

# Première phase de développement et essais cliniques :

évolution au cours des dernières  
années

et un regard sur l'avenir

AFMPS  
BRUXELLES  
25.09.2018

Walter Janssens  
DG PRE Autorisation

# Introduction

- Traditionnellement, les essais cliniques sont divisés en phases.
- Phase I : phase initiale
  - Dose unique, doses multiples.
  - Démonstration de l'efficacité et de la dose pharmacologique, de l'innocuité et de la pharmacocinétique.
  - Fournir des preuves à l'appui d'un concept.
  - Parfois, les études de phase I sont réalisées plus tard : études d'interaction et études mécanistiques chez des volontaires sains.
- Phase II
  - Première identification de l'effet thérapeutique chez un nombre limité de patients.
  - Perfectionnement de la détermination de la dose, du régime posologique et de la pharmacocinétique.



# Introduction

- Phase III : confirmation de l'effet thérapeutique chez de plus grands groupes de patients
  - Détermination de l'analyse avantages/risques dans des conditions contrôlées.
  - Déterminant pour tous les aspects de l'autorisation de mise sur le marché.
- Phase IV : post-commercialisation
  - Exigé par les autorités : PAES et PASS.
  - Par la firme
  - Par les centres universitaires.
  - Recherche sur les effets à long terme, les groupes spécifiques et les questions relatives à l'utilisation.



# Introduction

- L'évolution est perceptible et les phases ne sont plus toujours discernables :
  - Phase 0, Phase Ia/Ib, Phase Ib/Phase II, Phase II/III.
- Motifs :
  - Changements dans la phase initiale de développement.
  - Maladies orphelines / maladies rares avec peu de patients.
  - Médicaments de thérapie innovante (ATMP).
- Évolution vers l'utilisation des registres :
  - commercialisation plus rapide de médicaments prometteurs.
  - Données issues de la « pratique réelle ».

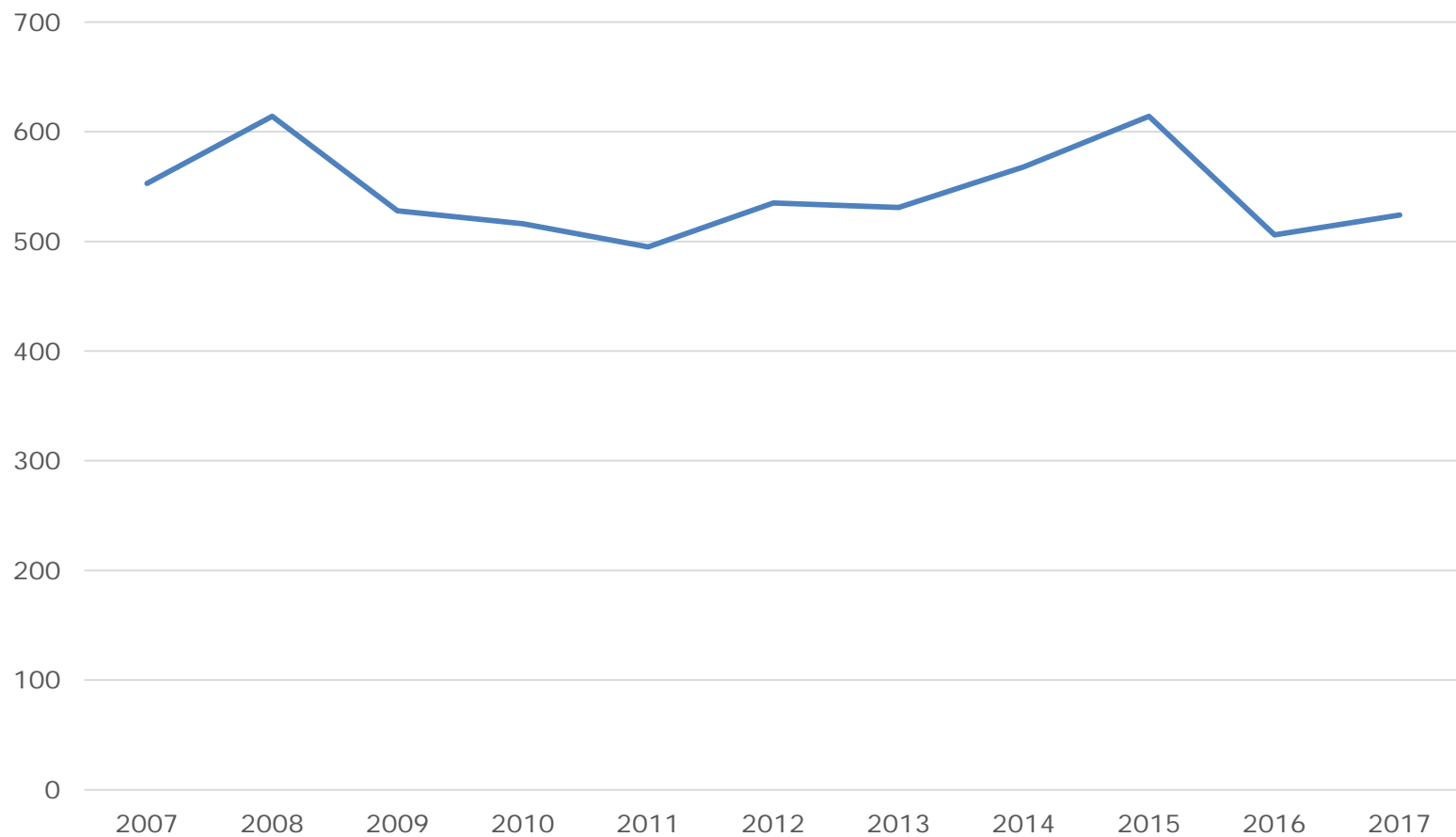


# Introduction

- En Belgique, un grand nombre d'essais cliniques commencent chaque année.
- Une grande quantité par nombre d'habitants en Belgique : en tête à l'échelle mondiale.
- Cela s'explique par la présence de centres renommés.
- L'autorité compétente et les comités d'éthique doivent veiller à ce que les demandes d'essais cliniques fassent l'objet d'une évaluation rapide, compétente et professionnelle.

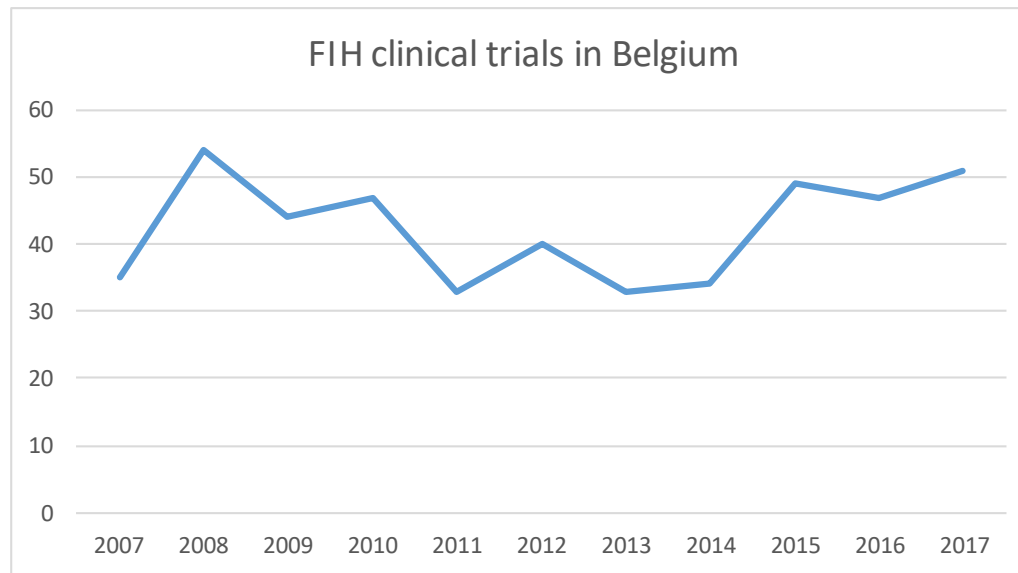


## Totaal aantal klinische proeven in België



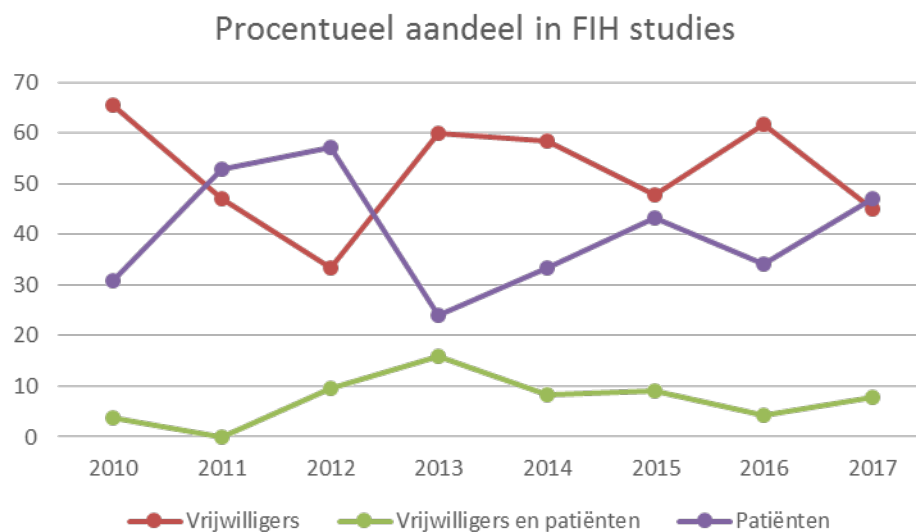
# Première phase de développement

- De nombreux essais cliniques sont des études de phase I.
- Bon nombre d'entre eux sont administrés pour la première fois à des humains.



# Première phase de développement

- Pourcentage de volontaires en bonne santé, de patients ou des deux dans les essais cliniques FIH.





# Pourquoi des volontaires sains ?

- Groupe plus homogène.
- Aucune interférence d'une maladie ou d'un traitement de fond.
- Généralement en meilleure santé et donc plus résistants aux effets secondaires.
- Peuvent être recrutés plus rapidement et simultanément.
- N'ont aucun avantage à attendre : le désavantage attendu doit être gérable.
- La sécurité est primordiale.



# Pourquoi des patients ?

- Plus pertinent pour la maladie, mais interférence de la maladie ou du traitement de fond.
- Constitution généralement plus faible et plus sensible aux effets secondaires.
- Généralement, ne pas recruter en même temps.
- Peut théoriquement avoir un avantage par la participation : pondérer les inconvénients possibles par rapport aux avantages possibles.
- La sécurité est primordiale.

# Volontaires sains ou patients ?

- Volontaires sains :
  - Pour les études de phase initiale et les études spéciales de phase I.
  - Lorsqu'il ne faut pas s'attendre à des d'effets ingérables à long terme.
  - Lorsqu'aucun inconconvénient inacceptable n'est à craindre.
- Patients :
  - Pour les études de phase ultérieure.
  - Quand des effets à long terme sont attendus (thérapies innovantes - ATMP).
  - L'analyse avantages/risques attendus semble favorable en cas d'effets secondaires importants attendus.

# Importance des essais cliniques de phase initiale

- Accès précoce pour les patients, mais le produit doit encore faire ses preuves, surtout en phase I.
- Création d'un environnement de recherche dynamique et préservation de l'investissement dans la recherche.
- Peut aider à attirer des essais cliniques à un stade ultérieur.
- Préservation des connaissances.
- Création d'emplois en soi.
- MAIS : PAS À TOUT PRIX.



# Maintenir l'équilibre

- Essais cliniques en phase initiale : incertitude relative.
- Ont lieu à un moment où les données disponibles sont limitées et où le produit lui-même peut encore faire l'objet de modifications.
- Il est important qu'une exécution sécuritaire puisse avoir lieu.
- Il est important que les questions posées soient claires et que l'essai clinique puisse y répondre.
- Dans la mesure du possible, s'assurer que les essais cliniques permettront des recherches futures et que celles-ci permettront la commercialisation du produit :
  - important pour l'approbation des essais cliniques et les avis scientifiques.
- Toutes les études de phase initiale ne mènent pas à la commercialisation :
  - tester le concept.
  - Décision « GO/NO GO ».



# Rôle de l'AFMPS

- Évaluation de la qualité du médicament expérimental (ME) et des données non cliniques.
- Évaluation des données cliniques, s'il y a lieu.
- Le ME doit être produit conformément aux GMP (*Good Manufacturing Practices*)
- Les essais cliniques doivent être effectués conformément aux GCP. Pour les études de phase initiale, les aspects liés à la sécurité doivent être explicitement pris en compte.



# Rôle du comité éthique

- Évaluer les aspects cliniques, y compris le lien avec la pratique clinique quotidienne.
  - Évaluer les aspects éthiques.
- 
- Dans le futur :  
un seul avis par État membre après l'entrée en vigueur du règlement 536/2014 :  
accords entre l'AFMPS et les comités d'éthique sur ce qu'ils évalueront de préférence.



# Besoins dans la phase initiale de développement

- Délais courts et prévisibles :
  - Actuellement 15 jours pour les études de phase I.
  - Après l'entrée en vigueur du règlement 536/2014 et de la loi du 7 mai 2017 sur les essais cliniques, 20 jours pour les essais cliniques monocentriques.
  - Projets pilotes d'évaluation avec l'AFMPS et les comités d'éthique en cours.
- Flexibilité : formulation sur site.
- Nécessaire pour ajuster la dose.
- Circulaire 596.
- Inspection GMP.
- Lien avec dossier ME





# Besoins dans la phase initiale de développement

- Flexibilité : protocole d'étude
- Protocoles parapluie :
  - doses uniques et doses multiples croissantes dans une étude clinique.
  - Études d'interaction avec les aliments.
  - Populations spéciales
- Ajuster l'essai clinique en fonction des observations faites pendant l'étude elle-même.
- Nouveaux développements pour les essais cliniques adaptatifs chez les patients : études « platform » et « basket ».



# Essais cliniques exploratoires

- Traduction précoce de l'animal de test à l'homme.
- Dernière étape entre le screening et l'homme : Décision GO/NO GO.
- Quel est le meilleur candidat pour le développement futur ?
- Y a-t-il une interaction avec le mécanisme cible chez l'homme ?
- La pharmacocinétique est-elle adaptée à l'homme ?
- Recevoir des informations qui ne peuvent pas (avec certitude) être obtenues avec l'animal.
- Exposition humaine limitée : faibles doses.
- Pas d'intention thérapeutique
- Pas pour tester la tolérabilité clinique.



# Limitation des risques

- Entre 2005 et 2016, quelque 14 700 essais cliniques de phase I sur quelque 305 000 participants ont été réalisés dans l'Union européenne, dont 3100 études FIH.
- Deux essais cliniques ont causé des effets indésirables graves.
- Des lignes directrices européennes ont été élaborées au niveau de l'AEM sur les essais cliniques de phase précoce.
- La dernière directive date de 2017.



# Limitation des risques

- Indique les facteurs importants dont les promoteurs et les chercheurs doivent tenir compte lorsqu'ils planifient des essais cliniques de phase initiale :
  - mécanisme de fonctionnement.
  - Cambrure des courbes dose-effet
  - Pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie.
  - Réversibilité des effets
  - Dose maximale.
  - Pour les volontaires sains, pas jusqu'à la dose maximale tolérée.

# Demandes d'informations complémentaires

- Doivent toujours être posées lorsque la sécurité est susceptible d'être compromise.
- Doivent être cohérentes.
- Considérer qu'un essai clinique sert à acquérir des connaissances.
- En phase initiale :
  - Provoqueront inévitablement des retards
  - Pas pour des raisons non essentielles : la réponse doit être essentielle pour l'approbation de l'essai clinique.
  - Lien vers la Commission pour les médicaments à usage humain (CMH).
  - FIH-Board.



# Demandes d'informations complémentaires

- D'après toutes les données disponibles et leur intégration dans le protocole de l'étude.
- Le manque de données cruciales conduit toujours à des demandes d'informations complémentaires.
- Demandes d'informations complémentaires :
  - Formation européenne organisée en coopération avec d'autres autorités compétentes et l'AEM.
  - Formation nationale : à maintenir.



# Limitation des risques

- Intégration des données obtenues au cours de l'essai clinique dans le processus décisionnel en vue de la poursuite de l'essai.
- Les essais cliniques doivent être réalisés dans des centres équipés à cet effet et par un personnel qualifié.
- Supervision suffisante des participants
- Capacité de fournir l'aide nécessaire lorsque quelque chose est sur le point d'évoluer de façon défavorable.

# Certification des centres de phase I

- Prévu par la loi sur base volontaire.
- Arrêté royal sur les aspects relatifs à la sécurité discuté avec les parties prenantes.
- S'assurer qu'en cas d'évolution défavorable, le problème est reconnu et traité en temps opportun.
- Timing : législation existante (7 mai 2004) et future (7 mai 2017)
- Le centre peut utiliser la certification comme un signe de reconnaissance et de qualité pour les promoteurs/sièges sociaux.





# Base de données de volontaires sains

- Empêcher les volontaires sains de trop participer aux essais cliniques.
- Proposition de loi en préparation.
- Base de données en préparation.
- Fait partie des exigences pour les centres de phase I.
- Obligatoire pour tous les essais cliniques impliquant le recrutement de volontaires sains.
- La protection de la vie privée doit être prise en considération.



# Avis scientifiques

- Émettre des avis et permettre l'interaction en cas de doute, lorsque les lignes directrices n'existent pas ou ne sont pas claires, ou lorsqu'il y a déviation par rapport à celles-ci.
- Tout comme pour l'approbation des essais cliniques, les délais sont aussi courts que possible (maximum 70 jours).

# Règlement 536/2014

- Empêcher les volontaires sains de trop participer aux essais cliniques.
- Pour toutes les phases des essais cliniques.
- Aucun changement essentiel dans les exigences par rapport à la situation actuelle.
- Principaux objectifs :
  - Harmonisation au sein de l'Union européenne.
  - Une seule soumission, un seul point de contact, approbation ou rejet pour tous les États membres concernés.
  - Soumission et suivi via un portail européen (DATATION).
  - Transparence accrue.
  - Protection des participants à l'étude et fiabilité des données.

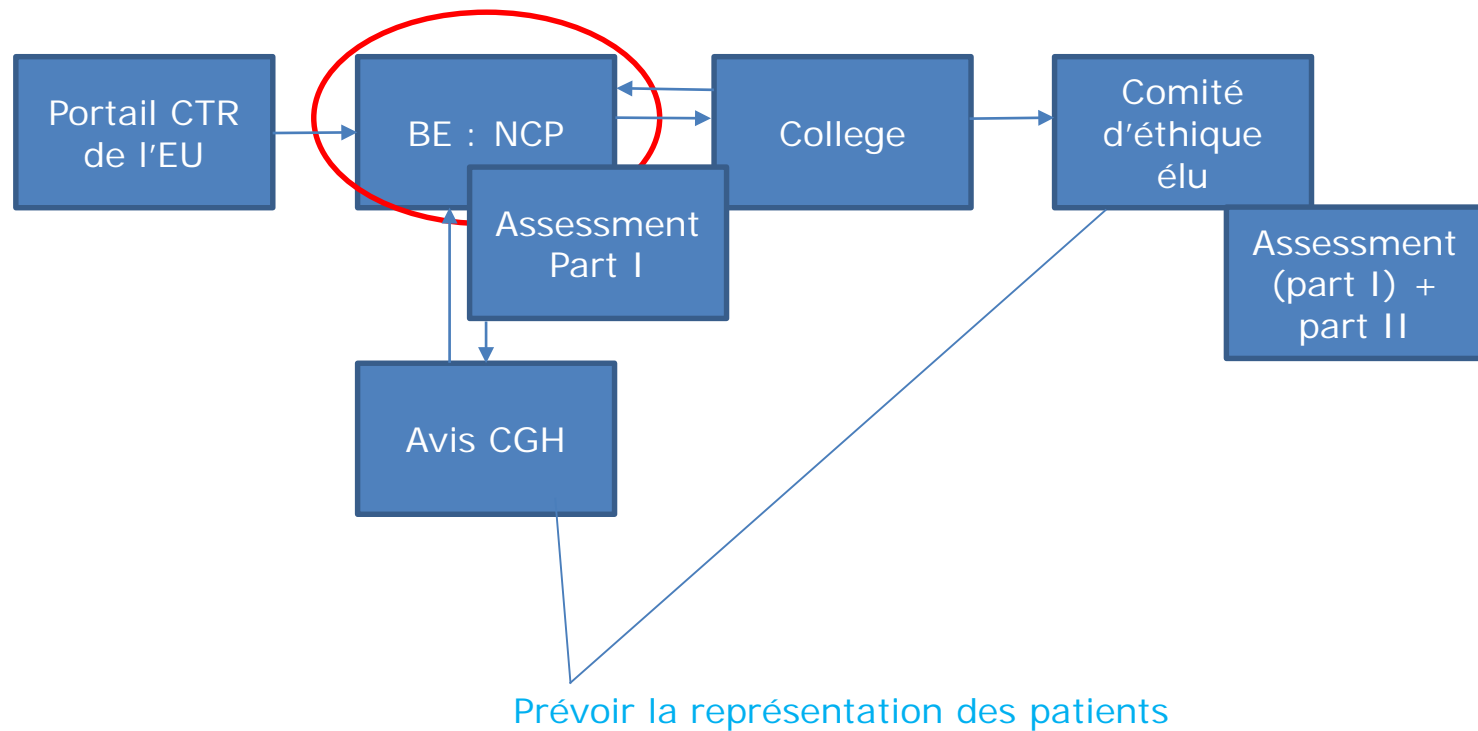


# Rôle des États membres

- Évaluation des demandes d'essais cliniques par un nombre raisonnable de personnes qui, ensemble, possèdent une expérience et des connaissances suffisantes.
- Indépendant du promoteur, du centre d'essais cliniques, des chercheurs et sans influence inacceptable.



# Législation nationale - Loi du 7 mai 2017



# Clause de non-responsabilité

- Le contenu de cette présentation est une opinion personnelle et n'engage ni l'AFMPS ni aucune autre autorité compétente.



## Contact

### **Agence fédérale des médicaments et des produits de santé- AFMPS**

place Victor Horta 40/40  
1060 BRUXELLES

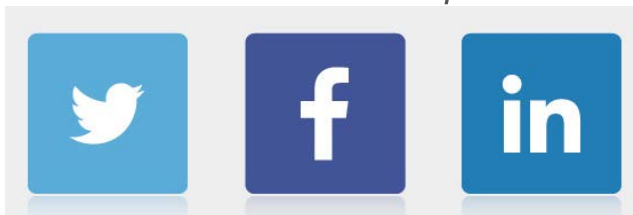
tél. + 32 2 528 40 00

fax + 32 2 528 40 01

e-mail [welcome@fagg.be](mailto:welcome@fagg.be)

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Suivez l'AFMPS sur Facebook, Twitter et LinkedIn



# Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation