

Éléments de considération pour une prise de décision éclairée et des efforts concertés quant à la réalisation de projets de recherche clinique (interventionnels et/ou observationnels) sur le SARS-CoV-2/COVID-19, au Québec

Version 5 mai 2020

Introduction

Même en temps de pandémie, il est essentiel de maintenir les principes rigoureux qui encadrent l'activité scientifique et sur lesquels repose la crédibilité des résultats de recherche qui en sont issus. De plus, toute étude clinique doit faire l'objet d'une évaluation scientifique, éthique et d'une convenance institutionnelle qui assurent la réalisation d'une recherche éthique et responsable dans les établissements au Québec.

Afin de maximiser les bénéfices des recherches en temps de pandémie, de réduire les risques pour les participants et de porter une attention à la valeur de solidarité et au soutien au bien commun (qui en découle), il est proposé d'ajouter certains critères et éléments de réflexion dans la décision locale/institutionnelle de réaliser un projet de recherche COVID-19. Ces critères ont été énoncés en jetant un regard provincial sur des facteurs nécessaires à assurer une concertation et une efficacité des interventions qu'un établissement, agissant seul, ne pourrait aisément mettre de l'avant. Ce document est en quelque sorte une « convenance provinciale » des projets de recherche spécifique à la COVID-19. L'arrimage avec les besoins immédiats des autorités de santé publiques et du réseau de la santé est au cœur de cette réflexion.

A noter que ces critères, élaborés par le comité-conseil recherche clinique COVID-19 (voir ci-après), pourront également guider les organismes publics qui sont sollicités pour appuyer le financement d'études de recherche clinique spécifiques à la COVID-19.

Sont concernés par ces critères les projets de recherche clinique interventionnels et observationnels qui sont tous deux essentiels et complémentaires pour accroître nos connaissances sur la COVID-19 et développer des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces contre cette maladie. Alors que la physiopathologie et les caractéristiques cliniques de la COVID-19 sont encore imparfaitement connues, des études observationnelles de qualité ont certainement leur place dans les efforts concertés de recherche en temps de pandémie.

Les critères de priorisation pour les études interventionnelles et observationnelles sont les mêmes, à savoir :

- L'importance et l'impact des études (notamment via la mise en commun entre les chercheurs ainsi que le potentiel d'identification de nouvelles avenues de prise en charge);
- L'importance des méthodes (minimiser les biais, puissance statistique adéquate, pragmatisme du protocole, etc.);
- La multiplicité et complémentarité des expertises de l'équipe et des ressources à disposition, notamment la collaboration et l'intégration de différents centres.

Principes directeurs et critères suggérés pour faciliter la priorisation et la prise de décision quant à la réalisation de projets de recherche clinique sur le SARS-CoV-2/COVID-19

Les principes directeurs et critères se veulent un outil supplémentaire, en appui à l'examen scientifique, à la décision des CER et au processus de convenance qui prévalent dans les établissements, tel qu'indiqué par le cadre normatif du MSSS. Il appartient aux établissements de décider de s'y référer.

A-Importance et impact du projet de recherche clinique proposé, dans le contexte de la pandémie

Les projets supportés devraient :

- i- Présenter une revue de littérature exhaustive, avec attention particulière aux points suivants, lorsque pertinents au devis :
 - La démonstration de la plausibilité biologique de l'intervention proposée en tenant compte des considérations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques
 - En l'absence de plausibilité biologique bien étayée, s'il y a démonstration rigoureuse de l'utilisation ou de la volonté d'utilisation de l'intervention proposée dans les pratiques courantes
- ii- Présenter une recension des études similaires en cours (avec recherche sur bases de données de type ClinicalTrials.gov et recherche active dans les réseaux québécois et canadiens¹), ainsi que les efforts déployés pour rejoindre les études similaires déjà en cours, dans le but :
 - D'éviter la fragmentation et la multiplication d'initiatives locales au profit d'études de plus grande envergure
 - De bien situer le projet dans le contexte des programmes de recherche en cours (provincial, national, international)
 - De s'assurer de la complémentarité du projet avec les études en cours au niveau local, national et international
- iii- Démontrer un fort potentiel de mener à des changements de pratiques thérapeutiques ou préventives, pouvant s'intégrer rapidement sur le terrain; ou encore à une compréhension accrue de la maladie menant à l'identification de nouvelles avenues thérapeutiques ou préventives.
- iv- Démontrer un alignement clair avec les priorités des autorités de santé gouvernementales et/ou des milieux de pratique.

B- Approche et méthodes

Les projets supportés devraient suivre les principes énoncés ci-après.

- i- Principes généraux
 - L'objectif principal et les objectifs secondaires doivent être bien décrits.
 - Le processus de déroulement de l'étude et de l'évaluation de l'éligibilité jusqu'au recrutement, l'administration de l'intervention, la collecte de données et les suivis doivent être bien décrits.
 - Un plan d'analyse statistique doit être présent et adéquat.

¹ Plusieurs sources d'informations sur les études cliniques en cours sont disponibles, incluant :

- répertoire du MSSS (<https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/covid-19/outils-d-information-sur-la-covid-19/#pour-la-recherche-clinique>)
- liste des essais cliniques autorisés par Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-essais-cliniques/liste-essais-cliniques-autorises.html>)
- tableau de l'INESSS (<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/etudes-cliniques-en-cours-prophylaxie-et-traitement.html>)
- revue Cochrane (<https://covid-nma.com/>)

- En plus de la validité interne, le projet doit avoir une bonne validité externe et produire des résultats qui sont généralisables (i.e. les projets multicentriques doivent être favorisés).
 - Le co-recrutement, notamment dans d'autres études de recherche clinique, devrait être favorisé lorsque cela ne compromet pas la validité et l'interprétation de l'étude, et à la condition de ne pas entraîner de sur-sollicitation des participants
 - La présence d'études de faisabilité (p. ex. recrutement, observance, administration de l'intervention, etc. dans cette population ou population comparable) doit être bien décrite, si disponible
- ii- Pour l'évaluation de l'effet d'une intervention, le devis proposé doit être celui d'un essai clinique randomisé
- Le critère d'évaluation principal et l'effet recherché doivent être importants pour le patient ou les utilisateurs de connaissances, et ainsi viser des changements de pratique.
 - L'ampleur de l'effet recherchée doit être plausible et non basée sur une faisabilité de recrutement.

C- Considérations spécifiques au contexte de pandémie

- i. Le protocole devra favoriser une approche pragmatique, tenir compte des contraintes en pandémie et proposer des solutions novatrices pour le recrutement / consentement, se conformer à celles déjà mises en place dans les CIUSSS, etc. dans un esprit de préservation des considérations éthiques habituelles. Dans ce contexte, le co-recrutement est une stratégie qui permet de maximiser la capacité de recherche dans un contexte de crise sanitaire/urgence de santé publique et de contrôler le risque de sur-sollicitation des participants.
- ii. Une attention toute particulière doit être portée à l'analyse et la balance des risques et des bénéfices en contexte de pandémie. La préoccupation pour le bien-être des participants doit être au cœur des préoccupations lors du recrutement. La sécurité et le respect des personnes, notamment des personnes vulnérables dont les personnes vieillissantes avec plusieurs comorbidités doivent primer.
- iii. La collaboration doit être encouragée, reconnue et rétribuée (particulièrement si le projet de recherche clinique bénéficie d'un financement public), afin de limiter les ressources, pour éviter la duplication, augmenter les tailles d'échantillon, etc.
- iv. Les chercheurs sont invités à consulter les registres provinciaux, nationaux et internationaux des projets COVID-19 avec une perspective de soutien à la science ouverte, et à justifier/commenter la contribution de leur projet en lien avec les recherches en cours, dans une perspective d'éviter les redondances sans utilité scientifique immédiate.
- v. L'utilisation des médicaments, autres produits et fournitures médicales dans le cadre d'essais cliniques ne doit pas compromettre leur disponibilité pour l'utilisation courante. La disponibilité de la population à recruter est également un élément à considérer comme « ressources » de l'établissement dans le but d'éviter la sur-sollicitation des usagers.

- vi. Le protocole doit mentionner quelles sont les stratégies d'atténuation mises en place afin d'éviter de surcharger les équipes cliniques ou de compromettre la santé des professionnels participant aux soins cliniques.
- vii. L'intégration des résultats positifs devrait pouvoir se faire de manière rapide, efficiente et sécuritaire dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de la COVID-19 (et de leur entourage) ou la prévention vis-à-vis de la COVID-19 à l'échelle provinciale.

D - Expertise, expérience et ressources

Les projets supportés devraient :

- i. Démontrer que l'équipe de recherche proposant le projet cumule l'ensemble des expertises et expériences requises en attestant que ses membres ont déjà exécuté des projets semblables avec succès, en portant une attention particulière aux éléments favorables suivants:
 - Expertise méthodologique (p. ex., essais cliniques, devis qualitatifs);
 - Expertise clinique (p. ex., l'équipe a déjà travaillé auprès de la population à l'étude);
 - a. Expertise multicentrique lorsque le projet proposé est multicentrique.
- ii. Démontrer que le centre qui coordonnera le projet dispose des ressources nécessaires, en portant une attention particulière aux éléments favorables suivants:
 - L'intégration de la question de recherche à une étude en place ou d'une nouvelle étude à un réseau déjà établi;
 - La coordination par une unité de soutien ayant exécuté des projets semblables avec succès (p. ex., le personnel de soutien d'un futur essai clinique devrait déjà avoir réalisé un essai clinique);
 - La collaboration avec des centres disposant de ressources complémentaires lorsque l'ensemble des ressources requises ne sont pas disponibles à un seul endroit.
- iii. Démontrer que les établissements où sera mené le projet détiennent les ressources permettant de participer au projet proposé, en portant une attention particulière aux éléments favorables suivants:
 - L'intention de participer au projet est exprimée clairement/explicitement par les centres (p. ex. par le biais de lettres signées par les acteurs concernés);
 - La présence dans chaque centre du personnel de recherche requis pour exécuter le projet de manière sécuritaire (p. ex. l'équipe de recherche a été adéquatement formée à l'application des protocoles en place pour diminuer les risques de transmission de l'infection);
 - La disponibilité du personnel de recherche malgré la pandémie;
 - Une attention est portée à la coordination des différents projets menés dans chaque centre (p. ex. en démontrant qu'une seule équipe est responsable d'approcher les patients ou que les différentes équipes ont coordonné leurs efforts)
- iv. Dans le cas précis de projet visant à évaluer des traitements expérimentaux, garantir l'accès au traitement proposé et des placebos, s'il y a lieu.
- v. Démontrer que les ressources en place et les ressources demandées suffiront à la réalisation du projet, en portant une attention particulière à la présentation d'un budget réaliste faisant état des éléments suivants:
 - Les coûts liés à la coordination et les soins infirmiers;

- Les coûts liés à la participation des autres centres;
- Les coûts liés à la distribution des traitements;
- Les ressources pécuniaires déjà disponibles (p. ex. soutien financier du centre de recherche);
- Les ressources non pécuniaires déjà disponibles (p. ex., soutien 'in-kind');
- Les ressources pécuniaires demandées;
- Une description explicite des éléments du projet qui relèvent du système de santé (p. ex., données de laboratoire ou d'imagerie colligées, mais dont les coûts doivent être assumés par le système de santé)

A propos du comité-conseil recherche clinique COVID-19

Le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS), l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont créé un comité afin de proposer des principes directeurs pour aider à prioriser les projets de recherche les plus pertinents et souligner quelques éléments méthodologiques particulièrement d'intérêt en contexte de COVID-19. Il s'agit de soutenir les établissements de santé dans l'évaluation des études cliniques sur la COVID-19 et les accompagner dans le choix de celles qui sont les plus prometteuses et adaptées au contexte de la pandémie tout en tenant compte de la limitation des ressources médicamenteuses et matérielles qui en résulte. L'objectif est de s'assurer que les efforts concertés puissent amener le plus rapidement possible des réponses qui permettent d'améliorer la qualité des soins, sur la base de données probantes, sur tout le spectre de l'épisode de soins et d'appuyer la coordination des équipes et des ressources en ce sens.

Pour plus d'information, se référer au mandat (Annexe).

A propos du présent document

Cet énoncé est appelé à évoluer au fur et à mesure de l'évolution de la situation pandémique. Les établissements de santé et les chercheurs sont invités à porter à l'attention du comité d'autres aspects qui n'auraient pas été considérés ou qui pourraient émerger au cours des prochains mois. L'approche concertée et tournée vers le bien commun souhaitée par les membres du comité ne peut se réaliser sans la rétroaction du terrain. Le comité demeurera mobilisé pour ajuster les recommandations au besoin.

Signataires - Membres du comité conseil recherche clinique COVID-19

- Madeleine Durand, M.D., M.Sc., FRCPC, Professeure agrégée de clinique, interniste, Centre de recherche du CHUM et Université de Montréal
- François Lamontagne, M.D., M.Sc., Professeur agrégé, intensiviste, Centre de recherche du CIUSSS-Estrie et Université de Sherbrooke
- François Maltais, M.D., Professeur titulaire, pneumologue, Centre de recherche de l'Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, – Université Laval
- Suzanne Morin, M.D., M.Sc., Professeur agrégé, interniste, Institut de recherche du Centre Universitaire de Santé McGill et Université McGill
- Nancy Sheehan, PharmD, M.Sc., Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill
- Mélanie Tardif, PhD., Coordinatrice scientifique, Direction des services de santé, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- Alexis Turgeon, M.D., M.Sc., Professeur agrégé, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval et Université Laval

Observateurs du comité conseil recherche clinique COVID-19

- Julie Couture, MBA – Biochimiste, Coordonnatrice de la recherche, Direction de qualité des données, de la recherche et de la coordination interne, Direction générale adjointe de la coordination réseau, Ministère de la Santé et des Services sociaux (Direction générale de la coordination, de la planification, de la performance et de la qualité)
- Mylène Deschênes, Directrice, affaires éthiques et Juridiques, Fonds de recherche du Québec
- Lynda Fortin, Directrice générale adjointe, Direction générale adjointe de la planification, de la coordination interne, de la qualité, de la recherche et des affaires autochtones Ministère de la Santé et des Services sociaux (Direction générale de la coordination de la planification, de la performance et de la qualité)
- Michèle de Guise, M.D., FRCPC, Vice-présidente scientifique, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- Carole Jabet, PhD., directrice scientifique, Fonds de recherche du Québec-Santé

Annexe : Mandat du Comité-Conseil Recherche Clinique visant des indications COVID-19

Le Fonds de recherche du Québec- Santé, l'INESSS, le MSSS souhaitent mettre en place un comité ad hoc pour les conseiller quant aux différentes études cliniques qui leur sont proposées et visant des indications COVID-19.

L'objectif est de s'assurer que les efforts concertés puissent proposer le plus rapidement possible des réponses qui permettent d'améliorer la qualité des soins offerts sur tout le spectre de l'épisode de soins (de la prévention, de la prophylaxie post exposition, aux patients en insuffisance hospitalisés aux soins intensifs) et d'appuyer la coordination des équipes et ressources en ce sens.

Cette approche permettra de renforcer nos principes de base, tels que robustesse des méthodes ou encore respect des principes éthiques tout en permettant de développer des données probantes de façon agile, organique en fonction de l'évolution rapide des savoirs.

MANDAT :

Permettre une prise de décision éclairée et des efforts concertés des établissements (incluant les comités de pertinence et les comités d'éthique), des équipes de recherche et du personnel soignant quant à la réalisation de projets de recherche en tenant compte (1) d'ajustements dans la prise en charge des patients rendus nécessaires par la pandémie/COVID ET (2) de la responsabilité collective d'accélérer (a) l'acquisition de données probantes et la connaissance par une démarche scientifique/éthique et (b) l'intégration de ce savoir de manière urgente, efficiente et sécuritaire dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de la COVID (et de leur entourage) ou la prévention à l'échelle provinciale.

Pour ce faire, le comité propose de :

Recueillir et faire circuler entre les établissements, des informations leur permettant une prise de décision éclairée et en ce qui a trait aux initiatives de recherche en cours dans l'ensemble de la province pendant la pandémie et aux changements de pratiques ayant un impact sur la recherche, et ce, de manière continue

- Outil : le recensement

Énoncer des balises à l'intention des établissements pour faciliter la priorisation des projets de recherche qui sont proposés à l'intérieur de l'établissement en tenant compte des initiatives menées dans les autres établissements ou par les autorités gouvernementales.

- Encourager fortement les collaborations entre les projets semblables

Attirer l'attention sur les points pour lesquels une vision collective est requise en temps de pandémie (vs les intérêts individuels)

- Tels que : sollicitation des patients
approvisionnements
besoins de santé publique / MSSS / réseau

Veiller à ce que les recherches réalisées en cours de pandémie aient toutes les chances de générer des données probantes dans un horizon rapide, notamment en veillant à une puissance statistique adéquate des études

- Recommander les projets de recherche offerts au Québec, qui seraient prioritaires parce que plus porteurs, parmi les projets déjà initiés ailleurs au Canada et / ou parmi les projets originaux qui seraient soumis par les chercheurs québécois
- Proposer les moyens pour mettre en œuvre rapidement les projets de recherche jugés les plus porteurs notamment au sein des différents centres désignés qui ne bénéficient pas tous de structures de recherche clinique élaborée
- Offrir des outils/ moyens de fédérer les petites études
- Offrir des outils/moyens aux GMF/petits centres de participer aux efforts de recherche en se joignant aux plus grandes initiatives

Énoncer des pratiques exemplaires pour assurer un partage des connaissances efficient et rapide :

- Assurer un suivi de l'évolution de ces projets, pour soutenir plus rapidement le partage des savoirs.
- Offrir un forum de partage en temps réel de ces informations
- Soutenir des pratiques de science ouverte, tel que proposé par le FRQS/Wellcome Trust/WHO.

Note : ce comité n'a pas pour vocation de se substituer, d'une quelconque manière, aux processus d'approbation et de mise en œuvre des essais cliniques dans les établissements de santé, et qui prévalent pour l'autorisation et la conduite de ces essais.