

Juin 2021

Réponse
rapide

COVID-19 : Les fondements éthiques
de l'évaluation de l'équilibre
bénéfices-risques d'un traitement
prometteur en contexte de pandémie

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques du Bureau Méthodologies et éthique de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration. Suivant l'évolution de la situation, cette réponse rapide pourrait être appelée à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-89490-2

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et les fondements éthiques l'évaluation de l'équilibre bénéfiques-risques d'un traitement prometteur en contexte de pandémie. Québec, Qc : INESSS; 2021. 33 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et les fondements éthiques l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques d'un traitement prometteur en contexte de pandémie

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une volonté de la vice-présidence scientifique et le Bureau – Méthodologies et éthique d'appuyer les équipes responsables d'évaluer les traitements prometteurs à l'INESSS. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

POSITIONS DE L'INESSS À CE JOUR

Les contextes de pandémie sont susceptibles de faire émerger une pression importante quant au développement et à l'offre de traitements prometteurs dans les milieux scientifiques et les organismes et agences réglementaires. La prise de décision à l'égard de l'accès à ces traitements nécessite néanmoins une évaluation rigoureuse et transparente de l'équilibre bénéfices-risques qui leur est associé. En se basant sur la documentation scientifique disponible et de ses incertitudes, sur les consultations menées, et tenant compte de l'adaptation de la démarche habituelle, l'INESSS estime que les considérations éthiques suivantes peuvent appuyer les équipes qui effectuent cette évaluation :

Sur le contexte

- Le contexte de la pandémie est déterminant en ce qui a trait à la nécessité de considérer différentes modalités d'accès aux traitements prometteurs, notamment en lien avec la gravité de la maladie en cause.

Sur la production de données probantes

- La conduite des essais cliniques est sujette à de nombreux défis susceptibles d'influencer l'obtention de résultats de qualité en temps opportun. C'est pourquoi tous les efforts doivent être consentis pour veiller à la mise en place et le maintien des meilleurs devis possibles.
- Un système de priorisation des essais cliniques menés pourrait contribuer à favoriser l'équité dans le développement et l'offre de traitements prometteurs pour différents

groupes dans la population, dont les groupes en situation de vulnérabilité dans le contexte pandémique.

Sur l'équilibre bénéfices-risques

- Certaines caractéristiques individuelles peuvent justifier la prise de risque plus élevé pour les patients, alors que d'autres considérations populationnelles ou organisationnelles imposent une plus grande prudence à l'égard de l'accès aux traitements.
- L'impact que peut avoir l'offre de traitement pour la maladie à la source de la pandémie sur d'autres groupes dans la population (par exemple, la création de pénuries de traitements pour d'autres utilisations usuelles dans la population), la capacité et la faisabilité organisationnelle de mettre en application des conditions d'accès aux traitements et les enjeux économiques que cet accès engendre pour les personnes ou le système de santé constituent des considérations déterminantes dans la prise de décision à cet effet.

Sur l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques

- L'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques interpelle des considérations éthiques qui peuvent bénéficier d'une appréciation globale de la valeur des traitements prometteurs en fonction des cinq dimensions mises de l'avant à l'INESSS; soit les dimensions clinique, populationnelle, socioculturelle, organisationnelle et économique.
- À la lumière des considérations identifiées, il peut être utile d'adopter une approche adaptée au risque encouru pour les personnes et la population pour effectuer l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs et formuler des recommandations à l'égard des conditions d'accès dans la population.
- La prise de décision quant à l'accès à des traitements hors des contextes de la recherche doit éviter de paralyser les programmes de santé publique déployés pour réduire les effets de la pandémie sur la population.
- La recherche clinique effectuée doit en premier lieu permettre d'éclairer l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs, par une démonstration claire des bénéfices réels des traitements et une plus grande transparence en ce qui concerne les incertitudes quant à l'innocuité desdits traitements.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

La pandémie provoquée par l'apparition du SRAS-CoV-2 en 2019 a vu se déployer une mobilisation inédite de la communauté scientifique et des efforts inégalés pour le développement de traitements ou d'interventions permettant d'en réduire ou d'en contrer les effets sur les personnes atteintes et les systèmes de santé. Ces efforts ont mené à de nombreuses publications scientifiques visant à éclairer les organismes et les agences réglementaires dans l'évaluation des traitements prometteurs. Il apparaît donc important de déterminer à quel moment et sous quelles conditions un traitement prometteur peut

être offert à la population. Aux fins de cette réponse rapide, le terme « traitement » est utilisé de façon à inclure les traitements thérapeutiques ainsi que les interventions en lien avec le diagnostic, la prise en charge et le suivi des personnes dans un contexte de pandémie.

Un consensus se dégage à savoir que l'accès aux traitements prometteurs doit se faire en tout respect des normes et principes applicables à la démonstration de leur efficacité et de leur innocuité, notamment en lien avec les pratiques cliniques harmonisées énoncées par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH)¹ et la conduite responsable en recherche [Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH) *et al.*, 2016; Fonds de recherche du Québec, 2014]. Cet accès doit également se faire en tout respect des normes et principes applicables à l'évaluation des médicaments, des technologies et des interventions en santé et services sociaux, incluant l'équité et le caractère juste et raisonnable de leur utilisation [Rodgers *et al.*, 2021]. Or, la réflexion entourant l'équilibre requis dans l'application de ces normes constitue l'une des tensions ayant émergé rapidement dans le contexte d'urgence pandémique faisant pression sur les choix sociaux à faire. Au cœur de cette situation se trouve la nécessité de réaliser une évaluation de l'équilibre entre les bienfaits pour la population (ex. diminution de la pression sur le système de santé) et les risques individuels (ex. effets indésirables) tenant compte des incertitudes liées aux données probantes en développement. En plus de tenir compte de la dimension clinique des traitements prometteurs, cet équilibre bénéfices-risques tient compte de l'ensemble des bienfaits et des risques pour la société qui émerge des dimensions populationnelle, socioculturelle, organisationnelle et économique entourant leur accès.

C'est dans ce cadre que l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) propose une réflexion sur les fondements éthiques pouvant appuyer l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques d'un traitement prometteur en contexte de pandémie. Cette réflexion a été entamée dès le début de la pandémie de COVID-19 avec la publication en avril 2020 de la réponse rapide : « COVID-19 : L'accès aux produits et interventions prometteuses dans le contexte de pandémie : pour un choix rigoureux et éclairé »²[INESSS, 2020]. L'INESSS souhaite ainsi éclairer la réalisation des travaux d'évaluation de traitements prometteurs qui reposent sur des études cliniques menées lors d'une pandémie, à brève échéance pour la COVID-19 et plus généralement en contexte de pandémie.

¹ INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2), 2016[International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH), 2016].

² https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Recherche_temps_urgence_pandemique.pdf

MÉTHODOLOGIE

Question de recherche

Quels sont les défis de l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs développés dans un contexte de pandémie et les considérations éthiques qui y sont sous-jacentes ?

Revue de littérature

Repérage des publications : Dans le cadre de cette réflexion, un repérage des publications de langue anglaise ou française depuis 2015 a été effectué le 15 février 2021 en utilisant la stratégie élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (Annexe A). La limite d'année de publications été fixée à 2015 de manière à couvrir les réflexions issues des plus récentes épidémies, incluant l'épidémie au coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient et les épidémies causées par le virus Ébola. La base de données MEDLINE a été consultée, ainsi que les moteurs de recherche Google et Google Scholar, en utilisant des mots clés parmi lesquels figurent : pandemic; epidemic; outbreak; benefit-risk evaluation ; promising; new drug; drug use; intervention; treatment; responsibility, solidarity, justice, benefit-sharing, burden-sharing, equity, fairness, minimization of risks, maximization of benefits, unmet needs, integrity, harm reduction, beneficence, ressource allocation; statistical significance; clinical significance. Les sites de Santé Canada, de la Food and Drug Administration et de l'European Medicine Agency ont été consultés en mai 2021 pour identifier les principales lignes directrices développées dans le cadre de l'évaluation des traitements prometteurs pendant la pandémie de COVID-19. Une recherche d'articles similaires à partir des études de [Califf et al., 2021] et [Ogburn, 2021] a également été réalisée dans PubMed. La stratégie de recherche a permis d'identifier et d'inclure une référence datant de 2014.

Sélection des publications : Ce repérage a permis d'identifier 995 articles dont l'analyse a été effectuée par un seul évaluateur. L'analyse des titres et résumés a permis de sélectionner 62 articles scientifiques de type revue, commentaire, éditorial, recherche qualitative et de nature éthique. Ces articles ont été sélectionnés pour leur pertinence concernant les thèmes des bénéfices et des risques associés aux traitements prometteurs dans un contexte de pandémie. Plusieurs des articles se sont avérés ne pas traiter directement de l'évaluation bénéfices-risques des traitements et ont été exclus de la revue. 34 articles ont été retenus et lus par le même évaluateur. Les articles concernant l'analyse des bénéfices et des risques d'un traitement spécifique ont alors été exclus, afin de permettre une réflexion plus générale de la question de l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques. L'extraction de données a ainsi été réalisée sur 20 articles.

Extraction des données et synthèse : L'extraction de données a été effectuée par un seul évaluateur de manière à identifier les différentes informations et positions présentes dans la littérature en ce qui concerne les défis, les limites, les enjeux et les considérations sous-jacentes à l'évaluation bénéfices-risques des traitements prometteurs.

Processus de participation

Consultations :

Deux consultations ont été menées afin de permettre d'apporter un éclairage plus précis sur l'expérience vécue quant à l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs au Québec lors de la pandémie de COVID-19. Ces consultations avaient pour objectifs de bien saisir l'influence que le contexte peut avoir sur les activités d'évaluation et informer l'INESSS sur les considérations pouvant être mises de l'avant pour évaluer l'équilibre bénéfices-risques que présentent les traitements prometteurs.

La première consultation visait à mettre en interaction la perspective des comités d'éthique de la recherche, des comités d'évaluations scientifiques, des comités de pairs qui se prononcent sur les résultats issus des nombreux projets de recherche en cours visant le développement de traitements prometteurs, ainsi que des patients et des citoyens qui sont directement concernés par les choix sociaux en cause. Les participants ont été sélectionnés en fonction de leur expertise en regard des perspectives recherchées. Les experts ont été recrutés par invitation personnelle. Les citoyens ont été recrutés à l'aide d'un appel à la participation auprès des citoyens qui siègent au sein des structures d'encadrement scientifiques de l'INESSS. Parmi les six candidatures, deux personnes ont été sélectionnées pour favoriser la diversité d'opinion sur la thématique. Finalement, un patient coordonnateur du Bureau – Méthodologies et éthique a participé à la réflexion sur la base de son intérêt pour les aspects éthiques. Il a également contribué au recrutement d'une personne ayant eu la COVID-19.

Au total, 13 personnes ont participé à un groupe de discussion le 25 février 2021, incluant des experts en éthique, des cliniciens et une pharmacienne, des chercheurs, des citoyens et des patients. Une liste des personnes ayant participé à cette consultation se situe à l'annexe B, indiquant leur fonction et leurs intérêts en lien avec le sujet de cette réflexion.

La seconde consultation a été effectuée auprès des membres du Comité des Citoyens Partenaires (CoCiPs) du Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP). Ce comité regroupe des patients-partenaires et des proches-aidants qui ont un intérêt et qui se sont positionnés sur divers sujets entourant la pandémie de COVID-19. Une professionnelle scientifique, une médecin-conseil et un patient coordonnateur du Bureau – Méthodologies et éthique ont rencontré 13 membres du CoCiPs lors d'une de leur rencontre régulière, le 2 mars 2021. Dix de ces personnes ont confirmé siéger sur au moins un comité en lien avec la COVID-19, comme un comité sur l'utilisation des technologies en santé, sur la santé mentale, sur les médicaments, ou sur l'impact de la COVID-19 sur les personnes immunosupprimées, ainsi qu'à un groupe sur les politiques de santé associé aux Fonds de recherche du Québec. Une personne a déclaré siéger à un comité mené par la compagnie Pfizer sur un sujet autre que la COVID-19.

Les deux rencontres ont été enregistrées avec le consentement des personnes présentes et un membre du Bureau Méthodologies et éthique a procédé à une prise de

notes lors de chacune des rencontres. Les notes ont été complétées à l'aide des enregistrements. Une analyse rapide des consultations a été effectuée pour mettre en évidence les principaux thèmes soulevés par les participants, ainsi que les observations et les positions pertinentes à la réflexion. Cette analyse a entre autres permis de prendre connaissance des défis et des limites de la production de données probantes et de l'évaluation bénéfices-risques des traitements prometteurs vécus lors de la pandémie de COVID-19. Elle a également permis d'identifier quelques enjeux et considérations qui peuvent être importants dans l'évaluation bénéfices-risques des traitements prometteurs.

Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la *Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS*. Parmi les personnes ayant contribué à la consultation du 25 février 2021, sept ont agi en tant que lecteurs externes de la présente réponse rapide afin de s'assurer que les perspectives rapportées reflètent bien les discussions. La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées.

Validation et assurance qualité

Une validation du contenu du document a été effectuée par les membres de l'équipe de soutien et de participation et la direction du Bureau – Méthodologie et éthique responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

État actuel des connaissances scientifiques : Défis et considérations éthiques

La présente réflexion présente tout d'abord les défis que comporte la production de données probantes en contexte de pandémie, particulièrement en ce qui a trait à la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité des traitements prometteurs. Elle précise ensuite les défis que la situation provoque pour l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques associés à ces traitements, ainsi que les quelques considérations éthiques visant à favoriser cette évaluation.

Défis de la production de données probantes en contexte de pandémie

Force est de constater que peu de traitements prometteurs ont été approuvés ou recommandés au cours des dernières pandémies [Bobrowski *et al.*, 2020]. Divers facteurs sont identifiés dans la littérature pour expliquer ce faible taux de succès. La plupart des facteurs identifiés sont liés au contexte dans lequel est menée la recherche qui vise à démontrer leur efficacité et leur innocuité en temps de pandémie. Ces facteurs entraînent des défis pour la production de données probantes et ont pour effet de rendre difficile l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements en question ; d'abord

par l'influence que le contexte exerce sur les devis méthodologiques des essais cliniques, et ensuite par les limites que cela peut engendrer sur la qualité des données probantes qui en sont issues.

L'influence du contexte sur les devis méthodologiques

Les facteurs soulevés dans la littérature qui peuvent influencer les devis méthodologiques incluent la rapidité avec laquelle les études sont menées, les contraintes de temps et de recrutement de participants et le manque d'organisation et de coordination pour lancer rapidement les projets de recherche [Bahans *et al.*, 2021; Alexander *et al.*, 2020; Dean *et al.*, 2020].

Le désir de la communauté scientifique d'offrir rapidement des traitements efficaces à la population est motivé par le sentiment d'urgence qui émerge du contexte pandémique. Cela peut également s'expliquer par la durée généralement courte bien qu'intense des pandémies. Dans ce contexte, les essais sont souvent effectués avec rapidité ce qui peut mener les équipes de recherche à proposer des modifications méthodologiques qui s'éloignent des pratiques usuelles en recherche clinique [Alexander *et al.*, 2020]. Plusieurs essais se font notamment en absence de groupe contrôle et peuvent inclure l'administration de traitements concomitants, ce qui est susceptible de ne permettre qu'une estimation sous-optimale de leur efficacité ou de leur innocuité [Daou *et al.*, 2021; Alexander *et al.*, 2020]. De plus, il est difficile de mener des essais à long terme durant une pandémie ce qui force les équipes à développer des devis qui tiennent compte des contraintes de temps qui s'imposent.

Le contexte d'urgence peut aussi influencer la taille des cohortes auprès desquelles les essais sont menés. D'une part, le nombre de personnes pouvant participer aux essais cliniques varie en fonction de l'évolution de la pandémie dont la fin peut provoquer l'arrêt avant que des résultats clairs concernant l'efficacité ou l'innocuité des traitements ne soient obtenus [Mooney *et al.*, 2018]. D'autre part, ce contexte rend difficile le recrutement de participants, faisant en sorte que nombre d'études sont effectuées auprès de trop petites cohortes afin de produire des résultats significatifs et représentatifs de la réalité clinique [Bahans *et al.*, 2021].

Perspectives des experts

Parmi les défis liés au recrutement de participants vécus pendant la pandémie de COVID-19, les experts consultés ont identifié les risques de sur sollicitation des personnes positives à la COVID-19, ainsi que l'exclusivité que certains établissements se sont imposée en regard de projets de recherche précis. Ces défis ont permis de mettre en évidence la nécessité de centraliser le recrutement des participants et de mieux coordonner leur répartition dans les divers essais en cours, du moins au niveau organisationnel.

La sur sollicitation des participants et la centralisation de la coordination au niveau national et international des projets de recherche menés en contexte de pandémie sont également identifiés dans la littérature comme des enjeux majeurs pouvant influencer la qualité des devis méthodologiques des essais cliniques. Face à ces enjeux, Meyer et coll

proposent qu'un système de priorisation des projets de recherche soit établi afin d'identifier les projets de plus grande qualité, c'est-à-dire les projets qui permettent une certaine complémentarité en termes de populations cibles et de types d'intervention [Meyer *et al.*, 2021]. La mise en place d'un tel système de priorisation pourrait contribuer à favoriser l'équité dans le développement et l'offre de traitements prometteurs pour des groupes de la population en situation de vulnérabilité dans le contexte pandémique [Papadimos *et al.*, 2018].

Les défis liés à l'évolution de la pandémie, au recrutement de participants et à la coordination des projets de recherche peuvent avoir pour effet d'entraîner des modifications aux devis méthodologiques des essais cliniques et de diminuer le bassin de participants disponibles pour la recherche, faisant en sorte qu'il soit difficile d'obtenir des résultats suffisamment clairs en temps opportun. Comme piste de solution, Dean et coll propose d'avoir recours à des protocoles centralisés (« core protocols ») visant à étudier l'utilisation de plusieurs traitements pour une même maladie ou l'utilisation d'un traitement pour plusieurs maladies de façon simultanée afin d'augmenter les chances d'obtenir des données probantes claires [Dean *et al.*, 2020]. Des initiatives d'essais adaptatifs comme la plateforme REMAP CAP et les essais RECOVERY ou SOLIDARITY en sont d'excellents exemples. La plateforme REMAP CAP est une initiative internationale lancée en 2019 qui inclut plusieurs sites en Europe, en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Canada dont le but est de déterminer l'efficacité de diverses interventions dans la réduction de la mortalité de patients atteints par une pneumonie sévère acquise dans la communauté [Angus *et al.*, 2020]. Alors que les essais RECOVERY, une initiative de la Grande-Bretagne, et SOLIDARITY, une initiative chapeauté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ont été lancés lors de la pandémie de COVID-19³. Ces initiatives ont notamment permis une certaine coordination dans le recrutement, la randomisation et la priorisation des essais menés.

Les limites à la qualité des données probantes

Les plus grands défis que rencontrent les essais menés en contexte de pandémie semblent néanmoins être liés à la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité des traitements [Califf *et al.*, 2021]. Bien que plusieurs publications aient suggéré des bénéfices potentiels contre la COVID-19 pour certains des traitements à l'essai, il a été difficile jusqu'à maintenant de clairement se prononcer sur leur réelle efficacité en se fiant aux essais cliniques effectués auprès de plus grandes cohortes [Junqueira et Rowe, 2020]. Cette situation est loin d'être propre à la pandémie de COVID-19, s'étant également confirmée lors des dernières épidémies d'Ébola, de Zika, ou du syndrome respiratoire aigu sévère [Bobrowski *et al.*, 2020].

³ World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments ; accédé le 26 mai 2021 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-COVID-19-treatments>) [World Health Organization, 2020]

En plus des difficultés vécues pour démontrer l'efficacité des traitements prometteurs, il s'est avéré que plusieurs des traitements sous essais s'accompagnent d'effets indésirables suffisamment importants pour remettre en question leur innocuité [Daou *et al.*, 2021]. Les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité des traitements ont notamment pu faire en sorte que des agences réglementaires recommandent de ne pas les utiliser en dehors d'un essai clinique, comme l'a fait l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Or, il peut être compliqué pour les équipes de recherche de distinguer les effets indésirables qui résultent de l'évolution de la maladie chez les patients de ceux qui sont induits par les traitements [Cornelius *et al.*, 2020; Kalil, 2020]. Dans le contexte de la COVID-19, la trajectoire de soins, la présence de comorbidités et l'avancement de la maladie semblent tous déterminants en ce qui concerne la survie ou le décès des patients [Kalil, 2020]. De plus, les données sur l'innocuité des traitements prometteurs à l'essai sont parfois absentes des publications ou des registres limitant leur diffusion au sein de la communauté scientifique [Rodgers *et al.*, 2021]. À cet égard, Bhatt recommande que les comités d'éthique de la recherche procèdent à une évaluation en continu de l'équilibre bénéfices-risques des différents essais cliniques en cours [Bhatt, 2020].

Lorsque les défis liés à la démonstration claire de l'efficacité et à l'identification des effets indésirables attribuables aux traitements sont couplés les uns aux autres, ils peuvent influencer la qualité des données probantes qui sont issues des essais cliniques. Il devient alors très complexe d'évaluer l'équilibre entre les bénéfices et les risques associés aux différents traitements, notamment pour déterminer l'impact que peut avoir leur introduction dans le contexte de la pratique clinique [Ogburn, 2021].

Perspectives des experts

Les experts consultés ont aussi souligné le bénéfice qu'il peut y avoir d'obtenir une approbation éthique parapluie, c'est-à-dire permettant d'autoriser la conduite de plusieurs essais cliniques visant le traitement de diverses maladies qui ont des effets similaires chez les patients, comme des maladies respiratoires, de manière à pouvoir lancer plus rapidement des essais cliniques au moment de l'émergence d'une pandémie.

À cet effet, Dean *et coll* suggèrent que malgré l'arrêt d'une pandémie, il n'est pas souhaitable de fermer les projets de recherche, mais plutôt de les garder actifs afin de pouvoir rapidement repartir les projets lors de la résurgence d'une épidémie mettant en cause le même agent infectieux. Pour ce faire, ils notent l'importance que la recherche fasse l'objet d'un suivi et de recommandations par un comité de surveillance des données indépendant [Dean *et al.*, 2020]. Großhening et Koch soulignent que l'arrêt prématuré des essais cliniques est susceptible de rendre leur évaluation par les organismes et agences responsables plus ardue [Großhennig et Koch, 2020]. Tout comme Dean *et coll*, ces auteurs notent l'importance qu'il y a de se fier aux recommandations d'un comité de surveillance des données qui soit indépendant afin de favoriser la prise de décision éclairée quant à l'arrêt des projets. La nécessaire indépendance des comités de surveillance est également mentionnée dans l'Énoncé de

politique des trois conseils (ÉPTC2). Si on se fie à la notion d'indépendance telle que décrite pour les comités d'éthique de la recherche responsable d'évaluer les projets, un comité indépendant n'aura normalement aucun intérêt particulier pour la recherche en cours, le fabricant, l'équipe de recherche ou l'établissement où se déroule la recherche, ce qui permet d'éviter les situations de conflit d'intérêts réels, potentiels ou apparents [Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH) *et al.*, 2018].

Les défis de l'évaluation des traitements prometteurs

Face au contexte d'urgence qui accompagne les pandémies, les agences réglementaires proposent des mécanismes d'évaluation et d'autorisation des traitements prometteurs qui visent à en assurer un accès plus rapide pour la population. Certains de ces mécanismes ont été décrits dans la réponse rapide de l'INESSS publiée en avril 2020, « COVID-19 : L'accès aux produits et interventions prometteuses dans le contexte de pandémie : pour un choix rigoureux et éclairé ». Plusieurs agences réglementaires ont mis en application de tels mécanismes dans le cadre de la pandémie de COVID-19 ou ont élaboré des lignes directrices spécifiques à l'évaluation des traitements prometteurs pour la COVID-19. Par exemple dès le mois d'avril 2020, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis annonçait son programme d'urgence pour accélérer l'évaluation des traitements prometteurs contre le coronavirus (CTAP). La FDA précise qu'elle utilise tous les moyens disponibles pour procéder aux évaluations et prévoit l'évaluation en continu des données relatives aux traitements au fil de la diffusion des résultats issus des essais cliniques en cours. En date du 30 avril 2021, environ 450 essais cliniques ont fait l'objet d'une évaluation à travers ce programme, entraînant l'autorisation d'accès à neuf traitements via le programme d'utilisation d'urgence et l'approbation pour l'utilisation d'un traitement pour la COVID-19⁴.

L'European Medicines Agency (EMA) a adopté des initiatives similaires à celles décrites par la FDA pour le soutien au développement et les procédures d'évaluation des traitements prometteurs pour la COVID-19⁵. Ces initiatives découlent d'un plan visant la gestion des dangers émergents pour la santé dont s'est dotée l'agence en 2018⁶. De son côté, Santé Canada a adopté le 16 septembre 2020 des arrêtés d'urgence spécifiquement pour les médicaments et vaccins contre la COVID-19⁷ et concernant

⁴ <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-COVID-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap#patientsconsumers> [Food and Drug Administration, 2020]

⁵ EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines, 25 mars 2021 ; accédé le 19 mai 2021 [European Medicines Agency, 2021] (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-COVID-19-treatments-vaccines_en.pdf)

⁶ EMA plan for emerging health threats, 10 décembre 2018 ; accédé le 19 mai 2021 [European Medicines Agency, 2018] (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf)

⁷ Processus d'arrêté d'urgence visant les médicaments et vaccins contre la COVID-19 ; accédé le 26 mai 2021 [Santé Canada, 2020a] (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/COVID19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/autorisations.html#a3>)

l'importation, la vente et la publicité de drogues contre la COVID-19⁸. Santé Canada a également adopté un arrêté d'urgence sur les essais cliniques d'instruments médicaux et de drogues en lien avec la COVID-19, le 3 mai 2021⁹. L'ensemble de ces arrêtés vise à accélérer l'autorisation de médicaments, de vaccins ou d'instruments médicaux pour le traitement de la COVID-19 au Canada. Les agences réglementaires contribuent ainsi à la diffusion des données sur l'efficacité et l'innocuité des traitements qui leur sont transmises dans le cadre de processus d'évaluation continus des traitements prometteurs qu'elles effectuent.

L'application de ces divers mécanismes et lignes directrices nécessite néanmoins une évaluation de l'efficacité et l'innocuité des traitements prometteurs qui est sujette aux défis identifiés quant à la production de données probantes en contexte de pandémie, notamment en ce qui a trait à l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques. De plus, la nature des résultats mesurés, la pertinence des cohortes sélectionnées en lien avec la visée des traitements ainsi que le choix des analyses effectuées peuvent contribuer à rendre cette évaluation difficile.

Défis de l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques

L'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques constitue néanmoins une étape incontournable dans la prise de décision en ce qui a trait à l'accès aux traitements prometteurs pour la population [Penman *et al.*, 2020]. Cette évaluation se distingue de l'évaluation qui est effectuée par les comités d'éthique de la recherche au moment d'approuver la conduite des projets. En effet, les considérations diffèrent lorsque vient le temps de passer de l'évaluation des bénéfices escomptés et des risques pouvant survenir pour les participants dans le contexte contrôlé de la recherche à celui de l'évaluation des bénéfices raisonnablement attendus et des risques réellement encourus dans un contexte populationnel. Les personnes responsables d'en faire l'évaluation doivent ainsi naviguer à travers les incertitudes qui découlent des données probantes disponibles à la suite des essais cliniques menés dans l'urgence de la pandémie.

Conjuguer les considérations quant à l'équilibre bénéfices-risques acceptable pour la population, en général, et pour les individus selon leur situation particulière peut s'avérer excessivement complexe en contexte d'urgence sanitaire, particulièrement si les bénéfices ou les risques individuels semblent minimes alors que les bénéfices ou les risques pour la santé publique semblent importants ou vice-versa [Papadimos *et al.*, 2018]. L'attention médiatique qui accompagne parfois l'évaluation des traitements et la

⁸ L'Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19 ; accédé le 26 mai 2021 [Santé Canada, 2020b] (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/COVID19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/mise-a-jour-exigences-autorisations-drogues-avis.html>)

⁹ L'arrêté d'urgence no 2 sur les essais cliniques d'instruments médicaux et de drogues en lien avec la COVID-19 ; accédé le 26 mai 2021 [Santé Canada, 2021] (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/COVID19-industrie/arrete-urgence-no-2-cliniques-instruments-medicaux-drogues.html>)

culture du milieu de la recherche, laquelle favorise la production scientifique en silo, sont autant de facteurs pouvant influencer la perception individuelle et sociale à l'égard du résultat des évaluations quant à l'accès aux traitements prometteurs [Bahans *et al.*, 2021]. Ces facteurs sont tous susceptibles de rendre l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques difficile pour les équipes responsables.

Perspectives des experts

Les experts consultés ont confirmé que des pressions ont pu être ressenties lors de l'évaluation de certains traitements prometteurs, particulièrement concernant l'impact potentiel sur l'évolution de la pandémie de COVID-19.

Bellera et coll soulignent que la démonstration préalable d'innocuité d'un traitement dont on évalue la réaffectation pour une nouvelle utilisation ne peut laisser présumer d'un équilibre bénéfices-risques acceptable pour les populations cibles [Bellera *et al.*, 2020]. De plus, la démonstration d'innocuité des traitements peut changer en fonction des nouveaux résultats. Les personnes qui procèdent à l'évaluation des traitements prometteurs peuvent ainsi faire face à d'importantes incertitudes quant à l'équilibre bénéfices-risques associés à un traitement.

Perspectives des experts et des patients

Lors des consultations menées, des experts ont dit préférer s'abstenir d'accorder un accès à un traitement pour lequel des incertitudes subsistent. De façon similaire, certains patients se sentant plus vulnérables face aux effets néfastes que peuvent entraîner des traitements pour lesquels des incertitudes demeurent ont mentionné préférer appliquer le principe de précaution dans leur prise de décision personnelle pour éviter de s'exposer à des risques. Ces positions ont néanmoins été mitigées par d'autres participants aux consultations, comme la discussion qui suit en fait la démonstration.

Les consultations effectuées ont permis de mettre en lumière l'importance du partage des responsabilités dans la prise de décision inhérente à l'accès aux traitements prometteurs. En effet, les incertitudes qui émergent des données quant à l'efficacité et l'innocuité des traitements entrent en tension avec les besoins de santé des patients, mais également avec les besoins de la population générale dans ce contexte. Les considérations propres à la responsabilité portée par les différents acteurs à cet effet apparaissent ainsi comme des éléments clés dans la réflexion sur l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques de ces traitements, notamment en ce qui a trait à la responsabilité individuelle et la responsabilité populationnelle qui en découlent.

La responsabilité individuelle

L'évaluation de ce qui constitue un équilibre bénéfices-risques acceptable varie d'un individu à l'autre et selon le contexte dans lequel la personne se trouve (par ex. en fonction du cycle de vie, la présence de comorbidité, la prédisposition aux risques, etc.) [Penman *et al.*, 2020]. C'est pourquoi Papadimos et coll arguent que cette évaluation est

empreinte de valeur (value-laden) et qu'au plan individuel elle devrait respecter les valeurs et les priorités des patients [Papadimos *et al.*, 2018].

À cet effet, Li et coll ont sondé des patients de la COVID-19 quant à leur préférence sur le fait d'obtenir les soins standards, participer à un essai clinique randomisé ou avoir accès immédiatement à un traitement prometteur [Li *et al.*, 2020]. Leurs résultats démontrent que la majorité des personnes sondées ayant une forme légère ou modérée de la COVID-19 préfère participer à un essai randomisé sur un traitement prometteur, alors que celles présentant une forme sévère de la maladie préfèrent avoir accès directement au traitement prometteur.

Perspectives des patients, des citoyens et des experts

Les patients consultés dans le cadre de cette réflexion ont également exprimé que la forme de la maladie peut influencer leur désir d'avoir accès à un traitement prometteur plus ou moins rapidement. Ces patients ont majoritairement confirmé leur appui à prioriser la production de connaissances sur les traitements prometteurs par l'entremise de la recherche. Toutefois, ils ont confirmé que pour certaines personnes présentant une forme sévère ou très sévère de la maladie, il puisse être préférable d'avoir accès auxdits traitements sans participer à un projet de recherche, même en l'absence d'une démonstration claire d'un équilibre bénéfices-risques le justifiant. De façon similaire, ces patients considèrent que les personnes présentant un profil de risque élevé de développer des complications sévères de la maladie devraient pouvoir avoir accès directement aux traitements prometteurs. Cela ne serait pas nécessairement le cas pour les personnes démontrant peu ou pas de symptômes de la maladie.

Lors des deux consultations, les patients et les citoyens se sont fortement positionnés en faveur d'une responsabilité individuelle à l'égard de l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs. Selon eux, cette responsabilité s'exprime sous la forme de décision partagée entre les cliniciens et les patients et par le consentement libre et éclairé de ces derniers. En ce sens, ils estiment primordial de respecter le choix des patients concernant le fait de recevoir ou non un traitement prometteur, tout en s'assurant que leur soit fourni l'ensemble des informations qui permettent de comprendre les incertitudes quant aux bénéfices et aux risques que cela peut comporter pour leur personne.

Les experts consultés ont exprimé leur accord envers le respect du choix individuel des patients pour les traitements dont l'offre a reçu l'aval des organismes ou agences réglementaires.

Il est à noter que les patients et citoyens ont confirmé que la prise de position en faveur d'un traitement par des organismes ou agences responsables de les évaluer peut augmenter la confiance à l'égard desdits traitements. Ces personnes étaient néanmoins d'avis que cette prise de position ne les empêcherait pas de prendre une décision libre et éclairée à ce sujet.

La responsabilité populationnelle

Se pose alors la question de la responsabilité dans le cadre de l'évaluation bénéfices-risques des traitements prometteurs pour la population plus généralement. L'émergence d'une pandémie a pour effet d'entraîner un sentiment d'urgence pour le développement de traitements prometteurs, notamment pour sauver le plus de vie et diminuer la pression sur les systèmes de santé. Dans l'urgence de la pandémie de COVID-19, plusieurs des traitements à l'essai ont d'ailleurs été des traitements déjà approuvés pour d'autres troubles ou maladies. L'avantage pressenti d'effectuer des essais à partir de traitements préexistants est que leur innocuité a déjà été démontrée dans un contexte de recherche clinique. Cependant, il demeure important d'évaluer l'ensemble des paramètres entourant l'innocuité des traitements dans le contexte spécifique de la pandémie en cours, incluant les réactions spécifiques à l'agent infectieux et les interactions avec tout autre traitement concomitant [Penman *et al.*, 2020]. De plus, Penman et coll soulignent combien il est essentiel d'effectuer l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques de tout traitement avant de considérer leur utilisation pour la COVID-19, particulièrement lorsqu'il s'agit de traitement visant à prévenir les infections.

Dans le contexte de manque de données probantes issues d'essais cliniques randomisés pour éclairer la prise de décision concernant les traitements prometteurs, les organismes et agences réglementaires ont dû parfois se fier à d'autres types de données pour émettre des recommandations quant aux pratiques cliniques à mettre de l'avant [Ogburn, 2021]. Selon Ogburn, cette situation a pu mener à des prises de décision opaques sujettes à être influencées par la pression politique et médiatique qui entoure la pandémie. La nécessité d'une plus grande transparence dans le processus de diffusion des bénéfices et des risques associés aux décisions prises pour réduire l'impact de la pandémie sur la population a d'ailleurs été soulevée lors de nos consultations. Pour être responsable, cette transparence ne devrait pas être sujette à la pression médiatique ou politique.

En effet, certains fabricants et certaines équipes de recherche effectuant de la recherche sur des traitements déjà approuvés pour d'autres troubles ou maladies ont utilisé l'espace médiatique ou des espaces réservés à la prépublication scientifique pour faire valoir les bénéfices potentiels et les faibles risques escomptés des traitements sur lesquels ils dirigent leurs efforts. Bien que permettant un partage plus rapide des résultats de recherche, la diffusion de ces informations a parfois été prématurée ce qui a pu influencer la perception de la population à l'égard de l'équilibre bénéfices-risques que les traitements présentent et accroître la pression pour les équipes responsables d'en faire l'évaluation [Daou *et al.*, 2021].

À ce sujet, le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) rappelle que pour être considérée comme éthique la recherche doit avoir une valeur sociale, c'est-à-dire qu'elle doit démontrer la pertinence et la fiabilité des informations qu'elle peut produire [Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) 2016]. La production d'informations à partir de projets qui ont une valeur sociale est considérée une étape importante pour éclairer la prise de décision en ce qui a trait à l'accès aux traitements en contexte d'urgence. Or, la diffusion prématurée d'informations

concernant les traitements prometteurs influence la perception publique à l'égard de leur pertinence et leur fiabilité, ce qui rend difficile la prise de décision éclairée. Le CIOMS souligne également les risques inhérents aux conflits entre les intérêts des fabricants ou des équipes de recherche et les intérêts des communautés que peuvent comporter les décisions à l'égard de l'accès aux traitements, notamment pour veiller à une distribution juste et équitable des ressources limitées en santé.

L'influence que peut avoir la diffusion prématurée d'informations et les risques de conflits d'intérêts pouvant émerger de la recherche semblent des éléments à considérer pour veiller à la prise de décision responsable à l'égard de la population.

Perspective des experts

Les experts consultés ont notamment mentionné qu'en absence de réponse quant à l'efficacité et l'innocuité d'un traitement il est préférable de poursuivre la recherche sur celui-ci. Par ailleurs, ils notent que la question pourrait se poser différemment si la recherche n'est pas disponible pour la population. La décision de limiter l'accès aux traitements prometteurs pour la recherche jusqu'à l'obtention de données probantes claires devrait ainsi reposer sur la possibilité l'accès à cette recherche.

Le fait que plusieurs des traitements prometteurs à l'essai soient déjà approuvés et utilisés pour traiter d'autres troubles ou maladies a également entraîné des effets pervers sur la distribution des traitements en cause. Cette situation a notamment fait émerger des risques de pénurie ou de limitations d'accès pour certains des traitements utilisés pour d'autres troubles ou maladies [Ogburn, 2021; Alexander *et al.*, 2020; Papadimos *et al.*, 2018]. Il apparaît donc que l'utilisation desdits traitements peut avoir des conséquences sur d'autres personnes dans la population et engendre ainsi un risque populationnel imprévu dont il faut tenir compte dans le contexte.

Perspective des experts

Selon les experts consultés, la gestion de l'offre des traitements prometteurs une fois leur approbation obtenue nécessite la mise en place d'un mécanisme de priorisation et de coordination afin d'en réduire les impacts sur différentes populations. De plus, l'approbation de nouveaux traitements ou de traitements prometteurs existants requiert l'assurance d'une capacité suffisante du système d'approvisionnement pour produire les traitements dont l'utilisation sera recommandée dans le contexte de la pandémie.

En absence d'une telle assurance, cela requiert la mise en place d'un exercice transparent de priorisation d'accès et des propositions d'alternatives aux traitements concernés.

Considérations éthiques pour favoriser l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques

La littérature scientifique et les consultations menées dans le cadre de notre réflexion ont permis d'identifier quelques considérations dont il peut être utile de tenir compte lors de

l'évaluation des traitements prometteurs. Bien que l'équilibre bénéfices-risques soit fréquemment associé aux aspects cliniques des traitements, il est rapidement apparu que les considérations identifiées dans le cadre de cette réflexion concernent différentes dimensions de l'évaluation et requièrent une appréciation globale de leur valeur. Les considérations sont présentées ci-dessous de façon à explorer les dimensions qui permettent d'effectuer une appréciation globale de la valeur à l'INESSS, soit les dimensions clinique, populationnelle, socioculturelle, organisationnelle et économique.

Considérations cliniques

Une des premières considérations soulevées lors des consultations menées est l'influence que peut avoir la gravité de la maladie sur l'urgence liée à la pandémie. Il a été suggéré qu'un pourcentage élevé de mortalité au sein de la population infectée (par ex., comme dans le cas d'Ébola) couplé à une propagation fulgurante de la maladie peut favoriser la perception que l'urgence du contexte permette de justifier une tolérance plus grande à des risques ou des incertitudes en ce qui a trait à un traitement prometteur.

De plus, la gravité clinique de la maladie peut varier en fonction du profil des individus. Les caractéristiques qui définissent ces profils incluent notamment la forme de la maladie (légère, modérée ou sévère), l'état de santé de la personne (présence de comorbidité, avancement de la maladie, prédisposition aux complications), la trajectoire de soins (pré hospitalisation, hospitalisation, recours à une ventilation mécanique) et la visée du traitement prometteur (diminution des symptômes, des hospitalisations, du recours à la ventilation mécanique ou de la mortalité). En ce sens, Penman et coll ont proposé qu'il peut être acceptable d'exposer des patients en phase tardive d'une maladie sévère, alors qu'il ne serait pas du tout acceptable d'exposer des patients présentant une forme légère ou modérée de la maladie au même traitement [Penman *et al.*, 2020]. L'équilibre bénéfices-risques quant à l'accès aux traitements prometteurs pourrait ainsi varier en fonction du profil des patients.

Perspective des experts, des patients et des citoyens

Néanmoins, les experts consultés ont rappelé que pour considérer l'accès à un traitement comme acceptable, ce traitement ne peut engendrer des risques supérieurs aux risques que présente la maladie pour les personnes.

Les patients et les citoyens consultés ont témoigné de l'importance de prendre en considération la volonté individuelle d'accepter une certaine prise de risque en lien avec les traitements que les personnes peuvent nécessiter en contexte d'urgence. Cette position met en évidence le dilemme qui peut émerger entre les considérations populationnelles en contexte d'urgence sanitaire et les considérations individuelles en contexte de soins d'urgence lorsque frappe une pandémie. Les différences identifiées aux profils cliniques que peuvent présenter les personnes sont susceptibles d'influencer la perception de l'équilibre bénéfices-risques en ce qui concerne le recours à un traitement prometteur qui présente des incertitudes quant à son efficacité ou son innocuité.

Les patients et les citoyens consultés ont ainsi confirmé que certaines des caractéristiques identifiées justifient que la responsabilité décisionnelle à l'égard de la prise d'un traitement prometteur devrait être portée par les personnes (responsabilité individuelle). Ces caractéristiques incluent particulièrement d'être en présence de la forme sévère de la maladie, d'une hospitalisation et potentiellement nécessiter le recours à une ventilation mécanique, de comorbidités ou de prédispositions aux complications sévères et d'un traitement qui vise à réduire le recours à la ventilation mécanique ou la mortalité.

Selon les personnes consultées, d'autres caractéristiques font reposer la décision quant à l'accès aux traitements prometteurs davantage sur une responsabilité au niveau populationnel ou organisationnel; comme être en présence de la forme légère ou modérée de la maladie, de ne pas être hospitalisé, de ne pas présenter de facteurs de risques aux complications de la maladie et de concerner un traitement qui vise à éviter les hospitalisations ou diminuer les symptômes qui précède une hospitalisation. À ces caractéristiques s'ajoutent le contexte social et l'urgence populationnelle qui caractérise la pandémie. Il apparaît donc que la responsabilité à l'égard de ces questions pourrait résider à différents niveaux selon les priorités individuelles ou populationnelles. Il demeure selon les personnes concernées que la responsabilité de la gestion de la pandémie incombe principalement aux différentes instances décisionnelles, comme les établissements, le ministère la Santé et des Services sociaux ou les organismes et agences réglementaires.

Considérations populationnelles

Une considération importante est la nécessité qu'il y a de réduire la pression causée par la pandémie sur la population et le système de santé. Or, il apparaît que la réglementation quant à l'accès aux traitements prometteurs peut avoir des effets néfastes pour certains groupes dans la population ou le système de santé. Les risques de pénuries de certains traitements prometteurs pour la COVID-19 ont démontré la pression pouvant émerger à cet égard dans le contexte de pandémie, notamment pour le traitement de maladies chroniques ou de situations de soins aigües. En réponse à ces risques, Santé Canada a rapidement adopté un arrêté d'urgence sur les pénuries de drogues visant la protection de l'approvisionnement en drogues dès le 27 novembre 2020¹⁰. Cet arrêté d'urgence avait pour but notamment de répondre à la règle finale sur l'importation des médicaments d'ordonnance (Importation of Prescription Drugs) adoptée par le Department of Health and Human Services des États-Unis en septembre 2020, visant à faciliter l'importation de traitements en provenance du Canada.

¹⁰ L'Arrêté d'urgence sur les pénuries de drogues (protection de l'approvisionnement en drogues) ; accédé le 26 mai 2021 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/importation-exportation/arrete-urgence-penuries-drogues-protection-approvisionnement/lignes-directrices.html>)

Edwards souligne aussi qu'une réglementation trop restrictive concernant l'utilisation de traitements déjà approuvés et disponibles pour d'autres troubles ou maladies peut faire en sorte que ces traitements soient donnés ou prescrits sans qu'il y ait surveillance de leur efficacité et leur innocuité [Edwards, 2014]. Ce phénomène a d'autant plus de chance de se produire lorsqu'il s'agit de traitements disponibles en vente libre et peut contribuer de manière importante à engendrer une pénurie desdits traitements [Alexander *et al.*, 2020; Edwards, 2014].

Perspective des experts, des patients et des citoyens

À ce sujet, les personnes consultées ont mentionné que le fait de prescrire ou de donner accès aux traitements prometteurs qui sont utilisés pour traiter d'autres troubles ou maladies nécessite un jugement de valeur quant à l'impact que cela peut avoir au niveau de la population.

En effet, les pénuries de traitements que cela peut engendrer dans la population soulèvent des enjeux de justice et d'équité quant à la distribution des ressources en santé [Alexander *et al.*, 2020].

Considérations socioculturelles

Les traitements considérés doivent démontrer une valeur ajoutée réelle pour justifier de proposer leur utilisation. Alexander et coll soulignent ainsi que ces traitements n'échappent pas à la nécessaire démonstration de leur efficacité et de leur innocuité par des données probantes issues d'essais cliniques rigoureux validés par un processus d'évaluation par les pairs tout aussi rigoureux [Alexander *et al.*, 2020]. Selon ces auteurs, il s'agit d'une condition essentielle pour permettre la prise de décision éclairée et les circonstances de l'urgence pandémique ne peuvent transformer les données erronées en résultats robustes.

Perspective des experts

Pour leur part, les experts consultés ont confirmé la nécessité d'avoir une démonstration de l'efficacité et de l'innocuité qui met en évidence les incertitudes associées aux traitements afin de permettre la prise de décision éclairée à leur sujet, tant d'un point de vue populationnel qu'individuel.

Cependant, selon la littérature et les personnes consultées l'application du principe de précaution dans la prise de décision à l'égard de l'accès aux traitements prometteurs peut aussi comporter des risques pour la population. Il a été noté lors des deux consultations que l'application de ce principe peut être paralysante pour le développement de traitements prometteurs.

Perspective des experts, des patients et des citoyens

Les personnes consultées ont suggéré que bien que son application soit justifiée selon le contexte, il pourrait être utile de faire preuve d'agilité en demeurant ouvert à la révision des décisions prises afin de permettre une évaluation continue des bénéfices des traitements pour la santé publique. Cette évaluation continue peut

nécessiter la collecte et l'évaluation de données en contexte réel de soins, du moins pour la collecte de données observationnelles pouvant appuyer l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques en contexte de soins. Dans ce cas, un expert consulté a ajouté que la prise de décision doit demeurer un choix partagé entre les cliniciens et les patients pour éviter de paralyser les programmes de santé publique.

Considérations organisationnelles

Il apparaît crucial de se questionner sur la capacité des instances décisionnelles et du système de la santé de composer avec ces différents paliers de priorités dans un contexte d'urgence pandémique. En effet, les recommandations émises en ce qui a trait à l'accès aux traitements prometteurs devraient tenir compte de la faisabilité et de la capacité des acteurs et des organisations du système de santé de les mettre en œuvre. En ce sens, la prise de décision devrait viser la simplicité des processus permettant la mise en application des recommandations dans un contexte où les établissements de santé sont parfois surchargés par les effets de la pandémie.

Perspective des experts, des patients et des citoyens

Par ailleurs, les personnes consultées ont suggéré que le contexte inusité des pandémies justifie de prendre en considération le caractère exceptionnel de la situation lors de l'évaluation et de la prise de décision en ce qui concerne l'accès aux traitements prometteurs pour la population et les individus, selon le contexte dans lequel ils se trouvent.

Considérations économiques

Les pandémies peuvent avoir des impacts importants sur la santé de la population, l'économie et le contexte social. La pandémie de COVID-19 en est un exemple criant qui a démontré l'étendue des décisions politiques, sociales et économiques qui s'avèrent nécessaires dans le contexte. L'urgence que cette situation soulève est susceptible d'accroître la pression à l'égard des évaluations et de l'accès aux traitements qui paraissent prometteurs. Toutefois, la littérature scientifique note le désavantage qui peut découler du fait d'investir dans la recherche ou le déploiement de traitements pour lesquels il est impossible de démontrer l'efficacité et l'innocuité de façon claire [Bahans *et al.*, 2021; Meyer *et al.*, 2021]. Il peut également s'avérer peu efficient d'investir dans des traitements onéreux qui ne démontrent pas de bénéfices en ce qui concerne le nombre d'hospitalisations, la durée aux soins intensifs ou la mortalité des patients.

Perspective des experts

À cet effet, les experts consultés ont rappelé qu'il arrive que les traitements puissent avoir des bénéfices limités pour les patients, ne diminuant que brièvement la durée d'hospitalisation, ou même s'avérer toxiques. Il n'est alors pas évident que le coût qu'engage la prise de certains traitements soit justifié par l'ampleur des bénéfices.

Cependant, McCaw et coll soulignent que la diminution de la durée des hospitalisations ne constitue pas un indicateur des bénéfices réels que peuvent apporter les traitements prometteurs, pouvant mener à une sous-évaluation ou une surestimation de la survie hors hôpital [McCaw *et al.*, 2020]. Cette prise de décision nécessite donc une évaluation des enjeux économiques que le portrait global de la situation entraîne. Parmi les enjeux économiques que comportent les contextes de pandémie, le partage du fardeau budgétaire entre les paliers gouvernementaux (national, provincial, municipal) et entre les diverses parties prenantes semble particulièrement important à aborder.

La mise en application des considérations éthiques

Pour favoriser l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs, il peut être utile de s'inspirer de modèles existants quant à la prise de décision à l'égard de l'accès à des soins ou des traitements dans un contexte d'incertitudes, de ressources limitées ou de situations rares. Le Centre universitaire de santé de l'Université McGill a notamment développé un modèle qui propose d'intégrer les considérations casuistiques, c'est-à-dire ancrée dans une conceptualisation de cas ou de contexte précis, dans un processus décisionnel organisationnel qui vise la prise de décision juste et raisonnable en se basant sur des préoccupations de justice distributive [Bereza, 2021 (communication personnelle)]. Un tel modèle peut permettre d'évaluer l'équilibre bénéfices-risques en tenant compte des caractéristiques du profil des personnes identifiées précédemment, mais également du contexte populationnel et des impacts possibles de cet accès, des priorités qui se dégagent à l'égard des traitements, de la capacité organisationnelle à gérer les conditions d'accès et les enjeux économiques qui y sont associés.

Il serait ainsi possible de décrire l'équilibre bénéfices-risques comme une variable qui dépend de la combinaison des considérations identifiées. Quatre profils principaux peuvent être dégagés pour appuyer l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques en lien avec ces considérations. Il est à noter que ces profils ne visent pas à décrire toutes les combinaisons possibles entre les caractéristiques et considérations identifiées, mais plutôt à fournir un cadre général dans le but d'appuyer les équipes responsables d'évaluer l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs.

- **Le profil 1 se caractérise par un bénéfice individuel élevé et un risque individuel élevé.** Ce profil peut s'exprimer par la présence de la forme sévère de la maladie et d'une hospitalisation nécessitant le recours à une ventilation mécanique, qui s'accompagne de comorbidités ou de prédispositions aux complications sévères pour les patients, ainsi que d'un traitement qui vise à réduire le recours à la ventilation mécanique ou la mortalité. Selon les consultations effectuées, ce profil permettrait d'envisager la prise de plus grands risques sur le plan individuel malgré les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité des traitements. La responsabilité à l'égard de l'accès aux traitements pourrait alors reposer sur la responsabilité individuelle des patients concernés et engager la responsabilité partagée des cliniciens dans le cadre du processus de consentement libre et éclairé que nécessite la situation. Toutefois, pour être

acceptable d'un point de vue populationnel, l'accès aux traitements prometteurs ne devrait pas engendrer des impacts plus importants pour le reste de la population (par exemple, la pénurie pouvant causer des méfaits importants pour d'autres patients). Cet accès devrait pouvoir être aisément implanté dans le contexte de soins et démontrer un bénéfice suffisant en regard de son impact budgétaire sur le système de la santé ou les personnes. Dans ces cas, les impacts populationnels, organisationnels et économiques doivent faire partie des considérations prises en compte par les agences réglementaires avant de permettre une prise de décision individuelle à cet égard.

- **Le profil 2 se caractérise par un bénéfice populationnel modéré et un risque populationnel faible ou modéré.** Ce profil peut s'exprimer par la présence pour les patients de la forme modérée de la maladie et d'une hospitalisation sans recours à une ventilation mécanique, qui s'accompagne de comorbidités ou de prédispositions aux complications sévères, ainsi que d'un traitement qui vise à réduire la durée d'hospitalisation, le recours à la ventilation mécanique ou la mortalité. Étant donné le profil clinique des personnes pouvant bénéficier desdits traitements dans ce contexte, ce profil peut être considéré comme présentant une promesse de bénéfice modéré pour la population. Ce profil pourrait être perçu comme justifiant la prise de risques calculés par les patients et les cliniciens. La responsabilité à l'égard de l'accès aux traitements dans ce contexte pourrait reposer davantage sur la responsabilité partagée entre les cliniciens et les patients et nécessite une évaluation proportionnelle à la situation des bénéfices et des risques dans le cadre du processus de consentement libre et éclairé. Toutefois, pour être acceptable d'un point de vue populationnel, l'accès aux traitements prometteurs ne devrait pas engendrer des impacts importants pour le reste de la population (par exemple, la pénurie pouvant causer des méfaits pour d'autres patients). Cet accès devrait pouvoir être aisément implanté dans le contexte de soins et démontrer un bénéfice suffisant en regard de son impact budgétaire sur le système de la santé ou les personnes. Dans ces cas, les impacts populationnels, organisationnels et économiques doivent faire partie des considérations prises en compte par les agences réglementaires avant de permettre une prise de décision partagée entre les cliniciens et les patients à cet égard.
- **Le profil 3 se caractérise par un bénéfice individuel modéré et un risque populationnel modéré ou élevé.** Ce profil peut s'exprimer par la présence pour les patients de la forme modérée de la maladie et d'une hospitalisation sans comorbidités ou prédispositions aux complications sévères et d'un traitement qui vise à réduire les symptômes ou la durée d'hospitalisation. L'accès au traitement dont il est question est susceptible d'engendrer une pénurie pour d'autres groupes dans la population. Ce profil ne justifie pas la prise de risques qui pourraient dépasser les risques que comporte la maladie pour les patients concernés ou la population. La responsabilité à l'égard de l'accès aux traitements dans ce contexte incombe davantage aux instances décisionnelles et organisationnelles. Ce profil

peut notamment nécessiter un suivi organisationnel afin de réviser l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques selon l'évolution de la maladie et la trajectoire de soins des patients. Cet accès doit démontrer un bénéfice suffisant en regard de son impact budgétaire sur le système de la santé ou les personnes.

- **Le profil 4 se caractérise par un bénéfice individuel faible et un risque populationnel élevé.** Ce profil peut s'exprimer par la présence pour les patients de la forme légère de la maladie, une absence d'hospitalisation et concerne un traitement qui vise à réduire les symptômes de la maladie ou les hospitalisations. L'accès au traitement dont il est question est fortement susceptible d'engendrer une pénurie pour d'autres groupes dans la population. Ce profil engage une responsabilité populationnelle de la part des instances décisionnelles. L'évaluation bénéfices-risques dans ce contexte devrait veiller à ne pas faire encourir des risques inutiles à la population, comme des risques de pénuries de traitements. Cet accès doit démontrer un bénéfice suffisant en regard de son impact économique sur les personnes.

Edwards définit une telle approche comme étant adaptée au niveau de risque et appuie l'idée qu'il soit acceptable pour les organismes et les agences responsables d'évaluer les traitements prometteurs de nécessiter une preuve moins élevée de bénéfices afin de favoriser la recherche et le développement de traitements qui visent les personnes présentant un besoin plus grand dans le contexte de la maladie [Edwards, 2014].

Une approche adaptée au niveau de risque et aux besoins des personnes peut permettre l'exercice de jugements de valeur différentiels selon la vulnérabilité des personnes et de respecter le droit d'essayer des traitements qui leur revient, comme cela a été soulevé lors des consultations menées.

DISCUSSION

La prise en compte de ces considérations suggère que l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques de l'accès aux traitements prometteurs peut varier en fonction du contexte propre à la pandémie et aux personnes les plus vulnérables face à ses conséquences. Cette situation rend cette évaluation d'autant plus difficile lorsque les données probantes démontrant l'efficacité et l'innocuité des traitements sont empreintes d'incertitudes. Dans la mesure du possible, la prise de décision à cet effet devrait considérer tant les priorités individuelles que populationnelles émergeant du contexte pandémique. La prise de décision concernant l'accès aux traitements prometteurs dans ce contexte nécessite une humilité face aux connaissances disponibles et une valorisation de la poursuite de la collecte de données pour éclairer les choix sociaux qui sont susceptibles de s'imposer.

À la lumière de la réflexion menée, il apparaît que l'évaluation bénéfices-risques des traitements prometteurs devrait tenir compte de différents facteurs qui incluent :

- la gravité de la maladie;
- la situation de vulnérabilité des personnes en lien avec la maladie;

- les incertitudes associées à l'efficacité et l'innocuité des traitements;
- les impacts populationnels de l'accès aux traitements (par ex. les risques de pénuries);
- les priorités individuelles et populationnelles à l'égard des traitements;
- la capacité organisationnelle et la faisabilité de la mise en application des processus décisionnels; et
- les enjeux économiques liés à l'accès aux traitements prometteurs.

Le modèle d'évaluation proposé par le Centre universitaire de santé de l'Université McGill quant à la prise de décision à l'égard de l'accès à des soins ou des traitements dans un contexte d'incertitudes, de ressources limitées ou de situations rares permet de réfléchir la question de l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs sous un nouvel angle. Les profils proposés pour effectuer cette évaluation semblent également être appuyés par l'approche adaptée au niveau de risque décrite par Edwards afin de répondre aux défis que comporte l'évaluation des traitements prometteurs en contexte de pandémie [Edwards, 2014]. À la lumière de la réflexion menée, il apparaît également nécessaire de se doter d'un cadre qui met en tension plusieurs dimensions pour permettre une évaluation complète de l'équilibre bénéfices-risques et une appréciation globale des traitements prometteurs en contexte de pandémie. Une appréciation globale de la valeur des traitements à l'aide du modèle proposé par l'INESSS permettrait notamment de tenir compte de l'ensemble des éléments dimensionnels que suscitent les réponses à une pandémie en lien avec les traitements en évaluation. Les considérations et l'approche d'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques qui émergent de la présente réflexion peuvent aussi s'appliquer à d'autres contextes présentant des incertitudes importantes quant aux données probantes, comme les contextes d'épidémies.

Sans néanmoins s'y limiter, la revue rapide de la littérature et les consultations qui ont été effectuées dans le cadre de cette réflexion brossent principalement un portrait de la situation telle que vécue lors de la pandémie de COVID-19. Or le contexte de la pandémie de COVID-19 a démontré combien les connaissances manquaient à ce sujet. Il appert ainsi que les apprentissages réalisés lors des pandémies précédentes n'ont pas été suffisants pour permettre d'aborder la présente pandémie de manière assurée. Étant donné son contexte temporel, cette réflexion présente des limites quant à l'identification des défis qu'une autre pandémie pourra faire émerger, notamment en ce qui a trait à la production des connaissances et à l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques propres aux traitements prometteurs qui lui seront spécifiques.

Il demeure que peu importe l'approche qui est choisie pour évaluer l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs, la responsabilité principale à cet égard incombe aux équipes de recherche et aux fabricants qui effectuent les essais cliniques. À cet effet, la recherche clinique effectuée en contexte de pandémie devrait respecter les normes et les principes de la production et la diffusion responsable des données probantes, et :

- permettre une démonstration claire de bénéfices individuel ou populationnel;

- rapporter en toute transparence les incertitudes en ce qui a trait à l'innocuité des traitements;
- diffuser les résultats de la recherche en temps opportun;
- éviter de se laisser influencer par l'urgence du contexte et les pressions qui l'accompagnent; et
- tenir compte des besoins particuliers des personnes en situation de vulnérabilité (par exemple, les femmes enceintes, les personnes âgées ou les enfants).

Finalement, l'évaluation de l'équilibre bénéfices-risques des traitements prometteurs devrait viser le respect des principes de justice, d'équité, de solidarité et de transparence qui sont essentiels pour permettre une prise de décision libre et éclairée au sein de la population quant à l'offre qui en découle.

RÉFÉRENCES

- Alexander PE, Debono VB, Mammen MJ, Iorio A, Aryal K, Deng D, et al. COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine. *J Clin Epidemiol* 2020;123:120-6.
- Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, van Bentum-Puijk W, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study Rationale and Design. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17(7):879–91.
- Bahans C, Leymarie S, Malauzat D, Girard M, Demiot C. Ethical considerations of the dynamics of clinical trials in an epidemic context: Studies on COVID-19. *Ethics Med Public Health* 2021;16:100621.
- Bellera CL, Llanos M, Gantner ME, Rodriguez S, Gavernet L, Comini M, Talevi A. Can drug repurposing strategies be the solution to the COVID-19 crisis? *Expert Opin Drug Discov* 2020:1-8.
- Bereza E. Applied ethics decision-making framework, internal document. Center for Applied Ethics, McGill University Health Center 2021 (communication personnelle);
- Bhatt A. Clinical trials during the COVID-19 pandemic: Challenges of putting scientific and ethical principles into practice. *Perspect Clin Res* 2020;11(2):59-63.
- Bobrowski T, Melo-Filho CC, Korn D, Alves VM, Popov KI, Auerbach S, et al. Learning from history: do not flatten the curve of antiviral research! *Drug Discov Today* 2020;25(9):1604-13.
- Califf RM, Curtis LH, Harrington RA, Hernandez AF, Peterson ED. Generating evidence for therapeutic effects: the need for well-conducted randomized trials. *J Clin Invest* 2021;131(2)
- Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH) , Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) , Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains. 2018.
- Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH) , Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) , Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) Cadre de références des trois organismes sur la conduite responsable de la recherche. 2016.
- Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains. 2016.
- Cornelius V, Cro S, Phillips R. Advantages of visualisations to evaluate and communicate adverse event information in randomised controlled trials. *Trials* 2020;21(1):1028.

- Daou F, Abou-Sleymane G, Badro DA, Khanafer N, Tobaiqy M, Al Faraj A. The History, Efficacy, and Safety of Potential Therapeutics: A Narrative Overview of the Complex Life of COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(3):22.
- Dean NE, Gsell PS, Brookmeyer R, Crawford FW, Donnelly CA, Ellenberg SS, et al. Creating a Framework for Conducting Randomized Clinical Trials during Disease Outbreaks. *N Engl J Med* 2020;382(14):1366-9.
- Edwards SJL. Risk adapted regulation of clinical trials. *Research Ethics* 2014;10(1):2-5.
- European Medicines Agency. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. 2021. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-COVID-19-treatments-vaccines_en.pdf.
- European Medicines Agency. EMA plan for emerging health threats. 2018. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf (consulté le 19 mai 2021).
- Fonds de recherche du Québec. Politique sur la conduite responsable en recherche. 2014.
- Food and Drug Administration. Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP). 2020. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap#patientsconsumers> (consulté le 19 mai 2021).
- Großhennig A et Koch A. COVID-19 hits a trial: Arguments against hastily deviating from the plan. *Contemp Clin Trials* 2020;98:106155.
- INESSS. COVID-19 : L'accès aux produits et interventions prometteuses dans le contexte de pandémie : pour un choix rigoureux et éclairé. 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Recherche_temps_urgence_pandemique.pdf.
- International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016.
- Junqueira DR et Rowe BH. Efficacy and safety outcomes of proposed randomized controlled trials investigating hydroxychloroquine and chloroquine during the early stages of the COVID-19 pandemic. *Br J Clin Pharmacol* 2020;13:13.
- Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *Jama* 2020;323(19):1897-8.
- Li H-t, Cheng Z-h, Huang Y-y, Lv X-l, Zhou Y-b, Dong E, Liu J-m. Patients' Attitudes to Unproven Therapies in Treating COVID-19 Merit Evaluation. *The Innovation* 2020;1(August 28)

- McCaw ZR, Tian L, Sheth KN, Hsu WT, Kimberly WT, Wei LJ. Selecting appropriate endpoints for assessing treatment effects in comparative clinical studies for COVID-19. *Contemp Clin Trials* 2020;97:106145.
- Meyer MN, Gelinas L, Bierer BE, Hull SC, Joffe S, Magnus D, et al. An ethics framework for consolidating and prioritizing COVID-19 clinical trials. *Clin* 2021:1740774520988669.
- Mooney T, Smout E, Leigh B, Greenwood B, Enria L, Ishola D, et al. EBOVAC-Salome: Lessons learned from implementing an Ebola vaccine trial in an Ebola-affected country. *Clinical Trials* 2018;15(5):436–43.
- Ogburn EL. More efficient and effective clinical decision-making. *Harvard Data Science Review* 2021;winter 2021(3.1)
- Papadimos TJ, Marcolini EG, Hadian M, Hardart GE, Ward N, Levy MM, et al. Ethics of Outbreaks Position Statement. Part 1: Therapies, Treatment Limitations, and Duty to Treat. *Crit Care Med* 2018;46:1842–55.
- Penman SL, Kiy RT, Jensen RL, Beoku-Betts C, Alfirevic A, Back D, et al. Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19. *Br J Pharmacol* 2020;177(19):4353-74.
- Rodgers F, Pepperrell T, Keestra S, Pilkington V. Missing clinical trial data: the evidence gap in primary data for potential COVID-19 drugs. *Trials* 2021;22(1):59.
- Santé Canada. L'arrêté d'urgence no 2 sur les essais cliniques d'instruments médicaux et de drogues en lien avec la COVID-19 2021. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/COVID19-industrie/arrete-urgence-no-2-cliniques-instruments-medicaux-drogues.html> (consulté le 26 mai 2021).
- Santé Canada. Processus d'arrêté d'urgence visant les médicaments et vaccins contre la COVID-19 2020a. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/COVID19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/autorisations.html#a3> (consulté le 26 mai 2021).
- Santé Canada. L'Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19 2020b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/mise-a-jour-exigences-autorisations-drogues-avis.html> (consulté le 26 mai 2021).
- World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. 2020. Disponible à : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-COVID-19-treatments> (consulté le 26 mai 2021).

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Base de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : février 2021	
Limites : 2015- ; anglais, français	
1	COVID-19/ OR Coronavirus Infections/ OR SARS-Cov-2/ OR (COVID-19* OR COVID19* OR 2019-nCoV* OR 2019nCov* OR coronavirus disease-19 OR ((coronavirus* or corona virus* or CoV or nCoV*) ADJ2 (new OR novel OR wuhan OR china OR chinese OR 2019)) OR SARS corona virus 2 or SARS coronavirus 2 or SARS-CoV-2* OR SARS-CoV2* OR SARSCoV2* OR SARS2* OR ("severe acute respiratory syndrome" AND (corona virus 2 OR coronavirus 2 OR CoV2)) OR coronavirus* or corona virus* or CoV or CoVs OR "WN-CoV" or SARS* or "severe acute respiratory syndrome" or MERS* or (middle east* AND respiratory) OR WN-CoV OR Ebola* OR H1N1* OR avian influenza* OR H5N1* OR outbreak* OR pandem* OR epidemic* OR epidemy OR epidemis OR disaster* OR health crisis OR catastrophe* OR sanitary crisis OR sanitary emergenc*).ti,ab
2	(intervention* OR molecule* OR treatment* OR drug OR drugs OR technolog* OR product OR therap*).ti,ab
3	(trial* OR rct OR rcts).ti,ab
4	(evaluat* OR assess* OR apprais* OR interpret* OR reporting).ti,ab
5	(effect* OR safety OR safe OR safely OR (benefit* ADJ2 risk*) OR harm*).ti,ab
6	1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5
7	expectation*.ti,ab
8	1 AND 3 AND 7
9	6 OR 8

ANNEXE B

Liste des personnes ayant participé au groupe de discussion du 25 février 2021

Membres experts

Philippe Bégin, M.D., PhD, FRCPC, Allergologue / immunologue, CHU Sainte-Justine et CHUM. Il a contribué à un groupe de travail sur la COVID-19 à l'INESSS.

Marie-Eve Bertrand, Pharmacienne. Elle est administratrice à l'Ordre des pharmaciens du Québec et siège au comité de vigie sur la COVID-19 de cet ordre.

James Brophy, M.D., PhD, Cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill. Il a contribué à un groupe de travail sur la COVID-19 à l'INESSS.

Marie-Ève Bouthillier, PhD, Responsable du Centre d'éthique, Direction de la qualité, évaluation, performance et éthique (DQEPE), CISSS de Laval. Elle est également professeur adjoint de clinique et membre exécutif du Bureau de l'éthique clinique de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Elle agit en tant que présidente du Comité éthique COVID-19 du MSSS et co-présidente du Comité sur la priorisation des soins intensifs du MSSS, en lien avec la Covid-19. De plus, elle siège à un comité d'infrastructure scientifique à l'INESSS.

Annabelle Cumyn M.D., C.M., MHPE, Professeure en médecine spécialisée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke. Elle est également présidente actuelle du comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie — CHUS ainsi que membre du Groupe consultatif interagences en éthique de la recherche des trois organismes fédéraux de la recherche canadiens (CRSH, IRSC, CRSNG). Elle a un intérêt marqué pour l'enjeu de l'inclusion des personnes vulnérables dans la recherche sur la Covid-19.

Pierre Dagenais, M.D., PhD, Rhumatologue, Directeur scientifique d'une UETMISSS qui a travaillé à un projet subventionné par les IRSC, sur l'intégration de l'éthique dans les travaux d'ETMIS. Il est également vice-président du Conseil scientifique de l'INESSS. Il détient une subvention de la compagnie Janssen.

Marie Hirtle, LLB. LL.M, Adjointe à la direction DQEPE: Éthique, Partenariat patient. Présidente du comité d'éthique de la recherche du CUSM. Elle a contribué à des travaux financés par le ministère de l'Économie et de l'Innovation et participé à des consultations du ministère de la Santé et des Services sociaux en lien avec la recherche en contexte de la COVID-19.

Bruno Leclerc PhD, éthicien, professeur retraité et professeur associé à la maîtrise en éthique du département des lettres et humanités de l'UQAR. Il siège comme président sur le Comité d'éthique de santé publique de l'Institut national de santé publique du Québec (CESP).

Alexis Turgeon M.D., Professeur titulaire, Département d'anesthésiologie et de soins intensifs, Division de soins intensifs adultes, Faculté de médecine, Université Laval;

détenteur de la Chaire de Recherche du Canada en Soins Intensifs Neurologiques et Traumatologie; Chercheur régulier, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé. Il a contribué à un groupe de travail sur la COVID-19 à l'INESSS.

Membres citoyens

Guy Poulin, Membre citoyen d'une structure d'encadrement scientifique de l'INESSS

Mélanie Gagnon, Membre citoyenne d'une structure d'encadrement scientifique de l'INESSS

Membres patients

M Louis Lochead, Patient coordonnateur au sein du Bureau - Méthodologies et éthique de l'INESSS.

Mme Catherine Purenne, Patiente ayant eu la COVID-19.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

