



# Les essais cliniques en Belgique

**Régis Radermecker**  
**Professeur de Pharmacologie clinique**

**Université de Liège**

**Service de Diabétologie, Nutrition & Maladies métaboliques**

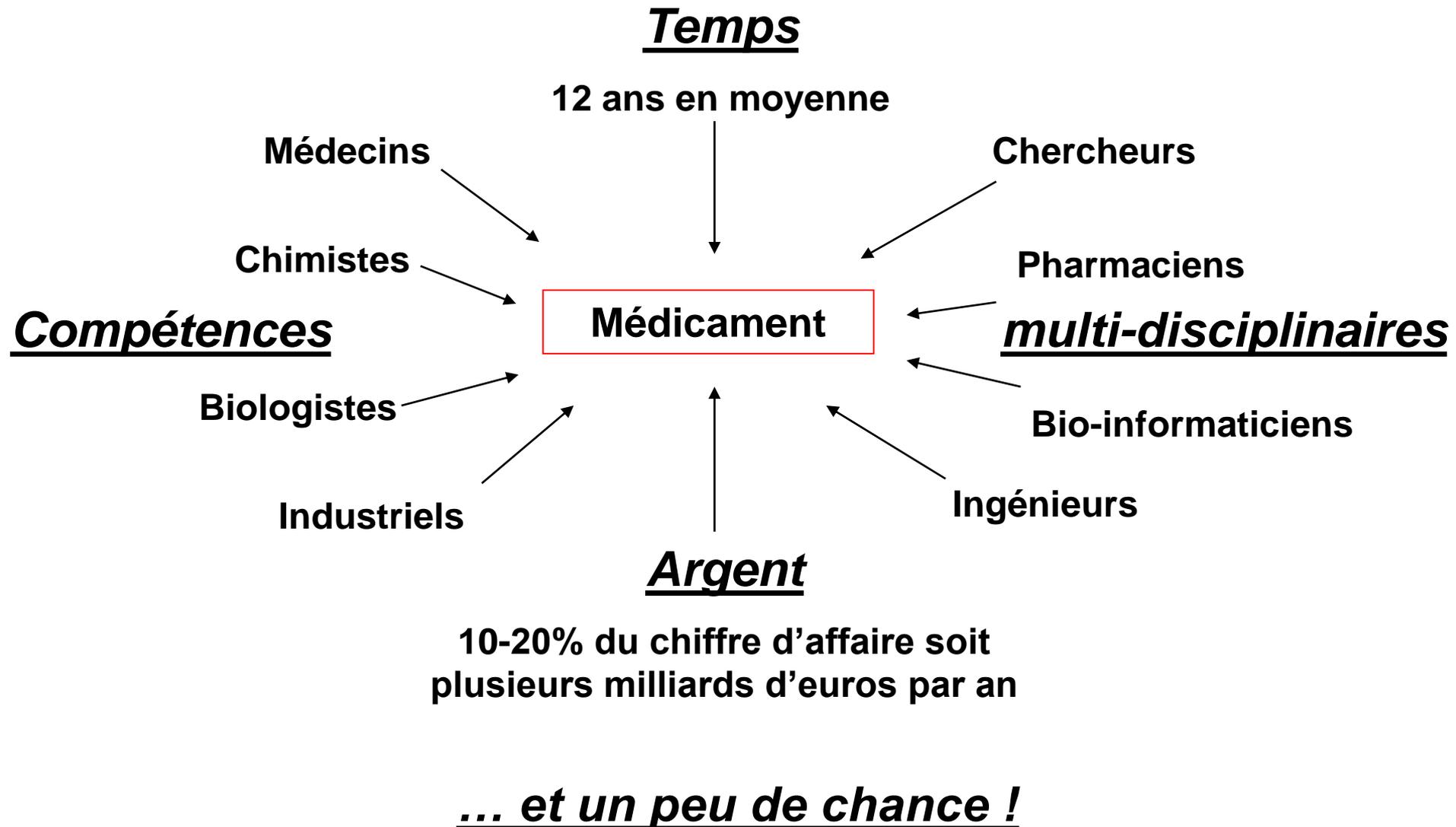
**CHU Liège, Belgique**

# Définition d'un médicament ?

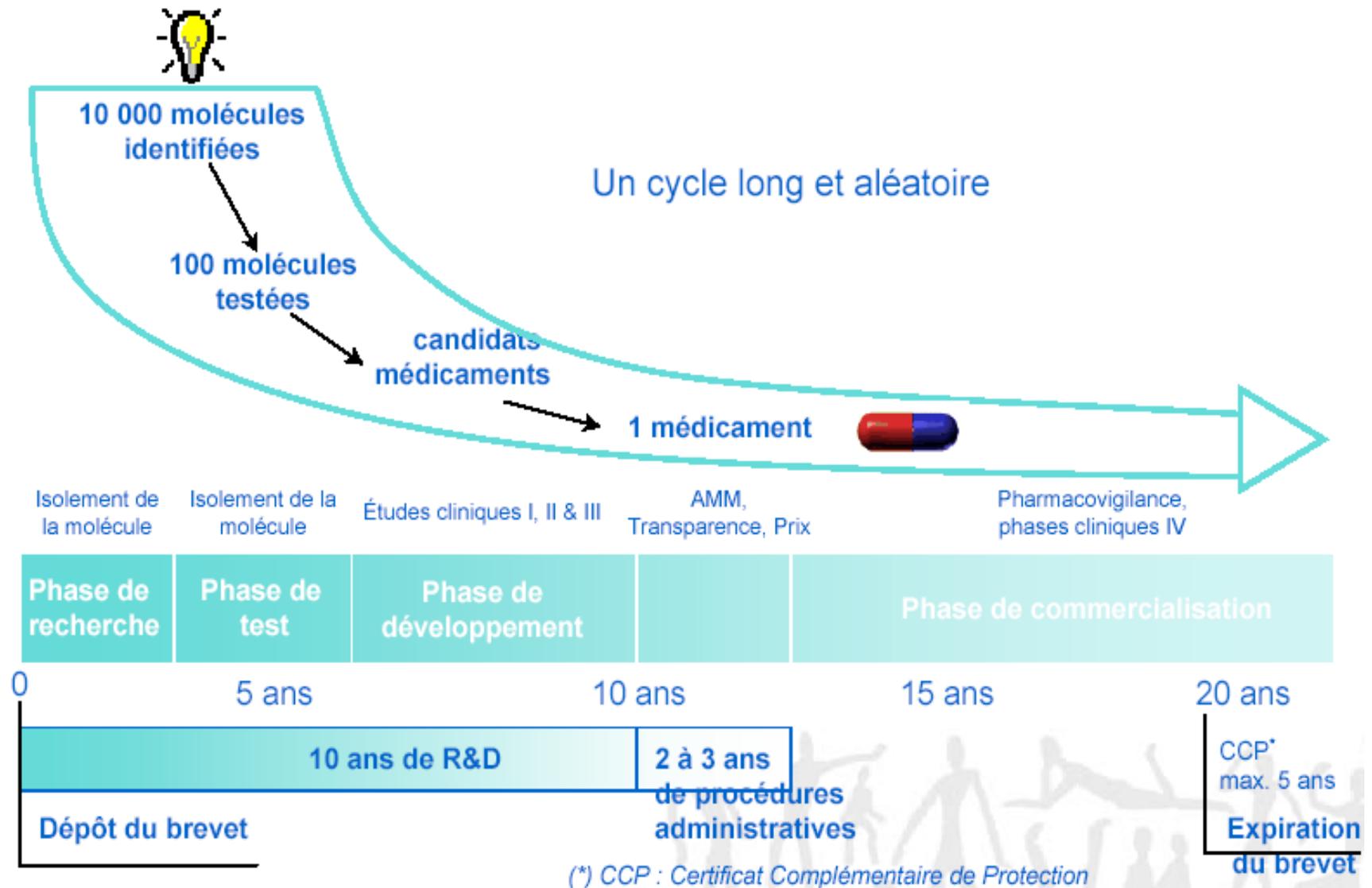
**Médicament : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines (ou animales),**

**ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme (ou à l'animal), en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »**

# Que faut-il pour faire un médicament ?



# De l'idée au produit : genèse d'un médicament

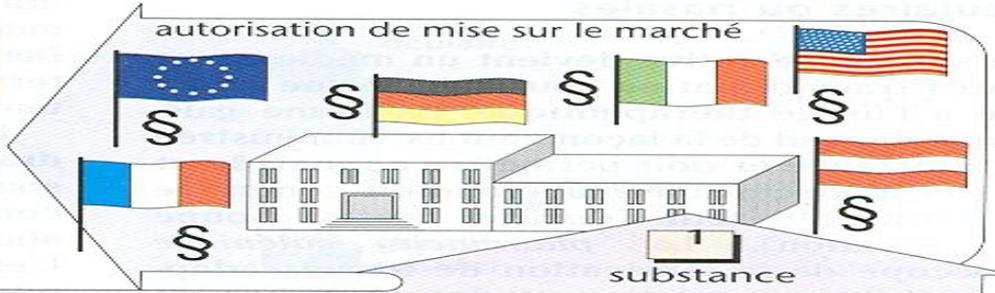


A. De la synthèse d'un produit à la mise sur le marché d'un médicament



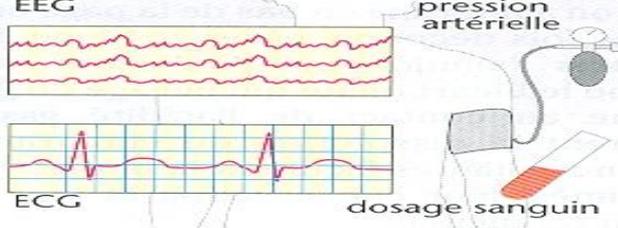
distribution générale, estimation à long terme du rapport risque/efficacité

étude clinique phase 4

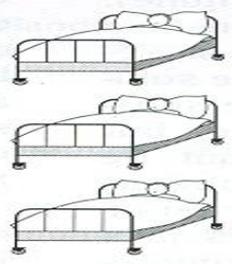


phase 1      étude clinique phase 2      phase 3

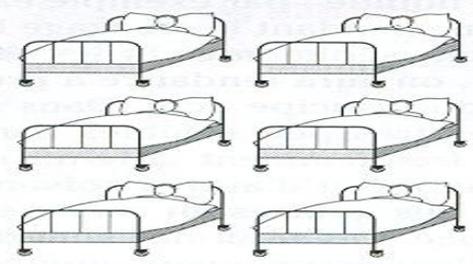
volontaires sains : effet sur les fonctions de l'organisme, choix de la dose, pharmacocinétique



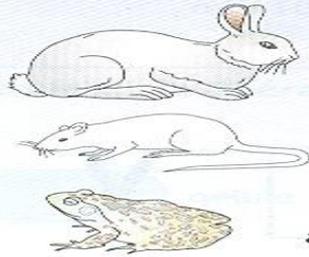
patients sélectionnés : effet sur la maladie, tolérance, dose, pharmacocinétique



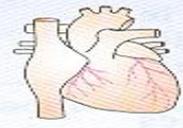
groupe de malades : comparaison avec les traitements usuels



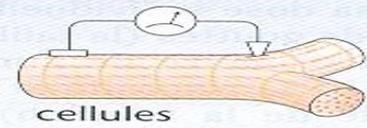
10 substances



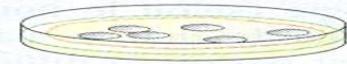
animaux



organes isolés

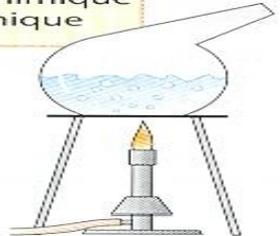


cellules

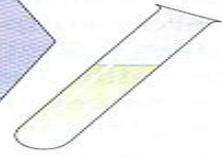


étude préclinique étude physiologique, mode d'action, toxicologie

synthèse chimique ou biochimique

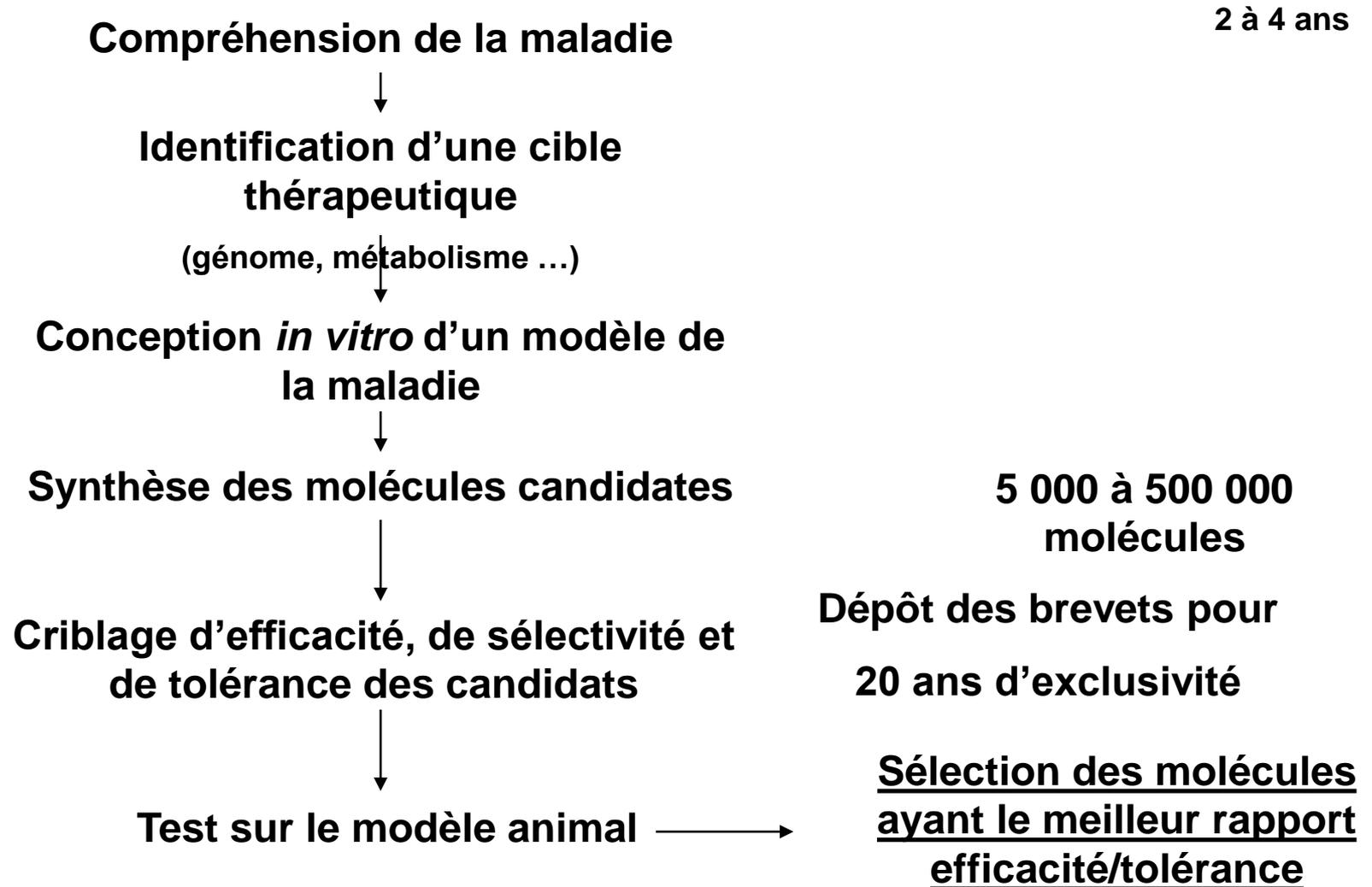


10 000 substances



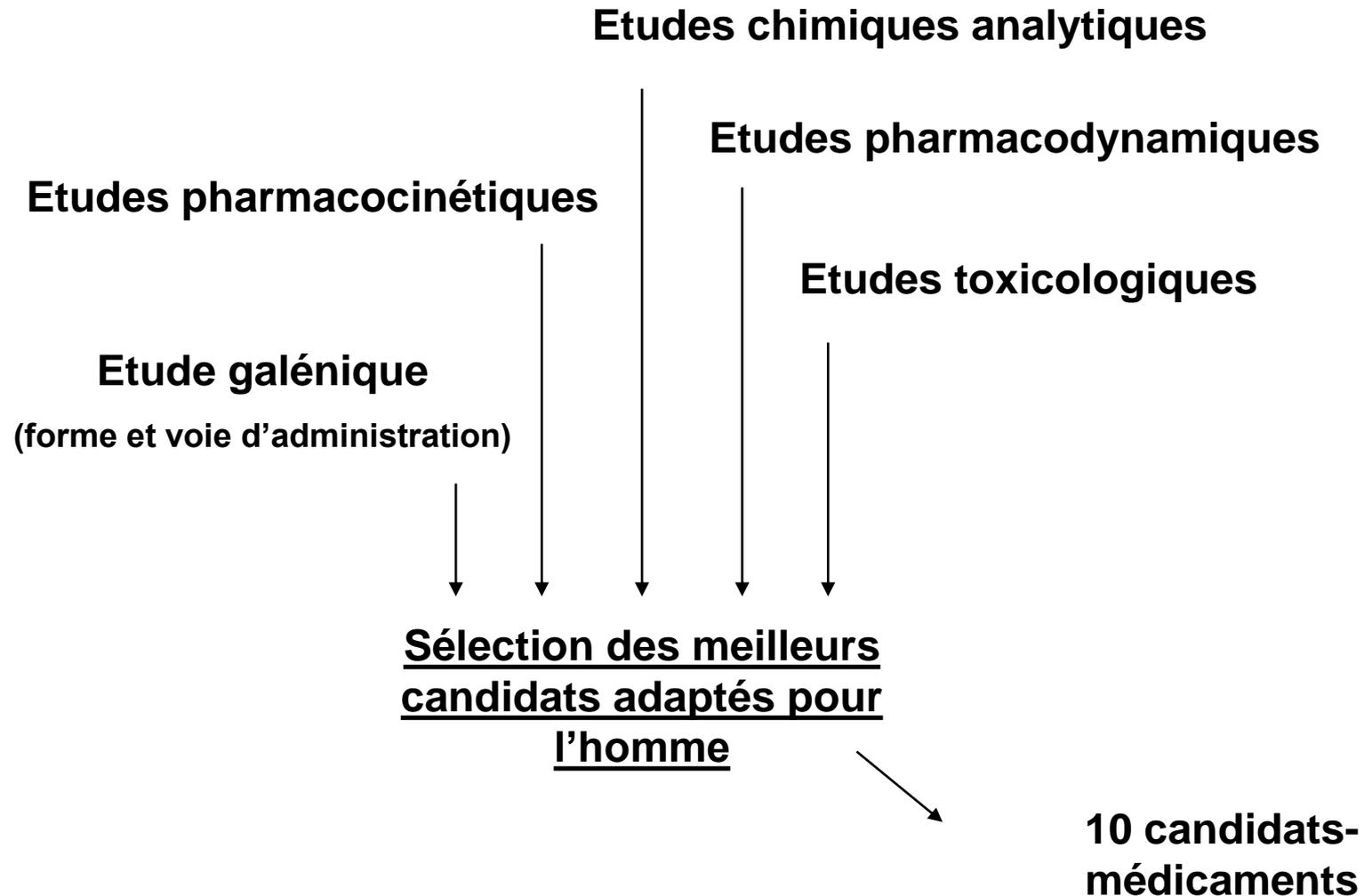
homogénat tissulaire

# 1<sup>ère</sup> étape : Recherche

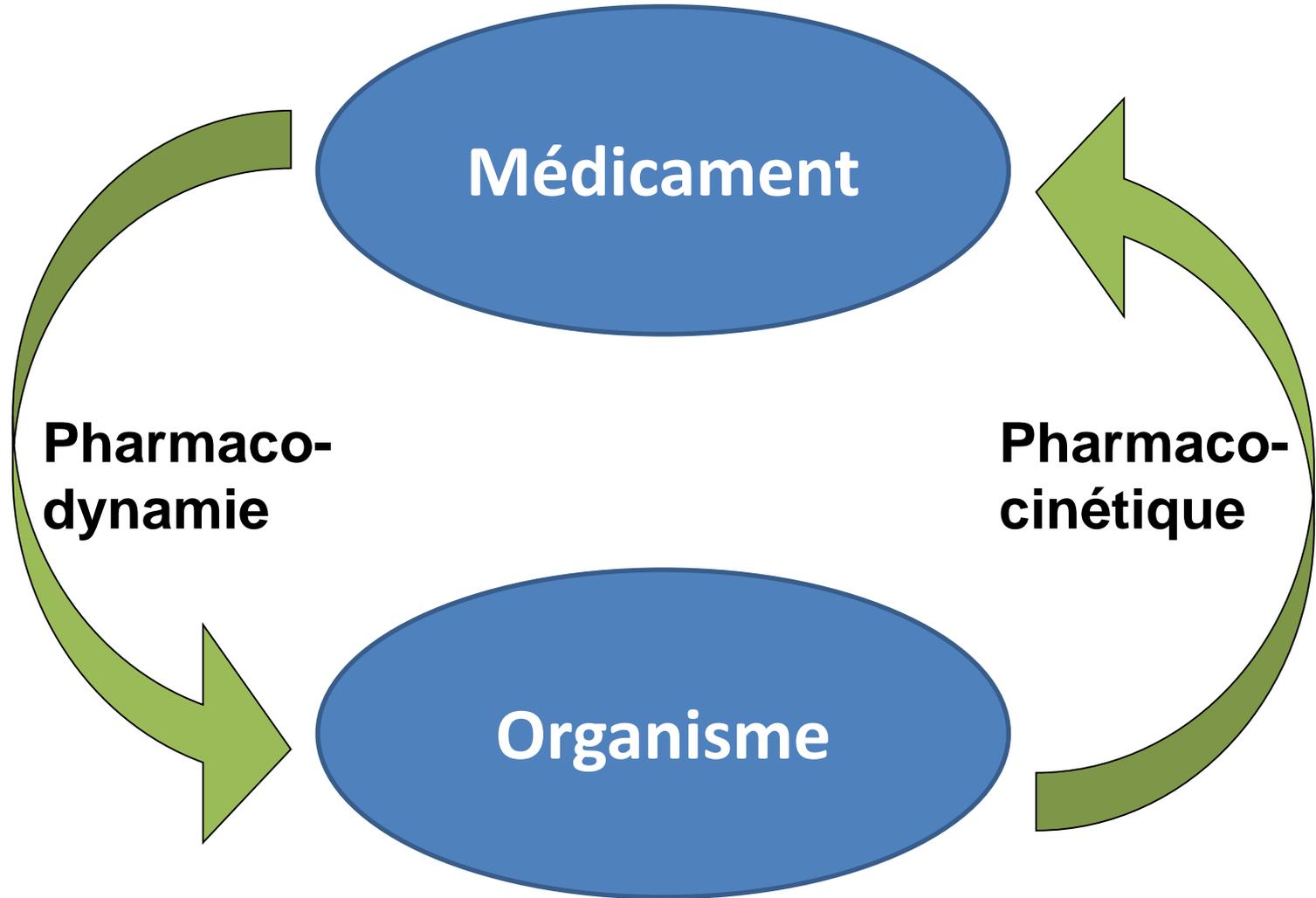


# 2<sup>ème</sup> étape : Développement préclinique (essentiellement chez l'animal)

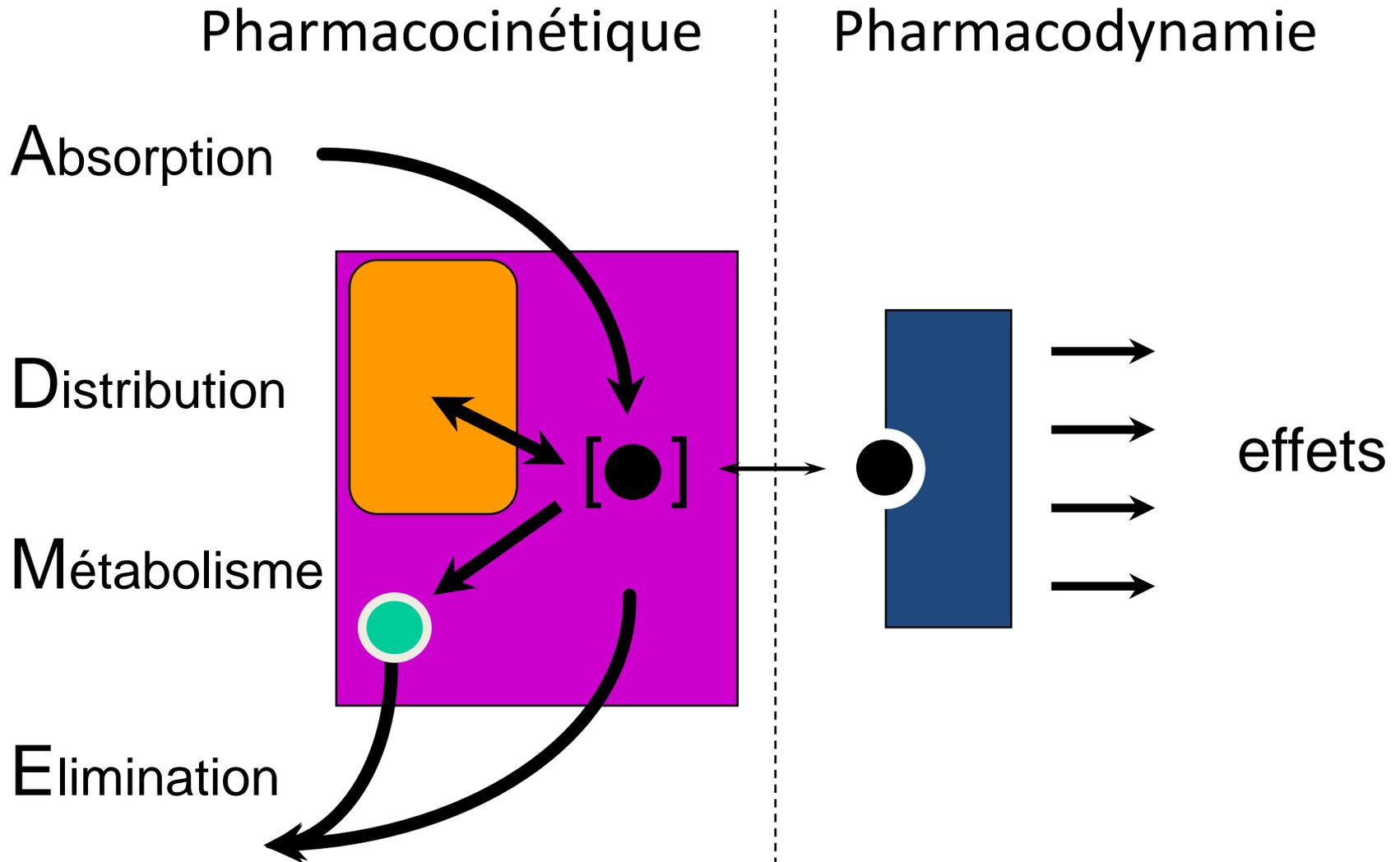
1 à 2 ans



# Grands principes de la pharmacologie



# Devenir et action d'un médicament



# **ESSAIS CLINIQUES MEDICAMENTEUX**

- **PHASES PRE-CLINIQUES : PRE - REQUIS**
    - **Pharmacologiques**
      - pharmacodynamie ( mode d 'action )
      - pharmacinétique / métabolisme
    - **Toxicologiques ( animal )**
      - aiguë
      - chronique
    - **Pharmaceutiques**
      - stabilité, ...
      - galénique
- **Brochure pour l'Investigateur clinicien**

# Essais cliniques

Le but des essais cliniques des médicaments est de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance d'une substance à visée thérapeutique.

Les essais cliniques médicamenteux doivent être réalisés selon certaines règles dites de "Good Clinical Practice" pour que les résultats puissent être colligés dans un dossier susceptible d'être soumis à un comité d'experts pour obtenir l'enregistrement du médicament.

L'utilisation chez l'homme est précédée d'une longue phase de développement, appelée "préclinique", réalisée notamment in vitro ou in vivo chez l'animal. Cette phase ne sera qu'évoquée dans ce cours qui sera consacré aux essais cliniques proprement dits.

# **GOOD CLINICAL PRACTICE ( GCP )**

**« BONNES PRATIQUES CLINIQUES »**

**Règles standardisées internationales  
( USA, Europe, Japon )**

- **Harmoniser les protocoles d'étude**  
→ ubiquité des études
- **Garantir la validité / fiabilité des résultats**  
→ vérification des données sources (CRA / Audit)
- **Garantir la sécurité du malade**  
→ adhésion à un protocole strict accepté par  
le Comité d'Ethique

# **ESSAIS CLINIQUES MEDICAMENTEUX**

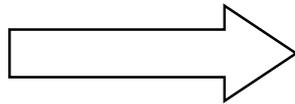
**- Phase I : volontaire sain**

**PK/PD, Tolérance (fonction dose)**

**- Phase IIa : Vérification efficacité chez patient**

**- Phase IIb : Confirmation efficacité chez patient**

**- Phase IIIa : études pivots (commissions FDA/EMA)**



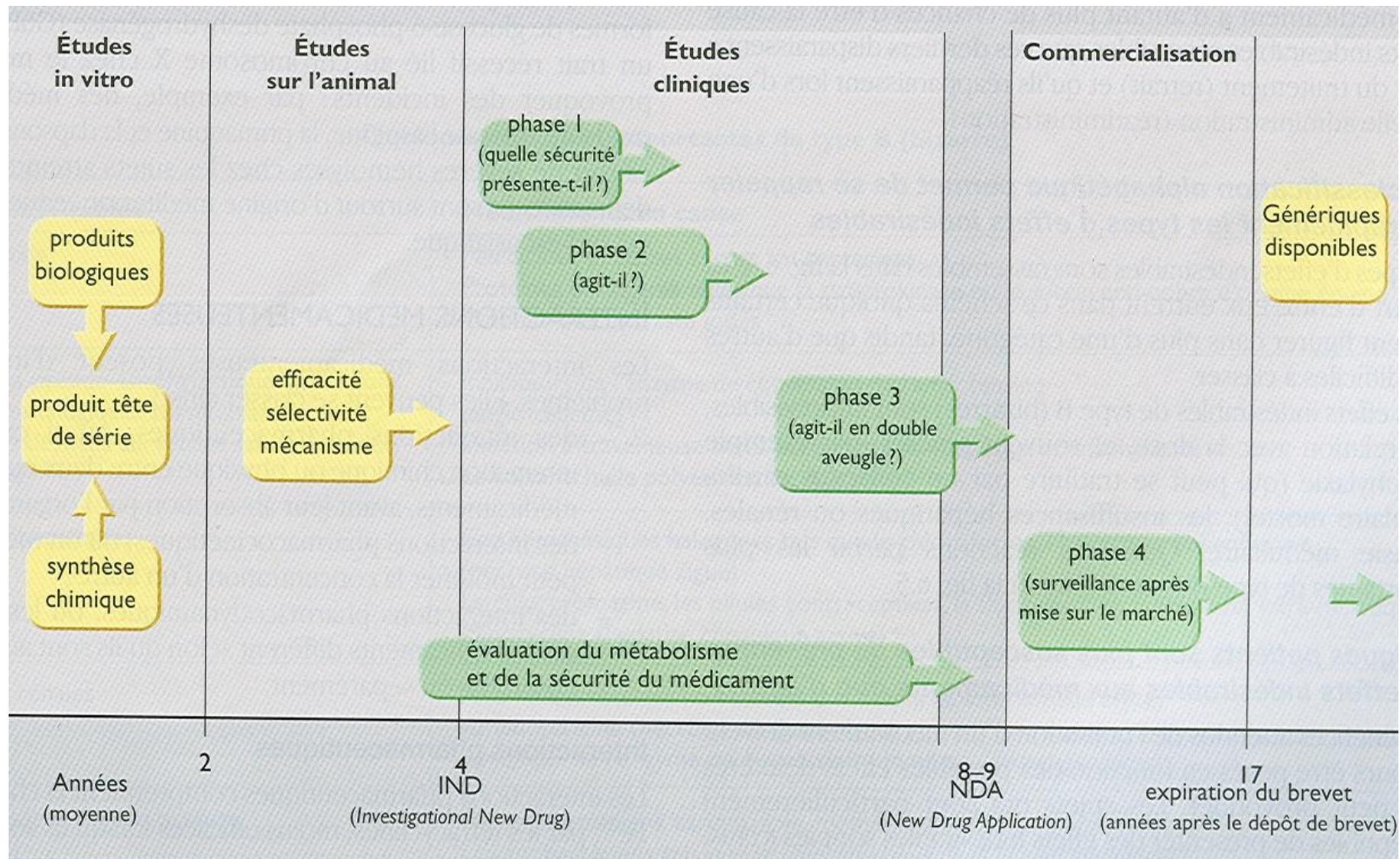
**Dossier d'enregistrement**

**Commercialisation**

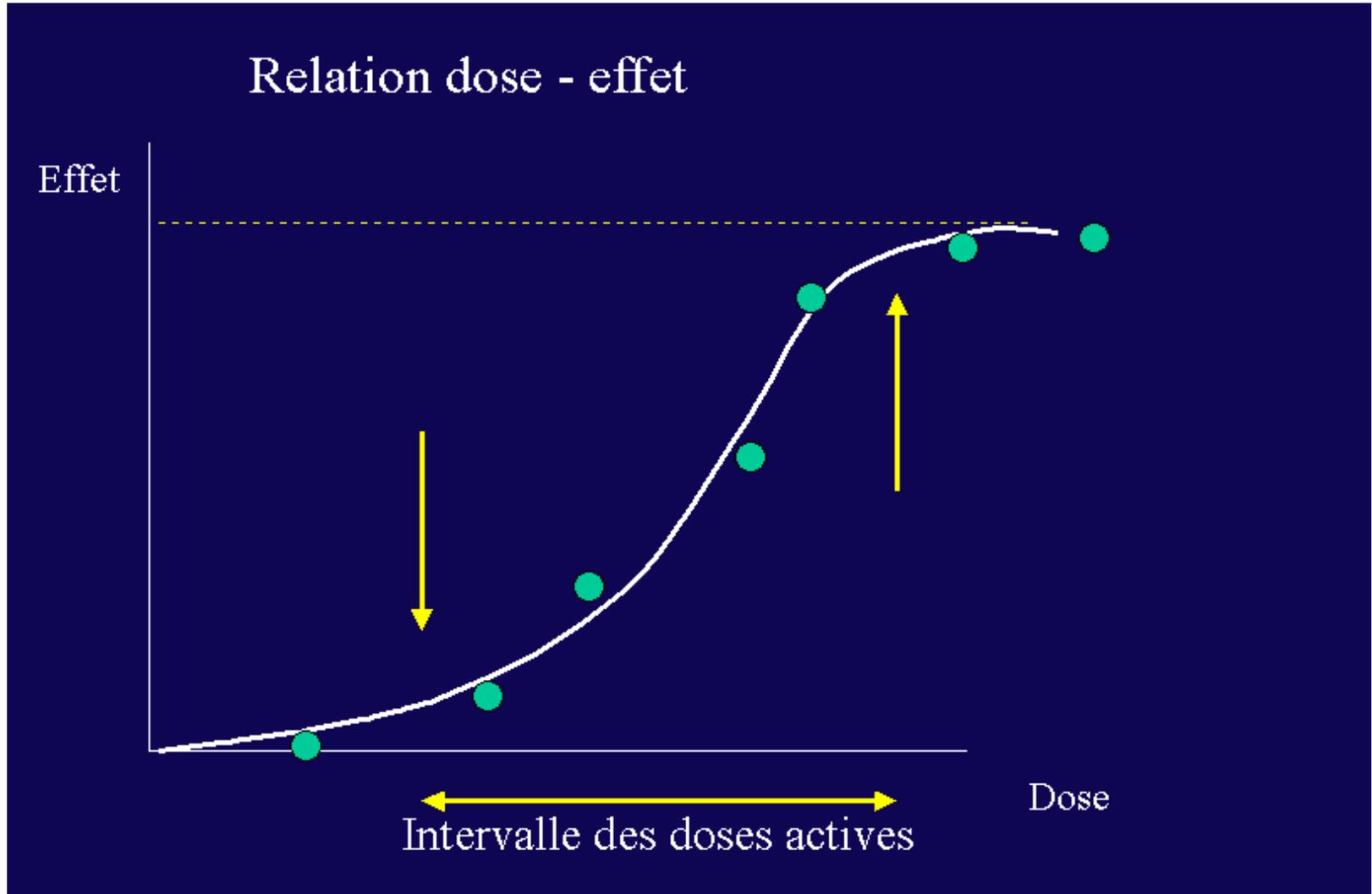
**-Phase IIIb : grandes études complémentaires**

**- Phase IV : autres études +surveillance post-marketing**

# Développement clinique d'un futur médicament



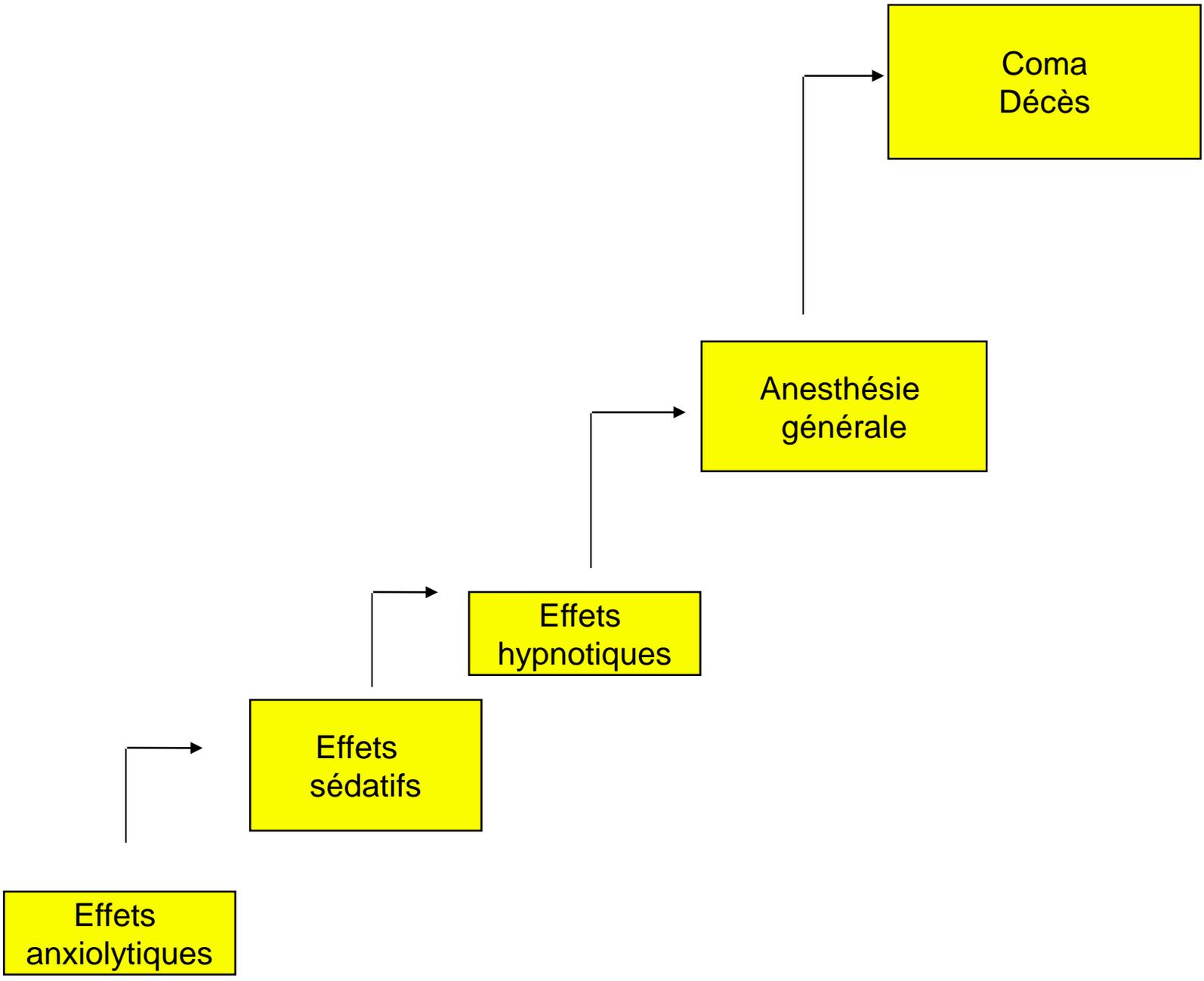
# Principe fondamental : Relation dose - effet



BENZODIAZEPINE DOSE

Haute

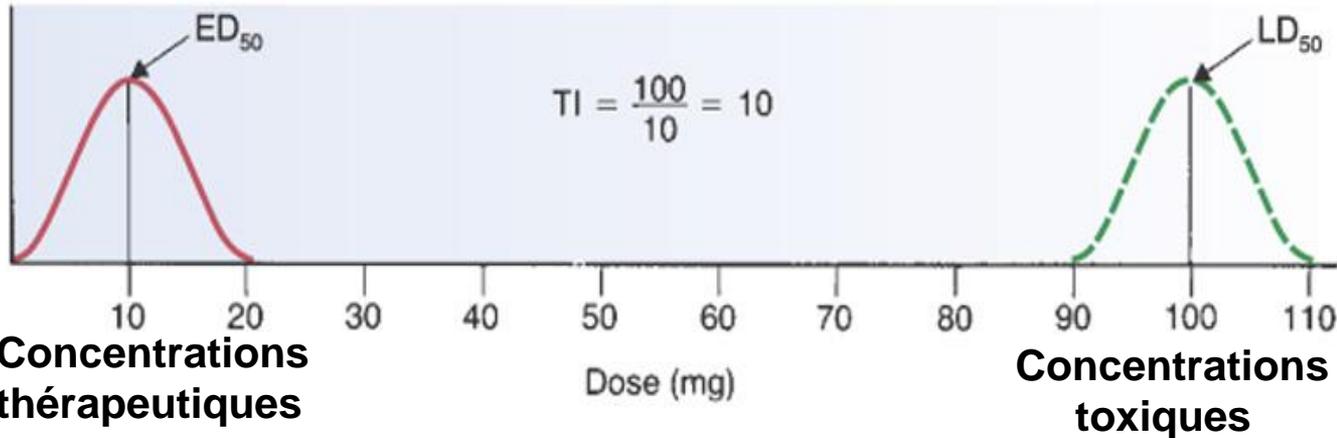
Basse



# Notion d'index thérapeutique

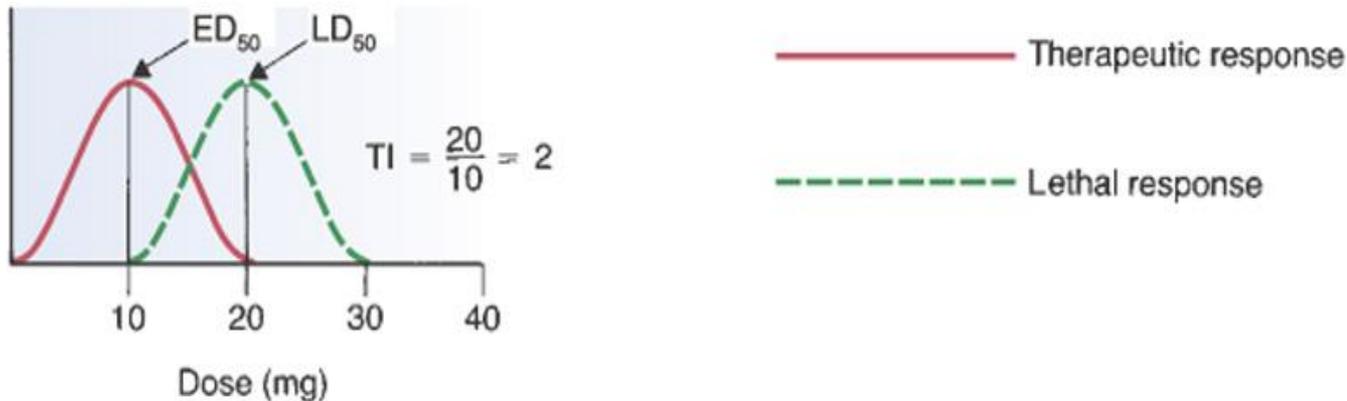
$$\text{THERAPEUTIC INDEX (TI)} = \frac{\text{LD}_{50}}{\text{ED}_{50}}$$

A DRUG "X"



Index large →  
médicament à  
faible risque

B DRUG "Y"



Index étroit →  
médicament  
à haut risque

COLLECTION  
STATISTIQUE  
EN BIOLOGIE  
ET EN MEDECINE

# ESSAIS CLINIQUES

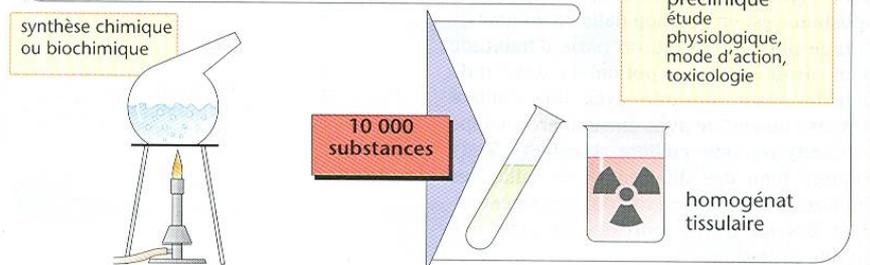
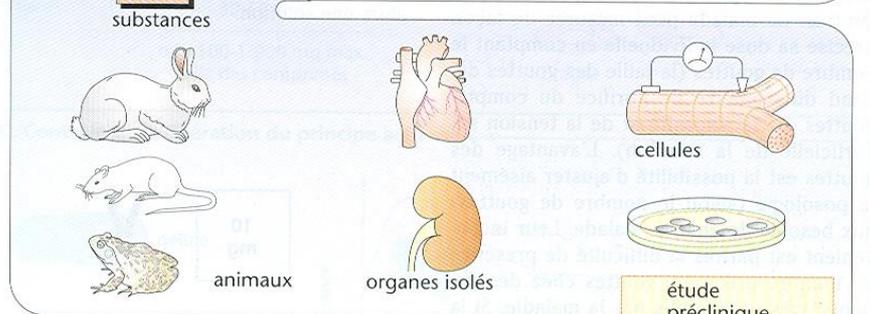
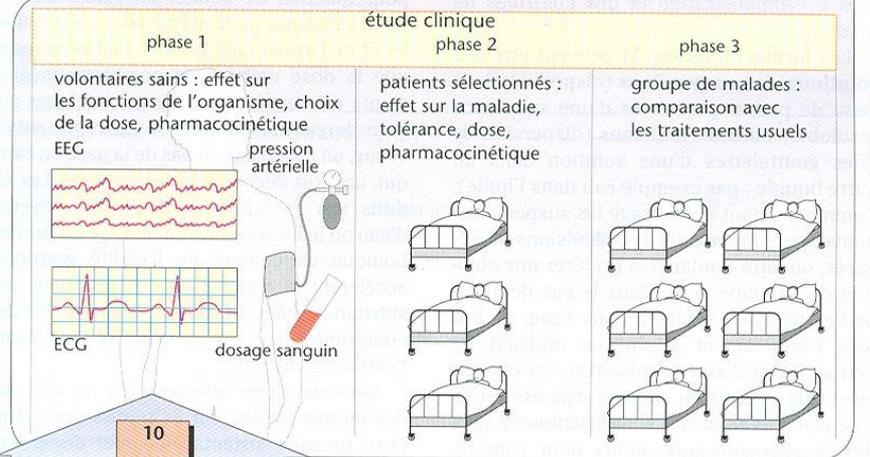
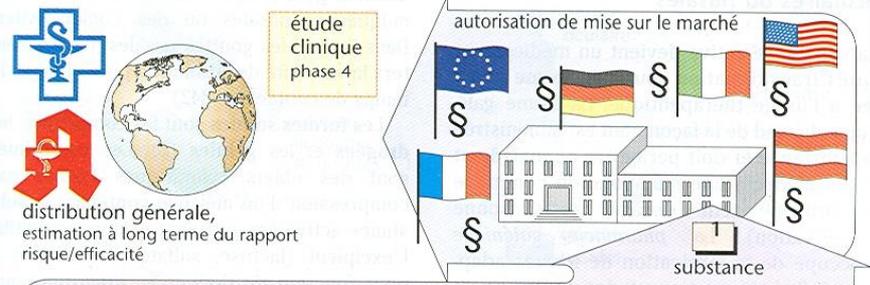
## THÉORIE, PRATIQUE ET CRITIQUE

Gilles Bouvenot  
Muriel Vray

2<sup>e</sup> ÉDITION

Médecine-Sciences  
Flammarion

### A. De la synthèse d'un produit à la mise sur le marché d'un médicament



étude préclinique  
étude physiologique, mode d'action, toxicologie

# PHASE I

- **SUJETS : volontaires sains masculins**
  - 1<sup>ère</sup> administration / autres administrations
  - dose unique / doses répétées
- **BUTS :**
  - étudier la tolérance ( doses croissantes )
  - étudier la pharmacocinétique
    - biodisponibilité (  $C_{MAX}$ ,  $T_{MAX}$ , AUC,  $T_{1/2}$  )
    - métabolisme, bilan d'excrétion (  $^{14}C$  )
- **CONDITIONS :**
  - surveillance stricte ( hospitalisation )

# Welcome to the Web Site of the BAPU

BELGIAN ASSOCIATION OF PHASE-I UNITS



## Center for Clinical Pharmacology

UZ Leuven - campus Gasthuisberg  
Herestraat 498  
3000 Leuven

- ATC (Advanced technology Corporation)

Unit of Clinical Pharmacology  
Academic Hospital of Liège  
4000 Liège (Sart Tilman)

- Drug Research Unit Ghent (DRUG)

De Pintelaan 185  
9000 Gent

- UZ Gent

Oncologische Fase I Unit - UZ Gent  
De Pintelaan 185  
9000 Gent

- Research Unit Aalst

Moorselbaan 64  
9300 Aalst

- Pfizer

Clinical Research Unit, Erasme  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles

- SGS - Life Science Services:

Clinical Pharmacology Unit Antwerpen  
Lange Beeldekensstraat 267  
2060 Antwerpen

- Janssen Pharmaceutica

Clinical Pharmacology Unit  
Lange Bremstraat 70  
2170 Merksem

- **Metabolic Unit Diabetes Research Center**

Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy  
VUB and UZ Brussel  
Laarbeeklaan, 101  
1090 Brussel

## PHASE II

- **SUJETS : malades « typiques » ( « idéaux » )**
  - homogénéité ( critères inclusion / exclusion )
  - dose unique / doses répétées
- **BUTS :**
  - étudier l'activité thérapeutique ( dose )  
( intrinsèque : vs placebo )
  - étudier la tolérance  
→ index thérapeutique
- **CONDITIONS :**
  - surveillance stricte ( hospitalisation )
  - n limité, courte durée

## **PHASE III**

- **SUJETS : malades « habituels »**
  - représentativité
  - traitement chronique ( usuel )
- **BUTS :**
  - confirmer l'activité thérapeutique  
( relative : vs médicament de référence
  - confirmer la tolérance  
( associations médicamenteuses, ... )
- **CONDITIONS :**
  - ambulatoire, longue durée (mois)
  - n élevé ( multicentrique )

# PHASE 4

- commence après la commercialisation du nouveau médicament
- études à grande échelle dans les conditions habituelles d'emploi
- détection des effets indésirables rares et graves non reconnus au cours des essais cliniques d'effectif et de durée limités
- ne concerne que les études faites dans le pays où le nouveau médicament a été enregistré, dans l'indication et la posologie reconnues et pour la forme pharmaceutique enregistrée. Tout autre programme de recherche clinique sur ce médicament est un retour aux phases précédentes.

# **ESSAIS CLINIQUES**

**1) Comparaison avec un groupe contrôle ne recevant pas le médicament testé**

**Pour éviter des biais liés à des facteurs confondants**

- Histoire naturelle de la maladie (guérison spontanée)
- Influence d'autres facteurs extérieurs intercurrents

**2) Randomisation : répartition au hasard des patients dans les deux groupes**

**Pour éviter des biais de sélection : les 2 groupes doivent avoir des caractéristiques identiques**

**3) Suivi en double aveugle**

**Pour éviter des biais d'interprétation subjective : ni l'investigateur ni le patient ne savent quel est le traitement reçu**

# **ESSAIS CLINIQUES**

## **1) Comparateur = placebo**

**Produit inactif : permet de démontrer le vrai effet du médicament**

- Effet positif : efficacité**
- Effet négatif : tolérance**

**« Service médical rendu » : comparaison suffisante pour avoir Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**

## **2) Comparateur = médicament de référence**

**Produit actif : considéré comme le traitement étalon**

**Permet de démontrer la valeur ajoutée du médicament**

**« Amélioration du Service Médical Rendu » : importance pour obtenir le remboursement**

# **Manifestations indésirables des médicaments**

## **1) Liés aux mécanismes d'action du médicament**

- Aisé à comprendre**
- Faciles à mettre en évidence (essais cliniques)**
- Relativement fréquents**

## **2) Indépendants du mécanisme d'action du médicament**

- Inattendus**
- Difficiles à identifier**
- Heureusement rares (pharmacovigilance)**

# **Manifestations indésirables des médicaments**

## **1) Liés aux mécanismes d'action du médicament**

- Aisé à comprendre**
- Faciles à mettre en évidence (essais cliniques)**
- Relativement fréquents**

### **Exemples :**

- Hypoglycémie avec un médicament antidiabétique**
- Hypotension avec un médicament anti-hypertenseur**
  
- Hémorragies digestives ou insuffisance rénale avec un médicament anti-inflammatoire**

# **Manifestations indésirables des médicaments**

## **2) Indépendants du mécanisme d'action du médicament**

- **Inattendus**
- **Difficiles à identifier**
- **Heureusement rares (pharmacovigilance)**

### **Exemples :**

- **Troubles du rythme cardiaque ( $\uparrow$  QT  $\rightarrow$  torsade de pointe)**
- **Atteintes hépatiques sévères**
- **Aplasia médullaire**
- **Syndromes cutanés graves (Lyell)**

**Manifestations exceptionnelles mais potentiellement mortelles !**

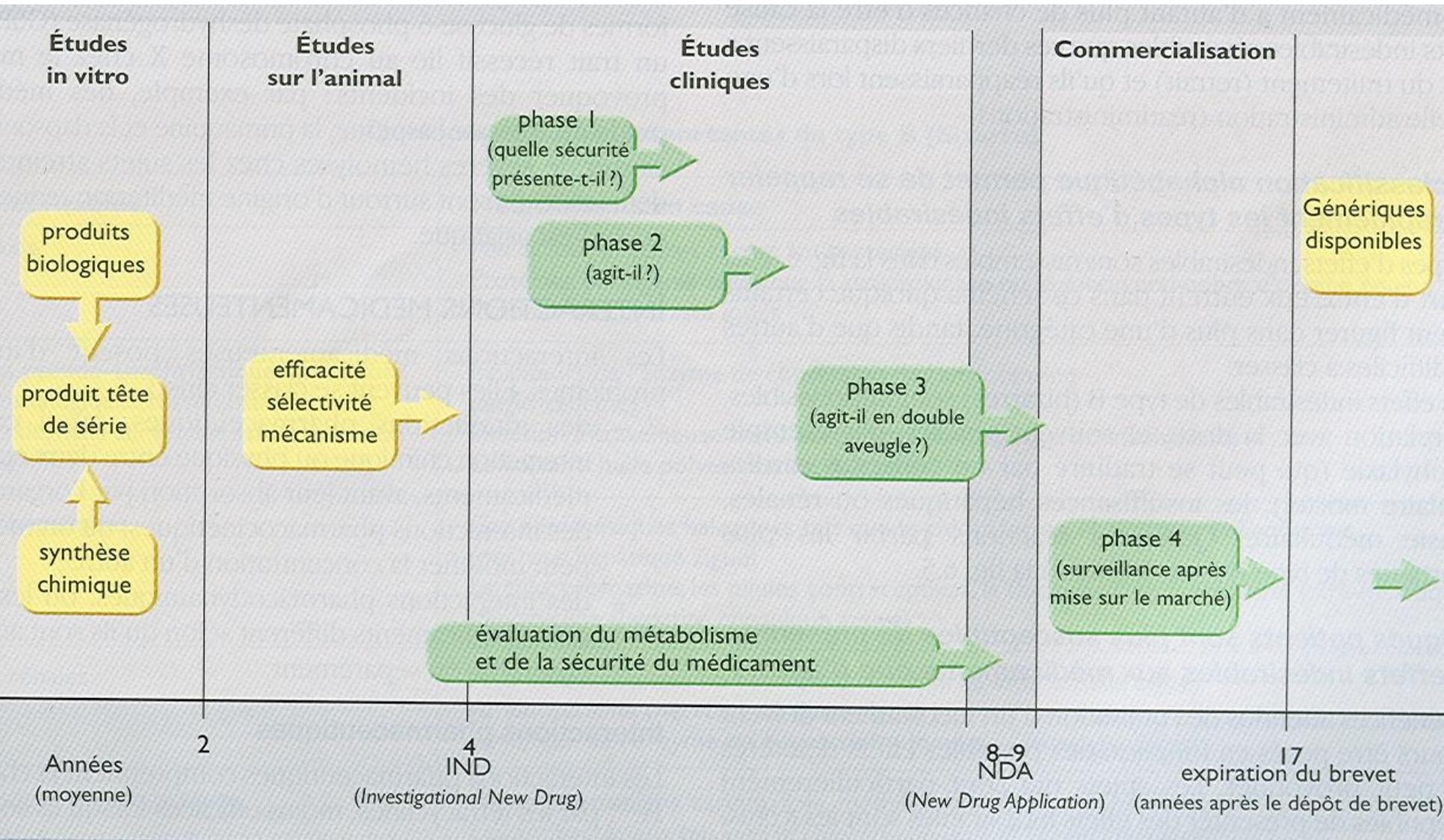
# **Manifestations indésirables des médicaments**

## **1) Peuvent dépendre du médicament proprement dit**

- Médicament stoppé en cours de développement (le plus souvent)**
- Maintenu si estimation du rapport bénéfices/risques acceptable**

## **2) Peuvent dépendre des caractéristiques propres du patient**

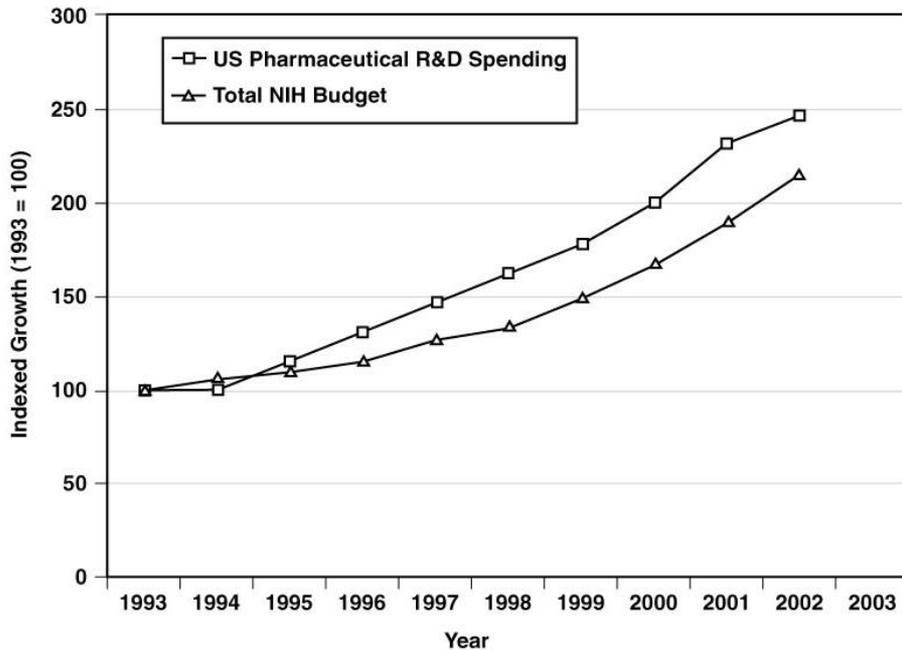
- Génétique spécifique (polymorphisme CYP)**
- Insuffisance rénale**
- Atteinte hépatique**
- Interactions médicamenteuses**
- Fragilité (sujet âgé)**



# DRUG RESEARCH & DEVELOPMENT (R&D) : UNE RECHERCHE A HAUT RISQUE

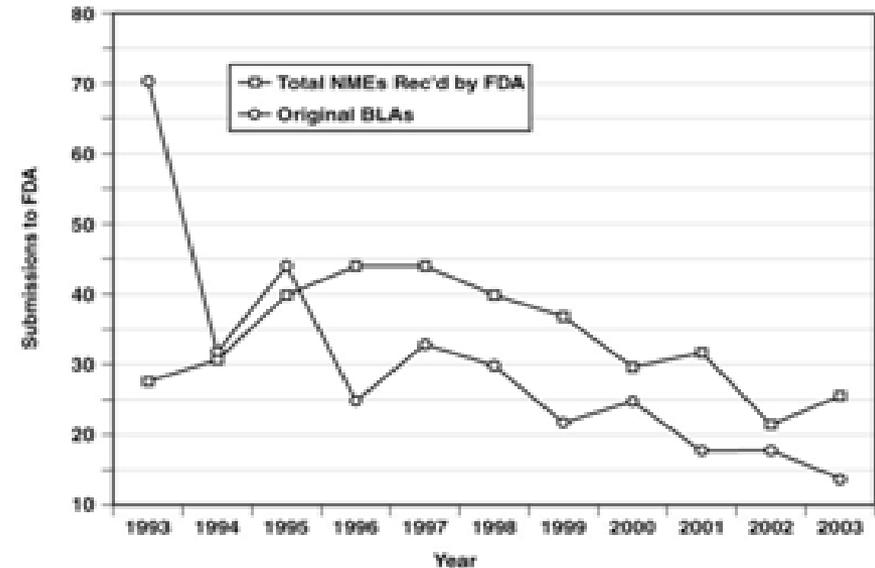
COUT

10-Year Trends in Biomedical Research Spending

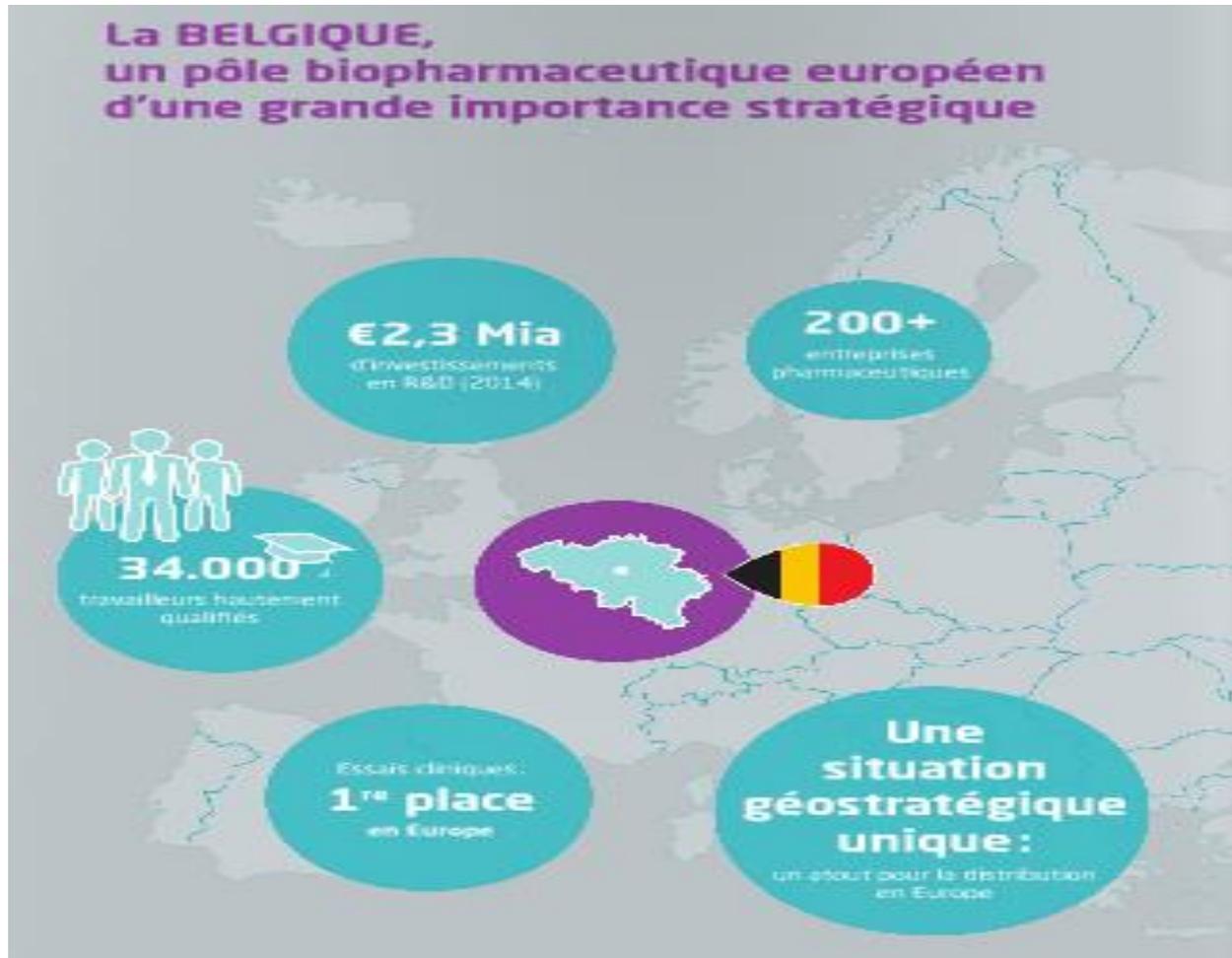


SUCCES

10-Year Trends in Major Drug and Biological Product Submissions to FDA



# La situation belge



# La situation belge

## La Belgique vice-championne du monde des essais cliniques: quel dédommagement prévu pour les volontaires ?

Publié le 20 mai 2015 à 09h43 | 687 |



Image d'illustration

La Belgique est championne d'Europe et vice-championne du monde, après les Etats-Unis, des essais cliniques pour de nouveaux médicaments. Ce qui explique ce niveau de performance, c'est la qualité du personnel scientifique chez nous, un délai d'approbation assez court de telles études et leur faible coût. Et on ne

# La situation belge

- Le nombre de demandes de lancement d'études cliniques en Belgique a augmenté de 6 % en 2015
- Dans notre pays, quelque 1578 études cliniques étaient en cours l'année dernière (2014)
- La Belgique occupe la 2<sup>e</sup> position au classement européen du nombre d'études cliniques par habitant

# Belgique *versus* UE

## Taux de croissance 2008-2014 (e): Belgique vs. UE

	Belgique	UE-27
<b>Emploi en R&amp;D</b>	+ 12,0 %	- 0,4 %
<b>Emploi total</b>	+ 5,5 %	+ 6,9 %
<b>Production</b>	+ 67,1 %	+ 1,3 %
<b>Investissements en R&amp;D</b>	+ 25,2 %	+ 12,0 %
<b>Exportations</b>	+ 19,2 %	+ 36,1 %

Sources: EFPIA, Eurostat, pharma.be

*Plusieurs sources et modes de calcul ont été utilisés pour définir la « production », ce qui explique que les chiffres concernant cet indicateur ne soient pas parfaitement comparables*

# Belgique *versus* UE

Classement de la Belgique dans l'UE-27 sur la base de sa part dans l'industrie biopharmaceutique européenne



Part de la Belgique dans l'UE-27 (2013)	Position pondérée*
Exportations	2 <sup>e</sup>
Investissements en R&D	2 <sup>e</sup>
Production	4 <sup>e</sup>
Emploi total	4 <sup>e</sup>
Emploi R&D	4 <sup>e</sup>

\* Pondération sur la base de l'importance de chaque pays par rapport aux autres États de l'UE (en termes de taille de la population)

Sources: EFPIA, Eurostat, pharma.be

# Le secteur biopharmaceutique en Belgique

## Le secteur biopharmaceutique belge en quelques chiffres

- » **Plus de 200 entreprises pharmaceutiques**
- » **34.000** travailleurs hautement qualifiés
- » Un **écosystème unique** de multinationales, de firmes biotechnologiques et de PME spécialisées
- » Une **collaboration étroite** avec les universités et les centres de recherche
- » **2,3 milliards d'euros d'investissements en R&D (2014)**
- » Un pôle d'attraction pour les **essais cliniques**: n°1 en Europe et n°2 à l'échelon mondial (\*)
- » Une **situation géostratégique** unique: un atout pour la distribution en Europe

(\*) Basé sur le nombre d'essais cliniques par habitant

Source: Pharma figures 2014, Clinical Trial.gov (septembre 2014)

## **Les avantages pour le monde de la recherche en Belgique**

Les essais cliniques contribuent au développement des connaissances scientifiques et de l'innovation en Belgique.

Les chercheurs et centres de recherche belges restent ainsi à la pointe des traitements innovants contre des maladies telles que le cancer, le diabète et les affections du système nerveux central.

## **Les avantages pour l'économie belge**

L'industrie pharmaceutique belge figure parmi les secteurs les plus intensifs en R&D en Belgique.

Malgré la crise économique et financière depuis 2008, le secteur pharma dans notre pays a toujours continué à investir en R&D.

Les essais cliniques créent des emplois dans les centres de recherche, les universités et les hôpitaux.

En Belgique, plus de 5.800 chercheurs sont actifs dans l'industrie pharmaceutique.

# Position de la ministre

Le Pacte d'avenir « pour le patient et avec l'industrie pharmaceutique », signé en juillet 2015 par la ministre de la Santé publique Maggie De Block et l'industrie pharmaceutique en Belgique, fixe des actions claires pour maintenir le leadership mondial de la Belgique dans l'évaluation et la réalisation d'essais cliniques compte tenu du nouveau cadre réglementaire européen.

Il existe une ferme volonté politique de continuer à investir dans notre pays en tant que pôle mondial pour les essais cliniques, et donc de veiller à ce que la population belge ait accès aux traitements les plus récents et les plus avancés.

La ministre de la Santé publique Maggie De Block dans le Pacte d'avenir:  
**« En matière d'essais cliniques, nous développerons un plan stratégique en concertation avec les hôpitaux, l'AFMPS et l'industrie dans le but de conserver notre 'maillot jaune' à l'échelle européenne. »**

# Les sujets des essais cliniques

- Chaque année, plus de 170 000 patients en Belgique participent à des études cliniques, comme l'indiquait l'Association générale de l'industrie du médicament sur son site [pharma.be](http://pharma.be)
- Ces 6 dernières années, plus de 228 000 patients cancéreux en Belgique ont pris part à une étude clinique.
- En 2014, on a dénombré plus de 1 500 études cliniques en cours, dont 277 axées spécifiquement sur les enfants.
- Plus de 400 nouvelles demandes d'études cliniques sont introduites annuellement en Belgique.
- En 2014, les études cliniques en Belgique étaient principalement axées sur les tests de nouveaux médicaments contre le cancer (21 %), les maladies cardiovasculaires (13 %), les maladies du système nerveux central (8 %) et les affections respiratoires (8 %).

# Le développement pharmaceutique : deux objectifs majeurs

- ← Obtenir l'enregistrement international (AMM)
  - de produits ayant fait la preuve de leur efficacité clinique dans l'indication revendiquée
  - présentant une sécurité d'emploi satisfaisante, clinique et pré-clinique
  - démontrant un rapport bénéfice/risque favorable
  - avec une qualité pharmaceutique irréprochable.
  
- ← Obtenir un "pricing" (remboursement, prix) satisfaisant
  - de produits répondant à un besoin thérapeutique
    - ↳ Service Médical Rendu (SMR) (=bénéfice thérapeutique)
  - présentant un gain en terme de rapport cout/bénéfice par rapport aux thérapeutiques existantes,
    - ↳ Amélioration du Service Médical Rendu (SMR) (= gain thérapeutique)

(Commission de transparence / Commission de remboursement des médicaments)

# ***A chaque étape : stop or go ?***

## **RAISONS DE POURSUIVRE LE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT**



**IL EST TRES ACTIF IN VITRO**



**IL EST TRES ACTIF CHEZ L'ANIMAL**



**IL EST NON TOXIQUE**



**IL A UNE DUREE D'ACTION CONVENABLE**



**IL EST STABLE**



**IL EST FORMULABLE**



**IL EST BIEN TOLERE CHEZ L'HOMME**



**IL EST ACTIF CHEZ L'HOMME**



**IL APPORTE UN PLUS THERAPEUTIQUE ET SOCIO-ECONOMIQUE**



**IL A UN PRIX RAISONNABLE**

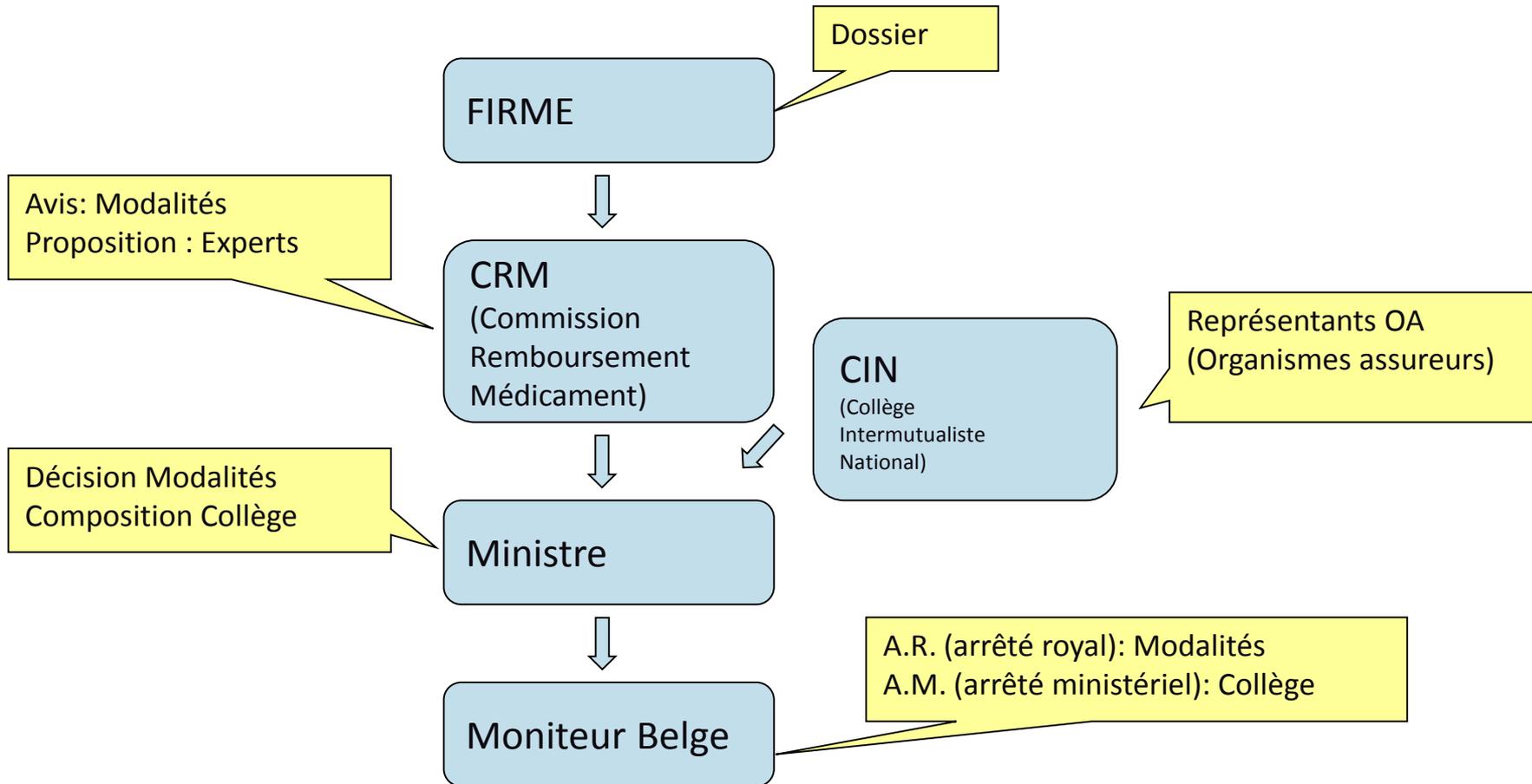
**GO !**

**« Evidence-based medicine » (EBM)  
ou Médecine factuelle  
ou Médecine fondée sur les preuves**

**Définition**

**Utilisation systématique, judicieuse et  
explicite des données actuelles  
de la science dans les décisions visant  
les soins aux malades**

# Remboursement d'un médicament en Belgique



# Forces et faiblesses

## Essais cliniques

Patients sélectionnés

Investigateurs formés

Surveillance stricte

Nombre limité

Durée limitée

## Vie réelle

Patients tout venant

Médecins traitants

Surveillance moins stricte

Nombre très élevé

Durée prolongée

**Tous les cas de figure ne peuvent être testés dans les essais cliniques !**

**Si pas d'essais, pas de preuve, normalement pas d'indication !**

# LA MÉDECINE PERSONNALISÉE FACE À LA MÉDECINE FACTUELLE : ASPECTS ÉTHIQUES

R.P. RADERMECKER (1)

**RÉSUMÉ :** Les progrès considérables dans le domaine de la médecine, en particulier en ce qui concerne les traitements pharmacologiques, ont permis de soigner davantage d'individus. Les preuves issues d'essais cliniques à la méthodologie irréprochable ont permis d'établir des recommandations. Cette médecine basée sur les preuves, Evidence-Based Medicine pour les auteurs anglo-saxons, sert de pierre angulaire à la bonne pratique médicale. Néanmoins, force est de constater qu'il reste de nombreux patients non répondeurs aux traitements proposés. Cela est dû aux caractéristiques propres à chacun, notamment dans la capacité de métabolisation des médicaments. Mieux caractériser les patients permettra de mieux cibler l'approche thérapeutique dans une médecine dite personnalisée. Cette caractérisation des individus fera appel, notamment, aux progrès de la pharmacogénétique. De potentiels antagonistes, la médecine factuelle et la médecine personnalisée devront devenir complices. Pour ce faire, ce nouveau paradigme médical et sociétal entraînera d'inévitables défis éthiques que nous abordons brièvement dans cet article et face auxquels tant le praticien que les autorités, mais également l'industrie pharmaceutique, se devront de rester responsables et vigilants.



<http://www.diabete-abd.be/>

## Editorial

# Primum non nocere

Dr Régis Radermecker, Rédacteur en Chef,  
CHU du Sart Tilman

« *Primum non nocere* » est une locution latine qui signifie « *d'abord, ne pas nuire* ». C'est l'un des principaux préceptes appris aux étudiants en médecine et que tout praticien de l'art de guérir se doit de garder à l'esprit.

