

Essais cliniques

Dr MAMA DJIMA MARIAM

PLAN

- Définition
- Phases des essais cliniques
- Particularités
- Contenu
- BPC
- Essais cliniques en CI



Essai clinique : Définition

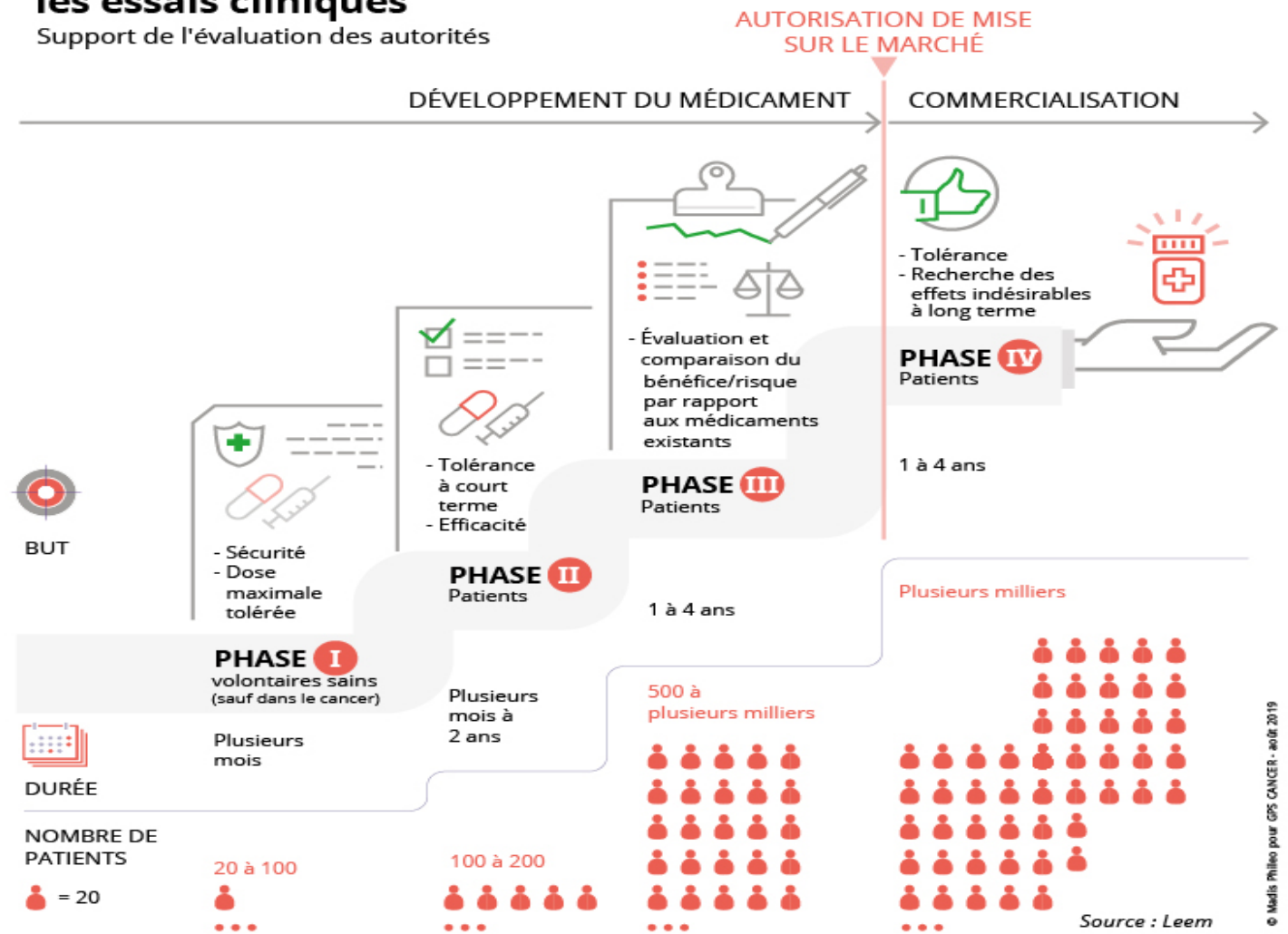
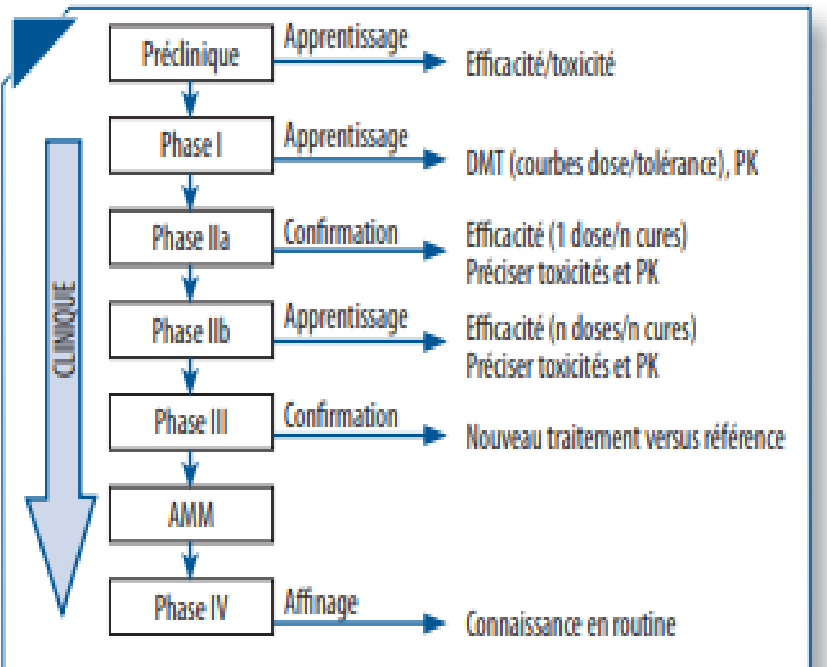
- Les essais cliniques sont un type de recherche qui étudie les nouveaux tests et traitements et évalue leurs effets sur la santé humaine.
- Les participants à la recherche devront être volontaires
- des essais cliniques porte sur des interventions médicales, notamment des médicaments, des cellules et d'autres produits biologiques, des procédures chirurgicales, des procédures radiologiques, des dispositifs, des traitements comportementaux et des soins préventifs.
- Les essais cliniques sont soigneusement conçus, examinés et réalisés, et leur approbation et leur déroulement devra être très encadrée.
- Des personnes de tous âges peuvent participer à des essais cliniques, y compris des enfants

Essai clinique : Définition

- Un essai clinique vise à :
- mettre en évidence ou en vérifier les effets,
- en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour définir l'efficacité
- la sécurité d'emploi du futur médicament,
 - identifier tout effet indésirable ou évènement indésirable
 - comparer au traitement de référence s'il existe
- Les essais cliniques peuvent impliquer des participants de plus d'une institution médicale ou de recherche, et souvent de plus d'un pays.

Les 4 phases qui caractérisent les essais cliniques

Support de l'évaluation des autorités



Essai clinique phase 1

- Objectifs : Tolérance +++++
 - essai de tolérance chez le volontaire sain (habituellement)
 - détermination de la dose maximale tolérée (DMT)
 - pharmacodynamique et pharmacocinétique humaine
 - interactions avec d'autres médicaments
- Protocole
 - dose unique (montée de doses)
 - doses répétées
 - Nombre de sujets faible : quelques dizaines
- Durée courte (1 à qq mois)

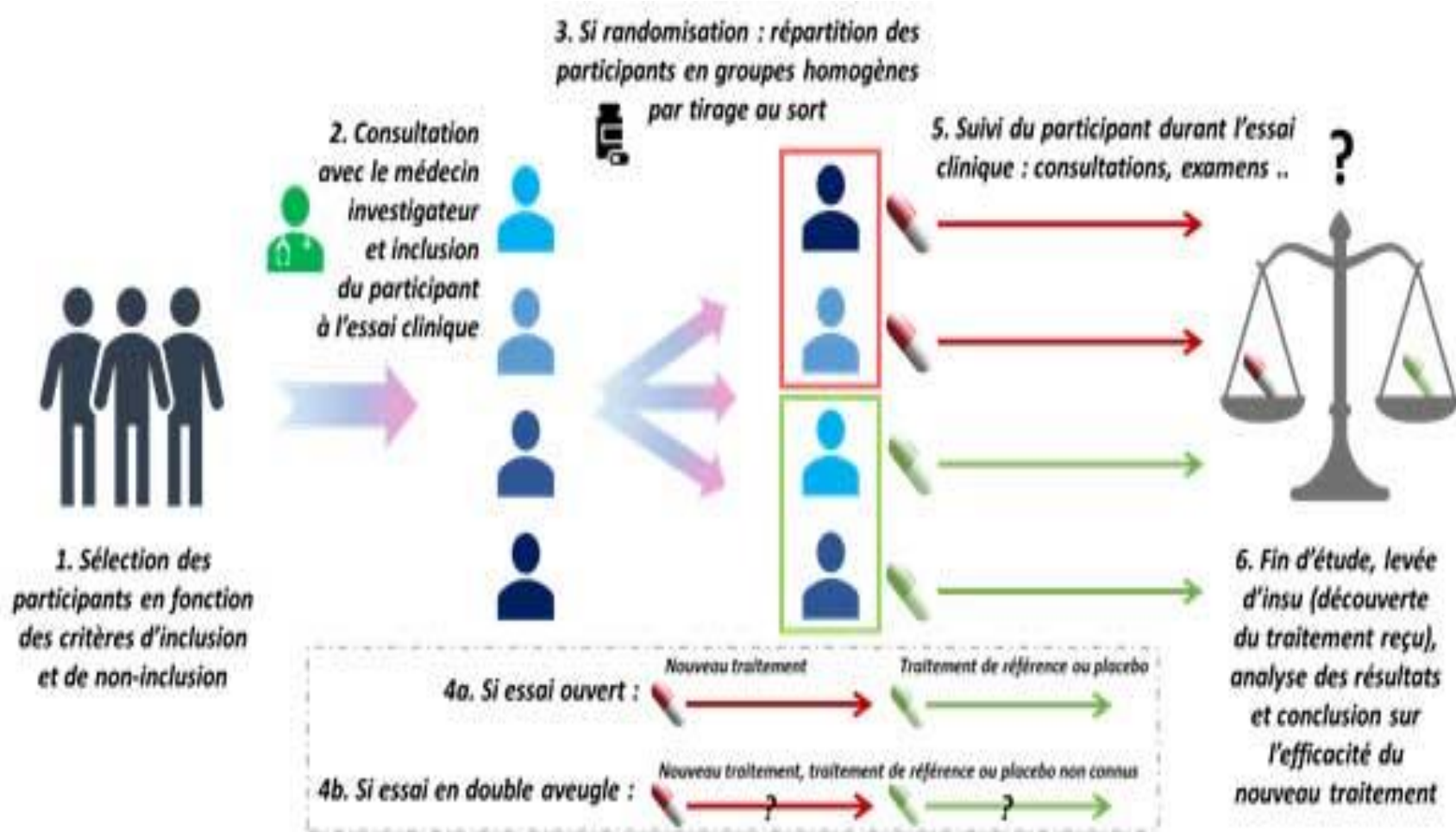
Essai clinique phase 2

- Objectifs : exploration thérapeutique
 - premiers essais chez le patient
 - recherche de la dose active (courbe dose/réponse)
 - population étroite et homogène
 - préparation des essais de phase III
 - trouver la juste dose pour un effet thérapeutique
- Protocole
- Durée moyenne (1 à 2 ans)
- nombre de patients limité (centaine)
- peut être divisée en Phase 2a et Phase 2b
- Phase 2a se concentre spécifiquement sur les exigences en matière de dosage généralement sur des sujets sains
- Phase 2b teste l'efficacité du médicament à traiter ou à prévenir la maladie généralement sur des sujets malades

Essai clinique phase 3

- Objectifs : confirmation de l'effet thérapeutique
 - établir la/les dose(s) à enregistrer dans le dossier
 - vérifier l'effet contre placebo ou traitement de référence
 - population large et hétérogène
- Protocole
 - nombre de patients important (milliers)
 - comparaison +++++
 - comparent un nouveau médicament ou traitement ou nouvelle utilisation d'un traitement standard en complément d'un traitement standard actuel avec un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo (substance neutre).
 - Les participants volontaires sont aléatoirement répartis dans le groupe standard ou dans le groupe expérimental.
 - Cette méthode, appelée «Randomisation» est un tirage au sort effectué habituellement par ordinateur,
 - elle permet d'éviter les biais et veille à ce que les choix humains ou d'autres facteurs n'affectent pas les résultats de l'étude.
- Durée longue (2 à 5 ans)

Essai clinique phase 3



- Deux groupes de patients homogènes et comparables sont donc constitués par tirage au sort, appelé randomisation : l'un recevra le traitement de référence (ou placebo) et l'autre le nouveau traitement. Ce n'est donc pas le médecin qui décide de l'attribution de l'un ou l'autre des traitements.
- Il est possible que **les patients ne sachent pas** quel est le traitement reçu (le traitement de référence, l'expérimental ou le placebo), dans ce cas **il s'agit d'un essai en aveugle**. Lorsque **ni le patient, ni le personnel soignant** ne savent quel traitement est donné, l'essai est dit **en double aveugle**.

Essai clinique phase 4

Elles sont réalisées après l'enregistrement du médicament dans une indication donnée

- Objectifs : optimiser l'utilisation du médicament
 - affiner l'estimation du facteur bénéfice/risque sur des populations particulières
 - identifier des effets secondaires rares
 - affiner la posologie
 - interactions médicamenteuses supplémentaires
- Protocole
 - études épidémiologiques ou pharmaco-économiques ou pharmaco-épidémiologie ou pharmacovigilance
 - + souvent des études observationnelles que expérimentale
- De trouver de nouvelles indications thérapeutiques ou de nouvelles formulations

Autorités de réglementation pharmaceutique et leurs interventions au niveau international dans les essais cliniques

		Catégorie A	Catégorie B	Catégorie C
Stratification des risques		Essais impliquant des produits/traitements ayant un profil d'innocuité connu ou des instruments médicaux présentant un risque minimal pour les participants à l'essai	Essais impliquant des instruments à risque moyen non homologués ou des produits/traitements à base de médicaments ou de PSN pour lesquels des données d'innocuité sont disponibles	Essais impliquant des instruments à haut risque non homologués et de nouveaux médicaments ou PSN
Approche réglementaire		Exemption d'autorisation	Autorisation avec des exigences adaptées	Autorisation avec toutes les exigences
Essais cliniques impliquant	Médicaments/PSN	Produits autorisés, testés conformément à l'autorisation de mise en marché	Produits commercialisés, testés en dehors de l'autorisation de mise en marché, et B1 : appuyés par des données probantes publiées/une pratique médicale établie B2 : nouvelle utilisation, non appuyée par des données probantes publiées/une pratique médicale établie	Nouveaux produits expérimentaux: <ul style="list-style-type: none"> • Nouveaux traitements • Thérapies géniques • Bioéquivalence
	Instruments médicaux	<ul style="list-style-type: none"> • Études post-approbation (essais portant sur des indications homologuées) • Instruments de classe I non homologués • IDIV (instruments diagnostiques <i>in vitro</i>) non homologués « à des fins de recherche seulement » utilisant des échantillons 	<ul style="list-style-type: none"> • Instruments de classe II non homologués • IDIV non homologués de classe III/IV qui ne sont pas utilisés pour la prise en charge des patients (n'incluant pas un instrument diagnostique clinique <i>in vitro</i>) 	Instruments de classe III/IV non homologués

Particularités: Essais de bioéquivalence

- On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.
- Possibilité de différences dans la composition des excipients
- Les médicaments génériques comme tous les médicaments font l'objet en France et en Europe d'inspections et de contrôles approfondis et fréquents.

DONNÉES D'ENREGISTREMENT EXIGÉES	PRINCEPS	GÉNÉRIQUES
Données administratives (dont les autorisations d'ouverture des sites de fabrication et les certificats BPF)	X	X
Résumé des caractéristiques du produit, Notice, Étiquetage	X	X
Expertises	X	X
Composition de la spécialité / Description du processus de fabrication	X	X
Contrôle des matières premières / Contrôle du produit fini	X	X
Essais de stabilité	X	X
Profil de dissolution (comparer le produit générique au produit de référence)		X
Documentation pré-clinique / Documentation clinique	X	
Résultats d'étude de bioéquivalence		X

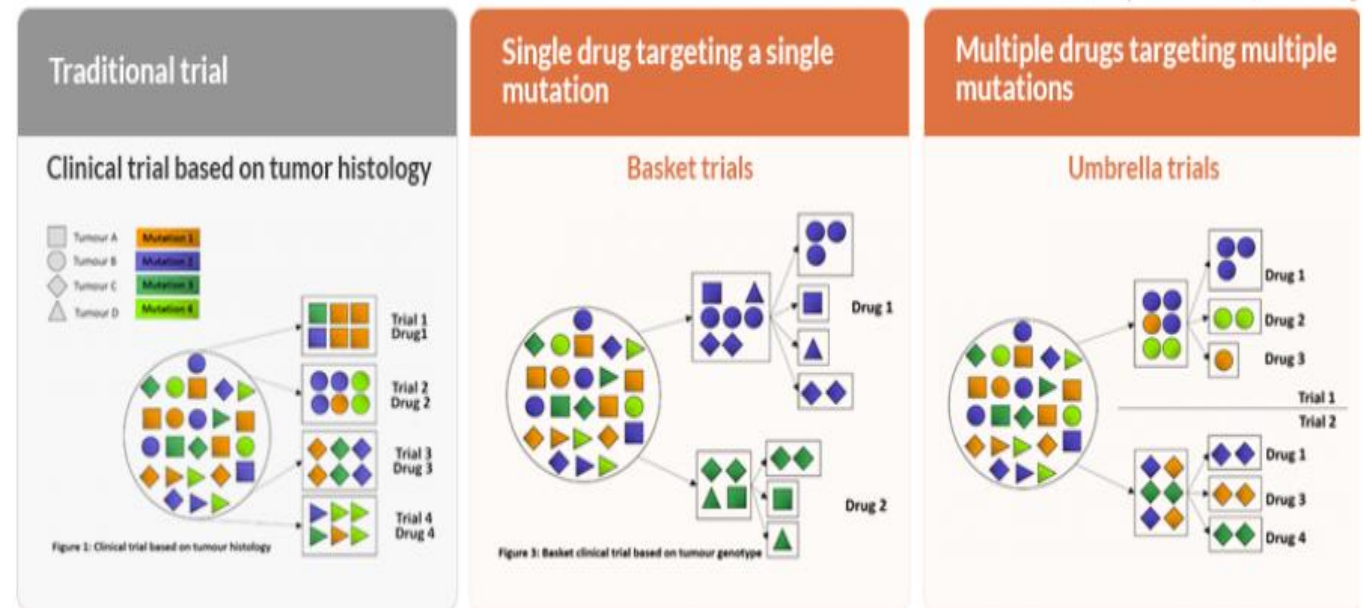
Particularités: Essais clinique en oncologie/Hématologie

- Patients hétérogènes (différentes pathologies, gravités, antécédents etc), antécédents complexes
- Nombre de patients par cohorte est faible
- Besoin d'Analyses de données fréquentes avec un encadrement éthique et réglementaire fort et un Comité de revue de données qui prend la décision d'arrêter ou de continuer l'étude
- La toxicité peut apparaître tardivement.
- Nombre limité de centres
- Couteux => pris en charge principalement par les laboratoires pharmaceutiques ou les sociétés de Biotechnologie
- Nouveau contexte de la médecine personnalisée:
La prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient
- Approches innovants sont difficilement accessibles et inexistante **dans plusieurs pays dont les pays africains**

- L'évolution de la modélisation, de création de nouveaux designs d'essais cliniques par ex. les essais de phase 0, de phase 1/2, « basket », « umbrella »



출처 : <https://www.bhdsyndrome.org>



Particularités: Essais cliniques en période de pandémie ou d'urgence sanitaire

- Dans un contexte d'ébullition scientifique
 - l'évaluation des essais cliniques par les autorités administratives a pu être conduite dans des délais extrêmement contraints tout en maintenant le haut niveau d'exigence attendu pour de telles évaluations
- La recherche clinique COVID-19 a donc pu se mettre en place rapidement mais cela ne doit pas conduire à minimiser les enjeux de la recherche clinique hors COVID qui sont eux aussi particulièrement importants dans un contexte de crise sanitaire sans précédent.
- Les recommandations nationales pour une gestion adaptée des essais cliniques en période de pandémie COVID s'inscrivent dans une démarche internationale
 - en Europe : Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG, en lien avec l'EMA), Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) et Clinical Trials Expert Group (CTEG, en lien avec la Commission Européenne) .
- **la gestion des essais cliniques restant à ce jour une compétence nationale des états membres**

Particularités: Essais cliniques en période de pandémie ou d'urgence sanitaire

- Autorisation d'un médicament déjà enregistré dans une nouvelle indication,
- Développement d'une nouvelle substance active
- Des procédures accélérées
- Réserves méthodologiques
 - l'absence fréquente de groupe témoin adapté au médicament supposé actif, ou l'absence de tirage au sort.
 - l'hétérogénéité des patients. Elle concerne l'âge, le sexe, les comorbidités antérieures notamment,
 - le critère principal de jugement. Un critère décisif de jugement chez des patients hospitalisés, souffrant d'une forme grave, est la mortalité



Contenu d'un essai clinique

- Un essai clinique comporte plusieurs étapes successives :
 - 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.
 - Une phase de validation, d'autorisation par les autorités de réglementation et les comités en charge de la protection des personnes
 - Une phase d'inclusion et de suivi qui marque le début "opérationnel" de l'essai avec l'inclusion
 - 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)

Contenu d'un essai clinique

Comité de pilotage

- Constitué notamment de l'investigateur coordonnateur, d'un ou plusieurs autres investigateurs, du biostatisticien, et du représentant du promoteur (certains membres du comité scientifique se retrouvent donc aussi dans le comité de pilotage)
- A un pouvoir décisionnaire, en prenant acte des recommandations du comité scientifique et du comité de surveillance indépendant (DSMB)

Comité scientifique

- Formé à l'initiative du promoteur industriel, ou plus souvent à l'initiative de l'investigateur en cas de promotion institutionnelle
- Rôle: définir l'objectif, rédiger le protocole, proposer des modifications du protocole durant l'essai
- Constitué de spécialistes de la pathologie et des thérapeutiques étudiées, de biostatisticiens, de méthodologistes...

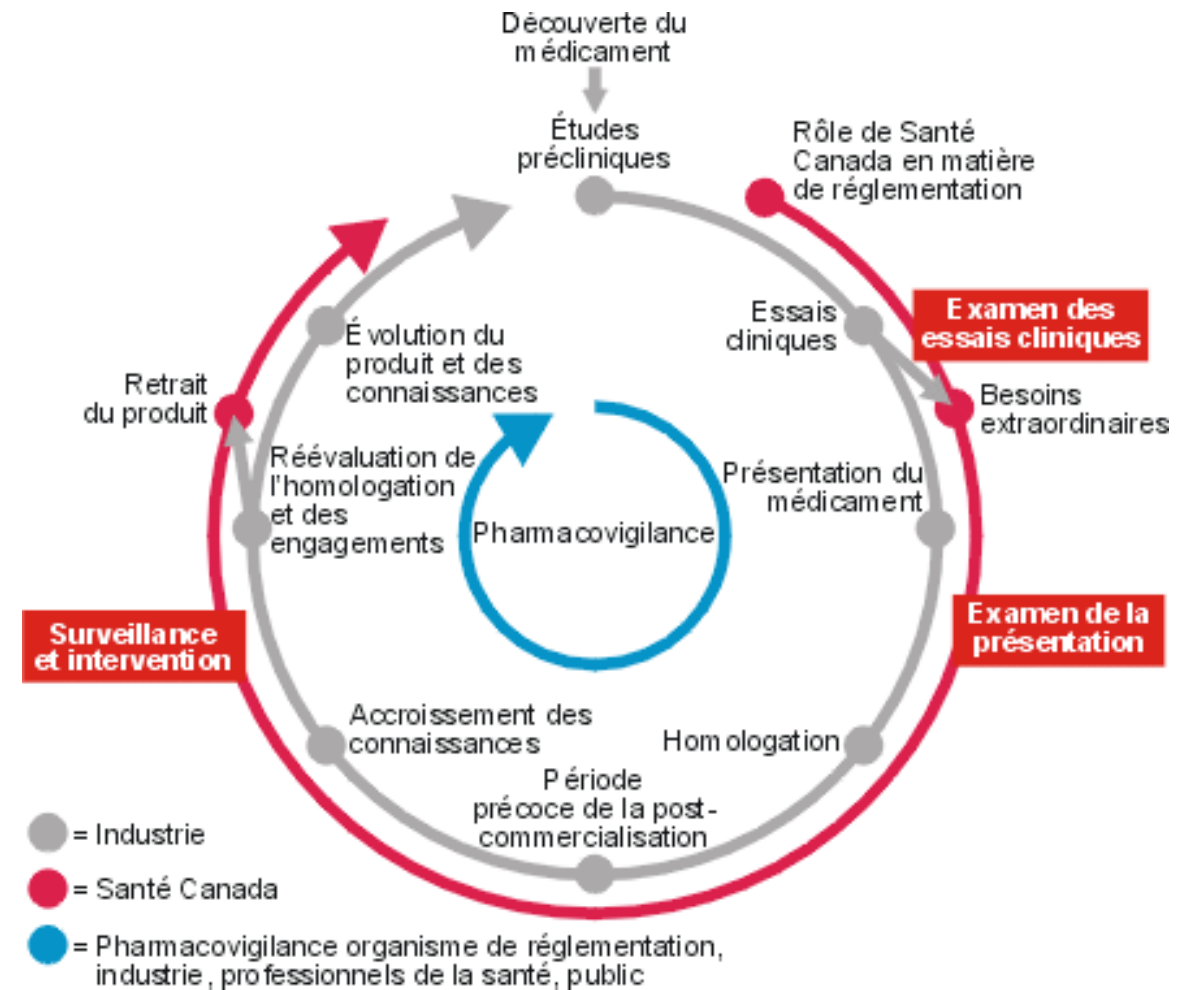
Contenu d'un essai clinique

Déroulement pratique

- Evaluation de la sécurité des patients
 - Les inclusions
 - Les sorties d'études
 - Les déviations au protocole
 - Les effets indésirables
 - Les données de laboratoire
- Evaluation de l'efficacité
 - Réalisée conjointement à l'analyse de la sécurité
 - Analyses intermédiaires planifiées avec des critères d'arrêt d'étude si besoin
 - Utilisation des données disponibles au moment de l'analyse
- Le promoteur de l'étude doit souscrire à une assurance pour la réalisation de cette étude.
- Il est nécessaire d'obtenir de chaque participant un consentement écrit après information par l'investigateur et remise d'un document comportant les informations liées à la recherche et les modalités d'information des résultats globaux.

Gestion de la pharmacovigilance

- Constante
- Tenir compte du contexte national



Contenu d'un essai clinique

- Tous les essais cliniques doivent être enregistrés avant le début de l'essai dans un registre public
 - référencé 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 un 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

Contenu d'un essai clinique

- 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),
 - Le titre bref et titre officiel de l'essai,
 - La description et les objectifs de l'essai (traitement, diagnostic, prévention),
 - Le type d'intervention (vaccin, médicament),
 - Les conditions, la maladie,
 - Les principaux critères d'éligibilité (dont l'âge et le sexe),
 - Le statut du recrutement de l'essai,
 - Le lieu de l'essai, le 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

Contenu d'un essai clinique

- Le protocole de recherche comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche.
- En pratique, il 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),
 - prendre en compte les cas particuliers des personnes bénéficiant d'une protection renforcée (femmes enceintes, mineurs, majeurs sous tutelle, personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et malades en situation d'urgence ...) qui ne peuvent être inclus dans les essais sauf en cas de bénéfice majeur direct pour leur santé,
 - indiquer l'objectif de la recherche. Pour ceux qui participent à une recherche en tant que volontaire
 - Plafonnement de la compensation
 - un fichier national pour les recenser avec une période d'exclusion entre les recherches
 - Encadrement utile pour éviter les dérives

LE PROMOTEUR

Laboratoire pharmaceutique, organisme de recherche, établissement de soins ou personne physique (médecin, par exemple), à l'initiative de l'essai et responsable de son financement, de sa gestion, de son lancement, et de sa conformité légale. Il en confie la réalisation à l'investigateur.

SIGNALEMENT

Au cours d'un essai, les événements et les effets indésirables graves sont signalés à chaque étape par l'investigateur au promoteur, qui lui-même, les notifie à l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Le comité de protection des personnes (CPP) de l'essai reçoit aussi ces informations.

L'INVESTIGATEUR

Médecin expérimenté qui dirige et surveille la réalisation de l'essai. Un essai multicentrique, se déroulant sur plusieurs sites, bénéficie d'un investigateur par site.

PHASE 1

SÛRETÉ-TOLÉRANCE

Premier test chez l'homme, sur un nombre restreint de volontaires (entre 20 et 80) sains ou malades. Le but ? Observer l'évolution de la molécule ou du produit dans l'organisme

L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ (ANSM)

Elle garantit la sécurité des médicaments, et plus généralement des produits de santé à usage humain, tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais cliniques jusqu'à la surveillance post autorisation de mise sur le marché (AMM). L'ANSM donne son autorisation pour lancer l'essai clinique avec l'avis favorable du CPP.

LE CPP

Le comité de protection des personnes est requis pour donner un avis éthique sur l'essai. L'essai ne peut démarrer si l'avis n'est pas favorable. Parmi les membres des CPP les représentants des associations de patients ont une voix à part entière.

PHASE 4

PHARMACOVIGILANCE

Après la commercialisation, surveillance de l'utilisation du produit à long terme dans les conditions réelles. Des effets indésirables rares ou tardifs peuvent être identifiés.

- L'ANSM
- Le CPP
- Le promoteur
- L'investigateur
- Les autorisations
- Les différentes phases des essais cliniques

AMM

Le nouveau traitement a démontré son efficacité et ne présente pas d'effet nocif grave : une Autorisation de Mise sur le Marché est délivrée par l'ANSM

PHASE 2

ETUDE PILOTE

Objectif : déterminer la dose minimale efficace du produit. Elle est administrée sur des groupes de 100 à 300 volontaires malades en vue d'identifier un bénéfice thérapeutique

PHASE 3

PREUVE D'EFFICACITÉ

Évaluation comparative de l'efficacité du produit par rapport soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Le nombre de patients impliqués est important, quelques centaines pour les cancers, à des milliers pour des maladies fréquentes comme

Acteurs dans les Essais cliniques

- Le patient est l'acteur principal de tout essai clinique. Sa participation à l'essai clinique s'appuie sur le respect des droits fondamentaux de la personne : liberté, dignité, consentement, prise en charge de la douleur, accès aux informations...
- Le promoteur est une personne ou institution à l'initiative de l'essai clinique, qui en assure la gestion et veille au respect des dispositions législatives en vigueur. Il peut s'agir d'un laboratoire pharmaceutique, d'un hôpital, d'un établissement public de recherche...
- L'investigateur, désigné par le promoteur, dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu donné. Sauf cas particuliers, il s'agit généralement d'un médecin qui supervise notamment le recrutement des patients selon certains critères (critères d'inclusion).
- Equipe de recherche qui doit contenir impérativement le moniteur ou Attaché de Recherche Clinique (ARC) qui est en charge de la mise en œuvre, du contrôle et du suivi du déroulement de la recherche.
- Autorités de réglementation pharmaceutiques qui peut s'opposer à l'étude si toutes les garanties de sécurité ne sont pas remplies ;
- 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.

Acteur au niveau Afrique: AVAREF

- Forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF), créé par l'OMS en 2006, est une plateforme informelle de renforcement des capacités visant à améliorer la surveillance réglementaire des essais cliniques interventionnels réalisés en Afrique.
- Au fil des ans, la plateforme a démontré sa valeur en renforçant les examens réglementaires et éthiques,
 - en promouvant des normes et des approches harmonisées et en accélérant l'examen des vaccins à haute valeur pour la santé publique – le cas le plus récent étant celui des vaccins contre la maladie à virus Ebola – entre les pays membres.
 - Elle a également mis en lumière la complexité grandissante de la recherche biomédicale, qui appelle une coopération accrue entre les partenaires, notamment les donateurs, les chercheurs, les développeurs de produits, les régulateurs et la communauté de l'éthique médicale.
- L'approche conventionnelle de l'examen réglementaire et éthique des essais cliniques est adaptée pour les protocoles des essais cliniques multi pays
 - les examens conjoints des demandes d'essais cliniques pour les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques liées à la pandémie de COVID-19. Les pays participants sont les autorités de réglementation nationales, les comités d'éthique nationaux et les comités d'examen de l'éthique ciblés
- cette approche proposée par l'AVAREF a déjà été appliquée avec succès aux importants vaccins contre la méningite, le paludisme, le rotavirus, la pneumonie à pneumocoque et la maladie à virus Ebola, et a été élargie à d'autres interventions thérapeutiques. Il est important de noter que ce processus maintient les exigences spécifiques des pays afin que les agences participantes ne compromettent pas la protection des citoyens de leurs pays en appliquant une approche qui part du haut pour la base.
 - Une plateforme en ligne (SharePoint) doit être mise à disposition. Les pays participants (autorités de réglementation nationales, comités d'éthique nationaux et comités d'examen de l'éthique ciblés) publieront leurs demandes en ligne en vue d'une réponse en temps réel de la part des parrains/demandeurs
 - Le secrétariat de l'AVAREF convoquera et coordonnera des réunions virtuelles pour les pays participants en vue de procéder aux examens conjoints des demandes d'essais cliniques portant sur la COVID-19
 - Des réunions virtuelles seront également organisées pour examiner les questions pertinentes concernant la façon dont les organismes de réglementation et les comités d'éthique peuvent mieux se préparer et intervenir face à la pandémie de COVID-19
 - Les autorités de réglementation et les comités d'éthique peuvent utiliser une plateforme distincte (MedNet) pour communiquer des informations sur les essais cliniques prévus ou en cours dans leur pays
 - Un délai de 10 jours ouvrables est proposé pour le traitement des demandes d'essais cliniques via les examens conjoints, lorsque le produit a déjà été enregistré pour d'autres indications, et de 15 jours ouvrables lorsqu'il s'agit de nouveaux produits
- Pour de plus amples informations, veuillez contacter votre autorité nationale de réglementation, votre comité d'éthique ou Diadié Maiga à l'adresse maiga@who.int

la qualité de l'essai clinique: BPC

- se base sur Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) selon ICH garantissent en recherche biomédicale la qualité et l'authenticité des informations recueillies.
- Une bonne pratique clinique (BPC) est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais.

Le Conseil International sur l'Harmonisation

- des exigences techniques
- pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain

Composition

- Autorités de réglementation de l'Europe, du Japon et des États-Unis
- Experts de l'industrie pharmaceutique

Pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des produits pharmaceutiques

Historique des BPC selon ICH

1990

Implémentation des lignes directrices européennes des BPC

- Date de la 1ère adoption : Juillet 1990
- Devient directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001
- Ensuite, le règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014

Applicable à partir du 28 Mai 2016

BPC

- Le respect d'une telle norme garantit que les droits, l'innocuité et le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés, conformément aux principes découlant de **la Déclaration d'Helsinki** et que les données sur les essais cliniques sont fiables.

↘ 37 paragraphes

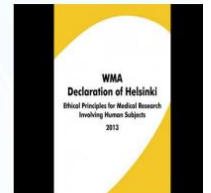
↘ 12 sections:

- Préambule
- Principes généraux
- Risques, contraintes et avantages
- Populations et personnes vulnérables
- Exigences scientifiques et protocoles de recherche
- Comités d'éthique de la recherche
- Vie privée et confidentialité
- Consentement éclairé
- Utilisation de placebo
- Conditions d'accès à l'intervention testée après l'essai clinique
- Enregistrement des recherches, publications et dissémination des résultats
- Interventions non avérées dans la pratique clinique

1964

Declaration d'Helsinki (Finlande)

- ↘ Principes éthiques pour la recherche médicale impliquant des sujets humains
- ↘ Adoptée par l'Association Médicale Mondiale en juin 1964
- ↘ Amendée à 7 reprises (Tokyo 1975, Venise 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, Edinbourg 2000, Washington 2002, Tokyo 2004, Séoul 2008, Fortaleza 2013)
- ↘ A permis de remédier aux insuffisances du Code de Nuremberg
- ↘ **Meilleur document de référence** pour l'expérimentation jusqu'à l'adoption des BPC



BPC

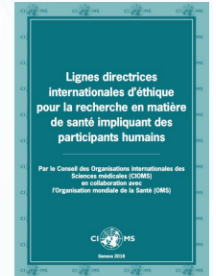
- le respect de ces normes éthiques sont prises en compte également dans le CIOMS

1982

Lignes directrices CIOMS

Par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) & l'OMS

- Pour l'application des principes internationaux d'éthique pour les recherches menées dans les pays a ressources limitées
- Début des travaux a la fin des années 70
- 1ere édition : 1982
- 2eme édition: 1993 (pandémie VIH/SIDA, déclaration d'Helsinki amendée 2 fois dans les années 80)



1982

Lignes directrices CIOMS

- Dernière édition: 2016
 - Elargissement du scope des lignes directrices: recherche en matière de santé versus recherche biomédicale dans les anciennes éditions
 - Accent mis sur la valeur scientifique et sociale de la recherche
 - Clarification des considérations d'équité dans la recherche conduite dans les pays a faible ressources
 - Nouvelle ligne directrice en terme d'engagement communautaire
 - 25 lignes directrices

BPC

Les 13 principes des BPCs

Principe 1

Les essais cliniques doivent être réalisés conformément aux principes **éthiques** découlant de la **Déclaration de Helsinki**, aux BPC et aux **exigences réglementaires** applicables.



US: Code of Federal Regulation 21

Avant d'entreprendre un essai, il faut évaluer les inconvénients et les risques prévisibles en fonction des **avantages** prévus pour **le sujet et la société**. Un essai doit être entrepris et poursuivi **uniquement** si les avantages prévus l'emportent sur les risques.

Principe 2

Rapport bénéfice/risque



Revue par les pairs



Importance des tests de laboratoire et sur animaux



Tragédie de la thalidomide



Monitoring des données



BPC

Les 13 principes des BPCs

Les données **cliniques** et **non cliniques disponibles** sur le produit d'investigation doivent être **adéquates** pour **soutenir** l'essai clinique proposé.

Principe 4

Revue des données pré-cliniques et cliniques



Réalisation de l'essai



Les 13 principes des BPC

Les **droits**, la **sécurité** et le **bien-être** des sujets ont préséance et doivent **l'emporter** sur les intérêts de la science et de la société.

Principe 3

Processus de consentement éclairé



Assurance



Soins médicaux



Priorité au patient



CEE/CEI



BPC

Les 13 principes des BPCs

Principe 6

Un essai doit être réalisé **conformément** au protocole ayant reçu **l'approbation/opinion favorable** préalable du comité institutionnel de l'établissement (CIE)/comité d'éthique indépendant (CEI).

Revue du protocole et des documents d'essai



Revue des amendements



Formation et Monitoring



Audit & Inspection



Protocole, amendements



Confirmer **les contrats**



PHARMALYS

Les essais cliniques doivent être **scientifiquement crédibles** et décrits selon un **protocole** clair et détaillé.

Principe 5

Le protocole devrait être disponible



Instructions détaillées



Base scientifique



Objectifs, conception, méthodologie, statistiques



BPC

Les 13 principes des BPCs

Les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que **les décisions prises** pour eux doivent toujours être supervisés par **un médecin qualifié** ou, le cas échéant, par **un dentiste qualifié**.

Principe 7

Revue du protocole et des documents



Revue des amendements



Formation et Monitoring



Audit & Inspection



Protocole, amendements



Confirmer **des accords**



Toute personne participant à la réalisation d'un essai doit **posséder les connaissances, la formation et l'expérience** requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées.

Principe 8

- Formation et expérience documentées
- Documents essentiels (CV, documentation de la formation aux BPC)
- Familiarisation avec **le protocole, le produit d'investigation, les procédures opérationnelles standardisées (SOPs)**
- Documentation des tâches déléguées



BPC

Les 13 principes des BPCs

Les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que **les décisions prises** pour eux doivent toujours être supervisés par **un médecin qualifié** ou, le cas échéant, par **un dentiste qualifié**.

Principe 7

Revue du protocole et des documents d'



Revue des amendements



Formation et Monitoring



Audit & Inspection



Protocole, amendements



Confirmer **des accords**



Toute personne participant à la réalisation d'un essai doit **posséder les connaissances, la formation et l'expérience** requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées.

Principe 8

- Formation et expérience documentées
- Documents essentiels (CV, documentation de la formation aux BPC)
- Familiarisation avec **le protocole, le produit d'investigation, les procédures opérationnelles standardisées (SOPs)**
- Documentation des tâches déléguées



BPC

Les 13 principes des BPCs

Il faut obtenir le **consentement libre et éclairé** de tous les sujets avant que ces derniers puissent participer à un essai clinique.

CEE/CEI: Revue et approbation des méthodes et du matériel pour le consentement éclairé



Processus: commence par fournir l'information, du temps suffisant pour prendre une décision éclairée, des questions répondues, aucune contrainte ou influence, daté et signé personnellement, copie fournie au sujet, révisée si de nouvelles informations importantes deviennent disponibles

Avant toute procédure d'essai



Suivi du processus

Principe 9



Les 13 principes des BPCs

Toutes les données concernant l'essai clinique doivent être **enregistrées, traitées** et **stockées** de manière à ce qu'elles puissent être **interprétables** et **vérifiables**.

Intégrité des données

- Attribuable
- Lisible
- En temps réel
- Originale
- Exacte

Documents essentiels

Systèmes informatisés validés

Vérification des données sources

Comptabilité des produits d'investigation (PI), gestion et stockage des PI

Principe 10



PHARMALYS

BPC

Les 13 principes des BPCs

Principe 11

La **confidentialité** des enregistrements pouvant servir à identifier les sujets doit être **protégée**, conformément au respect de la vie privée et en accord avec la réglementation relative à la **protection des données personnelles** applicable.

Accès limité



Accord de confidentialité



Consentement éclairé



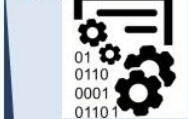
Utilisation des identifiants



Données personnelles id



Données codées



Lois sur la protection des dc



Principe 12

Les produits d'investigation doivent être fabriqués, gérés et conservés conformément aux **bonnes pratiques de fabrication (BPF)** applicables. Ils doivent être utilisés conformément au **protocole approuvé**



Section du protocole sur les produits



Comptabilité des produits



BPC

Les 13 principes des BPC

Principe 13

Des **systemes** comportant des **procédures** visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai doivent être mis en place

Assurance qualité & Contrôle qualité



SOPs écrites



Accès direct



Contrôle qualité



Accord avec les sites



Liste des responsabilités



Nature du monitoring



CHAPITRE 3
Les conditions de mise en œuvre

Art. 8.— Les essais cliniques ne peuvent être réalisés que dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les exigences de rigueur scientifiques et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Les essais cliniques sont réalisés sous la direction et sous la surveillance d'un médecin ou d'un pharmacien inscrit à leur ordre professionnel respectif et justifiant d'une expérience appropriée.

Toutefois, les recherches concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste.

Les recherches qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, ainsi que les recherches observationnelles, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée.

Art. 9.— La première administration d'un médicament à l'homme dans le cadre d'un essai clinique impliquant des volontaires sains ne peut être effectuée que sur des sites ayant obtenu l'autorisation préalable du ministre chargé de la Santé.

Art. 10.— Tout essai clinique exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

Les contrats d'assurance des recherches garantissent les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant conformément au régime des indemnités des victimes prévu par le code CIMA.

Art. 11.— L'importation de médicaments expérimentaux est soumise à l'obtention d'une autorisation préalable d'importation délivrée par l'ANM.

Art. 12.— La demande d'autorisation d'un essai clinique est soumise au paiement d'une redevance dont le détail est prévu au chapitre 7 du présent décret.

CHAPITRE 1
Dispositions générales

Article 1.— Au sens du présent décret, on entend par :

— *bonnes pratiques cliniques*, l'ensemble des exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues par la Conférence internationale d'Harmonisation des essais cliniques, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des essais cliniques ;

— *brochure pour l'investigateur*, le document daté et signé qui décrit l'ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme ;

— *comité national d'éthique*, l'organe consultatif, indépendant, composé de professionnels de la santé et de membres de diverses couches socioprofessionnelles chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un projet de recherche et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole de recherche, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants sur le projet de recherche en vue d'obtenir leur consentement éclairé;

Essais cliniques en Côte d'Ivoire

LOI

DECRET N° 2020-407 DU 22 AVRIL 2020
PORTANT REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

LE PRESIDENT DE LA REPUBLIQUE,

Sur rapport conjoint du Ministre de la Santé et de l'Hygiène Publique, du Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, du Ministre de l'Economie et des Finances et du Ministre auprès du Premier Ministre, chargé du Budget et du Portefeuille de l'Etat,

- Vu la Constitution ;
- Vu le traité instituant la Conférence Inter africaine des Marchés d'Assurances du 10 Juillet 1992 ;
- Vu la loi n° 2015-533 du 20 juillet 2015 relative à l'exercice de la pharmacie ;
- Vu la loi n° 2017-541 du 3 août 2017 relative à la régulation du secteur pharmaceutique ;
- Vu le décret n° 2018-614 du 04 juillet 2018 portant nomination du Premier Ministre, Chef du Gouvernement ;
- Vu le décret n° 2018-617 du 10 juillet 2018 portant nomination du Premier Ministre, Chef du Gouvernement, en qualité de Ministre du Budget et du Portefeuille de l'Etat ;
- Vu le décret n° 2019-726 du 04 septembre 2019 portant nomination des Membres du Gouvernement, tel que modifié par les décrets n° 2020-349 et n° 2020-350 du 20 mars 2020 ;
- Vu le décret n° 2019-755 du 18 septembre 2019 portant attributions des Membres du Gouvernement ;

LE CONSEIL DES MINISTRES ENTENDU,
DECRETE :

https://www.airp.ci/fr/system/files/doc_publics/D%C3%A9cret%20n%C2%B0%202020-417%20du%2022%20Avril%202020%20portant%20reglementation%20des%20essais%20cliniques.pdf?download=1

Essais cliniques en Côte d'Ivoire

Decret sur les essais cliniques