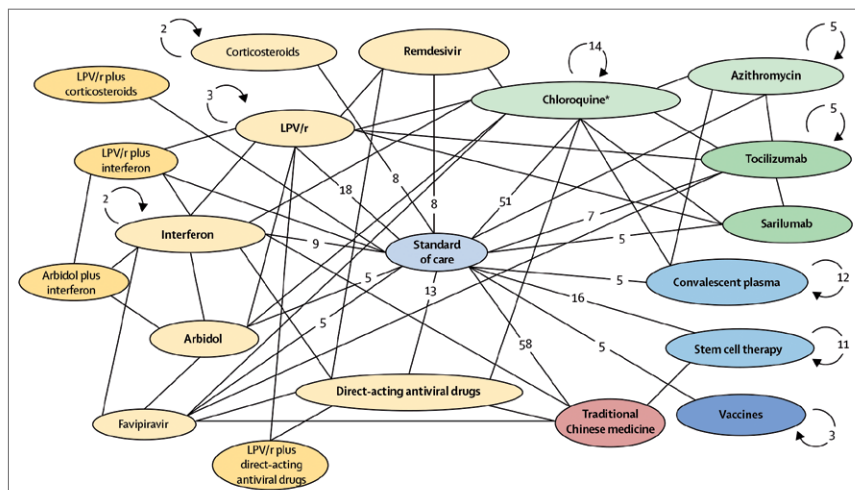
Un site internet intitulé COVID-19 TrialsTracker développé par l'Université d'Oxford rassemble des données structurées des registres d'essais cliniques sur les études de COVID-19 (tels que ICTRP et ClinicalTrials.gov) et suit la disponibilité de leurs résultats dès que ces derniers sont publiés.

Sur les graphiques ci-dessous on peut visualiser le nombre total d'études enregistrées chaque semaine ainsi que le type d'interventions qui sont

testées. Par ailleurs, une équipe de chercheurs canadiens a récemment publié dans la revue *The Lancet Digital Health* une

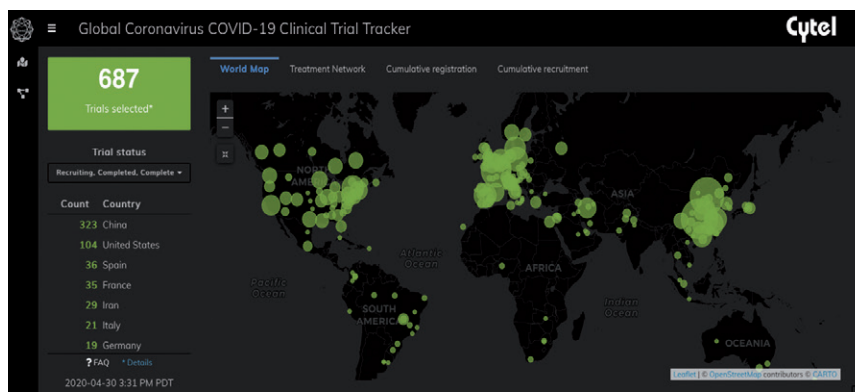
correspondance informant d'un tableau de bord en temps réel des essais cliniques pour COVID-19.





COVID-19 = maladie du coronavirus 2019. LPV / r (lopinivir – ritonavir). * Comprend les essais sur l'hydroxychloroquine et la chloroquine.

Source: Kristian Thorlund et al. *The Lancet Digital Health* April 24, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30086-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30086-8)



Autres liens utiles

- <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
- <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/guidance-regulatory-requirements-context-covid-19-pandemic>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-implications-coronavirus-disease-covid-19-methodological-aspects-ongoing-clinical_en.pdf
- https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

Références:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-electronic-reporting>
2. <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/index.html>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development>
4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>
5. Usage compassionnel d'un médicament: Réglementation européenne et modalités au Luxembourg, Semper Luxembourg, No 112, Mars 2020.

Le schéma ci-contre illustre le réseau des essais cliniques COVID-19 sur les 15 principales interventions.

Les figures ovales colorées représentent les interventions. Les lignes entre deux figures colorées indiquent des comparaisons dans les essais cliniques. Les chiffres sur les lignes sont le nombre d'essais cliniques faisant la comparaison spécifique. Les flèches circulaires et les chiffres indiquent le nombre d'essais cliniques non comparatifs dans lesquels cette intervention est incluse.

Quelques essais examinant des thérapies combinées sont exclus de la figure en raison de l'espace limité.

En outre, une carte mondiale interactive de toutes les interventions est visible sur le site www.covid-trials.org

Enfin, LitCovid est un site de documentation organisé pour le suivi des informations scientifiques à jour sur le nouveau coronavirus 2019. Il s'agit de la ressource la plus complète sur le sujet, fournissant un accès central à 8140 (et de plus en plus) articles pertinents dans PubMed. Les articles sont mis à jour quotidiennement et sont classés en fonction de différents sujets de recherche et emplacements géographiques pour un meilleur accès. Il est consultable ici: www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus ■

COVID-19 - Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs

Supplément à Semper Luxembourg mai 2020

Editeur responsable:

Dr Anna Chiotti



DSB Communication s.a.

25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743