

Orientations sur les meilleures pratiques en matière d'essais cliniques



Organisation
mondiale de la Santé

Région Méditerranée orientale

Orientations sur les meilleures pratiques en matière d'essais cliniques

Orientations sur les meilleures pratiques en matière d'essais cliniques

ISBN : 978-92-9274-517-2 (version imprimée)

ISBN : 978-92-9274-518-9 (version électronique)

© Organisation mondiale de la Santé 2025

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.fr>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué ci-dessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non-responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (<https://www.wipo.int/amc/fr/mediation/rules/index.html>).

Citation suggérée. Orientations sur les meilleures pratiques en matière d'essais cliniques : Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour la Méditerranée orientale ; 2025. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogage à la source. Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

Ventes, droits et licences. Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

Matériel attribué à des tiers. Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

Clause générale de non-responsabilité. Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue pour responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Table des matières

Avant-propos	iv
Remerciements	vi
Abréviations	viii
Résumé d'orientation	ix
1. Introduction	1
1.1 Recherche clinique : importance et différents types	2
1.2 Évaluation des effets d'un traitement : études d'observation par rapport aux essais cliniques	3
1.3 L'environnement des essais cliniques : un paysage en évolution	4
1.4 Difficultés persistantes liées à l'autorisation des essais cliniques	6
1.5 Étapes à suivre pour améliorer la production de données factuelles	9
2. Principales considérations scientifiques et éthiques concernant les essais cliniques	13
2.1 Les bons essais cliniques sont conçus pour apporter des réponses solides d'un point de vue scientifique à des questions pertinentes	14
2.2 Les bons essais cliniques respectent les droits et le bien-être des participants	23
2.3 Les bons essais cliniques sont menés en collaboration et de manière transparente	26
2.4 Les bons essais cliniques sont conçus pour être réalisables dans leur contexte	28
2.5 Les bons essais cliniques suivent des processus de gestion efficace et efficiente de la qualité	29
3. Orientations sur le renforcement de l'écosystème des essais cliniques	33
3.1 Piliers de l'écosystème des essais cliniques	34
3.2 Axes transversaux de l'écosystème des essais cliniques	45
4. Conclusion	49
Annexes	51
Annexe 1. Dispositions relatives au financement et à l'approbation rapides des essais randomisés afin de générer des données factuelles de qualité dans les situations d'urgence	52
Annexe 2. Recommandations aux États Membres, aux bailleurs de fonds et aux chercheurs	55
Références	65

Avant-propos

L'une des fonctions essentielles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est de soutenir le renforcement des capacités nationales dans le secteur de la santé. L'OMS considère que l'amélioration des écosystèmes de recherche-développement dirigés par les pays en vue de faire progresser la science de la santé et de faciliter un accès plus rapide et plus équitable à des interventions sanitaires sûres et efficaces, revêt la plus grande importance pour la santé et le bien-être économique des populations d'un pays. Les essais cliniques constituent une composante essentielle d'un écosystème solide de ce type.

Une bureaucratie inutile, des processus d'approbation non coordonnés et l'absence d'un environnement favorable constituent actuellement des obstacles dans certains pays et, par conséquent, ralentissent et empêchent l'accès équitable des populations à l'innovation en matière de santé, susceptible de sauver et de transformer des vies. En 2022, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution (WHA 75.8) intitulée « 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 », qui appelait l'OMS à élaborer les présentes orientations. Celles-ci mettent l'accent principalement sur les priorités de santé publique liées à la recherche clinique et à la recherche en santé publique, et en particulier sur la réponse équitable à apporter aux besoins sanitaires des pays en développement. Il convient de souligner que le renforcement des capacités dans le domaine des essais cliniques est essentiel pour tous les pays, avec de nombreux gains d'efficacité possibles dans ceux à revenu élevé, intermédiaire ou faible. Par conséquent, les réformes demandées peuvent avoir un impact majeur dans le monde entier.

Les présentes orientations comportent un certain nombre de recommandations. Premièrement, l'implication des patients, des participants et de la communauté est au centre des phases de planification et de mise en œuvre des essais. L'enjeu est de s'assurer que la recherche réponde aux besoins du public et préserve la confiance. Deuxièmement, de nouvelles recommandations importantes sont incluses concernant les réformes qui permettent de réaliser des essais parmi des populations sous-représentées, telles que les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées. Troisièmement, les orientations indiquent comment concentrer la conception et la supervision des essais sur les principales considérations scientifiques et éthiques qui déterminent s'ils sont éthiques, efficaces et instructifs. Le présent document préconise des approches proportionnées et fondées sur les risques, de façon à passer d'une forme de surveillance ou d'audit universelle à une méthode plus adaptée aux risques.

Pour la première fois, des orientations de l'OMS contiennent des recommandations qui peuvent aider concrètement les autorités sanitaires nationales, les autorités de réglementation, les bailleurs de fonds et d'autres acteurs à faciliter au mieux les essais cliniques et la recherche, en vue de permettre la production de données factuelles sur les interventions sanitaires. Un soutien et des ressources internes pérennes constituent le seul moyen de financer cette transformation. Par ailleurs, des recommandations de longue date, mentionnées dans de précédentes résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé, portant sur une dépense minimale de 2 % des budgets de la santé pour la science et la recherche-développement, et visant à consacrer 5 % de l'aide au développement liée à la santé pour la recherche, n'ont pas été respectées par de nombreux pays. Dans d'autres, des ressources sont nécessaires pour la réforme, plutôt que pour soutenir des processus non coordonnés.

Les pays qui, par leur financement, choisissent de prioriser un écosystème de recherche clinique réformé pour soutenir le travail de leurs chercheurs cliniques avec la contribution du secteur public, du secteur privé et des communautés locales, bénéficieront d'avantages majeurs, parmi lesquels l'on peut citer les suivants :

- Une amélioration de la confiance entre le public et la communauté des chercheurs en santé ;
- De meilleures données factuelles obtenues localement pour les praticiens cliniques et les décisions de santé publique ;
- Une amélioration des résultats sanitaires, un accès plus rapide et plus équitable à l'innovation et à des produits à usage médical mieux adaptés aux besoins individuels des patients, entraînant ainsi des progrès sur la voie des objectifs de développement durable (ODD) liés à la santé ;
- À l'échelle nationale, une résilience et une sécurité, fondées notamment sur un écosystème d'essais cliniques plus robuste garantissant une réponse plus rapide aux crises sanitaires ;
- Des populations en meilleure santé et des économies plus productives ;
- Des avantages économiques découlant d'un écosystème de la science et de l'innovation florissant qui offre des opportunités d'emploi, des retombées à travers la création de nouvelles petites et moyennes entreprises ainsi que des investissements du secteur privé.

En coordination et en collaboration avec ses partenaires, l'OMS s'est engagée à apporter un soutien aux pays qui souhaitent mettre en œuvre les présentes orientations afin de réformer, d'améliorer et de rationaliser leurs processus de supervision et d'approbation, et de renforcer ainsi leur système de recherche clinique.



Jeremy Farrar
Scientifique en chef
Organisation mondiale de la Santé

Remerciements

Le Secrétariat de l'OMS remercie tous les États Membres pour leurs conseils et leurs avis et tient à exprimer sa gratitude aux nombreuses personnes et aux partenaires qui ont apporté leur contribution précieuse tout au long de l'élaboration du présent document. Dans ce cadre, des consultations ont été menées avec les parties prenantes sur les documents d'orientation existants les plus pertinents concernant les meilleures pratiques en matière d'essais cliniques. Nous adressons nos remerciements au Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) (1) et au Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques (Good Clinical Trials Collaborative, GCTC) (2) pour l'intégration ou l'adaptation de leurs orientations.

L'élaboration des orientations au sein du Secrétariat de l'OMS a été supervisée par Jeremy Farrar, Scientifique en chef, et John Reeder, Directeur, Département de la recherche pour la santé, Division des sciences. Vasee Moorthy, Conseiller principal dans ce même Département, a dirigé l'ensemble du processus d'élaboration avec le soutien précieux de Wei Zhang, Responsable technique au Département de la recherche pour la santé.

Le Groupe consultatif technique pour l'élaboration des meilleures pratiques en matière d'essais cliniques a été constitué à la suite d'un appel public à candidatures. Les membres de ce Groupe sont Akbar Fotouhi (Université des sciences médicales de Téhéran, République islamique d'Iran), Evelyn Gitau (Centre de recherche sur la population africaine et la santé, Éthiopie), Herman Goossens (Université d'Anvers, Belgique), Marian Knight (Université d'Oxford, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord), Roli Mathur (Conseil indien de la recherche médicale, Inde), Ann Meeker-O'Connell (experte indépendante, États-Unis d'Amérique), Sharon Nachman (Stony Brook Children's Hospital, États-Unis d'Amérique), John Norrie (Université d'Édimbourg, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord), Thomas Nyirenda (Partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques, Afrique du Sud), CS Pramesh (Tata Memorial Centre, Inde), Fiona Russell (Université de Melbourne, Australie), Sofia P. Salas (Universidad del Desarrollo, Chili), Karla Soares-Weiser (Cochrane, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord), Fergus Sweeney (expert indépendant, Irlande), Huixia Yang (Peking University First Hospital, Chine) et Nonhlanhla Yende-Zuma (Centre pour le Programme de recherche sur le sida, Afrique du Sud). Ces personnes ont fourni des conseils techniques essentiels tout au long du processus. An-Wen Chan, Président du groupe consultatif du Système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP), a également apporté des conseils.

L'OMS reconnaît la contribution importante de Christina Reith, Professeure associée au Département Nuffield de santé de la population de l'Université d'Oxford (Royaume-Uni), pour son soutien d'écriture technique de haut niveau lors des phases de rédaction et de synthèse, qui a joué un rôle central dans l'élaboration des présentes orientations. L'Organisation reconnaît également les précieuses contributions techniques et l'examen critique fournis par les collègues des bureaux régionaux et du Siège, y compris le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique : Joseph Chukwudi Okeibunor ; Bureau régional de l'OMS pour les Amériques : Luis Gabriel Cuervo Amore, Ludovic Reveiz, Carla Saenz ; Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale : Arshad Altaf et Arash Rashidian ; Bureau régional de l'OMS pour l'Europe : Marge Reinap ; Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est : Manju Rani ; Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental : Mengji Chen et Kidong Park ; Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire : Janet Diaz, Nina Gobat, Ana Maria Henao Restrepo, Jamie Rylance et Steven Mcgloughlin ; Santé numérique et innovation : Alain Labrique ; Questions de genre, droits et équité – Diversité, équité et inclusion : Shirin Heidari ; Programmes mondiaux de lutte contre le VIH, l'hépatite et les IST : Nathan Ford ; Programme mondial de lutte antipaludique : Lindsey Wu ; Programme mondial de lutte contre la tuberculose : Francesca Conradie, Fuad Mirzayey, Samuel Schumacher et Matteo Zignol ; Information, veille et systèmes de surveillance pour les urgences sanitaires : Chikwe

Ihekweazu ; Vaccination, vaccins et produits biologiques : Joachim Maria Hombach ; Santé reproductive, santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent(e) et vieillissement : Nigel Rollins ; Santé mentale et usage de substances psychoactives : Rodrigo Cataldi ; Assurance de la qualité des normes et résultats : Lisa Askie ; Réglementation et préqualification : Samvel Azatyan, Marion Laumonier, Hiiti Sillo et Marie Valentin ; Recherche pour la santé : Tanja Kuchenmueller, Katherine Littler, Ghassan Karam, Martina Penazzato, Andreas Reis et Anna Laura Ross ; Santé sexuelle et reproductive et recherche : Avni Amin, Mercedes Bonet Semenas et Mariana Widmer ; Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales : Garry Aslanyan, Anna Thorson et Mahnaz Vahedi.

L'OMS remercie le GCTC et le CIOMS pour leur étroite collaboration lors de la rédaction du présent document, ainsi que le Centre collaborateur de l'OMS pour le partage des informations de recherche, le cyberapprentissage et le renforcement des capacités, basé au Centre for Tropical Medicine and Global Health, Département de médecine clinique de Nuffield, à l'Université d'Oxford (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord), pour leur soutien technique dans la réalisation de l'enquête mondiale en ligne auprès des parties prenantes sur les obstacles et les actions prioritaires pour le renforcement des écosystèmes d'essais cliniques dans le cadre de l'élaboration des orientations. Nous exprimons également notre gratitude aux nombreuses centaines de participants qui ont apporté leur précieux savoir-faire et leurs idées dans le cadre de notre consultation publique en ligne et des consultations régionales et mondiales menées en personne tout au long de l'année 2023 et début 2024. Il n'est pas possible de tous les citer ici. Néanmoins, sans leur soutien et leur savoir-faire, les présentes orientations n'auraient pu voir le jour. Des contributions ont été reçues des principaux bailleurs de fonds de la recherche, des autorités sanitaires nationales, des autorités nationales d'éthique, des autorités nationales de réglementation et de la société civile, ainsi que des organisations non gouvernementales.

L'élaboration des présentes orientations a été rendue possible grâce au financement du second Programme de partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (EDCTP-II), soutenu par l'UE (Union européenne, numéro de subvention CSA2023WHO-3454-WHORCT), avec un financement du National Institute for Health and Care Research (NIHR) au Royaume-Uni (le NIHR étant financé par le Department of Health and Social Care). Le portefeuille de recherche en santé mondiale du NIHR soutient la recherche en santé appliquée de haute qualité au profit principal et direct des populations des pays à revenu faible ou intermédiaire, en utilisant l'aide internationale au développement du Gouvernement du Royaume-Uni pour soutenir la recherche en santé mondiale. Les opinions exprimées dans la présente publication ne sont pas nécessairement celles de l'EDCTP, du NIHR ou du Department of Health and Social Care du Royaume-Uni.

Abréviations

AMM	Association médicale mondiale
ANR	Autorité nationale de réglementation
AVAREF	Forum africain pour la réglementation des vaccins
CER	Comité d'éthique de la recherche
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
COVID	Maladie à coronavirus
ECR	Essai contrôlé randomisé
EDCTP	Partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques
GCTC	Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques
ICH	Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain
ICTRP	Système d'enregistrement international des essais cliniques
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPS	Organisation panaméricaine de la Santé
PRFI	Pays à revenu faible et intermédiaire
Sida	Syndrome d'immunodéficience acquise
TDR	Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales
TRUST	Code international de conduite sur les partenariats pour la recherche équitable soutenus par l'UNESCO
UEC	Unité d'essai clinique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Résumé d'orientation

Objectif

Le présent document fait suite aux demandes adressées par l'Assemblée mondiale de la Santé au Directeur général dans la résolution WHA75.8 (2022), portant sur le 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 (3). L'objectif est d'identifier et de proposer des approches exemplaires ainsi que d'autres mesures visant à renforcer l'écosystème mondial des essais cliniques, d'examiner les orientations existantes et d'en élaborer de nouvelles, le cas échéant, sur les meilleures pratiques relatives aux essais cliniques. Les présentes orientations actualisent et adaptent les travaux antérieurs de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la capacité de recherche (4) dans le contexte d'essais cliniques bien conçus et bien mis en œuvre, tels qu'ils sont définis dans la résolution WHA75.8 (2022). Elles visent à améliorer l'efficacité de la recherche clinique, à réduire au minimum le gaspillage de la recherche et à fournir des orientations sur des essais cliniques viables, toujours fonctionnels et actifs dans les situations d'endémie et pouvant être réorientés en cas d'urgence ou de pandémie.

La Section 1 sert d'introduction. En ce qui concerne les considérations scientifiques et éthiques clés pour des essais bien conçus et bien mis en œuvre, le lecteur doit se reporter directement à la Section 2. Des orientations sur le renforcement de l'écosystème des essais cliniques, y compris le renforcement des capacités et la lutte contre les inefficacités, sont fournies à la Section 3, et l'Annexe 2 contient des recommandations à l'intention des États Membres, des bailleurs de fonds et des chercheurs.

Champs d'application

Le présent document est destiné à fournir des orientations aux États Membres de l'OMS et à tout membre du personnel des organisations d'acteurs non étatiques dont le travail est lié aux essais cliniques de quelque manière que ce soit, y compris la planification, la conduite, l'analyse, la supervision, l'interprétation et le financement. L'objectif est d'évaluer les effets de toute intervention sanitaire, quel que soit le but ou le contexte. Parmi ces membres du personnel figurent ceux qui participent à l'éducation d'autres personnes sur les essais cliniques.

Le mandat inclut les éléments suivants :

- Tout plan d'essai clinique, et plus particulièrement d'essai clinique randomisé, y compris comparant deux interventions ou plus, en aveugle ou non, en parallèle, en grappe, croisé, factoriel, sur une plateforme adaptative, décentralisé ou autre ;
- Toute intervention sanitaire, y compris, mais sans s'y limiter, l'administration de médicaments pharmaceutiques, de cellules et d'autres produits biologiques et de vaccins ; les procédures chirurgicales ou radiologiques ; les produits de diagnostic ; l'utilisation de dispositifs médicaux, les mesures nutritionnelles ; les interventions cognitives, comportementales et psychologiques ; les soins préventifs ou de soutien, y compris les changements dans un processus de soins ; les interventions de thérapie physique ; les approches de santé numérique et de santé publique ; les remèdes traditionnels ou à base de plantes ; et les processus de

dépistage. Les interventions peuvent être nouvelles ou préexistantes, mais elles doivent être utilisées d'une manière différente (par exemple, réaffectées ou optimisées) ou pour acquérir de nouvelles connaissances sur les pratiques actuelles ;

- Tout objectif, y compris, mais sans s'y limiter, les données factuelles pour l'élaboration de lignes directrices ; les recommandations pour la pratique clinique ou les stratégies de santé publique ; et les évaluations des technologies de la santé ;
- Tout contexte, qu'il soit géographique, économique ou sociétal, incluant les essais cliniques réalisés en milieu hospitalier, dans des structures de soins primaires ou communautaires ; ou lorsque l'intervention est dispensée directement à un participant ;
- Tout rôle, y compris les chercheurs et les cliniciens, les groupes de patients et les groupes publics (notamment les participants à l'essai), les organismes de réglementation et les autres autorités sanitaires nationales, les comités d'éthique de la recherche (CER), les bailleurs de fonds de la recherche et tous les promoteurs de l'essai (universitaires, gouvernementaux, commerciaux et à but non lucratif).

Souvent, d'importants facteurs ou réglementations contextuels locaux, nationaux ou régionaux sont à prendre absolument en compte. Les organismes nationaux travaillant avec les groupes de patients locaux et les communautés touchées sont les mieux placés pour garantir une adaptation appropriée des présentes lignes directrices au contexte local et la conformité avec les normes scientifiques et éthiques universelles.

Le présent document vise à compléter d'autres orientations afin de soutenir la mise en œuvre de normes éthiques et scientifiques universelles dans le contexte des essais cliniques, en mettant l'accent sur les populations sous-représentées ; il ne constitue pas une norme juridique et ne remplace aucune orientation existante. En particulier, ces orientations partagent bon nombre de notions et de principes avec celles produites par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) (5), et plus spécifiquement la ligne directrice ICH E8(R1)-Considérations générales relatives aux études cliniques (6), le projet de ligne directrice ICH E6(R3) sur les bonnes pratiques cliniques (7) et la ligne directrice sur les principes statistiques ICH E9 (8) et son addendum associé (9). En outre, il partage ses attributs avec deux autres documents d'orientation récents qui ont été mis en avant dans le cadre du processus de consultation publique de l'OMS en 2022 : ceux du CIOMS sur la recherche clinique dans les milieux à ressources limitées (10) et du GCTC (11). Les orientations de ces deux organismes, avec les adaptations nécessaires, ont servi de sources pour ce document. Parmi les autres sources mises en avant lors de la consultation figurent la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale (AMM) (12) sur la recherche médicale impliquant des participants humains, la Déclaration de Taipei de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques (13) et les lignes directrices internationales d'éthique du CIOMS pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains (2016) (14).

Pour les essais cliniques conçus afin d'appuyer la soumission aux autorités réglementaires concernées par les produits à usage médical, les promoteurs d'essais doivent également se reporter aux directives de l'ICH. Cela inclut notamment ICH E8(R1) (6) et ICH E6(R3) (7), ainsi que d'autres directives pertinentes de l'ICH. Ils doivent également tenir compte de toute directive émise par les autorités auxquelles ils prévoient de soumettre l'essai. Comme indiqué ci-dessus, le champ d'application des présentes orientations de l'OMS ne se limite ni aux produits à usage médical ni aux essais cliniques menés à l'appui de l'approbation réglementaire.

Approche de la mise au point

En mars 2023, sous la direction du Groupe consultatif technique de l'OMS pour l'élaboration des meilleures pratiques en matière d'essais cliniques, les orientations initiales ont été rédigées par Vasee Moorthy et Christina Reith, en s'inspirant des orientations existantes du CIOMS et du GCTC. Le Groupe consultatif technique a fait des observations sur ce projet par écrit et lors d'une téléconférence en mai 2023, qui ont été intégrées dans un projet révisé. Ce dernier a ensuite été publié sur le site Web de l'OMS pour consultation publique de juillet à septembre 2023.

Le Secrétariat de l'OMS a diffusé cette consultation publique en vue du projet d'orientations auprès des bureaux régionaux, des programmes techniques pertinents du Siège, des réseaux professionnels, des acteurs non étatiques en relations officielles avec l'OMS et des autres parties prenantes clés de la recherche clinique. Au total, 179 réponses ont été reçues de 48 pays, parmi lesquelles environ 30 % provenaient de partenaires du milieu universitaire, suivies par des organisations non gouvernementales et des autorités sanitaires ou de réglementation nationales. En outre, le Secrétariat de l'OMS a organisé une consultation avec les représentants du secteur privé, lors d'un événement organisé en marge de la Soixante-Seizième Assemblée mondiale de la Santé et d'une séance d'information visant à recueillir les observations des États Membres en septembre 2023.

Une enquête mondiale auprès des parties prenantes a été lancée en août 2023, en coopération avec le Centre collaborateur de l'OMS pour le partage des informations de recherche, le cyberapprentissage et le renforcement des capacités, afin d'identifier les obstacles à la réalisation d'essais cliniques et de proposer des mesures prioritaires. Près de 3000 participants dans le monde y ont répondu. Les résultats de cette enquête auprès des partenaires ont été examinés plus en détail lors de consultations en présentiel qui se sont tenues à Brasilia (Brésil) ; à Lusaka (Zambie) ; à Delhi (Inde) ; au Caire (Égypte) ; à Kuala Lumpur (Malaisie) et à Genève (Suisse), et qui ont rassemblé environ 300 experts et parties prenantes. Ces consultations ont fourni des éléments supplémentaires pour le projet d'orientations sur le renforcement de l'écosystème des essais cliniques.

Les orientations finales, préparées par Vasee Moorthy et Christina Reith, intégraient tous les commentaires reçus. En avril 2023, une réunion du Groupe consultatif technique a été organisée pour examiner le projet final avant sa soumission pour approbation de la direction exécutive et publication.

Les déclarations d'intérêt ont été recueillies auprès de tous les membres du Groupe consultatif technique de l'OMS qui ont supervisé l'élaboration des orientations, et les intérêts pertinents sont publiés sur le site Web du Groupe consultatif technique.

1. Introduction

Services de santé communautaire pour les
parents et les enfants à Gyabankrom, région
Centrale, Ghana.

© OMS/Fanjan Combrink



1.Introduction

1.1 Recherche clinique : importance et différents types

La recherche clinique est indispensable pour résoudre les problèmes de santé publique. Les études de recherche clinique peuvent être considérées comme couvrant les cinq domaines d'activité génériques suivants :

- La mesure de l'ampleur du problème de santé et sa distribution ;
- La compréhension des différents déterminants et causes du problème, qu'ils soient de nature biologique, comportementale, sociale ou environnementale ;
- La mise au point de solutions ou d'interventions qui permettront de prévenir, d'atténuer ou de résoudre le problème ;
- L'apport ou l'application de solutions dans le cadre de politiques et de programmes ; et
- L'évaluation de l'effet de ces solutions sur l'ampleur et la distribution du problème.

Les études cliniques se répartissent globalement en deux groupes : non interventionnelles et interventionnelles.

Les études non interventionnelles sont de nature observationnelle (c'est pourquoi on les appelle parfois « études d'observation »). Dans ces études, on compare généralement les résultats sanitaires des personnes qui ont bénéficié d'un certain facteur ou qui y ont été exposées, à ceux des autres personnes. L'allocation du traitement ou l'exposition n'est pas prédéterminée par un protocole d'étude.

En revanche, les études cliniques interventionnelles (appelées « essais cliniques ») évaluent

les effets de l'allocation prospective des sujets à une ou plusieurs interventions sur les résultats sanitaires. Pour les comparaisons portant sur deux ou plusieurs interventions, un aspect clé de cette allocation prospective est le processus de randomisation. Ce processus permet de s'assurer que l'efficacité potentielle et l'innocuité des traitements sont évaluées de manière fiable. La raison essentielle expliquant son importance est abordée dans la Section 1.2 et la Section 2. Ces essais cliniques sont appelés « essais contrôlés randomisés (ECR) », et l'intervention à laquelle un participant est affecté est parfois désignée comme un « bras » d'essai clinique. Les ECR peuvent impliquer l'allocation prospective de *personnes* physiques aux interventions ou l'allocation prospective d'un *groupe* de personnes (par exemple, dans une communauté, une école ou une région particulière) et sont parfois appelés ECR par grappes. Il existe toutefois certaines circonstances dans lesquelles l'allocation prospective ne favorise pas nécessairement la randomisation. C'est le cas pour les essais cliniques menés très tôt dans la mise en œuvre d'une intervention, ou pour certains essais portant sur des maladies oncologiques rares et des produits de diagnostic, dans lesquels une seule intervention est testée (essais « mono-bras »).

Les interventions d'essais cliniques peuvent inclure, mais sans s'y limiter, l'administration de médicaments pharmaceutiques, de cellules et d'autres produits biologiques et de vaccins ; les procédures chirurgicales ou radiologiques ; les produits de diagnostic ; l'utilisation de dispositifs médicaux, les mesures nutritionnelles ; les interventions cognitives, comportementales et psychologiques ; les soins préventifs ou de soutien, y compris les changements dans le processus de soins ; les interventions de thérapie physique ; les approches de santé numérique et de santé publique ; les remèdes traditionnels ou à base de plantes ; et les processus de dépistage. Les interventions peuvent être nouvelles ou préexistantes, mais utilisées

d'une manière différente (par exemple, réaffectées ou optimisées) ou pour acquérir davantage de connaissances sur les pratiques actuelles. Dans les ECR, les interventions peuvent inclure un placebo ou un autre comparateur (parfois appelé témoin), et peuvent ne pas fournir d'intervention active supplémentaire outre la pratique habituelle ou des soins standard.

Les essais cliniques peuvent être menés à n'importe quel niveau du système de santé, depuis les soins à domicile, communautaires ou primaires jusqu'aux établissements de soins secondaires, tertiaires ou intensifs.

En plus des ECR traditionnels en groupes parallèles, il existe toute une série d'autres formes d'essais, y compris, mais sans s'y limiter, les essais croisés, factoriels, adaptatifs et de plateforme. En outre, la variété des options disponibles pour mener l'un de ces types d'essai est large et dépend de leur nature. Il peut s'agir d'essais décentralisés, d'essais sur le lieu de soins et d'essais plus traditionnels basés sur le lieu de travail des chercheurs, ou, plus souvent, de l'association de ces éléments dans un seul essai.

Les essais « plateformes », « panier » et « parapluie » utilisent tous des protocoles de référence (15-18) qui permettent l'évaluation simultanée de multiples interventions au sein d'une même structure globale d'essai. Les essais plateformes sont conçus pour étudier diverses interventions chez des personnes atteintes d'une ou de plusieurs maladies (par exemple, les cancers dus à des sous-types génomiques) ou affections étroitement liées (par exemple, la pneumonie). Ils peuvent utiliser un groupe témoin commun (par exemple, traitement A contre traitement B contre un témoin commun) ou, plus efficacement, un modèle factoriel qui implique plusieurs comparaisons randomisées (par exemple, traitement A contre placebo A et traitement B contre placebo B) de sorte que certains participants peuvent recevoir plus d'un traitement actif tandis qu'une minorité reçoit un placebo. Ils sont efficaces et flexibles, et permettent de modifier l'essai en cours à la lumière des données accumulées, tout en introduisant de nouvelles questions de recherche comme amendements plutôt que comme nouveaux essais. Par exemple, des bras peuvent être ajoutés pour tester de nouvelles interventions une fois

les questions initiales traitées, tandis que les bras existants peuvent être abandonnés s'il apparaît qu'une intervention est inefficace ou nuisible sur la base d'algorithmes de décision prédéfinis. Ces essais plateformes peuvent être ouverts, avec la possibilité d'ajouter des bras d'intervention à différents moments. En particulier, l'émergence de grands essais plateformes adaptatifs comportant des caractéristiques pragmatiques intégrées dans les systèmes de santé a été essentielle pour générer des données factuelles sur l'utilisation des traitements contre la maladie à coronavirus (COVID-19).

De plus en plus, les essais ont également recours à des approches « décentralisées » rationalisées (19) (où certains aspects sont fournis au sein ou à proximité du domicile des participants) ou sur le lieu de soins (où l'essai est mené dans des établissements de pratique clinique). Ces essais peuvent répondre à des questions critiques dans des contextes de soins cliniques plutôt que dans des environnements de recherche spécialisés (20).

Tous les essais cliniques devraient contribuer à lever d'importantes incertitudes concernant les effets des interventions sanitaires. En fonction du contexte, des résultats peuvent être nécessaires pour déterminer s'il faut poursuivre le développement, procéder à d'autres évaluations de l'intervention ou orienter l'homologation réglementaire, les lignes directrices cliniques et/ou la politique de santé. Dans tous les cas, toute incertitude portant sur la ou les question(s) particulière(s) qui subsiste(nt) à la fin de l'essai clinique devra être suffisamment faible pour permettre de prendre des décisions significatives.

1.2 Évaluation des effets d'un traitement : études d'observation par rapport aux essais cliniques

Les études d'observation et les essais cliniques sont tous deux d'une grande valeur dans la recherche clinique et peuvent être complémentaires. Cependant, elles doivent être conçues et analysées de manière appropriée, et utilisées dans le bon contexte (21-24). Des études d'observation solides peuvent être extrêmement utiles pour identifier les associations entre facteurs de risque et maladie (de

bons exemples étant le tabagisme avec le cancer du poumon, et la pression artérielle et le cholestérol avec la maladie cardiovasculaire). Toutefois, leur valeur pour l'évaluation des effets du traitement est plus limitée. Ce type d'études peut également jouer un rôle prépondérant dans l'identification des grands effets (indésirables ou bénéfiques) d'une intervention sur des résultats sanitaires rares et inattendus en temps normal, et plus particulièrement ceux qui ne sont vraisemblablement pas liés aux indications de l'intervention concernée (ou à ses contre-indications).

L'une des principales limites des études d'observation réside dans leurs biais potentiels inhérents. Parmi eux, le biais de confusion est l'un des plus importants, dans lequel un facteur est associé à une exposition d'intérêt (sans en être une conséquence directe) et influence, de manière indépendante, le risque du résultat considéré. Par exemple, une « confusion par indication (ou contre-indication) » peut survenir lorsqu'un traitement a tendance à être administré plus (ou moins) fréquemment aux personnes souffrant de pathologies associées à un risque accru ou diminué de survenue du résultat considéré. Ce type de biais peut produire des estimations trompeuses non seulement de la taille, mais aussi de la direction des effets du traitement, et celles-ci peuvent persister même après ajustement statistique pour les différences observées entre les divers groupes d'individus. De même, des biais peuvent survenir en raison de différences dans la détermination ou la détection d'un résultat. En outre, la fiabilité du rappel de l'exposition au traitement peut varier entre ceux qui obtiennent un certain résultat et ceux qui ne l'obtiennent pas. Ces biais potentiels signifient que les études d'observation peuvent être peu fiables pour déterminer les effets des interventions sanitaires, en particulier lorsque (comme c'est souvent le cas) les effets du traitement d'intérêt ne sont que modérés ou nuls (25).

La discussion sur les considérations relatives à la conception et les méthodes visant à éviter les biais et les facteurs de confusion dans les études d'observation dépasse le cadre des présentes orientations. Cependant, cette limitation est très pertinente, car la plupart des interventions pour les affections graves les plus courantes n'ont que des effets modestes sur la santé et la maladie, même si

elles ont un impact important sur les caractéristiques intermédiaires (par exemple, les tests physiologiques ou de laboratoire). Néanmoins, même de modestes améliorations de la santé peuvent être significatives, en particulier si l'intervention peut être largement utilisée pour une affection commune ou si plusieurs interventions ayant des effets modérés peuvent être associées, à condition que les avantages ne soient pas substantiellement compensés par des effets néfastes. Par conséquent, il est essentiel que ces effets modestes soient détectés de manière fiable. Cela nécessite des essais cliniques qui garantissent un contrôle rigoureux des erreurs systématiques telles que les biais et les facteurs de confusion (ce qui implique généralement des méthodes appropriées de randomisation, d'allocation en aveugle et par masquage, ainsi qu'une analyse statistique adéquate) et une maîtrise stricte des erreurs aléatoires (requérant des tailles d'échantillon convenables). Ainsi, les ECR jouent un rôle central dans la production des données factuelles requises pour orienter l'élaboration et la mise en œuvre des interventions sanitaires. En effet, ils permettent de déterminer de façon fiable si une intervention sanitaire est sans danger et efficace en veillant à ce que tout biais ou erreur aléatoire inhérents à la structure de l'étude soit minime par rapport à l'effet attendu du traitement. Les résultats de ces ECR et leurs méta-analyses associées (dans lesquelles les données de plusieurs essais cliniques portant sur une question de recherche similaire sont combinées statistiquement) (27) ont été porteurs de changement en améliorant la santé publique mondiale.

1.3 L'environnement des essais cliniques : un paysage en évolution

L'environnement des essais cliniques a considérablement évolué depuis l'introduction des concepts qui leur sont associés, avec des changements importants également observés dans les contextes social, éthique et réglementaire au niveau mondial. On constate aujourd'hui une reconnaissance plus large de l'ampleur des retours sanitaires, sociaux et économiques sur les investissements dans la recherche. Les essais cliniques et la mise au point d'interventions sont soutenus par le secteur, des parties extérieures au secteur (telles que des

établissements d'enseignement), des organismes gouvernementaux et des partenariats public-privé, parfois avec le soutien de partenaires externes dans le domaine de la recherche translationnelle.

En termes de principes éthiques, la Déclaration d'Helsinki a fait l'objet de plusieurs révisions (12), et des directives ont été élaborées, notamment les lignes directrices internationales d'éthique du CIOMS, qui fournissent des orientations pour toute recherche impliquant des êtres humains, y compris les essais cliniques (14).

En termes de textes d'application, l'ICH fournit des directives sur les essais cliniques, en particulier ICH E8(R1) (6) et ICH E6(R3) (7). Le GCTC (11), ainsi que la création ou la mise à jour d'orientations et les procédures en cours d'élaboration par les organismes de réglementation, fournissent également des orientations récentes.

En outre, l'intérêt s'est accru pour la méthodologie des essais, avec l'utilisation croissante d'approches flexibles et pratiques de leur conception, et une reconnaissance croissante de la manière dont les données collectées régulièrement, parfois appelées « données du monde réel », peuvent ajouter de la valeur et favoriser l'efficacité des essais cliniques. Par exemple, les données relatives à l'état de santé du patient et/ou à la fourniture de soins de santé collectées de manière systématique à partir de diverses sources (telles que les dossiers de santé électroniques, les données sur les demandes de remboursement médicales, les données des registres des produits ou des maladies et les données recueillies par le biais des technologies de santé numériques) peuvent être utilisées pour faciliter le recrutement des sujets et la détermination des résultats dans les essais (26-29).

Ces dernières années, les associations et les groupes de défense des droits des patients ont été mis en avant à l'échelle mondiale, plaidant pour la participation de ces derniers, de la communauté et du public aux essais cliniques comme pierre angulaire de leur conception et de leur conduite. Cependant, il reste encore beaucoup à faire pour s'assurer que la conception et la mise en œuvre des essais incluent une collaboration adéquate avec les patients, les communautés et le public. Les présentes orientations

comprennent des éléments sur une telle collaboration, qui permettra non seulement de veiller à ce que les essais cliniques soient pertinents pour les populations auxquelles ils doivent profiter, mais aussi de faire mieux connaître le rôle de la recherche clinique dans la santé publique et la qualité de vie. Des orientations et des initiatives en faveur de l'implication des patients et des bonnes pratiques participatives dans le cadre de ce type d'essais ont été mises au point, par l'OMS et par d'autres entités, et sont disponibles à travers une série d'interventions et de contextes (30-38).

La manière dont les informations sont partagées et communiquées évolue également rapidement. Cela offre de précieuses opportunités pour des processus d'essai plus efficaces, collaboratifs et transparents, tout en posant des risques potentiels liés à une plus grande probabilité de diffusion mondiale de fausses informations ou de « fake news » qui sont préjudiciables à la santé publique. Des ECR bien conçus, associés au maintien et la promotion de sources claires et valides d'informations fiables sur leur conception et leurs résultats, constituent une défense solide contre la désinformation.

Dans les domaines de la médecine où les essais cliniques sont courants, tels que l'oncologie, les maladies cardiovasculaires et certaines maladies infectieuses, les résultats des patients se sont nettement améliorés parallèlement à l'amélioration itérative des interventions et de la prestation de services.

Bien que les présentes lignes directrices se concentrent sur les ECR à un stade avancé qui évaluent l'innocuité et l'efficacité des interventions, la recherche translationnelle à un stade précoce constitue un autre domaine précieux. Elle s'est révélée essentielle pour faire progresser les résultats en matière de santé, en faisant le lien entre la science fondamentale et les évaluations réalisées à un stade ultérieur.

Les applications de l'intelligence artificielle (IA) dans le domaine des essais cliniques progressaient rapidement au moment de la finalisation des présentes orientations, y compris, mais sans s'y limiter, dans la découverte de médicaments et de vaccins et la conception de molécules, les approches diagnostiques améliorées par l'IA, la modélisation

prédictive des résultats des essais visant à améliorer la conception de ces derniers, le recrutement et la rétention des participants et la numérisation des informations.

Tous ces facteurs ont considérablement modifié l'environnement des essais cliniques. Cependant, le paysage de la recherche doit continuer à évoluer pour réaliser son potentiel.

1.4 Difficultés persistantes liées à l'autorisation des essais cliniques

Il est urgent d'éviter les procédures superflues et de rendre les essais cliniques plus efficaces, afin qu'ils puissent être réalisés à une échelle adéquate pour produire des données factuelles fiables à des coûts raisonnables. En effet, malgré l'importance largement reconnue des essais cliniques, **dans de nombreux domaines de la santé, la base de données factuelles reste faible, les processus décisionnels n'ayant pas accès à des résultats d'essais cliniques suffisamment bien conçus et bien menés. Ce problème est mondial, et touche les pays à revenu élevé, intermédiaire ou faible.** Le résultat peut se traduire par un échec dans l'identification et l'utilisation d'interventions efficaces et sans danger ou par la poursuite d'interventions inefficaces ou dangereuses. Ainsi, des millions de doses de traitements inefficaces ont été utilisées pendant la pandémie de COVID-19. Par conséquent, les ressources sont gaspillées sous la forme de coûts directs immédiats et de coûts indirects en aval, des préjudices ou des souffrances inutiles peuvent être causés, et la confiance dans ceux qui mettent au point ou utilisent des interventions sanitaires s'en trouve amoindrie. La nécessité de réduire le gaspillage dans le domaine de la recherche est un problème mondial reconnu depuis longtemps qui affecte les essais cliniques dans divers contextes, et l'urgence de le résoudre a fait l'objet de nombreuses discussions. Cependant, la réponse de la recherche à la pandémie de COVID-19 a particulièrement contribué à le mettre en évidence : plus de 22 000 essais cliniques liés à cette maladie ont été enregistrés, dont la grande majorité aurait peu contribué à la base de données factuelles. Une faible proportion de ces essais cliniques (qu'ils soient financés par des fonds publics ou non publics), probablement moins de 10 %, étaient bien conçus

et bien mis en œuvre (un problème très répandu étant que de nombreux essais cliniques de ce type n'étaient pas randomisés et/ou suffisamment vastes pour répondre à la question prévue) et ont contribué de manière significative aux recommandations de politique formulées par l'OMS et par d'autres organismes.

Ce gaspillage dans les essais cliniques résulte de divers facteurs. Il s'agit notamment des essais cliniques jamais réalisés ou terminés, de l'incapacité à formuler des questions de recherche claires, de la duplication de recherches antérieures, de l'utilisation de processus d'essai inefficaces, de l'incapacité à produire des réponses scientifiquement solides et cliniquement pertinentes, ou de résultats qui ne sont jamais publiés. Le coût d'opportunité perdu à cause des essais mal conçus ou non achevés et non notifiés est significatif et entraîne un épuisement des ressources disponibles, qui viennent alors à manquer pour mener et réaliser des essais bien conçus. En outre, une mentalité marquée de façon prédominante par une aversion pour le risque entrave l'innovation et l'adoption de nouvelles perspectives, ce qui entraîne une lourdeur disproportionnée des processus d'essai et des pratiques de collecte des données. L'absence de procédures efficaces et coordonnées pour approuver les essais cliniques représente un défi majeur, caractérisé par une grande hétérogénéité entre les pays et les régions dans les processus d'approbation par les autorités de réglementation et les CER. Certains pays disposent de systèmes matures, mais ceux-ci peuvent néanmoins présenter des inefficacités importantes et recourir trop souvent à des approches fondées sur une aversion au risque. Si les processus d'approbation sont excessivement longs, l'enthousiasme et la capacité à recruter un grand nombre de personnes parmi les populations locales peuvent s'amenuiser. De tels délais peuvent entraîner une réduction des données factuelles produites pour les types précis de personnes que ces autorités entendent servir. De nombreux pays ne disposent pas non plus des ressources nécessaires pour bâtir une infrastructure solide ou n'ont pas encore atteint un niveau d'efficacité suffisant. La multitude des demandes, selon des processus variés et avec des délais longs, entraîne un retard dans le lancement des essais et peut être à l'origine d'une perte de motivation pour qui songe à s'engager dans la recherche clinique. Ce problème s'intensifie avec les essais multirégionaux ou internationaux, qui

sont importants pour obtenir à la fois une puissance statistique et une large représentativité. L'utilisation intermittente des infrastructures d'essais cliniques doit également être spécifiquement prise en compte afin d'éviter les périodes de jachère ou périodes « froides » dans les activités liées à ce type d'essais, principalement motivées par la recherche fondée sur des projets et le financement intermittent des essais. Ce problème entraîne des inefficacités, une perte de compétences et la négligence de domaines clés de l'écosystème des essais cliniques.

Le manque de financement adéquat pour les essais cliniques demeure un problème majeur à l'échelle mondiale, avec des disparités persistantes en matière d'investissement et d'accès aux infrastructures d'essais cliniques, surtout lorsque ces disparités sont prises en compte dans le contexte de la charge mondiale de morbidité (39). Il en résulte une inégalité et un manque de justice dans l'accès à des interventions abordables, efficaces et sans danger, dont les conséquences ont été particulièrement soulignées pendant la pandémie de COVID-19.

Cet état de fait est particulièrement notable en situation de ressources limitées et dans les domaines où le modèle traditionnel de mise au point des interventions n'encourage pas la recherche-développement, les essais entrepris dans les pays à revenu élevé étant historiquement dominants, et mettant l'accent sur les maladies prévalentes dans ces milieux. Le résultat a été un environnement, une infrastructure et une capacité de plus en plus propices aux essais cliniques pour répondre aux priorités sanitaires des pays à revenu élevé et aux intérêts du marché commercial. En revanche, les capacités de soins de santé et de recherche et/ou la viabilité commerciale limitées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI)¹ signifient que la recherche clinique dans ces régions s'est souvent concentrée sur des études d'observation ou de mise en œuvre menées après l'enregistrement ou l'approbation d'une intervention dans les pays à revenu élevé. Cependant, les populations des PRFI supportent la plus forte

charge de morbidité évitable dans le monde, faisant face à plusieurs défis spécifiques. Premièrement, elles continuent de faire face à un niveau élevé de maladies transmissibles, telles que la septicémie néonatale, le paludisme, la tuberculose, les hépatites chroniques B et C, l'infection à VIH/sida, les maladies diarrhéiques et les maladies tropicales négligées. Dans certaines régions, elles sont gravement affectées par des épidémies, qui touchent différentes régions de différentes manières. En 2021, la population âgée de moins de 14 ans représentait 25 % de la population mondiale et 42 % de celle des pays à faible revenu (40). Deuxièmement, les maladies néonatales, maternelles et nutritionnelles sont prévalentes, et bien que la mortalité néonatale, des moins de cinq ans et maternelle, ait diminué, elle reste élevée dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En outre, les PRFI ont des taux de maladies non transmissibles similaires à ceux des pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure et des pays à revenu élevé, mais ne se concentrent pas suffisamment sur les essais cliniques en dehors de ces milieux plus riches. Troisièmement, même si la charge de morbidité dans les pays à revenu faible ou intermédiaire a diminué depuis 1990, et l'on s'attend à ce que les maladies transmissibles diminuent encore au fil du temps, la charge de morbidité due aux maladies non transmissibles deviendra proportionnellement plus élevée.

Bien que des essais aient lieu dans les PRFI, ils ont tendance à être financés par des donateurs internationaux issus des pays à revenu élevé, ou par le secteur, plutôt que par leurs propres ressources. Il est donc urgent de promouvoir et de faire progresser des essais cliniques efficaces et viables, bien conçus et bien mis en œuvre, qui répondent aux besoins de santé locaux à toutes les étapes de la recherche clinique dans ces pays et dans d'autres contextes à ressources limitées (39), englobant à la fois les maladies transmissibles et non transmissibles pour faire face aux risques de morbidité et de mortalité auxquels les populations sont exposées dans ces milieux. Si cela ne se produit pas, des populations entières pourraient passer à côté des vaccins, des produits de diagnostic et d'autres interventions nécessaires dans le cadre du développement durable à l'échelle mondiale.

En outre, mener des recherches dans les PRFI peut favoriser le renforcement des capacités. En investissant dans des programmes de formation

¹ Les fourchettes de niveaux de revenu de la Banque mondiale sont couramment utilisées pour classer les pays selon leurs ressources. Dans le présent document, le terme « pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) » fait référence aux classifications des pays établies par la Banque mondiale, tandis que les « milieux à ressources limitées » font référence à des lieux qui peuvent être courants dans les pays à faible revenu, mais qui peuvent également exister dans les pays à revenu intermédiaire ou élevé, par exemple dans les communautés isolées et/ou défavorisées. En outre, un paramètre peut changer au fil du temps et peut ne plus être considéré comme étant à ressources limitées ou le devenir.

et en construisant des laboratoires répondant aux normes internationales, les bailleurs de fonds de la recherche peuvent contribuer au développement des infrastructures et des ressources nécessaires pour mener à bien des travaux de recherche de qualité dans ces pays. Cela peut, à son tour, déboucher sur des réseaux internationaux fonctionnels et sur un paysage mondial de recherche en santé durable et équitable.

Les inégalités dans l'accès post-essai aux interventions testées lors des essais cliniques restent également une préoccupation majeure, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En effet, il existe des exemples d'essais où la charge de morbidité dans les PRFI a entraîné leur inclusion dans les essais cliniques, et où ces données ont ensuite été utilisées pour déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans les pays à revenu élevé ou dans des milieux à fortes ressources, ce qui a souvent conduit à la disponibilité d'interventions dans ces pays, mais pas dans les PRFI. De même, les essais de produits de diagnostic qui ont eu lieu dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ou dans des milieux à faibles ressources ont parfois échoué à fournir un soutien post-diagnostic aux personnes atteintes de la maladie diagnostiquée. Il s'agit d'exemples d'exploitation et d'une violation claire des principes éthiques, et une approche de bout en bout plus systématique doit être mise en œuvre pour s'assurer que les nouvelles interventions sont abordables et accessibles au niveau mondial, de la découverte à la mise au point et à la distribution.

Les inégalités en matière de leadership dans les essais cliniques constituent un obstacle non résolu. Les chercheurs, les bailleurs de fonds, les communautés et les organisations au niveau local devraient occuper un même rôle directeur dans l'établissement des priorités, la conception, la mise en œuvre des essais cliniques et la communication de leurs résultats.

Autre défi majeur : les cohortes d'essais cliniques ont souvent manqué de diversité, avec une sous-représentation de certaines populations, de ce fait mal desservies par les essais cliniques, y compris, mais sans s'y limiter, les groupes suivants :

Groupes par facteurs démographiques

- Âge extrême : nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescent(e)s (malgré le fait que ce groupe

représente une large part de la population dans certains milieux) et personnes âgées (les patients âgés étant souvent exclus des essais cliniques au motif qu'ils présentent des comorbidités et sont donc considérés, à tort, comme susceptibles d'occulter les effets potentiels d'une intervention même lorsqu'un groupe témoin est inclus ; ceci est un problème, étant donné que ces personnes portent souvent une charge importante de morbidité et représentent donc une population dans laquelle les effets absolus d'une intervention peuvent être particulièrement vastes) ;

- Femmes en âge de procréer ;
- Femmes enceintes et allaitantes ;
- Différents groupes de minorités ethniques ;
- Sexe homme/femme (en fonction du contexte de l'essai, même si les femmes étaient souvent auparavant sous-représentées).

Groupes par facteurs sociaux et économiques

- Personnes vivant dans des zones reculées ;
- Personnes désavantagées sur le plan socio-économique ;
- Personnes marginalisées d'un point de vue social ;
- Populations stigmatisées, y compris les personnes lesbiennes, gays, bisexuelles, transgenres, queers, intersexes et d'autres catégories (LGBTQI+) ;
- Personnes vivant dans des conditions d'hébergement alternatives (par exemple, les migrants, les demandeurs d'asile, les réfugiés, les occupants des maisons de retraite, les populations carcérales, les communautés du voyage, les sans-abris et les personnes sans domicile fixe) ;
- Minorités religieuses ;
- Personnes qui ne se rendent pas à des rendez-vous médicaux réguliers ;
- Personnes confrontées à des barrières linguistiques et à l'exclusion ou au désavantage numériques ;
- Aidants/aidantes ;
- Anciens combattants.

Groupes par état de santé

- Multimorbidités ;
- Personnes dans l'incapacité de donner leur consentement ;
- Personnes ayant des troubles cognitifs ;
- Personnes ayant un trouble de l'apprentissage ;
- Personnes ayant une maladie tropicale négligée ;
- Personnes souffrant d'addiction ;
- Personnes souffrant de plusieurs problèmes de santé ou gravement malades ;
- Personnes ayant un handicap physique ou malvoyantes/malentendantes ;
- Personnes atteintes de maladies rares et de sous-types de maladies génétiques.

Un tel manque d'inclusivité et de diversité dans les essais cliniques peut conduire à des résultats moins généralisables aux groupes qui pourraient en bénéficier, bien qu'il s'agisse souvent de ceux qui ont la charge la plus élevée pour une maladie ou une affection particulière. Cette faiblesse a affecté la qualité des données disponibles pour la prise de décision, provoquant d'énormes incertitudes liées aux soins et un accès inéquitable aux interventions. Elle peut également réduire la volonté des personnes appartenant à ces groupes sous-représentés d'accepter les recommandations de traitement fondées sur les résultats d'un essai.

Enfin, bien que l'implication des patients et de la communauté dans les essais cliniques se soit améliorée, il n'existe toujours pas de pratique standard applicable à cet égard, indépendamment de la maladie. Cette insuffisance peut entraîner une conception et une mise en œuvre inappropriées des essais, une méfiance à l'égard de la recherche et un échec au niveau du lancement des essais cliniques, de leur achèvement ou de la production de résultats significatifs pour les populations auxquelles ils sont destinés.

1.5 Étapes à suivre pour améliorer la production de données factuelles

Les problématiques mentionnées ci-dessus doivent être abordées de toute urgence pour faire progresser la santé publique à l'échelle mondiale. Cela nécessite l'identification des questions de recherche pertinentes, la conception et la conduite proportionnées des essais cliniques, ainsi que le renforcement de leur environnement mondial, que l'on appelle « écosystème ».

1.5.1 Identification d'une question de recherche pertinente

Une condition préalable à la réalisation d'un bon essai clinique est l'identification d'une question de recherche importante et pertinente, dont les réponses permettront de combler les lacunes en matière de données factuelles pour éclairer la définition des priorités de la recherche. Les essais cliniques doivent principalement se concentrer sur les domaines de la santé publique et les maladies prioritaires aux niveaux national et mondial et s'intéresser aux questions pertinentes d'un point de vue clinique pour les communautés et les populations affectées ; parallèlement, ils doivent tenir compte des tendances épidémiologiques pour répondre aux menaces potentielles (et futures) pour la santé. Il est essentiel non seulement d'identifier une question pertinente, mais aussi de vérifier si elle a déjà reçu une réponse fiable. Cela peut être facilité par la réalisation et la présentation de rapports d'analyse systématique (par exemple, selon les lignes directrices sur les éléments de notification préférés pour la rédaction d'analyses et de méta-analyses systématiques [PRISMA] (41)) dans le cadre de la planification des essais cliniques. Ces analyses évaluent et synthétisent de manière exhaustive les données factuelles disponibles et, à ce titre, peuvent consolider les connaissances existantes et améliorer les essais cliniques futurs en donnant un aperçu des forces et des limites des études antérieures, ainsi qu'en guidant la sélection des interventions et des critères de jugement. En effectuant une analyse systématique, les chercheurs peuvent éviter les doublons inutiles et minimiser le gaspillage de la recherche (42, 43). Ces analyses

devraient donc être encouragées par les bailleurs de fonds et considérées comme complémentaires aux essais cliniques. Cependant, il convient également de garder à l'esprit que les analyses systématiques peuvent être sujettes à des biais, soit parce que les essais avec des résultats plus prometteurs sont plus susceptibles d'être publiés et connus que ceux dont les résultats sont moins prometteurs, soit parce que ces analyses peuvent sous-représenter certaines populations si les données factuelles existantes ne les concernent pas (par exemple, les essais dans les PRFI peuvent ne pas être prédominants, étant donné que les recherches ont été historiquement menées dans les pays à revenu élevé).

Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire de considérer des mesures supplémentaires (telles qu'une analyse des lacunes des politiques) comme faisant partie du processus d'identification d'une question de recherche pertinente. Ces analyses doivent inclure à la fois les preuves disponibles provenant des résultats des essais cliniques et l'examen des recherches en cours disponibles dans les registres associés, tels que les registres primaires du ICTRP (44) et ClinicalTrials.gov (45).

1.5.2 Conception et réalisation efficaces et proportionnées aux risques des essais cliniques

La qualité des essais cliniques peut être définie comme l'aptitude à remplir l'objectif visé, celui-ci étant de fournir des résultats fiables, suffisamment solides pour éclairer le processus décisionnaire. Les caractéristiques de la qualité des essais cliniques comprennent une bonne conception, une bonne conduite et une analyse appropriée.

L'un des domaines identifiés comme un obstacle potentiel aux essais cliniques est la surinterprétation des réglementations et des orientations existantes en la matière. Souvent, cela s'est traduit par une bureaucratie excessive ayant également entraîné des procédures d'essai inutilement onéreuses et disproportionnées. Par exemple, des changements même mineurs dans les procédures d'essai ou le personnel de l'essai (qui n'affectent pas matériellement sa fiabilité ou sa sécurité) nécessitaient souvent une documentation exhaustive pour un bénéfice nul. Ce manque de proportionnalité

a parfois eu pour conséquence défavorable de réduire plutôt que d'améliorer le nombre d'essais reposant sur des informations fiables dans divers contextes.

Au lieu de cela, la « qualité » de l'essai doit se concentrer sur une bonne conception et des processus qui assurent l'absence d'erreurs qui comptent pour le processus décisionnaire, c'est-à-dire des erreurs qui ont un effet significatif sur la sécurité des participants à l'essai ou la crédibilité des résultats (et donc la prise en charge des futurs patients). Ladite qualité ne doit pas, en outre, être confondue avec le volume des formalités administratives (y compris la collecte et le remplissage des documents), ou la taille des protocoles d'essais cliniques et des autres documents (46). Il est essentiel que les processus d'essai soient proportionnés à leur contexte et à tout risque associé, avec une mise en œuvre efficace. La rationalisation et la qualité ne sont pas antinomiques. Permettre une telle approche ne doit pas compromettre la robustesse des données générées pour répondre aux questions scientifiques pertinentes ; au contraire, cela peut considérablement améliorer les données factuelles disponibles provenant d'essais cliniques de haute qualité et, par conséquent, la santé des populations dans le monde entier.

La Section 2 du présent document fournit des orientations de haut niveau pour la conception et la conduite des essais cliniques. Elle met l'accent sur les principales caractéristiques scientifiques et éthiques qui devraient être universelles pour tous les essais cliniques afin de leur permettre de produire des données factuelles fiables, instructives et de qualité, pertinentes pour orienter les lignes directrices nationales et internationales ainsi que le processus décisionnaire, et ce quel que soit le contexte. **Une approche proportionnée axée sur les principales considérations et sur ce qui compte vraiment peut permettre de mener plus d'essais de bonne qualité.**

1.5.3 Renforcement de l'écosystème mondial des essais cliniques

Pour que les essais cliniques atteignent les objectifs visés, des mesures doivent être prises afin de renforcer les capacités pour garantir leur pertinence

à l'échelle mondiale. Cela requiert des interventions non seulement de la part des concepteurs et des responsables de leur mise en œuvre, mais aussi de toutes les parties impliquées dans la définition des priorités, le financement, l'approbation et la supervision ; un investissement dans les infrastructures d'essais cliniques disponibles à l'échelle mondiale ; ainsi qu'une communication efficace entre tous les acteurs. Il est essentiel que les patients et les

communautés soient considérés comme un élément clé de l'écosystème des essais cliniques et impliqués à toutes les étapes de son cycle de vie.

La Section 3 du présent document fournit des orientations et des recommandations de haut niveau sur les meilleures pratiques à mettre en œuvre pour renforcer l'écosystème des essais cliniques, avec des mesures d'appui.

2. Principales considérations scientifiques et éthiques concernant les essais cliniques

Les patients de l'hôpital pour enfants Radboudumc Amalia utilisent des casques de réalité virtuelle pour se relaxer, se divertir, méditer et pratiquer l'hypnose.

© OMS/Marie Oleinik



2. Principales considérations scientifiques et éthiques concernant les essais cliniques

Des essais cliniques éthiques et efficaces reposant sur des informations fiables (de « bons » essais) doivent respecter les cinq points clés suivants, qui permettent de saisir les qualités nécessaires à un essai bien planifié, bien mené et cliniquement pertinent. Ils doivent avoir les caractéristiques suivantes :

- Être conçus pour apporter des réponses solides d'un point de vue scientifique à des questions pertinentes ;
- Respecter les droits et le bien-être des participants ;
- Être collaboratifs et transparents ;
- Être conçus pour être réalisables dans leur contexte ;
- Suivre des processus de gestion efficace et efficiente de la qualité.

Les méthodes et approches nécessaires à l'application de ces qualités varieront, à plus ou moins grande échelle d'un essai à l'autre, mais leur validité reste universelle.

2.1 Les bons essais cliniques sont conçus pour apporter des réponses solides d'un point de vue scientifique à des questions pertinentes

Les essais cliniques doivent contribuer à lever d'importantes incertitudes concernant les effets des interventions sanitaires. En fonction du contexte, des résultats peuvent être nécessaires pour déterminer s'il faut poursuivre le développement, procéder à d'autres évaluations de l'intervention ou orienter l'homologation réglementaire, les lignes directrices

cliniques et/ou la politique de santé. Dans chaque cas, les incertitudes pertinentes s'appliquant aux questions spécifiques qui subsistent à la fin de l'essai devraient être suffisamment faibles pour permettre de prendre des décisions significatives.

Comme indiqué dans la Section 1.2, la plupart des interventions sanitaires n'ont que des effets modérés ; les essais cliniques visant à déterminer avec fiabilité ces effets nécessitent généralement les caractéristiques suivantes : randomisation sans connaissance préalable de l'allocation de l'intervention, afin de s'assurer que toute différence de résultats de santé observée entre les groupes randomisés est due soit à l'effet de l'intervention de l'étude, soit au hasard (c'est-à-dire, contrôle des erreurs systématiques), et allocation en aveugle et/ou par masquage de l'intervention de l'essai, dans la mesure du possible, pour réduire encore la possibilité de biais.

2.1.1 Allocation solide des interventions

Message clé. La randomisation nécessite l'élaboration d'un calendrier d'allocation imprévisible avec dissimulation de l'intervention à laquelle un participant particulier a été affecté au-delà du point de randomisation. Il devrait être impossible de prédire à l'avance à quelle intervention de l'étude un participant ou un groupe donné (par exemple, un hôpital ou une ville dans le cadre d'un essai clinique par grappes) sera probablement affecté, afin que les chercheurs, les prestataires de soins de santé et les autres membres du personnel impliqués, ainsi que les participants potentiels, ne sachent pas à quelle intervention ils seront assignés.

Pourquoi est-ce important ? La randomisation permet des comparaisons sur une base équivalente, de sorte que les différences ultérieures dans les résultats de santé (bénéfiques ou néfastes) entre les groupes seront dues soit au hasard, soit à des

différences dans le traitement à l'étude. L'absence de dissimulation adéquate de l'allocation préalablement à la randomisation peut entraîner un biais de sélection, en ce sens que la décision d'inclure un participant donné dans un essai peut être influencée par la connaissance de l'intervention à laquelle il pourrait être affecté.

2.1.2 Allocation en aveugle/par masquage de l'intervention de l'essai (dans la mesure du possible)

Message clé. La connaissance de l'intervention de l'essai allouée peut influencer le comportement des participants, des personnes qui les prennent en charge et des évaluateurs des résultats de l'étude (en particulier s'ils sont subjectifs par nature). Ces problèmes peuvent être évités en utilisant des médicaments placebo ou des interventions fictives, et en veillant à ce que les personnes ou les systèmes responsables de l'évaluation des résultats des participants, ainsi que ceux qui ont la responsabilité de leur prise en charge, ne soient pas au courant de l'allocation de l'intervention.

Pourquoi est-ce important ? Dans de nombreux essais cliniques, la connaissance de l'allocation de l'intervention peut influencer la nature et l'intensité de la prise en charge clinique, la notification des symptômes ou l'évaluation de l'état fonctionnel ou des résultats cliniques, et introduire un biais. Dans la mesure du possible, le masquage de l'intervention allouée pour l'allocation en aveugle ou le masquage de l'intervention allouée pour les participants, les chercheurs, les personnels de santé et les parties chargées de l'évaluation des résultats par le biais de médicaments placebo ou d'interventions fictives peut contribuer à éviter de tels problèmes. Il en va de même pour l'utilisation d'informations enregistrées séparément de l'essai clinique (par exemple, dans les bases de données cliniques de routine et les registres de maladies). Ces considérations sont importantes pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'intervention, y compris les processus d'arbitrage des résultats et la question de savoir si un événement de santé individuel peut être considéré comme ayant été causé par l'intervention. Si l'allocation en aveugle de l'intervention dans le cadre d'un essai est inenvisageable (par exemple, pour des essais impliquant des types différents de prise en charge

des patients ou d'acte chirurgical), le masquage des données ou l'évaluation en aveugle des résultats doivent être pratiqués afin d'obtenir des résultats déterminés de façon objective, par exemple en utilisant un modèle de critère d'évaluation prospectif, randomisé et en aveugle [PROBE] (voir également Section 2.1.9 Vérification des résultats).

Tous les essais cliniques de qualité doivent inclure les caractéristiques présentées dans les Sections 2.1.3 à 2.1.12.

2.1.3 Population d'essai appropriée

En empêchant l'accès à certaines interventions pour les populations ne participant pas aux essais cliniques, ces derniers excluent de fait souvent les groupes pour lesquels l'intervention pourrait être bénéfique.

Messages clés. Les critères d'admissibilité doivent être adaptés à la question à laquelle l'essai tente de répondre. Les critères d'inclusion ne doivent pas être inutilement restrictifs. Des efforts doivent être faits pour inclure une population large et diversifiée (par exemple, avec un équilibre approprié entre sexe/genre, âge, race/origine ethnique et socio-économique), à moins qu'une bonne raison médicale ou scientifique ne justifie de procéder autrement.

Les critères d'exclusion doivent se concentrer sur l'identification des personnes dont la participation les exposerait à un risque non justifié par rapport aux bénéfices potentiels (par exemple, sur la base de leurs antécédents médicaux ou de la prise concomitante de médicaments), pour lesquelles les bénéfices ont déjà été démontrés de manière fiable ou pour lesquelles l'intervention n'est pas pertinente.

Pourquoi est-ce important ? Les critères d'éligibilité inclusifs améliorent la pertinence des résultats et la possibilité de les généraliser. Ils permettent parfois de déterminer la présence d'éléments d'appréciation solides en faveur de différences matérielles dans les effets (bénéfiques ou néfastes) et/ou de l'acceptabilité d'une intervention ou de sa mise en œuvre dans un sous-groupe particulier (par exemple, sur la base de caractéristiques génétiques, démographiques ou de santé spécifiques) ; et ce, même si la puissance statistique nécessaire pour détecter la présence de ces

différences est limitée. Des populations ne devraient pas être exclues au seul motif que la puissance statistique est potentiellement insuffisante pour identifier des effets spécifiques parmi un sous-groupe.

Des orientations ont été élaborées pour améliorer l'inclusion des groupes sous-représentés (47-50). Des essais décentralisés ou menés sur le lieu de soins peuvent contribuer à accroître la diversité du recrutement des patients inclus dans les essais cliniques en augmentant leur accessibilité. En outre, la diversification du personnel chargé des essais peut contribuer à améliorer l'engagement communautaire et la diversité des populations recrutées pour les essais cliniques (51).

Les femmes enceintes et allaitantes, les nourrissons et les enfants, ainsi que les personnes âgées sont des exemples spécifiques de populations qui sont généralement exclues des essais cliniques (soit explicitement, soit par exclusion implicite). Cette pratique a été extrêmement préjudiciable et ces personnes doivent être éligibles à l'inclusion dans les essais à moins qu'une justification valable ne soit fournie pour leur exclusion (par exemple, s'il existe un grave problème de sécurité ou une contre-indication par rapport à un certain type d'intervention ou si elles présentent un risque très faible d'être concernées par le problème de santé que l'essai cherche à traiter). Certains moyens permettant de favoriser l'ouverture des essais cliniques à deux groupes spécifiques sont décrits ci-dessous dans les sous-sections a) et b). Des recommandations liées à l'inclusion des personnes âgées, autre groupe important fréquemment exclu, figurent à l'Annexe 2.

a) Faciliter les essais cliniques chez les femmes enceintes et allaitantes et les femmes en âge de procréer

La demande en faveur d'une facilitation de l'inclusion dans les essais cliniques des femmes enceintes et allaitantes (52) et des femmes en âge de procréer augmente. Leur participation nécessite de tenir compte des obstacles spécifiques auxquels elles peuvent être confrontées lors du recrutement, en raison non seulement de l'idée erronée selon laquelle il s'agirait d'une position éthique ou scientifique par défaut, mais également de questions pratiques. Certains de ces obstacles potentiels, comme un niveau d'alphabétisation trop faible pour fournir

un consentement éclairé et des restrictions juridiques (par exemple, les exigences d'une tierce partie en matière de consentement), sont communs à de nombreuses populations. D'autres problèmes, tels que la nécessité d'un service de garde d'enfants et, surtout dans certaines régions, des restrictions en matière de déplacements, sont plus répandus parmi les femmes. De nombreux essais cliniques pourraient permettre de recruter des femmes enceintes et allaitantes en évaluant les données préexistantes mettant en évidence l'utilisation sûre d'une intervention similaire ou d'un autre type auprès de cette population, comme par exemple son utilisation pour une indication clinique différente. Il convient de prendre en compte, comme il se doit, la gravité de l'état pour lequel l'intervention est prévue dans cette population, et le potentiel d'amélioration des résultats à la fois chez les bénéficiaires et leurs descendants. Pour les essais impliquant de nouvelles interventions contre les maladies maternelles pour lesquelles il n'existe aucune preuve préalable de l'utilisation de ces interventions ou d'interventions similaires parmi cette population, les études précliniques de toxicologie de la reproduction doivent être examinées afin d'orienter le processus décisionnaire. Lorsque la maladie maternelle est grave, que l'on anticipe des issues défavorables pour la mère et pour la grossesse et que les études de toxicologie de la reproduction sont rassurantes, les bénéfices de l'inclusion dans un essai sont susceptibles de l'emporter sur les risques potentiels pour les femmes. Pour les maladies à fort taux de létalité pour lesquelles aucune autre intervention n'est disponible, les études de toxicité sur la reproduction doivent être accélérées et les femmes enceintes doivent être incluses autant que possible dans les essais cliniques de nouvelles interventions. Dans plusieurs domaines thérapeutiques, des moyens pratiques d'accélérer l'étude de nouvelles interventions chez les femmes enceintes et allaitantes ont été mis au point, avec des appels à l'action impliquant de multiples partenaires. Il existe désormais des orientations éthiques pour l'inclusion des femmes enceintes dans le développement de vaccins contre les agents pathogènes émergents, et des programmes de vaccination ultérieurs ainsi que des programmes visant à faire progresser la recherche sur le VIH et les co-infections chez les femmes enceintes (53, 54). Une directive de l'ICH (E21) est également en cours

d'élaboration pour l'inclusion des femmes enceintes et allaitantes dans les essais cliniques (55). L'excrétion d'un médicament ou de ses métabolites dans le lait humain doit être examinée le cas échéant et dans la mesure du possible, et les enfants des femmes allaitantes doivent être recrutés dans des essais cliniques et surveillés en vue de détecter les effets éventuels d'une intervention (6).

b) Faciliter les essais cliniques pédiatriques

L'inclusion des enfants dans les programmes de développement d'essais cliniques doit être envisagée dès le départ, et non après-coup (56). Elle doit intervenir le plus tôt possible dans les essais cliniques portant sur des interventions susceptibles de leur être bénéfiques. Dans la mesure du possible, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité chez l'adulte aux enfants doit être envisagée. Il conviendrait également d'envisager le recrutement d'enfants indépendamment de l'âge et une posologie normalisée en fonction du poids pour les enfants, avec le recrutement parallèle de tous les enfants dans toutes les bandes de poids, éventuellement couplé au recrutement par stade de développement. Une telle démarche pourrait atténuer les effets d'un recrutement des enfants fondé sur une stratification par âge (c'est-à-dire, en commençant par les enfants plus âgés), qui désavantage les patients les plus jeunes. La mise au point d'interventions pédiatriques appropriées doit être prioritaire et doit accorder une attention aux facteurs tels que l'acceptabilité du goût des formulations, la flexibilité de la posologie en fonction du poids et la stabilité à l'utilisation dans un large éventail de lieux géographiques. Le recours aux techniques de modélisation et de simulation pharmacométriques (telles que la création de bras témoins synthétiques) peut contribuer à améliorer la conception de certains essais pédiatriques. Plusieurs initiatives sont en cours pour favoriser ce type d'essais. En particulier, en 2016, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA69.20 sur la promotion de l'innovation et de l'accès à des médicaments pédiatriques de qualité, sûrs, efficaces et abordables (57). L'OMS et d'autres partenaires ont uni leurs forces pour accélérer l'accès à des diagnostics et des médicaments pédiatriques efficaces, notamment contre l'infection par le VIH et la tuberculose (58-60). Par ailleurs, le réseau de l'Accélérateur mondial pour les formulations pédiatriques (61) a été créé pour s'appuyer sur le

modèle développé au sein de la communauté du VIH et le formaliser en vue de fournir un système pérenne, susceptible de garantir l'élaboration de formulations pédiatriques plus sûres, plus efficaces et plus durables qui seront mises au service des enfants dans des délais plus brefs. Des mesures telles que la loi sur l'équité en matière de recherche pédiatrique de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) (62) et le règlement pédiatrique de l'UE (63) ont également favorisé les essais parmi cette population.

L'utilisation de réseaux mondiaux peut également permettre la participation de ces populations à des essais cliniques. Par exemple, le réseau Global Network for Women's and Children's Health Research (64) est un partenariat voué à l'amélioration des résultats en matière de santé maternelle et infantile et au renforcement des capacités de recherche en santé dans les milieux pauvres en ressources. Il teste des interventions viables et d'un bon rapport coût-efficacité qui fournissent des orientations pour la pratique d'une médecine fondée sur des données factuelles.

2.1.4 Taille correcte

Message clé. Un essai clinique doit avoir une taille et une puissance statistique suffisantes pour apporter une réponse solide à la question sur laquelle il porte.

Pourquoi est-ce important ? Pour que les effets des interventions de soins de santé soient détectés ou réfutés de manière fiable, les erreurs aléatoires doivent être limitées par rapport à l'ampleur attendue pour ces effets. La meilleure façon de réduire au minimum l'impact des erreurs aléatoires est d'étudier un nombre suffisamment élevé de participants qui développeront l'événement de santé que l'intervention est censée prévenir ou traiter ; notant que les essais cliniques évaluant l'effet sur des événements de santé distincts tels que la mortalité nécessiteront plus de participants que ceux évaluant l'effet sur des mesures continues telles que les résultats de laboratoire, comme c'est souvent le cas dans les essais précoces (65).

Les essais qui en sont aux premiers stades de la mise au point du médicament (par exemple, les premiers essais sur des êtres humains) ont un objectif

spécifique pour lequel une taille plus réduite est généralement appropriée. Dans certains scénarios, il est difficile de recruter un grand nombre de participants, notamment dans les essais évaluant les interventions ciblant des maladies rares. Pour mener de tels essais, il peut être utile de favoriser une collaboration plus large, par le biais d'essais cliniques multicentriques de grande envergure, ou de sélectionner un résultat cliniquement pertinent pour lequel la taille de l'effet devrait être plus importante (par exemple, un biomarqueur physiologique cliniquement validé ou d'imagerie). Il peut être possible de réduire l'impact des erreurs aléatoires au moyen d'analyses statistiques ou en effectuant des évaluations au moment où l'on s'attend aux effets les plus importants. L'utilisation de modèles d'études alternatifs pour faciliter le recrutement (tels que les essais sur le lieu de soins et les essais décentralisés) peut contribuer à garantir une taille adéquate pour les essais. La méta-analyse peut être particulièrement utile lorsque les effets d'une intervention sur un résultat sont susceptibles d'être modérés et qu'il y a eu trop peu de cas dans un quelconque essai pour évaluer les effets de manière suffisamment fiable ou pour déterminer s'il existe des différences importantes dans la réponse au traitement entre les divers groupes de patients (21-23). L'utilisation de critères de jugement essentiels (voir Section 2.1.7) peut faciliter les méta-analyses prospectives.

2.1.5 Observance de l'intervention allouée dans le cadre de l'essai

Message clé. Des efforts doivent être faits pour faciliter et encourager l'observance des interventions allouées lorsque cela est approprié et possible.

Pourquoi est-ce important ? Bien qu'il puisse y avoir des cas dans lesquels il est approprié pour les participants à l'essai de cesser l'intervention allouée (par exemple, dans le cas d'une intolérance majeure), la capacité potentielle de l'essai à déterminer et à quantifier avec précision l'effet de l'intervention (qu'il soit bénéfique ou néfaste) doit être soigneusement examinée. Pour les ECR, si les participants à l'essai affectés à une intervention active ne la reçoivent pas comme prévu ou si ceux affectés au groupe témoin (par exemple, le placebo

ou les soins habituels) commencent à recevoir l'intervention active, alors le contraste entre les deux groupes d'étude est plus faible. Par conséquent, la capacité d'évaluer toute différence de résultat entre les bras de l'essai est réduite, et il est faux de conclure qu'il n'existe pas de différences significatives entre les interventions quand, en fait, il est plus probable qu'il y en ait une. L'observance de l'intervention allouée dans le cadre de l'essai peut être facilitée par des phases de pré-randomisation « d'inclusion » (avec un placebo ou même une intervention active) et en aidant les participants à l'essai à continuer (par exemple, dans la mesure du possible, en proposant des options de suivi à distance plutôt que des visites en personne à la clinique).

2.1.6 Exhaustivité du suivi

Message clé. Les résultats des participants doivent être évalués pendant toute la durée de l'essai clinique, indépendamment du fait qu'un participant continue ou cesse de recevoir l'intervention qui lui a été allouée (en raison, par exemple, d'effets indésirables perçus ou réels de l'intervention), et tout doit être mis en œuvre pour minimiser de manière proactive la perte de données. Dans certains cas, il peut également être approprié de poursuivre le suivi pendant de nombreuses années après que les principales analyses ont été rapportées.

Pourquoi est-ce important ? Pour les ECR, le suivi continu de tous les participants randomisés (même si certains cessent de participer à l'intervention qui leur a été allouée) maintient la comparaison sur une base équivalente produite par le processus de randomisation. L'arrêt prématuré du suivi ou l'exclusion post-randomisation des participants doit donc être évité(e), car cela peut introduire un biais systématique, en particulier lorsque le type de personnes exclues d'un groupe d'intervention peut différer de celles exclues d'un autre groupe. Un suivi incomplet peut réduire la puissance statistique d'un essai clinique (c'est-à-dire la capacité à distinguer toute différence de résultat entre les interventions) et sous-estimer les effets réels (bénéfices ou risques) de l'intervention. Un suivi prolongé peut permettre de détecter des effets bénéfiques ou néfastes du traitement à l'étude qui peuvent persister ou apparaître des mois ou des années après la comparaison randomisée initiale.

2.1.7 Mesures des résultats pertinentes et simples autant que possible

Message clé. Les résultats évalués dans le cadre d'un essai clinique doivent être pertinents par rapport à la question étudiée et doivent être aussi simples que possible. Lorsque les essais visent à obtenir une autorisation de mise sur le marché ou à modifier une politique, il est souvent utile de discuter du choix des résultats à évaluer avec les organismes de réglementation et/ou les responsables de l'élaboration des politiques. L'utilisation d'ensembles de résultats essentiels standardisés (c'est-à-dire les résultats minimaux qui devraient être mesurés et notifiés dans tous les essais cliniques portant sur une affection spécifique, afin de refléter des résultats pertinents pour les décideurs et les patients) doit être envisagée pour tous les essais. Ceci facilite la comparaison, la confrontation et la combinaison des résultats des études (par exemple, dans des méta-analyses ultérieures), selon le cas. Ces résultats peuvent inclure des mesures physiologiques, des scores de symptômes, des données rapportées par le patient (66) (c'est-à-dire, des outils de mesure utilisés par les patients pour fournir des informations sur les aspects de leur état de santé qui sont pertinents pour leur qualité de vie, y compris leurs symptômes, leur capacité et leur santé physique, mentale et sociale), l'état fonctionnel, les événements cliniques ou l'utilisation des services de soins de santé. La manière dont ils sont évalués doit être suffisamment solide et interprétable (par exemple, validée cliniquement dans un contexte pertinent, en particulier pour les critères substitutifs d'évaluation, compte tenu de leurs limites potentielles (67)).

Pourquoi est-ce important ? La manière dont les conséquences de l'intervention sont mesurées doit être sensible aux effets attendus et appropriée à la question de l'étude, et en général être applicable et cliniquement ou scientifiquement significative pour la population concernée. Le choix des résultats à évaluer peut varier en fonction de l'étendue des connaissances antérieures sur les effets de l'intervention (par exemple, les essais précoces peuvent évaluer les effets sur l'imagerie et les marqueurs de laboratoire, tandis que les essais plus tardifs étudient les effets sur les résultats cliniques) ou changer au fil du temps en fonction de l'évolution

de l'épidémiologie d'une affection (par exemple, en raison de la mutation d'un agent pathogène et de l'influence de cette dernière sur les effets cliniques). Il est rarement possible ou souhaitable d'évaluer l'ensemble des résultats potentiels dans le cadre d'un seul essai. Il convient plutôt de mettre l'accent sur une réponse solide à la question spécifique et bien formulée qui peut avoir un impact sur les patients et les politiques. L'utilisation des résultats essentiels peut à la fois améliorer la capacité à effectuer des comparaisons significatives dans le cadre de la synthèse des données factuelles et réduire le gaspillage de la recherche. Plusieurs initiatives plaidant pour l'utilisation des résultats essentiels existent déjà, qu'ils soient indépendants des maladies ou spécifiques à celles-ci. Parmi ces initiatives, l'on peut citer : International Consortium for Health Outcomes Measurement (68), Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (69), Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (70), Standardised Outcomes in Nephrology (71) et International Alliance of Mental Health Research Funders' Common Measures in Mental Health Science Initiative (72).

2.1.8 Collecte proportionnée, efficace et fiable des données

Messages clés. La collecte des données doit se concentrer sur les principaux aspects nécessaires à l'évaluation et à l'interprétation des résultats de l'essai, comme spécifié dans le protocole, et ne doit pas être excessive. La mesure dans laquelle les informations (par exemple, sur les caractéristiques des participants, les traitements concomitants, les événements cliniques et les marqueurs de laboratoire) sont détectées et enregistrées, ainsi que les moyens et le niveau de détail employés à ces fins, doivent être adaptés à chaque essai clinique. De manière générale, la collecte des données doit rester aussi simple que possible pour répondre à la question concernée, et l'acquisition de variables non essentielles doit être évitée.

Les outils et méthodes de collecte, de stockage, d'échange et d'accès aux données doivent permettre de mener l'essai comme prévu, de garantir la confidentialité et la sécurité, et de réaliser des analyses fiables et cohérentes. La technologie numérique et

la collecte systématique de données sur les soins de santé peuvent offrir des moyens alternatifs ou complémentaires d'enregistrer des informations sur les participants et leur état de santé lors de leur admission dans l'étude, durant l'intervention et la période de suivi, ainsi que pendant de nombreuses années par la suite, lorsque ces informations sont disponibles et appropriées.

Pourquoi est-ce important ? Le volume, la nature et le niveau de détail de la collecte des données doivent être évalués par rapport à leur valeur potentielle. Une collecte de données disproportionnée fait perdre du temps et gaspille des ressources. Cela fait peser une charge inutile sur les participants à l'essai et le personnel impliqué, détourne l'attention des aspects de l'essai qui produisent le plus de conséquences pour les participants et réduit la portée (nombre de participants et durée du suivi) de ce qui est réalisable avec les ressources disponibles. Dans certains essais, il peut être approprié de mesurer certaines caractéristiques (par exemple, les biomarqueurs intermédiaires) chez un sous-ensemble de participants, choisis sur la base des caractéristiques de référence ou de la sélection aléatoire, ou à des moments spécifiques. Le choix de la méthode utilisée pour la collecte des données peut avoir une incidence importante sur la fiabilité et la faisabilité des essais. L'utilisation de normes relatives aux données (par exemple, le modèle de tabulation des données d'études du Clinical Data Interchange Standards Consortium [CDISC SDTM] (73)) peut contribuer à garantir la qualité et l'intégrité des données, ainsi qu'à faciliter les éventuelles méta-analyses et le partage des données. L'utilisation de la technologie numérique et de données sur les soins de santé recueillies régulièrement peut améliorer la pertinence et l'exhaustivité des informations rassemblées (par exemple, en limitant la perte de suivi) et réduire la charge pesant sur les personnes qui mènent l'essai et ses participants, pour autant que les données sont utilisées de manière appropriée.

2.1.9 Vérification des résultats

Message clé. Les processus de vérification des résultats de l'étude doivent suivre une approche qui n'est pas influencée par l'intervention allouée aux participants ou aux groupes randomisés. Ces mesures comprennent la fréquence et l'intensité des

évaluations. En ce qui concerne les ECR, il convient de veiller tout particulièrement à ce que les personnes qui évaluent et clarifient les résultats de l'étude, et statuent à leur égard, ne soient pas influencées par la connaissance de l'intervention allouée (l'évaluation des résultats doit être effectuée en aveugle ou par masquage). De même, les méthodes d'acquisition, de traitement et de combinaison des sources d'information (afin, par exemple, de définir les caractéristiques des participants ou les résultats cliniques) doivent être conçues et mises en œuvre sans avoir accès à l'information d'allocation de l'intervention pour chaque participant ou sans avoir connaissance des résultats de l'essai sans masquage.

Pourquoi est-ce important ? Si les méthodes d'évaluation, de clarification ou de classification des résultats diffèrent selon les interventions allouées, les résultats peuvent être biaisés dans une direction ou dans une autre, et cela peut conduire à des conclusions inappropriées sur l'effet réel de l'intervention. Par conséquent, l'approche employée pour évaluer le devenir des participants doit être la même quelle que soit l'intervention attribuée. De plus, les personnes chargées d'évaluer la survenue ou la nature de ces résultats doivent ignorer quelle intervention a été allouée (ou les caractéristiques, telles que les symptômes ou les tests de laboratoire, qui permettraient de deviner plus facilement l'intervention allouée) pour chaque participant.

2.1.10 Analyse statistique

Messages clés. L'essai doit être conçu pour répondre efficacement à une question clé formulée clairement et sur laquelle l'analyse principale doit se concentrer. Chercher à répondre à plusieurs questions par le biais d'analyses secondaires qui peuvent souvent être trompeuses ne constitue pas une bonne pratique. Les résultats de l'essai doivent être analysés en conformité avec le protocole et le plan d'analyse statistique, ce dernier étant élaboré et clairement spécifié au moment de la rédaction du protocole, puis finalisé au plus tard avant que les résultats de l'étude ne soient connus (c'est-à-dire avant la réalisation de toute analyse sans masquage sur les résultats de l'étude). Toute analyse menée après que les résultats initiaux sont connus doit être clairement identifiée comme telle (8). Pour les essais contrôlés randomisés, les analyses principales doivent suivre

le principe de l'analyse « en intention de traiter ». Cela signifie que les résultats doivent être comparés en fonction du bras d'intervention auquel les participants ont été affectés initialement lors de la randomisation, indépendamment du fait que ces derniers aient pu, par la suite, recevoir tout ou partie de l'intervention prévue, et peu importe dans quelle mesure les procédures de suivi post-randomisation ont été réalisées.

Les analyses de sous-groupes doivent être interprétées avec prudence, en tenant compte de la compréhension préalable du mécanisme de la maladie, en particulier si elles n'ont pas été spécifiées à l'avance ou si elles sont nombreuses (qu'elles aient été spécifiées à l'avance ou non). En général, toutes les caractéristiques pronostiques à utiliser dans les analyses des effets des interventions dans le cadre des essais cliniques doivent être enregistrées ou identifiées de manière irréversible avant la randomisation. La communication de données ventilées par sexe (conformément aux lignes directrices [SAGER] sur l'équité en matière de sexe et de genre dans la recherche) (74) peut être utile. Tout résultat doit être interprété en tenant compte des autres données factuelles existantes et du contexte clinique.

Pourquoi est-ce important ? Un plan d'analyse statistique doit être spécifié avant la parution des résultats de l'essai (par exemple, la suppression du masquage de l'allocation d'un traitement dans un ECR) afin d'éviter la possibilité que les choix concernant l'approche de l'analyse ne soient biaisés (8). Pour les ECR, un atout particulier est l'existence d'un groupe témoin randomisé permettant de comparer l'incidence de tous les événements de santé. Par conséquent, il est possible de distinguer les événements qui sont affectés de manière causale par l'allocation à l'intervention de ceux qui relèvent du profil de santé des participants. Il est important d'analyser tous les participants conformément à l'intervention qui leur a été allouée à l'origine (analyse « en intention de traiter »), car même dans un essai randomisé correctement, des biais peuvent être introduits involontairement par le retrait post-randomisation de certaines personnes des analyses (comme celles qui, par la suite, s'avéreront ne pas remplir les critères d'éligibilité, celles qui ne respectent pas le traitement à l'étude qui leur a été attribué ou qui commencent une

intervention active après avoir été affectées à un groupe témoin) si la raison du retrait peut avoir été influencée par l'allocation du traitement. Des analyses supplémentaires peuvent également être notifiées ; par exemple, lorsque la fréquence d'un effet indésirable est en cours de description, il peut être justifié d'analyser son incidence uniquement parmi les personnes qui ont reçu l'intervention active, étant donné que des comparaisons randomisées peuvent ne pas être nécessaires en vue d'évaluer des effets importants. Cependant, dans l'évaluation des effets modérés du traitement, les analyses « en traitement reçu » ou « per protocole » peuvent être trompeuses, et les analyses en intention de traiter sont généralement plus fiables pour évaluer s'il existe une différence réelle entre les interventions d'essai allouées en ce qui concerne leurs effets.

L'une des sources de biais les plus importantes dans l'analyse est la concentration excessive sur une partie seulement des données factuelles (par exemple, une insistance sélective sur les résultats d'un sous-groupe ou sur des résultats subsidiaires parmi de nombreux autres, définie après la prise en compte des données). Les différences apparentes entre les effets thérapeutiques dans les différents sous-groupes de participants à l'étude peuvent souvent être le seul fait du hasard. Ces derniers doivent donc être pertinents, spécifiés à l'avance et limités en nombre. L'analyse des résultats dans des sous-groupes déterminés par des caractéristiques observées après la randomisation doit être évitée, car si la valeur enregistrée pour une caractéristique donnée est (ou pourrait être) affectée par l'intervention de l'essai, alors les comparaisons au sein des sous-groupes définis par ce facteur pourraient être biaisées. Il est important d'interpréter les résultats dans des sous-groupes spécifiques (à titre d'exemple, les hommes et les femmes) avec prudence et d'examiner s'ils sont cohérents avec le résultat global. À défaut, les personnes qui en font partie risquent d'être traitées de manière inappropriée – c'est-à-dire de recevoir une intervention inefficace ou nocive – ou de ne pas être traitées – c'est-à-dire de ne pas recevoir une intervention qui leur serait bénéfique – lorsqu'il n'existe aucune preuve solide que l'effet varie selon ces sous-groupes. Bien qu'une approche statistique solide soit essentielle en recherche clinique, il est tout aussi primordial de mettre l'accent sur l'ampleur clinique et la pertinence de la taille d'un

effet plutôt que sur sa seule signification statistique (75-78), ainsi que sur toute nouvelle conclusion dans le contexte des résultats antérieurs (par exemple, en utilisant l'approche de classification de l'analyse, de l'élaboration et de l'évaluation des recommandations [GRADE] (79)).

2.1.11 Évaluation des effets bénéfiques et néfastes de l'intervention

Messages clés. Les données générées au cours de la conduite d'un essai clinique peuvent révéler de nouvelles informations sur les effets de l'intervention qui sont suffisamment claires pour nécessiter une modification des méthodes de réalisation de l'essai et de prise en charge des participants, ou qui sont assez convaincantes pour justifier un changement dans l'utilisation de l'intervention, tant au sein qu'en dehors de l'essai. Les effets néfastes potentiels de l'intervention doivent être évalués parallèlement à ses bénéfices, en tenant compte des contextes cliniques et sanitaires plus larges.

Pourquoi est-ce important ? Tous les événements de santé qui se produisent dans le cadre d'un essai ne sont pas causés par une des interventions ; les personnes impliquées dans un essai peuvent subir des événements de santé qui n'ont rien à voir avec l'essai ou les interventions étudiées. Moins les participants à l'essai sont en bonne santé, plus il est probable qu'un quelconque événement de santé soit lié à des facteurs autres que l'intervention.

Déterminer si les signaux (par exemple, les taux d'événements cliniques ou d'anomalies de laboratoire) observés parmi les participants auxquels une intervention de santé a été allouée sont significativement plus ou moins fréquents que dans un groupe témoin (le cas échéant) contribue à une évaluation fiable de l'impact de l'intervention. Cela permet de déterminer avec justesse quels événements sont affectés de manière causale par l'allocation à l'intervention et quels événements relèvent du profil de santé des participants. Dans un essai en cours, ces comparaisons sans masquage doivent être réalisées par un groupe (tel qu'un comité de surveillance des données, également connu sous le nom de « comité de surveillance des données et de la sécurité ») indépendant (ou protégé par un pare-feu) de l'équipe de l'essai afin d'éviter de

supprimer prématurément le masquage des résultats émergents pour les personnes impliquées dans le déroulement de l'essai.

En revanche, les rapports d'événements individuels qui sont considérés (par exemple, par le participant ou un médecin) comme étant causés par l'intervention sont beaucoup moins instructifs, en raison de l'absence de comparaison avec l'incidence de l'événement dans n'importe quel groupe témoin et du jugement nécessairement imprécis de la causalité. Les exceptions sont les événements qui surviennent rarement parmi les types de personnes impliquées dans l'essai, mais qui sont connus pour être potentiellement fortement associés à des interventions particulières (comme une réaction anaphylactique ou une aplasie médullaire médicamenteuse) et qui peuvent être considérés comme des événements d'intérêt pour la notification et l'analyse. En fonction du type d'essai, du degré de connaissance de la ou des interventions et de la population dans laquelle elles sont étudiées, le protocole peut préciser certains événements qui nécessitent, ou pas, d'être recueillis et enregistrés. De même, il peut préciser quels événements enregistrés pourraient être susceptibles de se produire au sein de la population visée et, par conséquent, ne pas nécessiter d'être notifiés de manière accélérée.

Les effets des interventions sanitaires peuvent varier (ils peuvent être néfastes ou bénéfiques) et suivre des cours différents, et peuvent se produire à différentes fréquences et dans des groupes particuliers de personnes. Certaines interventions (telles que la chirurgie ou la chimiothérapie) peuvent être associées à peu d'effet voire à un effet dangereux à court terme, mais apporter un bénéfice à plus long terme. Il convient également de reconnaître que pour de nombreuses interventions, les bénéfices peuvent ne pas être apparents pour chaque individu, comme lorsqu'une issue défavorable a été évitée (par exemple, un accident vasculaire cérébral ou une infection).

2.1.12 Suivi des informations émergentes sur les effets bénéfiques et néfastes

Messages clés. Un comité de surveillance des données indépendant fournit un moyen solide

d'évaluer les données sur la sécurité et l'efficacité d'un essai en cours, y compris pour comparer la fréquence d'événements particuliers sans masquage dans le cadre des ECR, et sans lever au préalable le masquage pour les autres personnes impliquées dans la conception, la conduite ou la gouvernance de l'essai. Pour de nombreux essais cliniques, en particulier les essais précoces, les fonctions d'un comité de ce genre peuvent être assurées en interne par l'entité qui dirige l'essai, mais les personnes impliquées doivent néanmoins être rendues indépendantes en étant suffisamment protégées de l'équipe chargée de l'essai par un pare-feu, afin de s'assurer que la connaissance des résultats n'introduit pas de biais (ou la perception de biais). L'utilisation d'une charte détaillant la structure et l'organisation dudit comité peut promouvoir la transparence et améliorer l'efficacité de leur fonctionnement. Ce comité peut être superflu pour certains essais ; par exemple, si l'essai est de courte durée et ne serait pas modifié indépendamment des données intermédiaires. Néanmoins, une certaine forme de surveillance indépendante peut toujours leur être bénéfique.

Un comité de surveillance des données (DMC) doit inclure des membres ayant les compétences nécessaires pour comprendre et interpréter les nouvelles données sur la sécurité et l'efficacité et, le cas échéant, prendre en considération les points de vue des patients et du public. Ce comité doit examiner les analyses portant sur les données émergentes, dévoilées pour chaque groupe d'intervention randomisé afin de permettre une prise de décisions éclairée compte tenu des connaissances sur les effets indésirables potentiels d'un traitement spécifique (ce qui ne serait pas possible s'ils étaient masqués). Il doit informer les organisateurs de l'essai lorsqu'il existe des indices clairs suggérant un changement dans le protocole ou les procédures, y compris l'arrêt d'un ou de plusieurs aspects de l'étude. Ces changements peuvent être dus à des signes d'effets bénéfiques ou néfastes ou de futilité (lorsque la poursuite de l'essai est peu susceptible de fournir de nouvelles informations significatives). Lorsqu'il formule de telles recommandations, ledit comité doit prendre en compte à la fois les analyses non masquées des résultats de l'essai et les informations disponibles provenant d'autres sources (y compris les publications d'autres essais).

Pourquoi est-ce important ? Toutes les personnes impliquées dans la conception, la conduite et la supervision d'un essai en cours doivent ignorer les résultats intermédiaires jusqu'à la fin de l'étude afin de ne pas introduire de biais dans les résultats (comme dans le cas, par exemple, d'un arrêt prématuré de l'essai lorsque les résultats ont l'air favorables ou défavorables). Le besoin d'effectuer une éventuelle analyse intermédiaire, ainsi que son calendrier et sa nature, doit être soigneusement examiné afin de ne pas risquer une prise de décision prématurée basée sur des données limitées.

2.2 Les bons essais cliniques respectent les droits et le bien-être des participants

Les essais cliniques éthiques (12-14) combinent la recherche de réponses à des questions importantes avec la validité scientifique, la protection appropriée et le respect de toutes les personnes impliquées, en particulier des participants. L'examen indépendant des propositions de nouvelles recherches, par le biais d'un CER, représente un outil de gouvernance important pour garantir la mise en place de mesures appropriées visant à protéger les droits et le bien-être des participants.

2.2.1 Communication appropriée avec les participants

Message clé. À toutes les étapes (avant, pendant et après) d'un essai clinique, des informations pertinentes et facilement compréhensibles doivent être partagées avec les participants (ou, le cas échéant, avec leurs représentants légaux), en veillant à trouver un juste équilibre entre le devoir d'information et le risque de saturation en informations, et en prenant en compte le contexte clinique. Elles doivent être fournies de manière claire et dans des langues et des formats adaptés au public visé. L'élaboration et la mise en œuvre conjointes de ces informations issues d'essais cliniques avec les populations cibles sont précieuses.

Il convient de mettre clairement en évidence les informations les plus importantes pour la prise de décision des participants et d'éviter les documents d'information et les formulaires de consentement d'une longueur excessive.

Pourquoi est-ce important ? La fourniture d'informations opportunes et pertinentes aux participants pendant un essai favorise la recherche éthique, avec des avantages à la fois pour les participants et la qualité des résultats de l'essai. Il est essentiel que les participants potentiels ou recrutés soient correctement informés, mais la présentation d'informations excessives ou exhaustives peut desservir cet objectif en submergeant, déroutant ou déconcertant les participants potentiels. Il convient de veiller à communiquer efficacement et à permettre une discussion pertinente, en tenant compte de l'accessibilité des informations (par exemple, pour les personnes analphabètes). Dans certaines circonstances, il peut être utile de fournir des informations dans des formats visuels, audio, animés ou interactifs générés par ordinateur. L'approche exacte peut être influencée par le contexte de la recherche, notamment les questions cliniques, culturelles ou autres. À la fin de l'essai, les principaux résultats doivent être mis à la disposition des participants sous une forme accessible et compréhensible. Comme précisé dans la Section 2.3.1, le développement d'informations sur les essais cliniques en partenariat avec les patients, le public et les communautés peut faciliter l'inclusion de populations diverses.

2.2.2 Consentement des personnes concernées

Messages clés. Le processus de consentement doit expliquer clairement aux participants potentiels – ou, le cas échéant, à leurs représentants légaux – les raisons pour lesquelles l'essai est réalisé, les questions auxquelles il cherche à répondre, ce que cela implique pour eux, et les bénéfices et risques potentiels liés à leur participation (12). Le cas échéant, elle doit inclure un processus d'assentiment pour les personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur plein consentement, comme les enfants et les mineurs (56). La portée, la nature et le calendrier des informations fournies avant et pendant le processus de consentement éclairé doivent être guidés par le niveau de risque et d'engagement supplémentaires qu'impliquerait la participation à l'essai dans le contexte des soins cliniques habituels ou dans les circonstances que les mêmes personnes physiques connaissent normalement.

Les informations fournies doivent concerner en priorité les besoins et les attentes du participant potentiel plutôt que ceux de l'organisation ou des personnes qui mènent l'essai. **Les informations sur le consentement doivent être largement accessibles et facilement compréhensibles – en ce qui concerne la lisibilité, par exemple –, éviter le langage juridique ou tout autre langage technique, et être aussi succinctes que possible.** Les approches visant à obtenir et maintenir le consentement ainsi que la communication doivent être pertinentes pour l'essai auquel elles se rapportent, en tenant dûment compte des contextes culturels et communautaires. Le cas échéant, des systèmes de consentement électroniques peuvent être utilisés (80). Le processus de consentement doit faciliter l'utilisation optimale des données lorsque cela est possible, en incluant une formulation qui permet une application appropriée et pertinente des données à l'avenir ou l'utilisation d'échantillons biologiques pour la recherche (13). Lorsque la coparticipation à un autre essai clinique n'est pas possible, elle doit être scientifiquement justifiée. Lorsqu'une rémunération de la participation à un essai clinique est proposée, il convient également de l'expliquer et de la justifier. Inversement, le remboursement des frais engagés par les participants est une pratique largement acceptée dans de nombreux contextes et doit être distingué de la rémunération pour participation.

Pourquoi est-ce important ? Le consentement est valable s'il est donné en connaissance de cause, volontairement et avec compétence avant l'admission à un essai. Dans certaines situations, une personne physique n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé (par exemple, les nourrissons, les mineurs ou les personnes non dotées de la capacité de prise de décision, dont le consentement doit être obtenu auprès de son tuteur ou de son représentant légal autorisé) ou cela n'est pas pratique en raison de l'urgence de la situation médicale (par exemple, en cas de traumatisme ou d'urgence médicale, où le consentement doit être recherché plus tard lors de l'essai, si le participant retrouve la capacité de le donner, ou auprès de son tuteur ou représentant légal autorisé une fois qu'il est disponible). Pour certains essais et dans certaines situations particulières, le consentement explicite peut être modifié ou levé (14). Dans de tels

cas, des risques et des charges supplémentaires minimales doivent être prévus pour la participation par rapport aux soins habituels qu'un participant potentiel pourrait recevoir en dehors de l'essai. Des exemptions ou des modifications du consentement éclairé peuvent également être nécessaires dans certains essais cliniques où l'intervention s'adresse à une communauté entière (essais randomisés par grappes) et ne peut donc être évitée. De telles situations ne doivent pas automatiquement empêcher la réalisation d'essais cliniques (qui peuvent représenter le seul moyen de fournir des informations fiables sur la manière de gérer au mieux les problèmes de santé étudiés), mais des garanties appropriées doivent alors être mises en place pour préserver les droits des personnes qui y participent. Les processus de consentement électroniques peuvent améliorer l'efficacité des essais (par exemple, en facilitant les approches décentralisées ou le modèle d'essai sur les lieux des soins). Par ailleurs, les données issues d'essais cliniques doivent être utilisées de manière optimale afin de minimiser le gaspillage potentiel des ressources consacrées à la recherche. La participation à un essai clinique ne doit pas nécessairement empêcher automatiquement la participation à un autre essai. De même, sur la base du principe d'équilibre clinique, la participation à un essai clinique ne doit pas pénaliser indûment les participants qui cherchent une assurance (par exemple, une assurance voyage ou médicale) sans une justification scientifique solide. Bien qu'il puisse être justifiable de rembourser les personnes qui participent aux essais cliniques en compensation du temps et de l'engagement qu'elles y consacrent, il convient de veiller à trouver un équilibre prudent contre toute influence induite.

2.2.3 Modification du consentement

Message clé. Les participants doivent être libres d'arrêter ou de modifier la nature de leur participation sans que cela n'affecte les soins habituels reçus. Lorsque cela est possible et acceptable pour le participant, il convient de s'efforcer de déterminer la signification prévue pour ces décisions particulières et d'en expliquer les conséquences potentielles.

Pourquoi est-ce important ? Les participants sont en droit de changer d'avis à tout moment quant

à la poursuite de leur participation à l'essai, mais il convient de noter que le terme « retrait » peut avoir une signification différente selon les personnes. La signification peut aller de la volonté d'arrêter de recevoir le traitement de l'étude à cesser de participer aux visites de l'étude en personne (mais accepter d'être contacté ou autoriser la collecte d'informations sur ses résultats sanitaires par son médecin habituel ou des systèmes de données de santé de routine), en passant par le refus concernant l'analyse ou le stockage de ses échantillons biologiques ainsi que le traitement ou le partage de ses données. Il est donc plus clair d'éviter ce terme et, au lieu de cela, d'essayer de clarifier avec les participants le niveau de participation qu'ils souhaitent et ce qu'ils souhaitent arrêter. Si cet aspect n'est pas correctement exploré et si le retrait est interprété sans réserve comme signifiant un retrait complet de l'étude, les participants à l'essai pourront être exclus inutilement et par inadvertance d'un suivi complet ou partiel, avec des implications possibles pour la fiabilité des résultats de l'essai clinique, et pourront passer à côté d'aspects de l'essai qui leur importent (comme la participation aux visites de l'étude ou le fait d'être informés des progrès et des résultats visés).

2.2.4 Implications d'une modification du consentement

Message clé. Le droit de chaque participant de modifier ou de retirer son consentement à l'utilisation des données de l'essai doit être évalué par rapport aux exigences scientifiques et éthiques.

Pourquoi est-ce important ? Le retrait des données peut conduire à des résultats peu fiables ou non concluants, et entraîner des conséquences sur la sécurité éthique et clinique tant pour les participants qui continueront à participer à l'essai que pour les soins des futurs patients. Par exemple, des signaux de sécurité importants peuvent ne pas être détectés. Il peut être approprié de mettre à disposition pour analyse les données déjà collectées afin de démontrer ou de préserver l'intégrité de la recherche. Les personnes participant à un essai et celles dont les soins peuvent être influencés par ses résultats doivent pouvoir être assurées que les données sont valides et qu'elles n'ont pas été modifiées par inadvertance, délibérément ou par des moyens malveillants.

2.2.5 Gestion de la sécurité des participants individuels à l'essai clinique

Messages clés. La détection et la gestion de la sécurité des participants à l'essai doivent être adaptées à la population participante et aux connaissances préexistantes sur l'intervention. Ces approches peuvent être modifiées à mesure que de nouvelles informations apparaissent (issues par exemple d'autres essais ou études cliniques parmi la population concernée). Dans certaines circonstances, il peut être approprié d'exclure certains groupes de personnes d'un essai si le risque probable pour leur santé est excessif (par rapport au bénéfice potentiel) et ne peut être atténué par des stratégies cliniques raisonnables. Pour certains essais en aveugle, il peut arriver que la connaissance de l'intervention allouée à un participant exerce une influence significative sur sa prise en charge médicale immédiate. Dans ce cas, le masquage de l'attribution du traitement doit pouvoir être levé et l'information relative à l'attribution doit être révélée sans délai à l'équipe médicale compétente.

Pourquoi est-ce important ? Les procédures utilisées pour détecter et étudier les événements de santé indésirables chez les participants individuels et y répondre doivent être déterminées par ce que l'on sait déjà des effets de l'intervention sur la base de recherches ou d'utilisations antérieures, ainsi que des caractéristiques épidémiologiques et cliniques générales de la population visée par l'essai (par exemple, sa démographie, ses comorbidités et toute intervention concomitante). Si de nouvelles informations émergent au cours de l'essai (par exemple, d'autres études ou à la suite de conseils fournis par le comité de surveillance des données d'un essai), alors les processus et procédures de gestion de la sécurité des participants individuels doivent être examinés et peuvent devoir être changés (par exemple, en modifiant la nature et le calendrier des évaluations, en offrant une formation au personnel de l'essai, en fournissant des informations aux participants ou en modifiant les critères d'éligibilité à l'essai).

2.2.6 Communication de nouvelles informations concernant l'intervention

Message clé. Lors d'un essai en cours, de nouvelles informations peuvent émerger (de l'essai lui-même ou de sources externes) et modifier sensiblement ce que l'on sait des effets de l'intervention pour tout ou partie des participants. Ces informations doivent être communiquées aux personnes participant à l'essai clinique ou impliquées dans sa supervision ou sa conduite et pour lesquelles elles sont pertinentes (par exemple, parce qu'elles pourraient influencer sur leur compréhension de l'intervention ou parce qu'elles sont tenues de prendre des mesures). Ces communications et ces rapports doivent être instructifs, opportuns et exploitables.

Pourquoi est-ce important ? Les rapports excessifs, non pertinents ou non instructifs (en particulier les cas individuels) détournent l'attention de ceux qui nécessitent une intervention. Il est souvent préférable de produire et de diffuser des mises à jour périodiques contextualisées qui sont axées sur les questions de sécurité importantes. Ces rapports peuvent également être fournis audit comité (pour examen dans le contexte des données émergentes dans le cadre d'un essai sans masquage) et aux organismes de réglementation (pour examen des implications pour les participants à d'autres essais et pour le groupe plus large formé par les patients et le grand public). La distribution des rapports doit se faire dans un format et selon un calendrier adaptés à l'intervention susceptible d'être nécessaire et au public auquel elle est destinée (par exemple, les participants, les cliniciens et les responsables de la réglementation).

2.3 Les bons essais cliniques sont menés en collaboration et de manière transparente

Toutes les personnes impliquées dans les essais cliniques partagent la responsabilité de l'établissement et du maintien de la confiance des organisations partenaires et des communautés cliniques, des participants et du grand public à travers leur collaboration. La confiance est compromise lorsque les essais cliniques ne sont pas suffisamment

pertinents, équitables, transparents et respectueux des droits, intérêts, préoccupations et valeurs de toutes les personnes concernées (en particulier de celles qui y participent ou dont les soins seront influencés par les résultats).

2.3.1 Travailler en partenariat avec les personnes et les communautés

Message clé. Les participants potentiels et/ou les membres de la communauté concernée apportent des contributions précieuses à la conception et à la mise en œuvre des essais cliniques et à l'interprétation de leurs résultats.

Pourquoi est-ce important ? L'implication précoce d'un large éventail de patients et de membres pertinents du public peut jouer un rôle clé dans plusieurs aspects : la définition, l'affinement et la hiérarchisation des questions de recherche ; l'évaluation et l'amélioration de l'acceptabilité et de la faisabilité de l'essai (81) ; la sélection des interventions et des résultats de l'essai qui sont pertinents et significatifs pour la population visée ; l'élaboration d'une méthodologie et de procédures adaptées à l'essai ; l'optimisation de la nature des informations et la manière dont elles sont communiquées ; et la promotion du dialogue concernant l'accès aux interventions de soins de santé qui s'avèrent efficaces. **Le fait de travailler en partenariat avec les personnes et les communautés contribue probablement à renforcer la confiance tout en réduisant le risque que des groupes importants soient exclus ou que les besoins des populations ou des secteurs locaux soient ignorés ou mal compris.** Tous les partenaires concernés devraient avoir l'occasion d'apprendre, de faire part de leurs préoccupations et de contribuer aux étapes de planification et de mise en œuvre. Pour garantir une large représentation, des efforts doivent être faits afin d'assurer le degré de diversité approprié dans toute participation des patients et de la communauté.

2.3.2 Collaboration entre les organisations

Message clé. Il est important que les interactions entre les personnes des différentes organisations impliquées dans les essais cliniques, qu'elles

proviennent de milieux riches ou de milieux pauvres en ressources, ainsi que des secteurs commercial, universitaire et des soins de santé, soient équitables et respectent les intérêts, les préoccupations et les valeurs de toutes les parties concernées, y compris celles des participants aux essais et des communautés dont ils sont issus. Le travail en collaboration avec les partenaires et les réseaux (locaux, nationaux ou internationaux) (voir Section 3.2.2) en vue d'examiner quelles caractéristiques d'un essai clinique sont essentielles à sa qualité et de soutenir une approche de mise en œuvre appropriée au contexte peut améliorer la résilience et l'efficacité d'un essai.

Pourquoi est-ce important ? Le travail collaboratif conduit au partage d'idées et d'expertise, permet d'éviter des approches mal alignées ou des priorités substantiellement différentes, et peut renforcer les capacités, maximiser l'utilisation des ressources et accroître l'efficacité.

2.3.3 Transparence

Messages clés. Les essais cliniques doivent adopter une approche de type « science ouverte » dans la mesure du possible. De ce fait, la transparence est encouragée dans de nombreux aspects des essais cliniques :

- **Enregistrement.** Les essais cliniques doivent être enregistrés dès le début sur un registre dédié accessible au public (par exemple, le réseau des registres de l'OMS (44)) conformément à la Déclaration d'Helsinki de l'AMM (12). Lorsque ces registres le permettent, ils doivent également être mis à jour en temps opportun avec les résultats de l'essai, même si celui-ci a été arrêté prématurément ou n'a pas atteint son/ses objectif(s).
- **Matériels de l'essai.** Il est fortement recommandé de rendre publiques d'autres informations sur un essai (y compris son protocole et d'autres documents tels que le plan d'analyse statistique).
- **Rapports de l'essai.** Une fois l'essai terminé, les rapports associés doivent être mis à disposition en temps utile sur un registre d'essais cliniques accessible au public et/ou dans une revue à comité de lecture (généralement dans les 12 mois, mais plus tôt, par exemple, en prépublication,

dans les cas d'urgence de santé publique), et doivent décrire exhaustivement la conception, les méthodes et les résultats de l'étude, de façon claire et transparente, indépendamment des résultats (82). Les résultats négatifs sont tout aussi importants à communiquer que ceux qui sont positifs. Les essais doivent être notifiés en suivant, dans la mesure du possible, les lignes directrices établies (par exemple, les normes consolidées de notification des essais [CONSORT] pour les ECR (83, 84)), de préférence dans des publications en libre accès examinées par des pairs, dans le contexte d'autres données factuelles pertinentes. Il peut être utile que les rapports soient disponibles dans des formats qui permettent aux lecteurs professionnels et non professionnels de comprendre et d'interpréter les résultats. La communication des résultats aux participants et au public nécessite des approches différentes de celles mises en œuvre pour communiquer les résultats à la communauté clinique et scientifique.

- **Financement des essais.** Les sources de financement des essais ainsi que les déclarations de conflits d'intérêts éventuels par les personnes impliquées dans la conception ou la conduite des essais ou la communication de leurs résultats doivent être facilement accessibles.
- **Partage des données.** Cette disposition doit être adoptée à un moment approprié si elle est conforme à l'éthique, faisable et scientifiquement pertinente, en tenant dûment compte des principes de protection et de confidentialité à cet égard. Un plan de gestion et de partage des données doit être élaboré conformément aux principes de partage des données de l'OMS (85) fondés sur l'efficacité, l'éthique et l'équité, tels qu'ils sont énoncés dans la politique de l'Organisation sur le partage des données de recherche.

Pourquoi est-ce important ? La transparence et le partage des connaissances sur les interventions de soins de santé favorisent la génération de connaissances futures, l'établissement et le maintien de la confiance, et donnent une assurance aux personnes qui sont impliquées dans l'essai comme aux autres. L'enregistrement des essais (86) peut aider à l'identification des lacunes dans

la recherche associée, renseigne les chercheurs et les participants potentiels sur les essais en phase de recrutement (ce qui est susceptible de faciliter le processus), et favorise une collaboration plus efficace entre les chercheurs (y compris dans la conduite de méta-analyses prospectives), et peut entraîner des améliorations de la qualité des essais cliniques. **La communication rapide des résultats de l'essai – indépendamment de ces résultats – est essentielle pour guider les recherches futures, réduire la duplication inutile des efforts (qui gaspille des ressources) et permettre aux soins d'être guidés par une base de données factuelles actualisée.** Une bonne communication peut également appuyer des efforts plus vastes visant à favoriser des collaborations potentielles et à accroître la participation éclairée aux essais cliniques. Assurer la transparence des recherches en les communiquant sous différents formats de manière à les rendre largement accessibles aux patients, aux communautés et au grand public est crucial pour renforcer la confiance dans la sécurité, la qualité et l'efficacité des interventions et pour combattre la désinformation qui nuit à la santé publique.

2.4 Les bons essais cliniques sont conçus pour être réalisables dans leur contexte

Il est important, d'un point de vue scientifique et éthique, de veiller à ce qu'un essai soit réalisable et produise des résultats fiables et exploitables. La prise en compte du contexte et des ressources existantes dans le cadre d'un essai proposé permet de mieux garantir un plan d'essai efficace.

2.4.1 Cadre et contexte

Message clé. La conception et la mise en œuvre des essais cliniques doivent prendre en compte et être influencées par les caractéristiques des contextes dans lesquels ils se déroulent, y compris les besoins et les préférences des communautés en matière de santé, leur capacité à accéder aux soins et leur compréhension des essais cliniques. Ces éléments doivent être identifiés à travers une participation, des consultations et un engagement appropriés auprès d'un éventail diversifié et inclusif de patients et de publics.

Pourquoi est-ce important ? Ces caractéristiques, ainsi que la nature et la complexité de la recherche, sont cruciales pour identifier les questions éthiques en jeu et les problèmes, les charges et les avantages liés à la conduite de l'essai dans ce contexte. Des essais cliniques pertinents et accessibles sont plus susceptibles de recruter un nombre suffisant de participants. L'implication et l'éducation des patients et du public dans les communautés concernées contribuent à la réussite du recrutement et à l'adoption ultérieure des résultats.

2.4.2 Utilisation des ressources existantes

Messages clés. Les essais cliniques doivent être adaptés pour être réalisables compte tenu des infrastructures disponibles dans les environnements pertinents. Cette planification comprend l'utilisation optimale des ressources et des installations préexistantes, y compris le savoir-faire, les compétences, les normes professionnelles et les mécanismes de contrôle de la qualité associés aux soins de santé courants sans entraver indûment ces soins. Toutes les personnes impliquées dans la réalisation d'un essai doivent être qualifiées de par leur éducation, leur formation ou leur expérience pour l'exécution de leurs tâches respectives. Néanmoins, il convient de reconnaître que de nombreux aspects de la réalisation d'un essai clinique s'inscrivent dans la lignée des soins courants et peuvent donc ne pas nécessiter de formation, de procédures ni de contrôles supplémentaires. Il convient de former ou d'encadrer à la fois le personnel de santé local existant et les chercheurs dédiés. La formation des personnels de santé à la participation à la recherche doit être distinguée de la formation de chercheurs spécialisés à la direction de la recherche.

Pourquoi est-ce important ? Les essais cliniques ne doivent pas entraîner de perte de temps ni de gaspillage dans l'utilisation de fournitures interventionnelles ou d'autres fournitures médicales, ni des ressources énergétiques ou environnementales pour le personnel et les participants. Les points forts et les mesures de protection existants dans les systèmes de routine ne doivent pas être dupliqués ni modifiés sans justification mesurée. Plus les processus d'essai sont proches de la pratique habituelle (pour les participants et le personnel), plus ils sont susceptibles d'être exécutés efficacement, et moins

il est probable que des erreurs soient commises, d'où une amélioration de la qualité.

2.5 Les bons essais cliniques suivent des processus de gestion efficace et efficiente de la qualité

La conception et la conduite d'un essai de haute qualité nécessitent un processus décisionnaire compétent et une exécution coordonnée. Une bonne gouvernance et une bonne gestion de la qualité des essais peuvent contribuer à l'obtention de ces caractéristiques.

2.5.1 Bonne gouvernance

Message clé. Les essais cliniques doivent être soumis à un examen suffisamment minutieux pour étayer la réalisation d'études instructives, éthiques et efficaces et pour éviter, corriger ou atténuer les problèmes.

Pourquoi est-ce important ? Une gouvernance efficace et efficiente (par exemple, par le biais d'un comité de pilotage de l'essai) permet de maintenir l'intégrité scientifique et éthique d'un essai et de fournir des conseils sur les mesures à prendre. Elle doit être structurée de manière à apporter à la fois des réponses efficaces aux problèmes susceptibles de survenir, en particulier lorsque plusieurs organisations sont impliquées, et à assurer une mise en œuvre raisonnablement cohérente tout au long de l'essai.

La composition des structures de gouvernance doit refléter l'expertise nécessaire pour examiner minutieusement les rôles, les responsabilités et les risques fondamentaux, et doit s'appuyer sur les différentes forces et capacités des personnes impliquées. La nécessité pour un membre ou un élément de la structure de gouvernance d'être indépendant de la promotion et de la gestion de l'essai doit être déterminée en évaluant le risque que le jugement et les conseils puissent être sensiblement influencés (ou perçus comme influencés) par un lien éventuel.

Les approches de gouvernance doivent tenir compte du coût d'opportunité des activités associées en examinant la mesure dans laquelle elles peuvent

empêcher les participants et les communautés de bénéficier d'une intervention efficace ou prolonger la durée pendant laquelle une intervention inefficace ou dangereuse reste utilisée. Il convient d'éviter les activités de gouvernance prolongées ou excessives, qui entraînent des coûts inutiles, découragent la conception d'essais de taille ou de durée suffisantes ou dissuadent les cliniciens et les participants de s'impliquer.

2.5.2 Protéger l'intégrité d'un essai

Message clé. L'intégrité des résultats d'un essai clinique doit être protégée en veillant à ce que les décisions relatives à sa conception, à sa réalisation et à son analyse ne soient pas influencées par un accès prématuré à des informations non masquées concernant les résultats émergents. Aucune analyse intermédiaire de données non masquées sur les résultats de l'étude ne doit être réalisée, sauf si le protocole ou le plan d'analyse statistique l'a spécifié à l'avance, ou si le comité de surveillance des données se charge de la conduire.

Pourquoi est-ce important ? Les analyses non programmées de données non masquées sur les résultats de l'étude ne fournissent pas une évaluation fiable du profil bénéfice-risque global des interventions de l'essai. Un jugement préalable basé sur une surinterprétation des données intermédiaires peut affecter le recrutement, la prestation des interventions et le suivi, mettant en péril la capacité de l'essai à réaliser ses objectifs (87).

2.5.3 Planifier la réussite et se concentrer sur les questions importantes

Messages clés. Il est préférable d'intégrer le critère de qualité de manière prospective dans la conception et la réalisation des essais cliniques, plutôt que de s'appuyer sur une possible détection a posteriori des problèmes (au moment où souvent, ils ne peuvent plus être rectifiés). Ces essais doivent être décrits dans un protocole bien articulé, concis et opérationnellement viable, adapté pour être réalisable compte tenu des infrastructures disponibles dans les contextes pertinents.

Pourquoi est-ce important ? Plutôt que d'essayer d'éviter tous les problèmes possibles, l'objectif doit être d'identifier les questions clés qui auraient un impact significatif sur le bien-être et la sécurité des participants ou sur la prise de décisions en fonction des résultats de l'essai. Les efforts doivent ensuite être concentrés sur la minimisation, l'atténuation et le suivi de ces problèmes. Cette évaluation doit tenir compte du contexte de l'essai clinique et de ce qu'il a de plus ou de spécial par rapport aux soins de routine. Au sens large, ces considérations entrent dans quatre catégories :

- a) Les facteurs associés à l'intervention (par exemple, les effets indésirables connus et potentiels ; les comorbidités ou les traitements concomitants qui pourraient influencer la sécurité ; les exigences spéciales pour administrer l'intervention) ;
- b) Les facteurs associés aux évaluations nécessaires pour réaliser l'objectif de l'étude qui ne seraient pas attendus dans le cadre des soins habituels (par exemple, des examens invasifs supplémentaires) ;
- c) Les implications en termes de ressources (par exemple, besoin d'une imagerie spécialisée ou de tests de laboratoire ; procédures peu familières ou nouvelles nécessitant une formation supplémentaire) ;
- d) Les implications en matière d'éthique et de respect de la vie privée (par exemple, l'accès aux dossiers médicaux et le partage d'informations sanitaires avec les laboratoires pharmaceutiques, les chercheurs ou les organismes de réglementation).

Un tel processus d'évaluation doit ensuite être utilisé pour guider l'élaboration d'approches visant à atténuer les erreurs, telles que des modes opératoires normalisés, la formation et le suivi des essais. Il convient d'accorder la priorité aux processus d'essais qui apportent une valeur scientifique ou éthique aux essais cliniques et d'éviter ceux qui n'en apportent pas ou dont le surcroît de complexité l'emporte sur les avantages.

2.5.4 Suivi, audit et contrôle de la qualité des études

Message clé. La nature et la fréquence de toutes les activités de suivi, d'audit et de contrôle des essais doivent être proportionnées à tous les risques identifiés pour la qualité des études et à l'importance des données collectées pour l'essai.

Pourquoi est-ce important ? Les activités de suivi, d'audit et de contrôle des essais, lorsqu'elles sont bien menées, identifient les problèmes déterminants (écarts importants par rapport au protocole ou problèmes inattendus qui menacent d'amoindrir la fiabilité des résultats ou la protection des droits et du bien-être des participants) et offrent une occasion d'en améliorer la qualité (par exemple, par le biais de modifications du protocole et des procédures, la formation et le mentorat des personnels ou les informations fournies aux participants). Des activités excessives de suivi, d'audit et de contrôle et le fait de ne pas se concentrer sur les détails qui ont un impact matériel sur la qualité de l'essai gaspillent les ressources, créent de la distraction et démotivent le personnel.

La surveillance rationnelle adopte une approche proportionnée fondée sur les risques et se

concentre sur les questions qui feront une différence matérielle pour les participants à l'essai et la fiabilité des résultats (par exemple, le recrutement de l'essai, le respect de l'intervention allouée, le masquage des données et l'exhaustivité du suivi). Elle éclaire les actions correctives, soutient les personnels et permet des améliorations. Il est important de ne pas assimiler l'accumulation de la documentation avec une augmentation de la qualité. Parmi les exemples d'approches qui peuvent être utilisées, on peut citer l'examen central (y compris l'analyse statistique) des données de l'essai et les mesures de performance pour évaluer l'efficacité du personnel et des sites, le soutien en personne ou virtuel et le mentorat pour le personnel de l'essai (par exemple, par l'observation des visites d'étude, avec le consentement des participants), ainsi que les visites des sites et des installations de l'essai clinique.

Les exigences réglementaires, d'audit ou de contrôle doivent être proportionnées et tenir compte des qualités et des objectifs scientifiques et éthiques d'un essai clinique. Elles doivent également prendre en compte le coût d'opportunité et éviter de fixer des exigences non pertinentes ou disproportionnées susceptibles de décourager la conduite ou la participation à des essais cliniques de qualité et conçus pour répondre à des questions importantes.

3. Orientations sur le renforcement de l'écosystème des essais cliniques

Un volontaire en santé dans un village donne des conseils à un patient de l'hôpital pour la promotion de la santé de Koo Bang Luang, le 17 juillet 2020.

© OMS/Ploy Phutpheng



3. Orientations sur le renforcement de l'écosystème des essais cliniques

L'Assemblée mondiale de la Santé, dans la résolution WHA75.8 (2022) sur le 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, a demandé au Directeur général de l'OMS d'identifier et de proposer les meilleures pratiques et d'autres mesures visant à renforcer l'écosystème mondial des essais cliniques, d'examiner les orientations existantes et d'élaborer si besoin de nouvelles orientations sur les meilleures pratiques relatives aux essais cliniques. Cependant, la résolution ne donne pas de définition de l'écosystème des essais cliniques, et il n'existe actuellement aucun consensus à ce propos. Le Directeur général a donc sollicité des contributions sur la manière dont un tel écosystème devrait être défini lors d'une consultation publique en octobre et novembre 2022. Bien qu'aucune définition universelle n'ait été établie, en plus des aspects concernant la conception, le déroulement et la communication des essais cliniques (abordés dans la Section 2), des appels ont été lancés pour inclure une vision holistique de l'écosystème qui comprenait les éléments suivants liés aux essais :

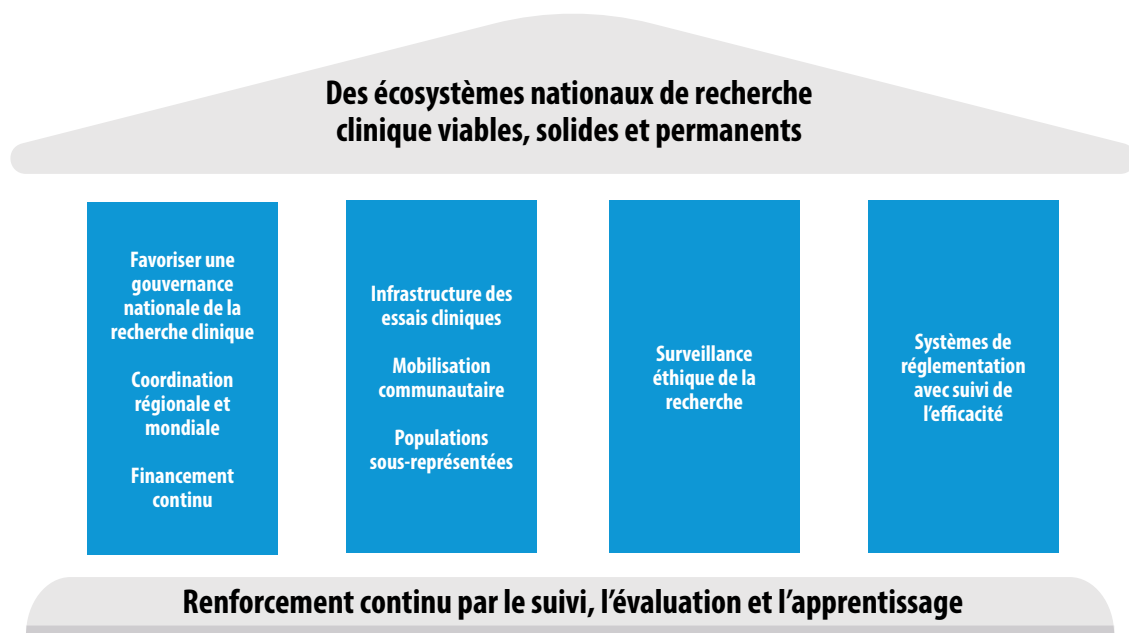
- L'implication du grand public, des patients et de la communauté ;
- Le besoin de soutien à long terme, de viabilité et de renforcement continu des capacités, en particulier dans les milieux à ressources limitées et les pays à revenu faible ou intermédiaire ;
- L'équité et la justice, en mettant particulièrement l'accent sur les populations sous-représentées et les pays à forte charge de morbidité ;
- Une approche viable du financement et un abandon de l'infrastructure des essais cliniques « projet par projet » ;
- La surveillance par les organismes de réglementation, les comités d'éthique de la recherche, les autorités d'évaluation des technologies de la santé et d'autres autorités nationales compétentes et la liaison avec ces entités ;
- Une coordination et une collaboration locales, nationales et internationales, avec des partenariats de recherche équitables et inclusifs ;
- Le partage des pratiques, des enseignements tirés, de l'expertise et des ressources ;
- Le point de vue des personnes qui effectuent des analyses systématiques, des méta-analyses et élaborent des lignes directrices fondées sur des données factuelles ;
- La recherche sur la mise en œuvre ;
- La nécessité d'intégrer plus culturellement les essais cliniques et les soins fondés sur des bases factuelles dans la société.

Ces éléments ont alimenté les orientations exposées dans le présent document et abouti à un modèle potentiel d'écosystème impliquant quatre piliers (voir Figure 1) et plusieurs axes transversaux, comme décrit dans les sections suivantes.

3.1 Piliers de l'écosystème des essais cliniques

Toutes les parties doivent soutenir l'appropriation locale et le leadership en recherche clinique dans le cadre de partenariats de recherche équitables (88).

Pour réaliser des essais cliniques efficaces et de haute qualité, les parties concernées doivent participer de manière proactive à l'établissement des priorités de recherche, au renforcement des capacités grâce à un

Figure 1. Piliers de l'écosystème des essais cliniques

Source : Moorthy V, Abubakar I, Qadri F, Ogutu B, Zhang W, Reeder J, et al. The future of the global clinical trial ecosystem: a vision from the first WHO Global Clinical Trials Forum. [L'avenir de l'écosystème mondial des essais cliniques : vision du premier Forum mondial de l'OMS sur les essais cliniques]. The Lancet. 2024 Jan 13;403(10422):124–6 ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02798-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02798-8/fulltext)).

financement viable à long terme et à la création d'un environnement favorable à la recherche clinique. Les programmes de recherche et leur financement doivent tenir compte non seulement des priorités nationales, mais aussi des priorités régionales et mondiales de recherche en santé. Par ailleurs, des mécanismes doivent être prévus pour actualiser rapidement les priorités à mesure que de nouveaux problèmes de santé apparaissent. Il est essentiel de rationaliser et de coordonner de façon optimale les processus d'approbation des essais cliniques. L'adoption d'un processus unique d'approbation et de supervision interorganisations en la matière devrait avoir lieu, parallèlement à des procédures flexibles et proportionnées aux risques.

Les essais cliniques qui répondent à des questions pertinentes ne peuvent être autorisés que si toutes les parties concernées collaborent avec les autorités gouvernementales nationales de coordination de la recherche en santé pour convenir des priorités de recherche et les financer adéquatement. L'harmonisation des processus d'approbation des essais cliniques permet de minimiser les doubles emplois inutiles, de réduire les délais et d'améliorer l'efficacité.

Quatre piliers clés de l'écosystème permettent de réaliser ces objectifs :

- **La gouvernance, le financement et les cadres d'orientation de la recherche clinique ;**
- **Les systèmes de réglementation ;**
- **La surveillance éthique ;**
- **Les infrastructures de recherche clinique.**

3.1.1 Gouvernance, financement et cadres d'orientation de la recherche clinique

a) Définition des priorités en matière de recherche

Comme l'explique la Section 1.5.1, l'identification d'une question de recherche pertinente est d'une importance capitale. Pour définir les priorités de la recherche, les autorités nationales gouvernementales coordonnant la recherche en santé doivent tenir compte des principaux facteurs de la charge de morbidité locale et des perspectives des patients et de la communauté, mais aussi de la manière dont les

plans proposés s'alignent sur des objectifs régionaux et internationaux plus larges afin de maximiser l'utilisation coordonnée des ressources disponibles et donc, de minimiser le gaspillage.

Il peut être particulièrement bénéfique pour les autorités de coordination de maintenir des liens actifs avec d'autres organisations nationales et internationales de recherche clinique dans ce contexte. Il peut également être utile de cartographier les données factuelles et d'identifier les lacunes. L'OMS a notamment un rôle clé à jouer dans la définition des priorités mondiales de la recherche en santé, ayant publié des orientations pour leur mise au point (89), et les priorités régionales en matière de santé sont souvent fixées par les organisations régionales en collaboration avec l'OMS. Les partenaires étrangers qui cherchent à mener des essais cliniques dans un pays doivent également s'efforcer d'aligner leurs plans sur les priorités nationales et régionales en matière de santé et de coordonner leurs travaux avec les autorités nationales chargées de la recherche en santé. À l'inverse, lorsque les essais cliniques sont alignés sur les priorités mondiales, ces autorités nationales ont la responsabilité d'éviter toute bureaucratie inutile ou inefficacité susceptibles d'entraver leur mise en œuvre. Les essais aux fins de l'enregistrement local d'interventions déjà enregistrées dans d'autres juridictions ne doivent être réalisés que s'il existe une justification scientifique solide en ce sens.

La définition rapide des priorités est particulièrement importante dans les situations d'urgence de santé publique, comme le souligne la résolution WHA75.8 (2022).

b) Financement des essais cliniques

Une augmentation durable des investissements et du financement aux niveaux national, régional et international est primordiale pour faire progresser les essais cliniques. En particulier, un financement national à objet désigné est essentiel, car il est impératif d'investir dans les infrastructures du pays afin que toute base nationale puisse être établie à l'échelle mondiale. Ce financement peut poser d'immenses problèmes aux pays à revenu faible ou intermédiaire en particulier, mais des investissements nationaux dans la recherche clinique sont nécessaires pour faire progresser les priorités sanitaires

nationales. Le Conseil de l'OMS sur l'économie de la santé pour tous vise à redéfinir la santé pour tous comme un objectif de politique publique et à faire en sorte que les économies et les financements nationaux et mondiaux soient structurés de manière à réaliser cet objectif ambitieux (90, 91).

Ce financement doit englober, mais sans s'y limiter, l'infrastructure des essais, y compris les installations et le personnel des essais cliniques (voir Section 3.1.4) ; la formation multipartite (voir Section 3.2.4) ; le soutien aux registres des essais cliniques (voir Section 2.3.3) ; et la mise au point de systèmes électroniques et de nouvelles méthodologies (voir Section 3.2.7).

Comme dans l'approche pour la définition des priorités en matière de recherche, les perspectives des patients et des communautés doivent être prises en compte, et les bailleurs de fonds nationaux de la recherche en santé doivent veiller à ce que le financement soit aligné sur les priorités régionales et mondiales, en assurant une coordination appropriée avec les autres parties pour s'assurer que les appels à financement sont synergiques. Cette coordination peut contribuer à éviter les doubles emplois et à faire en sorte que les priorités convenues soient traitées collectivement de manière efficace. On constate actuellement un manque de sources de financement pour les essais cliniques internationaux hors industrie pharmaceutique (secteur qui joue un rôle crucial) et un très petit nombre de bailleurs de fonds internationaux philanthropiques ou du secteur public. Des modèles doivent être mis au point pour permettre aux bailleurs de fonds nationaux d'accorder la priorité au soutien des éléments nationaux des essais internationaux prioritaires et à l'infrastructure de base des essais. Les bailleurs de fonds doivent coordonner efficacement ces financements afin d'alléger la charge que cela fait peser sur les chercheurs.

Il est essentiel que tous les bailleurs de fonds comprennent que, malgré l'importance du financement d'amorçage pour l'innovation et le fait que certains essais de petite taille puissent être utiles s'ils sont réalisés dans le bon contexte, des essais cliniques fiables et de taille adéquate nécessitent souvent un financement à long terme substantiel et pérenne. Des efforts doivent donc être faits pour s'opposer au financement de nombreux projets de

court terme de moindre envergure et non instructifs, menés de manière isolée au détriment de ceux qui peuvent aborder de manière significative les questions et les politiques de santé publique. Les principaux avantages découlent des mécanismes coordonnés de financement (92), notamment des partenariats public-privé, des partenariats de développement de produits et, dans certains contextes, des mécanismes de financement centraux ou mondiaux. Un financement coordonné, lorsqu'il est effectué de manière flexible, peut grandement faciliter la réalisation d'essais cliniques en permettant à différents bailleurs de fonds de la recherche de se réunir pour travailler collectivement en vue de réaliser quelque chose de plus grand qu'ils ne le feraient individuellement. Des modèles de coordination des bailleurs de fonds sont déjà disponibles pour plusieurs types de maladies. À ce sujet, vous pouvez trouver ci-après quelques exemples pertinents : l'Alliance mondiale contre les maladies chroniques (93), laquelle regroupe les principaux organismes de financement internationaux pour s'attaquer à la charge croissante que représentent les maladies non transmissibles dans les PRFI et les groupes défavorisés qui connaissent des disparités sur le plan de la santé dans les pays à revenu élevé ; l'Initiative de programmation conjointe sur la résistance antimicrobienne (94) ; la Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R) (95) ; l'EDCTP (96), qui finance la recherche clinique pour les outils médicaux permettant de détecter, traiter et prévenir les maladies infectieuses liées à la pauvreté en Afrique subsaharienne ; et le Forum des bailleurs de fonds Ensuring Value in Research (97), qui a pour objectif de faire progresser les pratiques de recherche liées à la santé et de son financement. Dans l'Union européenne, l'Initiative en faveur des médicaments innovants (98) est un exemple de grand partenariat public-privé dans le domaine des sciences de la vie. Comme détaillé dans la Section 2.3.3, le financement de la recherche clinique doit également être transparent, en étant par exemple accessible via des portails d'investissement dans la recherche (comme l'Observatoire mondial de la recherche-développement en santé de l'OMS) (99). Cette transparence peut également contribuer à réduire le gaspillage des ressources consacrées à la recherche et à favoriser l'alignement sur les priorités. Une telle considération peut être particulièrement importante dans les situations où les ressources sont limitées (par exemple, en révélant le montant du

financement qui est alloué aux pays à revenu élevé par rapport à celui alloué aux PRFI).

Toutes les parties impliquées dans les essais cliniques ont la responsabilité de garantir la qualité des essais en respectant les principes fondamentaux de conception et de conduite exposés dans la Section 2, mais les bailleurs de fonds peuvent aussi exercer une fonction de contrôle en s'assurant que l'apport du financement dépend du respect de ces principes (par exemple, via une utilisation cohérente des kits d'outils d'évaluation des essais partout dans le monde). Cela encouragerait les essais à être bien conçus et bien mis en œuvre, de façon à éclairer les politiques et à améliorer les résultats en matière de santé, plutôt que de se concentrer uniquement sur la quantité d'informations produites. L'allocation stratégique des fonds peut également aider les bailleurs à cibler les ressources sur certaines institutions ayant des niveaux de capacité plus faibles (mais un potentiel inné), plutôt que de continuer simplement à financer des institutions bien établies, qui ne sont pas toujours représentatives des populations auxquelles les interventions sont censées profiter.

Il convient également de mettre en place des processus clairs pour accélérer le transfert de financement de la recherche lors des situations d'urgence de santé publique afin de réduire au minimum les retards dans le lancement de travaux de recherche essentiels. L'Annexe 1 présente de manière détaillée les considérations spécifiques à prendre en compte lors des situations d'urgence de santé publique.

Lors de l'examen du financement, il est essentiel de planifier l'accès post-essai pour s'assurer que les interventions qui en résultent sont accessibles, abordables et distribuées équitablement, en particulier pour les populations sous-représentées et celles des pays à revenu faible ou intermédiaire. En effet, les lignes directrices d'éthique du CIOMS pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains (14) soulignent depuis longtemps l'importance de garantir un accès post-essai aux participants impliqués dans les essais cliniques. Par ailleurs, le code TRUST (100) spécifie qu'un plan culturellement approprié de partage des avantages doit être approuvé par tous les partenaires concernés et révisé régulièrement au fur et à mesure de l'évolution de la recherche. Ce principe doit être renforcé et élargi

pour soutenir l'accès mondial aux interventions de santé. Cette planification doit commencer dès le début du processus de recherche-développement, car le fait d'attendre qu'une intervention soit mise en œuvre offre des possibilités de levier limitées au moment de négocier des conditions équitables pour un accès et une distribution plus larges. Ce processus peut être rendu possible par les gouvernements et d'autres bailleurs de fonds qui fixent des conditions concrètes et exécutoires lorsqu'ils soutiennent ou financent des essais cliniques.

c) Convertir les données factuelles issues de la recherche en politiques

Les agences d'évaluation des technologies de la santé et les organismes nationaux qui élaborent des lignes directrices cliniques doivent être impliqués tout au long du processus d'essai clinique. Ils doivent assurer la liaison avec les autorités nationales de coordination de la recherche en santé, les organismes de réglementation et les comités d'éthique de la recherche, mais également travailler en partenariat avec les utilisateurs finaux (y compris les patients, les communautés, le public et les personnels et organismes de soins de santé) et s'appuyer sur leurs points de vue. Cette coopération contribuera à garantir que la formulation de recommandations sous forme de lignes directrices ou d'autres documents d'orientation débouche sur la traduction des résultats des essais cliniques dans la pratique, et donc sur des bénéfices pour la santé publique.

Il conviendra d'exploiter les vastes ressources disponibles sur le processus décisionnaire fondé sur des preuves, comme le Réseau OMS de politiques fondées sur des bases factuelles (101), qui offre des conseils sur la manière de traduire ces connaissances dans l'élaboration des politiques. Cette utilisation des ressources d'application des connaissances est importante, car même lorsque des éléments d'appréciation solides existent en faveur ou à l'encontre d'interventions particulières sur la base de données randomisées de haute qualité, elles ne sont pas toujours adoptées dans la pratique. Un exemple a été observé pendant la pandémie de COVID-19. Certains pays ont alors assisté à une utilisation généralisée d'interventions pour lesquelles il était clairement démontré qu'elles n'apportaient aucun bénéfice (comme l'utilisation d'hydroxychloroquine pour le traitement de la COVID-19). En revanche,

le processus utilisé pour évaluer l'intérêt de l'administration d'une corticothérapie prénatale pour la prévention de la mortalité des prématurés dans les milieux à ressources limitées constitue un exemple de conversion appropriée des données de la recherche dans la pratique clinique. Lors de l'élaboration des lignes directrices de l'OMS, un déficit de recherche a été identifié, car même si cette intervention avait longtemps été recommandée dans les milieux à revenu élevé, une incertitude importante subsistait quant au rôle et aux effets néfastes potentiels de cette intervention dans des milieux à ressources limitées. Pour répondre à cette question, un groupe de partenaires a accordé la priorité à un essai randomisé bien conçu et l'a mis en œuvre dans plusieurs pays d'Afrique et d'Asie. Les résultats de l'essai étaient cohérents avec une méta-analyse des essais menés dans des milieux à revenu élevé, ce qui indique que la corticothérapie prénatale réduit la mortalité des prématurés dans les deux milieux. Conformément aux meilleures pratiques, les lignes directrices de l'OMS ont été mises à jour pour intégrer les résultats de l'essai et les éventuels autres éléments d'appréciation récents dans la base de données mondiale, ce qui a permis de formuler des recommandations mondiales sur l'utilisation de corticostéroïdes pendant la période prénatale pour prévenir la mortalité des prématurés (102-105). Cette approche illustre l'intégration des processus relatifs aux lignes directrices dans la conception, la mise en œuvre et la communication des résultats des essais, soulignant l'importance de la synthèse des données factuelles au début et à la fin du processus de recherche.

3.1.2 Systèmes de réglementation

Les autorités nationales de réglementation (ANR) agissent généralement comme le bras exécutif des services publics de la santé, des accords existants souvent entre les deux parties pour s'assurer qu'elles travaillent en partenariat au service des patients, du public et des contribuables, et qu'elles s'acquittent efficacement de leurs responsabilités comptables.

Les ANR sont principalement responsables de la surveillance réglementaire des produits à usage médical. Elles sont par exemple responsables de l'approbation du démarrage des essais cliniques et de l'homologation (autorisation de mise sur le marché) des nouveaux produits à usage médical. Elles s'assurent notamment que les médicaments destinés à être

distribués au grand public sont correctement évalués et respectent les normes internationales de qualité, de sécurité et d'efficacité, et que le rapport avantages-risques du médicament est positif pour l'indication proposée. En outre, elles assurent généralement la surveillance après la mise sur le marché et le suivi des événements indésirables liés aux interventions établies. Certaines ANR sont matures et dotées de capacités étendues, tandis que d'autres ont des capacités beaucoup plus limitées. À ce titre, les ANR sont une composante essentielle de l'environnement de recherche, et pour que les essais cliniques puissent réaliser leur potentiel, elles doivent être en mesure de les soutenir de manière robuste et efficace en utilisant des approches proportionnées fondées sur les risques. Outre les autorités nationales de réglementation et les comités d'éthique de la recherche (voir ci-dessous), les comités institutionnels doivent parfois approuver les essais cliniques au niveau local.

Le Secrétariat de l'OMS peut fournir une assistance technique pour l'élaboration et la mise en œuvre de plans de renforcement des autorités nationales de réglementation, y compris en ce qui concerne la supervision des essais cliniques. L'outil mondial d'analyse comparative de l'OMS pour l'évaluation des systèmes nationaux de réglementation des produits à usage médical (106) fournit un cadre de niveau de maturité permettant aux États Membres d'améliorer le fonctionnement de leurs autorités nationales de réglementation.

Les ANR doivent agir en temps utile et disposer de compétences en matière d'examen des essais cliniques, et faire preuve de transparence quant aux exigences de soumission de documents et quant au respect des délais pour l'approbation des essais cliniques. Les procédures doivent être examinées et toute bureaucratie inutile doit être éliminée, et les approches ainsi que les procédures doivent être adaptées aux changements survenant dans le paysage des essais cliniques. Nombre de ces essais n'impliquent pas la génération de données à soumettre aux ANR. Dans certains domaines de santé, la plupart des essais ne sont pas soumis à l'autorisation de mise sur le marché. C'est le cas par exemple lorsque l'essai s'intéresse essentiellement à des interventions comportementales. Il est important que les ANR ne soient impliquées que pour les essais relevant de leur champ d'action, conformément aux réglementations locales.

3.1.3 Surveillance éthique

Les considérations éthiques concernent tous les domaines de la santé, comme en témoigne le large éventail de thèmes de santé abordés dans les orientations de l'OMS en matière d'éthique. Les documents de référence fondamentaux pour une pratique éthique appropriée dans le cadre des essais cliniques comprennent la Déclaration d'Helsinki de l'AMM (1964, dernière mise à jour en 2024) (12), la Déclaration de Taipei de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques (13), et les lignes directrices internationales d'éthique du CIOMS pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains (2016) (14).

Au niveau national, les comités locaux d'éthique de la recherche (CER) examinent toutes les recherches impliquant des participants humains, y compris les propositions d'essais cliniques, et ont le pouvoir d'approuver, de rejeter ou de proposer des modifications. Les CER peuvent aussi suspendre ou mettre fin à des essais cliniques, le cas échéant. Ils fonctionnent de manière indépendante et disposent de l'autonomie nécessaire pour prendre leurs décisions. La composition des CER est multidisciplinaire, afin de garantir l'expression de différents points de vue, y compris ceux des membres susceptibles d'avoir des perspectives communautaires ou sociétales ou de représenter les intérêts de participants potentiels.

Le Secrétariat de l'OMS a lancé un outil destiné à aider les États Membres à évaluer leur capacité à assurer une surveillance éthique appropriée de la recherche liée à la santé impliquant des participants humains (107). Dans la Région des Amériques, l'Organisation panaméricaine de la Santé a publié des indicateurs pour le renforcement des systèmes nationaux d'éthique de la recherche (108), ainsi qu'un outil pour l'accréditation des comités d'éthique de la recherche (109).

Les CER doivent agir en temps utile, disposer de compétences en matière d'examen des essais cliniques et faire preuve de transparence concernant les exigences de soumission de documents ainsi que les délais requis pour leur approbation. Les procédures doivent faire l'objet d'un examen, et toute

bureaucratie inutile doit être éliminée, tandis que les approches et les procédures doivent être adaptées aux changements survenant dans le paysage des essais cliniques.

Coordination et harmonisation interorganisations

Étant donné la multiplicité des parties impliquées dans les autorisations d'essais cliniques multicentriques, des mesures doivent être prises pour réduire les doubles emplois tout en garantissant des processus d'autorisation rigoureux et rapides. Par exemple, des systèmes de soumission parallèle pour les différents partenaires (tels que les ANR et les CER), ainsi que des mécanismes de recours ou des examens conjoints pour l'autorisation des essais cliniques peuvent être utiles afin de promouvoir l'efficacité. En parallèle, tout système de ce type nécessite l'adoption de processus flexibles et proportionnés aux risques par le biais de la formation et d'incitations appropriées.

L'OMS soutient les efforts visant à promouvoir l'efficacité au moyen de modèles de CER uniques pour les essais cliniques multicentriques, le cas échéant, et encourage la poursuite des travaux en vue de faire progresser ces modèles.

Elle favorise déjà l'harmonisation de la réglementation ainsi que l'adoption de bonnes procédures de confiance réglementaire, en considérant comme une bonne pratique le fait que les autorités de réglementation prennent en compte et accordent une importance significative au travail réalisé par d'autres organismes réglementaires, le cas échéant. Étant donné que les essais cliniques sont très importants pour évaluer non seulement les produits à usage médical mais aussi les interventions non pharmacologiques, la mise en commun des savoir-faire au sein d'un seul organisme national permet de maximiser l'utilisation des ressources.

La mise en place de tels systèmes peut s'appuyer sur l'expérience des régions qui les ont déjà promus. Dans l'Union européenne, les promoteurs d'essais cliniques peuvent utiliser le système d'information de l'UE sur les essais cliniques (110) afin de demander une autorisation réglementaire pour effectuer un essai clinique dans un maximum de 30 pays de l'Espace économique européen

en déposant une seule demande en ligne, qui inclut l'autorité nationale de réglementation, le comité d'éthique de la recherche et les demandes d'enregistrement d'essais, en un seul processus. Sur la base de ce principe et du Règlement de l'UE sur les essais cliniques, la Commission européenne, les responsables des agences des médicaments et l'Agence européenne des médicaments ont lancé une initiative visant à transformer la manière dont les essais cliniques sont mis en place, conçus et réalisés, appelée Accélération des essais cliniques dans l'Union européenne (ACT EU) (111). De même, la Health Research Authority d'Angleterre est un organe national de surveillance stratégique de la recherche qui promeut des approches coordonnées de l'examen de la recherche dans tout le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord par le biais de son système intégré d'application de la recherche (112). Il s'agit d'un système unique de demande d'autorisations et d'approbations réglementaires et éthiques pour la recherche sur les soins de santé et les soins sociaux/communautaires au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord. Un autre modèle efficace sur le plan opérationnel d'examen coordonné de l'autorisation des essais cliniques comprend le Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF) (113). La procédure d'examen conjoint de ce réseau est approuvée par tous les pays du continent africain afin de soutenir la recherche-développement et de renforcer la capacité de supervision des essais cliniques. Il offre une plateforme pour l'examen parallèle des applications d'essais cliniques multipays par les ANR, les CER nationaux et tous les CER et les comités d'examen institutionnels locaux pertinents, permettant ainsi de fournir aux promoteurs des essais un examen coordonné, selon des délais convenus, pour l'approbation des essais cliniques. La coopération interorganisations est également mise en évidence par le Forum des comités d'examen éthique de la recherche dans la Région de l'Asie et du Pacifique occidental (FERCAP). En effet, ce forum régional est placé sous l'égide de l'Initiative stratégique pour le développement des capacités d'examen éthique (SIDCER) (114), laquelle vise à améliorer la collaboration entre les comités d'éthique de la recherche qui examinent la recherche en santé dans cette Région, ce projet faisant partie du Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) (115).

La Coalition internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (116) étudie plusieurs approches d'harmonisation et d'évaluations collaboratives entre organisations dans le but de rationaliser et d'améliorer l'efficacité et la coordination des procédures relatives aux essais multipays, sans compromettre leurs aspects qualitatifs, éthiques ou de sécurité. De tels modèles doivent continuer d'être développés, en particulier en ce qui concerne la promotion de la coordination entre les comités d'éthique de la recherche. Cette action nécessitera des investissements dans l'infrastructure aux niveaux national, régional et mondial.

La pandémie et les épidémies de VIH telles que celles de la maladie à virus Ebola ou Zika ont mis en évidence la nécessité d'une plus grande harmonisation interorganisations. En 2020, l'OMS et l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) ont publié des orientations détaillées sur l'examen rapide des recherches par les comités d'éthique de la recherche dans les situations d'urgence de santé publique (117-119), et le modèle AVAREF a été utilisé avec succès dans ce contexte. Cette même année, sur la base des enseignements tirés des épidémies de maladie à virus Ebola, l'AVAREF a publié un document d'orientation sur la stratégie et les indications à suivre pour la préparation aux situations d'urgence (120). Cette disposition a ensuite été utilisée avec succès pour l'un des plus grands essais cliniques multipays menés en Afrique, impliquant 13 pays et plusieurs promoteurs. Avec cette disposition relative aux situations d'urgence, trois options sont désormais disponibles pour les examens conjoints de l'AVAREF, les calendriers reflétant l'impact du produit d'investigation sur la santé publique en fonction de critères de sélection.

L'émergence de la pandémie de COVID-19 a encore souligné l'importance particulière de l'examen rapide des demandes d'essais cliniques et de la prise de décision dans les situations d'urgence de santé publique de portée internationale. À ce titre, ce sujet constitue un élément central de la résolution WHA75.8 (2022). Plusieurs initiatives ont déjà été mises au point pour répondre à une telle situation. En particulier, l'OMS a élaboré un schéma directeur en matière de recherche-développement sur les épidémies qui adopte une approche proactive visant à renforcer la préparation et la riposte

mondiales face à de futures épidémies et pandémies, dans le but ultime de réduire le temps nécessaire à la mise au point de contre-mesures médicales efficaces et sans danger, à la fois curatives et préventives. Ce schéma comprend des orientations sur l'examen rapide des travaux menés par les comités d'éthique de la recherche dans les situations d'urgence de santé publique (voir également Annexe 1) (121). D'autres initiatives comprennent une infrastructure d'essais cliniques pour les situations d'urgence aux États-Unis (122) et le rapport de la mission de 100 jours du partenariat pour la préparation aux pandémies au G7 qui examine la meilleure façon de réduire les effets de toute menace future (123).

L'initiative HeLTI (Healthy Life Trajectories Initiative) (124) est un autre exemple de la manière dont la coopération interorganisations peut cibler et conduire efficacement une recherche de haute qualité alignée sur les besoins des pays. En 2015, les organismes nationaux de financement de la recherche en Afrique du Sud, au Canada, en Chine et en Inde, avec l'appui du Secrétariat de l'OMS, ont convenu de collaborer et d'apporter un soutien dans chaque pays pour les essais cliniques ayant pour but de tester des interventions visant à atténuer le risque d'obésité infantile et de diabète de type 2. Ces essais ont porté sur les interventions menées avant la conception et pendant la grossesse et sur leur effet sur la croissance précoce, l'adiposité et les marqueurs précoces de la maladie métabolique. Dans le cadre du consortium de l'initiative, les équipes de recherche ont harmonisé les questions étudiées, les interventions et les données ainsi que la collecte d'échantillons biologiques, et à ce titre, l'initiative de recherche incarne la manière dont une feuille de route peut optimiser l'investissement dans ce domaine.

3.1.4 Infrastructures de recherche clinique

Des essais cliniques efficaces et de haute qualité nécessitent des infrastructures adéquates, à la fois en termes d'infrastructures physiques et de personnel chargé des essais. Dans la mesure du possible, les essais doivent impliquer l'utilisation et l'optimisation des ressources et installations préexistantes, y compris celles qui sont associées à la pratique de routine des soins de santé, tel que décrit précédemment dans la Section 2.4.2, afin de minimiser le gaspillage de

la recherche, de permettre la meilleure utilisation possible de fonds limités et de s'assurer de n'introduire aucune complexité excessive. La démocratisation de l'accès aux infrastructures peut être favorisée par une utilisation conjointe des ressources. Le partage des savoir-faire est essentiel ; les connaissances et le renforcement des capacités acquis grâce à l'implication dans les essais cliniques représentent un avantage indirect qui s'étend bien au-delà des connaissances acquises à travers les résultats des essais eux-mêmes. Cela peut, par exemple, favoriser la continuité de la recherche et des projets de suivi par le personnel de l'essai, les patients et les communautés qui se familiarisent avec les principes et les bénéfices des soins fondés sur des données factuelles.

a) Infrastructures physiques

Les infrastructures physiques de recherche clinique sont très diverses, couvrant un éventail d'établissements cliniques et d'installations de recherche, ainsi que l'infrastructure logistique nécessaire pour les soutenir. Cependant, deux composantes clés sont généralement les laboratoires (un besoin fondamental pour de nombreux types d'essais cliniques, en fonction de l'intervention évaluée), et les institutions de recherche clinique et les unités d'essais cliniques (UEC). Ces mécanismes peuvent être mis en place au sein d'institutions publiques financées par l'État, d'établissements d'enseignement ou du secteur privé, ou fonctionner dans le cadre d'un partenariat entre ces groupes. Les infrastructures physiques englobent également l'utilisation de systèmes de soins de santé électroniques et de la technologie numérique.

Il est primordial d'investir dans des installations de laboratoire pérennes et rentables. Les facteurs à prendre en compte pour créer des infrastructures de laboratoire adéquates sont les suivants :

- Les frais de fonctionnement du matériel ;
- Les besoins en personnel pour faciliter l'utilisation de ce matériel ;
- Une accréditation appropriée des laboratoires pour assurer l'entretien et l'étalonnage continu du matériel (et donc sa qualité) ;

- L'accès aux laboratoires centraux/de référence, le cas échéant, pour assurer la standardisation (par exemple, pour les évaluations pharmacocinétiques et microbiologiques) ;
- Les installations appropriées de stockage et de transport des échantillons ;
- La mise en service optimale et la maintenance à long terme des systèmes électroniques de laboratoire.

Les essais cliniques portant sur les interventions à un stade précoce du développement constituent un exemple particulier du besoin de certaines infrastructures de laboratoire spécialisées. Certains pays d'Afrique et d'Asie commencent à réaliser ces essais précoces (par exemple, des études sur les vaccins contre la maladie à virus Ebola ont été réalisées dans les pays à revenu élevé, mais aussi dans les communautés ne connaissant pas d'épidémie (125), et de plus en plus d'essais cliniques tardifs de vaccins pertinents sont menés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire) (126).

À des niveaux de capacité faibles, chaque pays doit être soutenu dans la création d'au moins une institution nationale de recherche clinique fonctionnelle en mettant l'accent sur la conception, la conduite et la gouvernance d'essais cliniques fiables et efficaces. À des niveaux de capacité plus élevés, de nombreuses institutions de recherche clinique de ce type peuvent déjà exister et s'être développées afin de se spécialiser dans certains domaines thématiques ou types de recherche en santé (telles que les sciences biomédicales, les sciences de la mise en œuvre et les sciences comportementales).

Actuellement, il existe une duplication substantielle des infrastructures d'essais cliniques et un manque de coordination entre de nombreux centres de coordination des essais cliniques et des UEC (qui fonctionnent souvent en utilisant des processus différents, même lorsqu'ils collaborent sur les mêmes projets). En outre, les petites unités d'essais cliniques éprouvent souvent des difficultés à assurer la sécurité de l'emploi, la formation et les possibilités de progression de carrière, ce qui peut entraîner un taux élevé de rotation du personnel, des contrats à court terme, une insatisfaction professionnelle et des

environnements de travail de mauvaise qualité. Par conséquent, nombre d'entre elles ne peuvent pas fidéliser ou recruter du personnel et ne sont pas en mesure de saisir les opportunités de participer à des essais cliniques lorsqu'elles se les voient proposées. Cette situation est particulièrement vraie dans les zones rurales, régionales et reculées où il est le plus difficile de renforcer et de maintenir les capacités, ce qui exacerbe encore les inégalités d'accès. De ce fait, il est largement admis **qu'une transition est nécessaire entre les institutions de recherche clinique ou les UEC spécifiques aux maladies et les UEC à large assise qui ont une capacité indépendante des maladies déployable dans de nombreux scénarios** et qui peut s'appuyer sur des sites de recherche clinique supplémentaires dans les communautés pertinentes, ou les développer, pour répondre aux besoins de santé publique. Ces UEC peuvent alors accéder au savoir-faire spécifique à chaque maladie selon les besoins. Les bailleurs de fonds mondiaux (publics, privés et philanthropiques) doivent investir considérablement dans le développement et la pérennisation de ces UEC indépendantes des maladies et des réseaux de recherche clinique associés (voir Section 3.2.2).

L'OMS élabore un cadre de maturité pour les UEC qui pourrait s'avérer particulièrement utile dans les pays ne disposant pas d'un système préexistant, en fournissant une structure communément acceptée pour le développement de ces UEC. Un système à plusieurs niveaux avec différentes mesures (instruments) en fonction de la finalité et de la maturité fonctionnelle d'une UEC sera encouragé, sur la base de critères consensuels. Ce système permettra d'adapter correctement les critères. Par exemple, ce qui sera spécifié pour les UEC agissant en tant que centres régionaux ou nationaux soutenant des essais de plus grande ampleur sera différent de l'infrastructure requise dans les petits UEC locaux alimentant ces centres.

L'accès aux établissements cliniques et de soins de santé en général doit être renforcé afin de faciliter la recherche clinique, et l'intégration de cette dernière dans les systèmes nationaux de soins de santé de routine dans tous les contextes de soins (à domicile/communautaire/primaire, secondaire, tertiaire) doit également être encouragée. L'intégration des essais cliniques dans les processus d'essais sur le lieu de

soins présente d'immenses avantages potentiels ; il peut s'agir notamment :

- d'économies et des gains de productivité ;
- de l'intégration du personnel de recherche à tous les niveaux des systèmes de soins de santé augmente la démocratisation de l'implication du personnel, ce qui peut conduire à une sensibilisation beaucoup plus large aux essais cliniques et à un enthousiasme beaucoup plus grand à leur égard ;
- de l'extension des sites d'essai des grands centres nationaux aux petits centres locaux ou même au domicile des patients (comme dans les essais décentralisés) et le fait « d'amener les essais aux personnes » facilitent l'accès à une plus grande taille d'échantillon, et donc à une puissance statistique adéquate. Cela permet également une participation plus large, synonyme de représentativité et d'une probabilité accrue de résultats significatifs qui améliorent les soins aux patients.

Les processus automatisés et numériques doivent être encouragés et soutenus à l'échelle mondiale pour accroître la rapidité, l'efficacité et la transparence des essais cliniques. La mise en place de tels systèmes électroniques de soins de santé aboutira à long terme à une recherche connectée. Cependant, ces systèmes doivent être abordables, viables et efficaces.

b) Personnel des essais cliniques

Un écosystème d'essais cliniques fonctionnel est un écosystème qui soutient la carrière des chercheurs cliniques grâce à des programmes locaux et à des options de financement pour toutes les étapes de la carrière, y compris la direction locale de la recherche clinique. Il est essentiel que la formation se concentre sur les considérations scientifiques et éthiques clés de manière proportionnée aux risques, tel qu'indiqué dans la Section 2, et permette au personnel d'adopter des approches innovantes de manière flexible.

Le cadre mondial de compétences pour la recherche clinique (127) du programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (115) énumère toutes les compétences dont une équipe

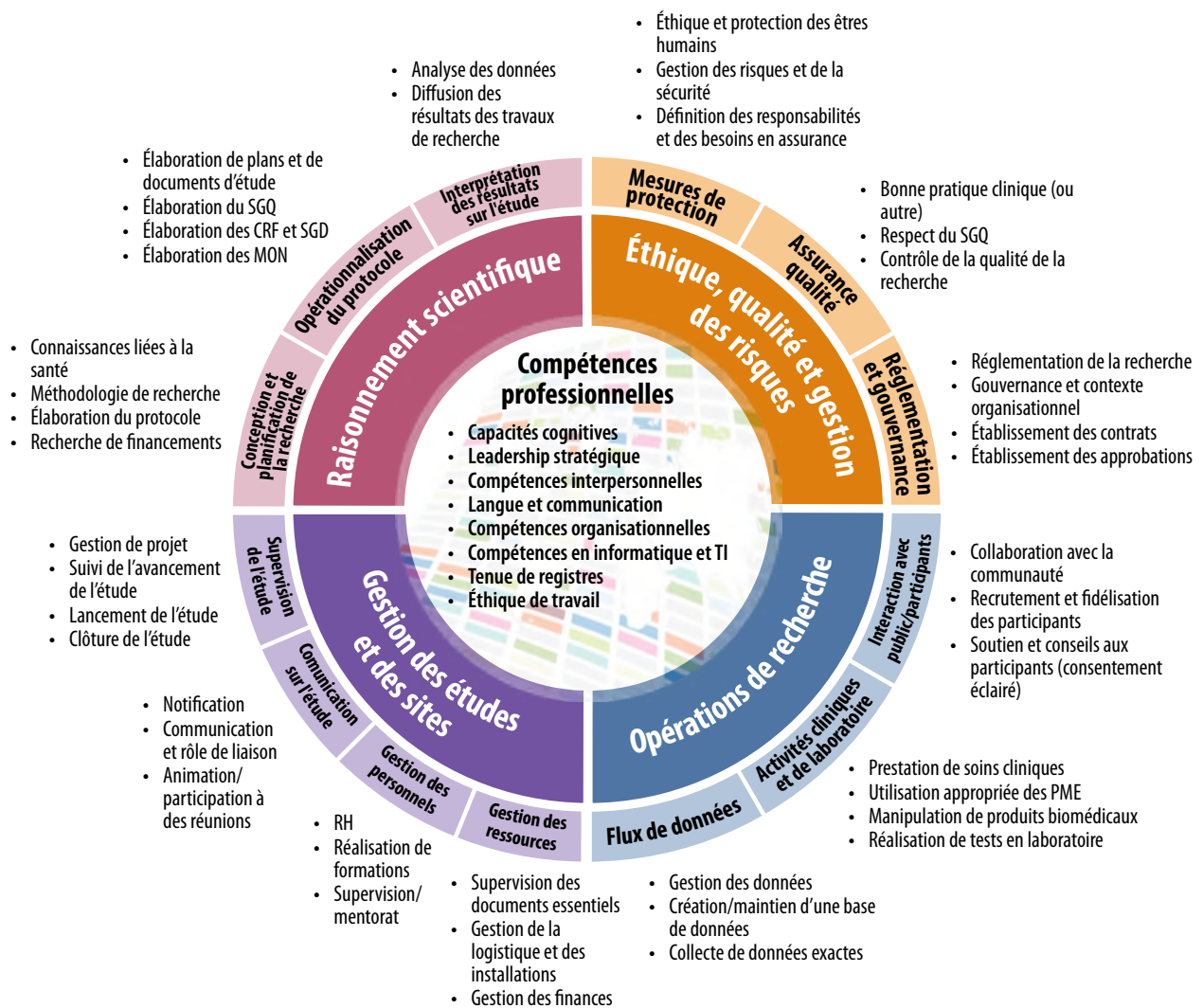
de recherche clinique doit faire preuve pour entreprendre une étude réussie (voir Figure 2). Outre les entités présentées, il convient de tenir compte des entités ayant les attributs, les capacités et les aptitudes nécessaires pour agir en tant que promoteur d'essai clinique (c'est-à-dire l'organisme assumant la responsabilité du lancement, de la gestion et du financement/de l'organisation du financement des essais cliniques aux niveaux national et multinational).

Ces promoteurs sont nécessaires en plus des investigateurs locaux de la recherche et de ceux

des centres d'excellence scientifique, même si ces derniers peuvent faire partie des ressources impliquées.

Le cadre peut être appliqué à toute étude de recherche, indépendamment de la taille de l'équipe, du lieu, de la maladie étudiée et du type de recherche. Il convient toutefois de noter que toutes les compétences ne sont pas requises dans chaque unité de recherche, car certains éléments (tels que la création et la maintenance de la base de données de l'essai) peuvent être localisés et exécutés dans une unité centrale de coordination. Conjointement avec ses

Figure 2. Cadre mondial de compétences pour la recherche clinique du Programme TDR



SGQ : système de gestion de la qualité ; MON : modes opératoires normalisés ; CRF : fiche de déclaration de cas ; SGD : système de gestion documentaire ; PME : produit médical expérimental.

Source : UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (2016). Development of the TDR global competency framework for clinical research [Élaboration du cadre mondial de compétences pour la recherche clinique du TDR]. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/250672>.

outils d'appui (tels que le dictionnaire de compétences associé) (128), le cadre est également destiné à être utilisé pour aider à planifier les besoins en personnel pour une étude, réaliser des évaluations de personnel, orienter le plan de carrière et créer des programmes de formation pour le personnel de recherche.

Une formation et un encadrement appropriés du personnel chargé des essais cliniques sont essentiels (voir Section 3.2.4). Une attention particulière doit être accordée à la levée des obstacles actuels au recrutement et à la formation des personnes potentiellement intéressées par la recherche clinique. Cela inclut le critère d'expérience minimale antérieure dans le cadre d'essais cliniques ou d'obtention de certains diplômes universitaires, car il peut exclure des personnes potentiellement prometteuses, en particulier celles disposant de faibles ressources financières, celles vivant dans des milieux à faibles ressources ou celles possédant certaines caractéristiques démographiques.

3.2 Axes transversaux de l'écosystème des essais cliniques

Les quatre piliers susmentionnés ne peuvent fonctionner de manière optimale que si plusieurs autres facteurs communs sont activés. Ces axes transversaux comprennent les éléments suivants :

- L'implication des patients et de la communauté ;
- La collaboration, la coordination et la mise en réseau ;
- L'utilisation de systèmes et de normes communs ;
- La formation et le mentorat ;
- Des approches efficaces proportionnées aux risques ;
- La viabilité ;
- L'innovation ;
- La transparence.

3.2.1 Implication des patients et de la communauté

Comme nous l'avons décrit précédemment dans les Sections 1.4 et 2.3.1, un partenariat avec les patients et les communautés (y compris, par exemple, non seulement avec les patients eux-mêmes, mais aussi avec les représentants des associations de patients, les défenseurs de leurs intérêts, les membres de leurs familles, leurs aidants et leurs soutiens) est essentiel à l'écosystème des essais cliniques. Un tel partenariat permet en effet de s'assurer que les essais cliniques sont conçus de façon à répondre aux questions pertinentes pour les populations auxquelles ils sont destinés, à favoriser la confiance et la diversité, et à éveiller la population générale à l'importance de la recherche clinique. Ce principe doit constituer la norme et être intégré de manière appropriée dans tous les essais ; il ne s'agit pas d'une option facultative, mais plutôt d'un cycle continu de partage et de diffusion des connaissances, par opposition aux campagnes sporadiques lancées immédiatement avant l'essai. Le savoir-faire en gestion de l'engagement doit donc être développé comme faisant partie de l'ensemble des compétences essentielles nécessaires pour concevoir et mener des essais cliniques de manière appropriée. Le manque de retour d'information sur la manière dont la contribution ou les données fournies par les patients ont été utilisées peut amener ces derniers à s'interroger sur la valeur de leur engagement et à ne plus s'engager à saisir les opportunités par la suite, et cela doit être évité.

3.2.2 Collaboration, coordination et mise en réseau

Comme décrit précédemment dans la Section 2.3.2, les essais de haute qualité, instructifs et fiables qui cherchent à répondre à des questions pertinentes nécessitent que toutes les parties concernées communiquent et collaborent de manière à partager efficacement leurs idées et leur savoir-faire, à réduire les doublons et les approches mal coordonnées, à renforcer les capacités, à maximiser l'utilisation des ressources et à accroître l'efficacité. La nécessité d'introduire davantage d'équité dans la recherche clinique a également été soulignée par le Code international de

conduite TRUST sur les partenariats pour la recherche équitable soutenus par l'UNESCO (100), et par l'Initiative Enhancing Support for Strengthening the Effectiveness of National Capacity Efforts (ESSENCE) et le document sur les bonnes pratiques du UK Collaborative on Development Research (UKCDR) en lien avec les capacités de recherche (88).

Les réseaux de recherche clinique et les consortiums spécifiques aux disciplines et aux maladies peuvent jouer un rôle crucial en facilitant la coordination entre les parties, en accélérant la production de données factuelles de qualité et en réduisant le gaspillage. De nombreux réseaux de ce type ont été recensés lors de la consultation publique organisée par le Secrétariat de l'OMS fin 2022. En effet, bon nombre existent déjà dans les pays à revenu élevé, tels que le Réseau européen des infrastructures de recherche clinique (ECRIN) (129), le National Institute for Health and Care Research du Clinical Research Network (NIHR CRN) au Royaume-Uni (130), et le consortium pancanadien pour l'accélération des essais cliniques (AEC) (131) qui a été créé pour faciliter, optimiser et accélérer les ECR de haute qualité et à fort impact.

Cependant, il existe également une multitude de réseaux dans d'autres contextes. Au niveau mondial, la Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH) (132) et le Réseau mondial de santé (TGHN) (133) cherchent à optimiser les programmes de recherche clinique à travers, notamment, le partage des méthodes et des processus, l'élaboration de normes et la promotion de la coopération internationale, tandis que le Global Network for Women's and Children's Health Research (64) se consacre à l'amélioration des résultats escomptés en matière de santé maternelle et infantile et au renforcement des capacités de recherche dans les situations de ressources limitées. L'Alliance ARO pour l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est (ANASE) et l'Asie de l'Est (ARISE) (134) promeut la recherche et le développement cliniques dans la région asiatique, et le Indian Clinical Trial and Education Network (INTENT) (135) est un exemple de la manière dont différentes régions peuvent œuvrer à la mise en place de réseaux indépendants des maladies pour les essais cliniques. Au Brésil, le ministère de la Santé est en train de mettre en place un réseau national de recherche clinique, et

la Région africaine de l'OMS a également fait l'objet d'un maillage important et d'un renforcement des capacités de recherche, soutenus par des partenariats stratégiques internationaux, tels que le Programme de l'Union africaine et de l'Union européenne pour l'innovation (136). Cependant, les essais dans d'autres régions sont souvent entravés par d'importantes lacunes dans ces réseaux, identifiées dans certaines parties de l'Amérique latine, des Caraïbes, de l'Europe orientale, de la Région de la Méditerranée orientale de l'OMS et dans certaines parties de l'Asie, ce qui signifie que de nouvelles collaborations et initiatives doivent être mises en place pour permettre l'entière réalisation de la coopération mondiale.

Collaborer avec des organisations non gouvernementales peut également être essentiel pour mener des recherches dans certaines parties du monde qui sont inaccessibles pour la recherche en raison de conflits ou pour des motifs politiques.

Les États Membres sont encouragés à envisager l'élaboration de plateformes pour faciliter la collaboration dans leur pays, telles que la tenue d'une base de données de toutes les institutions nationales de recherche clinique, afin que les chercheurs, les bailleurs de fonds et les autres parties qui souhaitent s'associer à une institution particulière sachent quelles sont les capacités disponibles dans le pays.

3.2.3 Utilisation de systèmes et de normes communs

Le partage des données peut être extrêmement utile dans le contexte, par exemple, des méta-analyses. Comme nous l'avons indiqué précédemment dans les Sections 2.1.7 et 2.1.8, **l'utilisation de normes relatives aux données, de modèles de protocole commun approuvés** (par exemple, qui comprennent des éléments standard basés sur ceux décrits dans les lignes directrices Éléments du protocole standard : recommandations pour les essais interventionnels [SPIRIT] (137)) **et de critères de jugement essentiels peuvent permettre de collecter des données propices à une fusion plus efficace des ensembles de données**. Le partage des données doit tenir compte des préoccupations concernant la confidentialité et la sécurité des données, et des mesures appropriées d'anonymisation doivent être prises pour supprimer toute information permettant

d'identifier un patient. Comme indiqué dans la Section 2.3.3, **un plan de gestion et de partage des données doit être élaboré conformément aux principes de partage des données de l'OMS fondés sur l'efficacité, l'éthique et l'équité, tels qu'ils sont énoncés dans la politique de l'Organisation sur le partage des données de recherche** (85).

3.2.4 Formation et mentorat

L'investissement dans l'éducation et la formation est nécessaire dans toutes les régions et doit passer par des programmes de formation accessibles (d'un point de vue pratique et financier) et adaptés aux besoins. Il est nécessaire d'élargir les connaissances de base de toutes les personnes participant aux essais portant sur les principes méthodologiques clés de la conception, de la mise en œuvre et de la notification (y compris les approches proportionnées fondées sur les risques et la « qualité dès la conception »), ainsi que les principales considérations éthiques pour les essais cliniques. Cela devrait contribuer à éviter les mentalités cloisonnées, à réduire la duplication des efforts et à minimiser les malentendus concernant les demandes d'essais. Cette formation doit se concentrer sur tous les niveaux de l'infrastructure des essais cliniques, et pas seulement sur les unités d'essais cliniques établies, et doit être dispensée non seulement aux investigateurs des essais, mais aussi dans les milieux communautaires (afin de donner aux chercheurs et aux professionnels de la santé locaux les moyens d'agir), aux groupes de défense des intérêts ou de mobilisation des patients, aux coordonnateurs et aux gestionnaires de la recherche, aux membres des comités d'éthique de la recherche et aux personnes travaillant dans les organismes de réglementation, ainsi qu'aux jeunes chercheurs (en particulier ceux qui évoluent dans des milieux à faibles ressources).

Une formation et des investissements solides dans la méthodologie statistique et la gestion des capacités et des données cliniques sont essentiels au renforcement des capacités des essais. Ils devraient permettre d'obtenir des estimations appropriées de la taille des échantillons, en privilégiant des essais moins nombreux, de plus grande ampleur et bien conçus, ainsi qu'en indiquant plus clairement les cas où de petits essais pourraient être appropriés dans des situations spécifiques.

Une formation spécialisée sur mesure, en particulier pour la direction locale des essais cliniques, est cruciale compte tenu de la prédominance actuelle des essais internationaux menés à partir de pays à revenu élevé. Les systèmes formels et informels d'apprentissage par les pairs et de mentorat, qui permettent aux petits centres de tirer bénéfice d'une collaboration avec des centres d'excellence nationaux ou régionaux et aux jeunes chercheurs d'apprendre de centres plus expérimentés, doivent être encouragés dans le but d'améliorer la robustesse et l'efficacité de l'enseignement des essais cliniques. De tels systèmes permettront un transfert de compétences et des possibilités d'évolution de carrière, conformément aux principes des partenariats équitables.

Un autre besoin urgent est la promotion de la compréhension et de l'adoption de structures d'essais innovantes, y compris celles basées sur des plateformes adaptatives et en grappes.

Un cadre de formation internationalement reconnu pour les compétences et les outils de maturité permettant d'évaluer l'autodéveloppement sera essentiel afin de permettre le développement continu et l'évaluation des besoins de formation de l'ensemble du personnel participant à la recherche clinique. Certains de ces outils sont déjà disponibles dans d'autres contextes. Par exemple, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont travaillé en collaboration avec l'OMS, le Réseau mondial des groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination et le Groupe spécial pour la santé mondiale afin de mettre au point un outil d'évaluation de la maturité pour ces groupes consultatifs techniques (138, 139).

La compréhension des essais cliniques par le grand public pourrait être renforcée en encourageant l'inclusion des connaissances de base en la matière dans les programmes scolaires nationaux.

3.2.5 Efficience

Comme indiqué dans les Sections 1.4, 2.1.8 et 3.1, s'éloigner de la mentalité traditionnelle d'aversion au risque par l'adoption d'approches proportionnées aux risques fait partie intégrante de l'amélioration de la qualité et de l'efficience des essais cliniques. En effet, cela peut être encouragé par l'éducation

et des incitations appropriées à l'adoption d'une telle méthodologie.

3.2.6 Viabilité

Il est absolument vital que tout investissement dans l'écosystème des essais cliniques soit fait après une évaluation de l'accessibilité économique, de l'équité et de la viabilité à long terme de l'ensemble des systèmes, infrastructures et personnels. Il convient également d'examiner attentivement l'impact environnemental des essais cliniques, en s'efforçant de favoriser des pratiques responsables en matière de climat et d'environnement (140).

3.2.7 Innovation

L'investissement dans l'innovation offre une importante opportunité pour les essais cliniques et est de plus en plus reconnu par de multiples partenaires, notamment les établissements d'enseignement, les autorités de réglementation, les comités d'éthique de la recherche, les bailleurs de fonds et l'industrie. La technologie numérique, en particulier pour la mise en place de systèmes de soins de santé électroniques accessibles et pérennes, est nécessaire afin d'améliorer l'efficacité et de permettre la connectivité de la recherche à plus long terme. Dans la mesure du possible, les processus doivent être automatisés afin de favoriser non seulement la rapidité mais aussi la transparence des essais cliniques. Ces systèmes peuvent également promouvoir la qualité des essais en incorporant des contrôles intégrés pour certaines variables. L'utilisation appropriée des technologies fondées sur l'intelligence artificielle, telles que l'analyse avancée des données, l'automatisation et les applications mobiles de réalité augmentée, les biocapteurs portables et les appareils connectés, offre la possibilité d'améliorer l'efficacité et d'élargir la portée des résultats potentiels. Les outils de

recherche et les services d'appariement qui exploitent l'intelligence artificielle peuvent également aider à associer efficacement les patients aux essais cliniques appropriés, une mesure qui pourrait promouvoir l'équité et l'inclusion en matière de santé. Avec la progression rapide des applications de l'intelligence artificielle, il deviendra essentiel que l'écosystème des essais cliniques permette les améliorations et les gains d'efficacité que cette technologie et d'autres apporteront. À cet égard, les chercheurs et les autorités de réglementation devront faire preuve d'agilité afin de permettre des avancées tout en atténuant les risques.

Il est nécessaire de permettre une exploration plus large et l'adoption de structures d'essais plus diverses (telles que des structures de plateforme, adaptatives et en grappes) déployables dans un éventail de contextes et de structures décentralisées ou sur le lieu des soins qui peuvent être intégrées dans les soins de routine (141).

Le domaine de la pharmacogénomique offre le potentiel pour des soins plus personnalisés, tandis que les techniques de modélisation ou les groupes de contrôle synthétiques ou fondés sur des données peuvent contribuer à permettre des essais cliniques dans certains contextes.

Cette innovation est vitale, mais il est essentiel qu'elle englobe les principales considérations scientifiques et éthiques relatives aux essais cliniques décrites dans la Section 2.

3.2.8 Transparence

Comme indiqué précédemment à la Section 2.3.3, la transparence concernant de multiples aspects des essais cliniques est essentielle pour améliorer l'efficacité, favoriser la confiance et faciliter un partage approprié des données.

4. Conclusion

Babikr, technicien de laboratoire, traite les échantillons dans le laboratoire de traitement du choléra. Centre (CTC) de Gedarif, 23 octobre 2023.

© OMS/Ala Kheir



4. Conclusion

Les essais cliniques peuvent transformer les soins de santé et la qualité de vie dans le monde entier.

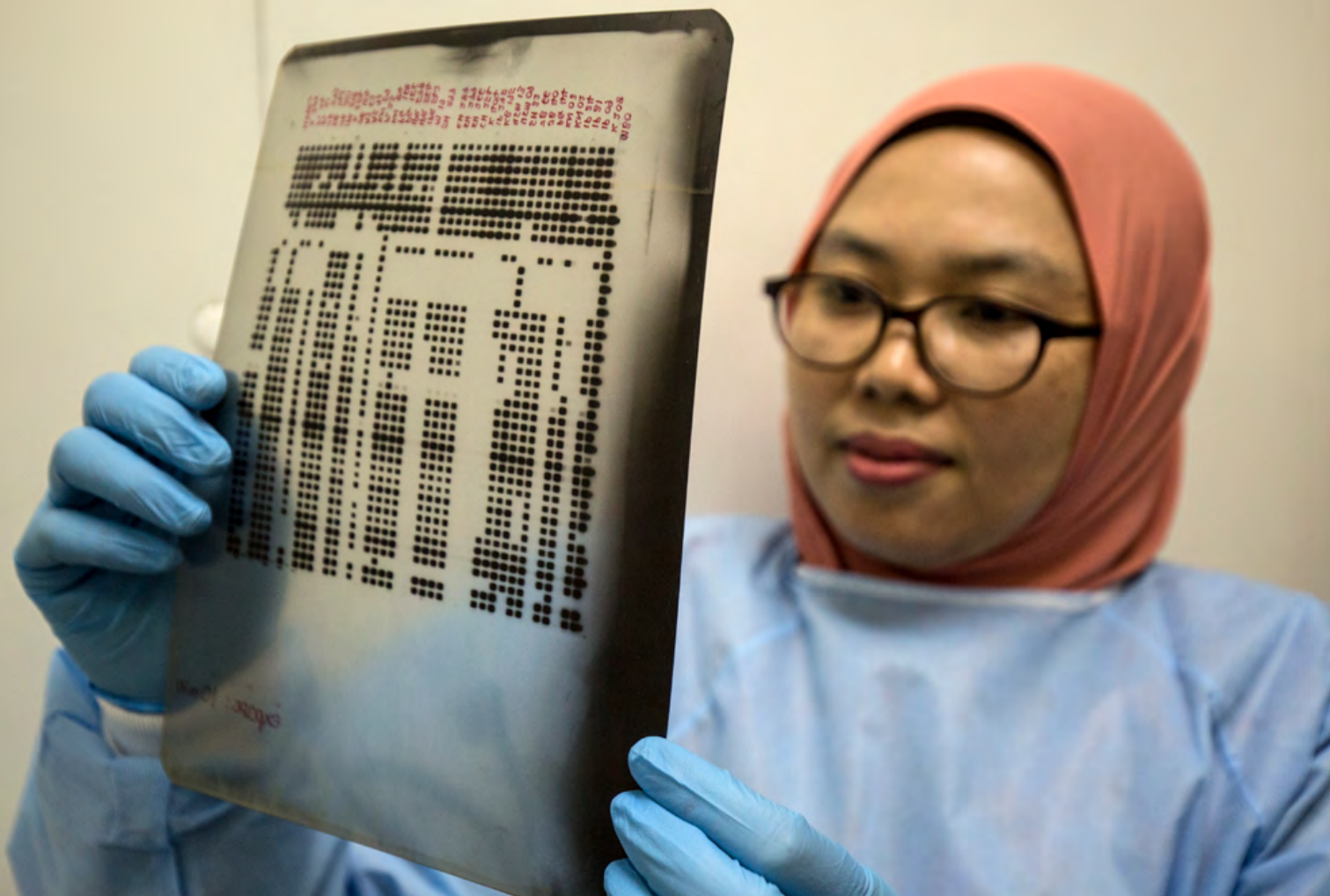
Pour réaliser leur potentiel, ils doivent apporter des informations fiables, être éthiques et efficaces, tout en répondant à des questions scientifiques importantes et pertinentes pour les populations qui sont censées en tirer avantage. Cet objectif peut être atteint grâce à l'identification des questions

de recherche pertinentes, à une conception, une conduite, une surveillance et un audit des essais cliniques proportionnés et fondés sur les risques, ainsi qu'au renforcement de l'écosystème mondial des essais cliniques. Ces étapes nécessitent à leur tour un partenariat avec les patients et leurs communautés, un financement équitable et durable et une collaboration mondiale.

Annexes

Une technicienne de laboratoire travaille sur l'analyse du typage oligonucléotidique dans le cadre de l'investigation des foyers épidémiques de tuberculose au laboratoire national de référence pour la tuberculose.

© OMS/Ahmad Yusni



Annexe 1. Dispositions relatives au financement et à l’approbation rapides des essais randomisés afin de générer des données factuelles de qualité dans les situations d’urgence

Compte tenu de la possibilité d’impacts sociétaux négatifs majeurs dans les situations d’urgence sanitaire, notamment des décès ou des séquelles à long terme chez les personnes souffrant d’une infection par une nouvelle maladie émergente, il est éthiquement impératif de veiller à ce que de nouvelles informations soient générées lors des urgences de santé publique. Les données sur la sécurité et l’efficacité des interventions préventives ou thérapeutiques peuvent être rares ou inexistantes. Comme souligné dans la résolution WHA75.8 (2022), les essais cliniques sont la base de la production d’informations fiables sur la sécurité et l’efficacité des interventions, en temps normal comme en situation d’urgence.

L’un des principaux enseignements tirés de la pandémie de COVID-19 est que, en temps normal, des procédures d’urgence relatives aux essais cliniques devraient être élaborées afin de pouvoir être activées rapidement en cas de situation d’urgence. Cela permettrait de faciliter une riposte rapide et à grande échelle pour répondre à des besoins pressants de santé publique (142).

Par conséquent, un aspect du renforcement des écosystèmes des essais cliniques réside dans l’inclusion de dispositions appropriées qui permettent les activités suivantes dès qu’une urgence sanitaire est déclarée par l’OMS ou par des autorités nationales :

- Un accord rapide sur les priorités de la recherche, y compris celles qui nécessitent des essais cliniques ;
- La coordination et la collaboration des partenaires pour permettre la conception ou l’activation de protocoles-cadres précédemment approuvés ;
- Le lancement, la conduite et la notification de bons essais cliniques dans les meilleurs délais ;
- La traduction des résultats en décisions politiques par les organismes de réglementation et les autorités de santé publique.

Ces points exigent des personnes impliquées dans les essais cliniques qu’elles respectent les bonnes pratiques en matière de financement et les procédures réglementaires et éthiques dans les situations d’urgence, y compris la réaffirmation des dispositions en temps normal qui s’appliquent également en cas d’urgence. Les principaux points soulevés dans la résolution WHA75.8 à ce sujet sont exposés ci-après.

A1.1 Financement de la recherche dans les situations d’urgence de santé publique

La conclusion de nouveaux contrats de financement pour les chercheurs dans un contexte d’urgence sanitaire entraîne des retards dans le lancement des recherches prioritaires. Il est donc préférable de mettre en place au préalable des dispositions permettant de redéployer rapidement le personnel pour la conduite d’essais cliniques et d’autres recherches dans les situations d’urgence. Des dispositions en matière de réseau permanent et des protocoles-cadres précédemment convenus prévoyant des dispositions pour les situations d’urgence peuvent considérablement accélérer les délais.

Les bailleurs de fonds doivent encourager l'utilisation de protocoles normalisés pour la collecte de données qui permettent leur agrégation sur les interventions et les résultats entre les essais lors de l'examen des données factuelles. Les protocoles d'essai clinique doivent être bien conçus et mis en œuvre, comme indiqué dans la Section 2.

Les bailleurs de fonds doivent exiger l'enregistrement dans un registre d'essais cliniques accessible au public au sein du Système d'enregistrement international des essais cliniques de l'OMS ou dans un autre registre qui répond aux normes établies par l'Organisation.

Ils doivent par ailleurs promouvoir, selon le cas, des mesures visant à faciliter la notification en temps utile des résultats d'essais cliniques, qu'ils soient interprétables comme positifs ou négatifs, conformément à la déclaration commune de l'OMS sur la divulgation publique des résultats des essais cliniques. Cela inclut l'enregistrement des résultats dans un registre d'essais cliniques accessible au public au sein du Plateforme d'enregistrement international des essais cliniques, et la promotion de la publication rapide des résultats, de préférence dans une publication en libre accès.

Les bailleurs de fonds doivent promouvoir une traduction transparente en lignes directrices cliniques, le cas échéant, des résultats des essais cliniques, y compris une comparaison avec les interventions existantes sur la base de l'efficacité, à partir d'une évaluation approfondie.

Ils doivent examiner les mesures à prendre dans les situations d'urgence de santé publique de portée internationale pour encourager les chercheurs à partager rapidement et de manière responsable les résultats interprétables des essais cliniques, y compris les résultats négatifs, avec les organismes de réglementation nationaux ou d'autres autorités compétentes, notamment l'OMS, pour l'élaboration de lignes directrices cliniques et l'autorisation d'utilisation d'urgence au titre du protocole EUL, afin de favoriser un processus de décision réglementaire rapide et l'adaptation d'urgence des lignes directrices cliniques et de santé publique, le cas échéant, ainsi que leur diffusion, y compris leur prépublication.

A1.2 Mécanismes favorisant un processus décisionnaire rapide pour les organismes de réglementation dans les situations d'urgence

La résolution WHA75.8 (2022) dispose que les États Membres doivent, « conformément à leurs cadres et contextes juridiques et réglementaires nationaux et régionaux, et selon qu'il convient [...] appuyer les mécanismes nouveaux et existants pour faciliter la prise de décisions rapide en matière réglementaire en cas d'urgence de santé publique de portée internationale, afin que :

- a) des essais cliniques sûrs, éthiques et bien conçus puissent être approuvés et puissent progresser rapidement ; et
- b) les données issues des essais cliniques puissent être évaluées rapidement, par exemple au moyen du protocole OMS d'autorisation d'utilisation d'urgence, et les interventions sanitaires jugées sûres et efficaces rapidement autorisées ». Les organismes de réglementation, qu'il s'agisse de ceux qui s'intéressent à l'éthique de la recherche ou à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments et des produits sanitaires, ne peuvent réagir rapidement aux situations d'urgence que s'ils disposent de ressources et de capacités adéquates. Par conséquent, il est essentiel de prévoir des ressources pour le personnel formé des organismes de réglementation, y compris ceux qui s'occupent de l'éthique de la recherche. Ce domaine est parfois négligé dans les considérations liées au renforcement des capacités de recherche.

Les États Membres doivent disposer d'un processus d'examen rapide des soumissions d'essais cliniques par les autorités nationales de réglementation, les comités d'éthique de la recherche ou les comités d'examen

institutionnels dans le contexte des situations d'urgence sanitaire. Les essais cliniques jugés prioritaires au niveau national doivent être examinés et approuvés par un seul comité d'éthique de la recherche ou comité d'examen institutionnel dans un pays, en évitant les examens parallèles excessifs par de nombreux comités d'éthique ou d'examen institutionnels dans ce même pays. Par ailleurs, le processus d'examen rapide doit fournir des orientations sur le choix du comité d'éthique de la recherche ou du comité d'examen institutionnel unique qui assurera la supervision dans le pays.

A1.3 Orientations détaillées sur le partage des résultats de recherche, publiées par l'OMS, pour les activités réalisées dans le cadre du schéma-directeur en matière de recherche-développement

Lors des urgences de santé publique de portée internationale, d'autres mesures doivent être envisagées afin d'encourager les chercheurs à partager rapidement et de manière responsable les résultats interprétables des essais cliniques (par exemple, par le biais d'une prépublication) avec les organismes de réglementation nationaux ou d'autres autorités compétentes, y compris l'OMS, en vue de l'élaboration de lignes directrices cliniques et l'autorisation d'utilisation d'urgence. Cela permettra, à son tour, d'accélérer le processus de décision en matière de réglementation et d'adapter les lignes directrices cliniques et de santé publique à la situation d'urgence, le cas échéant (121).

Annexe 2. Recommandations aux États Membres, aux bailleurs de fonds et aux chercheurs

Ces recommandations concernent les essais cliniques pour toute maladie ou affection et à quelque fin que ce soit (voir Section Champs d'application). Les recommandations¹ énumérées ci-dessous visent toutes à permettre une recherche clinique apportant des informations fiables et pertinentes au niveau local dans tous les contextes (y compris les contextes aux ressources limitées), avec un partage équitable des responsabilités, des charges et des avantages. Elles ont été regroupées par publics cibles, puis divisées en recommandations de haut niveau et thématiques. Bien que les recommandations destinées au propre groupe du lecteur présentent un intérêt majeur pour lui, celles destinées aux autres groupes peuvent faciliter la compréhension des points de vue des autres partenaires et ainsi promouvoir un travail collaboratif fructueux.

A2.1 Recommandations de haut niveau

A2.1.1 Pour les États Membres et les autorités de réglementation

Les publics cibles peuvent être les ministères compétents (par exemple, ceux qui s'occupent de la santé ou des sciences), les autorités chargées de réglementer les produits sanitaires, et les organismes chargés de l'examen scientifique et éthique des protocoles de recherche.

Si les États Membres et les autorités de réglementation souhaitent prendre des mesures pour créer un environnement de recherche propice, ils doivent envisager tout ou partie des mesures recommandées ci-dessous :

- a) Investir dans un environnement de recherche durable en termes d'infrastructures générales, de sécurité, d'infrastructures des systèmes de santé, d'équipements et de ressources humaines, et soutenir la création ou la maintenance de centres et de réseaux pour mener des recherches cliniques ;
- b) Chercher à améliorer l'efficacité des autorités de réglementation et des comités d'éthique de la recherche pour la surveillance des essais cliniques, à rationaliser les procédures chaque fois que cela est possible et approprié, et à adopter une approche proportionnée conciliant la rigueur de l'examen et les risques posés par les travaux de recherche proposés ;
- c) Créer des incitations et des possibilités pour impliquer et former de nouveaux chercheurs, et pour créer et entretenir des sites de recherche, et informer les chercheurs locaux des possibilités d'obtenir un financement pour la recherche clinique ;
- d) Clarifier les exigences réglementaires, en évitant les incertitudes juridiques et en les harmonisant avec celles des autres pays ; identifier les obstacles inutiles et réduire la bureaucratie ; raccourcir les délais d'examen éthique et réglementaire ; et s'appuyer autant que possible sur les décisions d'autres autorités ;
- e) Établir et appliquer des réglementations efficaces pour l'examen éthique ; garantir la protection appropriée – qui ne signifie pas l'exclusion – des personnes sous-représentées et de celles qui se trouvent dans des situations vulnérables dans le cadre de la recherche, afin que ces populations ne soient pas privées d'un accès potentiel à des interventions efficaces et sans danger ;

¹ Adapté des orientations du CIOMS : Clinical research in resource-limited settings (10) [Recherche clinique en situation de ressources limitées] https://cioms.ch/wp-content/uploads/2021/06/CIOMS_ClinicalResearch_RLS.pdf (en anglais uniquement). L'OPS a également élaboré des recommandations fondées sur l'expérience régionale de la pandémie de COVID-19 : Catalyser la recherche éthique dans les situations d'urgence (142) <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56776>.

- f) Soutenir la mise en place de plateformes permettant aux chercheurs de dialoguer avec les représentants des patients et les communautés, par exemple des comités consultatifs communautaires ; ainsi que réclamer et envisager des plans de communication formels dans le cadre des demandes d'études cliniques ;
- g) Investir dans un dialogue constructif avec les partenaires, y compris les patients et les communautés, sur les priorités et les méthodes de recherche visant à produire des données factuelles pertinentes. Cela inclut les membres des populations sous-représentées telles que les enfants ; et lier les résultats de la recherche à la mise en œuvre, le cas échéant, dans les systèmes de santé nationaux afin de faire progresser la prestation de soins de santé fondés sur des données factuelles.

A2.1.2 Pour les chercheurs

Il pourrait s'agir de chercheurs issus d'établissements d'enseignement, du secteur des soins de santé, d'organisations de recherche sous contrat et d'entités non commerciales.

Les chercheurs nationaux et internationaux sont tenus d'agir de manière responsable et transparente et de renforcer la confiance du public dans la valeur de la recherche clinique pour les populations dans lesquelles elle est menée. Ils doivent donc :

- a) comprendre et respecter le contexte local, par exemple les aspects sociaux et culturels, les systèmes de santé, le matériel et les installations de laboratoire, les technologies d'analyse, les capacités scientifiques et administratives, ainsi que l'épidémiologie et la génétique locales des maladies de la population ;
- b) chercher à développer des capacités de recherche viables en situation de ressources limitées ;
- c) veiller à mettre l'accent sur les principales caractéristiques des essais bien conçus et bien mis en œuvre, comme indiqué dans la Section 2 du présent document ;
- d) impliquer les participants locaux à l'étude et les communautés tout au long de la recherche, dès les premières étapes de la conception de l'étude, pour s'assurer que la recherche aborde les questions qui leur sont importantes et respecte des normes éthiques élevées (contribuant ainsi à produire des résultats pertinents et à faciliter leur traduction en bénéfices pour la santé, et justifiant la charge de l'étude sur la population locale) et ne pas détourner les ressources de systèmes de soins de santé locaux déjà surchargés ;
- e) planifier à l'avance la manière de communiquer et de faire participer, tout au long des différentes phases de la recherche clinique, les partenaires de la communauté tels que les participants, leurs compagnons et leurs familles, les responsables communautaires, traditionnels et religieux ou les comités consultatifs, et faire preuve de transparence quant aux objectifs et aux intérêts de toutes les parties concernées ;
- f) s'assurer que tout projet de recherche clinique comporte des questions de recherche justifiées d'un point de vue scientifique, avec des plans d'étude et des méthodes de collecte des données suffisamment efficaces et solides pour générer des données factuelles de qualité et, le cas échéant, contribuer à des examens systématiques qui sous-tendent les politiques et les lignes directrices ;
- g) dans la mesure du possible, intégrer les activités liées aux essais dans le travail des lieux de soins afin de simplifier la conduite des essais ;
- h) envisager l'utilisation de méthodes d'étude innovantes et adaptatives, ainsi que de nouvelles technologies numériques, par exemple les essais à domicile, les dossiers médicaux électroniques et l'intelligence artificielle, lorsque ces méthodes réduisent la complexité et la charge pour les participants et favorisent la production de données factuelles fiables ;

- i) investir dans l'intégrité des données scientifiques, la transparence et la confidentialité des données personnelles à toutes les phases de la planification, de la conduite et de la mise en œuvre de l'étude, y compris la diffusion et la notification des résultats, en tenant dûment compte des lignes directrices pertinentes ;
- j) veiller à l'inclusion en bonne et due forme des membres des populations sous-représentées (enfants, femmes enceintes et allaitantes, personnes âgées) ;
- k) accéder aux données et à la documentation sur le sujet de recherche proposé ou les examiner en vue d'obtenir des données pertinentes pour le contexte de recherche prévu, afin que toute nouvelle recherche s'appuie sur les connaissances existantes. Les capacités de synthèse des données factuelles sont un aspect essentiel de la recherche ; elles doivent être utilisées avant et après la réalisation de l'étude.

A2.1.3 Pour les organisations internationales et les bailleurs de fonds

Les organisations qui initient et/ou financent la recherche ont une influence importante sur l'élaboration des politiques et des pratiques. Elles doivent également suivre les ressources financières décaissées, veiller à une gestion efficace du budget et, le cas échéant, renforcer les capacités en ce sens. Ces groupes sont invités à mettre en synergie leurs ressources et à soutenir la création et le maintien de capacités de recherche clinique grâce aux stratégies recommandées ci-dessous :

- a) Donner la priorité aux travaux de recherche qui apportent une réponse formelle à des questions importantes et sont pertinents pour le contexte spécifique et les systèmes de soins de santé des communautés concernées ;
- b) Appuyer des politiques et des coalitions multifonctionnelles (y compris des partenariats public-privé ou des partenariats de développement de produits) qui créent un environnement propice à l'investissement et à la participation à une recherche clinique locale fiable et instructive ;
- c) Soutenir la mise en place et le maintien de systèmes et de coalitions multipays fonctionnels, efficaces et efficaces pour la surveillance éthique et réglementaire de la recherche clinique ;
- d) Éduquer, responsabiliser et soutenir les associations de patients et les communautés pour favoriser la compréhension de l'intérêt de la recherche clinique ;
- e) Conclure des accords encourageant fortement une collaboration ouverte et le partage de données par le biais des technologies de l'information et des dossiers médicaux électroniques, en évitant la fragmentation des efforts et des capacités de recherche, et en soutenant la diffusion des informations et des résultats des études.

A2.2 Recommandations par thème

Dans cette section, les symboles désignent les groupes suivants :



États Membres
et autorités de
réglementation



Chercheurs



Bailleurs de fonds

A2.2.1 Création d'un environnement propice aux essais cliniques



Les États Membres sont encouragés à créer un environnement favorable à la recherche en santé, y compris aux essais cliniques, et à apprécier les avantages que cela apportera pour la qualité des systèmes de santé et les praticiens, ainsi que pour la santé (et le statut économique) des personnes à qui ils sont destinés.



Les bailleurs de fonds et les chercheurs doivent travailler avec les autorités des États Membres pour faciliter la participation du public et sa compréhension de l'intérêt de la recherche pour la santé, y compris les essais cliniques.



Les organismes internationaux et les acteurs non étatiques qui apportent une aide dans les zones de conflit doivent se montrer ouverts à la nécessité de mener ou de faciliter des recherches au profit des personnes touchées par les conflits et la discrimination. Ce faisant, ils doivent rester impartiaux et veiller à soutenir les initiatives sanitaires locales pertinentes et à ne pas les saper.



La communauté internationale doit mettre au point et tester de nouveaux modèles susceptibles d'être utilisés avec succès dans la lutte contre la corruption dans le domaine de la santé mondiale, et les bailleurs de fonds doivent soutenir cet effort.



Toutes les parties prenantes doivent activement réduire la bureaucratie inutile, assurer la transparence – par des moyens qui incluent la divulgation des conflits d'intérêts – et la responsabilisation dans leurs opérations, tout en renforçant les capacités de gestion et de comptabilité si nécessaire.



Les ministères de la santé doivent s'efforcer de renforcer les processus de réglementation et d'en améliorer l'efficacité, notamment en allouant des fonds suffisants et en clarifiant les incertitudes juridiques. Il convient d'encourager la conclusion d'accords sur les essais cliniques, l'utilisation de modèles communs uniformes pour les accords sur le transfert de matériels/données et d'autres mécanismes permettant aux chercheurs de réaliser les objectifs de l'étude dans les délais convenus, tout en respectant les lignes directrices nationales.



Les chercheurs doivent améliorer leur communication avec les communautés locales, y compris les responsables de l'élaboration des politiques et les cliniciens, sur les avantages potentiels de la recherche clinique.

A2.2.2 Renforcement de l'infrastructure et des capacités de recherche



Les États Membres, les organisations internationales et les promoteurs doivent soutenir le développement de structures locales accompagnant les carrières dans la recherche, ainsi que de programmes de formation en matière d'éthique de la recherche, de méthodologie de recherche, d'analyse statistique, de pratique de la recherche et de gestion des données cliniques.



Les États Membres, les organisations internationales et les promoteurs doivent investir dans la création et le maintien d'infrastructures locales de laboratoire et de ressources de stockage d'échantillons, avec le personnel associé, afin de soutenir les essais cliniques chaque fois que cela est possible. La participation à des plans externes d'assurance de la qualité doit être encouragée et soutenue.



Les chercheurs et les bailleurs de fonds doivent s'efforcer de travailler ensemble et de partager leurs expériences, leurs méthodes et leurs ressources.



Les autorités de réglementation, les bailleurs de fonds et les chercheurs doivent collaborer pour établir des réseaux de recherche clinique ou maintenir les réseaux existants.

A2.2.3 Renforcement du système de surveillance réglementaire



Les autorités de réglementation doivent tenir compte des orientations de l'OMS sur les principes de haut niveau et les considérations relatives aux bonnes pratiques de confiance réglementaire dans le domaine de la réglementation des produits médicaux, en particulier lorsque les ressources sont limitées.



Les autorités de réglementation ne doivent exiger des essais cliniques locaux ou fixer d'autres exigences particulières que si elles sont scientifiquement justifiées.



Les États Membres et les bailleurs de fonds doivent allouer des ressources financières et humaines plus importantes pour la formation continue sur les principales considérations scientifiques et éthiques relatives aux bons essais cliniques.

A2.2.4 Renforcement du système de surveillance éthique



Les bons essais cliniques appliquent des normes qui sont fondées sur des principes scientifiques et éthiques clés et axées sur des questions qui ont une importance matérielle pour le bien-être des participants et la fiabilité des résultats des essais. Des approches proportionnées fondées sur les risques doivent être adoptées (voir Section 2).

A2.2.5 Protection des participants à la recherche



Les chercheurs doivent prévoir suffisamment de temps et de ressources pour les mesures et les matériels nécessaires à l'obtention d'un consentement éclairé. Les informations à cet égard doivent être aussi succinctes que possible. Il convient d'envisager des options innovantes pour obtenir ce consentement. Le recours à de nouvelles technologies, telles que des modèles audiovisuels afin d'assurer une meilleure compréhension, ou le consentement électronique, le cas échéant, comptent parmi les possibilités. À toutes les étapes d'un essai clinique, des informations pertinentes et facilement compréhensibles doivent être partagées avec les participants à l'essai, en veillant à trouver un juste équilibre entre le devoir d'information et le risque de saturation en informations, tout en prenant en compte le contexte clinique. Ces informations doivent être fournies de manière claire et dans un langage et des formats adaptés au public visé, en évitant d'employer des formulations de type juridique ou technique.



Les patients et les communautés doivent être mis à contribution pour participer utilement à la conception et à l'exécution des essais cliniques, ainsi qu'à l'interprétation de leurs résultats, et permettre de ce fait la mise en place de mesures efficaces visant à protéger les droits des participants aux recherches.

A2.2.6 Bannissement de la recherche à des fins d'exploitation



L'exercice de définition des priorités pour la recherche clinique doit impliquer les organismes locaux concernés, les patients et le public, en tenant compte des groupes et personnes en situation de vulnérabilité sous-représentés. Avant d'approuver l'étude, les autorités locales peuvent vouloir négocier avec les promoteurs la manière dont les avantages profiteront à la population concernée.



L'examen éthique doit déterminer si des ressources suffisantes sont disponibles sur le site de l'étude pour éviter tout impact négatif sur les soins de routine aux patients.



Les projets de recherche entrepris par des promoteurs basés dans des pays à revenu élevé doivent être approuvés par un comité d'éthique de la recherche du pays hôte, ainsi que par celui du pays à revenu élevé.



Des dispositions doivent être prises pour s'opposer à la politique de deux poids, deux mesures dans le domaine de la recherche et favoriser des relations de recherche équitables à long terme entre les partenaires des pays à revenu faible ou intermédiaire et ceux des pays à revenu élevé.

A2.2.7 Examen éthique et renforcement des capacités



Les États Membres doivent envisager d'établir des stratégies pour promouvoir la cohérence et éviter les doubles emplois inutiles dans les régions où il existe plusieurs comités d'éthique de la recherche. Les régions ou les pays doivent envisager la mise en place de comités nationaux, de CER conjoints ou d'examen communs pour la recherche multicentrique.



Les États Membres, les organisations internationales et les promoteurs de projets de recherche doivent investir dans le renforcement des capacités des CER dans des contextes aux ressources limitées. Cela inclut la formation à la recherche scientifique et aux considérations scientifiques et éthiques clés pour de bons essais cliniques (comme décrit dans la Section 2), la formation à l'examen accéléré et rapide, et le suivi et l'évaluation proportionnés fondés sur les risques.



L'examen par un CER doit se fonder sur le protocole et sur des informations complémentaires exhaustives et à jour, et doit inclure une détermination du caractère scientifiquement valable, justifié, proportionné et fondé sur les risques de l'étude clinique proposée.



Les CER doivent examiner leurs processus internes afin de réduire la bureaucratie inutile, de rationaliser leurs fonctions et d'harmoniser leurs processus avec ceux des autres CER dans le pays ou la région. Les forums, bases de données ou registres régionaux ou nationaux doivent être encouragés pour permettre la communication et la coordination entre les CER.



Les comités d'éthique de la recherche doivent être habilités à fonctionner indépendamment de toute pression institutionnelle, externe ou de tout conflit d'intérêts et à prendre des décisions impartiales.



Les initiatives internationales visant à renforcer l'examen éthique, y compris celles de l'OMS, doivent être soutenues.



Les organisations internationales, les promoteurs et les bailleurs de fonds doivent s'efforcer de réduire la barrière linguistique dans le renforcement des capacités en fournissant des documents et en organisant des événements dans des langues autres que l'anglais.

A2.2.8 Implication des participants et de la communauté



Lorsque cela est nécessaire, les chercheurs doivent éduquer les représentants de la communauté en expliquant ce qu'est un essai clinique et en quoi il diffère des soins de santé courants, ainsi que les protections spécifiques prévues pour les participants à l'essai.



Les chercheurs doivent élaborer des plans officiels sur la manière de communiquer judicieusement avec les participants et la communauté locale tout au long de l'essai.



Les communautés en situation de ressources limitées doivent être habilitées à négocier des avantages équitables issus de la recherche clinique. Cette activité nécessitera le soutien d'un comité d'éthique de la recherche local efficace et indépendant.

A2.2.9 Conceptualisation et conception de la recherche



Les bailleurs de fonds et les institutions qui mènent des recherches doivent reconnaître la valeur des informations sur la population étudiée et leur importance dans l'évaluation des effets et des avantages potentiels de la recherche en santé. La participation communautaire peut donner accès à des informations précieuses.



Les recherches visant à répondre aux besoins en matière de santé des enfants et des femmes, y compris des femmes enceintes et allaitantes, doivent être considérées comme la norme, à moins qu'il ne soit justifié d'exclure ces populations.



Des efforts doivent être faits pour s'assurer que les essais cliniques recrutent des populations aussi diverses et inclusives que possible.



La recherche financée par l'industrie et la recherche universitaire en situation de ressources limitées doivent se concentrer sur des questions de recherche pertinentes qui aideront à répondre à un besoin clair en matière de santé.



Les chercheurs doivent envisager l'utilisation de modèles d'étude et de systèmes de collecte des données adaptatifs, lorsque cela est possible et approprié.



En règle générale, afin de réduire au minimum la charge pesant sur les infrastructures et la population locales, la collecte des données doit se concentrer sur les variables qui fournissent les informations scientifiques nécessaires à l'étude.



Les protocoles de recherche doivent être adaptés autant que possible à la pratique clinique locale et aux considérations culturelles/sociales, par exemple en ce qui concerne la fréquence des visites et du prélèvement d'échantillons.



Les États Membres, les organisations internationales et les promoteurs doivent soutenir la formation à la méthodologie de la recherche et à la conception d'études en situation de ressources limitées, ainsi que la mise en place des infrastructures nécessaires.

A2.2.10 Communication responsable des informations



Les chercheurs doivent réduire au minimum le risque de réidentification des participants individuels à partir de toute donnée susceptible d'être partagée en dehors de l'étude et doivent veiller à ce que les plans de partage des données, ainsi que les risques d'identification, soient clairement énoncés aux participants à l'étude dans le cadre de la demande de consentement éclairé.



Les établissements de recherche universitaires et les hôpitaux doivent soutenir la gestion, l'analyse et la publication appropriées des données et des résultats de recherche clinique, en sollicitant si nécessaire un soutien pour leur rédaction et leur traduction.



Les bailleurs de fonds sont encouragés à prendre en compte les coûts des activités liées aux données lors du financement de la recherche clinique.



Ils sont également encouragés, ainsi que les promoteurs, à allouer des ressources humaines spécifiques pour communiquer des informations objectives et validées, ainsi que des résultats de recherche, aux participants, aux communautés, aux cliniciens et aux responsables de l'élaboration des politiques avant, pendant et après la recherche, ainsi qu'aux médias et au grand public.

A2.2.11 Populations sous-représentées : femmes en âge de procréer



Des recherches supplémentaires doivent être menées pour répondre aux besoins des femmes en âge de procréer, y compris des femmes enceintes et allaitantes. Les lignes directrices éthiques du CIOMS publiées en 2016 (14) plaident clairement en faveur de l'inclusion des femmes dans la recherche, y compris les femmes enceintes et allaitantes. Le fait qu'une population soit physiologiquement différente ne doit jamais être une raison pour l'exclure de la participation à des recherches cliniques dont les résultats pourraient être bénéfiques pour cette population, tant que tous les participants sont conscients des risques encourus et que des garde-fous et des mesures de protection de la santé appropriées sont en place.



Les chercheurs et les comités d'éthique de la recherche doivent veiller à ce que le contexte culturel soit respecté lorsque des études sont menées chez des femmes en âge de procréer, y compris des femmes enceintes et allaitantes.



La création et l'utilisation de registres des grossesses dans les pays à revenu faible ou intermédiaire doivent être envisagées.

A2.2.12 Populations sous-représentées : enfants



Les essais cliniques chez l'enfant doivent être envisagés dès le début, à toutes les étapes du développement clinique.



Des études cliniques chez l'enfant sont nécessaires dans l'ensemble des établissements de soins, y compris les hôpitaux et les communautés, et dans les zones reculées.



De plus amples études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et des études sur la formulation pharmaceutique doivent être menées pour soutenir l'élaboration de médicaments efficaces et sans danger pour les enfants.



Les États Membres et les bailleurs de fonds doivent soutenir les initiatives visant à renforcer l'expertise en matière de réglementation des médicaments pédiatriques, ainsi que l'expertise universitaire et les capacités en matière de réalisation d'essais cliniques pédiatriques.

A2.2.13 Populations sous-représentées : personnes âgées et très âgées



Les essais cliniques chez les personnes âgées et très âgées doivent être envisagés dès le début, à toutes les étapes du développement clinique.



Des études cliniques chez les personnes âgées et très âgées sont nécessaires dans l'ensemble des établissements de soins, y compris les hôpitaux et les communautés, et dans les zones reculées.



De plus amples études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et des études sur la formulation pharmaceutique doivent être menées pour soutenir l'élaboration de médicaments efficaces et sans danger pour les personnes âgées et très âgées.



Les États Membres et les bailleurs de fonds doivent soutenir les initiatives visant à renforcer l'expertise en matière de réglementation des médicaments pour les personnes âgées et très âgées, ainsi que l'expertise universitaire et les capacités en matière de réalisation d'essais cliniques chez ces populations.

Références

1. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (<https://cioms.ch/>; accessed 07 February 2024).
2. Good Clinical Trials Collaborative. Webpage (available at <https://www.goodtrials.org/>; accessed 07 February 2024).
3. Résolution WHA75.8. 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. In : La Soixante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, 22-28 mai 2022. Résolutions et décisions, annexes. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2022 (WHA75/2022/REC/1 ; https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75-REC1/A75_REC1_Interactive_fr.pdf ; consultée le 7 février 2024).
4. The WHO strategy on research for health. Geneva: World Health Organization. 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77935>; accessed 07 February 2024).
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (<https://www.ich.org/>; accessed 31 July 2024).
6. ICH Harmonised Guideline. General Considerations for Clinical Studies E8(R1). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2021 (https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf; accessed 07 February 2024).
7. ICH Harmonised Guideline. Good Clinical Practice (GCP) E6(R3). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2023 (https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf, accessed 07 February 2024).
8. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 1998 (https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf; accessed 07 February 2024).
9. ICH Harmonised Guideline. Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials E9(R1). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2019 (https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf; accessed 07 February 2024).
10. Clinical research in resource-limited settings. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2021 (<https://cioms.ch/publications/product/clinical-research-inlow-resource-settings/>; accessed 07 February 2024).
11. Good Clinical Trials Collaborative. Guidance for Good Randomized Clinical Trials. 2022 (<https://www.goodtrials.org/theguidance/guidance-overview/>; accessed 07 February 2024).
12. La Déclaration d'Helsinki de l'AMM – principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des participants humains. Finlande : Association médicale mondiale ; 2024 [site Web] (<https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> ; consulté le 7 février 2024).
13. Association médicale mondiale (AMM). Déclaration de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques. Taipei : AMM ; 2016 (<https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-lamm-sur-les-considerations-ethiques-concernant-les-bases-de-donnees-de-sante-et-les-biobanques/> ; consulté le 7 février 2024).
14. International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016 (<https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>; accessed 07 February 2024).
15. J. Woodcock, L. M. LaVange, Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. N Engl J Med 377, 62-70 (2017).
16. J. J. H. Park et al., Randomised trials at the level of the individual. Lancet Glob Health 9, e691-e700 (2021).
17. Clinical Trials Transformation Initiative. Master Protocol Studies (<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trialdesigns/master-protocol-studies/>; accessed 07 February 2024).

18. U.S. Food and Drug Administration. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics. Guidance for Industry ; 2022 (<https://www.fda.gov/media/120721/download>; accessed 07 February 2024).
19. Conducting Clinical Trials With Decentralized Elements. Guidance for Industry, Investigators, and Other Interested Parties. United States Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration; 2023 (<https://www.fda.gov/media/167696/download>; accessed 07 February 2024).
20. R. M. Califf, P. Cavazzoni, J. Woodcock, Benefits of Streamlined Point-of-Care Trial Designs: Lessons Learned From the UK RECOVERY Study. *JAMA Intern Med* 182, 1243-1244 (2022).
21. C. Baigent, R. Peto, R. Gray, et al., 'Large-scale randomized evidence: Trials and meta-analyses of trials', in John Firth, Christopher Conlon, and Timothy Cox (eds), *Oxford Textbook of Medicine*, 6 edn (Oxford, 2020; online edn, Oxford Academic, 1 Jan. 2020) (<https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0010>; accessed 07 February 2024).
22. R. Collins, S. MacMahon, Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet* 357, 373-380 (2001).
23. S. MacMahon, R. Collins, Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet* 357, 455-462 (2001).
24. L. Bowman et al., Understanding the use of observational and randomized data in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 41, 2571-2578 (2020).
25. R. Collins, L. Bowman, M. Landray, R. Peto, The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med* 382, 674-678 (2020).
26. U.S. Food and Drug Administration. Real-World Evidence (<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>; accessed 07 February 2024).
27. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program 2018 (<https://www.fda.gov/media/120060/download?attachment>; accessed 07 February 2024).
28. Clinical Trials Transformation Initiative. Real-World Data (<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/novel-clinical-trial-designs/real-world-data/>; accessed 07 February 2024).
29. R. E. Sherman et al., Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 375, 2293-2297 (2016).
30. European Medicines Agency. Engagment Framework: EMA and patients, consumers and their organisations. 2022 (https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/updated_engagement_framework_-_ema_and_patients_consumers_and_their_organisations_2022-en.pdf; accessed 07 February 2024).
31. U.S. Food and Drug Administration. FDA Patient Engagement Partnerships (<https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/fda-patient-engagement-partnerships>; accessed 07 February 2024).
32. U.S. Food and Drug Administration. Patient Engagement Cluster (<https://www.fda.gov/patients/learn-about-fda-patient-engagement/patient-engagement-cluster>; accessed 07 February 2024).
33. U.S. Food and Drug Administration. Patient Engagement in the Design and Conduct of Medical Device Clinical Studies. Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders. 2022 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-engagement-design-and-conduct-medical-device-clinical-studies>; accessed 07 February 2024).
34. WHO, R&D Blueprint. Good Participatory Practice (GPP) for COVID-19 clinical trials: a toolbox. Geneva: World Health Organization (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/science-division/research/blueprint-good-participatory-practice-for-covid-19-clinical-trials---a-toolbox.pdf?sfvrsn=ba08094c_10; accessed 07 February 2024).
35. D. Haerry et al., EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Regulatory Processes. *Front Med (Lausanne)* 5, 230 (2018).
36. A. Hunter et al., EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment. *Front Med (Lausanne)* 5, 231 (2018).
37. I. Klingmann et al., EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Ethical Review of Clinical Trials. *Front Med (Lausanne)* 5, 251 (2018).
38. The James Lind Alliance. Priority Setting Partnerships (<https://www.jla.nihr.ac.uk/>; accessed 07 February 2024).
39. J. J. H. Park et al., Urgently seeking efficiency and sustainability of clinical trials in global health. *Lancet Glob Health* 9, e681-e690 (2021).

40. Groupe de la banque mondiale. Données. Population âgée de 0 à 14 ans (% du total) (<https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.POP.0014.TO.ZS> ; consulté le 31 juillet 2024)
41. M. J. Page et al., The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 134, 178-189 (2021).
42. I. Chalmers, P. Glasziou, Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 374, 86-89 (2009).
43. M. J. Grainger, F. C. Bolam, G. B. Stewart, E. B. Nilsen, Evidence synthesis for tackling research waste. *Nat Ecol Evol* 4, 495-497 (2020).
44. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ; ICTRP Registry Network; Primary Registries (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>; accessed 22 February 2024).
45. ClinicalTrials.gov. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, and National Center for Biotechnology Information (<https://clinicaltrials.gov/>; accessed 26 April 2024).
46. Landray MJ, Grandinetti C, Kramer JM, Morrison BW, Ball L, Sherman RE. Clinical Trials: Rethinking How We Ensure Quality. *Drug Information Journal*. 2012;46(6):657-660. doi:10.1177/0092861512464372.
47. U.S. Food and Drug Administration. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations - Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs; Guidance for Industry. 2020 (<https://www.federalregister.gov/documents/2020/11/10/2020-24881/enhancing-the-diversity-of-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and>; accessed 07 February 2024).
48. U.S. Food and Drug Administration. Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials Guidance for Industry. Draft Guidance for Industry. 2022 (<https://www.federalregister.gov/documents/2022/04/14/2022-07978/diversity-plans-to-improve-enrollment-of-participants-from-underrepresented-racial-and-ethnic>; accessed 07 February 2024).
49. National Institute for Health and Care Research. Improving inclusion of under-served groups in clinical research: Guidance from INCLUDE project. 2022 (<https://www.nihr.ac.uk/improving-inclusion-under-served-groups-clinical-research-guidance-include-project>; accessed 07 February 2024).
50. Cadre de l'OMS pour assurer la participation significative des personnes vivant avec des maladies non transmissibles et des problèmes de santé mentale et neurologiques. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2023 (<https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240073074>, consulté le 7 février 2024).
51. D. M. Gray, 2nd, T. S. Nolan, J. Gregory, J. J. Joseph, Diversity in clinical trials: an opportunity and imperative for community engagement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6, 605-607 (2021).
52. N. Vousden et al., Facilitating participation in clinical trials during pregnancy. *BMJ* 380, e071278 (2023).
53. C. B. Krubiner et al., Pregnant women & vaccines against emerging epidemic threats: Ethics guidance for preparedness, research, and response. *Vaccine* 39, 85-120 (2021).
54. A. D. Lysterly et al., Ending the evidence gap for pregnancy, HIV and co-infections: ethics guidance from the PHASES project. *J Int AIDS Soc* 24, e25846 (2021).
55. ICH Final Concept Paper. E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials. 2023 (https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAApproved.pdf; accessed 22 February 2024).
56. ICH Harmonised Guideline. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11(R1). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2017 (https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf; accessed 07 February 2024).
57. Soixante-Neuvième Assemblée mondiale de la Santé. Résolution WHA69.20. Promouvoir l'innovation et l'accès à des médicaments pédiatriques de qualité, sûrs, efficaces et abordables. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2016 (https://iris.who.int/handle/10665/252998?search-result=true&query=WHA69.20¤t-scope=10665%2F252638&rpp=10&sort_by=score&order=desc ; consultée le 7 février 2024).
58. Feuille de route pour mettre fin à la tuberculose de l'enfant et de l'adolescent, 2^{ème} édition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018 (<https://iris.who.int/handle/10665/324867>; consulté le 7 février 2024).
59. High-Level Dialogue to Assess Progress on and Intensify Commitment To Scaling Up Prevention, Diagnosis and Treatment of Paediatric HIV and TB. 2022, Vatican City State (https://www.paediatricrivactionplan.org/_files/ugd/38bdf_e6a43bd0240440c5bfa9c488326ccbb8.pdf; accessed 07 February 2024).
60. WHO and other stakeholders join forces to accelerate access to effective paediatric HIV and tuberculosis diagnostics and medicines. News item. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news/item/20-11-2020-accelerate-access-to-effective-paediatric-hiv-and-tuberculosis-diagnostics-and-medicines>; accessed 31 July 2024).

61. Global Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f). Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/initiatives/gap-f>; accessed 31 July 2024).
62. U.S. Food and Drug Administration. Pediatric Research Equity Act (PREA) (<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea>; accessed 07 February 2024).
63. EU Paediatric Regulation (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation#:text=The%20Paediatric%20Regulation%20came%20into%20force%20in%20the,17%20years.%20Human%20Regulatory%20and%20procedural%20guidance%20Paediatrics>; accessed 30 July 2024).
64. Global Network for Women's and Children's Health Research (Global Network) (<https://globalnetwork.azurewebsites.net/>; accessed 07 February 2024).
65. J. A. Cook et al., DELTA(2) guidance on choosing the target difference and undertaking and reporting the sample size calculation for a randomised controlled trial. *BMJ* 363, k3750 (2018).
66. J. A. Sloan, Amylou Dueck, Rui Qin, Wenting Wu, Pamela J. Atherton, Paul Novotny, Heshan Liu, Kelli N. Burger, Angelin D. Tan, Daniel Szydlo, Victor M. Johnson, Sara J. Felten, Xinghua Zhao, Brent Diekmann, Quality of Life: The Assessment, Analysis, and Interpretation of Patient-Reported Outcomes by Fayers, P. M. and Machin, D., *Biometrics*, Volume 64, Issue 3, September 2008, Page 996, (https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2008.01082_11.x; accessed 01 August 2024).
67. W. S. Weintraub, T. F. Luscher, S. Pocock, The perils of surrogate endpoints. *Eur Heart J* 36, 2212-2218 (2015).
68. International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) (<https://www.ichom.org/>; accessed 08 February 2024).
69. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) (<https://www.comet-initiative.org/>; accessed 08 February 2024).
70. K. A. Hicks et al., 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 71, 1021-1034 (2018).
71. Standardised Outcomes in Nephrology (SONG) (<https://songinitiative.org/>; accessed 08 February 2024).
72. International Alliance of Mental Health Research Funders (IAMHRF) (<https://iamhrf.org/projects/driving-adoptioncommon-measures>; accessed 08 February 2024).
73. Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model (CDISC SDTM) (<https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtm>; accessed 31 July 2024).
74. S. Heidari et al., WHO's adoption of SAGER guidelines and GATHER: setting standards for better science with sex and gender in mind. *Lancet* 403, 226-228 (2024).
75. J. A. Sterne, G. Davey Smith, Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? *BMJ* 322, 226-231 (2001).
76. S. Greenland et al., Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol* 31, 337-350 (2016).
77. Wasserstein, Ronald L., Allen L. Schirm, and Nicole A. Lazar. 'Moving to a World Beyond "p < 0.05"'. *The American Statistician* 73, no. sup1 (2019): 1-19 (<https://doi.org/10.1080/00031305.2019.1583913>; accessed 01 August 2024).
78. Wasserstein, Ronald L., and Nicole A. Lazar. 'The ASA Statement on P-Values: Context, Process, and Purpose'. *The American Statistician* 70, no. 2 (2016): 129-33 (<https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>; accessed 01 August 2024).
79. G. H. Guyatt et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336, 924-926 (2008).
80. U.S. Food and Drug Administration. Use of Electronic Informed Consent in Clinical Investigations - Questions and Answers. Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors. 2016 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers>; accessed 08 February 2024).
81. J. C. Crocker et al., Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 363, k4738 (2018).
82. World Health Organization. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. 2017 (<https://www.who.int/news/item/18-05-2017-joint-statement-on-registration>; accessed 08 February 2024).
83. K. F. Schulz, D. G. Altman, D. Moher, C. Group, CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 63, 834-840 (2010).

84. A. M. Manyara et al., Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *BMJ* 386, e078524 (2024).
85. Sharing and reuse of health-related data for research purposes: WHO policy and implementation guidance. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240044968>; accessed 07 February 2024).
86. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>; accessed 07 February 2024).
87. T. R. Fleming et al., Maintaining confidentiality of interim data to enhance trial integrity and credibility. *Clin Trials* 5, 157-167 (2008).
88. Guide de bonnes pratiques ESSENCE et UKCDR Document. 2022. Quatre approches pour encourager les partenariats équitables de recherche (https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/essence/ukcdr_essence_equitable_research_partnerships_fr.pdf?sfvrsn=4b174f42_7 ; consulté le 27 avril 2024).
89. Approche systématique pour la réalisation d'un exercice de définition des priorités en matière de recherche : orientations pour le personnel de l'OMS. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (<https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240009622> ; consulté le 8 février 2024).
90. World Health Organization. WHO Council on the Economics of Health For All (<https://www.who.int/groups/who-council-on-the-economics-of-health-for-all>; accessed 07 February 2024).
91. World Health Organization. Health for All: Transforming economies to deliver what matters. Final report 2023 (<https://www.who.int/publications/m/item/health-for-all-transforming-economies-to-deliver-what-matters>; accessed 07 February 2024).
92. GloPID-R Funders Living Roadmap for Clinical Trial Coordination. 2023 (www.glopid-r.org/wp-content/uploads/2023/05/glopid-r-funders-living-roadmap-for-clinical-trial-coordination.pdf; accessed 27 April 2024).
93. Global Alliance for Chronic Diseases (GACD) (<https://www.gacd.org/>; accessed 07 February 2024).
94. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) (<https://www.jpiaamr.eu/>; accessed 07 February 2024).
95. Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R) (<https://www.glopid-r.org/>; accessed 07 February 2024).
96. European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) (<https://www.edctp.org/>; accessed 07 February 2024).
97. Ensuring Value In Research (EVIR) (<https://evir.org/>; accessed 07 February 2024).
98. Innovative Medicines Initiative (<https://www.cdisc.org/partner/innovative-medicines-initiative-imi>; accessed 28 February 2024).
99. WHO Global Observatory on Health Research and Development (<https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development#:~:text=Global%20Observatory%20on%20Health%20R%26D%20The%20Global%20Observatory,R%26D%20and%20decision-making%20related%20to%3A%20health%20R%26D%20gaps>; accessed 01 August 2024).
100. The TRUST Code – A Global Code of Conduct for Equitable Research Partnerships, DOI: 10.48508/GCC/2018.05 (https://www.globalcodeofconduct.org/wp-content/uploads/2023/06/The_TRUST_Code.pdf; accessed 07 February 2024).
101. World Health Organization. Evidence, policy, impact: WHO guide for evidence-informed decision-making. 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240039872>; accessed 28 February 2024).
102. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization. 2015 (https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1; accessed 01 August 2024).
103. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296>; accessed 08 February 2024).
104. D. Roberts, J. Brown, N. Medley, S. R. Dalziel. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD004454 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>; accessed 6 July 2023).
105. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: CD004454 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>; accessed 6 July 2023).
106. World Health Organization. 2021. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems of medical products: revision VI. World Health Organization (<https://iris.who.int/handle/10665/341243>).

107. WHO tool for benchmarking ethics oversight of health-related research involving human participants (draft version for piloting). Geneva: World Health Organization; 2022 [website] (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240076426>; accessed 08 February 2024).
108. Pan American Health Organization. Indicators for strengthening national research ethics systems. Washington, D.C.: PAHO; 2021 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/54869>).
109. Pan American Health Organization; Regional Office for the Americas of the World Health Organization. Tool for the accreditation of research ethics committees. 2023 (<https://www.paho.org/en/documents/tool-accreditation-research-ethics-committees>; accessed 22 February 2023).
110. European Medicines Agency. Clinical Trials Information System (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-information-system>; accessed 08 February 2024).
111. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU): for better clinical trials that address patients' needs. 2022 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-better-clinical-trials-address-patients-needs>; accessed 08 February 2024).
112. NHS Health Research Authority Integrated Research Application System (<https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/integrated-research-application-system/>; accessed 08 February 2024).
113. WHO African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) (<https://www.afro.who.int/health-topics/immunization/avaref>; accessed 31 July 2024).
114. The SIDCER-FERCAP Foundation (<https://www.sidcer-fercap.org/pages/home.php>; accessed 31 July 2024).
115. United Nations Children's Fund (UNICEF), the United Nations Development Programme (UNDP), the World Bank and the World Health Organization (WHO) Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (<https://tdr.who.int/>; accessed 31 July 2024).
116. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) (<https://icmra.info/drupal/en/home>; accessed 01 August 2024).
117. World Health Organization. Guidance for research ethics committees for rapid review of research during public health emergencies. 2002 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240006218>; accessed 28 February 2024).
118. Pan American Health Organization. Guidance and strategies to streamline ethics review and oversight of COVID-19-related research. Washington, D.C.: PAHO; 2020. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52089>.
119. Pan American Health Organization. Template and operational guidance for the ethics review and oversight of COVID-19-related research. Washington, D.C.: PAHO; 2020. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52768?locale-attribute=es>.
120. African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) Strategy and Guidance for Emergency Preparedness. 2020 (https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-05/AVAREF_Guidance_Emergency_Preparedness_May2020.pdf; accessed 31 July 2024).
121. World Health Organization R&D Blueprint for Epidemics. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/teams/blueprint/who-r-and-d-blueprint-for-epidemics>; accessed 08 February 2024).
122. Preparing U.S. Clinical Trials Infrastructure for Emergencies (<https://bidenwhitehouse.archives.gov/ostp/news-updates/2023/01/06/preparing-u-s-clinical-trials-infrastructure-for-emergencies-a-white-house-virtual-roundtable-discussion/>; accessed 08 February 2024).
123. G7 100 Days Mission to respond to future pandemic threats. UK 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992762/100_Days_Mission_to_respond_to_future_pandemic_threats__3_.pdf; accessed 08 February 2024).
124. Healthy Life Trajectories Initiative (HeLTI) (<https://helti.org/>; accessed 08 February 2024).
125. S. T. Agnandji et al., Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med* 374, 1647-1660 (2016).
126. A. Grenham, T. Villafana, Vaccine development and trials in low and lower-middle income countries: Key issues, advances and future opportunities. *Hum Vaccin Immunother* 13, 2192-2199 (2017).
127. The Global Health Network Global Health Training Centre. TDR Global Competency Framework for Clinical Research (<https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/pds/core-competency-framework/>; accessed 08 February 2024).
128. Using the TDR Global Competency Framework for Clinical Research: A set of tools to help develop clinical researchers. Competency Dictionary (https://media.tghn.org/medialibrary/2016/11/TDR_Framework_Competency_Dictionary.pdf; accessed 08 February 2024).

129. The European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) (<https://ecrin.org/>; accessed 08 February 2024).
130. National Institute for Health and Care Research's Clinical Research Network (NIHR CRN) (<https://www.nihr.ac.uk/support-and-services/support-for-delivering-research/research-delivery-network>; accessed 07 February 2024).
131. Accelerating Clinical Trials (ACT) (<https://act-aec.ca/>; accessed 08 February 2024).
132. Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH) (<https://crigh.org/>; accessed 08 February 2024).
133. The Global Health Network (TGHN) (<https://tghn.org/>; accessed 07 February 2024).
134. ARO Alliance for ASEAN and East Asia (ARISE) (<https://arise.ncgm.go.jp/en/>; accessed 08 February 2024).
135. Indian Clinical Trial And Education Network (INTENT) (<https://intent.icmr.org.in/index.html>; accessed 08 February 2024).
136. African Union-European Union Innovation Agenda. 2023 (https://research-and-innovation.ec.europa.eu/document/download/c9c4eb8e-df0f-41e7-a322-891786fef29b_en?filename=ec_rtd_au-eu-innovation-agenda-final-version.pdf; accessed 08 February 2024).
137. A. W. Chan et al., SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 158, 200-207 (2013).
138. World Health Organization. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs) (<https://www.who.int/europe/groups/national-immunization-technical-advisory-groups>; accessed 31 July 2024).
139. National Immunization Technical Advisory Group (NITAG) Maturity Assessment Tool (NMAT) (<https://www.nitag-resource.org/resources/nitag-maturity-assessment-tool-nmat>; accessed 08 February 2024).
140. The Academy of Medical Sciences. Enabling greener biomedical research (<https://acmedsci.ac.uk/file-download/61695123>; accessed 29 February 2024).
141. E. Vayena, A. Blasimme, J. Sugarman, Decentralised clinical trials: ethical opportunities and challenges. *Lancet Digit Health* 5, e390-e394 (2023).
142. Organisation panaméricaine de la Santé. Catalyser la recherche éthique dans les situations d'urgence. Orientations en matière d'éthique, enseignements tirés de la pandémie de COVID-19 et programme en cours. Washigtion, D.C. : OPS ; 2022. Disponible à l'adresse suivante : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56776>

Promotion et gouvernance de la recherche
Département Science, information et diffusion des savoirs
Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale
Le Caire (Égypte)
Email : emrgosid@who.int

