

LES ESSAIS CLINIQUES

Pr. GACEM H
Département de Pharmacie, Université Batna 2

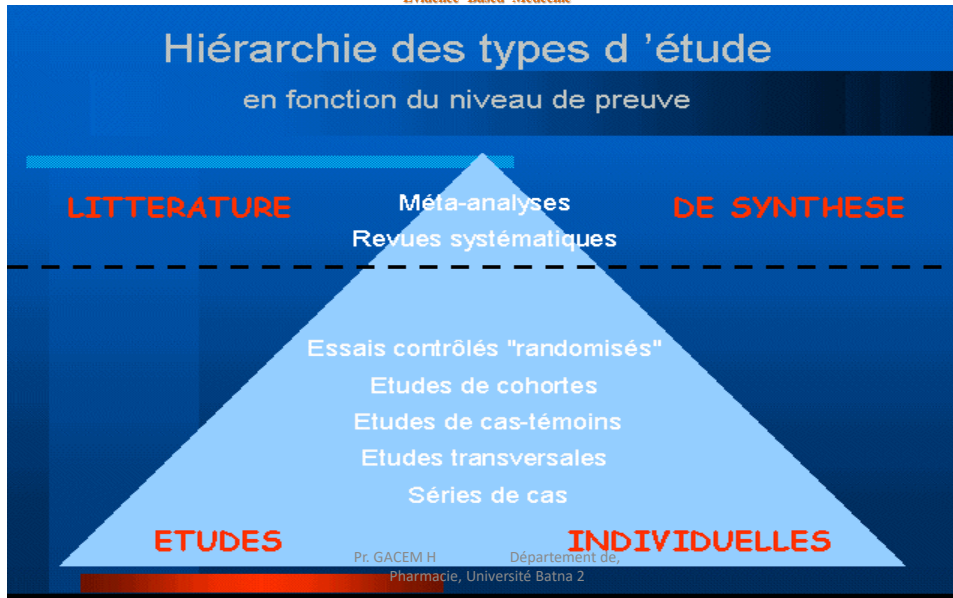
Types d'études épidémiologiques

- Etiologiques: identifier le risque,
- Diagnostiques,
- Pronostiques,
- Préventives,
- Cliniques: thérapeutiques.

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

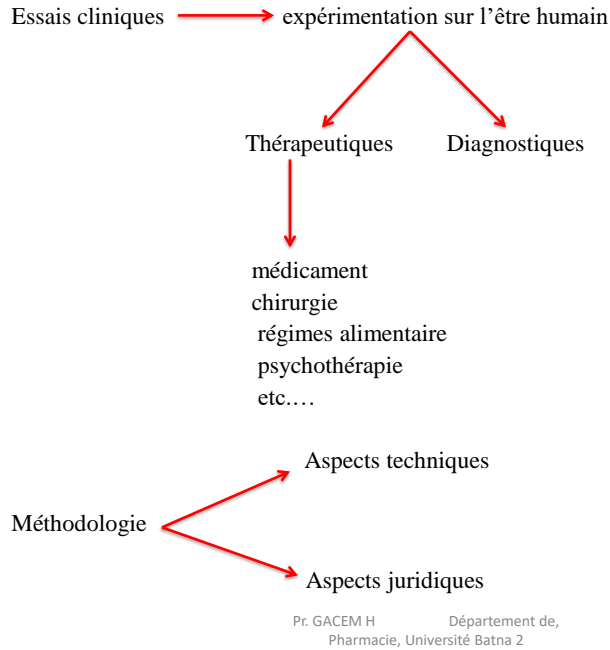
EBM

Evidence Based Medicine



Quoi?

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2



Quelques Notions Nécessaires

- Essai en: ouvert, contrôlé, bras parallèles, cross-over,
- Aveugle (insu): simple, double,
- Promoteur,
- Investigateur,
- CPP.

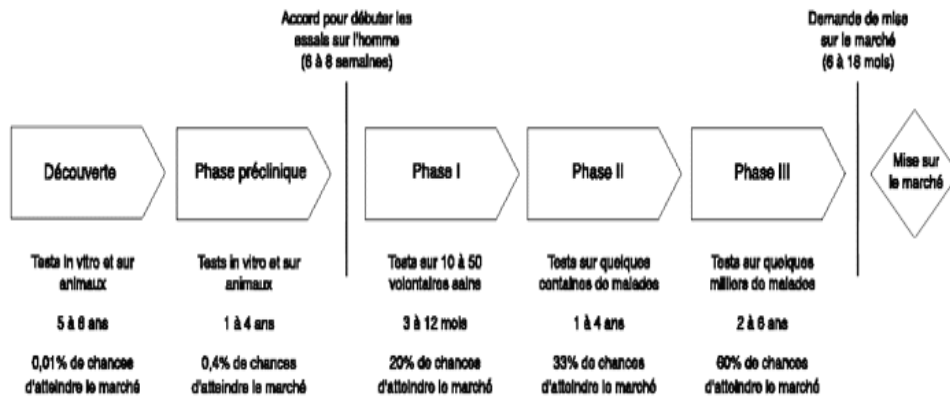
**Pour accéder a ces phases, il est
nécessaire que les essais précliniques
soient réalisés**

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Quand?

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Essais cliniques : cinq étapes clés d'un parcours à risque



Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Vie et mort d'un médicament

Naissance d'un médicament

- 1 molécule sur 1.000 au stade des essais cliniques.
- 1 molécule sur 10.000 mise sur le marché.
- 7 à 15 ans entre l'isolement de la substance et son utilisation.
- Aspects économiques, brevets, retour sur investissements.

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

- Apres essais précliniques
- Phases:1, 2, 3 avant commercialisation
- Phase 4: après commercialisation

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Ou?

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

- Les essais sont réalisés en milieu hospitalier

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Comment?

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Vie et mort d'un médicament

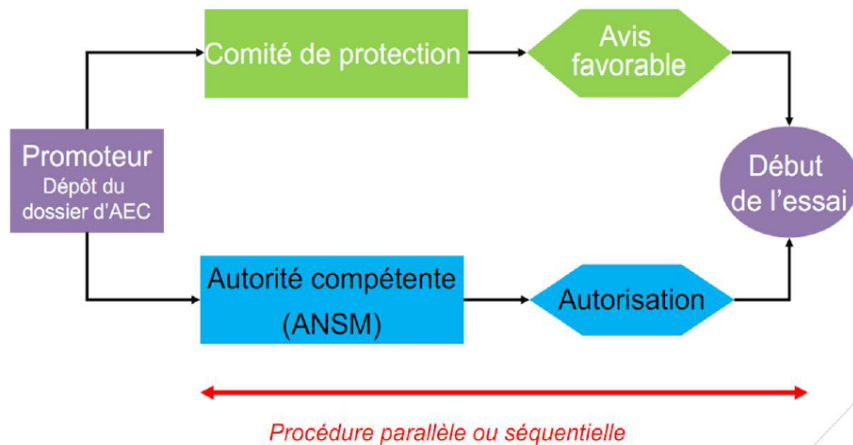
Phase clinique de développement : Essais cliniques

- Divisés en 4 Phases,
- Phase 1: sujets sains, sauf exception (oncologie)
- Phase 2, 3, 4: sujets malades
- AMM après la Phase III
- Phase d' utilisation = Phase IV

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

- Phases: 1, 2 : non comparatifs
- Phase 3: comparatif

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2



Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase I: tolérance

- Première utilisation chez l'homme,
- Sur volontaire sain,
- Sur petit nombre d'individus,
- Vérification de l'absence de toxicité,
- Détermination de la DMT,
- Pharmacocinétique chez l'homme (effets).
- Essai non comparatif en ouvert

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase II: dose-effet

- Essai en ouvert
- Première utilisation chez les patients,
- Nombre restreint de patients,
- Détermination des conditions optimales d'emploi (posologie),
- Poursuite de l'observation de la tolérance.
- Définir les EII et si sont dose dépendants
- Durée: ~ 3mois, il faut < 2 ans

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase III: démonstration de l'efficacité

- Essai contrôlé comparatif,
- par rapport à thérapeutique de référence ou placebo,
- poursuite de l'étude de la tolérance,
- Randomisation,
- Aveugle = insu,
- Souvent multicentriques

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase III: démonstration de l'efficacité

- Mettre en évidence une:
 - supériorité
 - équivalence
 - non infériorité
- Comparaison:
 - bras parallèles
 - Cross-over
- Stade de la demande d'AMM
- RCP

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Avantage en termes de tolérance	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence des effets secondaires moindre • Effets secondaires moins graves
Facilité d'utilisation plus grande	<ul style="list-style-type: none"> • Voie d'administration plus simple (par exemple orale par rapport à intraveineuse, bolus à la place d'une perfusion) • Une administration par jour à la place de plusieurs ou dose unique à la place d'un traitement de plusieurs jours • Absence d'ajustement de dose
Moins d'inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement médical à la place d'un traitement chirurgical • Chirurgie moins délabrante • Radiothérapie moins prolongée
Coût plus faible	

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase III: démonstration de l'efficacité

Liste des biais possibles

1) L'efficacité du traitement de référence est altérée

- a) Le traitement de référence n'est pas administré correctement : dose trop faible ou trop forte, durée du traitement trop courte, etc.
- b) Le traitement de référence est administré à des patients chez lesquels il est moins ou pas efficace
- c) Le traitement de référence n'est pas le meilleur traitement possible (*problème d'interprétation plus que biais*)
- d) Le traitement de référence est facilement arrêté pour effets indésirables

2) L'efficacité du nouveau traitement est renforcée par des traitements concomitants

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase III: démonstration de l'efficacité

La méthodologie de l'essai de non-infériorité doit donc veiller à ce que le traitement de référence développe **correctement** toute **son efficacité** (**administration correcte**) et que l'estimation de son effet reflète bien sa véritable efficacité (sensibilité et spécificité correctes de la mesure du critère).

La confirmation de l'absence d'un biais à ce niveau pourrait être obtenue en incluant dans l'essai un **bras placebo** pour s'assurer que l'efficacité du traitement de référence est bien celle attendue. Cependant, l'emploi d'un placebo dans une situation où il existe un traitement de référence est rarement possible.

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase IV: devenir du médicament après commercialisation

- Après AMM,
- Mise sur le marché,
- Surveillance de la tolérance: pharmacovigilance,
- Études complémentaires : populations spécifiques,
- Interactions, approfondissements des connaissances,

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase IV: devenir du médicament après commercialisation

À tout moment,
En cas de nécessité,

- Possibilité :
 - de modification d'utilisation,
 - de retrait du marché,...

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Phase IV: devenir du médicament après commercialisation

- Evaluation du rapport cout / efficacité,
- Evaluation du bénéfice thérapeutique,
- Evaluation du bon usage du médicament,
- Recherche de nouvelles indications.

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Constitution des groupes

- La constitution des groupes ne doit dépendre :
 - ni du patient
 - ni de la maladie
 - ni du médecin
 - ni du médicament

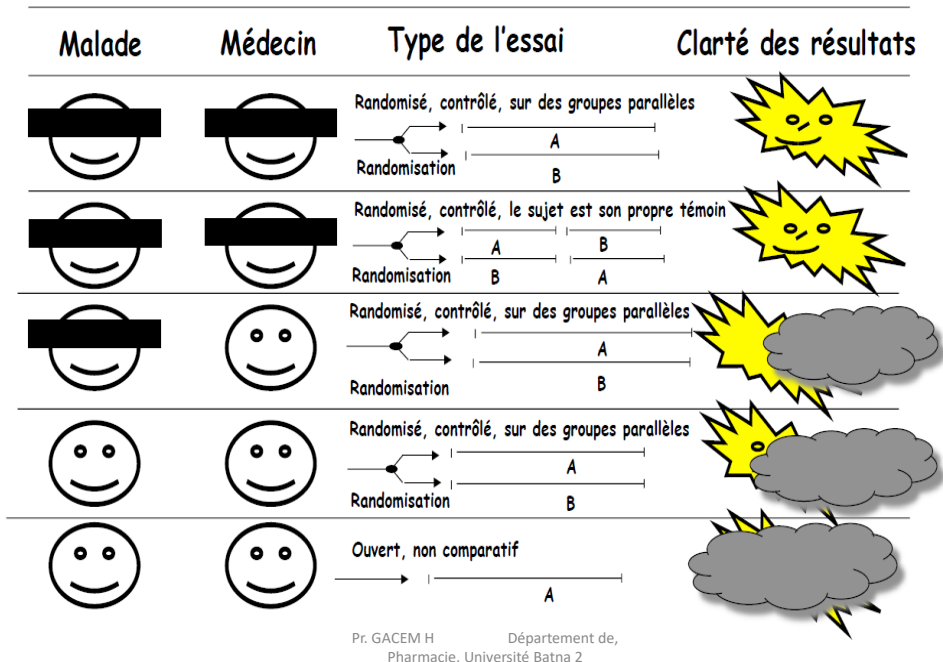
Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Constitution des groupes

• Méthode = Randomisation

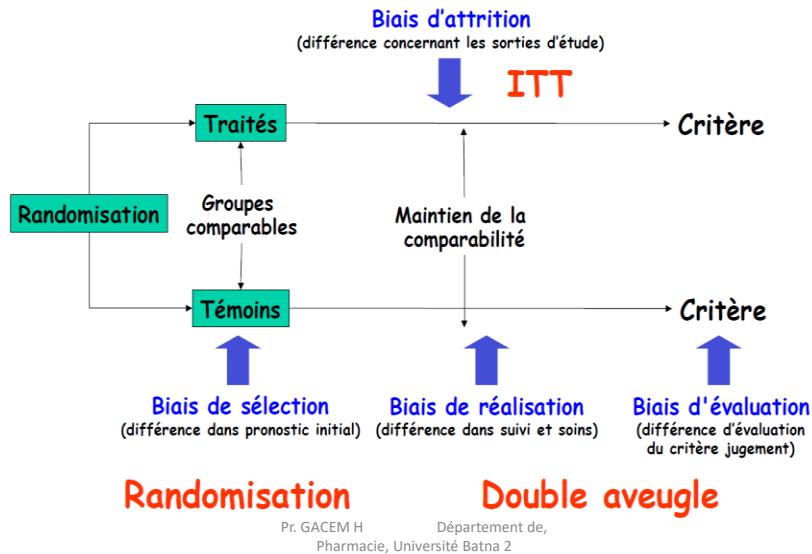
- Tirage au sort (mais pas avec une pièce...)
- Seule méthode à même d'assurer la comparabilité initiale...
- Techniques particulières pour s'assurer de la pertinence et de l'équilibre des groupes et des centres (stratification, bloc...).

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2



Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Essai contrôlé randomisé en double aveugle



Analyse des résultats d'un essai

- **Analyse en ITT versus per protocole :**
 - Intention de traiter = Prise en compte de tous les patients randomisés :
 - Patients dont le traitement n'était pas bien suivi, Patients inclus à tort, Patients ayant arrêté prématurément l'essai
 - Défavorise nouveau traitement mais conservation comparabilité des groupes
 - Per protocole = ne porte que sur les patients traités comme prévu
 - Risque de biais +++
 - Analyse qui peut avoir son importance (études de non-infériorité...)

Essais cliniques : aspects éthiques

- Déclarations de l'Association Médicale Mondiale,
- Déclaration de Nuremberg,
- Déclaration d'Helsinki,
- Déclaration de Tokyo,
 - Respect de la personne,
 - Ethique de la recherche,
 - Adéquation des moyens,

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Essais cliniques : aspects éthiques

En France: Loi «Huriot» de protection des
personnes se prêtant à une recherche biologique :

- Ce qui met en jeu l'intégrité de la personne,
- Identification du promoteur et du ou des investigateur,
- Avis CPPRB,
- Déclaration officielle des recherches.

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Essais cliniques : aspects éthiques

Le droit des personnes :

- Information complète et honnête,
- Consentement,
- Risques raisonnables, contraintes évaluées,
- Indemnisation,
- Assurance obligatoire.

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Pourquoi?

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Une petite histoire vraie ...

- Après infarctus, l'existence d'extra systoles ventriculaires augmente le risque de mort subite.
- Les antiarythmiques de classe 1 suppriment les ESV.
- A partir de ces donnés, ces traitements ont été prescrits pour prévenir la mort subite...
- Sans essais cliniques ...



80.000 DC induits par le traitement aux USA
(plus que la guerre du Vietnam)

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Justification des essais cliniques

- Seul moyen d'obtenir des preuves fiables de l'efficacité d'un traitement.
- Preuve qu'un traitement permet d'atteindre l'objectif thérapeutique pour lequel il est prescrit.
- Limites du raisonnement physiopathologique :
 - L'extrapolation d'un bénéfice clinique à partir des mécanismes d'action des traitements a été pris à défaut à de très nombreuses reprises

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Justification des essais cliniques

- L'évaluation thérapeutique a pour objectif d'apporter la preuve scientifique de l'efficacité clinique des traitements.
- But : adapter les traitements
 - sur la base de faits avérés.
 - et non pas sur des raisonnements théoriques basés sur leur mécanisme d'action.
- Confrontation à la réalité des hypothèses thérapeutiques

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Grille d'évaluation

V . **I** . **P**
Validité Impact Pertinence

Validité: crédibilité de la méthode:
une bonne question de recherche? Schéma d'étude adapté? absence de biais?

Impact: importance des résultats:
ampleur? Précision? signification statistique et clinique?

Pertinence: applicabilité de l'innovation:
pratique médicale? préférences du patient? contraintes sociales?
cout? etc.

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2

Grille Consort

- **O**bjectif
- **M**éthodologie
- **S**uivi de l'étude
- **R**andomisation
- **T**raitement
- **C**ritère de jugement
- **N**ombre de sujets
- **A**nalyse statistique et résultats
- **P**ertinence clinique

Pr. GACEM H Département de,
Pharmacie, Université Batna 2