

Une mobilisation inédite

Appels à projets, essais cliniques, évaluations... Jamais les parties prenantes ne s'étaient mobilisées aussi rapidement et massivement pour accélérer la R&D et aboutir à de nouvelles solutions diagnostiques, thérapeutiques ou préventives.



Magda Chlebus, directrice exécutive en charge de la politique scientifique et des affaires réglementaires de l'EFPIA : « Plus il y a de programmes en cours et de partenaires engagés dans la collaboration, plus grandes sont les chances de trouver des solutions efficaces et sûres. »

Quasiement du jour au lendemain, le Covid-19 est devenu la priorité numéro 1 de toutes les structures de R&D publiques ou privées, nationales ou internationales. Des centaines de projets ont émergé en quelques semaines, portant sur de nouvelles solutions diagnostiques, traitements potentiels innovants ou repositionnés, candidats-vaccins. Pour le lancement des appels à projets comme pour l'évaluation des premières solutions médicales, les organisations ont fait preuve d'une réactivité inédite, en sollicitant des mécanismes souvent mis en place bien avant cette crise.

Appels à projets tous azimuts

En France, les autorités se sont appuyées sur le consortium REACTing (REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases), structure permanente de veille et de préparation créée en 2013 à la

suite de la crise du chikungunya. « Au moment où les premiers signaux d'alerte sont arrivés de Chine, nous connaissions déjà tous les laboratoires susceptibles de se mettre en ordre de bataille, et nous avons ainsi rapidement pu lancer un appel à manifestations d'intérêt », rappelait Gilles Bloch, pdg de l'Inserm, lors d'une conférence de presse le 12 mars dernier. Un préfinancement d'1 M€ alloué par les ministères de la Recherche et de la Santé a permis aux vingt projets retenus de démarrer très rapidement. Parmi eux, l'essai clinique Discovery, d'ampleur européenne, a été lancé dès le 22 mars. Complétant ce programme, l'Agence nationale de la recherche (ANR) a mis sur la table 3 M€ pour son appel à projets "Flash", clos le 23 mars. « Ce dispositif était déjà prévu pour répondre à des situations d'urgence et mobiliser rapidement des forces de recherche », indique Thierry Damerval, pdg de l'ANR. La réactivité du comité scientifique et des experts a facilité l'octroi dès le 26 mars d'un financement d'amorçage aux 44 premiers projets sélectionnés, pour engager les travaux sans attendre la finalisation de l'expertise début avril. A la suite de l'ANR, l'Agence Innovation Défense (AID), rattachée au ministère des Armées, lançait son propre AAP (clos le 12 avril), tourné vers des solutions très rapidement opérationnelles,

avec un budget de 10 M€. Au 7 avril, plus de 1 200 projets lui avaient déjà été adressés, les lauréats étant sélectionnés et financés "au fil de l'eau".

A l'échelle européenne, l'Initiative Médicaments Innovants (financée à parité par l'UE et l'EFPIA) a ouvert dès le 3 mars un appel à projets doté de 45 M€. « La phase de consultation des partenaires a été réalisée en deux jours, au lieu de trois semaines habituellement », explique Catherine Brett, responsable des relations extérieures de l'IMI. A la clôture le 31 mars, 144 dossiers avaient été soumis. « Nous nous sommes mis en contact avec d'autres organisations de recherche pour éviter de financer la même chose, précise-t-elle. Les projets pourront démarrer avant la signature de l'accord de consortium, même si celui-ci reste indispensable et devra être conclu avant fin juin. » Aux Etats-Unis, le BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority), créé en 2006 dans le cadre de la loi sur la préparation aux pandémies, a soutenu financièrement des entreprises et des institutions académiques pour accélérer l'avancement de leurs projets contre le Covid-19. Au 11 avril, elle accompagnait six industriels actifs dans le développement de diagnostics, trois dans le vaccin et deux travaillant sur des thérapies. « Plus il y a de programmes en cours et de partenaires engagés dans la collaboration, plus grandes sont les chances de trouver des solutions efficaces et sûres, affirme Magda Chlebus, directrice exécutive en charge de la politique scientifique et des affaires réglementaires de l'EFPIA. Mais la coordination et l'alignement de ces efforts sont nécessaires pour faire le meilleur usage des ressources et éviter autant que possible les duplications. Il n'existe pas encore actuellement de mécanisme efficace pour une telle coordination impliquant à la fois les secteurs public et privé. Le dialogue très intensif entre les différentes parties prenantes compense cette lacune dans une certaine mesure. »

Diagnostics : des agréments "en urgence"

Parmi tous les projets émergents, les tests de diagnostic ont été les premiers à entrer dans la pratique clinique. En France, le service d'évaluation des actes professionnels de la HAS a fort à faire depuis le début de la crise. « Nous n'évaluons pas les tests diagnostiques produit par produit mais de manière générique via un acte global, rappelle le chef du service, Cédric Carbonneil. La DGS nous a saisis le 4 mars sur les tests RT-PCR... et nous avons rendu notre avis le 6, l'arrêté de prise en charge étant publié le 7. Cette réactivité a été possible grâce à une adaptation pour les >>>

>>> situations d'urgence de notre méthode d'évaluation accélérée, mise en place dès 2017. » La procédure sera peut-être un peu moins rapide pour les tests sérologiques. « Autant sur les tests RT-PCR nous disposions déjà des données et des recommandations nécessaires, autant sur ces nouveaux tests les connaissances scientifiques, par exemple sur la cinétique de production des anticorps, sont encore balbutiantes », souligne Cédric Carbonneil. Au 29 mars, la liste des réactifs de diagnostic par RT-PCR pris en charge par l'assurance maladie comportait déjà vingt-deux tests marqués CE et trois validés par le Centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires. Beaucoup capitalisent sur des technologies préexistantes, comme par exemple le kit de diagnostic R-GENE-SARS-CoV-2 (RT-PCR) de bioMérieux. Développé dès janvier, il a bénéficié de l'antériorité de la solution R-GENE. « Celle-ci était déjà déployée dans les laboratoires hospitaliers, indique François Lacoste, directeur exécutif de la R&D de bioMérieux. C'est cette expérience acquise depuis plus de cinquante-cinq ans, associée aux actions menées lors des épidémies d'Ebola ou de MERS-CoV, ainsi que la mobilisation exceptionnelle de nos équipes, qui ont permis la mise à disposition rapide du test en Europe et en France dès la mi-mars », avec la validation du CNR et avant même le marquage CE début avril. Aux Etats-Unis, la FDA dispose depuis 2004 d'une procédure transitoire d'autorisation en urgence, l'EUA, pour des

produits médicaux non encore approuvés pour diagnostiquer, traiter ou prévenir des affections graves causées par des agents exogènes. Dès le 4 février, le secrétariat d'Etat à la Santé a autorisé le recours à l'EUA pour les tests de diagnostic in vitro et de détection du Covid-19. A date du 29 mars, vingt tests diagnostiques avaient déjà bénéficié de cette procédure, dont le test automatisé BIOFIRE® COVID-19 de bioMérieux, développé avec le soutien du Département américain de la Défense. « Cette autorisation d'urgence, obtenue le 24 mars, est une première étape, qui sera suivie d'une demande d'accréditation plus classique », indique François Lacoste, précisant qu'un dossier d'EUA sera également déposé pour son test R-GENE-SARS-CoV-2.

Traitements : lever les verrous, pas les garde-fous

Du côté des thérapies, l'on espère beaucoup des essais de repositionnement de molécules déjà approuvées ou développées dans d'autres indications, tout en tentant d'autres approches thérapeutiques. Là aussi partout dans le monde les agences sont à pied d'œuvre pour amplifier le démarrage des essais clinique et l'utilisation dérogatoire de ces molécules. En Chine, premier pays touché fin 2019, « le gouvernement s'est montré très proactif en mettant en place des actions depuis janvier », déclare le Dr Kings Wang, directeur de la planification stratégique IQVIA Chine. La NMPA (National Medical Products Administration) a publié de nombreuses recommandations pour le traitement de la maladie. Une directive sur l'utilisation compassionnelle de médicaments non encore approuvés mais susceptibles d'améliorer la santé des patients atteints de Covid-19 est en cours de révision pour être adoptée. « Une task force spéciale a été installée par le Centre d'évaluation des médicaments (CDE) pour un examen prioritaire des demandes d'essais cliniques de médicaments et de vaccins, indique Kings Wang. Par exemple il n'a fallu que quelques jours pour qu'une autorisation d'essai clinique soit accordée au remdésivir de Gilead », un antiviral préalablement évalué chez l'homme dans d'autres indications.

En Europe, l'EMA a constitué une équipe dédiée et décrété la gratuité des avis scientifiques pour les développeurs de nouveaux traitements ou vaccins contre le Covid-19. Ceux-ci sont par ailleurs invités à solliciter une "procédure d'harmonisation volontaire" (VHP, mise sur pied en 2009) permettant une évaluation coordonnée des essais cliniques multinationaux de médicaments conduits en Europe. Au niveau mondial, l'ICMRA (Coalition internationale des autorités de réglementation des médicaments), rassemblant des délégués de près d'une vingtaine d'autorités de régulation à travers le monde ainsi que des représentants de l'UE et de l'OMS, s'est déjà réunie plusieurs fois, pour harmoniser leurs attentes vis-à-vis des développements en cours. « Réduire le délai entre les essais précliniques et les premiers essais chez l'homme devrait être possible grâce à une meilleure compilation des données provenant de multiples sources, ou en recourant davantage à la modélisation et à la simulation », estime Sini Eskola, directrice en charge du réglementaire, du développement et de la production de médicaments à

Les leçons d'Ebola

Ervebo® (Merck/MSD), premier vaccin préventif contre le virus Ebola, a obtenu une AMM européenne conditionnelle en novembre 2019... soit cinq ans après le lancement des premiers essais chez l'homme*. Faudra-t-il patienter aussi longtemps pour voir approuvé un vaccin préventif contre SARS-CoV-2 ? « Difficile de prédire le temps de développement nécessaire tant les virus sont différents », estime le Dr Jean Cimbidi, directeur médical de MSD Vaccins France. Toutefois, Ervebo® n'a pas attendu sa première homologation officielle pour être administré en masse aux populations les plus à risque dans les pays touchés par Ebola. D'abord dans le cadre de larges essais cliniques, puis, dès sa recommandation par l'OMS en 2017 (à qui MSD a fourni les doses) et sous la responsabilité des Etats, dans le cadre d'un protocole d'accès étendu impliquant de nombreux partenaires. Selon Jean Cimbidi, le principal écueil viendra de la production : « Les usines de fabrication de vaccins mettent en moyenne trois à quatre ans à être construites, testées et certifiées, process par process. » Ainsi l'unité de production d'Ervebo® de MSD en Allemagne – reconvertie à partir d'une usine existante – n'est toujours pas certifiée pour la production commerciale ! « En temps de guerre ou de crise, on peut raccourcir certains délais... mais il ne faut pas avoir d'espoir démesuré. »

(*) Voir *Pharmaceutiques* 271 (novembre 2019).

l'EFPIA. A plusieurs reprises, l'EMA a cependant insisté sur l'importance de privilégier les études larges, randomisées avec bras contrôle, les plus à même, selon l'agence, de « générer les preuves concluantes requises pour permettre le développement et l'approbation rapides de traitements potentiels ». En France, la Commission de la transparence de la HAS a, elle, revu son fonctionnement et son organisation. « Tous les dossiers concernant cette pathologie seront traités de façon ultraprioritaire... et nous les attendons avec impatience ! », lance son président Christian Thuillez. Hors de question pour autant de transiger avec la qualité des évaluations et les méthodes de la HAS. « Notre doctrine, publiée fin 2018, nous donne un cadre de travail. Nos procédures récemment revues nous permettront de délivrer des avis conditionnels. Si le dossier est bien conçu, le rendu d'un avis sera une question de jours. » Par ailleurs, un développement européen n'entraînera pas d'office une évaluation clinique commune via le réseau européen EUnetHTA : « Nous avons beaucoup progressé dans les évaluations communes, mais la démarche reste en théorie à l'initiative du titulaire de l'AMM », insiste Christian Thuillez.

Vaccins : anticiper la production

Le SARS-CoV-2 étant un virus entièrement nouveau, impossible de repositionner un vaccin antérieurement développé contre d'autres maladies à coronavirus comme le SARS ou le MERS. Mais trois mois après la publication de la séquence du virus par la Chine, les candidats-vaccins

se comptaient déjà par dizaines. Une poignée d'entre eux a été sélectionnée par la CEPI (Coalition pour la mise au point des vaccins contre les maladies émergentes) afin de bénéficier d'un soutien et d'un financement prioritaire. Début avril, seuls trois candidats avaient atteint le stade des essais chez l'homme : l'un développé par la société chinoise CanSino Biologics, les deux autres par les américains Inovio et Moderna (voir page 36). Pour ce dernier, pas question d'attendre les résultats de phase III pour démarrer la construction d'une usine de production commerciale avec l'appui du BARDA. Même démarche pour l'allemand Curevac qui, bénéficiant d'un soutien financier de 80 M€ de la Commission européenne, a annoncé avoir engagé la construction d'une usine afin d'être en mesure de produire un milliard de doses de son candidat-vaccin avant d'entrer en clinique en juin prochain. Janssen, lui, a indiqué accroître ses capacités de production mondiale pour son propre candidat qui ne sera testé chez l'homme qu'à partir de septembre. Loin de s'inquiéter d'une potentielle « concurrence », Stéphane Bancel, directeur général de Moderna, s'en réjouissait lors d'une webconférence organisée par le MIT le 1^{er} avril : « Avoir plusieurs producteurs, ce n'est pas seulement plus de chances d'avoir un vaccin efficace, mais aussi des capacités plus importantes à l'arrivée. Nous ne luttons pas les uns contre les autres, nous luttons contre une pandémie. » ■

Julie Wierzbicki

Trois questions à... Aurélie Nguyen, directrice générale "vaccins et soutenabilité" de l'Alliance GAVI



© GAVI/2018/Tony Noel

Les projets vaccinaux se multiplient : comment sélectionner les candidats sur lesquels concentrer les moyens ?

● Ces projets sont encore pour la plupart dans une phase de développement très en amont. Vu le manque de connaissances sur ce nouveau virus, c'est très important de pouvoir disposer d'une grande diversité d'"options" technologiques, de la plus classique (celle

utilisée pour les vaccins saisonniers) à la plus innovante (vaccins à ARNm). En effet il faudra, dans un deuxième temps, sélectionner les meilleures options. GAVI a de nombreuses discussions avec les développeurs et l'OMS pour déterminer quand mettre en œuvre cette sélection, selon quelles modalités et sur quels critères. Il y a un équilibre à trouver.

Que peut-on d'ores et déjà anticiper pour gagner du temps quand cette sélection aura eu lieu ?

● Il va falloir penser aux capacités de production beaucoup plus tôt dans le cycle de développement que ce que l'on a l'habitude de faire. La coordination avec l'OMS permet de disposer d'un répér-

toire des candidats vaccins et d'examiner, pour chaque technologie utilisée, où sont les capacités de production et quels partenariats sont possibles. La construction des nouveaux sites de production va devoir démarrer très vite pour que tout soit en place quand les candidats seront sélectionnés : ce sera forcément un investissement "à risque". Ces sites devront en outre être répartis dans plusieurs zones géographiques, en prévision de fermetures des frontières. Il faut aussi anticiper les problématiques d'équité d'accès : les pays en développement ne devront pas être les derniers servis. Nous réfléchissons à un système de financement pour centraliser l'achat des vaccins et coordonner leur production.

Comment encourager la collaboration des producteurs, au-delà des considérations de marché ?

● Il y a eu une vraie prise de conscience chez les entreprises productrices de vaccins, et pour l'instant la collaboration est remarquable. Il y aura un besoin de transfert technologique et de savoir-faire pour que plusieurs producteurs – qui ne seront pas forcément ceux qui auront développé les vaccins sélectionnés – puissent mobiliser une partie de leurs capacités. Mais il faudra aussi veiller à maintenir suffisamment de capacités pour les autres vaccins, notamment contre les pathologies qui touchent les pays en développement. Cette mobilisation mondiale contre le Covid-19 ne doit surtout pas déstabiliser les systèmes de santé.