

Les essais thérapeutiques contrôlés (7)

I) Introduction :

Ces types d'essai, sont obligatoires pour obtenir du ministère l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Ils consistent à : => Démontrer statistiquement l'efficacité du médicament testé :

- soit par rapport à un **produit inactif (placebo)**,
- soit par rapport à un **médicament de référence**.

=> Mesurer la **sécurité** d'emploi pour le patient.

II) Principales étapes du développement d'un médicament :

1) Le programme de recherches : **screening** (2 à 5 ans)

- Le Labo **dépiste les substances susceptibles d'avoir une activité biologique dans le domaine concerné**.
- Après la découverte de la substance le laboratoire dépose un **brevet de 15 ans**
- Au bout de ce délai, la **commercialisation** de la substance devient publique.

Commence alors le développement qui peut **s'interrompre à n'importe quelles phases** dont le résultat serait défavorable au produit.

2) Développement : **période pré clinique** (1 an)

- C'est un **Préalable scientifique et éthique** à toute administration chez l'homme.
- On **évalue la toxicité et la pharmacocinétique** du médicament par des tests in vitro et chez l'animal.

3) Développement : **période clinique** (4 phases, 5 à 7 ans)

Phase	Caractéristiques	On vérifie/étudie
<u>I</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Essais ouvert, - non comparatifs (un seul groupe) - sur volontaires sains - dans Centres d'investigation Clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - la tolérance du produit par volontaires sains - sa pharmacocinétique chez l'homme - les doses envisageables
<u>II</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Essais ouvert - parfois comparatifs - volontaires malades au mm stade de la maladie - dans des hopitaux selectionnés. 	<ul style="list-style-type: none"> - la tolérance du produit chez le malade. - sa pharmacocinétique chez le malade - préciser les doses optimales
<u>III</u>	<ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs contrôlés - multicentriques - volontaires malades au mm stade de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> - la tolérance du produit sur volontaires malades - On mesure l'efficacité comparative du produit par rapport à un médicament de référence ou à un placebo,

A terme de cette phase, le laboratoire peut déposer auprès du ministère une **demande d'AMM** regroupant les rapports complets sur les étapes du développement réalisées.

La **commission d'AMM** autorise ou non la **commercialisation** du produit pour l'indication mentionnée.

<u>IV</u>	<ul style="list-style-type: none"> => Intervient après la commercialisation => Phase de pharmacovigilance => Elle précise la connaissance du médicament : - les modalités et l'observance des prescriptions - l'accoutumance éventuelle après une longue prescription. - la tolérance au produit : C'est la pharmacovigilance : "Tout médecin déclare au centre régional de pharmacovigilance un effet secondaire non connu" - les observations cliniques réalisées peuvent conduire à tester d'autre indications
-----------	--

III) Principes des essais thérapeutiques contrôlés : (phase III)

Définition :

Les essais thérapeutiques contrôlés sont des essais comparatifs qui évaluent statistiquement l'efficacité du médicament testé par rapport à un médicament de référence ou un placebo.

Ce qui permet d'évaluer l'efficacité d'un produit par rapport à l'évolution spontanée de la maladie.

Ils se distinguent ainsi des essais ouverts phase I et II (un seul produit avec objectif descriptif).

- Les 2 échantillons de patients soumis aux 2 produits doivent être **comparables** pour montrer une **relation de cause à effet**.

- Les différences d'évolution entre les 2 échantillons sont évaluées en fin d'essai par un **test statistique** portant sur le **critère de jugement** retenu pour mesurer l'efficacité thérapeutique du produit.

1) La comparabilité initiale : le tirage au sort :

- Assurée dès la construction des échantillons de patients.

- Suppose que les **critères connus ou inconnus** pouvant influencer sur l'évolution spontanée de la maladie soient **répartis de manière homogène** entre les 2 groupes.

- Pour atteindre cet objectif on constitue les 2 échantillons de patient par **tirage au sort (randomisation)**.

- Le tirage au sort intervient après que le sujet ait été reconnu apte pour entrer dans l'essai par des **critères d'inclusion et de non inclusion**.

2) Maintenir la comparabilité pendant l'essai :

=> **Prescription en double aveugle des produits :**

But : - Pour ne pas influencer l'évolution de la maladie et l'expression de ses manifestations
- Eviter des différences dans la prescription du produit et l'évaluation du critère de jugement

Comment : - Les 2 produits sont administrés sous la même forme et
- Le médecin prescripteur ou évaluateur ignore aussi quel produit est réellement prescrit.

=> **Minimiser les sorties** d'essai spontanées ou indirectes par des **effets secondaires**.

3) le principe de jugement statistique :

- L'interprétation finale de l'essai thérapeutique contrôlé est basée sur le calcul d'un **test statistique** entre les 2 échantillons.

- Ce test porte sur le ou les **critère(s) de jugement retenu(s)** pour caractériser l'efficacité thérapeutique.

- **Un critère principal** doit toujours être défini par avance

- Il doit être **le plus reproductible possible** afin de minimiser la variabilité aléatoire ou fluctuations d'échantillonnage.

Quel que soit le résultat, on aura jamais de certitudes :

- à causes des risques d'erreurs aléatoires
- à cause des biais (erreurs systématiques)

IV) Le protocole de l'essai :

C'est un document écrit qui précise par avance toutes les modalités du déroulement de l'essai.

Il standardise les éléments de recueil des données sous forme d'un cahier d'observation par patient.

L'inclusion : Dans le déroulement du protocole, la 1^{ère} étape est l'inclusion du patient dans l'essai.

Cette inclusion est basée sur la définition (et l'application) de 2 types de critères :

- Critères d'inclusion définissent les caractéristiques des patients et de la maladie sur lesquels porte l'essai
- Critères de non inclusion permettant d'éliminer les patients ayant des contre-indications pour des traitements testés ou présentant des difficultés prévisibles dans les suivis.

But : - Constituer un groupe homogène de patients => puis tirage au sort pour un des traitements.

- Caractériser la population de malades sur laquelle les résultats de l'essai pourront être extrapolés.

Pendant le déroulement de l'essai :

En cas de problème médical important, il est toujours possible de dévoiler quel produit a été pris.

Cette levée des conditions de prescription à l'aveugle entraîne la sortie d'essai du patient concerné.

Le protocole précise les modalités

- de prescription du produit,
- de recueil des informations
- de mesure du critère de jugement principal.

Ce dernier doit être bien défini et traduire l'efficacité recherchée, avec si possible les qualités suivantes :

Objectif, reproductible et standardisé.

Le protocole recueille aussi des éléments d'appréciation

sur l'observance du traitement par le patient
la survenue d'éventuels effets secondaires.

La réalisation du protocole obéit aux règles de bonnes pratiques cliniques, garante de la qualité d'un essai.

V) Problèmes éthiques :

La réalisation d'essais thérapeutiques soulève des questions éthiques d'ordre général, sur la justification de l'essai et sur la participation des patients : Les conditions à la mise en place d'un essai sont

=> D'obtenir une évaluation scientifique de l'efficacité d'un médicament, ce qui suppose :

- l'intérêt médical de ce résultat,
- que des travaux n'aient pas déjà répondu à la question.

=> Réaliser les meilleures conditions méthodologiques susceptibles d'apporter une conclusion indiscutable.

=> Déterminer le rapport Risque/Bénéfice pour les patients inclus dans l'essai à partir des résultats des phases précédentes sur le médicament testé et le médicament de référence.

=> Au plan individuel, il est obligatoire de recueillir consentement libre, éclairé et écrit de chaque personne participant à l'essai (sauf circonstances particulières ex: urgence).

Ceci peut améliorer l'adhérence au protocole du patient à qui on aura expliqué les buts, les avantages, et les risques de l'essai.

=> Le protocole d'un essai thérapeutique doit être soumis pour validation et avis au CPP (huriet Serusclat).

Il juge de l'ensemble des aspects éthiques et méthodologiques soulevés par le projet, et donne ou non son accord pour la réalisation. Le CPP évalue le rapport bénéfices/risques ainsi que les règles de consentement et de participation des personnes vulnérables.

Au final il délivre une autorisation de mise en œuvre de l'essai.

Le respect de la méthodologie, et des bonnes pratiques cliniques dans les essais thérapeutiques constitue à la fois une exigence scientifique et éthique.