



Savoir & Comprendre

Les essais thérapeutiques en questions

Mars 2006

Repères

Les essais thérapeutiques sont une étape incontournable dans le développement d'une nouvelle thérapeutique chez l'homme. Parce qu'ils sont tenus de garantir une sécurité et une qualité optimale, leur mise en place est très encadrée, nécessite l'autorisation d'instances éthiques et administratives, et une organisation très précise faisant intervenir un grand nombre d'acteurs qualifiés. L'entrée dans un essai thérapeutique est donc soumise à des critères spécifiques qui n'ont rien d'arbitraire.

Mais s'engager dans un essai thérapeutique représente souvent beaucoup plus que l'idée de contribuer aux progrès de la recherche, et tout particulièrement pour une personne atteinte d'une maladie où les traitements font défaut.

Les questions soulevées sont nombreuses et à la hauteur des enjeux suscités.

Ce document rédigé à l'occasion de la 4^e journée nationale sur les maladies neuromusculaires du 1^{er} avril 2006 organisée par l'AFM et intitulée "Essais cliniques en général, thérapeutiques en particulier" donne un éclairage sur certaines des questions posées par les personnes concernées par les maladies neuromusculaires.



ESSAIS THÉRAPEUTIQUES : POURQUOI, COMMENT ?

Les essais thérapeutiques sont une étape incontournable de la recherche portant sur un futur nouveau traitement, avant de pouvoir le prescrire chez l'homme.

Pourquoi réalise-t-on des essais thérapeutiques ?

Pour pouvoir prescrire un nouveau traitement chez l'homme (une molécule, un gène-médicament...), il faut s'assurer que celui-ci est bien toléré et qu'il est efficace dans la maladie que l'on veut traiter, chez un nombre significatif de personnes.

C'est l'objectif des essais thérapeutiques qui entrent dans le champ de la recherche biomédicale. Ces essais sur l'homme interviennent après que le traitement que l'on veut tester ait été étudié en laboratoire, puis sur des cultures cellulaires et chez une ou plusieurs espèces animales, en ayant fait la preuve de son efficacité et de son innocuité dans ces différents systèmes.

A quoi servent-ils concrètement ?

Des essais successifs réalisés sur un effectif croissant de personnes doivent permettre de répondre scientifiquement et dans l'ordre aux questions suivantes :

- Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ? (Essais de phase I).
 - Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ? (Essais de phase II).
 - Le traitement est-il efficace dans la maladie ciblée et dans l'indication donnée en comparaison avec un traitement de référence ou un placebo ? (Essais de phase III).
- Dans certains cas (maladies neuromusculaires par exemple), des essais peuvent regrouper des problématiques de phases I et II ou de phases II et III. On parle alors d'essais de phase I/II ou II/III.

Quelle est la différence avec une étude clinique ?

Une étude clinique permet d'aborder d'autres questions médicales :

- comprendre l'histoire naturelle d'une maladie, ses mécanismes physiopathologiques... Par exemple : l'étude de l'histoire naturelle des calpaïnopathies ;
- évaluer de nouveaux outils (tests diagnostiques, méthodes d'imagerie, méthodes d'évaluation...). Par exemple : étude clinique portant sur une échelle de mesure fonctionnelle spécifique aux maladies neuromusculaires (la MFM) et servant à évaluer la fonction motrice, dont les résultats ont permis sa validation.

Pourquoi est-ce si long de mettre en place un essai ?

La réalisation d'un essai thérapeutique est très encadrée : il doit en effet répondre à des exigences de qualité et de sécurité (pour protéger les patients qui y participent). Le laboratoire, la personne ou l'Institut qui en est responsable légalement et en assure la gestion et le financement (**le promoteur**) doit organiser l'essai et construire un dossier qui rassemble toutes les instructions nécessaires à sa mise en place et à son déroulement : **protocole**, le **formulaire de consentement éclairé**, le document concernant l'assurance,...

Ce dossier est ensuite soumis à un comité de protection des personnes (**le CPP**) qui émet un avis. Si celui-ci est favorable, le promoteur demande une autorisation à l'autorité compétente : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (**Afssaps**) si le produit est une molécule, ou un produit de thérapie génique ou cellulaire... Son autorisation est indispensable au démarrage de l'essai. Il est souvent nécessaire d'apporter des modifications pour que le dossier soit accepté. Enfin, il faut trouver des financements pour réaliser l'essai. Tout cela prend beaucoup de temps, souvent un à deux ans selon les essais, et parfois davantage.

PROTOCOLE

Document élaboré par une équipe d'experts (médecins, chercheurs, statisticiens...) rassemblant tous les éléments descriptifs de l'essai : justification scientifique, objectifs et critères de mesure, sélection de la population de l'essai, méthodes d'analyse des résultats, plan expérimental et description des traitements, lieux et durée de l'essai, procédures à suivre, réglementation...

Comment savoir qu'un essai est en préparation ? A qui s'adresser ?

Si vous êtes suivi(e) dans une consultation pluridisciplinaire, votre médecin peut vous informer sur les essais en préparation, ou sur les avancées de la recherche concernant votre maladie. Le mieux est donc d'être régulièrement suivi par une de ces consultations. Leurs coordonnées sont disponibles dans la rubrique "Vos contacts" du site Internet de l'AFM - (<http://www.afm-france.org>), site qui publie aussi la liste des essais en préparation et en cours financés par l'AFM. D'autre part, la loi du 9 Août 2004 prévoit que les essais autorisés par l'Afssaps

devront être répertoriés sur le site Internet de l'agence : (<http://afssaps.sante.fr/htm/5/essclin.htm>). Enfin, le site Internet Orphanet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/home_info.php?file=Eclor&Lng=FR) dédié aux maladies rares offre un espace sécurisé qui permet aux personnes

malades de faire connaître leur souhait de participer à de telles études, et par là même, d'être informées sur des essais ou études en cours ou débutant qui peuvent les concerner.

ENTRER DANS UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE

L'entrée dans un essai thérapeutique répond à des critères définis par cet essai et suit une procédure précise. L'information y tient une place importante.

Comment entre-t-on dans un essai thérapeutique ?

Le recrutement des patients pour un essai peut commencer dès lors que celui-ci a obtenu les autorisations nécessaires. Chaque **médecin investigateur** (chargé du déroulement de l'essai dans le centre hospitalier auquel il appartient et appelé **centre investigateur** (voir schéma pages 4-5) propose à ses patients concernés par l'essai d'y participer. Connaître le diagnostic clinique et moléculaire de sa maladie est une condition préalable à l'inclusion dans tout essai. Lors d'une consultation, le médecin donne au patient toutes les informations concernant l'essai. C'est une étape essentielle qui doit permettre à celui-ci de bien comprendre en quoi consistera l'essai. Aucune question ne doit donc rester en suspens. S'il est d'accord pour participer à l'essai, le patient devra alors se soumettre à des examens médicaux dont le but est de savoir s'il répond bien aux **critères d'inclusion et de non inclusion** qui conditionnent l'entrée dans l'essai. Ces critères sont des caractéristiques liées à l'âge, au sexe, au degré d'atteinte de la maladie, à certaines caractéristiques physiologiques, au diagnostic de la maladie (clinique et moléculaire)... Ils sont définis dans le **protocole de l'essai**, par des experts, en fonction de la question à laquelle veut répondre l'essai ; ils permettent de constituer des groupes de personnes homogènes. Si les conditions sont réunies, le patient peut être inclus. Le médecin doit informer le patient et **recueillir son consentement éclairé** qui témoigne de cette information reçue et du fait qu'il donne son accord pour y participer. A partir de la signature du consentement, le patient entre dans l'essai.

Qu'est-ce que le consentement éclairé ?

Toute personne qui participe à une recherche biomédicale doit avoir préalablement signé le formulaire de consentement éclairé.

Ce document atteste de l'acceptation libre et exprimée de la personne à participer à la recherche, après qu'elle ait reçu du médecin investigateur toutes les informations concernant cet essai. Le formulaire de consentement décrit notamment l'objectif de l'essai, la méthodologie, la durée de la recherche, les bénéfices

INFORMATION ET ESSAI THÉRAPEUTIQUE : UN NÉCESSAIRE DIALOGUE

L'information qui vous est donnée avant l'essai est capitale. Le médecin investigateur doit évoquer avec vous les questions suivantes : Quel est l'objectif de l'essai ? Pourquoi choisir d'étudier ce traitement ? Est-il plus efficace qu'un autre ? Quel sera le déroulement de l'essai et les examens médicaux pratiqués ? Quels bénéfices peut-on en attendre ? Quels sont les risques éventuels ? Quels sont les effets secondaires connus ? Quel sera le suivi médical ? Sera-t-il contraignant pour la vie de tous les jours ? Existe-t-il une assurance ?

Ces données doivent vous permettre de prendre votre décision de participer ou non à l'essai. Elles sont reprises dans le formulaire de consentement éclairé et dans un document d'information qui vous est remis. Mais cela ne doit pas s'arrêter là : pendant toute la durée de l'essai, le dialogue doit être possible entre le médecin investigateur et l'équipe médicale qui se chargent de l'essai et vous-même. S'engager dans un essai est un véritable investissement. Avant de vous décider à participer à l'essai que le médecin vous propose, il est important de lui poser toutes les questions qui vous préoccupent, de reformuler avec lui ce que vous avez compris pour bien intégrer l'information, de prendre le temps de bien réfléchir, et éventuellement d'en parler à d'autres personnes (un autre médecin, votre famille, un psychologue...).

attendus, les contraintes et les risques prévisibles, les éventuelles alternatives médicales, les modalités de prise en charge, les avis et autorisations du CPP et de l'Afssaps, les coordonnées de contact pendant l'essai... Il doit être lu très sérieusement par le patient avant que celui-ci le signe. Le consentement éclairé n'est pas un contrat ; la personne conserve en effet le droit de quitter l'étude à tout moment.

Qui peut participer à un essai thérapeutique ?

Toute personne majeure peut être volontaire pour participer à un essai thérapeutique. Pour autant, cela ne signifie pas qu'elle y sera incluse, car cela dépend des critères d'inclusion. D'autre part, dans le cas des maladies neuromusculaires, il est généralement indispensable de connaître le diagnostic clinique et moléculaire de sa maladie pour participer à un essai thérapeutique ciblé sur cette maladie.

Qu'en est-il des enfants mineurs ?

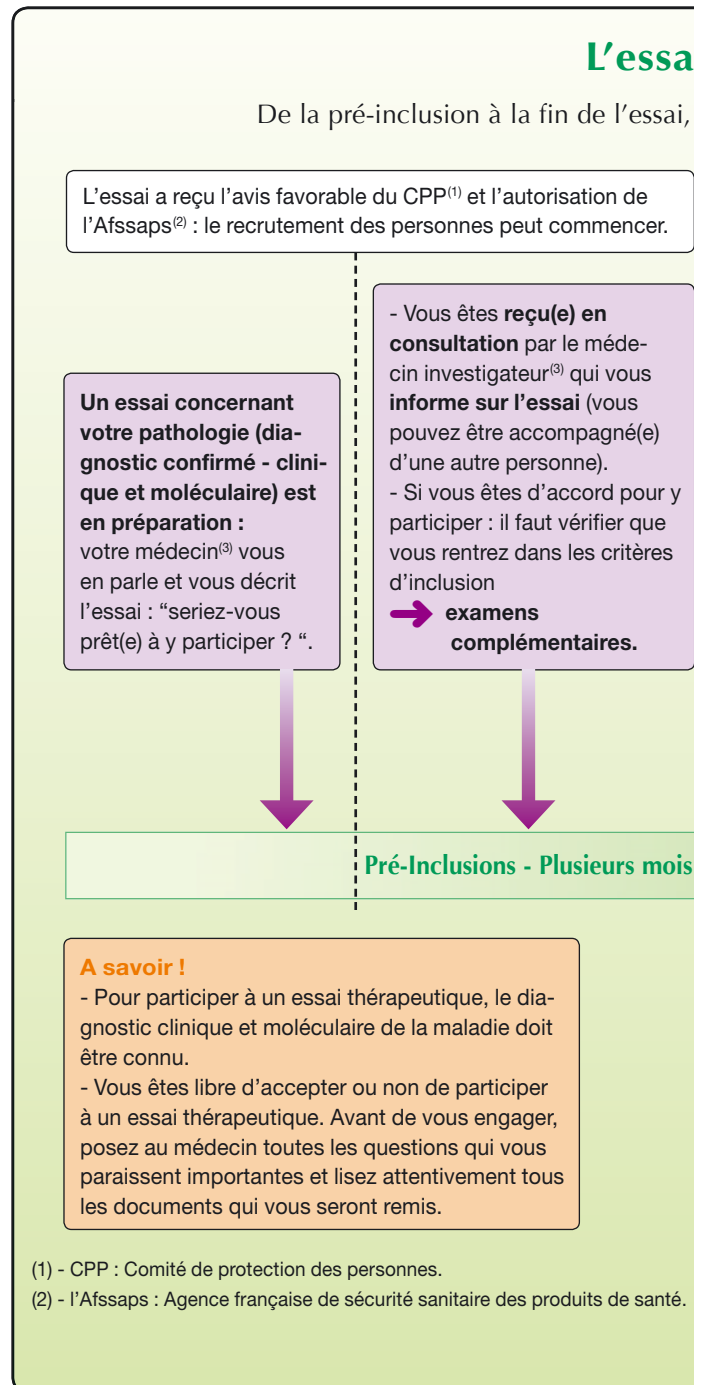
Les recherches biomédicales chez les enfants ne sont possibles que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées chez des adultes. Dans ce cas, les bénéfices escomptés doivent être suffisants pour justifier le risque prévisible encouru pour l'enfant lui-même. La participation d'un enfant mineur à un essai est liée au consentement de chacun des parents, du représentant légal ou des titulaires de l'autorité parentale. La loi (Art. L.1122-2.-I. de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique) impose que les enfants, soient informés de manière adaptée à leur capacité de compréhension. Ils sont consultés si leur état le permet et leur avis est pris en compte (en particulier en cas de refus, même si les parents sont eux d'accord).

Pourquoi, généralement, plusieurs centres participent à un même essai thérapeutique ?

Pour pouvoir conclure de manière satisfaisante à la question posée par un essai, le nombre de personnes devant y être incluses doit être défini à l'avance.

Cet effectif est calculé en fonction du protocole de l'essai, de son objectif, de l'hypothèse de départ, du critère principal de jugement (paramètre comparé entre les groupes testés) et de sa variabilité. Il doit être respecté. Cet impératif introduit une difficulté et en particulier dans des maladies où le nombre de personnes pouvant participer à ces essais est faible (maladies rares, maladies neuromusculaires). Le nombre de personnes correspondant aux critères d'inclusion et acceptant de participer peut être insuffisant dans un seul centre investigateur. Il faut donc prévoir l'essai sur plusieurs centres, en France ou à tra-

vers le monde, pour atteindre l'effectif nécessaire (l'essai devient multicentrique). Multiplier les centres rend la mise en place de l'essai et sa gestion plus difficiles. Cela complique l'analyse des résultats car les centres diffèrent les

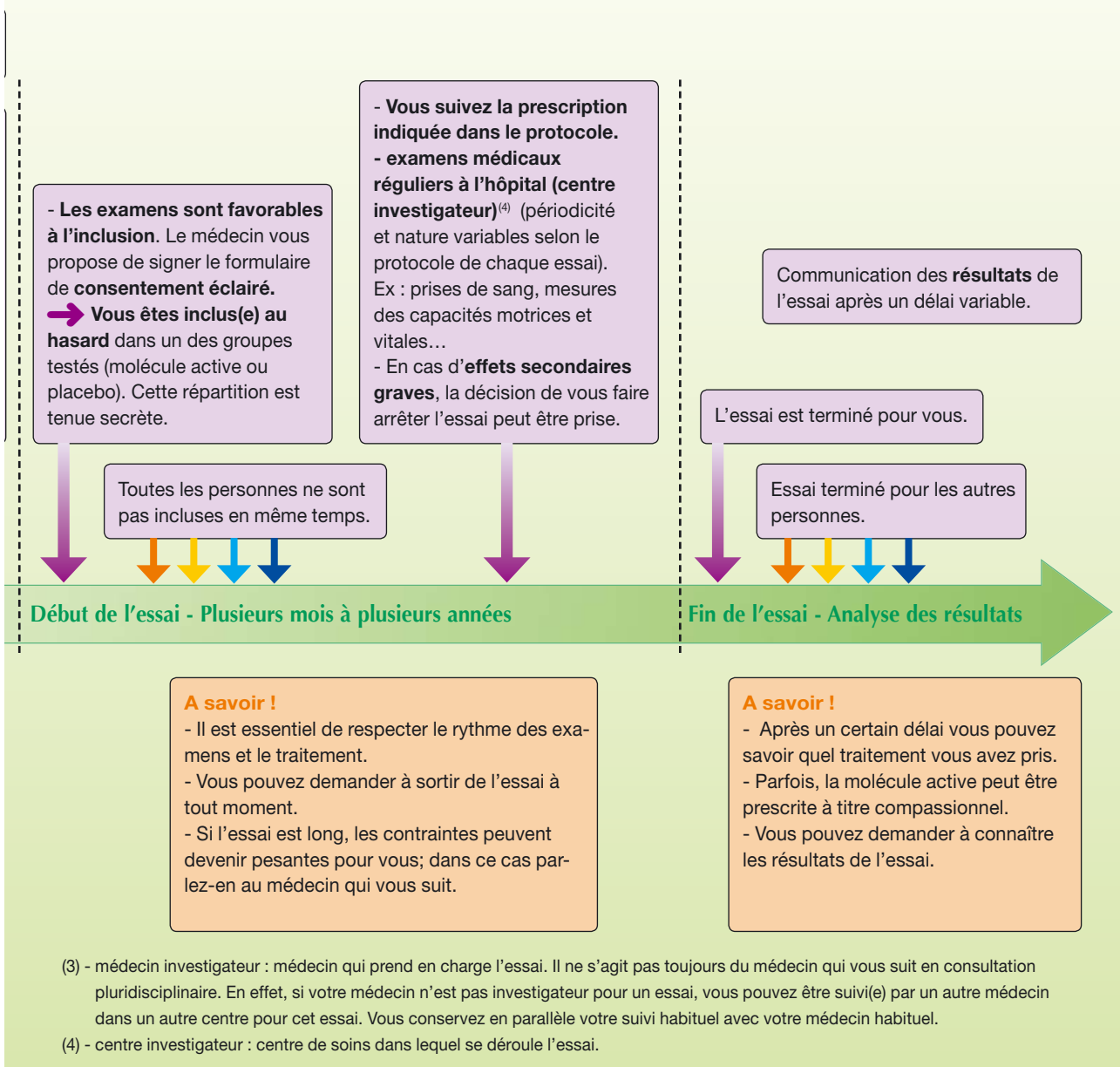


uns des autres de par la manière dont les malades sont pris en charge, d'autant plus différente d'un pays à l'autre (c'est l'effet-centre). Des astuces méthodologiques permettent de s'abstraire de cette difficulté d'analyse, mais,

lorsque cela est possible, il est préférable de concentrer les inclusions dans un nombre réduit de centres investigateurs. Chaque consultation pluridisciplinaire n'est donc pas obligatoirement sollicitée pour tous les essais.

i thérapeutique au cours du temps

les étapes qui jalonnent le déroulement d'un essai thérapeutique sont bien balisées.



Votre médecin peut-il refuser que vous participiez à un essai thérapeutique ?

La décision de vous inclure ou non dans un essai est liée aux critères d'inclusion, spécifiques à chaque essai. Parallèlement, il existe aussi des critères de non inclusion précisés dans le protocole de chaque essai (traitements en cours pouvant interférer avec le produit testé, stade d'évolution de la maladie, intolérance à des produits indispensables à l'essai, défaillance d'un organe,...). C'est le médecin investigateur qui peut vous dire si vous pouvez ou non être inclus(e), en fonction des informations qu'il a à sa disposition (résultats des examens médicaux, critères d'exclusion...) : cette décision ne peut être arbitraire.

Comment sont répartis les patients dans les groupes testés ?

La plupart des essais cliniques sont fondés sur la comparaison des résultats obtenus dans des groupes de malades qui diffèrent par le traitement en évaluation. Lorsque cela est possible, la répartition des personnes dans ces groupes s'effectue au hasard (c'est la randomisation), au fur et à mesure que les patients sont inclus dans l'essai. Cette répartition est tenue secrète jusqu'à la fin de l'essai. Dans les essais dits "en double aveugle" (les plus courants - on peut citer l'essai de phase II portant sur la DHEA contre un placebo dans la dystrophie myotonique de Steinert), médecin investigateur et patients ignorent le traitement attribué à chaque patient (molécule active *versus* placebo, ou nouveau traitement *versus* traitement de

référence). En revanche, dans les essais dit "ouverts", ces données sont connues (c'est le cas des essais de thérapie cellulaire dans l'insuffisance cardiaque par exemple).

Si vous n'avez pas été inclus(e) dans un essai, pouvez-vous espérer participer à un autre ?

Chaque essai vise un objectif précis et comporte un protocole qui en définit le cadre. Les conditions pour y participer varient donc d'un essai à l'autre. Il est donc possible de ne pas répondre aux critères d'un essai donné et d'être inclus(e) dans un autre.

Plusieurs membres d'une même famille peuvent-ils participer à un même essai ?

Cela dépend des essais. Ces conditions sont précisées dans le protocole. Si un protocole précise que des personnes d'une même famille ne peuvent participer au même essai, ceci est lié le plus souvent à la confusion possible entre les traitements attribués.

Peut-on refuser de participer à un essai et continuer d'être suivi normalement ?

Oui, c'est même un droit. Toute personne est entièrement libre de refuser de participer à un essai, sans avoir à se justifier et sans que cela nuise à son suivi médical ultérieur. Elle peut se retirer à toutes les étapes de l'inclusion, ainsi que pendant l'essai sans que cela porte préjudice à son suivi médical ultérieur ou à la relation avec le médecin.

PENDANT L'ESSAI

**Un essai thérapeutique est un investissement pour toute personne qui s'y engage.
L'équipe médicale chargée de l'essai garantit la qualité de son déroulement.**

Quel sera votre suivi pendant l'essai, qui va le pratiquer et où ?

Pendant l'essai, vous serez suivi par le médecin investigateur et son équipe médicale, au sein du centre investigateur. Ce centre est le plus souvent un centre hospitalier équipé pour les soins (les autres lieux possibles doivent faire l'objet d'une autorisation) et, dans le cas des maladies neuromusculaires, hébergeant une consultation pluridisciplinaire spécialisée. Ce suivi sera donc entouré de toutes les mesures nécessaires à votre sécurité et au bon déroulement de l'essai. Les modalités de suivi dépendent du protocole de l'essai. La plupart du temps, vous devrez suivre un traitement selon ce protocole et vous

prêter à des examens réguliers, noter les effets physiologiques ressentis... Dans la majorité des cas, votre prise en charge habituelle sera maintenue. Tout cela implique souvent une organisation différente qu'il faut bien évaluer avant de s'engager dans l'essai avec l'aide du médecin investigateur.

Que se passe-t-il en cas d'effets indésirables répertoriés ou non ? Qui doit-on prévenir ?

Si vous ressentez des symptômes particuliers qui vous inquiètent, qu'ils fassent ou non partie des effets secondaires possibles que vous a décrit le médecin lors de la phase d'information, vous devez les lui signaler. Il est possible de joindre à tout moment le centre où est réalisé l'essai. S'il le juge nécessaire, le médecin peut vous prescrire des examens médicaux appropriés qui permettront d'identifier l'origine de ces réactions de votre organisme. En cas d'événement indésirable grave (nécessitant une hospitalisation ou mettant en jeu votre pronostic vital), le

médecin arrêtera le produit pris dans le cadre de l'essai. Si cela est utile à votre prise en charge médicale, l'aveugle peut être levé afin d'établir un lien éventuel entre le médicament évalué et l'effet indésirable grave.

L'essai peut-il guérir votre maladie ?

Un essai thérapeutique est une étape dans le processus de recherche portant sur une nouvelle molécule ou un procédé thérapeutique dont on ne connaît pas encore les effets. On ne sait pas si ces produits seront efficaces ou non, si des effets secondaires seront mis en évidence; il s'agit de tester des hypothèses en s'entourant de toutes les précautions nécessaires. En ce sens, un essai ne peut pas être considéré comme un traitement à part entière de la maladie.

Néanmoins, dans le cas d'essais s'appliquant à des maladies rares (dont les maladies neuromusculaires) où il n'existe pas (ou peu) de traitement, il est légitime que la participation à de tels essais représente un espoir de voir son état de santé s'améliorer. Il faut cependant garder à l'esprit que l'effet du produit testé est inconnu, et que l'on peut être inclus au hasard dans le groupe "molécule active" ou le groupe "placebo".

L'essai peut-il être dangereux et/ou aggraver votre maladie ?

Un essai thérapeutique est très encadré. Son élaboration est fondée sur des arguments scientifiques solides et prend en compte ce que l'on appelle la balance bénéfices/risques. Si celle-ci doit pencher du côté d'un risque plus important, alors l'essai ne sera pas autorisé. Si des effets secondaires sont déjà connus ou prévisibles pour le produit étudié dans l'essai, ils sont pris en compte dans cette balance et ces informations figurent dans le document de consentement éclairé. Toutes les précautions sont donc prises pour que les personnes engagées dans un essai soient protégées, en l'état des connaissances du moment.

APRÈS L'ESSAI

Lorsque l'essai est terminé, l'analyse des résultats peut commencer; d'autres questions peuvent alors se poser quant à ces résultats et au suivi ultérieur.

Que se passe-t-il une fois que l'essai est terminé ? Quel sera votre suivi ?

Vous reprendrez votre suivi médical habituel. Des consultations de surveillance peuvent être prévues. Il est possible qu'après un essai dans lequel vous

LE CADRE LÉGAL

Les recherches biomédicales sont encadrées en France par plusieurs textes et principalement par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui modifie la loi Huriet-Seruset de 1988. Ce texte est la transposition en droit français de la directive Européenne relative aux essais cliniques du 4 avril 2001, dont l'objectif est d'harmoniser les pratiques dans les états membres de l'Union européenne. D'autre part, la loi de bioéthique du 6 août 2004 encadre les aspects bioéthiques (collections d'éléments du corps humain, recherches sur les cellules embryonnaires,...).

Peut-on décider seul(e) de quitter l'essai ?

Oui, chacun est libre de quitter un essai auquel il participe. Cette décision doit cependant être bien pesée. Parler avec le médecin investigateur des questions qui vous préoccupent peut vous permettre d'y voir plus clair : l'essai est-il trop long, trop contraignant ? Ressentez-vous des inquiétudes ? Vous sentez-vous moins bien qu'avant ?...

Qui prend en charge les frais liés à l'essai (déplacements, examens médicaux...) ?

Tous les frais liés à un essai thérapeutique auquel vous participez sont pris en charge par le promoteur. Mais avant de commencer l'essai, ces renseignements doivent vous être clairement donnés par le médecin investigateur.

Peut-on participer à deux essais en même temps ?

Non, ceci est interdit par la loi, car il pourrait être dangereux d'associer deux produits en évaluation. De plus, il serait très difficile d'analyser les résultats en fonction des paramètres liés à chaque essai.

êtes investi(e), et pendant lequel vous avez été suivi(e) très régulièrement par une équipe médicale, vous vous sentiez livré(e) à vous-même.

Ce sentiment est normal. Lors de la préparation de l'essai, le médecin investigateur pourra évoquer avec vous "l'après-essai" : Pourrez-vous savoir quelle molécule vous preniez ? Quand les résultats de l'étude seront-ils connus ? Le médecin investigateur continuera-t-il à vous recevoir en consultation ? Bénéficierez-vous d'un suivi particulier ?

A la fin de l'essai pourrez-vous savoir quelle molécule vous prenrez ?

La loi du 9 août 2004 précise que toute personne ayant participé à un essai peut savoir quelle molécule lui a été attribuée.

Cependant cette information ne peut vous être communiquée qu'une fois l'essai terminé pour toutes les personnes qui y ont été incluses ; le promoteur peut alors "lever l'aveugle" et commencer l'analyse des résultats. Mais souvent cela est connu après un délai assez long (plusieurs mois).

Combien de temps après la fin d'un essai peut-on en connaître les résultats ?

La loi du 9 août 2004 prévoit que toute personne ayant participé à un essai est en droit de connaître les résultats de cet essai. L'analyse des résultats d'un essai prend souvent plusieurs mois et ce traitement des données ne peut commencer que lorsque la dernière personne incluse dans l'essai a terminé son traitement.

Peut-on bénéficier du traitement testé pendant l'essai, dès la fin de celui-ci ?

Très exceptionnellement, le protocole d'un essai thérapeutique peut prévoir que la molécule testée dans cet essai pourra être prescrite immédiatement à l'issue de l'essai, que les personnes aient reçu le traitement en évaluation ou le placebo et ce, avant la publication des résultats et avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à titre compassionnel. Cette prescription doit avoir été prévue dans le protocole.

Combien de temps faut-il attendre entre deux essais ?

Ce délai appelé période d'exclusion (ou fenêtre thérapeutique) varie selon les essais et est fixé par le protocole. Il est en partie lié au temps nécessaire à l'organisme pour éliminer la molécule reçue pendant l'essai.



Association Française contre les Myopathies

Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59
91002 Evry cedex
Téléphone : 01 69 47 28 28
Télécopie : 01 60 77 12 16
www.afm-france.org

Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-63, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13

POUR EN SAVOIR PLUS...

<http://www.afm-france.org>

<http://www.orpha.net/> : site d'information sur les maladies rares

<http://www.eurordis.org/> : plateforme européenne maladies rares

<http://www.leem.org> : les entreprises du médicament

<http://afssaps.sante.fr/> : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

"Transformer l'espoir en médicament", VLM N° 118, p.19-26, Sept-Oct 2005