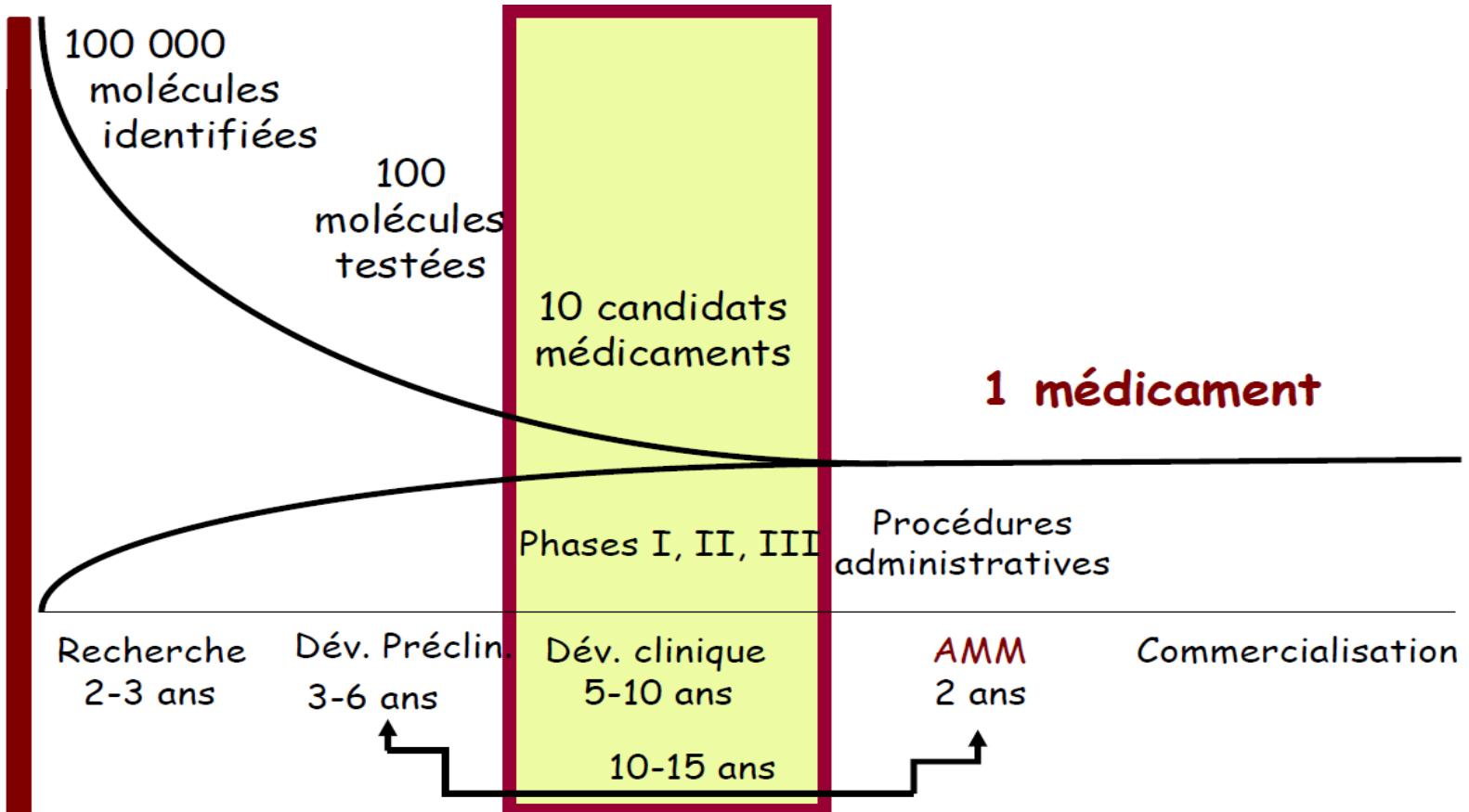


# PHASE III - PHASE IV

Pr Caroline Victorri-Vigneau



# INTRODUCTION



# ESSAIS CHEZ L'HOMME

Essais de phase 1 : tolérance (en termes de toxicité)

Essais de phase 2 : relation dose-effet

Essais de phase 3 : démonstration d'efficacité



Autorisation de mise sur le marché AMM

Etudes de phase 4 (après commercialisation)

# FINALITE DES ESSAIS CHEZ L'HOMME

- Phase 1 : sécurité chez l'être humain?
- Phase 2 : est-il efficace ?
- Phase 3 : est-il plus efficace / mieux toléré ?
- Enregistrement:
  - AMM (Qualité – Bénéfice/Risque)
  - C Transparence (SMR-ASMR-remboursement)
  - CEPS (prix)
- Phase 4: aurons-nous des surprises?

# A la fin de la phase 2

- Études réalisées chez un nombre limité de patients traités pendant peu de temps
- On sait que le médicament est efficace et bien toléré dans une gamme de doses limitées
- On ne sait pas:
  - Si les doses sélectionnées sont actives et tolérées pendant longtemps
  - Si les effets du médicament seront similaires ou non chez un grand nombre de patients divers



# PHASE III

# OBJECTIFS DE LA PHASE 3

- «Essais pivots»: Démonstration d'efficacité et de la tolérance du produit dans des conditions plus larges : à moyen/long terme, patients variés
- Comparaison **efficacité/tolérance**  
Nouveau médicament versus un traitement validé, dit de référence (gold standard) +/- placebo

# OBSERVATIONS DIVERSES

- Repérage des **effets indésirables** les plus fréquents
- Repérage des **patients répondeurs** = cible du traitement
  - ⇒ Etudes ancillaires pharmacogénétiques
- **Variation de la réponse** en fonction de l'âge, du sexe, de la gravité (analyse en sous-groupes)
- Caractéristiques des patients nécessitant un ajustement posologique (I rénale, âge...)
  - ⇒Mises en garde
  - ⇒Précautions d'emploi

# MÉTHODOLOGIE

- Phase de comparaison = essai thérapeutique
- Nouveau médicament versus un traitement validé, dit de référence (gold standard) +/- placebo
- Dose choisie en phase 2
- Plus grand nombre de patients qu'en phase 2 (plusieurs centaines voire milliers), un peu moins homogènes, traités plus longtemps

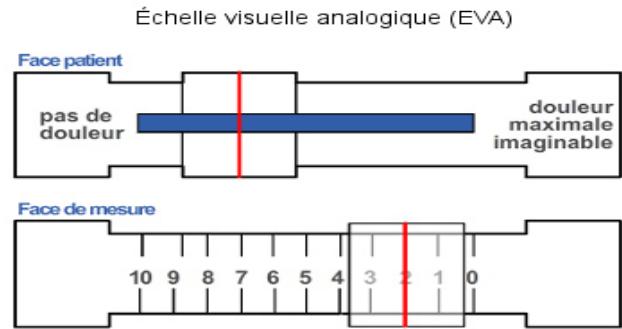
## Echantillon représentatif de la population cible

- *Critères d'inclusion*
  - Démographiques: sexe, âge, ethnie, habitudes de vie (alcool, tabac, alimentation...)
  - Nosologiques: nécessité d'un diagnostic très précis
  - Traitements antérieurs suivis...
- *Critères d'exclusion*
  - CI aux traitements de l'essai
  - CI aux explorations prévues dans le protocole
  - Maladies associées...

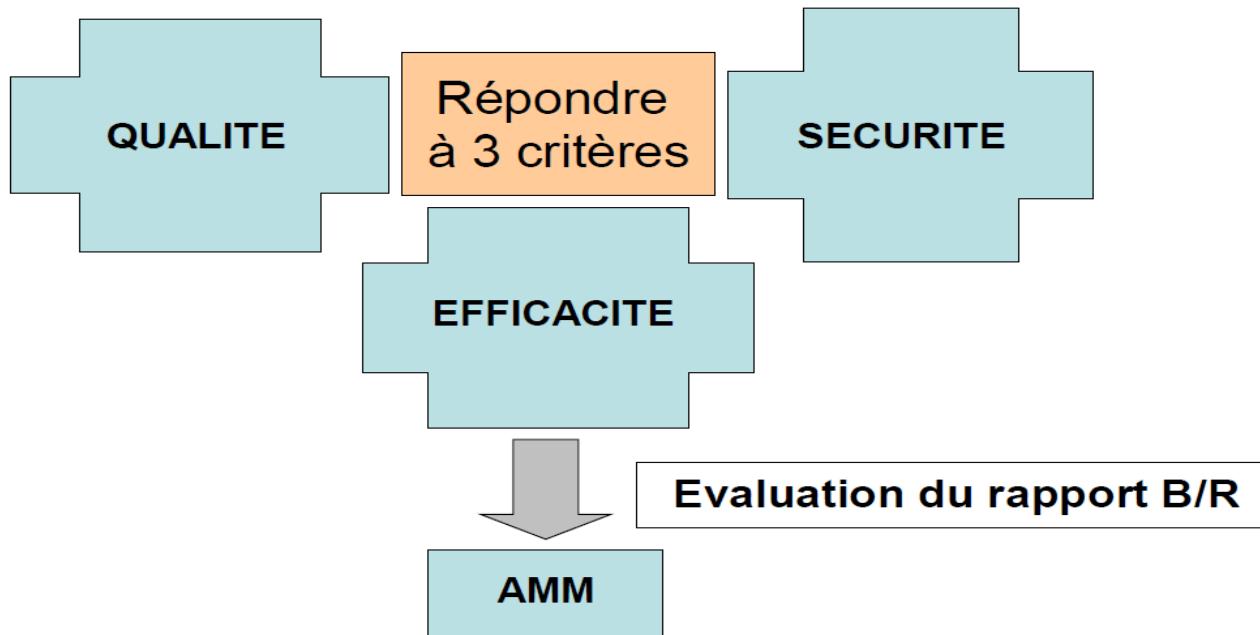
## Essai en groupes parallèles

- Attribution du groupe par tirage au sort (**randomisation**)
- +/- stratification
- ⇒comparabilité des groupes au départ

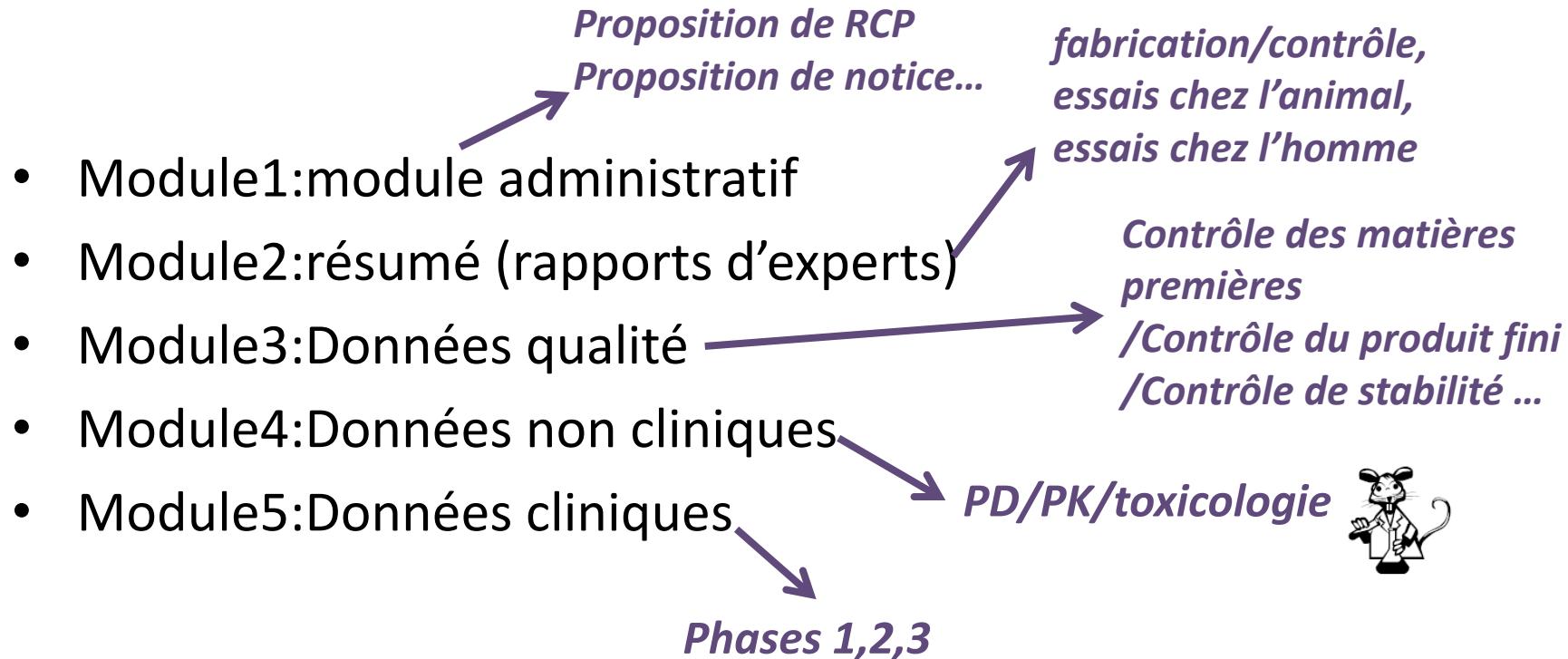
- **Double aveugle:** limite l'auto et l'hétrosuggestion, permet le maintien de la comparabilité des groupes
- **Critères d'évaluation**
  - ⇒ Critère principal: celui sur lequel porte l'analyse statistique , n
    - Objectif/subjectif
    - Dur (morbi-mortalité) / mou
    - Binaire / quantitatif
    - EVA, questionnaires
    - Composite: ATTENTION à l'interprétation
  - Critères secondaires: ne donneront que des tendances
  - Critères de substitution
    - TA
    - LDL-cholestérol
    - Densité osseuse



# CONSTITUTION DOSSIER AMM



# Format harmonisé «Common Technical Document» (CTD)



# **COMMISSION DE TRANSPARENCE (HAS) SMR-ASMR**

**Commission de Transparency (HAS)**



cotations après AMM pour les nouveaux médicaments ou les nouvelles indications : SMR, ASMR



**Avis**



ministère chargé de la Santé et de la Sécurité sociale



**Remboursement sécurité sociale**

**Agrément aux collectivités**

# *Service médical rendu (SMR)*

- Cotation (efficacité du médicament, effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique, gravité de la pathologie)
- 4 niveaux SMR : « important », « modéré », « faible », « insuffisant »
- SMR « important » : médicaments de troubles graves dont l'efficacité est jugée probante
- SMR « insuffisant » : pas remboursement SS, pas agrément aux collectivités
- Réévaluation tous les 5 ans pour les médicaments remboursables en ambulatoire, données pharmacovigilance...

# *ASMR : amélioration du service médical rendu*

- Cotation du progrès thérapeutique apporté par le médicament en comparaison aux autres traitements disponibles
- ASMR I (majeur) , ASMR II (important), ASMR III ( modéré) , ASMR IV (mineur) ou ASMR V (absence de progrès)
- Négociation prix CEPS / firme

AMM (Qualité –Bénéfice/Risque)

Commission Transparence (SMR-ASMR)

Remboursement

Comité économique des produits de santé (prix)



Commercialisation



Phase 4: aurons-nous des surprises?



# PHASE IV

# OBJECTIFS

- **Surveillance systématique**
  - Vigilances sanitaires
    - EI non détectés dans les essais cliniques
    - Evolution du rapport B/R
- **Essais de phase IV**
  - Répondre à une question

# **Comparaison des conditions d'utilisation des médicaments avant et après l'AMM**

## **Avant l'AMM : utilisation dans les essais cliniques initiaux**

- Faible nombre de patients
- Exclusion : sujets âgés, enfants, femmes enceintes
- Modalités d'administration : conditions optimales
- Durée brève même pour des maladies chroniques

## **Après l'AMM : utilisation dans la population**

- Grand nombre de patients
- Utilisation large
- Modalités d'administration : selon les prescripteurs et les patients
- Durée variable, longue dans les maladies chroniques

# Modification du rapport bénéfice/risque ou du bénéfice net

Le rapport bénéfice/risque n'est pas une propriété du médicament établie une fois pour toute au moment de l'AMM

Il varie en fonction de nombreux paramètres:

- La durée de traitement
- L'indication
- Les conditions d'utilisation
- Le temps
- La population rejointe

# **VIGILANCES SANITAIRES DU MEDICAMENT**

# VIGILANCE SANITAIRE

*Tout système réglementaire de sécurité sanitaire comportant notamment la déclaration par les professionnels de santé d'évènements indésirables, chez l'homme, potentiellement liés à des produits, substances ou pratiques définis. Les vigilances sont un des outils de la veille sanitaire et partagent les objectifs d'anticipation, d'évaluation et d'aide à la décision pour la gestion des risques sanitaires.*

*(COPIL SNS janvier 2014)*

VIGILANCE	AGENCE DE TUTELLE	ECHELON RÉGIONAL/LOCAL
<b>Pharmacovigilance</b>	ANSM	CRPV
<b>Addictovigilance</b>	ANSM	CEIP
<b>Matériovigilance</b>	ANSM et ASN pour la radiovigilance	Correspondants locaux de matériovigilance
<b>Hémovigilance</b>	ANSM/EFS/CTA/InVS	Coordinateur régional d'hémovigilance et Correspondants locaux d'hémovigilance
<b>Réactovigilance</b>	ANSM	Correspondants locaux de réactovigilance
<b>Biovigilance</b>	ANSM/ABM	Correspondants locaux de biovigilance
<b>Cosmétovigilance</b>	ANSM	
<b>Produits de tatouage</b>	ANSM	
<b>Nutrivigilance</b>	ANSES	
<b>Toxicovigilance</b>	InVS (institut de veille sanitaire)	CAPTV
<b>AMP vigilance</b>	ABM (agence de biomédecine)	Correspondants locaux d'AMP vigilance
<b>Evénements significatifs de radioprotection</b>	ASN (agence de sûreté nucléaire)	Divisions territoriales de l'ASN ARS
<b>Infections Associées aux Soins (IAS)</b>	InVS	ARS et Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) et Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales (ARLIN) Coordonnateurs de la gestion des risques dans les établissements de santé

# PHARMACOVIGILANCE

*(Cf Cours Dr Veyrac)*

# IATROGENÈSE MÉDICAMENTEUSE

- Pas obligatoirement la conséquence
  - d'un mauvais usage du médicament
  - d'une erreur de prescription
- Proportionnelle à la consommation de médicament

# Estimation du risque médicamenteux avant sa mise sur le marché

Au cours des phases I, II et III, le médicament est administré à un nombre limité de patients et sur des périodes courtes dans le temps.

- 56% des médicaments testés chez moins de 2000 personnes
- 12% chez moins de 500 personnes
- 30% testés au moins 12 mois chez plus de 1000 patients

*PlosMed 2013*

- Les risques encourus suite à une utilisation à une plus large échelle ne peuvent être entièrement connus.
- Les populations d'essai sont sélectionnées
- Seuls les **effets indésirables les plus fréquents** ont été identifiés lors des essais.

# Nécessité de l'évaluation des médicaments dans la population après leur commercialisation

- Années 1970 : recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé
  - Mise en place de systèmes de surveillance des effets indésirables des médicaments après l'AMM



**La Pharmacovigilance**

- Mise en place à Nantes en octobre 1974

# DÉFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE

- Ensemble des techniques pour
  - Identifier
  - Évaluer
  - prévenir

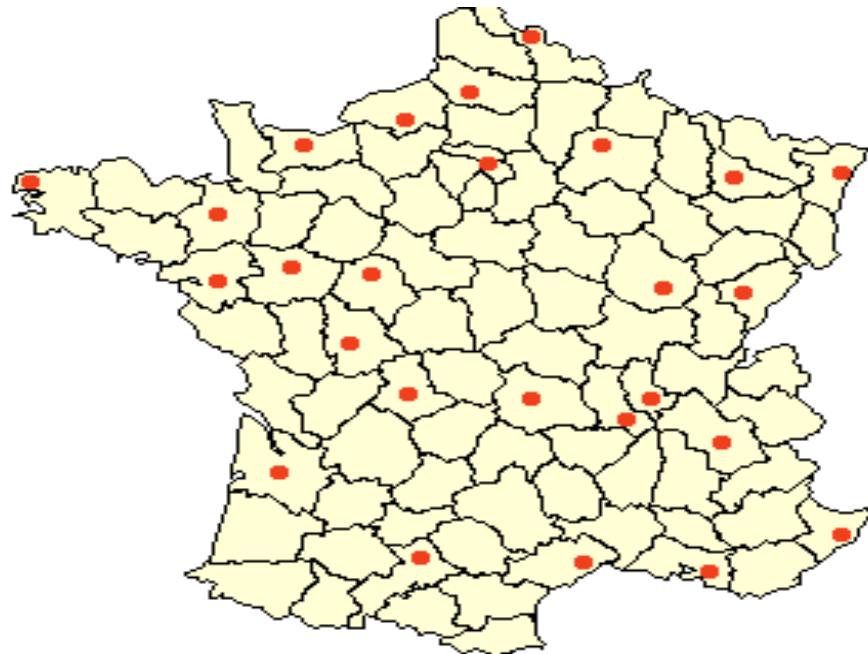
*les risques d'effets indésirables des  
médicaments mis sur le marché*

# OBJECTIFS

Amélioration du rapport Bénéfice / Risque des médicaments :

- ✓ à l'échelon **individuel** : choisir le traitement le mieux adapté pour un malade donné
- ✓ à l'échelon **populationnel** (santé publique) : maintenir ou non un médicament sur le marché, informer les prescripteurs des risques potentiels (mises en garde, précautions d'emploi, etc.)

# 30 Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France (CRPV)



AMIENS

ANGERS

BESANCON

BORDEAUX

BREST

CAEN

CLERMONT-FERRAND

CRETEIL

DIJON

GRENOBLE

LILLE

LIMOGES

LYON

MARSEILLE

MONTPELLIER

NANCY

NANTES

NICE

PARIS

POITIERS

REIMS

RENNES

ROUEN

SAINT-ETIENNE

STRASBOURG

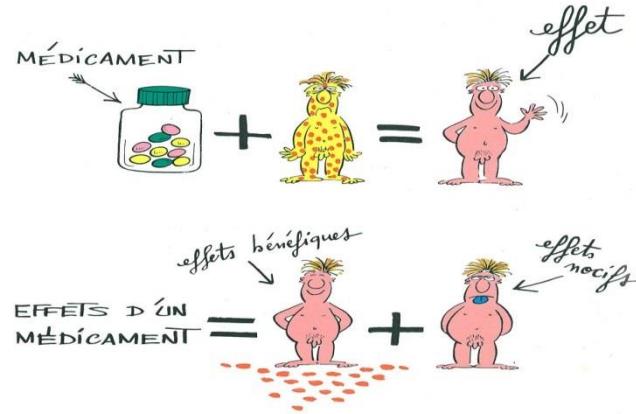
TOULOUSE

TOURS

# EFFETS INDÉSIRABLES

- ✓ Réaction nocive et non voulue
- ✓ Se produisant lors de la prise d'un médicament utilisé dans des conditions normales « recommandées » (posologies, durée, etc.)
- ✓ Pouvant résulter d'un mauvais usage

EQUATIONS DE BASE



# EVALUATION DE LA RESPONSABILITE DU MEDICAMENT

- **Quatre éléments à renseigner dans le dossier**
  - Malade (sex, âge, initiales)
  - Notificateur
  - Médicament(s); une par médicament
  - Effet indésirable
- **Niveau d'informativité** : selon le renseignement du
  - Délai de survenue
  - Notion d'arrêt, de poursuite du traitement ou de modification posologique
- **Critères décisionnels**
  - Chronologie
  - Séméiologie
  - Bibliographie: imputabilité extrinsèque

# ADDICTOVIGILANCE

# PHARMACODEPENDANCE – ADDICTOVIGILANCE

L'**Addictovigilance** est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)

# EN PRATIQUE

- **Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance** d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés
- Surveillance et l'encadrement des **conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs**
- **Classement des produits psychoactifs** sur la liste des stupéfiants et des psychotropes
- **Diffusion d'alertes**

# ORGANISATION

- Intégration dans une organisation européenne
- Un échelon national: **l'ANSM**
- Un échelon régional: **les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)**

# PHARMACODEPENDANCE

Définie dans le DSM : manuel diagnostique des troubles mentaux

- Basée sur des critères pharmacologiques: tolérance, sevrage
- Centrée sur la compulsion à caractériser par la durée de prise, l'impossibilité d'arrêt
- Elle évalue les conséquences dommageables (temps passé, désocialisation, conséquences physiques ou psychiques)



# QUI L'EVALUE?

- En France, système officiel d'évaluation
  - Réseau des CEIP
  - Coordonné par l'ANSM
  - Reposant sur un réseau de pharmacologues
  - Doté d'une triple mission
- Distinct des services d'Addictologie
- Distinct du système de Pharmacovigilance

# POURQUOI L'EVALUER?

- Problème de santé publique important
- Nécessité de répondre à la question « ce médicament/substance a-t-il un potentiel de dépendance? »
  - Mettre en évidence, au delà des caractéristiques communes, des différences en fonction des substances (Décisions réglementaires, PGR, Communication)
  - Missions des vigilances sanitaires
- Identifier les nouvelles tendances/modes d'utilisation des substances

# QUAND L'EVALUER?

- Préclinique
- Galénique
- Essais cliniques
  - Données des essais cliniques difficilement exploitables
  - Drug liking
- En phase IV

# COMMENT L'EVALUER?

- Place forte des outils épidémiologiques
  - Information difficile à recueillir
  - Particulièrement pour les substances illicites
  - Choix d'un critère dans une pathologie protéiforme
- Évaluation clinique: analyse des notifications
- Recherche ciblée

# **OUTILS EPIDEMIOLOGIQUES**

- **OSIAP:** ou la surveillance des ordonnances falsifiées
- **OPPIDUM:** enquête en structure de soins
- **Soumission chimique:** ou l'utilisation criminelle des médicaments/substances
- **ASOS:** ou la surveillance des antalgiques stupéfiants
- **SINTES:** ou l'identification des nouvelles drogues

# **NOTIFICATIONS CLINIQUES**

# ETUDES DE PHASE IV

# ETUDES CLINIQUES

Dans la vraie vie

Essais ouverts sur de grandes cohortes

Études comparatives

- Souvent non infériorité
- Paramètres étudiés variés: tolérance, interactions, observance, qualité de vie...

Études observationnelles

- Études de cohortes
- Études cas-témoins
- Études transversales descriptives: rapport de cas, séries de cas, études de prévalence

# PHARMACOEPIDÉMIOLOGIE

- Meilleure connaissance du médicaments
- Optimisation de son utilisation
- Recherche de nouvelles indications, études sur des sous groupes