

LES ESSAIS CLINIQUES EN 10 QUESTIONS

Les essais cliniques sont la phase "pivot" du développement d'un médicament : après les phases de recherche en laboratoire et sur les animaux (Phases précliniques), qui permettent d'évaluer l'activité d'un produit et sa toxicité, des études cliniques, c'est-à-dire réalisées chez l'homme, sont effectuées pour évaluer et préciser la sécurité d'emploi ainsi que le devenir du produit dans l'organisme (Phase I), confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule sur une maladie donnée (Phases II et III) puis, suivre le médicament dans la vraie vie (Phase IV).

Les trois premières phases d'essais cliniques sont des étapes incontournables du développement d'une molécule car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament. Ces essais constituent le "disque dur" du nouveau médicament : parce qu'ils sont réalisés sur l'homme, ils contribuent à mettre au point un médicament efficace et sûr à partir des données accumulées dans ces étapes d'apprentissage.

En quoi consiste donc un essai clinique ? Quelques explications en 10 questions-réponses.

1. **Quelles sont les caractéristiques d'un essai clinique ?**
2. **Comment les essais cliniques sont-ils encadrés ?**
3. **Quelle est l'autorité en charge du respect de la réglementation sur les essais cliniques ?**
4. **Qu'est-ce qui motive les patients à participer à un essai clinique ?**
5. **Quelles autorisations sont nécessaires pour démarrer un essai clinique ?**
6. **Comment la sécurité des personnes est-elle assurée lors du déroulement de l'essai ?**
7. **Comment le patient est-il informé ?**
8. **Comment le patient est-il sélectionné ?**
9. **Comment la qualité de l'essai clinique est-elle garantie ?**
10. **Où trouver les résultats des essais cliniques ?**

1- Quelles sont les caractéristiques d'un essai clinique ?

Un essai clinique peut se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. Un essai clinique sur un médicament vise à mettre en évidence ou à en vérifier les effets et (ou) à identifier tout effet indésirable et (ou) à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en définir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Un essai clinique **comporte quatre étapes** successives :

1. **une phase de préparation** qui consiste à écrire de manière très précise la question scientifique à laquelle on souhaite répondre et à rédiger le **protocole de recherche** correspondant.
2. **une phase de validation et d'autorisation par l'autorité compétente et le Comité de Protection des Personnes (CPP).**
3. **une phase d'inclusion et de suivi** qui marque le début "opérationnel" de l'essai avec l'inclusion des patients recrutés généralement par leur médecin, généraliste ou spécialiste, en cabinet de ville ou à l'hôpital. Les informations recueillies au cours de l'essai sont adressées, de façon anonymisée, à un centre de gestion de données, qui vérifie la cohérence des informations et centralise l'ensemble des données dans une base informatique.
4. **une phase d'analyse et de publication** qui débute lorsque la base de données est complète (c'est-à-dire lorsqu'elle comporte toutes les données de tous les patients) et cohérente (c'est-à-dire qu'aucune donnée n'est en contradiction avec une autre), l'analyse à proprement parler consistant à regrouper des données et à les traiter. Les résultats font l'objet d'un rapport d'étude, d'un résumé publié sur www.clinicaltrials.gov ou www.clinicaltrialsregister.eu puis éventuellement de la communication de l'abstract de l'étude lors d'un congrès scientifique et de la publication d'un article dans une revue scientifique.

Le protocole de recherche : la justification de la recherche biomédicale doit figurer en préambule de tout protocole de recherche. Elle comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de la recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche. La justification présente une estimation des bénéfices potentiels de la nouvelle recherche et débouche donc sur la définition des objectifs de la recherche. Le protocole fait en général une centaine de pages et a fait l'objet avant sa finalisation de nombreuses relectures par des personnes ayant des expertises différentes : médicales, biostatistiques... En pratique, il décrit et détaille la justification de l'étude, les objectifs et critères de mesure, la sélection de la population de l'étude, le plan expérimental et la description éventuelle des traitements, les méthodes statistiques utilisées, les procédures à suivre et réglementations à respecter.

En pratique, le protocole de recherche doit

- avoir une légitimité scientifique (se fonder sur les dernières avancées de la science et avoir pour vocation l'amélioration de la santé de l'homme)
- respecter un rapport bénéfice/risque favorable (le risque encouru par le participant doit être en rapport avec le bénéfice escompté)
- tenir compte des personnes bénéficiant d'une protection renforcée sauf en cas de bénéfice majeur direct pour leur santé (femmes enceintes, mineurs, majeurs sous tutelle, personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et malades en situation d'urgence ...)
- indiquer l'objectif de la recherche. Pour ceux qui participent à une recherche en tant que volontaire, il est prévu un examen médical préliminaire, une indemnisation plafonnée, un fichier national pour les recenser avec une période d'exclusion entre les recherches.

2- Comment les essais cliniques sont-ils encadrés ?

Depuis le 20 décembre 1988, les essais cliniques sont régis par la loi Huriet-Sérusclat, qui s'est vue renforcée par la Directive européenne du 4 avril 2001, applicable en France depuis août 2006.

Les essais doivent aussi s'inscrire dans le cadre des principes éthiques énoncés dans la déclaration d'Helsinki et ses amendements ultérieurs.

La déclaration d'Helsinki : élaborée en 1964 par l'Association médicale mondiale et amendée huit fois depuis, la déclaration d'Helsinki est un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. Elle s'adresse en priorité aux médecins mais invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Cet encadrement a pour objectif d'assurer une protection renforcée des personnes se prêtant à la recherche, *"l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société"* et d'organiser un encadrement continu de l'essai.

La réglementation est en constante évolution : afin d'harmoniser les systèmes d'autorisation des essais des différents pays européens, **la Commission européenne a élaboré un nouveau règlement publié le 27 mai 2014 destiné à remplacer la directive de 2001. Il devrait s'appliquer au plus tôt le 28 mai 2016.**

Pendant ces deux années, l'Agence européenne du médicament devra mettre en place un portail unique par lequel transiteront les demandes d'autorisation d'essais envoyées par les promoteurs, ainsi que tous les échanges qui s'en suivront entre le promoteur, les autorités administratives des états participant à un essai ainsi que les comités d'éthique de ces pays. L'Agence européenne du médicament devra également mettre en place une base de données où seront visibles les essais déposés. Enfin, les états membres auront au mieux 60 jours pour se prononcer sur la validité d'un essai clinique sachant qu'une disposition d' "accord tacite" a été adoptée, à savoir qu'en absence de réponse des autorités au-delà de ce délai, l'essai sera considéré comme accepté.

3- Quelle est l'autorité en charge du respect de la réglementation sur les essais cliniques ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) est la seule autorité compétente pour l'évaluation scientifique des recherches biomédicales sur les produits de santé : médicaments, biomatériaux et dispositifs médicaux. Elle délivre l'autorisation préalable nécessaire à la mise en œuvre de toute recherche biomédicale, dans un délai maximum de 60 jours après la demande faite par le promoteur de l'essai.

Elle a un pouvoir de police sanitaire. Elle peut suspendre ou interdire un essai ou encore, à tout moment au cours d'une recherche, demander :

- des informations complémentaires au promoteur
- des modifications à apporter au protocole
- la suspension ou l'interdiction de la recherche, s'il existe des risques pour les participants ou pour la santé publique, s'il y a eu des modifications des conditions de la demande d'autorisation de la recherche ou si la loi n'est pas respectée.

4- Qu'est-ce qui motive les patients à participer à un essai clinique ?

Parmi les avantages pour les patients, doivent être distingués ceux qui sont de nature collective de ceux qui sont de nature individuelle.

Au plan collectif

La mise à disposition de médicaments permet de guérir, de prévenir des maladies et participe à la qualité de vie et au bien-être des malades et de leurs proches. Ces médicaments remplissent ce rôle car ils ont fait l'objet d'études attentives. Leur efficacité et leur tolérance ont été correctement établies. Cette sécurité des médicaments est assurée parce que des patients ont accepté de participer à des essais cliniques.

Au plan individuel

- La possibilité d'accéder à un médicament nouveau, prometteur dans les meilleures conditions de sécurité, plusieurs années (3 à 4) avant sa commercialisation. Cet avantage est particulièrement important pour les maladies graves pour lesquelles les traitements disponibles n'ont pas permis d'obtenir l'effet attendu ou ont été mal tolérés, ou ne sont pas suffisamment efficaces. Ainsi les malades atteints du Sida ont souhaité, pendant les premières années de l'épidémie, être inclus dans des essais car c'était souvent le seul moyen pour eux d'accéder à un produit nouveau potentiellement actif.
- La loi prévoit en France que le promoteur d'une recherche clinique fournisse gratuitement les médicaments à l'essai et prenne en charge financièrement les surcoûts liés à cette recherche, tel que des examens complémentaires par exemple. Cette prise en charge est aussi un avantage.
- Le patient qui participe à la recherche bénéficie en outre d'examen complémentaires plus réguliers et parfois plus poussés, susceptibles d'améliorer la qualité des soins.

5- Quelles autorisations sont nécessaires pour démarrer un essai clinique ?

Avant de débiter, un essai clinique doit faire l'objet d'un avis favorable d'un CPP (Comité de Protection des Personnes) et d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Les Comités de protection des personnes (CPP) sont des structures régionales nommées par l'ARS (Agence régionale de santé) et agréées par le Ministère de la Santé pour une durée de 6 ans. On en compte 39 en France. Les 14 membres du CPP sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, parmi des personnes présentées par des autorités et des organisations, recouvrant diverses compétences : **1er collège scientifique** composé de 4 personnes qualifiées en recherche biomédicale dont au moins 2 médecins et 1 biostatisticien ou épidémiologiste + 1 médecin généraliste + 1 pharmacien hospitalier + 1 infirmier. **2ème collège sociétal** avec 7 personnes qualifiées : 1 en matière d'éthique + 1 psychologue + 1 travailleur social + 2 en matières juridiques + 2 représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de soins.

L'avis favorable du CPP

- Les Comités de protection des personnes ont pour mission de donner un avis préalable à toute recherche biomédicale, **dans un délai de 60 jours**. Il faut l'avis favorable du CPP pour démarrer la recherche.

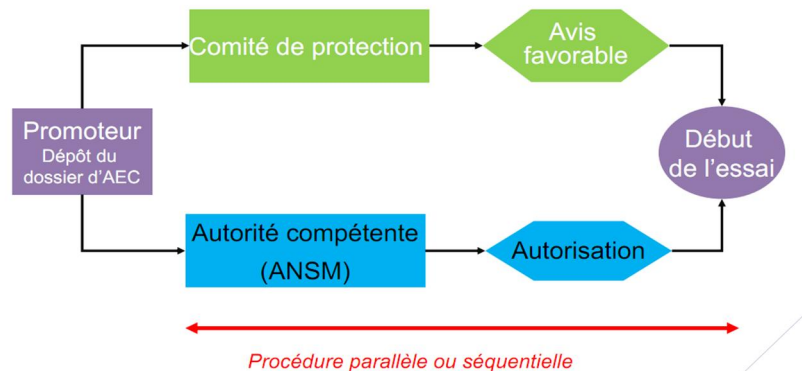
Les missions du CPP

- Les CPP s'assurent de la protection des participants à la recherche biomédicale (information préalable, recueil du consentement, période d'exclusion, délai de réflexion ...) et de la pertinence de la recherche. Ils vérifient que l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisante et que la méthodologie est bien adaptée.

- Les membres des CPP sont bénévoles, tenus au secret professionnel, indépendants vis-à-vis des investigateurs et des promoteurs.

L'autorisation de l'ANSM

- L'ANSM procède en parallèle ou en séquentiel à l'examen de la demande d'autorisation de l'essai clinique.



Source : Direction de l'évaluation de l'ANSM "Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapies. Bilan et perspectives".2014.

Les missions de l'ANSM

- L'ANSM se prononce sur la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués ainsi que des modalités prévues pour le suivi des personnes.
- Elle est garante de la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

Avec l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP, l'essai peut alors commencer.

6- Comment la sécurité des personnes est-elle assurée lors du déroulement de l'essai ?

L'ANSM est responsable de la mise en œuvre du système de vigilance des essais et doit prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes dans les essais. **Le promoteur de l'essai clinique doit notifier à l'ANSM :**

- **de façon immédiate :**
 - tous les effets indésirables graves inattendus (EIGI) ne concordant pas avec les informations disponibles,
 - tous les faits nouveaux qui remettraient en cause la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, survenant pendant et après la fin de la recherche ;
- **de façon annuelle,** le rapport annuel de sécurité (analyse globale de toute information de sécurité disponible concernant l'essai ou le médicament expérimental pendant la période considérée et qui comprend notamment la liste de tous les effets indésirables.

L'ANSM assure le suivi et l'évaluation de la sécurité pendant et après la fin de l'essai à partir des notifications des effets indésirables, des données de pharmacovigilance post AMM, des faits nouveaux de sécurité et des résultats des essais ; elle échange des informations avec les agences des Etats membres de l'Union européenne et les systèmes d'alertes mis en place au niveau de la Commission Européenne.

Les CPP reçoivent également pour les essais qui les concernent :

- tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) survenant en France ainsi que les faits nouveaux survenant pendant la recherche ;
- une analyse semestrielle du promoteur sur les EIGI survenant à l'étranger dans l'essai concerné et dans les autres essais portant sur le même médicament expérimental étudié, ainsi que le rapport annuel de sécurité de l'essai.

Des comités d'experts chargés de régler différents problèmes sont aussi fréquemment constitués dans les essais cliniques. Ils peuvent prendre différentes formes :

- le comité directeur de l'essai (ou comité scientifique ou steering committee) chargé de la bonne marche de l'essai. Il intervient dans la rédaction du protocole de l'essai, le choix des investigateurs, le suivi du déroulement de l'essai, la décision portant sur les éventuels amendements du protocole et la décision de poursuivre ou d'arrêter l'essai clinique. Il surveille le bon déroulement de l'analyse des résultats de l'essai et la publication de ces résultats ;
- le comité de sécurité (ou data safety and monitoring board, DSMB) constitué d'experts indépendants, non investigateurs de l'essai, chargés d'analyser en permanence les risques de l'essai pour les patients.

7- Comment le patient est-il informé ?

Une recherche ne peut être menée sans information de la personne sur laquelle est mené l'essai et sans qu'elle ait donné son consentement libre et éclairé. Avant d'accepter ou de ne pas accepter de participer à un essai clinique, la personne est informée par le médecin qui dirige l'essai, le médecin investigateur ou un médecin le représentant. L'information doit être objective, loyale et compréhensible par le patient. Toutes ces données sont résumées dans un document d'information écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. Le CPP donne son avis sur ces documents.

Les associations de patients jouent aussi un rôle important dans la relecture préalable des documents d'information et de consentement, afin de les rendre clairs et compréhensibles.

Dans le cadre des essais cliniques, l'information des sujets ou des patients que l'on se propose d'inclure dans les essais est un élément capital de la protection de ces personnes, validé par le CPP. Tout patient susceptible de s'engager dans un protocole d'essai clinique doit signer un document dit de "consentement éclairé" garantissant qu'il a reçu de la part du médecin investigateur (ou d'un médecin qui le remplace) toutes les informations concernant :

- les bénéfices attendus de la recherche
- les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
- le droit au refus de participer
- la possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice.

8- Comment le patient est-il sélectionné ?

Une étude clinique est toujours réalisée sur un échantillon de personnes qui ont été sélectionnées à partir d'une population générale. On distingue des critères de sélection "positifs" dont la présence est indispensable pour que les patients puissent être inclus dans la recherche, et des critères de sélection "négatifs" (aussi appelés critères d'exclusion).

Toute personne qui se prête à une recherche biomédicale doit être **volontaire** : "Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et expresse de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur ait fourni les informations prévues par la loi. Dans le langage courant, on parle souvent de "sujet volontaire" pour définir les sujets volontaires sains, mais cet usage n'est pas correct puisque les malades aussi doivent être "volontaires" pour participer à une recherche biomédicale.

9- Comment la qualité de l'essai clinique est-elle garantie ?

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) garantissent en recherche biomédicale la qualité et l'authenticité des informations recueillies. Le respect de la loi et des règlements renforce les droits des personnes dans la recherche biomédicale.

La dernière version du texte français des BPC pour les recherches biomédicales portant sur un médicament à usage humain date du 24 novembre 2006.

En application des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), toute recherche biomédicale doit faire l'objet de contrôles de qualité réalisés en début et en cours d'essai sous la responsabilité du promoteur de la recherche. Cette fonction est en général assurée par les Assistants de Recherche Clinique (ARC) du promoteur.

10- Où trouver les résultats des essais cliniques ?

Tous les essais cliniques doivent être enregistrés avant le début de l'essai dans un registre public reconnu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les essais cliniques de phase I à IV conduits chez les patients, ou pour l'évaluation des vaccins conduits chez les volontaires sains, sont répertoriés sur un registre internet accessible gratuitement au public : le site américain www.clinicaltrials.gov, le site européen www.clinicaltrialsregister.eu mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou autre registre national ou agréé par l'OMS, conformément aux réglementations applicables et au plus tard 21 jours après le recrutement de la première personne.

Ce registre contient les informations suffisantes pour permettre à un patient ou à son médecin traitant de connaître les modalités de recrutement, soit :

- Le code de l'essai (si disponible),
- Le n° National Clinical Trial (NCT), n° EudraCT, *Universal Trial Number (UTN)*,
- Titre bref et titre officiel de l'essai,
- Description et objectifs de l'essai (traitement, diagnostic, prévention),
- Type d'intervention (vaccin, médicament),
- Conditions, maladie,
- Principaux critères d'éligibilité (dont l'âge et le sexe),
- Statut du recrutement de l'essai,
- Lieu de l'essai, promoteur.

Les résumés des résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, sont disponibles sur ces mêmes sites un an après la fin de l'essai.

Annexe : Nombre d'essais cliniques autorisés par l'ANSM de 2011 à 2013

Nombre d'essais cliniques autorisés à l'ANSM	2011	2012	2013
Médicaments	704	705	899
Hors Produits de Santé	641	640	733
DM/DMDIV	306	296	301
Cosmétologie	nc ^[1]	nc ^[1]	5
Thérapie cellulaire	17	29	18
Thérapie génique	6	11	8
Autres (PSL ^[2] , tissus, organes)	4	7	2