

Essais cliniques et maladies négligées : du pain sur la planche

Piero Olliaro (1,2), Pascal Millet (2)

1. UNICEF/PNUD/Banque Mondiale/Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Programme Spécial de Recherche et de Formation concernant les Maladies Tropicales (TDR), Genève, Suisse

2. Université Victor Segalen Bordeaux 2, Unité 3677, Bases thérapeutiques des inflammations, Bordeaux, France.



UNICEF/UNDP/World Bank/WHO
Special Programme for Research and
Training in Tropical Diseases (TDR)



Contexte

- ❑ Relance de la Recherche et Développement pour les maladies tropicales négligées depuis 2000
- ❑ Les essais cliniques sont un élément essentiel dans le développement et l'évaluation de nouvelles interventions

mais

- ❑ Quelles sont les conditions et normes actuelles pour la conduite d'études cliniques ?
 - ❑ La situation est-elle favorable aux maladies négligées ? Les structures pour les essais cliniques sont-elles adéquates dans les pays concernés ?
-

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

- ❑ Expérimentation visant à estimer l'effet (efficacité, tolérance, efficacité,...), chez des êtres humains, d'une action sur la santé (traitement curatif avec un médicament, procédure chirurgicale, dispositif médical, ou encore prévention par un vaccin, dépistage, etc.).
 - ❑ Réalisée dans des conditions contrôlées et réglementées par une méthodologie rigoureuse assurant la protection des participants et permettant une interprétation scientifique des résultats.
-

Éléments du contrôle des maladies négligées entrant en compte pour des essais cliniques

Éléments du contrôle des maladies négligées - 1

□ *Prévention :*

- pas de vaccins; recherche active pour le paludisme et tuberculose mais développement très lent
- investissements importants en cours pour les futures études de phase III

□ *Dépistage :*

- Outils diagnostiques inadéquats
 - Recherches sur les tests rapides non valorisées
-

Éléments du contrôle des maladies négligées - 2

□ *Traitement* :

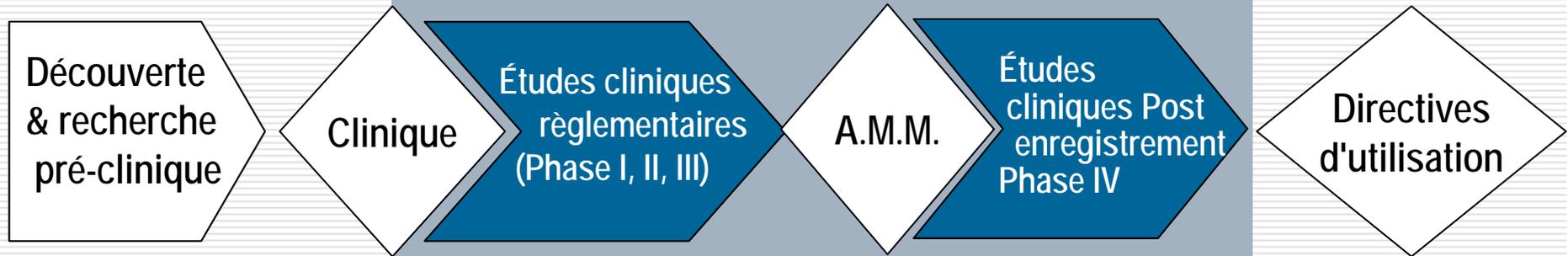
- Complexité des interventions à tester. Différencier:
 - **Maladies aiguës à traitement court**
 - **Maladies aiguës répétées à traitement court**
 - **Maladies chroniques à traitement long terme ou à vie**

□ *Accès aux soins* :

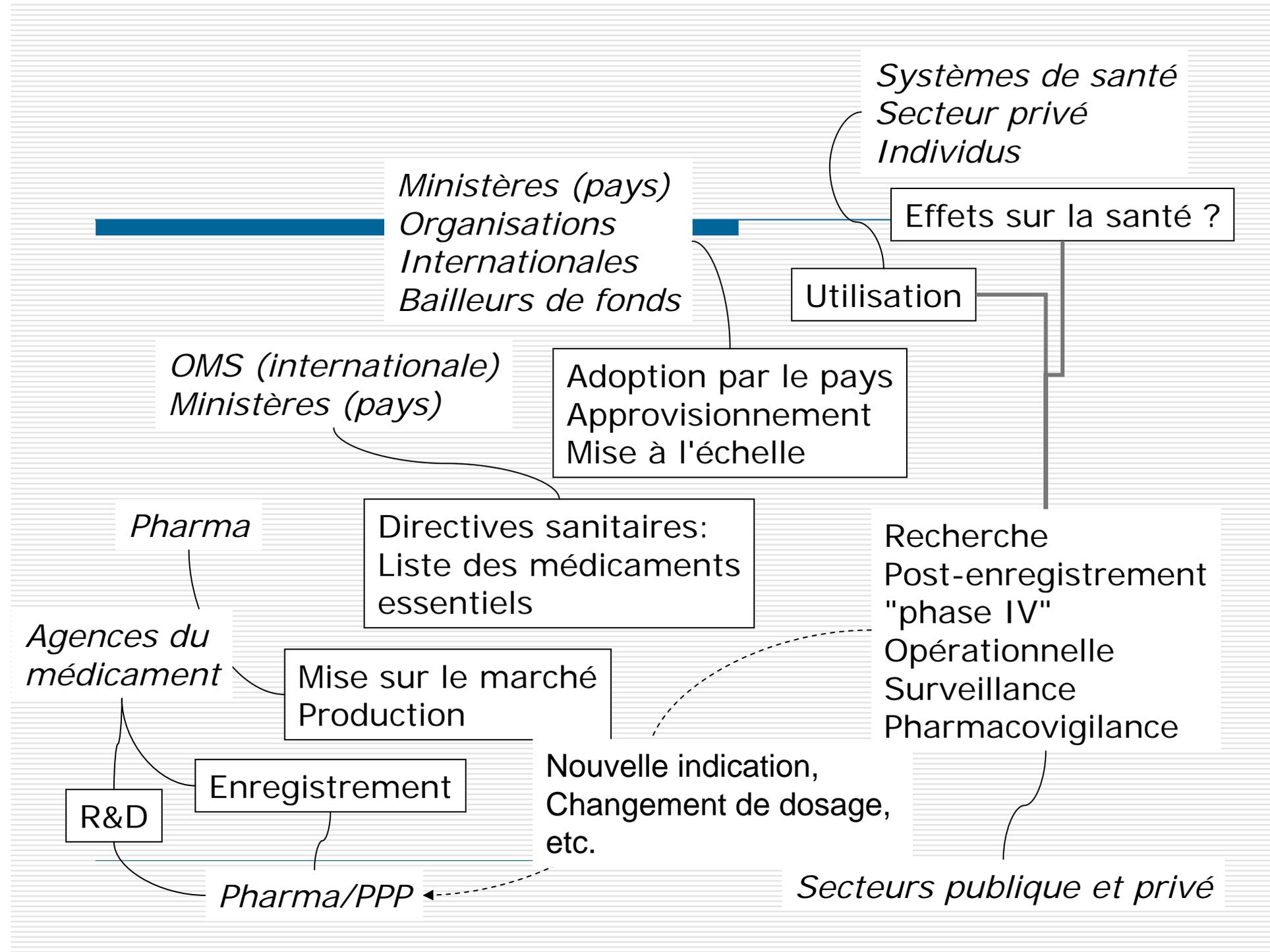
- Complexité de l'évaluation de la mise en place d'actions de santé dans les conditions d'utilisation courantes:
 - **Différent niveaux (central, périphérique) des systèmes de santé**
 - **Milieu rural, communautés**
 - **Secteur privé**
-

Le parcours de l'évaluation et mise à disposition d'une nouvelle thérapie

Obligations BPC et BPLC



Pré-requis obligatoires pour assurer
une recherche clinique utile et durable
dans les pays en développement



**Standardisation des
méthodologies cliniques**

OU

**Equilibre entre
transparence et contraintes**

Les normes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

- Standards ICH (Harmonized Tripartite* Guideline for Good Clinical Practice) : 1996 [*EU, Europe, Japon]
 - Proposition: système visant à empêcher les fraudes et les erreurs lors d'études visant à l'enregistrement d'un produit
- En réalité**
- Normes imposées à toute entité s'engageant dans un développement pharmaceutique ou des essais cliniques.
-

Effets indésirables des BPC sur les études cliniques

- → Investissements très importants en terme de contrôle qualité et réglementation
 - Impact négatif : coûts et surcharges de travail → effets inhibiteurs sur les recherches cliniques menées par des institutions à but non lucratif
 - Ex. EORTC:
 - Chute des nouveaux essais (- 63%)
 - Chute du nombre de patients recrutés, (- 33%)
 - Augmentation des coûts des études (+ 85%)
 - Ralentissement générale des activités (+ 5 mois/étude).
-

Effets indésirables des BPC sur les maladies négligées

- ❑ Les coûts élevés de mise aux normes des centres d'investigation clinique amputent le budget de fonctionnement.
 - ❑ Les maladies négligées font les frais de normes qui se veulent à l'origine garantes des droits des patients.
 - ❑ Une partie importante de la recherche clinique pour ces maladies a lieu après l'enregistrement ("phase IV", pharmacovigilance, ...) – non couvert par les producteurs
-

La transparence

- Énoncée CONSORT
 - Registre des études cliniques
ISRCTN
-

-
- Énoncée CONSORT (Regroupement des normes relatives aux rapports d'études) : recommandations pour l'amélioration de la qualité des rapports d'études
 - liste de contrôle + ordigramme pour le reportage d'une études randomisée contrôlée (ERC).
 - Enregistrement et publication des essais cliniques [International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)] :
 - Toute étude clinique sera répertoriée dans un registre accessible au public.
 - L'inscription au registre sera une condition sine qua non pour toute publication.
-

Les carences face à l'arrivée des nouvelles thérapies résultant des nouveaux programmes de R&D pour les maladies négligées.

Paradoxes

□ Tuberculose :

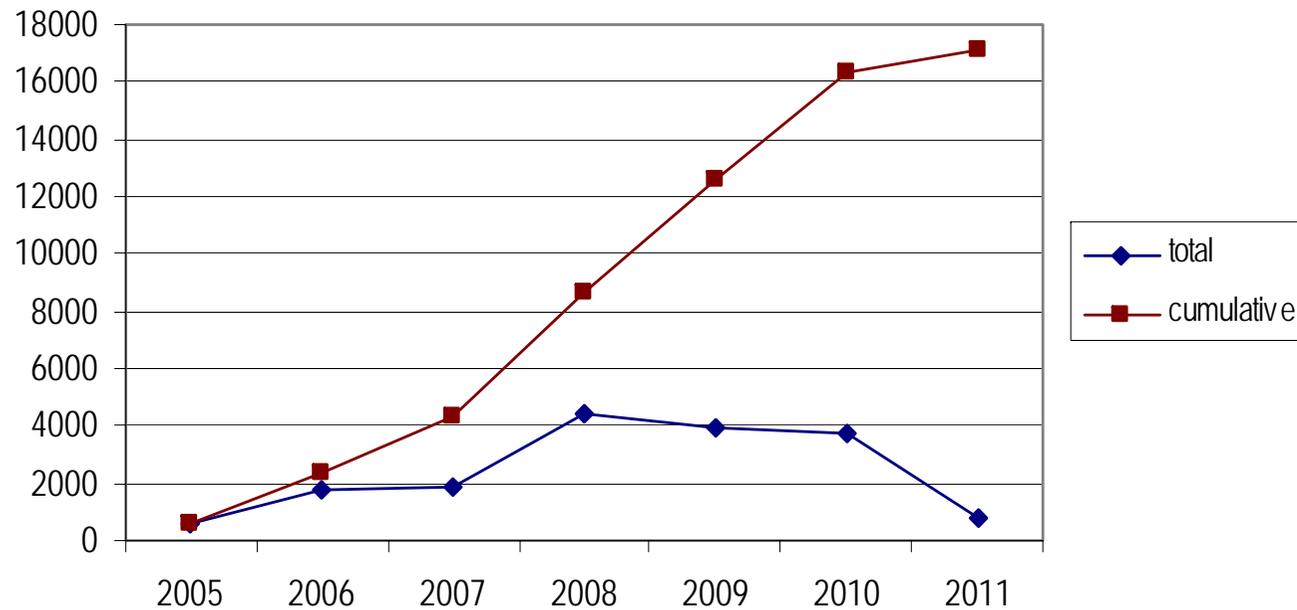
- Plusieurs molécules en développement
- Carences: peu de centres cliniques aux normes + coûts de mise en place élevés → compétition entre agences

□ Paludisme :

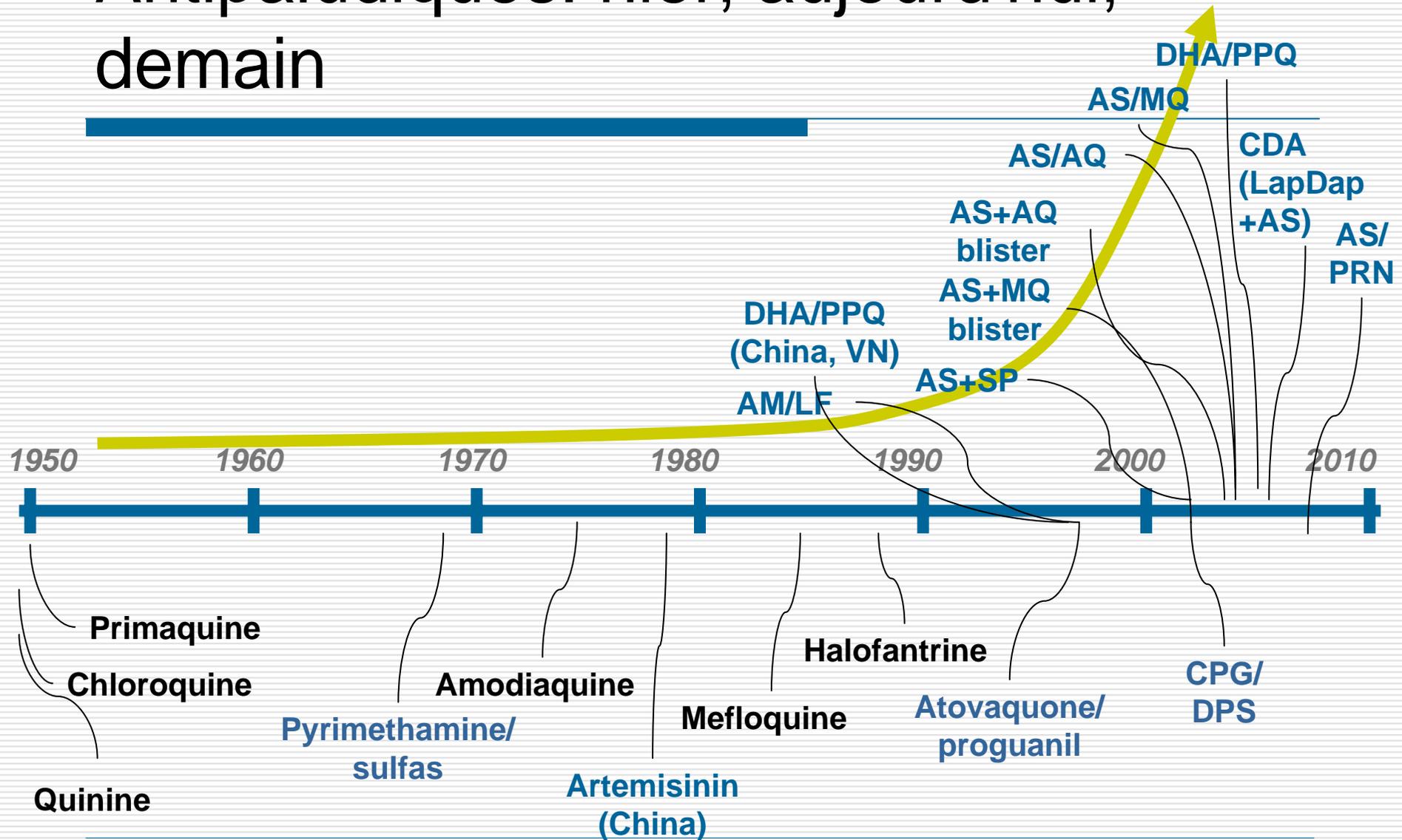
- Plusieurs médicaments (bientôt) sur le marché; mécanismes de soutien à l'achat
 - Carences: données phase III partielles; absence d'information pour rationaliser et optimiser le choix et l'utilisation des traitements
-

Développement des antituberculeux: les besoins en patients

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	total
Moxifloxacin	300	FU	800	800	FU	NDA					1900
Gatifloxacin	300	FU	800	800	FU	NDA					1900
Diarylquinoline TCM207		300	FU	800	800	FU	FU	NDA			1900
Otsuka Compound		300	FU	800	800	FU	FU	NDA			1900
Pyrrole LL3858		300	FU	300	500	800	FU	FU	NDA		1900
Synthase Inhibitor FAS 20013		300	FU	300	500	800	FU	FU	NDA		1900
Nitroimidazole PA-824		300	FU	300	500	800	FU	FU	NDA		1900
Diamine SQ-109		300	FU	300	500	800	FU	FU	NDA		1900
Translocase I Inhibitors			300	FU	300	500	800	FU	FU	NDA	1900
total	600	1800	1900	4400	3900	3700	800				17100



Antipaludiques: hier, aujourd'hui, demain



Conclusion

- ❑ Bases fondamentales des études cliniques sont établies
 - ❑ Remise en question des objectifs des essais cliniques et modalités accessibles aux situations de pauvreté
 - ❑ Participation active des acteurs impliqués dans l'accès aux soins et des patients
 - ❑ Pérennisation des structures locales
 - ❑ Dans le respect de la qualité et de l'éthique
-

Mémento : les bases de la conduite des essais cliniques

- " Être en mesure de rédiger, réaliser, contrôler, évaluer, enregistrer, analyser, et publier des résultats (qu'ils soient favorables ou défavorables) tout en apportant la preuve que ces résultats sont crédibles et fiables, et que les droits des patients sont respectés."
- = "l'esprit" des normes internationales de BPC
- À utiliser en rapport avec la situation (pas 2 poids – 2 mesures !)

MERCI



UNICEF/UNDP/World Bank/WHO
Special Programme for Research and
Training in Tropical Diseases (TDR)

