



Cours de Pharmacologie clinique.

Développement d'un nouveau médicament

Professeur Régis Radermecker

Liège Université

Service de Diabétologie, Nutrition & Maladies métaboliques
Unité de Pharmacologie clinique



CHU Liège, Belgique



« Evidence-based medicine » (EBM) ou Médecine factuelle ou Médecine fondée sur les preuves

Définition

**Utilisation systématique, judicieuse et
explicite des données actuelles
de la science dans les décisions visant
les soins aux malades**

Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique
- 4) Les différentes phases du développement clinique
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques
- 6) Aspects éthiques et légaux
- 7) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embuches

Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament**
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie**
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique**
- 4) Les différentes phases du développement clinique**
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques**
- 6) Aspects éthiques et légaux**
- 7) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embuches**



Spécialistes



Pharmacologue

Clinicien avec expérience
dans le domaine des essais
cliniques

L'essai clinique est la seule méthode qui permet d'améliorer la connaissance d'une maladie et de son traitement. Il permet de démontrer l'innocuité et l'efficacité des traitements. Il est indispensable, avant d'intégrer un nouveau traitement dans la pratique courante, de démontrer qu'il est bien sans danger pour le patient et qu'il est supérieur aux autres traitements qui existent déjà et servent de référence. L'essai clinique favorise ainsi les progrès en médecine porteurs de mieux-être.

Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care

Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology

“Clinical pharmacology is the scientific discipline that involves all aspects of the relationship between drugs and humans. ... Such clinical pharmacologists have as their primary goal that of improving patient care, directly or indirectly, by developing better medicines and promoting the safer and more effective use of drugs.”

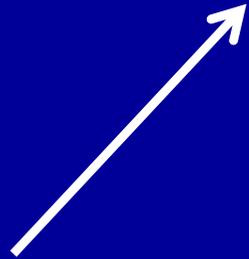
Le patient au centre de nos préoccupations



Essais cliniques

Pratique clinique

Le patient au centre de nos préoccupations



Essais cliniques



Méthodologie des essais
cliniques

Méthodologie

Ensemble de règles et de démarches adoptées pour conduire une recherche



Démarche éthique

Démarche Scientifique

< France: des centaines de malades atteints d'Alzheimer victimes d'un «essai clinique sauvage» dans une abbaye

Découvrir un tel « essai clinique sauvage » est très rare, a fortiori quand de cette ampleur, explique le directeur de l'Agence du médicament, selon qui il s'agit « d'une atteinte grave au code de la santé publique et au code pénal ».



Mis en ligne le 19/09/2019 à 19:19 par AFP

Crise des opiacés: Johnson & Johnson condamné à payer 572 millions de dollars à l'Oklahoma

AFP

Publié le lundi 26 août 2019 à 23h35 - Mis à jour le mardi 27 août 2019 à 17h15

Un tribunal a condamné lundi le groupe Johnson & Johnson à payer 572 millions de dollars à l'Etat de l'Oklahoma pour sa responsabilité dans la crise des opiacés, premier jugement civil contre un laboratoire aux Etats-Unis pour une crise qui a fait des dizaines de milliers de morts par overdose.

"La crise des opiacés est un danger imminent pour l'Oklahoma et ses habitants", a déclaré le juge Thad Balkman lors d'une audience lundi à Norman, à l'issue de deux mois de procès.

Mais attention !

Tout remède

peut devenir

un poison !

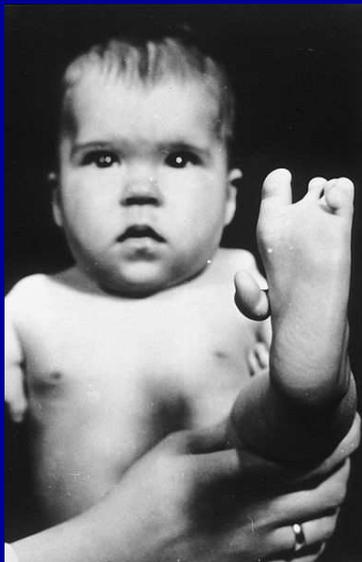
Le thalidomide: Softenon®

Vendu durant années 1950-1960 comme hypnogène et antiémétique chez femmeenceinte

Commercialisé en Belgique, en Allemagne et en Grande Bretagne

1960 : découverte tératogène

15.000 foetus affectés



Ouverture du procès des victimes du Softenon

18/10/11 à 09:38 - Mise à jour à 09:38
Source: Le Vif

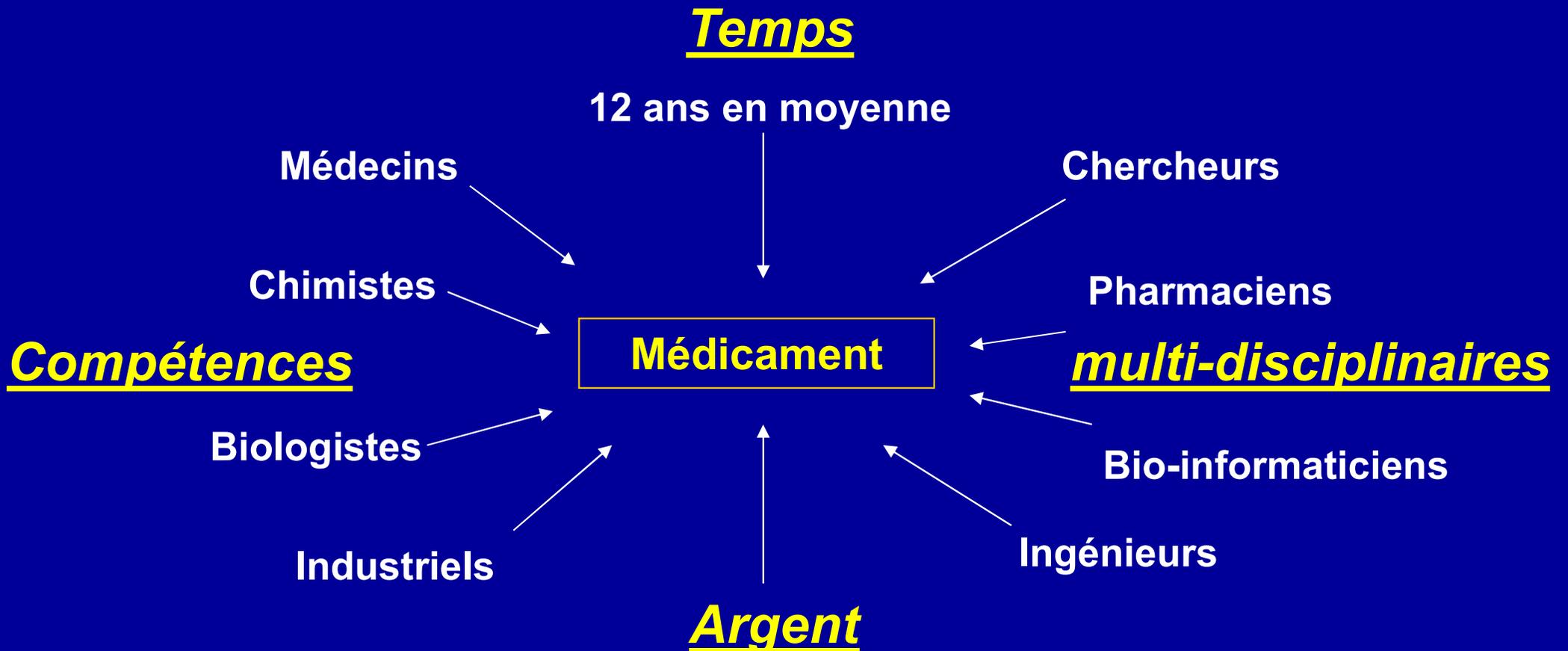
Le procès des victimes belges du médicament Softenon contre l'Etat belge débute aujourd'hui devant le tribunal correctionnel de Bruxelles. Les victimes en attendent beaucoup, et d'abord une reconnaissance de leurs souffrances. Le Thalidomide est à nouveau vendu, sous un autre nom, en Belgique.

Définition d'un médicament ?

Médicament : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines (ou animales),

ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme (ou à l'animal), en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »

Que faut-il pour faire un médicament ?



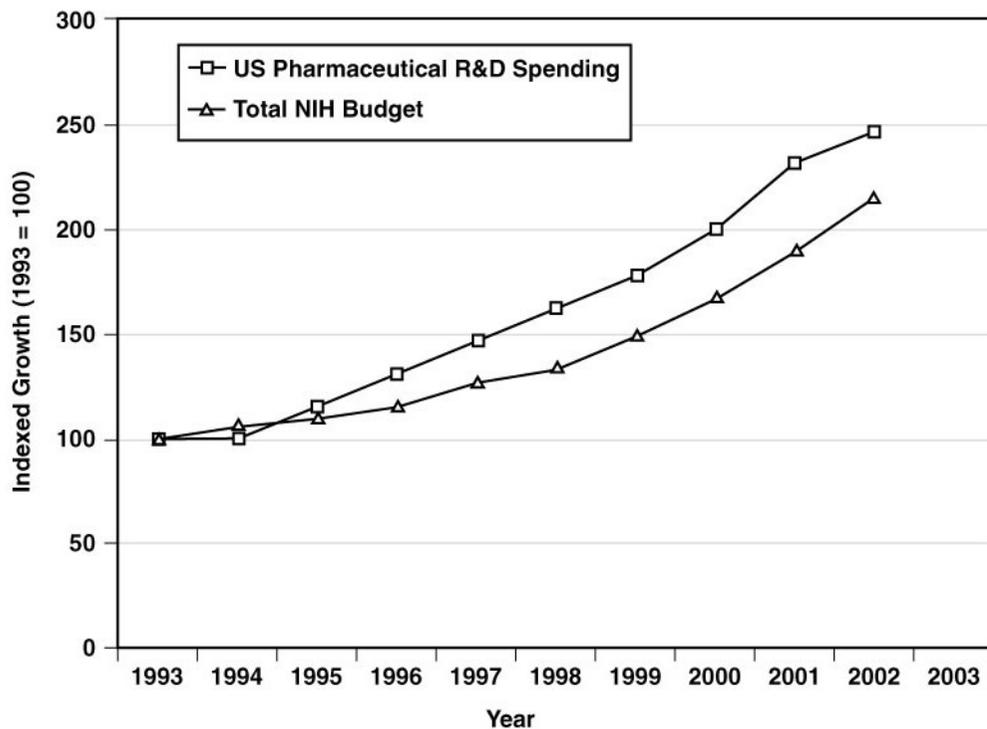
10-20% du chiffre d'affaire soit
plusieurs milliards d'euros par an

... et un peu de chance !

DRUG RESEARCH & DEVELOPMENT (R&D) : UNE RECHERCHE A HAUT RISQUE

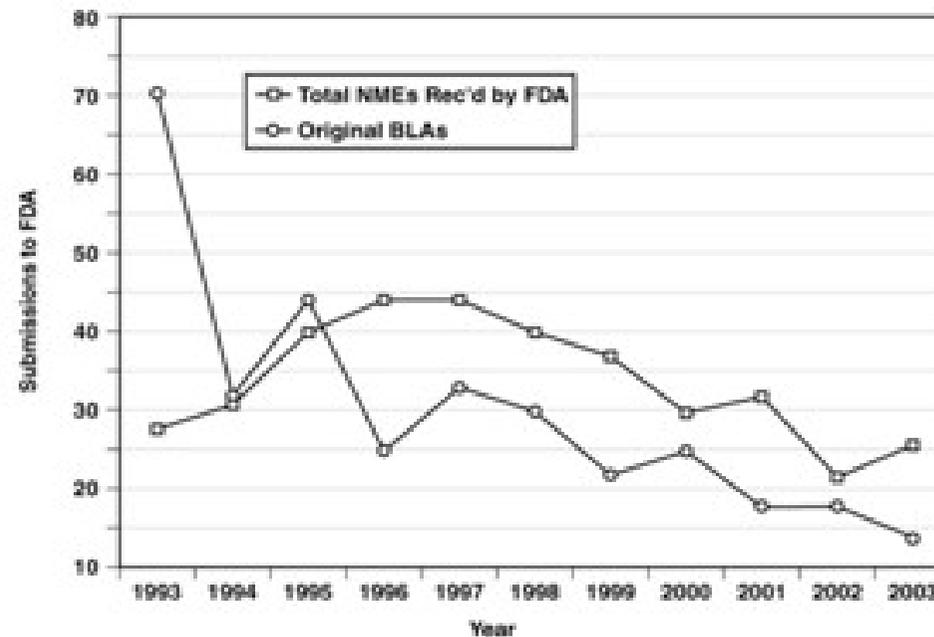
COUT

10-Year Trends in Biomedical Research Spending



SUCCES

10-Year Trends in Major Drug and Biological Product Submissions to FDA



Les essais cliniques en Belgique

Position de la ministre

Le Pacte d'avenir « pour le patient et avec l'industrie pharmaceutique », signé en juillet 2015 par la ministre de la Santé publique Maggie De Block et l'industrie pharmaceutique en Belgique, fixe des actions claires pour maintenir le leadership mondial de la Belgique dans l'évaluation et la réalisation d'essais cliniques compte tenu du nouveau cadre réglementaire européen.

Il existe une ferme volonté politique de continuer à investir dans notre pays en tant que pôle mondial pour les essais cliniques, et donc de veiller à ce que la population belge ait accès aux traitements les plus récents et les plus avancés.

La ministre de la Santé publique Maggie De Block dans le Pacte d'avenir:

« En matière d'essais cliniques, nous développerons un plan stratégique en concertation avec les hôpitaux, l'AFMPS et l'industrie dans le but de conserver notre 'maillot jaune' à l'échelle européenne. »

La BELGIQUE, un pôle biopharmaceutique européen d'une grande importance stratégique



Producteur
de premier plan



4^e
place dans
l'UE*

Source : Commission européenne, 2014. * par rapport à l'ensemble des pays de l'Union européenne



2^e
place dans
l'UE*

Champion européen
de l'exportation

Près de 1/5*

des exportations européennes
de médicaments provenant de la Belgique

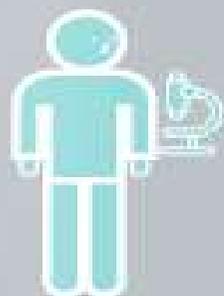
Un pôle d'attraction européen
pour les investissements dans la
Recherche et le Développement

Près de 1/10*

des investissements en R&D réalisés en Europe
l'ont été en Belgique



2^e
place dans
l'UE*



INTENSITÉ DE LA R&D

52,4 %

du chiffre d'affaires de l'industrie
pharmaceutique belge est investi dans
le R&D (contre 20,5 % en France)



4^e
place dans
l'UE*

UN TAUX ÉLEVÉ D'EMPLOI EN R&D

* par rapport à l'ensemble des pays de l'Union européenne

La situation belge

- Le nombre de demandes de lancement d'études cliniques en Belgique a augmenté de 6 % en 2015
- Dans notre pays, quelque 1578 études cliniques étaient en cours l'année dernière
- La Belgique occupe la 2^e position au classement européen du nombre d'études cliniques par habitant

Belgique *versus* UE

Taux de croissance 2008-2014 (e): Belgique vs. UE

	Belgique	UE-27
Emploi en R&D	+ 12,0%	- 0,4%
Emploi total	+ 5,5%	+ 6,9%
Production	+ 67,1%	+ 1,3%
Investissements en R&D	+ 25,2%	+ 12,0%
Exportations	+ 19,2%	+ 36,1%

Sources: EFPIA, Eurostat, pharma.be

Plusieurs sources et modes de calcul ont été utilisés pour définir la « production », ce qui explique que les chiffres concernant cet indicateur ne soient pas parfaitement comparables

Belgique *versus* UE

Classement de la Belgique dans l'UE-27 sur la base de sa part dans l'industrie biopharmaceutique européenne



Part de la Belgique dans l'UE-27 (2013)	Position pondérée*
Exportations	2 ^e
Investissements en R&D	2 ^e
Production	4 ^e
Emploi total	4 ^e
Emploi R&D	4 ^e

* Pondération sur la base de l'importance de chaque pays par rapport aux autres États de l'UE (en termes de taille de la population)

Sources : EFPIA, Eurostat, pharma.be

Le secteur biopharmaceutique en Belgique

Le secteur biopharmaceutique belge en quelques chiffres

- » **Plus de 200 entreprises pharmaceutiques**
- » **34.000** travailleurs hautement qualifiés
- » Un **écosystème unique** de multinationales, de firmes biotechnologiques et de PME spécialisées
- » Une **collaboration étroite** avec les universités et les centres de recherche
- » **2,3 milliards d'euros d'investissements en R&D (2014)**
- » Un pôle d'attraction pour les **essais cliniques**: n°1 en Europe et n°2 à l'échelon mondial (*)
- » Une **situation géostratégique** unique: un atout pour la distribution en Europe

(*) Basé sur le nombre d'essais cliniques par habitant

Source: Pharma figures 2014, Clinical Trial.gov (septembre 2014)

Les avantages pour le monde de la recherche en Belgique

Les essais cliniques contribuent au développement des connaissances scientifiques et de l'innovation en Belgique.

Les chercheurs et centres de recherche belges restent ainsi à la pointe des traitements innovants contre des maladies telles que le cancer, le diabète et les affections du système nerveux central..

Les avantages pour l'économie belge

L'industrie pharmaceutique belge figure parmi les secteurs les plus intensifs en R&D en Belgique.

Malgré la crise économique et financière depuis 2008, le secteur pharma dans notre pays a toujours continué à investir en R&D.

Les essais cliniques créent des emplois dans les centres de recherche, les universités et les hôpitaux.

En Belgique, plus de 5.800 chercheurs sont actifs dans l'industrie pharmaceutique.

Sujets d'essais cliniques

- 21.0 % cancers
- 13.0 % maladies cardiovasculaires
- 8.3 % système nerveux central
- 7.6 % maladies respiratoires
- ...

Les sujets des essais cliniques

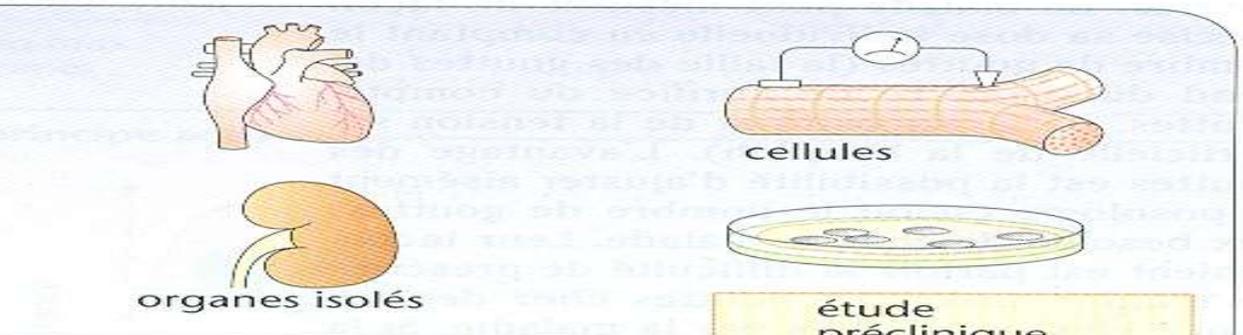
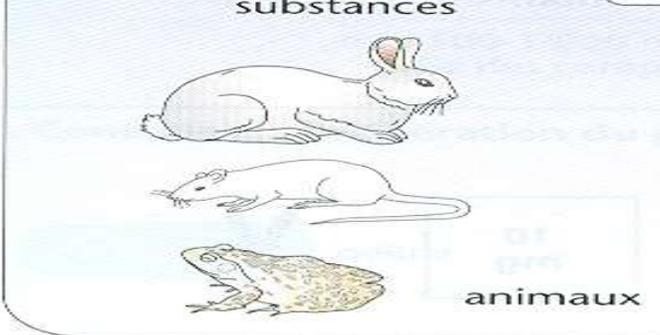
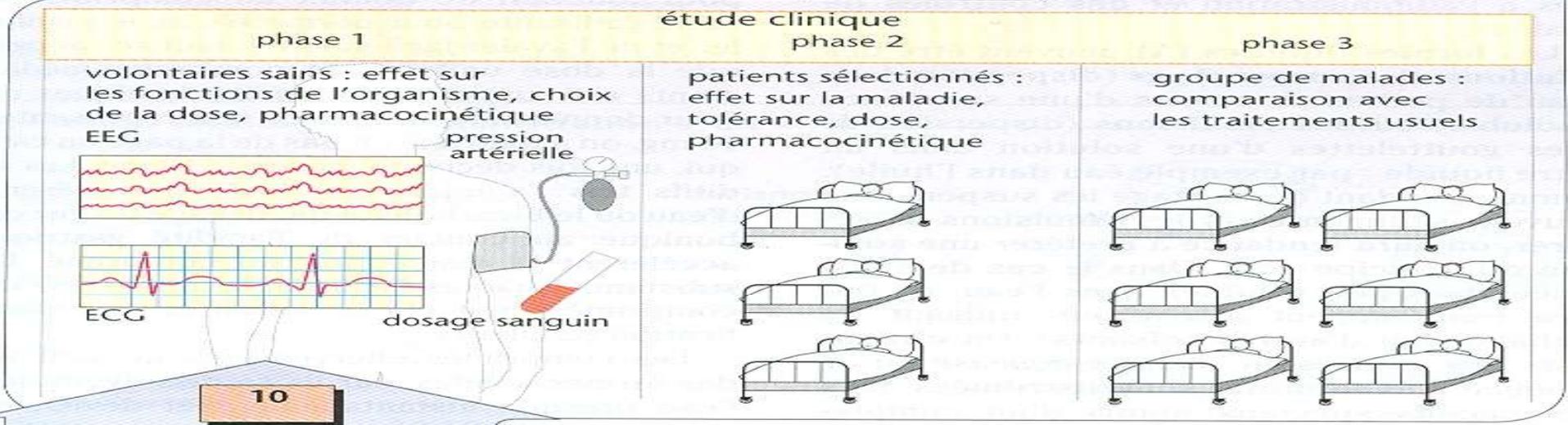
- Chaque année, plus de 170 000 patients en Belgique participent à des études cliniques, comme l'indiquait l'Association générale de l'industrie du médicament sur son site pharma.be
- Ces 6 dernières années, plus de 228 000 patients cancéreux en Belgique ont pris part à une étude clinique.
- En 2014, on a dénombré plus de 1 500 études cliniques en cours, dont 277 axées spécifiquement sur les enfants.
- Plus de 400 nouvelles demandes d'études cliniques sont introduites annuellement en Belgique.
- En 2014, les études cliniques en Belgique étaient principalement axées sur les tests de nouveaux médicaments contre le cancer (21 %), les maladies cardiovasculaires (13 %), les maladies du système nerveux central (8 %) et les affections respiratoires (8 %).

A. De la synthèse d'un produit à la mise sur le marché d'un médicament

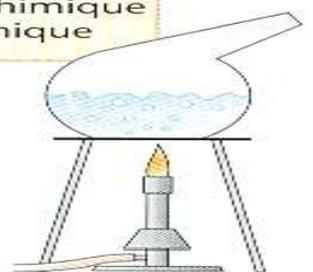


distribution générale, estimation à long terme du rapport risque/efficacité

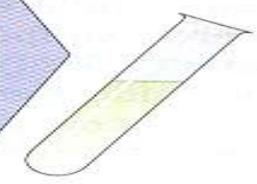
étude clinique phase 4



synthèse chimique ou biochimique



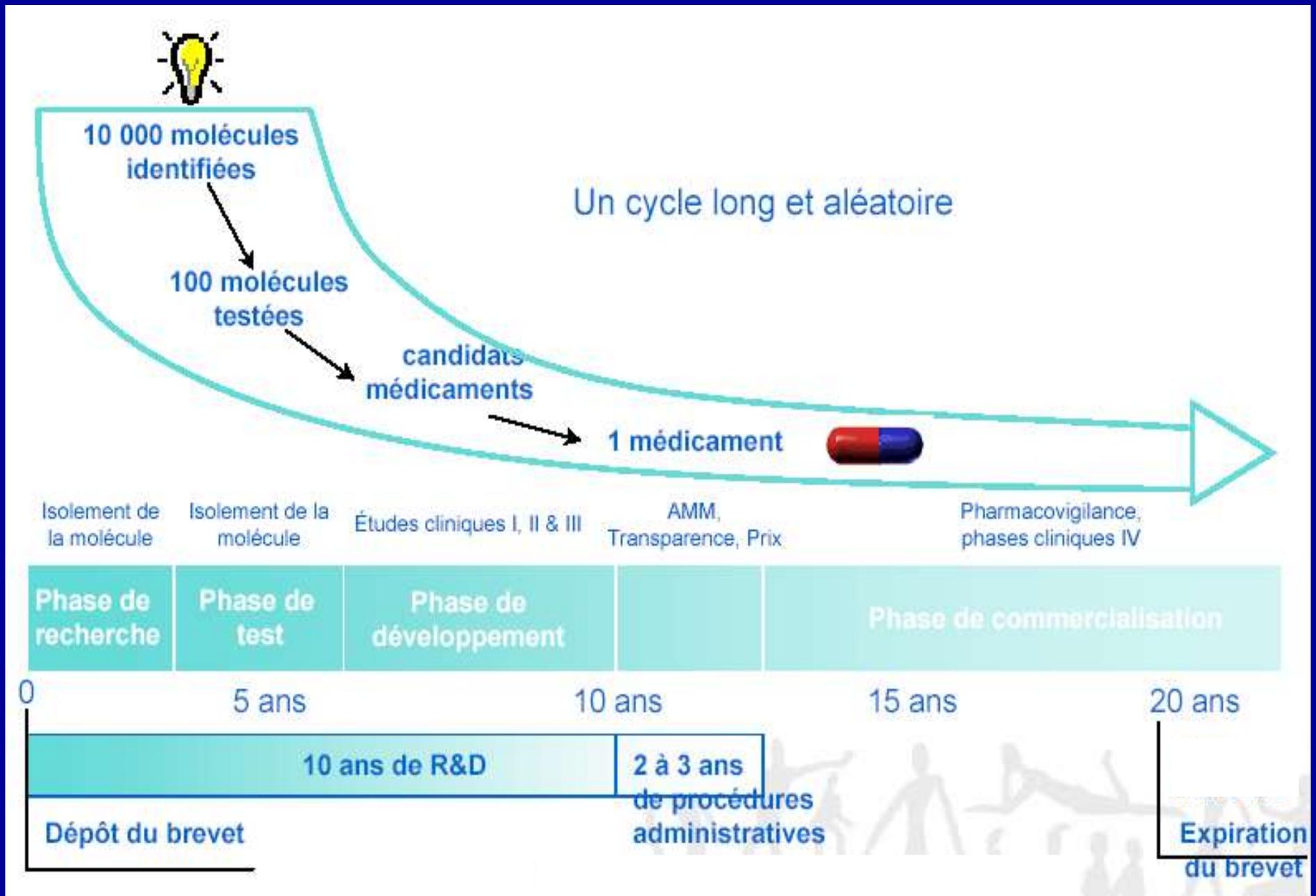
10 000 substances



homogénat tissulaire

étude préclinique étude physiologique, mode d'action, toxicologie

De l'idée au produit : genèse d'un médicament

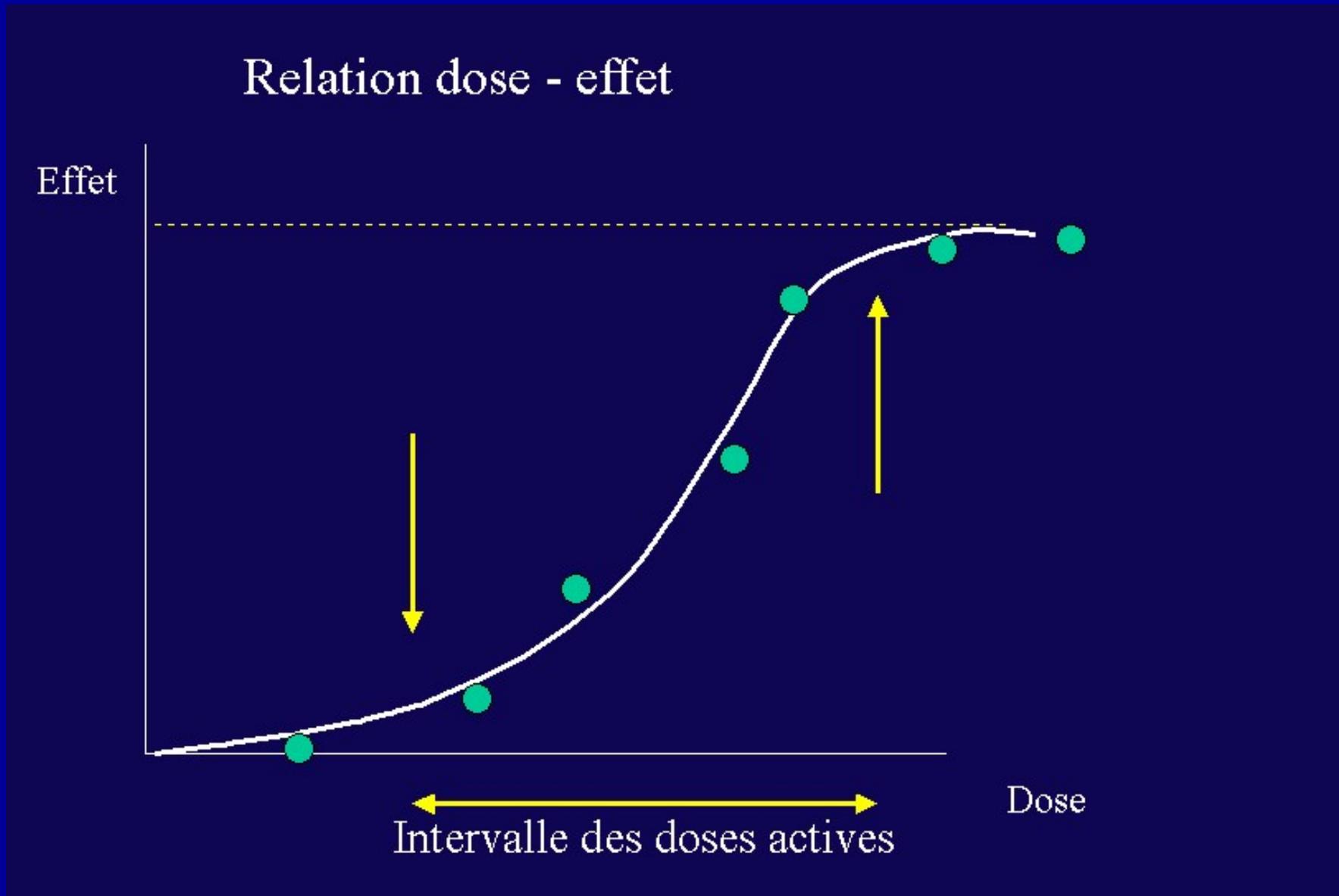


Etudes in vitro	Essais chez l'animal	Essais cliniques avant AMM	Essais cliniques après commercialisation	
<p>Produits biologiques</p> <p>↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Produit de base</div> <p>↑</p> <p>Synthèse chimique</p>	<p>Activité</p> <p>Sélectivité</p> <p>Mécanisme</p> <p>Toxicité</p>	<p>Phase 1 : est-il sûr ? (<i>safety</i>)</p> <p>Phase 2 : effets, cinétique ? Dose-effet ?</p> <p>Phase 3 : preuves d'efficacité comparative vs placebo ou produit de référence : meilleur que ? (<i>better than</i>)</p>	<p>Phase 4 :</p> <p>Pharmaco-vigilance</p> <p>Pharmaco-épidémiologie</p> <p style="text-align: center;">Génériques</p>	
0 Années	2	4 IND (Investigational new drug)	10 NDA : New Drug Application (AMM)	20 Expiration du brevet

Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique
- 4) Les différentes phases du développement clinique
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques
- 6) Aspects éthiques et légaux
- 7) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embûches

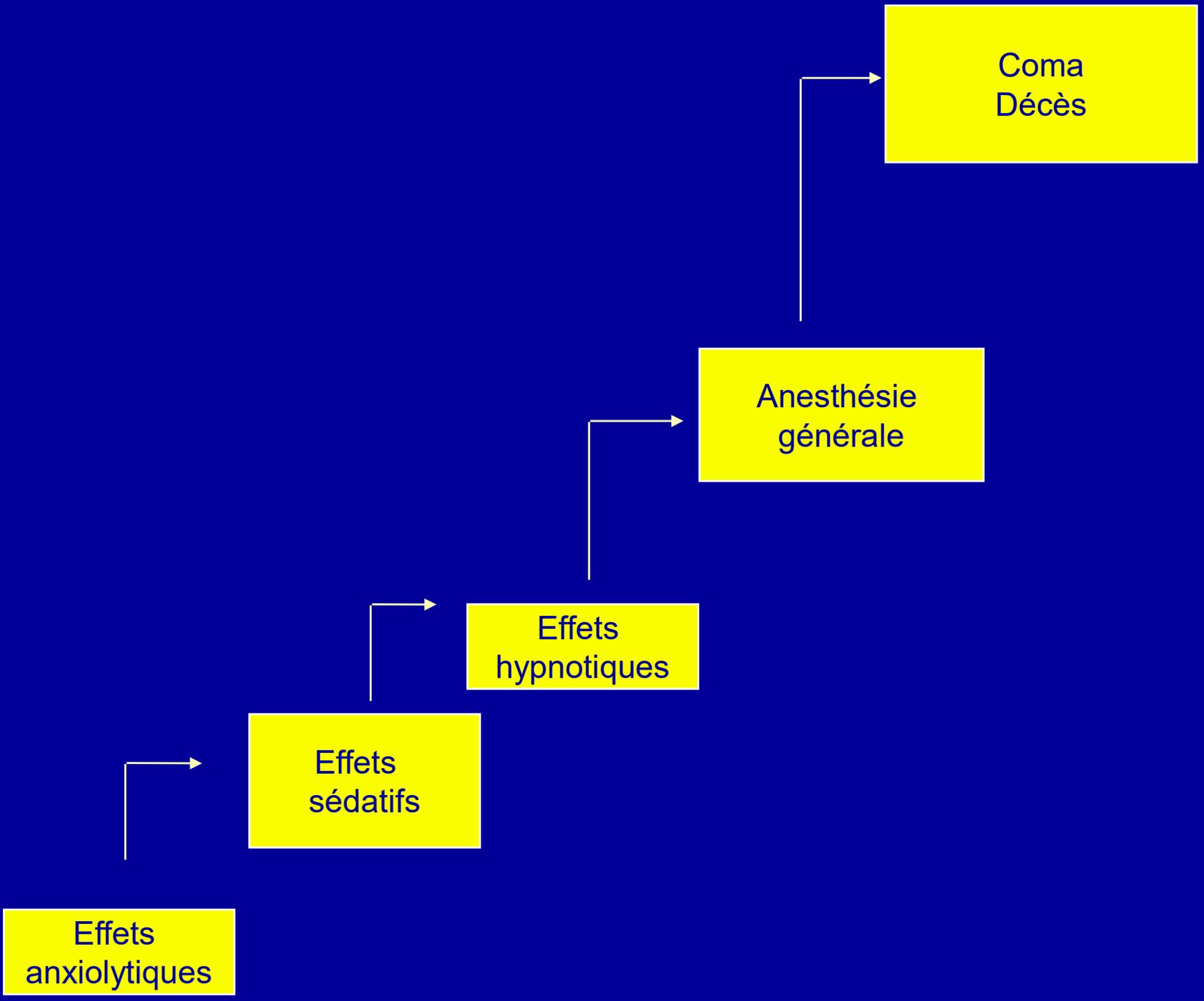
Principe fondamental : Relation dose - effet



BENZODIAZEPINE DOSE

Haute

Basse



Effets
anxiolytiques

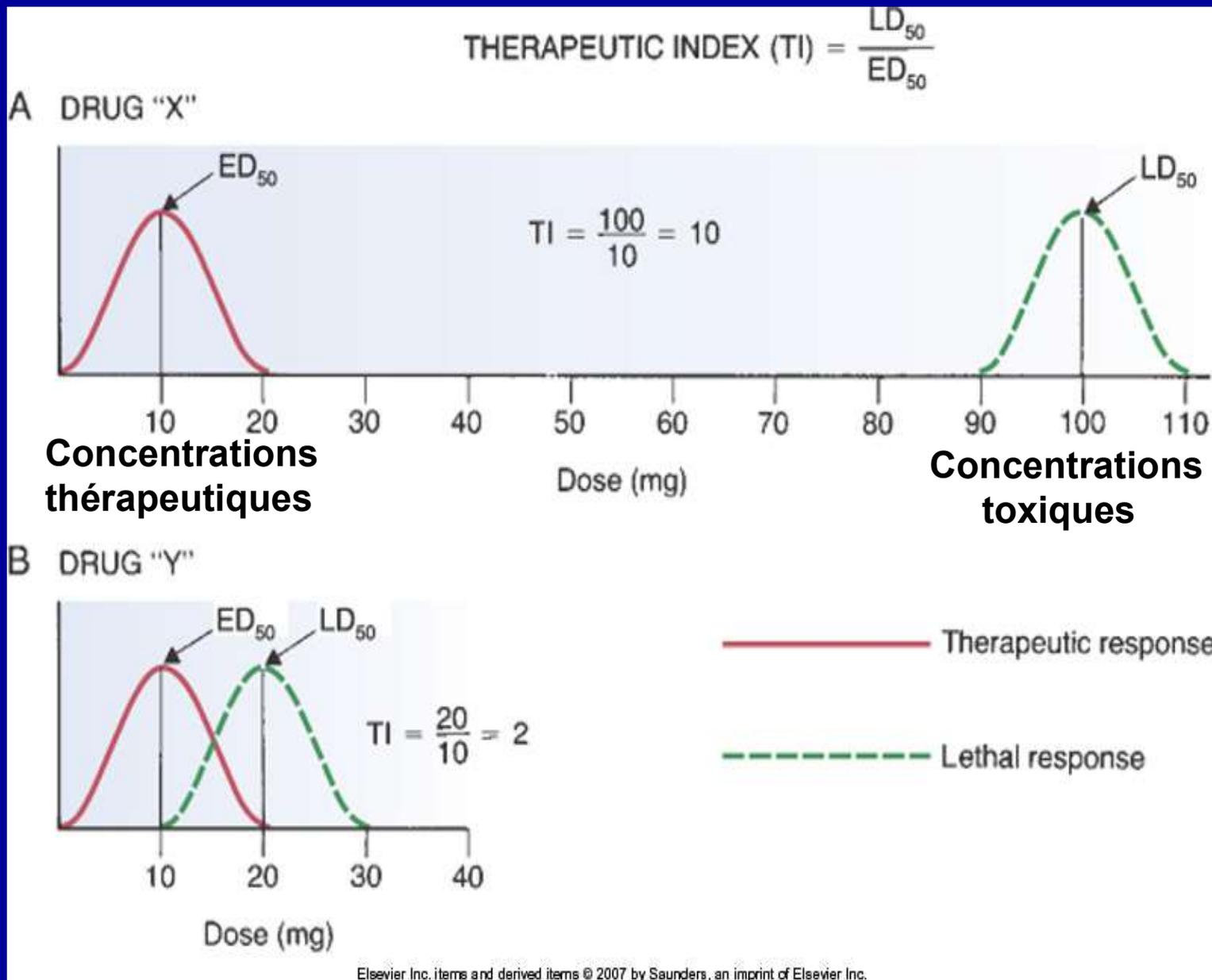
Effets
sédatifs

Effets
hypnotiques

Anesthésie
générale

Coma
Décès

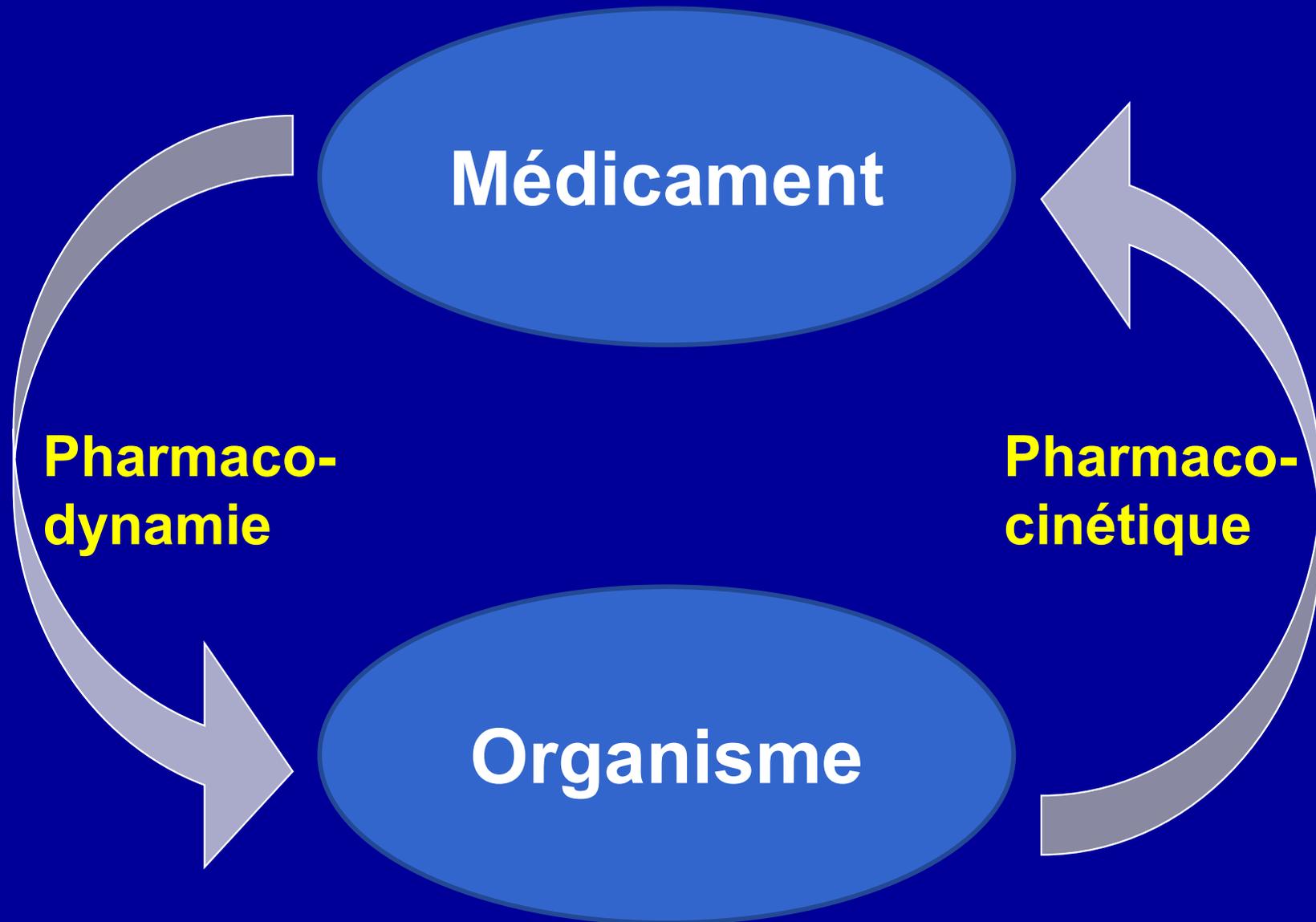
Notion d'index thérapeutique



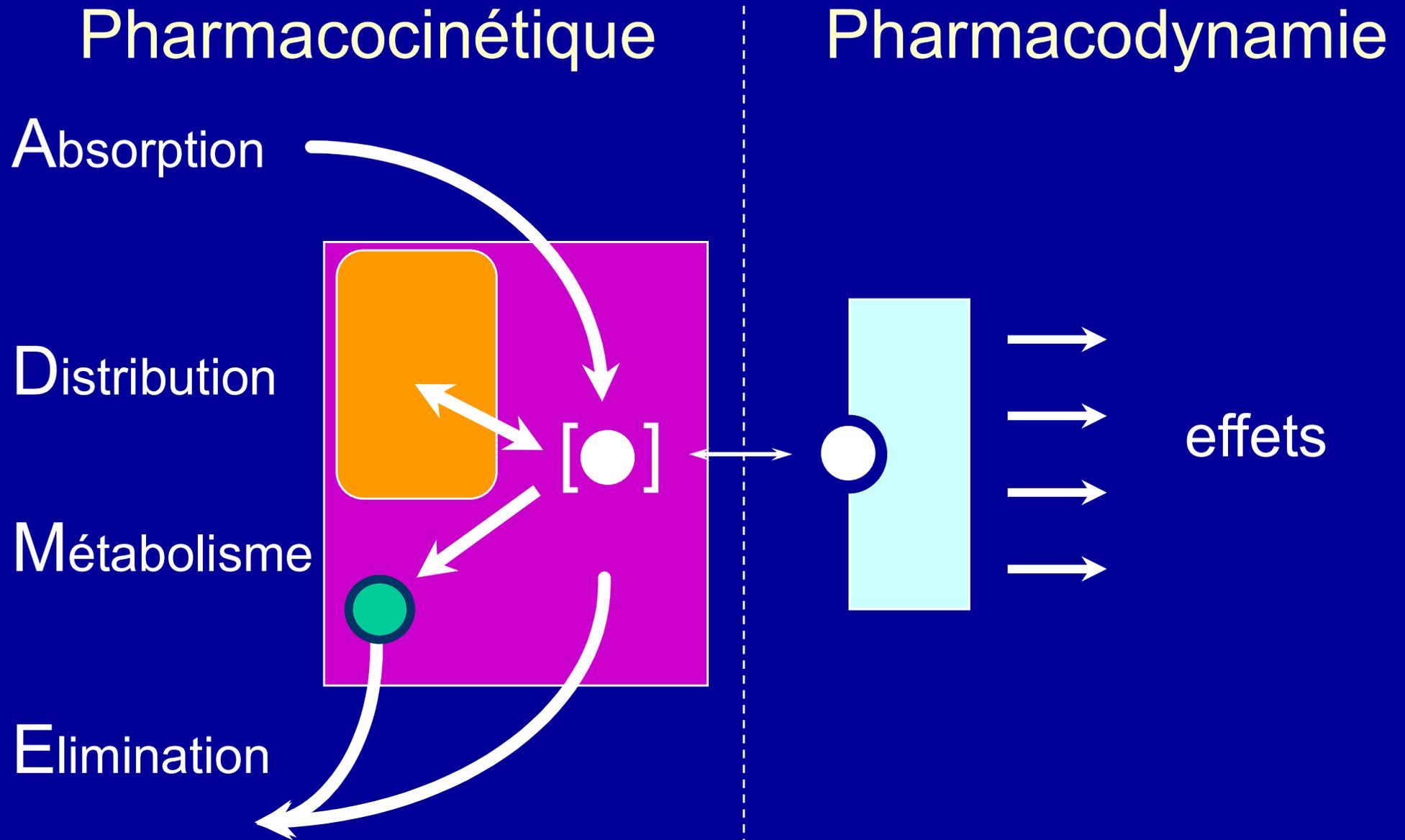
**Index large →
médicament à
faible risque**

**Index étroit →
médicament
à haut risque**

Grands principes de la pharmacologie



Devenir et action d'un médicament



Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique
- 4) Les différentes phases du développement clinique
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques
- 6) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embûches

1^{ère} étape : Recherche

2 à 4 ans

Compréhension de la maladie



Identification d'une cible
thérapeutique

(génomique, métabolisme ...)



Conception *in vitro* d'un modèle de
la maladie



Synthèse des molécules candidates



Criblage d'efficacité, de sélectivité et
de tolérance des candidats



Test sur le modèle animal



5 000 à 500 000
molécules

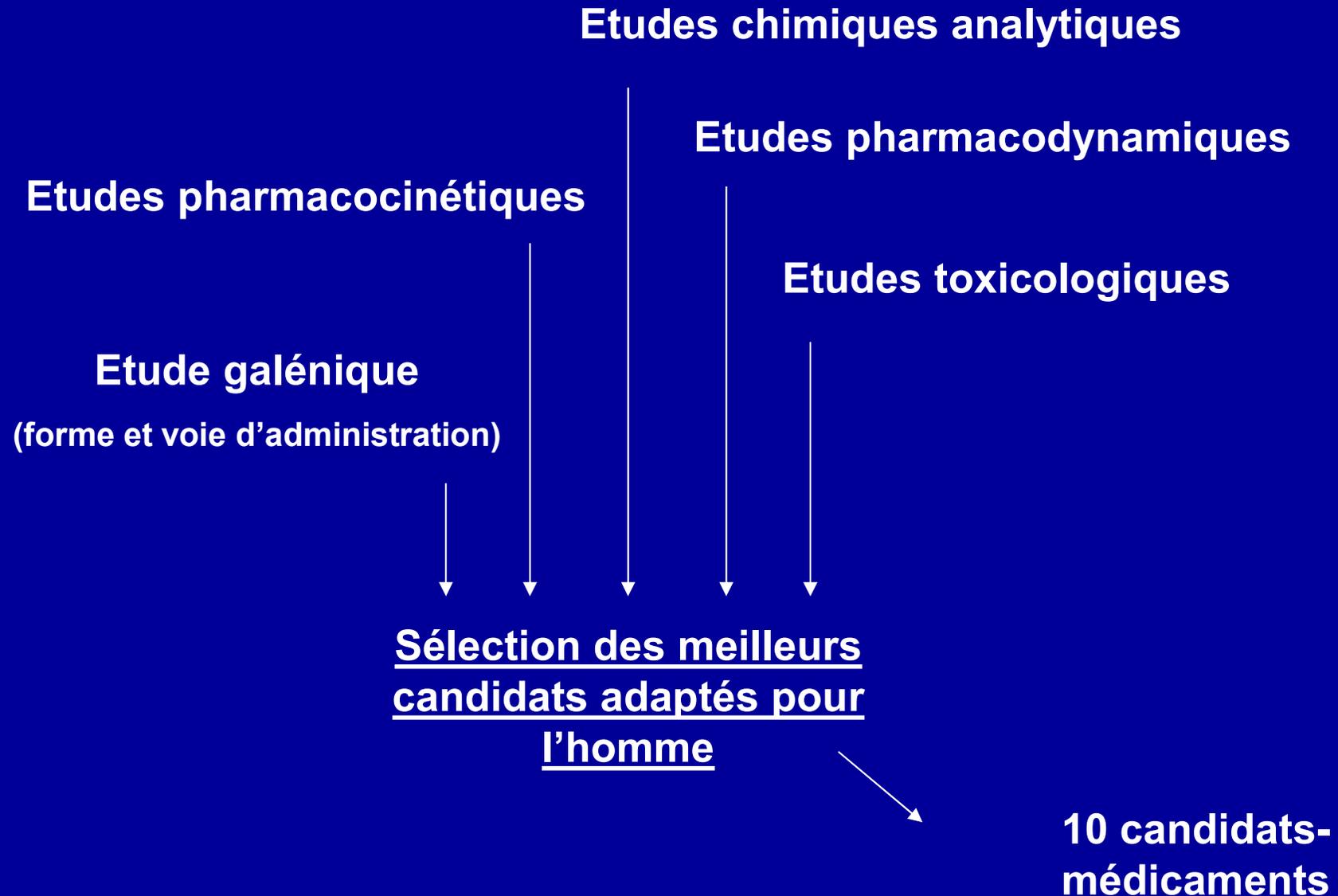
Dépôt des brevets pour

20 ans d'exclusivité

Sélection des molécules
ayant le meilleur rapport
efficacité/tolérance

2^{ème} étape : Développement préclinique (essentiellement chez l'animal)

1 à 2 ans



ESSAIS CLINIQUES MEDICAMENTEUX

- PHASES PRE-CLINIQUES : PRE - REQUIS
 - **Pharmacologiques**
 - pharmacodynamie (mode d 'action)
 - pharmacinétique / métabolisme
 - **Toxicologiques** (animal)
 - aiguë
 - chronique
 - **Pharmaceutiques**
 - stabilité, ...
 - galénique

→ **Brochure pour l'Investigateur clinicien**

ESSAIS CLINIQUES MEDICAMENTEUX

- PHASES PRE-CLINIQUES : PRE - REQUIS

- 1) Conditions de sécurité

- toxicité aiguë, subaiguë, chronique
 - reproduction, mutagenèse, cancérogenèse

- 2) Conditions d'efficacité

- études pharmacodynamiques
 - études pharmacocinétiques

- **PHASES PRE-CLINIQUES : PRE - REQUIS**

- 1) Conditions de sécurité**

- études de toxicité aiguë
 - études de toxicité en administration répétée
 - études de la reproduction
 - études de mutagenèse
 - études de cancérogenèse
 - études de toxicité locale (si nécessaire)

- **PHASES PRE-CLINIQUES : PRE – REQUIS**

1) Conditions de sécurité

- études de toxicité aiguë
 - dose létale (DL 0, DL 50, DL 100)
- études de toxicité en administration répétée
 - toxicité subaiguë et chronique

NB Tous les résultats sont rapportés au poids de l'animal afin de définir des toxicités « par kg » ou « par 100 g de poids »

PHASES PRE-CLINIQUES : PRE – REQUIS

1) Conditions de sécurité

- études de toxicité aiguë
 - au moins deux espèces animales
 - au moins deux voies d'administration
- études de toxicité en administration répétée
 - au moins deux espèces animales
 - dont une n'est pas un rongeur
 - au moins 3 doses (+ placebo)
 - durée fonction de l'utilisation thérapeutique

ESSAIS CLINIQUES MEDICAMENTEUX

PHASES PRE-CLINIQUES : PRE - REQUIS

1) Conditions de sécurité

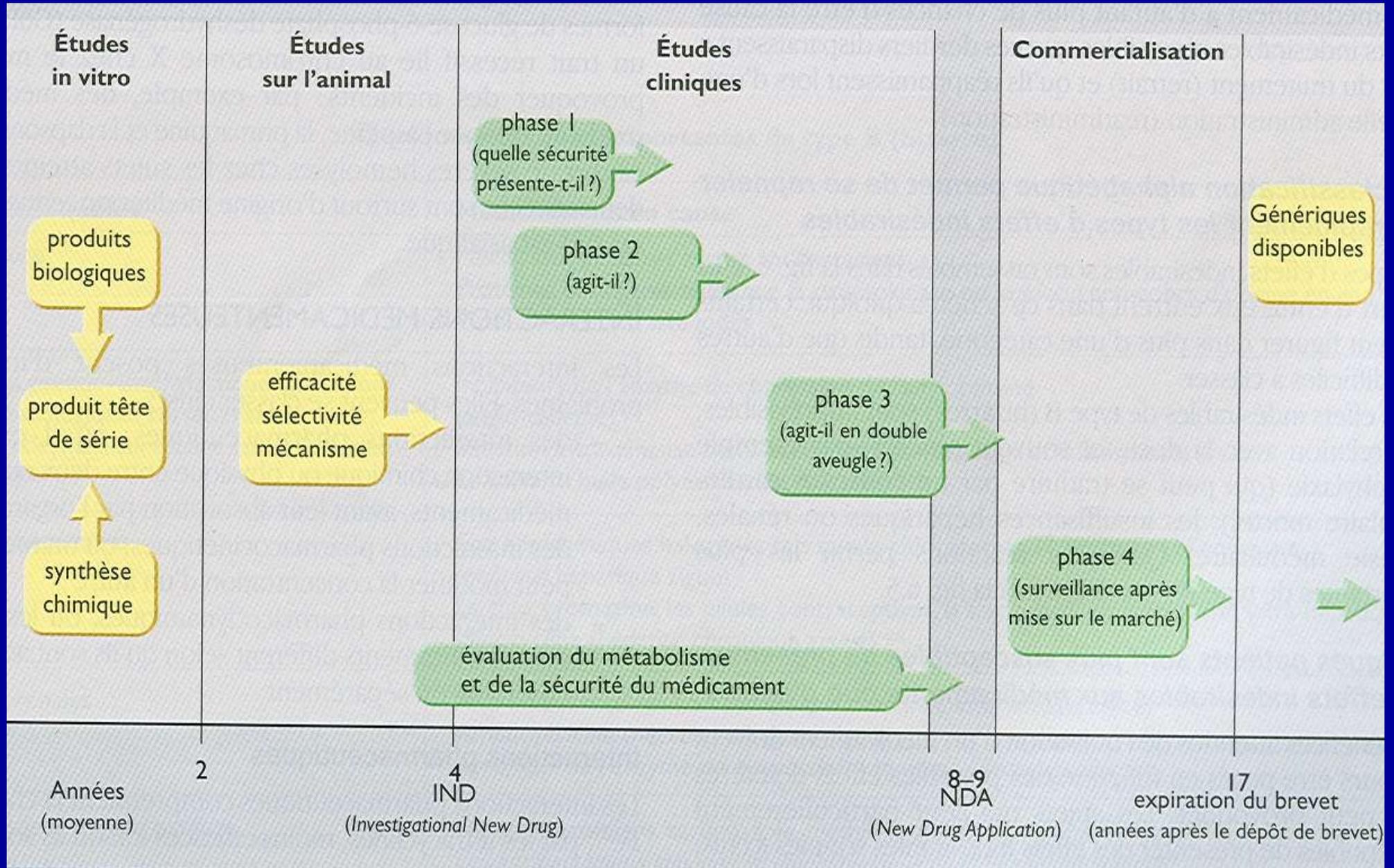
- études de la reproduction
 - études de fertilité, de l'embryogenèse, de la périnatalité
- études de mutagenèse
 - tests dans des bactéries, dans des cellules de mammifères, ...
- études de cancérogenèse
 - relevé systématique
- études de toxicité locale (fonction de la voie d'administration)

Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique
- 4) Les différentes phases du développement clinique
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques
- 6) Aspects éthiques et légaux
- 7) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embûches

Etudes in vitro	Essais chez l'animal	Essais cliniques avant AMM	Essais cliniques après commercialisation
Produits biologiques ↓ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Produit de base</div> ↑ Synthèse chimique	Activité Sélectivité Mécanisme Toxicité	<p>Phase 1 : est-il sûr ? (<i>safety</i>)</p> <p>Phase 2 : effets, cinétique ? Dose-effet ?</p> <p>Phase 3 : preuves d'efficacité comparative vs placebo ou produit de référence : meilleur que ? (<i>better than</i>)</p>	<p>Phase 4 :</p> Pharmaco-vigilance Pharmaco-épidémiologie
0 Années	2	4 IND (Investigational new drug)	10 NDA : New Drug Application (AMM) 20 Expiration du brevet
			Génériques

Développement clinique d'un futur médicament



GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

« BONNES PRATIQUES CLINIQUES »

Règles standardisées internationales (USA, Europe, Japon)

- **Harmoniser les protocoles d'étude**
 - ubiquité des études
- **Garantir la validité / fiabilité des résultats**
 - vérification des données sources (CRA / Audit)
- **Garantir la sécurité du malade**
 - adhésion à un protocole strict accepté par le Comité d'Ethique

ESSAIS CLINIQUES MEDICAMENTEUX

- Phase I : volontaire sain

PK/PD, Tolérance (fonction dose)

- Phase IIa : Vérification efficacité chez patient

- Phase IIb : Confirmation efficacité chez patient

- Phase IIIa : études pivots (commissions FDA/EMA)



Dossier d'enregistrement

Commercialisation

- Phase IIIb : grandes études complémentaires

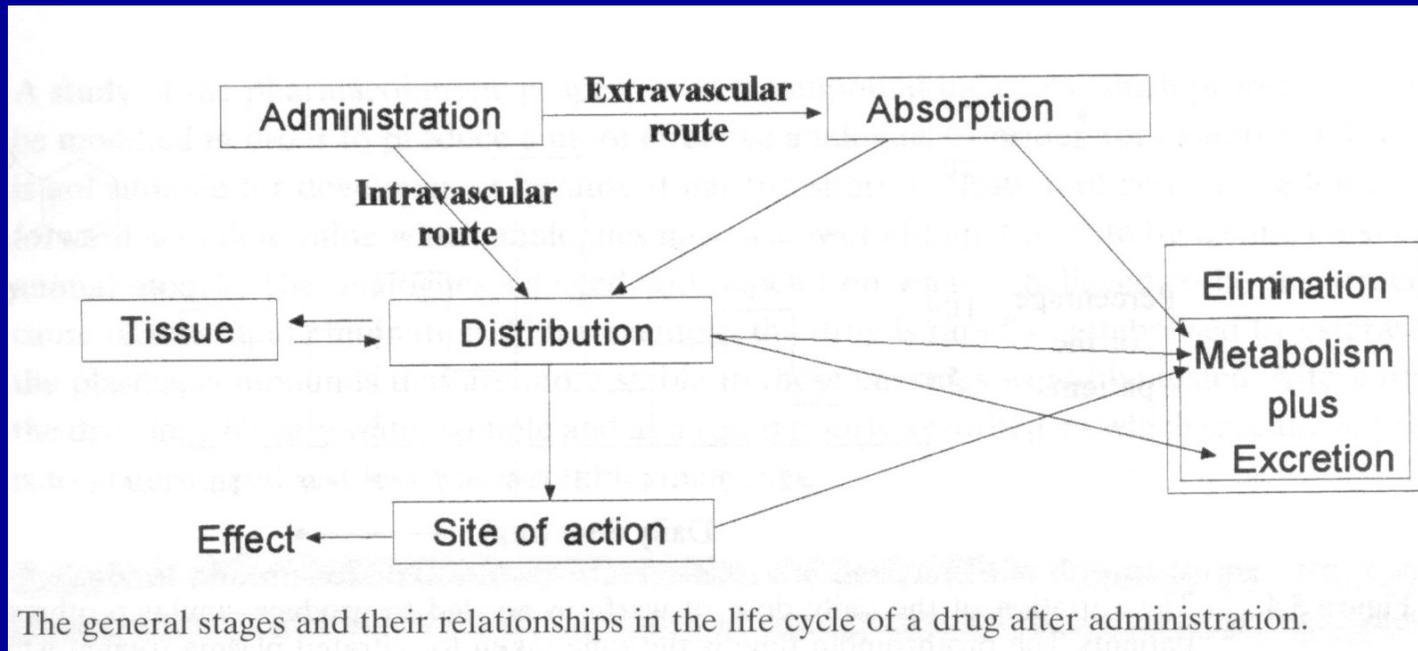
- Phase IV : autres études +surveillance post-marketing

PHASE I

- **SUJETS** : volontaires sains masculins
 - 1^{ère} administration / autres administrations
 - dose unique / doses répétées
- **BUTS** :
 - étudier la **tolérance** (doses croissantes)
 - étudier la **pharmacocinétique**
 - biodisponibilité (C_{MAX} , T_{MAX} , AUC, $T_{1/2}$)
 - métabolisme, bilan d'excrétion (^{14}C)
- **CONDITIONS** :
 - surveillance stricte (hospitalisation)

PHASE I : Etudes pharmacocinétiques

- Absorption: digestive (C_{max} , T_{max} , AUC)
- Diffusion : volume de distribution
- Métabolisme : hépatique
- Elimination : biliaire, urinaire



Essai clinique : la mort d'un volontaire « clairement liée à la molécule testée »

Le rapport du comité d'experts sur l'essai clinique à Rennes souligne que les données transmises par le laboratoire ne permettaient pas de faire craindre un risque particulier.

Essai clinique de Rennes : un drame en cinq questions

L'enquête a relevé des manquements de la part du centre de recherche et du laboratoire, et dans les évaluations internes.

PHASE II (« proof of concept », pilotes)

- **SUJETS** : malades « typiques » (« idéaux »)
 - homogénéité (critères inclusion / exclusion)
 - dose unique / doses répétées
- **BUTS** :
 - étudier l'**activité thérapeutique** (dose)
(**intrinsèque** : vs placebo)
 - étudier la **tolérance**
→ index thérapeutique
- **CONDITIONS** :
 - surveillance stricte (hospitalisation)
 - n limité, courte durée

PHASE III (études pivots)

- **SUJETS** : malades « habituels »
 - représentativité
 - traitement chronique (usuel)
- **BUTS** :
 - confirmer l'**activité thérapeutique**
(**relative** : vs médicament de référence)
 - confirmer la **tolérance**
(associations médicamenteuses, ...)
- **CONDITIONS** :
 - ambulatoire, longue durée (mois)
 - n élevé (multicentrique)

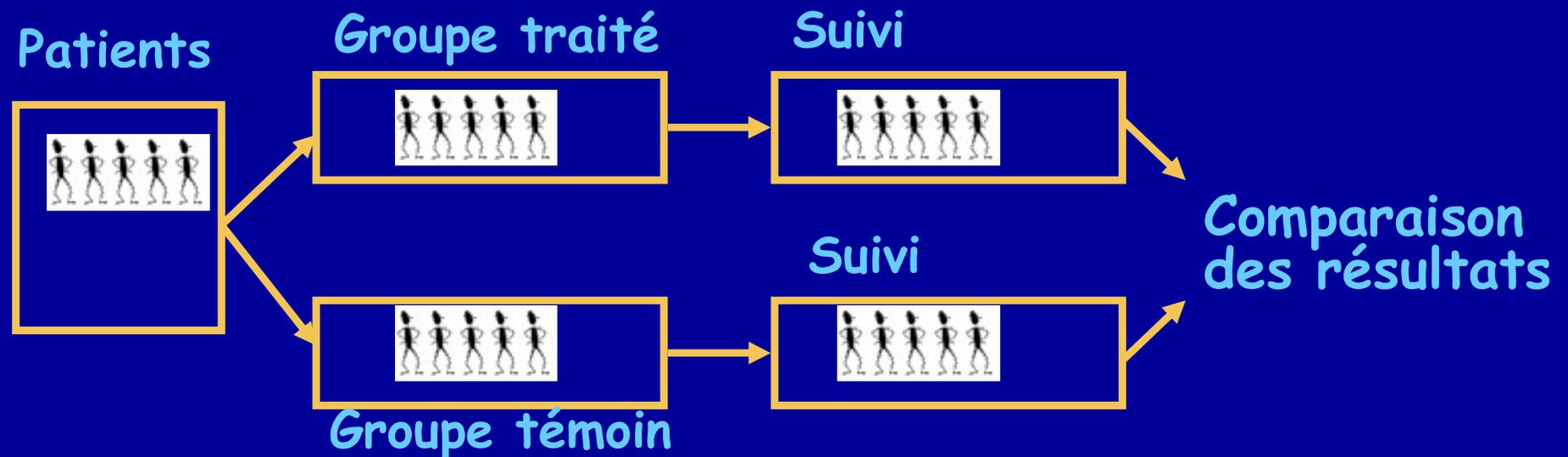
Essai contrôlé randomisé

(RCT = « Randomised Clinical Trial »)

Étude expérimentale

□ Sélection de patients éligibles pour une intervention thérapeutique

□ Répartition aléatoire en 2 groupes



Study population

Population at large

Population without condition

Population with condition

Definition of condition

With condition but ineligible

Entry criteria

Study population

Eligible but not enrolled

Enrollment

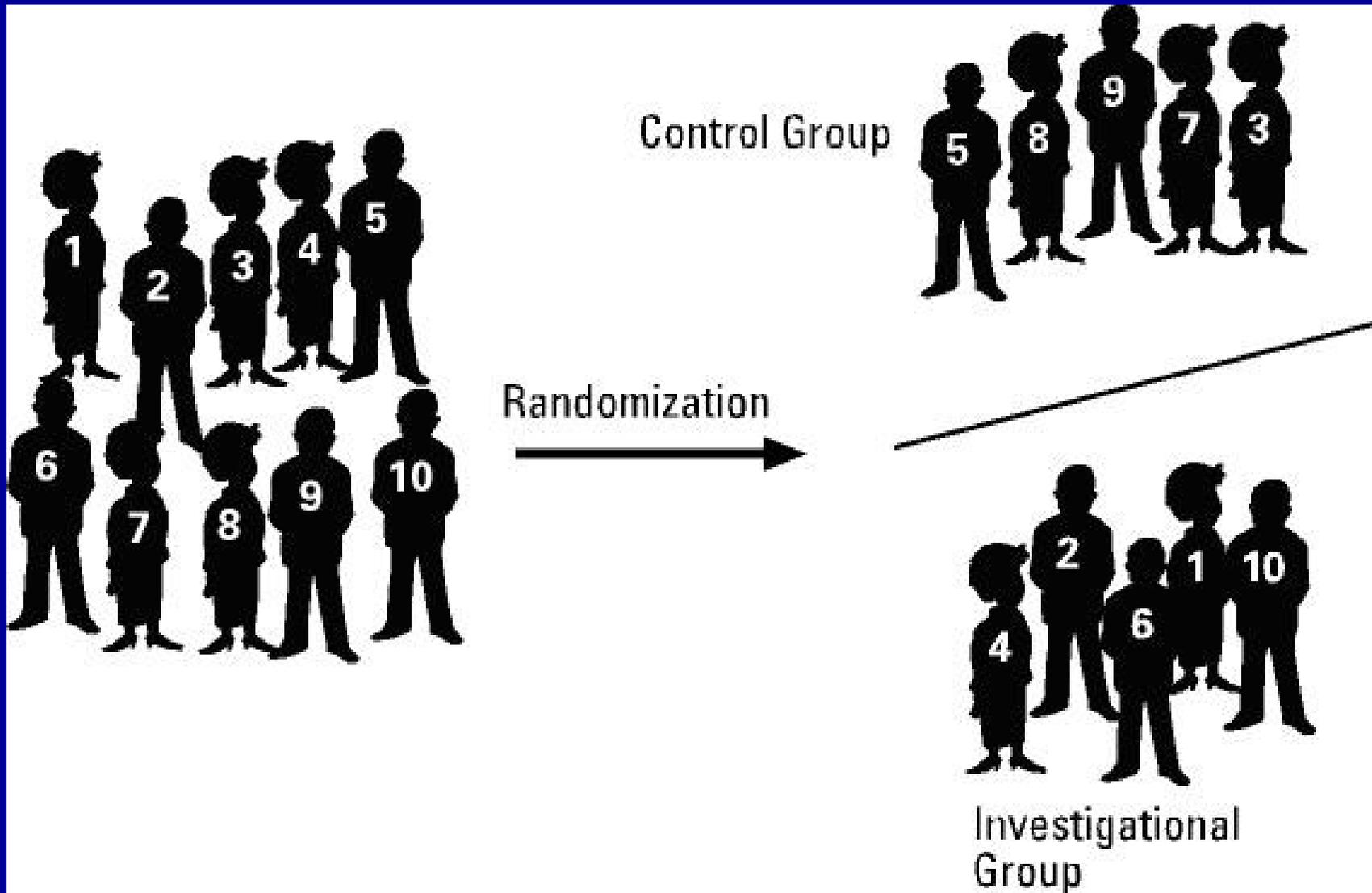
Study sample

Drop-outs
Lost of follow up

Follow up

Completers

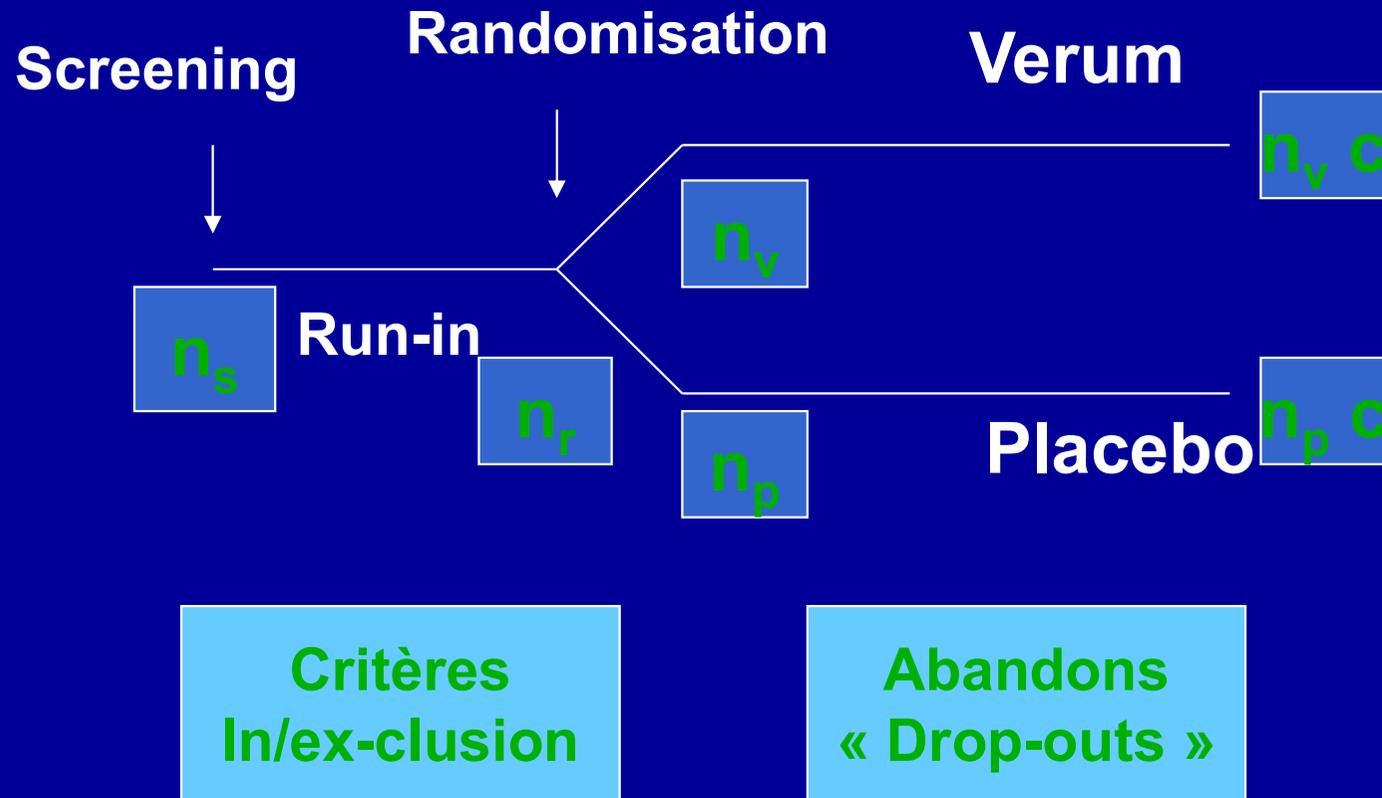
Randomization: Essential for Statistical Validity



Most trials are divided into two **arms** (but occasionally three or more)

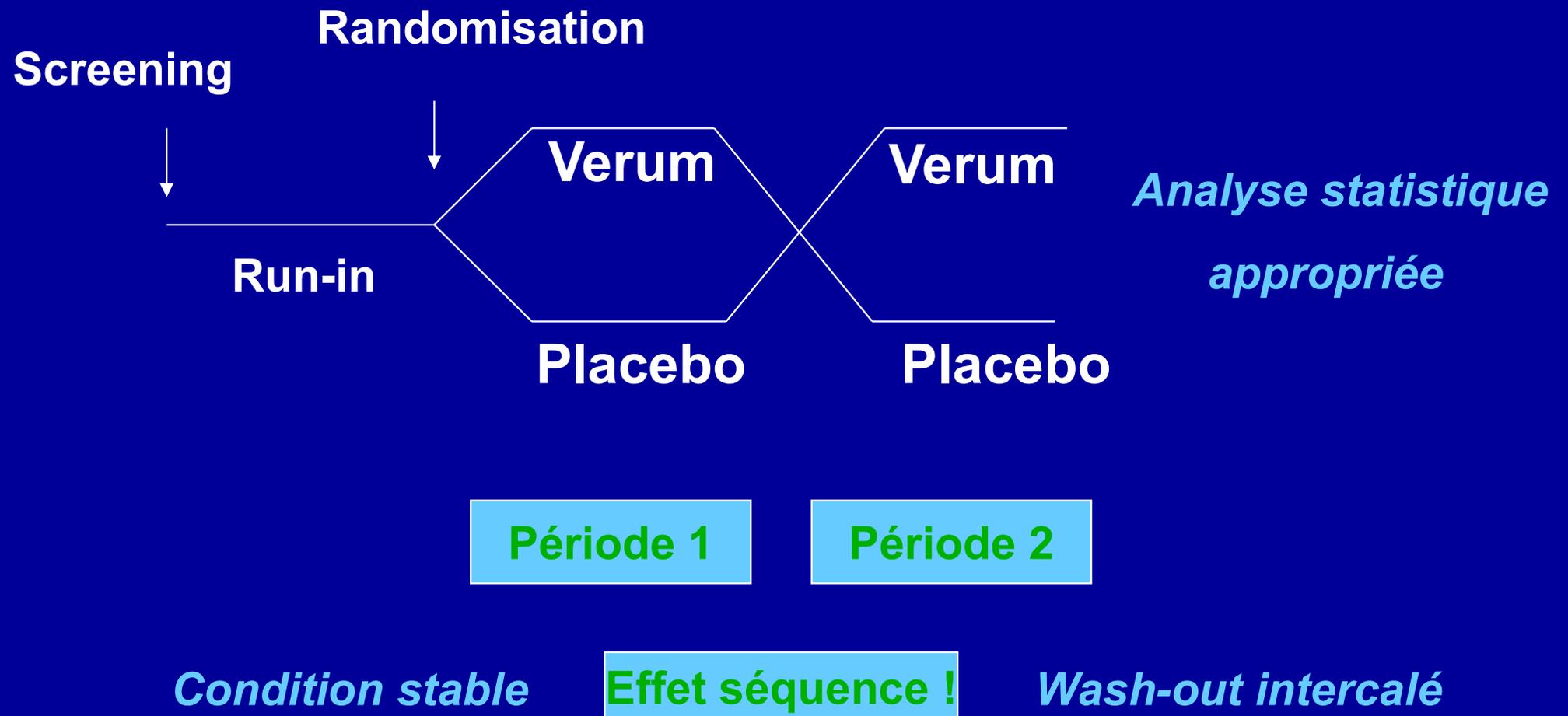
ESSAIS CLINIQUES

- PROTOCOLE EN GROUPE PARALLELES



ESSAIS CLINIQUES

- PROTOCOLE EN ORDRE CROISE



Critères d'évaluation (« endpoints »)

1) Critères d'évaluation simples (« soft endpoints »)

- cliniques (pression artérielle)
- biologiques (cholestérol, glycémie,)

→ démonstration à court terme sur un petit nombre de sujets

2) Critères d'évaluation intermédiaires (« surrogate endpoints »)

- imagerie médicale (athérosclérose : doppler carotidien, US intra-coronarien, artériographie)

→ démonstration à moyen terme

3) Critères d'évaluation forts (« hard endpoints »)

- morbidité (infarctus, AVC, procédures de revascularisation)
- mortalité cardio-vasculaire ou mortalité totale

→ démonstration à long terme sur un grand nombre de sujets

Attention : nombre d'événements = critique (fonction du risque initial et de l'incidence de l'événement : parfois intérêt d'un critère combiné)

Critères d'évaluation (« endpoints »)

Critère combiné

Avantages :

- permet d'augmenter le nombre d'événements
- permet de réduire le nombre de sujets
- permet de réduire la durée de l'étude

Désavantages :

- mélange des critères d'importance variable sur le plan pronostic
(par exemple : décès cardio-vasculaire vs revascularisation coronarienne vs angor instable)
- mélange des critères influencés différemment par le médicament testé
(risque de pollution des données par « un bruit de fond » : ex : décompensation cardiaque vs insuffisance coronarienne)

ESSAIS CLINIQUES

- **PROTOCOLE EN GROUPE PARALLELES**

Avantages

- Permet comparaisons multiples (3-4 bras, par exemple verum vs placebo vs référence ou plusieurs doses du verum)
- Permet durée d'exposition prolongée au médicament (études de 6-12 mois, impossibles à faire en cross-over)
- Protocole simple permettant analyse statistique simple (évite effet séquence)

PLANS EXPERIMENTAUX

1° Groupes parallèles

Diviser par tirage au sort les sujets entrant dans l'essai en autant de groupes qu'il y a de traitements à comparer

- Avantages :

- le plus simple à organiser
- le plus simple à analyser
- possibilité de comparer plus de deux traitements
- valable pour les maladies aiguës comme pour les maladies chroniques

- Inconvénients :

- la variabilité des résultats entre les sujets pris au hasard est maximale
- possibilité de répartition inégale des facteurs pronostiques entre les groupes

PLANS EXPERIMENTAUX (suite)

- Solutions :

- nécessité d'un grand nombre de sujets pour gommer les différences éventuelles (la plus souvent utilisée)
- appariement : constituer des paires possédant, idéalement, les mêmes caractéristiques et dont on peut penser qu'ils réagiront de la même façon aux traitements, mais bien choisir les critères d'appariement (pas trop) et difficulté de constituer les paires (utilisée uniquement si nombre de sujets potentiels pour le recrutement est faible car maladie rare)

Biais dans les essais cliniques

Un biais : tout ce qui peut conduire à une conclusion erronée concernant l'efficacité et ou la sécurité d'un nouveau médicament

1) Biais de sélection

2) Biais d'interprétation

3) Biais d'analyse statistique

4) Biais de publication

Une bonne stratégie de planification et de préparation d'un essai doit permettre d'éviter ou au moins de limiter au minimum les trois premiers types de biais

Biais dans les essais cliniques

1) Biais de sélection

- les deux groupes ne sont pas comparables
- la différence observée n'est peut-être pas due au médicament mais aux caractéristiques différentes des sujets

Importance de la randomisation

2) Biais d'interprétation

- qualité imparfaite de l'information
- influence des facteurs confondants
- la différence observée pourrait être due à une appréciation subjective de l'investigateur ou du sujet d'expérience

Importance du double aveugle

Biais dans les essais cliniques

3) Biais d'analyse statistique

→ la puissance statistique n'a pas été ou a été mal calculée

→ risque d'erreur de type A (conclure qu'il y a une différence alors qu'il n'y en a pas) ou de type B (conclure qu'il n'y a pas de différence alors qu'il y en a)

4) Biais de publication

→ favorisent les publications des études positives (firme, investigateur, reviewer, éditeur)

→ grave pour la fiabilité des méta-analyses

Le développement pharmaceutique : deux objectifs majeurs

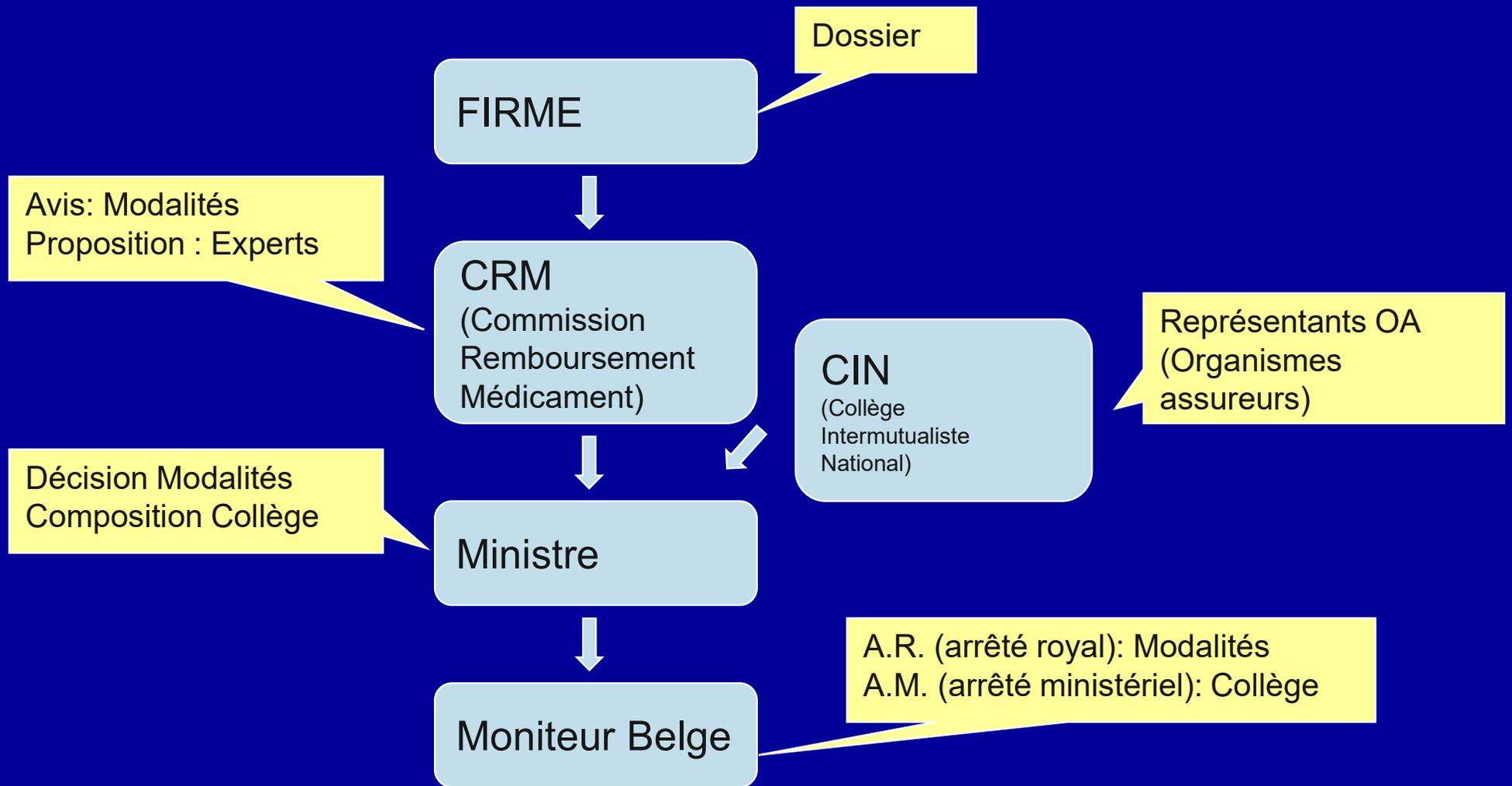
□ Obtenir l'enregistrement international (AMM)

- de produits ayant fait la preuve de leur efficacité clinique dans l'indication revendiquée
- présentant une sécurité d'emploi satisfaisante, clinique et pré-clinique
- démontrant un rapport bénéfice/risque favorable
- avec une qualité pharmaceutique irréprochable.

□ Obtenir un "pricing" (remboursement, prix) satisfaisant

- de produits répondant à un besoin thérapeutique
 - ↳ Service Médical Rendu (SMR) (=bénéfice thérapeutique)
- présentant un gain en terme de rapport cout/bénéfice par rapport aux thérapeutiques existantes,
 - ↳ Amélioration du Service Médical Rendu (SMR) (= gain thérapeutique) (Commission de transparence / Commission de remboursement des médicaments)

Remboursement d'un médicament en Belgique



PHASE 4

- commence après la commercialisation du nouveau médicament
- études à grande échelle dans les conditions habituelles d'emploi
- détection des effets indésirables rares et graves non reconnus au cours des essais cliniques d'efficacité et de durée limités
- ne concerne que les études faites dans le pays où le nouveau médicament a été enregistré, dans l'indication et la posologie reconnues et pour la forme pharmaceutique enregistrée. Tout autre programme de recherche clinique sur ce médicament est un retour aux phases précédentes.

Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique
- 4) Les différentes phases du développement clinique
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques
- 6) Aspects éthiques et légaux
- 7) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embûches

ESSAIS CLINIQUES

1) Comparaison avec un groupe contrôle ne recevant pas le médicament testé

Pour éviter des biais liés à des facteurs confondants

- Histoire naturelle de la maladie (guérison spontanée)
- Influence d'autres facteurs extérieurs intercurrents

2) Randomisation : répartition au hasard des patients dans les deux groupes

Pour éviter des biais de sélection : les 2 groupes doivent avoir des caractéristiques identiques

3) Suivi en double aveugle

Pour éviter des biais d'interprétation subjective : ni l'investigateur ni le patient ne savent quel est le traitement reçu

ESSAIS CLINIQUES

1) Comparateur = placebo

Produit inactif : permet de démontrer le vrai effet du médicament

- Effet positif : efficacité
- Effet négatif : tolérance

« Service médical rendu » : comparaison suffisante pour avoir Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

2) Comparateur = médicament de référence

Produit actif : considéré comme le traitement étalon

Permet de démontrer la valeur ajoutée du médicament

« Amélioration du Service Médical Rendu » : importance pour obtenir le remboursement

Manifestations indésirables des médicaments

1) Liés aux mécanismes d'action du médicament

- Aisé à comprendre
- Faciles à mettre en évidence (essais cliniques)
- Relativement fréquents

2) Indépendants du mécanisme d'action du médicament

- Inattendus
- Difficiles à identifier
- Heureusement rares (pharmacovigilance)

Manifestations indésirables des médicaments

1) Liés aux mécanismes d'action du médicament

- Aisé à comprendre
- Faciles à mettre en évidence (essais cliniques)
- Relativement fréquents

Exemples :

- Hypoglycémie avec un médicament antidiabétique
- Hypotension avec un médicament anti-hypertenseur

- Hémorragies digestives ou insuffisance rénale avec un médicament anti-inflammatoire

Manifestations indésirables des médicaments

2) Indépendants du mécanisme d'action du médicament

- Inattendus
- Difficiles à identifier
- Heureusement rares (pharmacovigilance)

Exemples :

- Troubles du rythme cardiaque (\uparrow QT \rightarrow torsade de pointe)
- Atteintes hépatiques sévères
- Aplasie médullaire
- Syndromes cutanés graves (Lyell)

Manifestations exceptionnelles mais potentiellement mortelles !

Manifestations indésirables des médicaments

1) Peuvent dépendre du médicament proprement dit

- Médicament stoppé en cours de développement (le plus souvent)
- Maintenu si estimation du rapport bénéfices/risques acceptable

2) Peuvent dépendre des caractéristiques propres du patient

- Génétique spécifique (polymorphisme CYP)
- Insuffisance rénale
- Atteinte hépatique
- Interactions médicamenteuses
- Fragilité (sujet âgé)

Forces et faiblesses

Essais cliniques

Patients sélectionnés

Investigateurs formés

Surveillance stricte

Nombre limité

Durée limitée

Vie réelle

Patients tout venant

Médecins traitants

Surveillance moins stricte

Nombre très élevé

Durée prolongée

**Tous les cas de figure ne peuvent être testés dans les essais cliniques !
Si pas d'essais, pas de preuve, normalement pas d'indication !**

Formation
Médicale
Continue

Concepts et outils en Evidence-Based Medicine

Quelle est la grande particularité des essais cliniques pragmatiques ?

Barbara Michiels, Vakgroep Epidemiologie en Interdisciplinair Zorg, Centrum voor Huisartszorgkunde, Universiteit Antwerpen

Avec les meilleures intentions, les médecins prennent chaque jour des décisions thérapeutiques qui ne reposent pas toujours sur des preuves robustes ou qui n'ont pas toujours été validées pour l'environnement particulier où ils exercent. Etant donné que les médecins se donnent la peine d'enregistrer les actes médicaux sur support électronique (de plus en plus de manière uniforme), les RCTs pragmatiques devraient donc pouvoir être menées dans tout cabinet de médecine générale.

Tableau. Les principales différences entre RCTs explicatives et RCTs pragmatiques.

	RCT explicative	RCT pragmatique
Question de recherche	Efficacité : l'intervention est-elle efficace ?	Performance : l'intervention est-elle efficace dans la pratique habituelle ?
Contexte	Milieu idéal, le plus souvent centres d'expertise tels que des hôpitaux universitaires.	La pratique normale (première ligne).
Participants	Forte pré-sélection avec de nombreux critères d'exclusion, ayant pour but de garder un groupe où l'effet sera maximal et les effets indésirables minimaux.	Faible pré-sélection en dehors de l'indication clinique pour l'intervention, donc, par exemple, incluant des patients âgés avec comorbidités et polymédication.
Intervention et comparateur	L'intervention est stricte et rigoureusement suivie, y compris l'observance du traitement par le patient. Le comparateur est souvent un placebo et rarement le traitement standard.	Intervention flexible qui tient compte de la pratique habituelle. Le comparateur est souvent le prix en charge habituelle.
Critères de jugement et suivi	Critères de jugement souvent à court terme, critères de substitution et intermédiaires. Plus grande fréquence des mesures et utilisation d'instruments de mesure spécifiques.	Critères de jugement directement pertinents pour les participants, pour les professionnels de la santé, pour les responsables politiques et pour la société. Le suivi et les instruments de mesure sont adaptés à la pratique quotidienne.
Analyse	Analyse en intention de traiter, mais aussi analyse par protocole ou analyse de tous ceux qui ont parfaitement respecté le traitement.	Uniquement analyse en intention de traiter, sans tenir compte du respect du traitement par le patient.
Pertinence pour la pratique	Indirectement pertinent : le plus souvent peu conforme avec les besoins de la pratique ; pas directement extrapolable à tous les patients de la première ligne.	Directement pertinent : immédiatement extrapolable et applicable dans l'environnement où l'étude est menée.

Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique
- 4) Les différentes phases du développement clinique
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques
- 6) Aspects éthiques et légaux
- 7) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embûches

Manifestations indésirables des médicaments

1) Liés aux mécanismes d'action du médicament

- Aisé à comprendre
- Faciles à mettre en évidence (essais cliniques)
- Relativement fréquents

2) Indépendants du mécanisme d'action du médicament

- Inattendus
- Difficiles à identifier
- Heureusement rares (pharmacovigilance)

Manifestations indésirables des médicaments

1) Liés aux mécanismes d'action du médicament

- Aisé à comprendre
- Faciles à mettre en évidence (essais cliniques)
- Relativement fréquents

Exemples :

- Hypoglycémie avec un médicament antidiabétique
- Hypotension avec un médicament anti-hypertenseur

- Hémorragies digestives ou insuffisance rénale avec un médicament anti-inflammatoire

Manifestations indésirables des médicaments

2) Indépendants du mécanisme d'action du médicament

- Inattendus
- Difficiles à identifier
- Heureusement rares (pharmacovigilance)

Exemples :

- Troubles du rythme cardiaque (\uparrow QT \rightarrow torsade de pointe)
- Atteintes hépatiques sévères
- Aplasie médullaire
- Syndromes cutanés graves (Lyell)

Manifestations exceptionnelles mais potentiellement mortelles !

Manifestations indésirables des médicaments

1) Peuvent dépendre du médicament proprement dit

- Médicament stoppé en cours de développement (le plus souvent)
- Maintenu si estimation du rapport bénéfices/risques acceptable

2) Peuvent dépendre des caractéristiques propres du patient

- Génétique spécifique (polymorphisme CYP)
- Insuffisance rénale
- Atteinte hépatique
- Interactions médicamenteuses
- Fragilité (sujet âgé)

Le développement pharmaceutique : deux objectifs majeurs

- Obtenir l'enregistrement international (**AMM**)
 - de produits ayant fait la preuve de leur efficacité clinique dans l'indication revendiquée
 - présentant une sécurité d'emploi satisfaisante, clinique et pré-clinique
 - démontrant un rapport bénéfice/risque favorable
 - avec une qualité pharmaceutique irréprochable.



- Obtenir un "pricing" (**remboursement, prix**) satisfaisant
 - de produits répondant à un besoin thérapeutique
 - ↳ Service Médical Rendu (SMR) (=bénéfice thérapeutique)
 - présentant un gain en terme de rapport cout/bénéfice par rapport aux thérapeutiques existantes,
 - ↳ Amélioration du Service Médical Rendu (SMR) (= gain thérapeutique) (Commission de transparence / Commission de remboursement des médicaments)

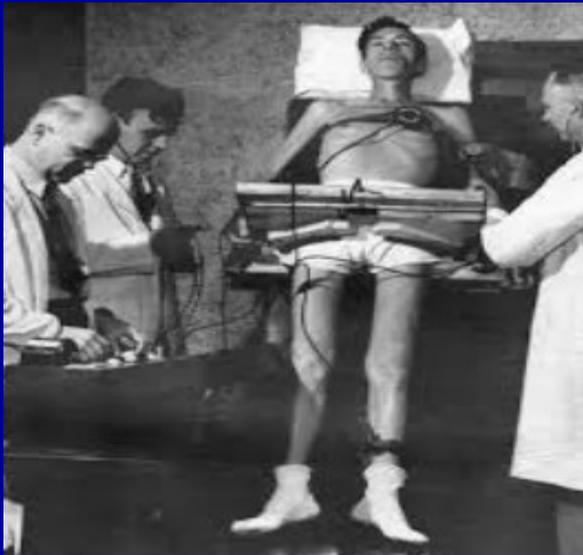


ETHIQUE



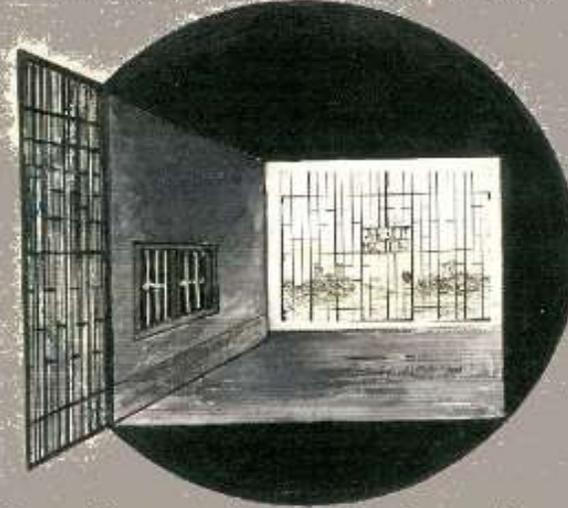
Scandale de Tuskegee

L'étude de Tuskegee sur la syphilis (1932 – 1972) est une étude clinique menée à Tuskegee, Alabama par des médecins américains pour mieux connaître l'évolution de la syphilis lorsqu'elle n'est pas traitée. Les participants à cette étude sont des métayers afro-américains pauvres qui se sont vu refuser le traitement de cette maladie, pourtant disponible dès 1943 grâce à la pénicilline. Après une trentaine d'années pendant lesquelles les institutions sanitaires ont laissé faire, le scandale éclate dans les années 1970 lorsqu'un médecin en santé publique, nommé Peter Buxtun, révéla à la presse l'existence de celle-ci après avoir vainement tenté d'alerter ses autorités de tutelle. Ce scandale est à l'origine du rapport Belmont de 1979, rédigé par le Département de la Santé, qui établit les principes fondamentaux de la bioéthique en ce qui concerne l'expérimentation humaine. À cette occasion fut créé l'Office for Human Research Protections chargé de l'examen des protocoles expérimentaux et du respect des principes éthiques.



SACHSENHAUSEN 1936-1945

Un camp de concentration nazi.



un centre d'expérimentations et de formation des SS
au service de Himmler.

- Expériences sur la reconstitution de l'os sans périoste
- Expériences sur la gangrène gazeuse (75 victimes) (essai de sulfamidé).
- Expériences sur la régénération de muscles, de nerfs et d'os (nombre inconnu de victimes)
- Expériences de stérilisation de femmes
- Expériences de greffes de peau
- Expériences mystérieuses avec une poudre blanche non identifiée
- Expériences de stérilisation de femmes, mars 1941 - janvier 1945 : à Ravensbrück, les déportées soumises à ces expériences étaient appelées les « lapines » (A cette époque, dans le reste du monde, les lapines étaient utilisées comme animal de laboratoire pour l'étude des hormones féminines).

Code de Nuremberg

- Procès des médecins
- Texte fondateur de la bioéthique



Ethique: Nuremberg (1)

- Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérience, il lui soit fait connaître : la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens par lesquels elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier la qualité du consentement incombent à chaque personne qui prend l'initiative de, dirige ou travaille à, l'expérience. Il s'agit d'une obligation et d'une responsabilité personnelles qui ne peuvent pas être déléguées impunément.

Ethique: Nuremberg (2)

- L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature.
- L'expérience doit être construite et fondée de façon telle sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience.
- L'expérience doit être conduite de façon telle que soient évitées toute souffrance et toute atteinte, physiques et mentales, non nécessaires.
- Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans ces expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets.

Ethique: Nuremberg (3)

- Le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience.
- Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès.
- Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

Ethique: Nuremberg (4)

- Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible
- Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire — dans l'exercice de la bonne foi, de la compétence du plus haut niveau et du jugement prudent qui sont requis de lui — qu'une continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience.

Le patient au centre de nos préoccupations

Essais cliniques



- **Directive Européenne 2001/20/CE**
- **Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine 2004**
- **Good Clinical Practice (GCP)**
- **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 1990**



**Les comités
d'éthique**

Loi Belge

Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine

7 mai 2004 - publication au Moniteur Belge le 18 mai 2004

Version (avril 2007) consolidée d'après les modifications introduites par :

Loi 27 décembre 2004 (M.B. 31 décembre 2004);

Loi 20 juillet 2005 (M.B. 29 juillet 2005);

Arrêt Cour Arbitrage 26 novembre 2005 (M.B. 24 novembre 2005);

Loi 27 décembre 2005 (M.B. 30 décembre 2005);

Loi programme du 13 décembre 2006– (M.B. 22 décembre 2006)

COMITE D'ETHIQUE

1. LOCAL / NATIONAL

- chaque institution
- comité d'éthique de référence

2. COMPOSITION REPRESENTATIVE

- médecins / paramédicaux
- laïques / juristes
- hommes / femmes

3. REUNION REGULIERE

- suivi rapide des dossiers

4. OBJECTIFS

- bien-fondé du protocole
- conditions de sécurité garanties
- confidentialité des résultats

PROBLEMES ETHIQUES

1. RECRUTEMENT

- publicité
- indemnisation (sain vs malade)

2. INFORMATION

- fiche d 'information (double aveugle !)
- consentement « éclairé » écrit

3. ASSURANCE

- investigateur / institution
- firme pharmaceutique

CE (composition)

- un expert en matière de pharmacologie pharmacothérapie et pharmacocinétique ;
- un membre ayant une expertise en méthodologie de la recherche clinique
- un médecin généraliste
- un médecin porteur du titre professionnel particulier de médecin spécialiste en pédiatrie
- un psychologue
- deux infirmiers
- un pharmacien hospitalier
- un philosophe ou représentant des sciences humaines, initié ou formé à l'éthique médicale
- un juriste
- un représentant des patients

CE (CHU de Liège)

le Conseil d'administration décide de désigner en qualité de membre du Comité d'éthique hospitalo-facultaire, pour un mandat de 4 ans renouvelable, à partir du 1^{er} novembre 2017 :

- M. le Prof. Vincent SEUTIN, pharmacologue, membre extérieur
- M. le Prof. Jean DEMONTY, interniste, CHU
- M. le Prof. Luc DELATTRE, honoraire, pharmacien, membre extérieur
- M. le Dr Etienne BAUDOUX, expert en thérapie cellulaire, CHU
- Mme le Prof. Adélaïde BLAVIER, psychologue, membre extérieur
- Mme le Prof. Florence CAEYMAEX, philosophe, membre extérieur
- Mme le Dr Joëlle COLLIGNON, oncologue, CHU
- M. le Dr Guy DAENEN, honoraire, gastro-entérologue, membre extérieur
- Mme M.N. ENGLEBERT, juriste, membre extérieur
- M. le Prof. Pierre FIRKET, généraliste, membre extérieur
- M. le Prof. Maurice LAMY, honoraire, anesthésiste-réanimateur, membre extérieur
- Mme Patricia MODANESE, infirmière en chef, CHU
- Mme le Prof. Anne-Simone PARENT, pédiatre, CHU
- M. le Prof. Marc RADERMECKER, chirurgien, CHU
- M. le Prof. Régis RADERMECKER, diabétologue, CHU
- Mme Carine THIRION, infirmière, CHU
- M. le Prof. Thierry VAN HEES, pharmacien hospitalier, CHU
- M. le Prof. Renaud LOUIS, pneumologue, CHU
- Mme Isabelle HERMANS, assistante sociale, CHU
- Mme/M. XX, représentant des patients
- M. Resmi AGIRMAN, représentant des volontaires sains.

CE (incompatibilités)

Incompatible avec les fonctions suivantes :

- directeur d'hôpital
- médecin-chef
- président du Conseil médical d'un hôpital
- chef du département infirmier d'un hôpital
- gérant, membre de la direction, administrateur délégué ou membre du conseil d'administration d'un titulaire d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament,

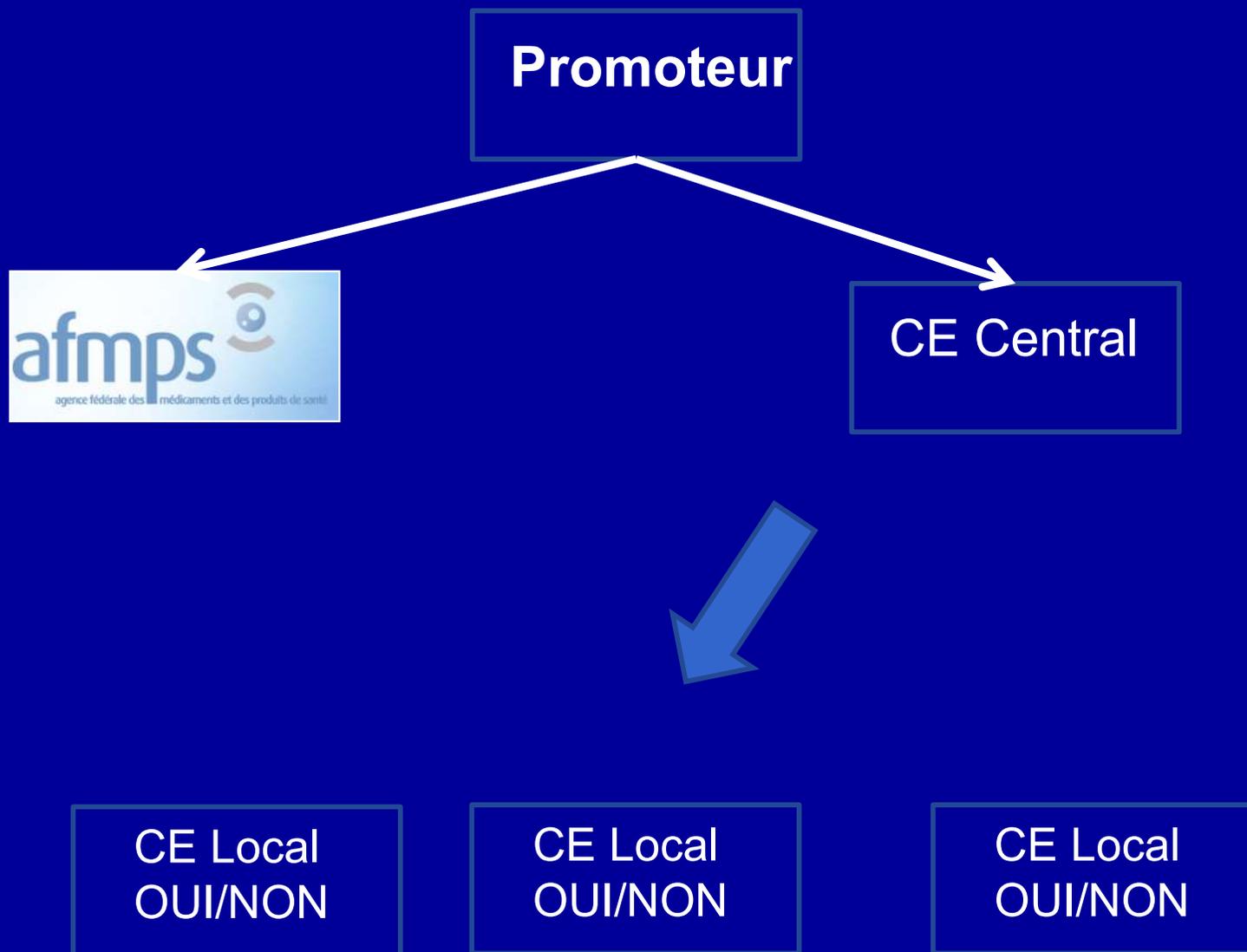
Le Comité d'éthique répond aux normes d'agrément
fixées par le Roi.

24 centres en Belgique

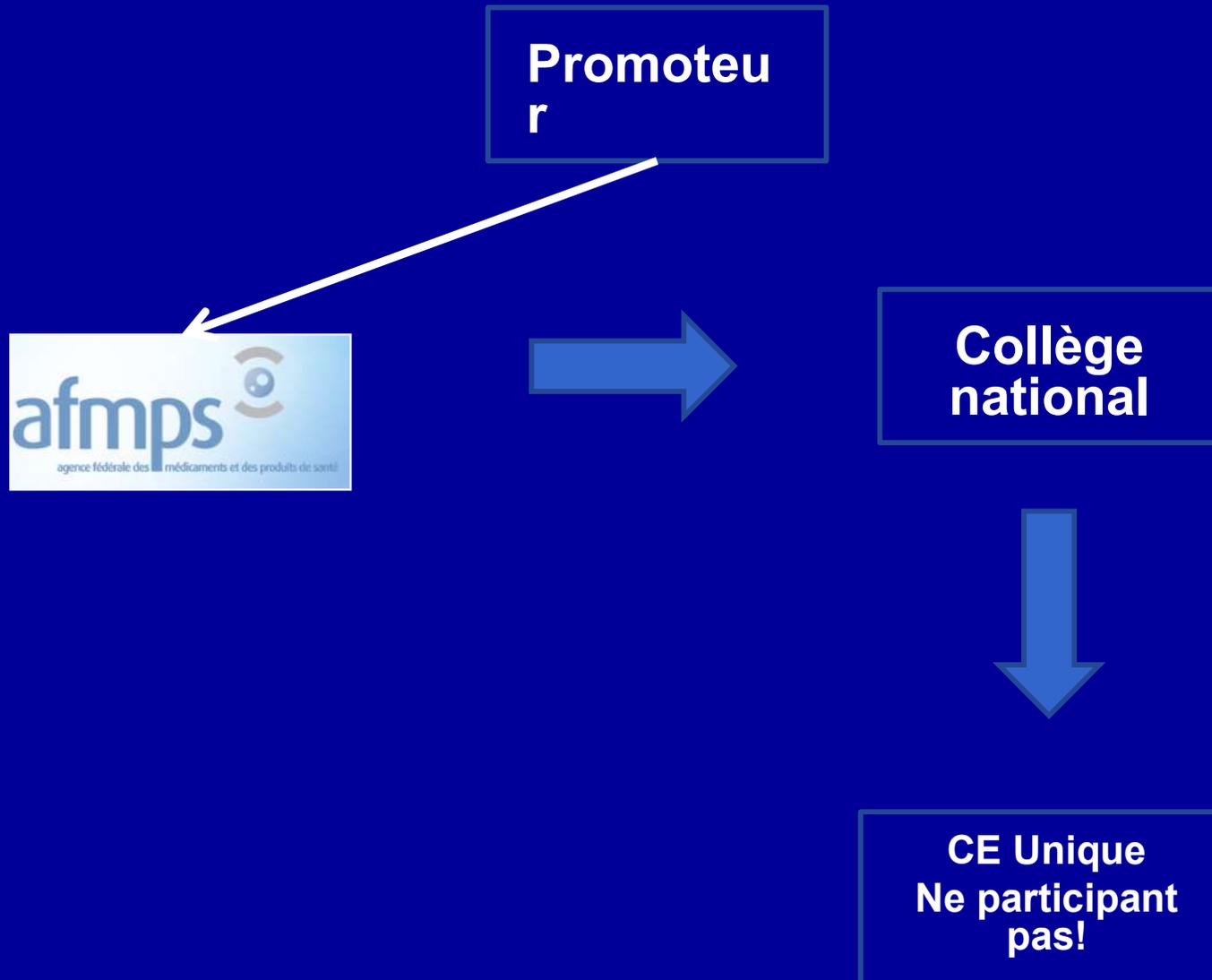
Un «comité des sages» au cœur de l'hôpital

Etudes cliniques sur des médicaments ou des dispositifs médicaux, fins de vie, procréation médicalement assistée, transplantation d'organes... autant de thèmes éthiques au cœur de la pratique hospitalière quotidienne. Quelles sont les missions dévolues au Comité d'éthique du CHU de Liège ?

« Avant »....



« Maintenant »....

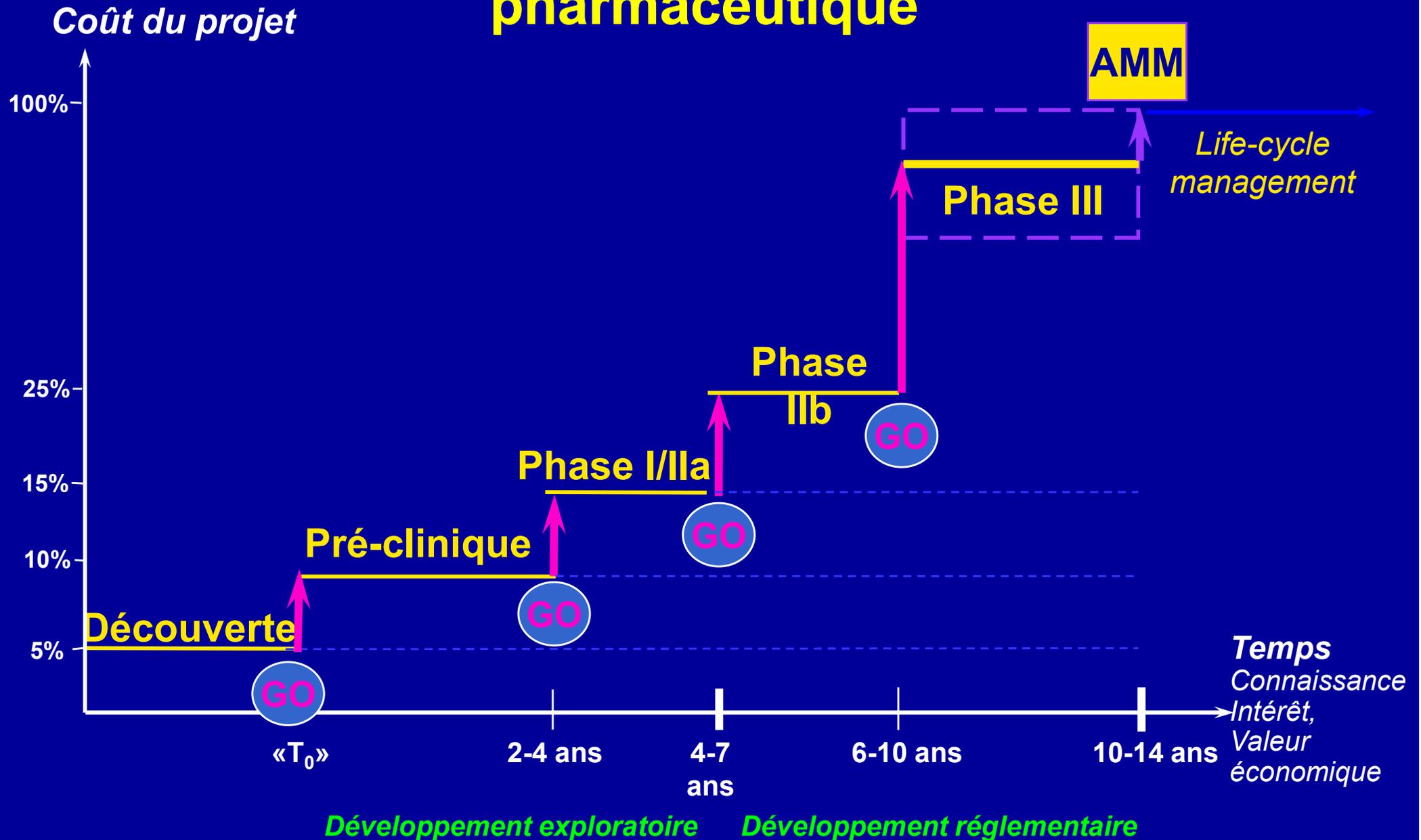


Plan de l'exposé

- 1) Introduction : développement d'un nouveau médicament
- 2) Rappel: quelques notions élémentaires de pharmacologie
- 3) Les pré-requis avant le développement clinique
- 4) Les différentes phases du développement clinique
- 5) Les forces et les faiblesses des essais cliniques
- 6) Aspects éthiques et légaux
- 7) Résumé /conclusions : un long chemin semé d'embûches

VUE D'ENSEMBLE :

La logique des projets de développement pharmaceutique



A chaque étape : stop or go ?

RAISONS DE POURSUIVRE LE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT



IL EST TRES ACTIF IN VITRO



IL EST TRES ACTIF CHEZ L'ANIMAL



IL EST NON TOXIQUE



IL A UNE DUREE D'ACTION CONVENABLE



IL EST STABLE



IL EST FORMULABLE



IL EST BIEN TOLERE CHEZ L'HOMME



IL EST ACTIF CHEZ L'HOMME



IL APPORTE UN PLUS THERAPEUTIQUE ET SOCIO-ECONOMIQUE

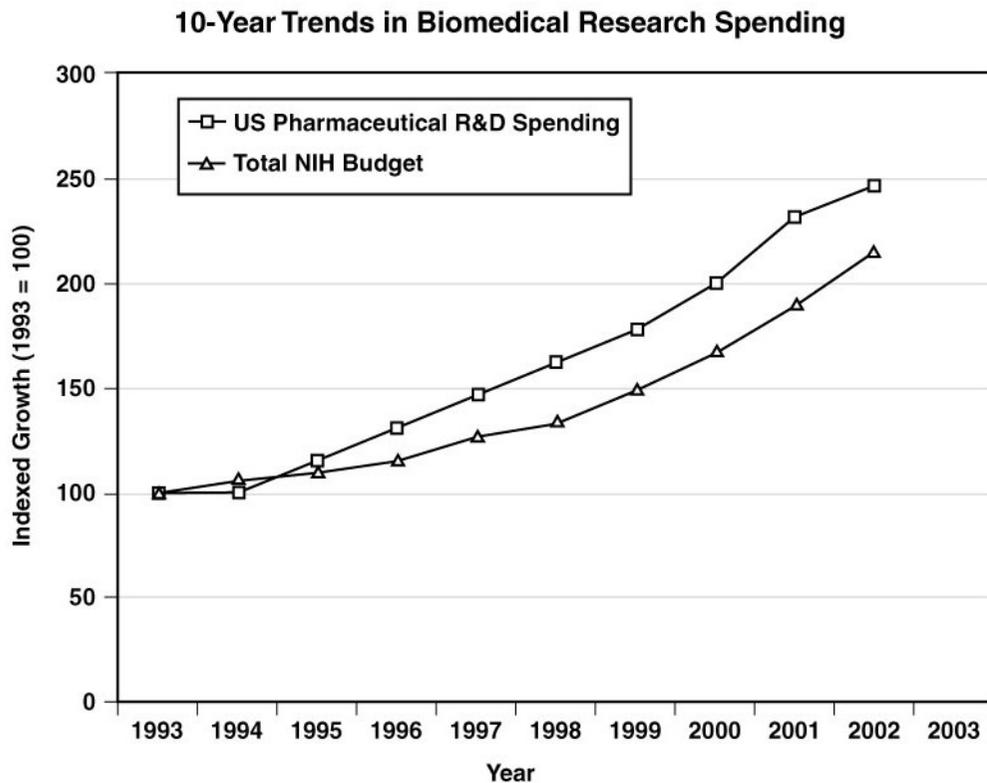


IL A UN PRIX RAISONNABLE

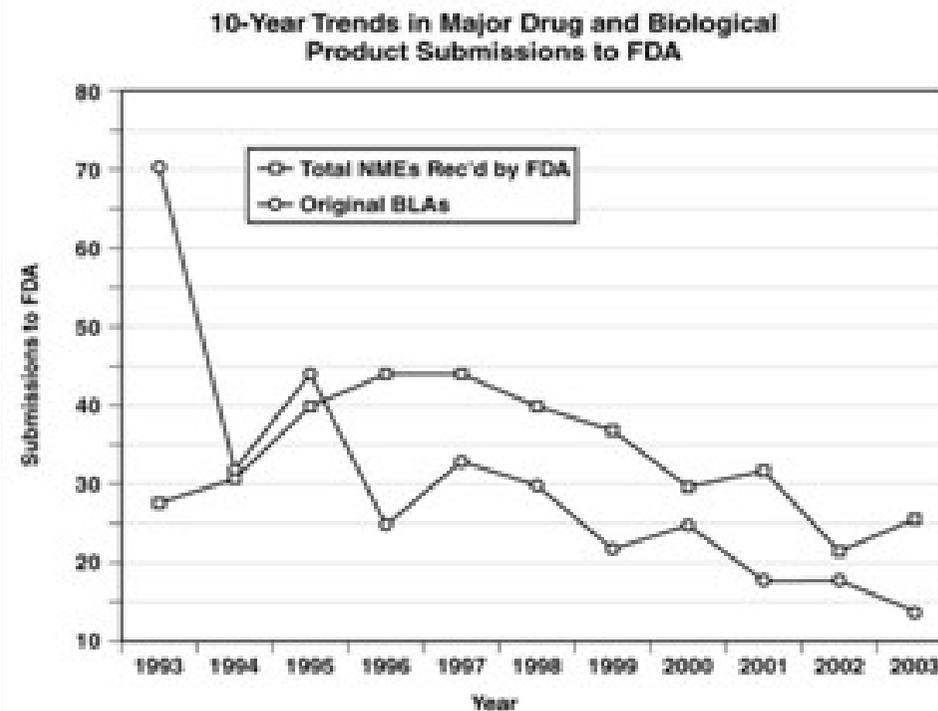
GO !

DRUG RESEARCH & DEVELOPMENT (R&D) : UNE RECHERCHE A HAUT RISQUE

COUT



SUCCES



LA MÉDECINE PERSONNALISÉE FACE À LA MÉDECINE FACTUELLE : ASPECTS ÉTHIQUES

R.P. RADERMECKER (1)

RÉSUMÉ : Les progrès considérables dans le domaine de la médecine, en particulier en ce qui concerne les traitements pharmacologiques, ont permis de soigner davantage d'individus. Les preuves issues d'essais cliniques à la méthodologie irréprochable ont permis d'établir des recommandations. Cette médecine basée sur les preuves, Evidence-Based Medicine pour les auteurs anglo-saxons, sert de pierre angulaire à la bonne pratique médicale. Néanmoins, force est de constater qu'il reste de nombreux patients non répondeurs aux traitements proposés. Cela est dû aux caractéristiques propres à chacun, notamment dans la capacité de métabolisation des médicaments. Mieux caractériser les patients permettra de mieux cibler l'approche thérapeutique dans une médecine dite personnalisée. Cette caractérisation des individus fera appel, notamment, aux progrès de la pharmacogénétique. De potentiels antagonistes, la médecine factuelle et la médecine personnalisée devront devenir complices. Pour ce faire, ce nouveau paradigme médical et sociétal entraînera d'inévitables défis éthiques que nous abordons brièvement dans cet article et face auxquels tant le praticien que les autorités, mais également l'industrie pharmaceutique, se devront de rester responsables et vigilants.



<http://www.diabete-abd.be/>

Editorial

Primum non nocere

Dr Régis Radermecker, Rédacteur en Chef,
CHU du Sart Tilman

« *Primum non nocere* » est une locution latine qui signifie « *d'abord, ne pas nuire* ». C'est l'un des principaux préceptes appris aux étudiants en médecine et que tout praticien de l'art de guérir se doit de garder à l'esprit.

