



LES TRANSVERSALES SANTÉ
de Paris Technopole
en association avec Medicen Paris Region

SYNTHESE

→ Recherche (pré) clinique : réussir son parcours

Mardi 19 juin 2007
18h30 - 20h30

Les sponsors de cette édition



Intervenants : Jean-Jacques LEGRAND, Emmanuelle VOISIN et Rosa MOUCHOTTE, Florence GHRENASSIA, Gilles AVENARD, Antoine PERIER

Semé d'embûches, le parcours qui mène de la recherche préclinique à la recherche clinique s'est encore compliqué ces dernières années avec l'avènement des produits biotechnologiques. Cette deuxième Transversale Santé 2007, qui a réuni des acteurs académiques, des sociétés de recherche sous contrat (CRO) et un industriel, a essayé d'explicitier les évolutions et les adaptations en cours.

→ L'évaluation préclinique des médicaments

Jean-Jacques LEGRAND,

Directeur de la toxicologie, CIT Safety and Health Research Laboratories, Evreux

CIT est un CRO (Contract Research Organization) préclinique, c'est-à-dire une société spécialisée dans l'évaluation préclinique de la sécurité des produits thérapeutiques pour le compte des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie. Les premières questions que nous posons aux clients qui viennent nous voir pour savoir quelle étude préclinique mettre en place sont les suivantes : quel est votre programme clinique ? quelle application thérapeutique envisagez-vous, quelle est votre stratégie d'entreprise ? C'est en effet à partir de ces critères que nous définissons le programme préclinique.

Le programme préclinique n'est pas destiné à évaluer la toxicité chez l'animal mais à garantir la sécurité des volontaires sains et des patients qui bénéficieront du traitement par le médicament. Il est cadré par des lignes directrices (guidelines en anglais), qui indiquent ce que les autorités réglementaires attendent. Mais il doit surtout tenir compte de données scientifiques relatives par exemple à la nature chimique ou biologique, à la pharmacologie et au métabolisme du produit testé, qui seront garantes de la pertinence des effets observés chez l'animal pour l'évaluation de la sécurité de l'homme.

Ces lignes directrices, de plus en plus nombreuses, proviennent de l'ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, www.ich.org), de l'Agence européenne du médicament (EMA), de l'agence américaine (FDA), de l'OMS, des autorités nationales (Afssaps en France). Elles concernent aussi bien des points techniques (immunotoxicité par exemple), des spécificités relatives aux classes de produits, l'hébergement des animaux, les bonnes pratiques de laboratoire, le contenu ou la forme des rapports, l'interprétation des données obtenues pour l'évaluation du risque, notamment pour les produits dits à haut risque. Notre rôle en tant que toxicologues est autant de les suivre que de les anticiper. Et nous participons aux commissions d'experts pour contribuer à leur élaboration.

Cinq classes d'études précliniques

La ligne directrice définissant la nature des études à réaliser en fonction du stade de développement du médicament est ICH M3. Elle est applicable en Europe, aux Etats-Unis, et au Japon, mais avec quelques différences d'exigence selon les régions. Elle est complétée par des lignes directrices sur l'immunotoxicité (ICH S8) et les produits de biotechnologies (ICH S6).

Les études précliniques nécessaires avant le lancement d'un essai clinique de phase I se classent typiquement en cinq catégories :

- 1) Toxicité par administration unique (par deux voies d'administration, dont la voie envisagée en clinique) : aujourd'hui, on cherche plus à définir la nature et l'évolution des effets toxiques qui pourraient apparaître en cas de surdosage chez l'homme, que de déterminer la dose mortelle ;
- 2) Toxicité par administration répétée sur 14 ou 28 jours. Ces études sont conduites, par la voie envisagée en clinique, sur deux espèces animales (classiquement un rongeur et un non-rongeur) pour les petites molécules chimiques, ou sur une espèce « relevante » pour l'homme dans le cas des produits de biotechnologie. Ces études permettent de déterminer les effets toxiques et les organes cibles, et de définir des biomarqueurs de toxicité utilisables pour le suivi en clinique. Elles doivent permettre de caractériser les relations entre les doses administrées, les expositions

Les sponsors de cette édition



systémiques au produit et ses éventuels métabolites, et d'identifier une dose sans effet toxique (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level). Celle-ci est un des éléments qui entrent en compte dans l'extrapolation de la première dose qui va être administrée aux volontaires sains lors des essais cliniques de phase I. Des indications sur les effets potentiels du produit sur la fertilité masculine doivent également être recueillies au cours de ces études.

3) Pharmacologie de sécurité : études in vivo en dose unique et in vitro pour évaluer les effets sur le système nerveux, le système respiratoire, le cœur.

4) Toxicologie génétique : un test d'Ames et un test d'aberrations chromosomiques doivent être réalisés avant le début des essais cliniques de phase I. Ces études doivent être réalisées très tôt car, sauf indications particulières, il est absurde de faire des tests pharmacologiques coûteux si le produit est génotoxique.

5) Pharmacocinétique et toxicocinétique (PK/TK) : ces études donnent des indications préliminaires sur le devenir de la molécule dans l'organisme au cours du temps, qui doivent être prises en compte pour l'évaluation de la première dose à administrer aux volontaires sains en phase I.

Réfléchir à ce qu'on veut faire

Ces lignes directrices ne dispensent pas d'une réflexion scientifique pour extrapoler les résultats à l'homme. Par exemple, pour les protéines recombinantes, une réflexion et des études sur l'activité pharmacologique, l'immunogénicité, le statut immunologique du patient, sont nécessaires tandis que la thérapie génique et les vaccins ADN demandent des études de biodistribution, d'intégration dans le génome, etc.

Avant de débiter un programme d'études réglementaires pour un nouveau candidat, il est utile de rechercher les effets toxiques potentiellement rédhibitoires. Les tests précoces de recherche de la toxicité génétique, de la cardiotoxicité, voire d'interactions avec les cytochromes P450 font maintenant partie de la batterie classique de choix du « lead ». La toxicogénomique est un nouvel outil extraordinaire qui permet, avec une seule administration, de rechercher des effets toxiques potentiels sur les organes comme le foie, le rein, le cœur, en examinant l'expression des gènes entre animal traité et animal contrôle et en comparant ces profils d'expression à des bases de « signatures toxiques ». Cet outil complète utilement la batterie de tests de screening.

Qu'est-ce qu'un dossier préclinique idéal ?

Un bon dossier préclinique permet l'évaluation du risque pour les volontaires sains et les patients, est recevable par les autorités et les partenaires industriels, et est réalisé dans un temps et avec un budget maîtrisés.

Les pièges à éviter pour y parvenir : bien choisir l'espèce pertinente, les doses testées, éviter les écueils rédhibitoires que sont une cardiotoxicité et une génotoxicité mises en évidence tardivement. Enfin la quantité de produit nécessaire doit être soigneusement évaluée pour ne pas bloquer les études de toxicité, sachant que moins le produit est toxique, plus les doses à tester sont fortes et plus les quantités de produit à utiliser sont importantes.

La qualité du dossier préclinique dépend en grande partie de la communication entre le sponsor et le centre qui réalise ces études. Elle est facilitée par un coordinateur de projet interne au CRO. Les CRO peuvent aussi assurer une assistance réglementaire pour la préparation du programme, sa défense auprès des agences, et la préparation des dossiers réglementaires.

➔ Les aspects réglementaires de la transition préclinique-clinique

Les sponsors de cette édition



Emmanuelle VOISIN et Rosa MOUCHOTTE,
Voisin Consulting, Boulogne

L'étape critique de transition entre la préclinique et la clinique repose sur les lignes directrices ICH M3 déjà évoquées mais aussi ICH S6 pour les produits biotechnologiques et les peptides synthétiques. Notons que l'emploi du terme « livres de cuisine » pour les lignes directrices est sans doute abusif, car elles sont rédigées par des groupes internationaux de scientifiques de haut niveau, pour lesquels la tâche est fort complexe.

Les lignes directrices ICH

D'après les lignes directrices ICH M3 et S6 citées précédemment, le passage en phase clinique exige de déterminer la dose initiale de sécurité (Initial safe dose), le schéma de progression des doses administrées, les organes cibles du produit, la réversibilité de la toxicité, et les paramètres de sécurité permettant de maximiser le monitoring lors de la phase I. Dans le cas des produits biotechnologiques et de peptides synthétiques, et à la différence des produits pharmaceutiques chimiques, on se focalise sur la pharmacocinétique au cas par cas ; les études de toxicité peuvent être réalisées sur une seule espèce au lieu de deux ; la réalisation d'études d'immunotoxicité est obligatoire ; en revanche, il n'est pas nécessaire d'effectuer des études de génotoxicité.

Les enseignements du cas TeGenero

Une nouvelle ligne directrice est en cours d'élaboration par l'EMA afin d'établir de nouveaux prérequis pour passer en phase I, notamment pour les produits dits « à haut risque ». Elle fait suite à l'affaire TeGenero. Cette société de biotechnologie allemande avait mené un anticorps monoclonal, le « superagoniste anti-CD28 » TGN 1412, en phase I. En mars 2006, six volontaires sains de cet essai mené à l'hôpital Northwick Park à Londres ont été admis en réanimation par suite du déclenchement d'une « tempête de cytokines ». Or, cet essai avait été autorisé par les autorités d'évaluation des médicaments au Royaume-Uni et en Allemagne.

A la suite à cet événement, un groupe d'experts a été désigné pour revoir l'ensemble du dossier. Ils ont mis en évidence que divers indices auraient pu permettre de prévoir ces effets indésirables. Au vu de cette constatation, l'EMA a décidé de publier une nouvelle ligne directrice afin d'éviter que cette erreur ne se reproduise et de maximiser la sécurité des volontaires et des patients qui participent aux premiers essais chez l'homme pour des produits à haut risque comme TGN 1412. Cette nouvelle ligne directrice donne de l'importance à la bonne compréhension scientifique du produit, au calcul de la dose initiale et au besoin de dialoguer avec les agences via des demandes d'avis scientifiques avant d'expérimenter un produit pharmaceutique pour la première fois chez l'homme.

Les prérequis pour passer en phase I chez l'Homme

La mise au point de cette ligne directrice a donné lieu à beaucoup de discussions sur la définition des produits à haut risque. Lors du « workshop » concernant cette ligne directrice, à Londres le 12 juin 2007, il a été décidé de supprimer le terme « Haut-Risque » afin d'éviter une mauvaise compréhension de cette définition. En contrepartie, une analyse des risques sera sûrement demandée à tous les industriels désireux de débiter une phase I chez l'homme. Cette analyse de risques permettra d'évaluer s'il est pertinent d'appliquer tout ou une partie des précautions énumérées dans cette ligne directrice.

Les sponsors de cette édition



La nouvelle ligne directrice impose aussi de bien caractériser le produit, la pharmacologie primaire et secondaire, la pharmacocinétique avec des modèles pertinents, de démontrer la pertinence des modèles pour l'analyse de la toxicité et de calculer la première dose maximale recommandée chez l'homme en prenant en compte le NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) basé sur des critères toxicologiques, mais aussi le MABEL (Minimal Anticipated Biologic Effect Level) calculé à partir de critères pharmacologiques.

L'indice MABEL exige de bien connaître le mécanisme d'action du produit, d'estimer l'occupation des récepteurs et enfin de collecter les données dose-réponse obtenues in vitro, ex vivo et in vivo.

Dans le cas de TGN 1412, la dose avait été calculée à partir du NOAEL (= 0,1 mg/kg) ; si le MABEL avait été calculé on aurait obtenu 0,001 mg/kg. Puisque la plus basse des doses entre le MABEL et le NOAEL doit être choisie comme première dose d'administration chez l'homme, le MABEL aurait été choisi et aurait peut-être évité les conséquences que l'on connaît.

Un autre paramètre non clinique clé est la pertinence du modèle animal. Dans le cas du produit de TeGenero, le macaque ne semblait finalement pas être une espèce assez pertinente pour évaluer la toxicité du produit. En effet, les réponses immunologiques suite à l'injection du produit TGN 1412 étaient beaucoup plus fortes chez l'homme que chez le macaque. La nouvelle ligne directrice souligne ainsi la nécessité de bien connaître les limites du modèle animal utilisé pour prédire la toxicité chez l'homme.

Cette ligne directrice fournit aussi des recommandations à appliquer dans le cadre de l'essai de phase I chez l'homme c'est-à-dire :

- bien justifier le choix de la population (patients ? volontaires sains ?) ;
- appliquer des mesures de précautions au cours de l'essai en échelonnant dans le temps l'inclusion des patients dans les cohortes ;
- déterminer des règles d'arrêt de l'essai et inclure la revue des données par des comités indépendants en cours d'essai ;
- surveiller les effets indésirables et bien choisir le site hospitalier de l'essai.

Cette ligne directrice devrait être finalisée en juillet 2007 par l'EMA.

La transition préclinique-clinique

Cette transition est vraiment critique (notamment pour les produits innovants). Afin d'appréhender au mieux cette transition, au vu de l'actualité actuelle et d'après notre expérience, il est crucial de se fonder sur la science et de dialoguer sur ce passage et la stratégie du développement du médicament au plus tôt avec les agences d'évaluation des médicaments nationales ou européennes, via des demandes d'avis scientifiques par exemple.

→ AP-HP : les outils pour la recherche clinique et les partenariats industriels

Florence GHRENASSIA,

responsable de la Mission de valorisation de la recherche et des brevets (MVR&B), AP-HP

L'Assistance publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) est le plus gros promoteur d'essais cliniques institutionnels en Europe. Mais elle est également partenaire d'essais à promotion industrielle, notamment grâce au réseau des Centres d'investigation clinique (CIC) mis en place avec l'Inserm. Ces deux types d'activités sont facilitées par la présence de quelque cent unités Inserm et trente unités CNRS sur les sites des trente-huit hôpitaux de l'AP-HP.

La promotion institutionnelle diffère de la promotion industrielle en ce qu'elle concerne souvent l'étude d'une hypothèse physiopathologique émise par un investigateur (recherche cognitive ou évaluation d'une stratégie thérapeutique) en réponse à des préoccupations de santé publique, alors que la promotion industrielle a vocation à valider une application commerciale. Cependant, les exigences de sécurité des personnes et de qualité font que les travaux institutionnels qui ont passé le filtre de la publication sont généralement utilisables ultérieurement par les industriels (données « FDA compliant ») dans le cadre d'accords de partenariat.

La promotion institutionnelle

Les recherches cliniques institutionnelles n'obtiennent la promotion de l'AP-HP qu'une fois qu'elles ont obtenu des financements. Ceux-ci proviennent la plupart du temps d'appels d'offres nationaux lancés par les ministères et d'appels d'offres de l'AP-HP. Le principal appel d'offres est le PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique) mis en place depuis 1992 par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) du ministère de la santé. Le PHRC est doté d'un budget de 20 M€, réparti dans deux appels d'offre : un appel national, et un appel régional qui concerne toutes les thématiques et disciplines à l'exclusion des axes prioritaires du PHRC national. En France, l'AP-HP consomme environ 50 % du budget du PHRC.

En outre, les CIRC (Contrats d'initiation à la recherche clinique) sont destinés à faciliter l'émergence d'équipes de recherche clinique au sein de l'AP-HP. Des appels très spécifiques répondent à la demande d'équipes de recherche ou de PME : les programmes STIC (Soutien aux techniques innovantes et coûteuses) pour financer des innovations validées par une étape préalable de recherche clinique ; « Booster Innovation » et le « Fonds d'amorçage de biothérapie », dont les tickets tournent autour de 50 à 100 k€, aident les chercheurs désireux de valider des preuves de concept qui présentent un fort potentiel de transfert industriel via la création d'une entreprise ou d'un partenariat industriel.

Ajoutons que depuis début 2006, l'AP-HP a mis en place des contrats cadres de financement avec les groupes coopérateurs tels que le Gercor (Groupe copérateur multidisciplinaire en oncologie) et le Gela (Groupe d'études des lymphomes de l'adulte) afin de mutualiser les efforts de recherche clinique.

Le déroulement des essais

Comment se déroule aujourd'hui un essai clinique institutionnel ? La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, entrée en vigueur à compter du 27 août 2006, a entraîné un certain nombre de modifications : notamment, la suppression de la distinction entre les recherches avec ou sans bénéficiaire individuel

Les sponsors de cette édition



direct (la loi s'applique donc à toutes les recherches biomédicales) ; et le passage d'un régime de déclaration à un régime d'autorisation administrative : une recherche clinique ne peut donc débuter qu'après obtention de l'autorisation de recherche biomédicale accordée par l'Afssaps (le dossier devant être soumis en parallèle à l'EMA) et de l'avis favorable rendu par le Comité de protection des personnes (CPP). Un numéro d'enregistrement EudraCT (base de données européenne des essais cliniques) identifie la recherche tout au long de son déroulement. Par ailleurs, la Délégation interrégionale à la recherche clinique (DIRC) d'Ile-de-France a établi une classification des projets cliniques en fonction de quatre niveaux de risque pour les personnes, les essais de phases I et II évaluant les candidats médicaments et les stratégies de thérapie cellulaire ou génique étant considérés comme de « risque prévisible très élevé » (risque 4).

De plus, la loi de santé publique indique que l'évaluation de la recherche est réalisée à partir du concept de balance bénéfique/risque. Des règles d'arrêt des projets doivent être définies. S'ajoutent à cela les exigences des lois de bioéthique sur les procédures de recueil des consentements et l'autorisation d'utiliser les échantillons biologiques ultérieurement dans le cadre d'autres recherches.

Compte tenu de la complexité du montage des essais et dans le cadre de l'amélioration de l'assurance qualité prévue par la loi de 2004, l'AP-HP a considérablement renforcé les équipes dédiées au soutien à la recherche clinique. Une quarantaine de personnes gèrent directement les essais cliniques réalisés dans des services de l'AP-HP. L'investigateur est ainsi assisté tout au long du parcours clinique.

La promotion industrielle

Un « guichet unique » a été instauré en octobre 2004 par un accord de partenariat établi entre l'AP-HP, les Entreprises du médicament (Leem) et la Fédération hospitalière de France, avec l'établissement d'une seule convention et d'une grille des surcoûts hospitaliers engagés pour ce type d'essais (http://www.drcc.aphp.fr/industriel/accueil_industrie.php). Le promoteur industriel a ainsi la garantie de s'engager en fonction de prestations fiables (taux d'inclusion, qualité des données, etc). Cette offre, qui peut évoluer, semble commencer à répondre aux attentes des industriels. En effet, plus d'un millier d'essais cliniques sont promus chaque année en France par l'industrie pharmaceutique et pour 63 % d'entre eux, au moins un centre participant à l'essai implique une équipe médicale de l'AP-HP. Les centres hospitaliers de l'AP-HP représentaient en 2006 plus de 50 % des sites d'essais à promotion industrielle, avec 296 protocoles en cours, majoritairement de phase III.

Les sponsors de cette édition



→ Le développement du médicament dans une « Specialty Pharma »

Gilles AVENARD,

co-fondateur et Directeur général de BioAlliance Pharma SA

L'expérience de BioAlliance, qui vient de fêter ses dix ans, permet de tirer quelques enseignements sur la gestion de la recherche préclinique et clinique. BioAlliance, dont le nom provient de l'idée initiale proposée par ses fondateurs de nouer des alliances académiques afin de développer des nouvelles thérapeutiques, est une société de « Specialty Pharma » c'est-à-dire de niches : elle est axée sur le cancer, le VIH, les infections opportunistes et plus spécifiquement sur la résistance aux médicaments. Ses activités vont de la recherche jusqu'à la commercialisation.

Le bilan de la société se révèle encourageant : un produit, le Loramyc®, a obtenu l'AMM en France et en Europe contre la candidose orale (il s'agit d'un comprimé oral contenant du miconazole, applicable une fois par jour sur la gencive supérieure). Ce développement a pris seulement six ans, ce qui n'aurait pas été possible avec une nouvelle entité chimique. Trois produits sont en phase III en 2007. BioAlliance a toujours affirmé sa volonté de ne pas dépendre d'une seule technologie et possède un portefeuille d'une dizaine de projets. Elle est cotée sur le marché NYSE-Euronext pour une valeur de 120 M€.

Quels enseignements pour la préclinique ?

En préclinique, une PME doit bien distinguer les indispensables travaux de pharmacologie spécifique menés sur des modèles *in vitro* et *in vivo* afin de démontrer la preuve de concept, et la préclinique réglementaire. Celle-ci doit être ramenée au strict nécessaire. Car l'objectif, pour un développeur, est d'atteindre le plus vite possible la phase I. Il est aisé de sous-traiter des tests précliniques auprès de sociétés de recherche sous contrat (CRO) ; en revanche il est difficile de trouver des experts indépendants, les experts étant en général occupés auprès les agences réglementaires.

Et en clinique ?

En clinique, une PME doit s'efforcer d'être très « stratégique » : autant pour la préclinique elle a intérêt à sous-traiter pour gagner du temps, autant pour la clinique elle doit éviter de « donner les clés » du projet à une CRO. Cela ne signifie pas qu'il ne faille pas recourir ponctuellement aux consultants ou aux CRO pour des missions bien précises. Mais il est vital pour une PME de définir elle-même son plan de développement et donc d'avoir une compétence clinique en interne.

La PME doit bâtir elle-même une vraie réflexion sur le produit, le type d'étude clinique, l'indication thérapeutique, sa population de patients, définir les « end points » primaires et secondaires (critères d'interprétation), déterminer si elle recherche des preuves de concept, un enregistrement ou un partenariat industriel, etc. Cette réflexion permet d'économiser du temps et de l'argent. Par exemple, lors d'un essai de phase III du Loramyc chez des sujets séropositifs pour le VIH atteints de candidose orale, l'utilisation d'une analyse séquentielle sur le taux de succès comme end point primaire nous a permis de stopper l'essai après l'inclusion de 25 patients puisque le taux d'efficacité se révélait très élevé (94,7 % à 15 jours).

Les sponsors de cette édition



→ Phases cliniques : points critiques et place des CRO

Antoine PERIER,

Président de Cardinal Systems, Paris

Cardinal Systems a été créée en 1996 en vue d'offrir de nouvelles méthodes et de nouveaux outils pour optimiser le développement des nouvelles thérapeutiques. Elle a commencé ses activités en aidant les laboratoires à répondre à des questions des agences réglementaires, et réalise aujourd'hui des plans de développement dans leur totalité. Première CRO à soutenir France Biotech, elle est membre du groupe de travail « synergies public/privé » de l'Association française des CRO (AFCROs) et affiliée au CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium), à la DIA (Drug Information Association) et à l'organisation PSI (Statisticians in the Pharmaceutical Industry). Avec le soutien d'Oseo, Cardinal Systems a développé une solution informatique innovante de monitoring des données cliniques, InfoGate®.

Fond méthodologique des plans de développement

Selon la classification donnée dans la ligne directrice ICH E8, les trois phases cliniques de développement répondent aux objectifs suivants : la phase I est une étude de la tolérance avec ou sans exploration des effets thérapeutiques (I/IIa) et de la pharmacologie ; la phase II explore l'efficacité, mais peut être aussi confirmatoire (une étude IIb bien menée peut être utilisée comme première preuve d'efficacité) ; la phase III est une phase de confirmation de l'effet thérapeutique et de la balance bénéfice-risque.

Les études confirmatoires doivent être menées de manière rigoureuse, avec un encadrement technique et réglementaire strict de manière à garantir aux agences (et donc aux malades) que l'estimation de la balance bénéfice-risque est sans biais. L'agence européenne du médicament (EMA) accepte un seul essai de phase III s'il présente des caractéristiques bien particulières (il doit notamment être pertinent cliniquement, statistiquement très significatif - et robuste -, et ses données doivent être d'excellente qualité). En revanche, il est prudent de prévoir plus d'un essai de phase III en cas de nouveau principe pharmacologique ou dans le cadre d'essais de phase I/II limités ou non convaincants. On voit bien là l'avantage de réaliser les premières études avec les mêmes standards méthodologiques et réglementaires que pour les études confirmatoires. Le point de vue de l'agence américaine, la FDA, est comparable depuis 1997, à la suite du « FDA Modernization act » : un essai bien contrôlé, c'est-à-dire méthodologiquement irréprochable, peut suffire en cas de physiopathologie très bien cernée ou d'une pharmacologie connue d'un médicament candidat.

Ainsi, la conception des plans de développement de nouvelles thérapeutiques demande la réunion de plusieurs expériences, qu'il faut mettre en relation le plus tôt possible : expertise clinique et en physiopathologie, expertise réglementaire et statistique. Le développeur a tout à gagner à prévoir de mener ses études précoces avec les standards des phases III. Il a ainsi un maximum de chances d'organiser une réunion positive avec la FDA ou l'EMA.

Quelques exemples sont ensuite présentés dont un essai pivot conçu et mené par Cardinal Systems, qui a les qualités requises pour soutenir à lui seul une demande d'AMM.

Les sponsors de cette édition



Conduite des études et forme des dossiers

La manière dont les études cliniques doivent être réalisées est régie par des lignes directrices (« guidelines ») nombreuses qui nécessitent une veille réglementaire et des activités d'assurance qualité importantes et, par conséquent, un investissement et des coûts de fonctionnement importants. La conformité, la transparence et la documentation adéquate des actions menées doivent pouvoir être prouvées à n'importe quel moment.

De plus, la normalisation des échanges entre industriels et autorités de santé nécessite la mise en place d'outils informatiques et de méthodes de travail qui demandent aussi des moyens importants. Par exemple : PIM (Product Information Management), eCTD (Electronic Common Technical Document), Eudralink, Eudravigilance, CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium), MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Le respect de ces normes en matière de rendu aux agences nécessite une veille réglementaire et technologique importante, ainsi que des ressources en développement et en formation.

Le rôle des CRO

Dans ce contexte d'une grande complexité sur le fond, la forme et les bonnes pratiques, les sociétés de recherche sous contrat (CRO) ont un rôle important à jouer. Les firmes pharmaceutiques sous-traitent aux CRO depuis un quart de siècle tout ou partie des développements de leur thérapeutique. Les CRO sont depuis longtemps impliquées dans la mise en place des procédures de demain (veille technologique et réglementaire) ; elles participent à des groupes de travail conjointement avec les autorités. Par exemple, concernant la nouvelle ligne directrice en cours d'élaboration sur les thérapeutiques potentiellement à haut risque, l'EMA a invité des représentants de la Fédération européenne des associations de CRO (EUCROF) à prendre part aux discussions, parallèlement aux représentants des firmes pharmaceutiques et biotechnologiques.

Ce savoir-faire peut être d'une grande utilité pour des développeurs qui ne peuvent, en interne, maîtriser tous les aspects du développement clinique d'un produit thérapeutique : une CRO de R&D apporte des conseils précoces, une coordination scientifique et des idées pour les étapes du développement et le type de design au vu des commentaires d'experts et des autorités de santé ; mais elle se substitue rarement au développeur quant au choix de l'indication thérapeutique ou du type de population incluse. Les capacités des CRO R&D sont donc à prendre en compte dans les plans de valorisation industrielle des avancées thérapeutiques.

Pour en savoir plus sur les designs adaptatifs de Cardinal Systems

C.C. Morgan (2003) Sample size re-estimation in group-sequential response-adaptive clinical trials, *Statistics in Medicine* 22: 3843-3857.

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/106570050/ABSTRACT>

C.C. Morgan, D. Stephen Coad (2007) A comparison of adaptive allocation rules for group-sequential binary response, *Statistics in Medicine* 26: 1937-1954.

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/112784837/ABSTRACT>

C.C. Morgan (2003) Estimation following group-sequential response-adaptive clinical trials, *Controlled Clinical Trials* 24: 523-543

[http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456\(03\)00062-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456(03)00062-X).

Les sponsors de cette édition



Prochaine Transversale Santé :

Les Nanovecteurs : Un avenir radieux !

Le 10 juillet à 18h30
A la Bourse de Commerce, Paris 1



Les sponsors de cette édition

