

# Développement et Production du Mdc



Après administration d'une même dose de médicament, les patients ne vont pas réagir de la même façon (selon métabolisme hépatique, élimination rénale ...) ⇒ **C° variables pour une même dose**

Pour une C° => effets variés = Sensibilité particulière

➤ Firmes pharmaceutiques cherchent une **dose** pouvant être prescrite **au plus grd nb** de patients

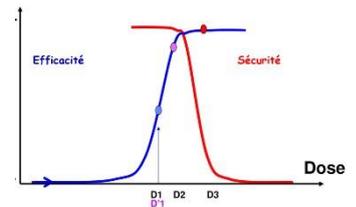
Relation dose-C°-effet :

Efficacité augmente **peu à peu** puis on arrive rapidement à un **plateau maximum** = maximalisation de l'effet

Sécurité maximum puis diminue = en miroir, diminution de la tolérance : **efficacité et**

**tolérance dose-dépendantes d'un médicament**

- ⇒ Solution = **associations médicamenteuse** : on utilise des médicaments aux PA différents n'agissant pas sur les mêmes récepteurs, on cumule les effets bénéfiques sans atteindre les C° toxiques
- ⇒ augmenter l'efficacité en restant dans la dose de sécurité



## I/ RECHERCHE ET PRE-DEVELOPPEMENT :

### A) Projet de recherche :

\* On conçoit un mdc à partir d'un **besoin médical** de la population = travail des équipes marketing qui peut être :

- naturel : ttt HIV, ttt hyperlipidémie, ttt IC

- artificiel/suscité : nouvelle patho = *syndrome bulbaire* « je n'sais plus trop quoi » avec rires ou pleurs incontrôlés → nouveaux médicaments dans un avenir proche pour cette « pathologie », *anxiété quand on parle en publique, colopathie fonctionnelle chez la femme*

RMQ : *Industrie pharmaceutique ≠ philanthropique => elle veut gagner de l'argent*

\* **Mécanisme de la pathologie** : Rc, enzymes en cause

\* **Identification de la cible** : ex : enzyme responsable ⇒ labos font la course, trouver le + vite par screening des molécules efficaces, avec des modèles in silico, in vitro, in vivo

Recherche exploratoire/trice : recherche des molécules capables d'interagir avec le procédé identifié :

- synthèse de molécules
- recherche dans la chimiothèque
- recours aux Biotechnologies

\* **Méthode d'étude/Modèles**

\* **Préparation du PA**

\* **Savoir-faire/Ressources** : préparation des études, pré développement clinique = 300/400 millions €

\* **Critères de sélection** pour le passage en développement

### B) Pré-sélection :

Choix d'une tête de série ou lead en fonction :

- des propriétés physico-chimiques
- méthodes in vitro, in vivo (études non GLP) : activité, toxicité (téatogénécité in vitro et test d'Ames)

❖ **Le test d'AMES : test très simple de mutagénécité :**

Salmonelles en présence d'un antibiotique en dose croissante. Lorsqu'on voit apparaître des salmonelles résistantes, cela signifie qu'elles ont muté. Abandon de la molécule si résistance car molécule mutagène = téatogène

- biodisponibilité : absorption et stabilité métabolique
- définition des critères :
  - Activité
  - Toxicité
  - PK (estimations modélisées de ADME) => renseigne sur les cara de la molécule pour l'optimiser
- Screening à haut débit
- eADMET pour une estimation précoce de : absorption, distribution, métabolisme, élimination, toxicité

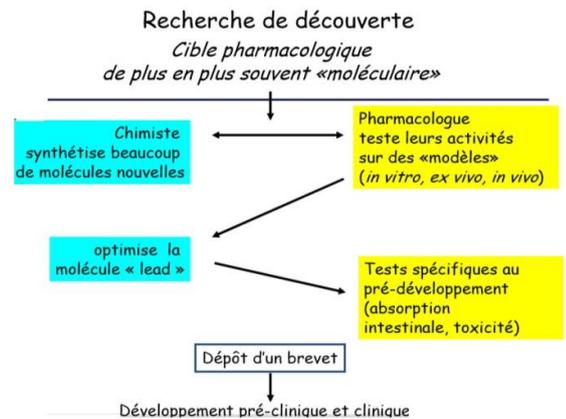
Le **chimiste améliore** les molécules d'après la demande du **pharmacologue** qui les **teste** sur divers modèles (ex/in vivo)

On dépose ensuite un **brevet**.

Nom du PA donné en **DCI** (Dénomination Commune Internationale) ≠ nom commercial

Ces 10 candidats vont faire le reste du parcours

⇒ éventuellement **AMM** pour spécialité pharmaceutique



## II/ LE DOSSIER PRECLINIQUE :

### A) Dossier Analytique :

- Caractères **organoleptiques** (poudre blanche, amer, sensible à la lumière/à l'O<sub>2</sub>, soluble ou pas...)
- **Coefficient** de partage n-octanol/eau (test avec phase aqueuse et phase lipophile => évaluer **lipophilie** (vaseline et paraffine = 100% lipophiles)
- **Caractéristiques** (goût, odeur...)
- Mise au point de la **synthèse** (coût ? moyens à mettre en œuvre ?)
- **Dosage** (par spectrométrie de masse, chromatographie)

### ➤ Principe actif = Drug Substance New Chemical Entity (NCE)

- **Structure** (chiralité)
- Propriétés **physico-chimiques** (granulométrie, polymorphisme)
- Matières premières = **starting material** (Digitale des pays de l'Est) peut être diverse et variée
- Validation du procédé de **fabrication**
- Méthodes analytiques de **contrôle**
- Spécification (**pureté**, impuretés : ex ventomine (ATB) les patients deviennent tout rouges, solvant résiduel)
  - Conditions de **conservation** et de conditionnement (température)
  - Stabilité/Péremption (min 2 semaines sinon prblm de délai entre fabrica°, acheminmt et administra°)
  - Fabrication dans des **Bonnes Pratiques** de laboratoire (Good Manufacturing Practice = GMP)

### ➤ Pharmacocinétique précoce :

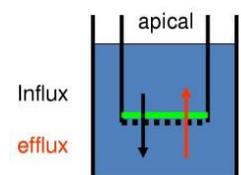
- In **silico**
- in **vitro** sur du matériel humain (microsomes hép : métabolites produits/évaluation de leur toxicité)
- ex **vivo** et in vivo chez l'animal
- classer les molécules et orienter les synthèses
- choisir de nouvelles molécules à développer
- **extrapoler** la PK clinique en fonction des critères observés lors des tests

### Ex du système CACO-2 / CACO-Cells :

Récipient avec mb (monocouche de C intestinales confluentes).

On met du médicament à l'intérieur et on regarde ce qui traverse (influx/efflux)

=> évaluer **absorption intestinale**



## B) Dossier toxicologique : simultanément aux autres dossier

On s'intéresse à la :

### ➤ **Toxicité aiguë : (rapidement)**

- **DL 50** = (dose létale 50) dose qui va tuer 50% des animaux
- **DL10** = tuer 10% (économie d'animaux) *grâce de Brigitte Bardot*
- **NOAEL** = dose maximale sans effets indésirables (No Observable Adverse Effect Level)

=> réalisée en **2 semaines** si pas de toxicité apparente chez le rongeur et le non rongeur (comme pour la toxicité chronique)

### ➤ **Toxicité chronique = via des doses répétées**

On a généralement recours à **2 espèces** : un rongeur et un non-rongeur :

Subaiguë	Subchronique	Chronique
0 à 1 mois	1 à 3 mois	> 3 mois

➤ **Etudes de mutagenèse plus poussées et de cancérogénèse** (*continuent à être effectuées même après la commercialisation du mdc car les effets toxiques peuvent apparaître plusieurs années après*)

### ➤ **Etudes de reprotoxicité (chez des femelles surtout) :**

- **Segment 1** = Fertilité et Embryogénèse
- **Segment 2** = Embryo/Foetotoxicité et Tératogénèse
- **Segment 3** = Péri et Post Natalité

Embryons normaux ? Souris allaitent-elles normalement ? Déficiants dans les sexes ? Dév anormal in utero ? Peut démarrer très tôt.

### ➤ **Guide Lines : ++**

Etudes de toxicologie **obligatoires** avant les essais cliniques (US et Europe).

Déterminent la durée des études de toxicologie à doses répétées nécessaires pour les essais cliniques.

En phase préclinique, on n'est pas sûr que le mdc arrivera sur le marché ⇨ durée moindre de test nécessaire

Durée	Rongeurs	Non-Rongeurs
Jusqu'à 2 S	2 Semaines	2 Semaines
Jusqu'à 1 M	1 mois	1 mois
Jusqu'à 3 M	3 mois*	3 mois
Jusqu'à 6 M	6 mois	9 mois **
> 6 M	6 mois	9 mois **

\* 6 mois s'il s'agit d'une phase III (étude pivot) en Europe (EMA)  
\*\* pour être conforme aux règles de la FDA

Durée de TRT	Rongeurs	Non rongeurs
Jusqu'à 2 sem	1 mois	1 mois
Jusqu'à 1 mois	3 mois	3 mois
Jusqu'à 3 mois	6 mois	6 mois
> 3 mois	6 mois	9 mois

Durées nécessaires pour débuter les essais cliniques

Durées nécessaires avant obtention de l'AMM

## C) Dossier galénique :

Forme pharmaceutique finale destinée à être utilisée (comprimé, aérosol) ⇨ étude de la **dissolution**

### ➤ **Forme pharmaceutique finale destinée à utilisation :**

- Choix de la forme pharmaceutique
- Définition de la **formule** (excipients : *M amer* → *péculé* / couleurs spéciales (*blanc/bleu ciel* → *tranquillisants*, *jaune* → *anti-inflammatoire*) compatibilité/incompatibilité avec le PA)
- Anticipation de la **dose**
- **Conditionnement** primaire et secondaire [*lait* (++) *eau*] ≠ *crème* (+ *eau*) ≠ *pommade* (--) *eau* en fonction du rapport eau/graisse]
- Spécifications
- Condition de conservation
- Stabilité / Péréemption
- Fabrication selon les **GMP**/bonnes pratiques de labo

## D) Dossier Pharmacologique :

### ➤ Dossier pharmacocinétique :

études des étapes **ADME** chez les **animaux**, par des méthodes in vitro et in vivo

- PK = lien entre **animal et Homme**
  - Qualitatif : métabolisme
  - Quantitatif : paramètre PK (concentration plasma, demi-vie...)

On étudie la distribution grâce à des autoradiographies ou autoradioluminographies (ATB marqués au carbone 14)  
=> données PK pour savoir où le médicament va se loger

### ➤ Dossier pharmacodynamique :

Animal peut être éloigné de l'Homme mais la **pathologie de l'animal = très proche** de la pathologie humaine.  
*Hamster syrien spontanément IC*

Fin de la phase préclinique => données => avis final toxicologues pour savoir si le M administrable à l'Homme

**A la fin du développement préclinique (qui a duré entre 2 et 4 ans) → soit on permet le passage sur l'homme (go) ou non (no go)**

EMA : modules 2 (PD : **toujours placée en premier dans les dossiers**, sécurité pharmacologique, interaction, PK, toxicologie) et 3 pour la pré-clinique.

## III / DEVELOPPEMENT CLINIQUE = ESSAIS CLINIQUES :

Fait toujours suite au développement pré-clinique = il n'y a pas de développement clinique s'il n'y a pas eu au préalable une phase animale ! Comprend **4 phases** essentielles :

**A) Phase 1 : Sécurité** chez l'être humain (M non toxique chez l'animal : on vérifie chez l'homme)

### ➤ Toxicité chez l'Homme ?

- N = **10 à 100 volontaires sains** = pas de maladie évidente : première administration à l'homme
- Administration croissante logarithmique de doses jusqu'à ce que le patient se plaigne d'effets indésirables  
⇒ déterminer la **Dose Maximale Tolérée (= DMT)** : estimée à partir de la NOAEL

*NB : Souvent, cela ne se fait pas sur des femmes car stock ovarien fragile donc mesure préventive = exclusion.*

### ➤ Parallèlement, études de PK à dose unique ou multiple

- **Demi-vie, AUC, Cl rénale/hépatique, métabolisme**
  - ⇒ comparaisons avec les valeurs animales
  - ⇒ dégager des **effets secondaires non spécifiques**

*Alcaloïdes ail/oignons éliminés par les poumons (pareil pour eucalyptol, menthol)*

⇒ Chgmt de la législation : on doit **tester patient par patient** (pas tous en même temps) pour éviter ça

Il existe des risques prévisibles et imprévisibles, on essaye de mettre le **max de sécurité**.

Ivabradine (ralentisseur cardiaque) ⇒ cible les canaux If de la rétine : Effets secondaires = flashes bleutés

Il s'agit d'une recherche **biomédicale indemnisée** (parfois très bien indemnisée).

**Pas d'essais sur les volontaires sains en cancérologie et pour les anticoagulants (+++).**

**B) Phase 2 = Etudes Pilotes : Efficacité**

N = **100** en phase 2B ou plus patients **volontaires malades** → test chez le malade pour la première fois

### ➤ Phase 2A : Sécurité chez le patient / Toxicité

- Toxicité chez le malade ?
- Recherche d'**innocuité chez le patient malade volontaire**
- Si la molécule n'est pas toxique, on passe à la phase 2B

### ➤ **Phase 2B : Efficacité**

- **Efficacité** et tolérance chez le **malade** ?
- Durées relativement **courte**
- Essais ouverts, insu, double-insu VS placebo
- Conditions de prescriptions idéales
- Patient étroitement surveillé

Poursuite des études PK :

- Populations différentes : insuffisance rénale, insuffisance hépatique/ très souvent chez insuffisant cardiaque
- Relation C°/Dose et C°/effet
- Choisir la dose avec le meilleur rapport efficacité/tolérance

On procède souvent via **3 doses** :

- Une faible éloignée de la vérité (peu efficace, pas d'effet 2R)
- Une assez forte proche de la vérité (efficace, peu d'effet 2R) => celle qu'on choisit au final
- Une très forte mimant les effets indésirables (très efficace, beau coup d'effets 2R)

### **C) Phase 3 = Etudes Pivots/Pivotales : 2 à 3**

**N = 1000 à 5000** (voire jusqu'à 40 000) **patients malades**, dans l'indication précise

Ex : étude RE-LY pour un anticoagulant, sur 18 000 patients

On compare l'efficacité de la dose définie à l'étape précédente avec : - le ttt de référence pour la maladie  
- s'il n'existe pas, contre placebo

#### ➤ **Efficacité et Tolérance :**

- Durée de **ttt longue** (au moins 6 mois), sur **différentes formes cliniques** (*grave, moins grave ...*)
- Poursuite de la cinétique, interactions, profil avantage/inconvénient
- **Analysées statistiquement en intention de traiter** (+++)
- **Double insu** (double aveugle)
- Toujours **randomisées**
- **Prospectives**
- **Multicentriques**
- **Calcul** de l'échantillonnage représentatif, du nb de sujets nécessaires (NSN)

Produit américain : 2 études en Amérique + 1 en Europe / Produit européen : 2 études en Europe + 1 en Amérique pour avoir l'ensemble des 3 études dans le dossier de la FDA et de l'EMA (coût > 1 milliard€ de la recherche à l'AMM)

Donne une indication sur la qualité du médicament qui serait alors + ou - efficace que la référence. L'industriel peut alors demander :

#### ❖ **L'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) :**

Pour la France uniquement, quand obtention de l'AMM → commission de transparence (SMR/ASMR) puis CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) (prix) et UNCAM (remboursement) avant d'être prescrit en phase 4

Dossier du produit déposé à l'**EMA** (Londres) = procédure **centralisée**.

De plus en plus rarement : dépôt dans un seul pays puis demande aux autres pays en s'adressant directement à l'ANSM = autorisation par **reconnaissance mutuelle**

Si obtention de l'AMM, inscription sur la liste des spécialités remboursables → mise à dispo des patients → Phase 4

### **D) Phase 4 :**

Tt s'est bien passé, mdca obtenu remboursement et bonnes négociations avec le CEPS

⇒ consommé par pop

#### ➤ **Dernière phase => Sécurité d'Emploi**

- Essais **ouverts**
- **Grande cohorte** de patients
- Plusieurs posologies

### ➤ **Comportement de la population vis-à-vis du médicament**

- **Effets indésirables graves** (décès, prolongation hospitalisation, mise en route d'un ttt spécifique)
- Effets indésirables rares (< 1/1000 ; < 1/10 000 ; voire moins)
- Nouvelles **interactions** médicamenteuses (tisane en même temps que certains comprimés)
- Vérifier l'**innocuité du médicament dans ses conditions d'emploi**
- **Pharmacovigilance** (+++) fait remonter les notifications d'EI vers l'ANSM

*NB : Si on essaie le Mdc sur 8000 patients en phase III, on risque de passer à côté d'effets indésirables rares*

Au cours de la phase 4, on recherche aussi de **nouvelles indications**

- *Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion* (ttt de l'HTA) diminuent la mortalité d'insuffisance cardiaque (à l'époque : mortalité à 5 ans = 50%)
- *Baclofène* (décontractant musculaire) diminue la dépendance d'OH (à forte dose)  
⇒ Nouvelles demandes de remboursement ou de prix pour les indications d'un même produit  
Ex : *Aspirine* utilisé pour prévenir les thromboses coronariennes = Kardegic®, bcp + cher

## **IV/ METHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES :**

Essentiellement applicable pour les études de phase 3, mais pas que !

Un essai clinique reflète le protocole dont il est issu => réalisé selon une méthodologie rigoureuse, dans un cadre législatif approprié (formulaire d'information à faire signer au patient avec but et risques de la recherche) : Essais cliniques **avec** des patients et non pas ~~sur~~!

Patients suivis, consigné dans un cahier d'observation (CRF).

### **A) Contenu d'un protocole :**

- Introduction
- Objectif unique mesuré à l'aide de
- Critère principal de jugement unique
- NSN ++
- Interprétation des résultats pour extrapolation des résultats de l'essai à la population entière concernée

**On a toujours le droit d'interpréter mais pas d'extrapoler (il faut un échantillon représentatif de la population) !**

- Introduction
- objectif unique
- critère ppal de jugement
- méthode de mesure
- Définition des patients (critère d'inclusion/non inclusion)
- TTT étudiés + ttt associés
- Nombre de sujets nécessaires
- Chronologie de l'essai
- Rechercher tolérance face aux M étudiés
- Méthode de recueil et analyse des résultats

→ à la fin de l'essai, interprétation des résultats et extrapolation à la pop entière ⇒ futurs patients

### ➤ **Cahier d'observation = CRF**

- Doit être le **reflet exact du protocole**
- Rédigé avec bcp de **soins**, en collaboration avec les médecins et biostatisticiens
- Comprend le **consentement informé et signé** du patient (très important, passible de poursuites), peut être révoqué à tout instant
- Plusieurs exemplaires de feuillets remplis au stylo bille noir, de manière direct (immédiatement) en remplissant toutes les cases
- Documents datés et paraphés sur chaque page
- Données doivent correspondre aux documents sources
- Il existe aussi des eCRF (informatisés) et eECG (mesure facilitée de la fc° cardiaque)

## B) L'Objectif = base du protocole :

But = doit être défini avec **soin** :

- démontrer efficacité d'un nv MVS placebo (rare)/ttt de référence
- comparer 2 thérapeutiques : essais de supériorité, différence, non infériorité, équivalence (rare)

## C) Définition des passagers éligibles :

Population définie le + précisément possible **critères d'inclusion et non inclusion** ( $\neq$  exclusion)  
Certains critères demandent une énumération indispensable : maladie, malades, ttt

## D) Critères d'inclusion :

Maladie **définie** avec soin :

- o Formes cliniques à inclure dans l'essai
- o Existence d'un facteur pronostique (ex : fumer impliqué dans récurrence de l'ulcère gastrique)
- o Nécessité d'examens complémentaires pour confirmer le diagnostic ex : un antibiotique dans les pneumopathies graves nécessite une radio du thorax, sinon la gravité ne peut pas être estimée
- o Malades : on fait des essais AVEC des malades pas SUR des malades => cara générales, vérifier la clause d'ambivalence

## E) Critère Principal de jugement :

**Unique (+++), bien défini et précis**, le + **objectif** possible => correspondre au prblm clinique posé  
Il peut être **composite** :

- ex : - [AVC + IdM + mortalité cardio-vasculaire] dans l'hypertension  
- [ mortalité + hospitalisations pour décompensation cardiaque] dans l'insuffisance cardiaque

### ➤ **Mesure du critère :**

- o Aisée, Spécifique
- o Reproductible, Multicentrique => mesure possible à Nice ou Moscou

## F) Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Echantillonnage indispensable pour extrapoler les études à l'ensemble de la population présentant ces caractéristiques. Se calcule avec les outils **biostatistiques** habituels, à partir du critère ppal de jugement selon

- o **Risque  $\alpha$**  = risque de 1<sup>ère</sup> espèce = conclure à une différence inexistante (généralement  $\leq 0,05$  avec  $\epsilon = 1,96$ )
- o **Risque  $\beta$**  = risque de 2<sup>e</sup> espèce = ignorer une différence existante (**Puissance  $1-\beta$**  = chance de conclure à une différence si elle existe (souvent 90%)) prédéfini
- o **Différence à mettre en évidence** à choisir  $\Delta$
- o **Ecart type** de la mesure du critère de jugement unique

→ mettre en évidence une différence (+ elle est grande, + le nb de patients est petit)

Un essai  $\Leftrightarrow$  une question, un objectif, un critère de jugement, permettant le calcul d'échantillonnage

$$N = 2 [\epsilon_{2\alpha} + \epsilon_{2\beta}]^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$$

$\epsilon_{2\alpha} = 1,96$  pour  $\alpha = 0,05$   $\epsilon_{2\beta} = 2,04$  pour  $\beta = 0,1$  (puissance de 0,9)  $\Delta$  = différence à mettre en évidence  $\sigma^2$  = variance du critère de jugement (+ il est variable,, + me nb de patients sera élevé)

## G) Méthodologie :

Le statisticien a dû définir s'il s'agit :

- d'un essai contrôlé ou non (comparaison avec un ttt (placebo ou ttt de référence) ou groupe témoin)
- en groupes parallèles ou en cross-over
- tirage au sort, mesure en aveugle
- d'une étude mono centrique ou multicentrique => détermine planification particulière

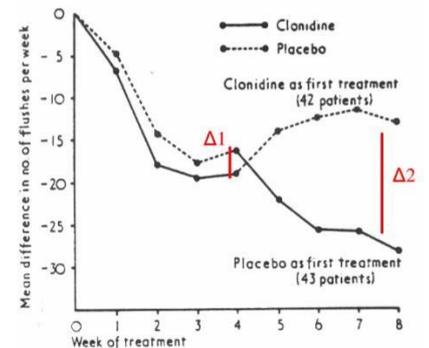
➤ **Essais parallèles**

- On divise par TAS les patients en autant de groupe qu'il y a de ttt à comparer = **simultané**
  - Effet **placebo** = effet partiel du médicament sans réel ttt (ex de la baisse de la tension artérielle)
- => c'est pour ça qu'il faut un comparatif (efficacité due en partie au placebo)

➤ **Essais croisés = Cross over**

- Avantage = chaque patient prend **successivement** les 2 ttt
- Généralement moins de sujets
- Permet de prendre en compte variabilité interne
- Inconvénients = effet période et effet traitement, maladie stable dans le temps

Ici essai = ininterprétable Pour être interprétable on doit avoir  $|\Delta 1| = |\Delta 2|$ . Si ce n'est pas le cas, on ne prend en compte que  $\Delta 1$ .



➤ **Biais :**

- Très important d'**éviter** les biais
- Erreurs systématiques pouvant favoriser ou défavoriser un des ttt

Ex : Comparaison pour le cancer du poumon avec 10% de fumeurs ds un groupe et 90% ds un autre

Souvent les biais ne sont pas aussi évidents, pas encore connus.

⇒ TAS (meilleure manière de les éviter en équilibrant les biais) car hasard fait bien les choses (+++).

**RANDOMISATION +++ = seul** moyen scientifiquement valable (répartition semblable des facteurs de prono connus ou non). Pour vérifier, comparaison de groupes (ex : âge moyen des patients).

**H) Essais en ouvert/en aveugle/double aveugle :**

➤ **Essais en ouvert**

- Médecin et Patient connaissent tous deux la nature du ttt administré
- Problème actuelle de l'homéopathie : tous les essais en homéo sont ouverts  
=> il faudrait de vrais essais randomisés en double insu pour conclure à réelle efficacité
- Ouvert simple : le sujet est son propre témoin (ex des pertes de poids, tabagisme, psoriasis)
- Ouvert comparatifs : nécessité d'une randomisation

➤ **Essais en aveugle/insu :**

- Destinés à **diminuer les biais** dus :
  - à l'observateur, qui donne une interprétation subjective des résultats
  - au patient, qui a une interprétation subjective des symptômes
- Problème : ne suppriment qu'une source de biais très inégale selon qu'il s'agit du patient ou de l'investigateur (ex : financement de la part du labo peut influencer son jugement)

➤ **Essais en double aveugle :**

- Le patient ET le médecin **ignorent** s'ils administrent/prennent le ttt ou le placebo = indiscernables
- Randomisation également indispensable
- Comparaison de 2 ttt de même voie d'administration mais d'horaires différents ou 2 formes galéniques différentes
- Inconvénient = multiplication du nombre de prises

➤ **Dans le cas de la comparaison de 2 TTTs :**

- Randomisation
- Double Aveugle
- Analyse en intention de traiter

A la fin de la phase 3 : le médicament est proposé dans une ou plusieurs indication(s), en définissant les patients, la posologie, les précautions d'emploi, les CI et les agences donnant ou pas l'AMM

## V/ CADRE LEGISLATIF DES ESSAIS CLINIQUES :

Système d'assurance qualité comprenant :

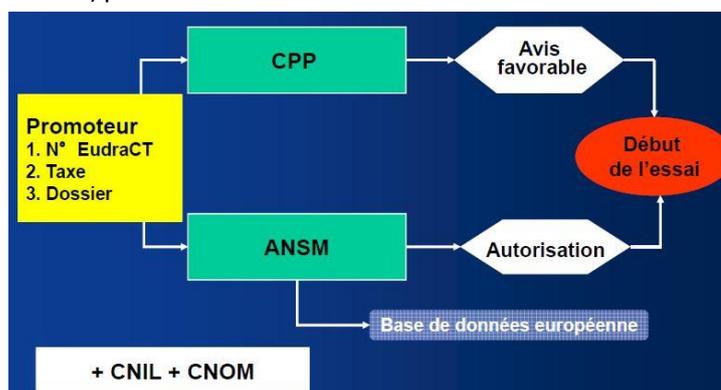
- 1985 : bonnes pratiques de fabrication
  - 1986 : bonnes pratiques de laboratoire (rats...)
  - 1987 : bonnes pratiques cliniques définies, concernent les patients = ensemble des dispositions à mettre en place pour garantir la **qualité et l'authenticité** des essais cliniques et le respect de **l'éthique**
- Loi de **1988 = Loi 88-1138 (Huriet et Sérusclat)** : loi de protection pour les personnes se prêtant à la recherche biomédicale (++) pour volontaires sains) : **découle des BPC de 1987**
- **1997** : BPC européennes (découlant de la loi Huriet-Sérusclat)
- **2001** : directives européennes en matière d'essais cliniques (inspirées par les BPC européennes) ⇒ doit apparaître dans les lois de chaque pays (du coup la France est à l'origine de tout ça).
- **9 août 2004** : légère modification de la loi Huriet suite aux directives européennes, décrets d'application en **2006**

## C) Principaux protagonistes :

### ➤ Le Promoteur :

- Personne **Physique ou Morale**
- Prend la **décision** de l'étude
- A notre échelle, c'est l'industrie pharmaceutique / A petite échelle = directeur d'hôpital, chef service
- Il est responsable :
  - du choix de l'investigateur
  - fournir à l'ANSM et au CPP (Comité de Protection des Personnes) (avant = CPPRB dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat) les éléments nécessaires
  - déposer une assurance (en cas d'accidents ou EI graves)

2 accords obligatoires (**ANSM + CPP**) pour commencer l'essai :



### ➤ L'investigateur :

- Médecin **fait l'essai** : médecin, chirurgien, dentiste ≠ **expérimentateur** : pas un médecin (pharma, kiné)
- Responsable :
  - du consentement informé et signé du patient
  - de la réalisation de l'étude à proprement dite

### ➤ L'Assistant = Moniteur de recherche clinique :

Permet le **relai** entre promoteur et investigateur (vérifier que tout est ok : consentements des patients présents, caractéristiques du CRF = celles du dossier...)

