



**Participer à
un essai clinique**



PARTICIPER À UN ESSAI CLINIQUE

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

C'est une étude scientifique menée chez des **volontaires sains ou malades** et qui permet d'**évaluer l'efficacité et la tolérance** d'une méthode diagnostique ou d'un traitement. C'est une étape obligatoire et nécessaire et qui **demande l'accord des autorités de santé** du pays dans lequel elle se déroule.

Les essais sont souvent effectués après des études expérimentales non-cliniques (sur des modèles animaux ou cellulaires) pour confirmer leur pertinence et leur sécurité. Leur fiabilité repose sur une méthode scientifique rigoureuse afin de limiter tout biais, toute erreur de collecte des données ou d'interprétation des résultats.

Cette étude peut être **réalisée en mono centrique** avec un faible nombre de participants (les études pilotes, par exemple) **ou multicentrique** incluant des milliers de patients (études de phase 3). Elle nécessite l'accord des autorités de santé du pays où elle se déroule.

La **durée** d'un essai clinique est **variable**, elle dépend des résultats obtenus à chacune des phases. Il est proposé le plus souvent à l'initiative d'une structure telle qu'une université, un laboratoire pharmaceutique, un institut de recherche public ou privé, un hôpital...



En France, toute personne qui participe à une recherche biomédicale est protégée par 2 lois.

Son but est de **s'assurer** que la nouvelle approche diagnostique ou thérapeutique apporte un **bénéfice supérieur à celle de référence**, pour un risque équivalent ou inférieur ou un bénéfice équivalent mais un risque moindre.

Patients et médecins dans l'essai clinique

Participer à un essai clinique rend le **patient acteur majeur de la recherche** et lui donne accès à un éventuel traitement innovant dans de bonnes conditions de sécurité. Lorsque l'un des investigateurs (médecin) de l'étude clinique propose au patient d'y participer, il doit lui présenter le protocole et lui expliquer les risques encourus. Après un temps de réflexion, le patient et le médecin devront signer le consentement libre et éclairé (voir l'encadré ci-contre). L'absence de consentement signé interdit la participation à l'essai.

Le **protocole**, établi par le promoteur qui est la personne physique ou morale à l'initiative de l'étude, doit avoir obtenu au préalable l'autorisation de 2 structures :

- l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament** et des produits de santé (ANSM), qui peut s'opposer à l'étude si toutes les garanties de sécurité ne sont pas remplies et
- le **Comité de Protection des Personnes** (CPP), qui est chargé de revoir, de façon totalement indépendante, l'ensemble du protocole et du déroulement de l'essai.

De plus, les essais cliniques doivent être enregistrés au niveau européen (European Medicine Agencies).

Avant le début d'un essai clinique, le promoteur doit avoir souscrit une assurance en responsabilité civile couvrant les éventuels dommages subis par les patients ou volontaires sains participant à l'essai.

UNE PARTICIPATION TRÈS ENCADRÉE

Le patient prend sa décision en toute liberté, sans contrainte ni menace, une fois que le médecin lui a transmis, oralement et par écrit, les informations importantes et indispensables pour comprendre l'essai clinique ainsi que les risques encourus.

Une fois bien informé, un formulaire de consentement libre et éclairé est remis au patient. Après un délai de réflexion, ce formulaire est signé par le médecin et le patient qui est libre d'interrompre sa participation à tout moment.

Cette décision n'aura aucun impact sur la qualité de sa prise en charge.

En France, toute personne participant à une recherche biomédicale est protégée par la loi Huriot-Serusclat de 1988 (modifiée par la loi de santé publique du 9 août 2004) et par la loi Jardé du 5 mars 2012, qui garantissent la sécurité des patients. Les informations personnelles recueillies au cours de l'essai clinique sont confidentielles.



Tout au long des essais, les médecins et les chercheurs, sous le contrôle de l'ANSM et du CPP, évaluent l'avancée des connaissances sur le nouveau traitement.

L'investigateur (médecin) vérifie que le patient présente tous les critères requis tels que définis pour l'étude (âge, sexe, antécédents médicaux, types de sclérose en plaques...), appelés « **critères d'inclusion** ». Ces critères sont propres à chaque essai, ils permettent d'avoir une population homogène lors de l'étude comparative. Il vérifie également que le patient n'a aucun **critère d'exclusion**. Ainsi par exemple l'utilisation concomitante ou préalable de certains médicaments peuvent être incompatible avec le nouveau traitement proposé soit parce que l'association pourrait être dangereuse ou pourrait fausser les résultats de l'étude, par exemple, une grossesse en cours ou un âge qui pourrait fragiliser le patient (sujets très âgés ou enfants).

Tous les patients ne peuvent donc pas participer aux essais cliniques. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont définis par le promoteur de l'étude **et l'investigateur ne peut en aucun cas déroger aux critères d'inclusion ou d'exclusion d'une étude.**

Dans le cadre de l'essai clinique, **le patient a des rendez-vous médicaux plus fréquents** que lors de la prise des traitements déjà sur le marché car les effets secondaires, la toxicité éventuelle et l'efficacité du traitement doivent être étroitement surveillés par l'équipe médicale. C'est pourquoi de nombreux examens cliniques, sanguins, radiologiques... sont entrepris afin de vérifier l'évolution de la maladie face au traitement testé.

Aucun arrêt de travail ne peut être délivré pour les jours d'absence au travail liés au protocole. Les patients qui participent à la recherche doivent le faire sur leur temps personnel et donc poser des jours de congés ou de RTT.

Toute personne impliquée dans un essai clinique **peut arrêter sa participation à tout moment** sans avoir à se justifier. Néanmoins, il est indispensable d'informer l'équipe médicale afin d'assurer la meilleure prise en charge possible.

Il est **interdit de participer à deux essais cliniques en même temps.**



La participation du malade, à l'un ou l'autre des groupes, se fait par tirage au sort, c'est ce que l'on appelle la randomisation.

Les différentes phases

Le développement d'un nouveau médicament se déroule le plus souvent en quatre phases précédées d'une phase dite préclinique.

La phase préclinique

Elle consiste en l'étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules, sur l'animal au niveau comportemental et biologique et l'étude des organes-cibles. À partir de cette étude, on détermine la dose maximale tolérée qui représente la dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer, la dose sans effet observable et la dose sans effet toxique observable. Pour calculer la première dose maximale sécuritaire à utiliser chez l'humain, la dose sans effet toxique observable est convertie en dose équivalente chez l'humain.

Les 4 phases d'un essai clinique

La recherche clinique comporte 4 phases d'essais cliniques (Phase I à IV) et sert à évaluer chez l'Homme, l'innocuité et l'efficacité de la molécule étudiée. Les **résultats de la phase I à III seront essentielles** dans le cadre de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), c'est-à-dire avant la commercialisation du nouveau médicament. Les phases II et III sont mises en place par des médecins participant au programme de recherche (dits investigateurs) et s'adressent à des patients. La phase I est généralement effectuée chez des volontaires en bonne santé.

Chacune des 4 phases fournit ensuite des informations sur l'efficacité et la toxicité d'un nouveau traitement potentiel ou sur la faisabilité d'une nouvelle méthode diagnostique. **Ce processus rigoureux est indispensable.** Il assure la fiabilité de tout nouveau traitement/nouvelle méthode et identifie les événements indésirables.

L'efficacité d'un traitement sera évaluée selon des critères d'évaluation fixés dans le protocole de l'étude. Ces critères concernent des paramètres cliniques ou diagnostiques que l'on souhaite voir modifiés sous l'effet du médicament/méthode



de diagnostic. Par exemple, dans le cas d'un nouveau traitement pour la SEP rémittente, les investigateurs regarderont la diminution du nombre de poussées, du nombre de lésions actives...

L'étude de phase I : Tolérance et innocuité

Elle permet d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains. Cette phase permet également d'étudier la cinétique et le métabolisme chez l'homme de la substance étudiée. Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (20 à 80 participants).

La phase II : Efficacité du produit sur de petits groupes

de patients et recherche de la dose optimale. Elle est subdivisée en deux phases : les phases IIa et IIb.

- La **phase IIa** estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades,
- la **phase IIb** détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).

La phase III : étude pivot

À cette phase, le rapport efficacité – tolérance est vérifié sur un grand nombre de patients. Les précautions d'emplois et les risques d'interaction avec d'autres produits sont colligés. Les conditions d'utilisation sont aussi proches que possible des conditions réelles d'utilisation. Cette phase III compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants.

L'attribution du traitement (nouvelle molécule ou comparateur), se fait par tirage au sort, c'est ce que l'on appelle la **randomisation**.

Ni le patient, **ni** le médecin ne savent quel traitement est alloué (nouvelle molécule ou comparateur). On dit que **l'essai est en double aveugle**.

La phase IV : surveillance post commercialisation du produit

Cette phase est le suivi à long terme d'un traitement alors qu'il est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives.

À chaque étape, l'essai peut s'arrêter si le nouveau traitement ne répond pas aux critères d'évaluation fixés. Un même patient peut ne pas participer à toutes les phases car les critères d'inclusion peuvent changer d'une phase à l'autre.

Synthèse des différentes phases cliniques



20-80 personnes



100-300 personnes



plusieurs milliers de participants

PHASE 1

- **évaluer** la tolérance du produit sur l'organisme,
- **étudier** comment il est transformé et éliminé par le corps,
- **déterminer** la dose et le protocole d'administration auxquels le médicament montre une certaine efficacité avec le moins d'effets secondaires.

PHASE 2

- **déterminer** la dose optimale et le protocole d'administration du médicament.

PHASE 3

- **comparer** l'efficacité du nouveau traitement au traitement de référence,
- **évaluer** le bénéfice et le risque du nouveau traitement face au placebo.

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : AMM



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

ansm

Agence nationale de sécurité des médicaments
et des produits de santé

L'AMM EST OCTROYÉE AU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE PAR LA COMMISSION EUROPÉENNE, APRÈS ÉVALUATION PAR :

- **Comité des médicaments** à usage humain de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA), ou
- **Agence nationale de sécurité des médicaments** et des produits de santé (ANSM) pour les demandes de mise sur le marché limitées au territoire national.

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

PHASE 4

- **notifier** tous les effets indésirables après la mise sur le marché du produit. Il s'agit de la pharmacovigilance.

À la fin de l'essai clinique

À l'issue de l'essai clinique, tout volontaire sain ou malade continue à être suivi par une équipe médicale. Toute personne ayant participé à un essai clinique bénéficie d'un **droit d'accès** aux conclusions de l'essai, comme le stipule la loi française. Pour cela, elle s'adresse à l'investigateur de l'étude et/ou le médecin qui l'a suivie.

Les résultats de l'étude sont également disponibles auprès de l'ANSM. Les informations concernant les participants à l'essai clinique resteront confidentielles car elles sont couvertes par le secret médical.

Des essais cliniques à la commercialisation

Après la publication des essais cliniques, la commercialisation d'un médicament est conditionnée par plusieurs étapes.

1. l'obtention de l'AMM.
2. l'évaluation du service médical rendu du nouveau traitement et de l'amélioration du service médical rendu par rapport au traitement de référence. Cette évaluation est sous la responsabilité de la commission de transparence (instance de la haute autorité de santé)
3. l'évaluation médico-économique du nouveau traitement par le comité d'évaluation économique et de santé publique (instance de la haute autorité de santé).
4. l'inscription sur la liste des spécialités remboursables et /ou agréées aux collectivités publiques par la commission de transparence du ministère de la santé.
5. la fixation du prix par le comité économique des produits de santé, instance du ministère de la santé.

Après toutes ces étapes, le médicament est disponible en officine de ville.

LEXIQUE

Comité de Protection des Personnes (CPP) : comité d'éthique indépendant qui vérifie que l'essai est conforme aux règles d'éthique et que tout a été mis en œuvre concernant la protection optimale des participants.

Essai contre placebo : lorsqu'il existe déjà un traitement pour la maladie (traitement de référence), l'essai va comparer le nouveau traitement à celui existant. S'il n'existe pas de traitement de référence, l'essai va comparer le nouveau traitement à un produit qui aura le même aspect mais qui ne contient pas la molécule active testée. C'est ce qui est appelé placebo.

Essai ouvert : essai clinique dans lequel le médecin et le patient connaissent l'ensemble des traitements pris ou des techniques diagnostiques testées.

Double aveugle : essai clinique dans lequel ni le médecin (ou l'équipe médicale) ni le patient ne savent quel traitement est utilisé : soit c'est le traitement de référence, soit la nouvelle molécule, soit le placebo.

Investigateur : personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Pour les essais cliniques de médicaments c'est un médecin qui doit justifier d'une expérience appropriée.

Promoteur : Personne physique ou morale (laboratoire, hôpital, institut) qui prend l'initiative de l'essai clinique. Ça peut être un laboratoire pharmaceutique (français ou étranger), un prestataire de service, une association, un établissement de soins, une personne physique (ex. : un médecin).

Protocole (recherche clinique) : document rédigé avant le début de l'essai clinique décrivant les critères d'éligibilité, les objectifs, le déroulement (calendrier, procédures, traitements, dosages...), la méthodologie, le traitement des données, la durée et la gestion de l'essai clinique.

Randomisation (étude randomisée) : étude où la répartition des personnes entre les différents groupes (traitement contre placebo ; traitement à différentes doses...) est effectuée par tirage au sort afin de faire une étude objective et d'éliminer tout biais.

