

LES ESSAIS THERAPEUTIQUES

Il s'agit de tous les essais systématiques d'un médicament chez le sujet volontaire sain ou malade afin de mettre en évidence ou vérifier les effets et /ou d'identifier tous les effets indésirables et /ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour établir l'efficacité et la sécurité de l'emploi

LES ETUDES CLINIQUES DE PHASE I

- Se déroulent dans des centres agréés sur un petit nombre de patients volontaires
- Elles incluent des études de tolérance avec recherche de la dose maximale tolérée (DMT)
- Des études de pharmacocinétique avec mesure des paramètres pharmacologiques (*administration, diffusion, métabolisme, excrétion*)
- Le but n'est pas l'efficacité mais la mesure des effets toxiques de la drogue que l'on administre à dose croissante pour définir la DMT.
- Sur des patients ne répondant pas ou plus aux traitements standards et pour qui aucune possibilité thérapeutique reconnue n'existe

LES ETUDES CLINIQUES DE PHASE II

- Sont menées sur un petit groupe homogène de patients pour étudier l'efficacité du produit et déterminer la posologie optimale
- Cette posologie sera au début la dose juste en dessous de la DMT
- Elles permettent de passer aux essais suivants, avec parfois des études d'interactions médicamenteuses et de pharmacologie
- Elles sont importantes car elles fonctionnent comme un filtre au travers duquel ne passeront que les agents montrant le plus de promesses et évitent d'exposer un grand nombre de patients dans une phase III avec un produit dont l'activité n'est pas certaine

LES ETUDES CLINIQUES DE PHASE III

- Ces essais thérapeutiques sont effectués sur plusieurs centaines de patients, comparant un traitement à un placebo ou à un traitement de référence dans l'indication thérapeutique étudiée
- Le principe repose sur l'attribution aléatoire d'un des traitements (randomisation) et l'utilisation du double aveugle (ni le médecin ni le malade ne connaissent le traitement attribué); rarement possible en cancérologie
- Ils nécessitent un grand nombre de patients prédéfinis en fonction des objectifs de l'étude; la durée du traitement peut être longue et les résultats connus plusieurs années après la cloture de l'essai

LES ETUDES CLINIQUES DE PHASE III

- L'efficacité du traitement sera mesurée sur des critères de jugement bien précis définis à l'avance
- Leur but est de démontrer qu'une nouvelle drogue ou association améliore la survie globale ou la survie sans progression par rapport à un placebo ou un traitement standard
- C'est à l'issue de la phase III que la détermination de la tolérance et de l'efficacité du produit permettent d'évaluer son rapport bénéfice/risque et que le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est constitué (AMM)

LES ETUDES DE PHASE IV

- Elles sont réalisées après la mise sur le marché du médicament, dans les conditions de l'AMM, pour en affiner la connaissance et mieux évaluer sa place dans les stratégies thérapeutiques de la maladie

LA LEGISLATION

- Il y a obligation d 'obtenir le consentement écrit de tout patient participant à une étude clinique;
- Il doit avoir reçu une information complète sur l 'étude
- Il est libre de refuser de participer à une étude et peut s 'en retirer à tout moment (loi HURIET)
- Tout projet d 'étude doit être soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes qui participent à une Recherche Biomédicale (CCPPRB), lequel vérifie la rigueur scientifique et la garantie de sécurité offerte aux patients
- De plus en plus les demandes d 'AMM sont européennes et les études cliniques doivent obéir à des règles de bonnes pratiques cliniques dans le cadre de l 'ICH (international Conférence on Harmonisation)

LE GLOSSAIRE I

- **Effectif** : nombre de patients inclus dans l'étude; nombre prédéfini en fonction de la différence attendue
- **Éligibilité** : un patient est éligible s'il répond aux critères d'inclusion et non-inclusion de l'étude
- **CRF** : c'est le cahier de recueil des données pour chaque patient pendant toute l'étude; il doit contenir le formulaire d'information et de consentement signé, etc..
- **ARC** : attaché de recherche clinique qui recueille, contrôle, collige et corrige avec l'expérimentateur pour introduire ensuite les données dans le programme statistique
- **Essai contrôlé** : essai comparatif entre un groupe témoin et un groupe traité

GLOSSAIRE II

- **Essai d'équivalence** : essai comparatif au cours duquel on veut montrer que deux traitements sont équivalents
- **Essai pilote** : essai comparatif réalisé sans calcul d'effectif possible au vu de l'hypothèse de l'étude
- **Essai de différence ou de supériorité** : on cherche à montrer qu'un traitement est supérieur à un autre en terme d'efficacité ou tolérance
- **Essai pivot** : essai pour le développement d'un médicament indispensable en vue de son enregistrement
- **Méta-analyse** : mise en commun des résultats de plusieurs essais randomisés sur la même question, afin d'utiliser la puissance statistique obtenue pour mettre en évidence une différence significative

QU'ANALYSE-T-ON DANS UN ESSAI ?

- La survie globale : c'est la survie au bout de 5 ans (ou moins) avec ou sans maladie, et quelle que soit la cause du décès
- La survie sans récurrence : c'est le nombre de patients en vie sans signe de la maladie en cause au bout d'un certain temps
- La médiane de survie : durée de vie du plus grand nombre entre la mise en route du traitement et le décès
- La qualité de vie est étudiée avec des échelles de qualité et permet de comparer les effets d'un traitement aux soins palliatifs (BSC)
- La réponse tumorale : on étudie, principalement dans les phases II, l'effet du traitement sur des cibles mesurables (par la clinique, le scanner ou l'IRM) qui peuvent être la tumeur ou des métastases

LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR L'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE TUMORALE DANS LES TUMEURS SOLIDES (RECIST)

- **La réponse complète** : disparition de toutes les lésions cibles
- **La réponse partielle** : diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres de chaque cible
- **La progression tumorale** : augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible
- **La stabilité tumorale** : diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression

Mais se pose le problème de l'évaluation de la réponse pour les nouvelles thérapies et notamment les thérapies ciblées, aux effets cytostatiques, et pour lesquelles ces critères ne sont pas adaptés puisqu'elles ne détruisent pas les tumeurs mais les stabilisent ou les nécrosent (imagerie)

Les résultats des essais sont exprimés en courbes de survie, globale, sans récurrence, médiane, tolérance avec différents type de graphiques ou diagrammes

on mesure le « p » qui donne la significativité de la différence statistique observée et que l'on considère comme positive s'il est inférieur à 0,05