

MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

Prof. Philippe POCHART
Année 2016-2017

A - Introduction

Sélection de la molécule



Etude préclinique



Etude clinique



Commercialisation

10 à 15 ans

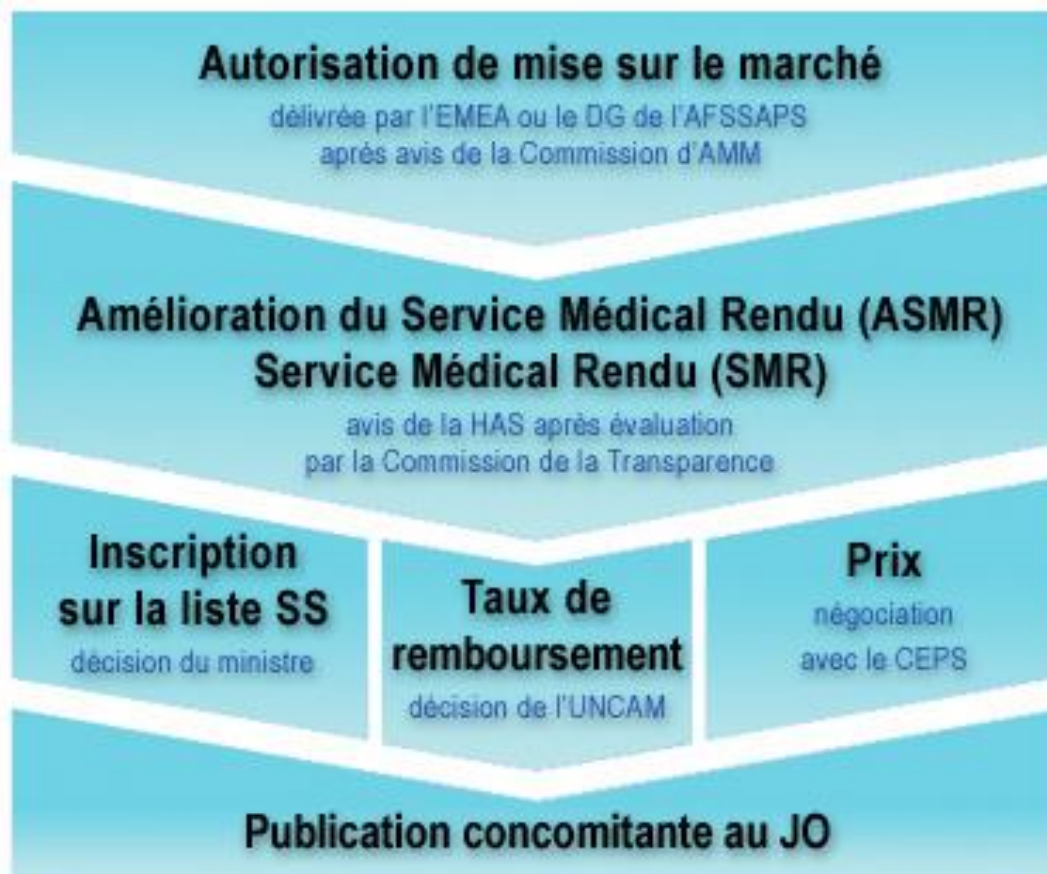


1. Définition européenne du médicament

- ✓ Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004
- ✓ Loi n°2007-248 du 26 février 2007 qui a modifié l'article L. 5111-1 du code de la santé publique

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

2- Circuit réglementaire des médicaments



3- Autorisation de mise sur le marché

1- *Procédure communautaire*

3- Autorisation de mise sur le marché

1- Procédure communautaire

2- Procédure nationale

3- Autorisation de mise sur le marché

- 1- *Procédure communautaire*
- 2- *Procédure nationale*
- 3- *Procédures d'enregistrement à l'extérieur de l'Union Européenne*

4- ASMR, SMR et fixation du prix



- Haute autorité de santé (HAS) : commission de transparence → SMR, ASMR

- Haute autorité de santé (HAS) : commission de transparence → SMR, ASMR
- Comité économique des produits de santé (CEPS) → négociation et fixation du prix

- Haute autorité de santé (HAS) : commission de transparence → SMR, ASMR
- Comité économique des produits de santé (CEPS) → négociation et fixation du prix
- Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) → taux de prise en charge

B – Méthode générale

- Période d'étude chez l'animal
- Période d'étude chez l'homme

I – Phase Pré-clinique

- Etudes toxicologiques
- Etudes pharmacodynamiques
- Etudes pharmacinétiques

1. Etudes toxicologiques

➤ Toxicité aiguë

1. Etudes toxicologiques

- Toxicité aiguë
- Toxicité après administration répétée, toxicité subaiguë et chronique (3 mois et plus)

1. Etudes toxicologiques

- Toxicité aiguë
- Toxicité après administration répétée, toxicité subaiguë et chronique (3 mois et plus)
- Toxicité sur la reproduction
 - Etude de fertilité
 - Etude de l'embryogenèse
 - Etude de périnatalité

1. Etudes toxicologiques

- Toxicité aiguë
- Toxicité après administration répétée, toxicité subaiguë et chronique (3 mois et plus)
- Toxicité sur la reproduction
 - Etude de fertilité
 - Etude de l'embryogenèse
 - Etude de périnatalité
- Etudes de mutagenèse

1. Etudes toxicologiques

- Toxicité aiguë
- Toxicité après administration répétée, toxicité subaiguë et chronique (3 mois et plus)
- Toxicité sur la reproduction
 - Etude de fertilité
 - Etude de l'embryogenèse
 - Etude de périnatalité
- Etudes de mutagenèse
- Etudes de cancérogenèse

2. Etudes pharmacodynamiques

Elles visent à définir :

- Effet principal du produit (dose efficace, type et durée de l'effet sur l'organe isolé ou dans différentes espèces animales)
- Mécanisme (mise en jeu de médiateurs, de récepteurs...)
- Effets secondaires (dits indésirables lorsqu'ils sont nocifs)
- Doses relatives entraînant effet principal et effets secondaires.

3. Etudes cinétiques

Déterminent dans l'espèce concernée les conditions :

- d'absorption
- de distribution
- d'élimination
- métabolisme dans l'espèce

C- Essai clinique

« Tout projet de recherche qui affecte de façon prospective des sujets humains à des groupes d'intervention et de comparaison afin d'étudier la relation de cause à effet entre un acte médical et l'évolution d'un état de santé ».

La fiabilité de ces études repose sur une méthodologie scientifique rigoureuse et éprouvée afin d'éviter tous biais et les erreurs de collecte ou d'interprétation des résultats.

Servent à établir le dossier permettant d'en valider l'utilisation auprès d'instances nationales ou internationales → AMM

I- Les différentes phases

Schématiquement et classiquement divisées en 4 phases :

- Phase I
- Phase II
- Phase III
- Phase IV

1. Etudes de phase I

✓ *Objectifs*

- essai de tolérance chez le volontaire sain (habituellement)
- pharmacodynamique et pharmacocinétique humaine
- interactions avec d'autres médicaments
- estimation de l'activité (test, marqueurs,...)

✓ *Protocole*

- dose unique (montée de doses)
- dose répétées
- nombre de sujets faible (quelques dizaines)

✓ *Durée courte (1 à qq mois)*

✓ *Formule galénique provisoire (gélules, solution)*

2. Etudes de phase II

- ✓ *Objectifs : exploration thérapeutique*
 - premiers essais chez le patient
 - recherche de la dose active (courbe dose/réponse)
 - population étroite et homogène
 - préparation des essais de phase III
- ✓ *Protocole*
 - nombre de patients limité (centaine)
- ✓ *Durée moyenne (1 à 2 ans)*
- ✓ *Formule galénique élaborée*

3. Etudes de phase III

- ✓ *Objectifs : confirmation de l'effet thérapeutique*
 - établir la/les dose(s) à enregistrer dans le dossier
 - vérifier l'effet contre placebo ou traitement de référence
 - population large et hétérogène
- ✓ *Protocole*
 - études longues
 - nombre de patients important (milliers)
- ✓ *Durée longue (2 à 5 ans)*
- ✓ *Formule galénique élaborée, identique à celle prévue pour la commercialisation.*

4. Etudes de phase IV

Elles sont réalisées après l'enregistrement du médicament dans une indication donnée

- ✓ *Objectifs : optimiser l'utilisation du médicament*
 - affiner l'estimation du facteur bénéfice/risque sur des populations particulières
 - identifier des effets secondaires rares
 - affiner la posologie
- ✓ *Exemples*
 - interactions médicamenteuses supplémentaires
 - études épidémiologiques ou pharmaco-économiques

II- Les différents acteurs

- Le volontaire

II- Les différents acteurs

- Le volontaire
- Le promoteur

II- Les différents acteurs

- Le volontaire
- Le promoteur
- L'investigateur

III- Les bonnes pratiques cliniques

Objectif : rendre le plus **fiable et reproductible** possible, les données issues des essais cliniques et d'assurer la totale **protection des personnes participant à ces essais** en préservant leurs droits et leur sécurité ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent.

- Les BPC françaises :

Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&dateTexte=>

- Les BPC européennes :

. *ICH Topic E6 (R1) Guideline for Clinical Practice, Step5, note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95)*, European Medicines Agency, 2002

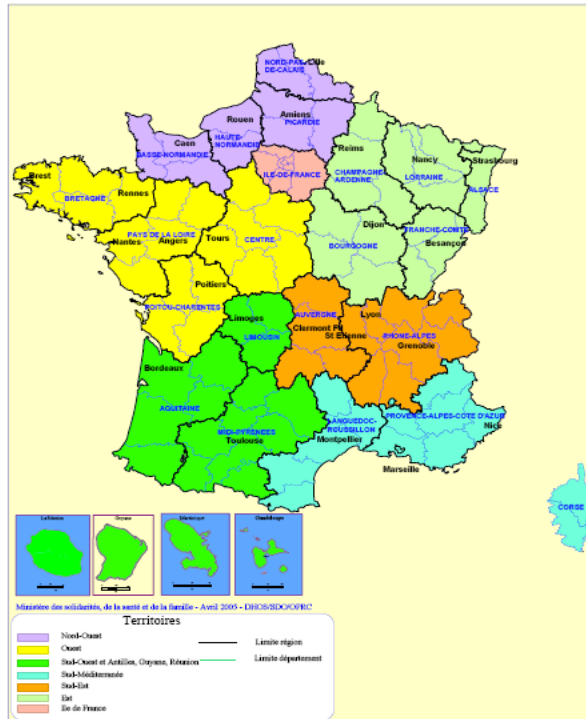
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>

IV- Les Comités de Protection des Personnes (CPP)

- ✓ Créés par la loi du 9 août 2004
- ✓ Equivalent français des « ethical research comitee »
- ✓ Assurer la protection des personnes qui participeront à cette recherche
- ✓ Obligatoirement saisi avant toute mise en œuvre du projet de recherche
- ✓ Avis « favorable » ou « défavorable ».
- ✓ Nécessite également l'avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

le **cnam**

40 CPP répartis sur 7 inter-régions de recherche clinique



14 membres titulaires

- 7 du monde médical
- 7 de la société civile

V- Critères de qualité de l'essai

- 1- Ethique
- 2- Etude prospective
- 3- Etude contrôlée
- 4- Etude randomisée
- 5- Etude en aveugle
- 6- Etude multicentrique
- 7- Etude en *intention de traiter*

1. Ethique

- Les volontaires participants aux études cliniques doivent être informés et donner leur consentement éclairé à l'inclusion dans l'essai.
- Avis d'un CPP est obligatoire
- Les liens financiers entre les investigateurs et les promoteurs de l'étude, quand ils existent doivent être annoncés.

2. Etude prospective

*Un élément de qualité d'un essai clinique est d'être prospectif. Il s'agit de définir **avant le début** de cet essai*

- la population qui sera étudiée avec les critères d'inclusion et d'exclusion
- les différents paramètres qui seront étudiés
- les critères de sortie d'essai

3. Etude contrôlée

Un groupe contrôle est indispensable pour valider l'efficacité d'une procédure.

Le groupe contrôle peut être composé soit de sujets ne recevant qu'un traitement inactif, soit de sujets recevant un traitement de référence.

Les compositions des différents groupes doivent être similaires sur des critères de base (âge, sexe, taille, poids etc.) mais également sur la sévérité de l'affection, le stade de leur maladie.

4. Etude randomisée

La répartition entre les deux groupes ne peut être effectuée que par tirage au sort.

On parle alors d'*étude randomisée*.

Toute autre méthodologie induisant des biais de sélection.

5. Etude en aveugle

Il est préférable, lorsque cela est possible, que le sujet ignore à quel groupe il est assigné et s'il reçoit, par exemple une molécule active ou un placebo. On parle alors d'un ***simple aveugle***.

Lorsque l'expérimentateur ignore également à quel groupe est assigné le sujet, on parle d'étude en ***double aveugle***.

Lorsque le patient et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance au groupe, on parle d'***étude ouverte***.

6. Etude multicentrique

Le fait que l'étude se déroule simultanément dans plusieurs lieux différents, est également un caractère de qualité, permettant l'étude d'un plus grand échantillon et limitant des biais de sélection géographiques, climatiques ou ethniques.

7. Etude en intention de traiter

Tous les participants à l'étude restent étudiés dans le groupe auquel ils ont été assignés, même s'ils n'ont pas entièrement achevé le protocole : ***intention de traiter***

Les patients sont exclus de l'analyse lorsque le protocole initial n'est pas totalement respecté, on parle d'analyse ***per protocole***.

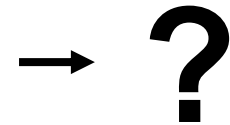
VI- Analyse et interprétation des résultats

1. L'analyse statistique

Différents tests statistiques sont utilisés afin d'exploiter les résultats bruts des essais, en fonction de la nature des paramètres étudiés (variables discrètes ou continues), de la taille des échantillons et de l'objet des études.

Le résultat est en général une comparaison entre les groupes avec un **p** (lire « petit p ») donnant le risque de conclure à tort à une différence.

« Dans le groupe traité la survie est significativement supérieure ($p < 0,01$) »,



2. Les biais

Un biais est une cause d'erreur d'une analyse statistique liée à la méthodologie de l'expérimentation.

- Biais d'attrition
- Biais de confusion
- Biais de sélection
- Biais de suivi

3. Autres limitations

✓ *Le plus souvent financées par l'industrie pharmaceutique qui est de ce fait juge et partie.*

✓ *Certaines études, essentiellement celles dont les résultats sont négatifs, ne sont pas publiées.*