

Gestion des effets indésirables lors des essais cliniques

bio-iatrogénie

Ph Le Corvoisier

M2 Biothérapies tissulaires cellulaires et géniques

Définition : Effets indésirables

- **Définition officielle** : décret n°95-278 du 13 mars 1995
- **Effets indésirables** (médicaments, biothérapies): « Réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie... ou le traitement d'une maladie »



Les effets indésirables surviennent pour des doses normales
A distinguer du surdosage (doses toxiques)

Classification des effets indésirables

4 catégories d'effets indésirables classées en fonction :

- Du mécanisme de l'effet indésirable
- De son caractère plus moins attendu
- De la durée d'exposition au médicament

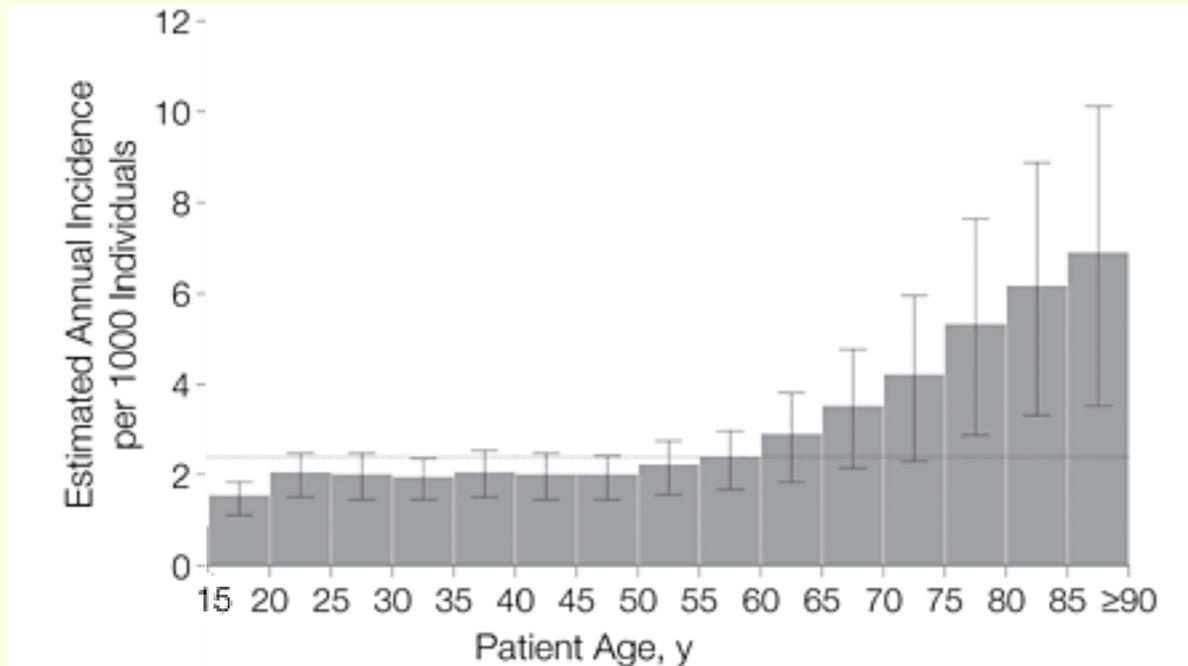
→ { Type A : Augmenté (fièvre et Adénovirus exprimant interféron γ)

Type B : Bizarre (Réaction allergique aux Ac monoclonaux)

Type C : Continu (Dépendance aux benzodiazépines)

Type D : Delayed (Anthracyclines et cardiomyopathies)

L'incidence des effets indésirables médicamenteux est liée à l'âge



- Augmentation continue de la fréquence des effets indésirables après 60 ans
- Liée en partie à l'augmentation des facteurs de risque : pathologies associées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique,

Nouveaux traitements : evaluation de la tolérance

- **Pré-requis animal** : permet de réduire - en partie - le risque d'événements indésirables lors de l'expérimentation chez l'homme :
 - Pharmacodynamie, pharmacocinétique
 - Génotoxicité, cancérogénèse
 - Toxicité par administration unique (deux espèces de mammifères)
 - Toxicité par administration répétée (deux espèces de mammifères dont au moins une non-rongeur des deux sexes)
- **L'objectifs de la recherche clinique est double** :
 - Évaluer l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique.
 - Evaluer la fréquence de ses événements indésirables +++

Objectifs des différentes phases d'essais cliniques

- **Etude de phase I** : Nombre limité de **sujets sains**
 - Objectif : - Recherche de la dose maximale tolérée
 - Recherche des effets indésirables.
- **Etude de phase II** : petit groupe homogène de **patients**
 - Objectif : - Déterminer la tolérance chez les patients
 - Première évaluation de l'efficacité
- **Etude de phase III** : Grandes populations de patients
 - Objectif : comparer l'efficacité thérapeutique et la sécurité de la molécule en développement au traitement de référence
- **Etude de phase IV** : **post AMM**

➡ Possibilité des phases I pour des biothérapies ? : notion de phase I/II

Essai clinique :

Concept d'événements indésirables

- **Essais cliniques** : élargissement du concept
 - Effets délétères du médicaments par nature inconnus
 - Concept d'événements indésirables \neq effets indésirables
 - Pas de notion d'imputabilité
- **Définition d'un événement indésirable (EI) :**
 - « **toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche** »

Ce qui inclus :

- Toute réaction nocive et non désirée **liée ou non au médicament** expérimental : Exemple : réaction allergique à un Anticorps
- Tout événement indésirable **durant la recherche** (chute de la table de scanner,)

Mode de recueil : Principes généraux

- **Recueil ouvert** : systématique de l'ensemble des EI :
→ questionnement non spécifique sur la survenue d'événements (Ex : toux et IEC)
- **Approche fermée** : recherche exhaustive des EI a partir d'une liste prédéfinie → risque de surévaluer certains EI

Présence de complications de l'Infarctus Du Myocarde

	OUI	NON
• Œdème pulmonaire aigu :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Insuffisance cardiaque droite :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Choc cardiogénique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Trouble du rythme ventriculaire soutenu :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• BAV II ou III :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

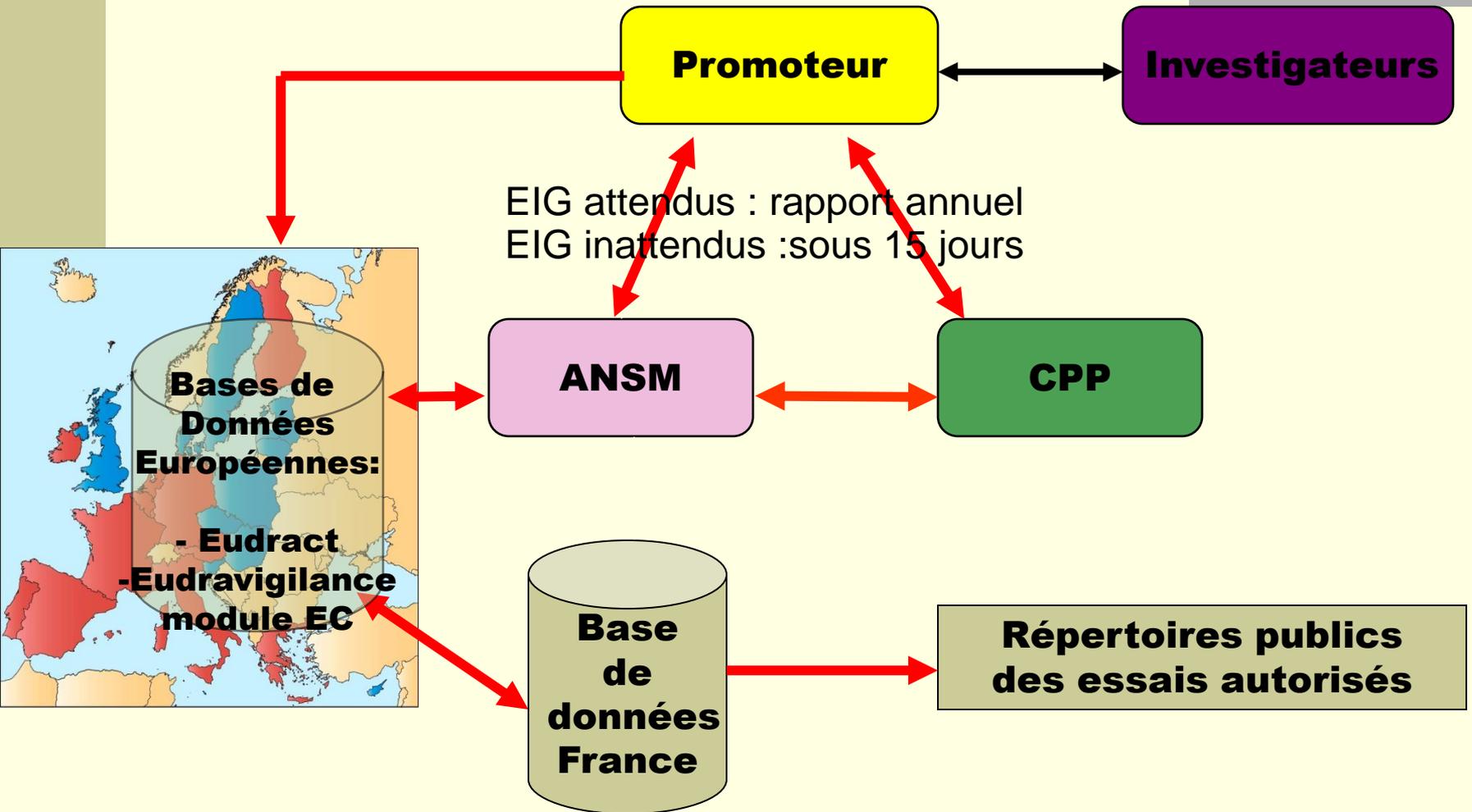
- Recueil systématique de TOUS les événements dans le dossier

Événement indésirable grave (EIG)

Serious adverse Event (SAE)

- **Événement indésirable grave (EIG)** : événement indésirable défini dans le cadre des bonnes pratiques cliniques comme :
 - Un événement dont l'**issue est fatale**
 - Ou susceptible de mettre en jeu le **pronostic vital** immédiat du sujet (imprécis)
 - Ou susceptible de provoquer un **handicap permanent**
 - Ou entraîne l'**hospitalisation** ou la prolongation de l'hospitalisation
 - Ou entraîne des manifestations **congénitales**

Circuit de l'EIG



Obligation de l'investigateur en cas d'événements indésirables graves

- **Arrêté du 24 mai 2006** fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain
- **Conduite à tenir en cas d'événements indésirables graves** :
 - Pas de modification du comportement en fonction de l'imputabilité présumée de l'effet indésirable grave
 - **TOUS** les EIG doivent être déclarés au promoteur
 - **Sans délai** à compter du jour où l'investigateur en a connaissance
 - **Avis** de l'investigateur sur le lien de **causalité** entre l'EIG et le médicament expérimental ou avec les autres traitements éventuels
 - Notification initiale suivie rapidement par un rapport complémentaire

Déclaration par l'investigateur

**FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT
INDESIRABLE GRAVE (EIG) SUSCEPTIBLE D'ETRE DU
A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN
MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE**

ASSISTANCE  HÔPITAUX
PUBLIQUE DE PARIS



1) Nom et adresse du centre : _____

Centre n° : [][] Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : _____

2) Identification du patient :

Nom : [][][] Prénom : [][][]

Patient n° : [][][][][]

Sexe : Masculin Féminin

Date de naissance : [][][][][][][][][]

Age : [][] ans

Poids : [][][] kg

Taille : [][][][] cm

Date d'inclusion : [][][][][][][][][]

Date de randomisation : [][][][][][][][][]

Bras _____ Bras _____

3) Evénement indésirable grave :

Décès

Mise en jeu du pronostic vital

Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :

Du [][][][][][][][][] au [][][][][][][][][] en cours

Incapacité ou invalidité

Anomalie congénitale

Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...): _____

4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :

Intensité : Légère Modérée Sévère

Déclaration par l'investigateur

5) Médicament(s) expérimental(aux) administré(s) avant la survenue de l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/ 24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité* (1,2,3 ou 4)
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		

* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

6) Médicament(s) concomitant(s) à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/ 24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité* (1,2,3 ou 4)
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		
			□□□□□□□□	<input type="checkbox"/>	□□□□□□□□		

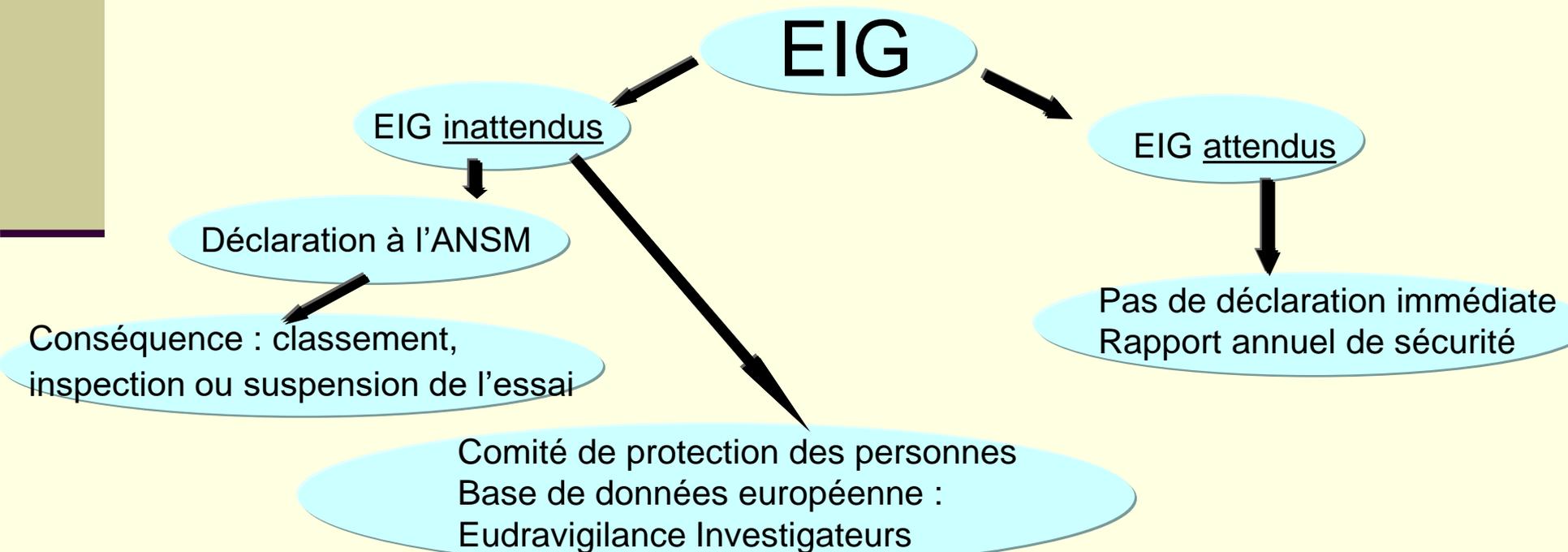
* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

7) Evolution (indiquez si des mesures symptomatiques ont été prises : non oui Si oui, préciser) :

Rôle du promoteur

Rôle du promoteur :

- Avis sur le lien de causalité avec le médicament expérimental
- **Définir le caractère inattendu de l'EIG basé sur :**
 - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) si AMM
 - Brochure investigateur



Rôle du promoteur

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

Numéro d'identification de l'événement : EV | _ | _ | _ | _ |

Date de réception par le promoteur : |_|_| |_|_| |_|_|_|

Date de ce rapport : |_|_|_| |_|_|_|

initial suivi n° |_|_|

Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____ | <input type="checkbox"/> à une maladie intercurrente |
| <input type="checkbox"/> au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : | <input type="checkbox"/> à la progression de la maladie |
| <input type="checkbox"/> aux procédures de la recherche biomédicale | <input type="checkbox"/> autre : |

Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> L'événement indésirable grave est attendu | <input type="checkbox"/> L'événement indésirable grave est inattendu |
|--|--|

Commentaires du promoteur : _____

Nom et qualité du représentant du promoteur :

Signature :

Rapport annuel de sécurité

- **Promoteur** : établi 1 fois/ an un rapport de sécurité relatif à l'essai clinique concerné → **ANSM et CPP**
- **Objectif** :
 - Décrire toute information nouvelle de sécurité pertinente pour le ou les essais cliniques concernés pour une molécule
 - Evaluer la sécurité des personnes inclus dans ces essais.
- **Structure** : **3 parties**
 - Partie 1 : rapport sur la sécurité des participants
 - Partie 2 : listing de tous les EIG (effets graves attendus/ inattendus)
 - Partie 3 : tableaux récapitulatifs globaux

Analyse intermédiaire

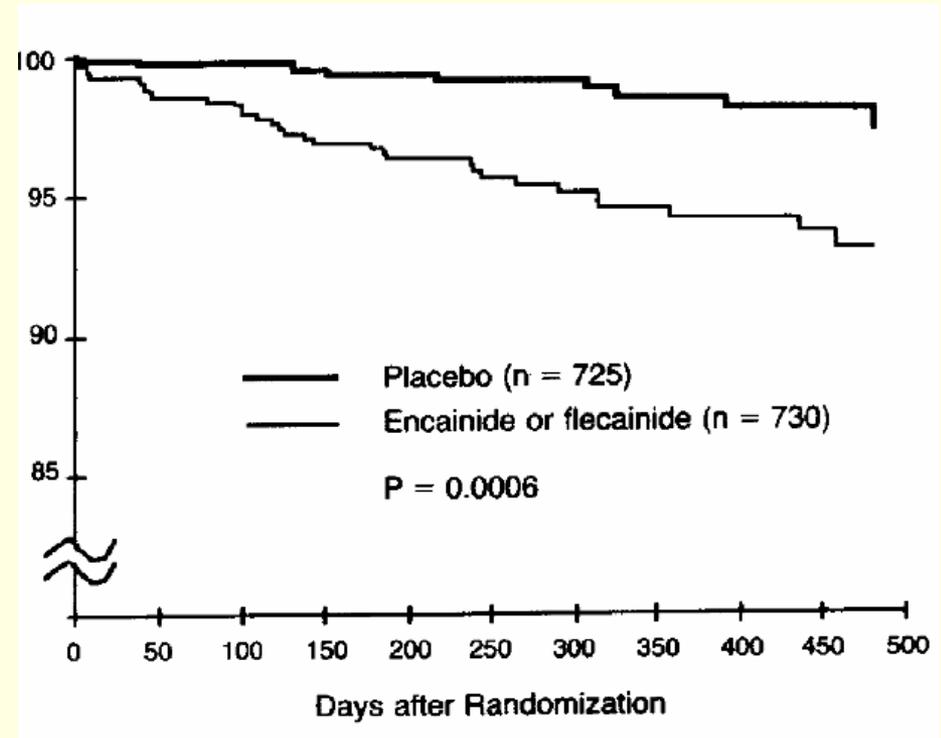
- **Analyse intermédiaire** = analyse des résultats alors que seul une partie des patients ont été inclus dans l'essai
(Ex: thérapie cellulaire en cardiologie: analyse après 50 pts inclus)
- Méthodologie : doit avoir été **planifié** dans le protocole ***a priori***
- **Objectif** : éviter une exposition des patients à des risques inacceptables et/ou inutiles
 - En cas d'un rapport bénéfice/risque défavorable
 - En cas de supériorité démontré plus rapidement que prévue
- **Inconvénients** : Réaliser une analyse intermédiaire nécessite d'augmenter les effectifs pour des considérations méthodologiques et statistiques

Etude CAST : intérêt des analyses intermédiaires

Flécainide

Extrasystoles
ventriculaires

Mort subite



Théorie : effet bénéfique de la flécaïne sur le risque de mort subite les patients cardiaques

Etude CAST : surmortalité des patients traités

Levée d'aveugle en cas d'EIG

➤ Par l'investigateur :

- La levée d'aveugle n'est réalisée qu'à titre exceptionnel
- Uniquement si la connaissance de l'information modifie la prise en charge du patient
(ex: trouble du rythme après injection de cellules dans le cœur- pas d'antidote ➡ intérêt de lever l'aveugle?)

➤ Par le promoteur :

- Il est recommandé que l'insu soit levé par le promoteur préalablement à la déclaration de EIG inattendu mais uniquement pour le sujet concerné
- Maintenir l'insu pour les personnes responsables de l'analyse des données ou de l'interprétation des résultats finaux de l'essai
- Exceptionnellement, possibilité d'aménagement

Imputabilité des événements indésirables

- Plusieurs **algorithmes** permettent d'évaluer de façon reproductible la relation de causalité entre EI et le traitement de l'essai :
 - Repose sur des **critères chronologiques** :
 - Par Délai d'apparition de l'événement
 - Evolution à l'arrêt du médicament
 - Effet de la ré-administration du traitement (risque? éthique?)
 - **Critères sémiologiques**
 - Sémiologie évocatrice d'un effet lié au traitement ou non
 - Présence d'une autre explication à la symptomatologie
 - Examens complémentaires évocateurs
 - Combinaison **score** chronologique et sémiologique en un note globale d'imputation intrinsèque
 - Différentes classes : « paraissant exclu » à « très vraisemblable »

Quelle est la représentativité des essais cliniques sur l'efficacité et la tolérance des médicaments ?

- **Les résultats des essais cliniques sont-ils représentatifs de la pratique clinique courante ? :**
 - Les patients inclus dans les essais très sélectionnés, plus jeunes que les patients réels
 - Le contexte de soins similaires à celui de la pratique courante?
 - Ex: essais cliniques réalisés dans les pays en voie de développement?
 - Il est nécessaire d'étudier des sous-groupes de patients :
 - Intérêt de la thérapie cellulaire dans l'insuffisance cardiaque : +
 - Aucune étude chez les patients âgés
- ➔ L'Extrapolation des résultats est parfois discutable

Spécificité des patients inclus : comparaison des caractéristiques des patients inclus et non inclus

	Trial-eligible (pooled)	Trial-ineligible (pooled)	<i>P</i> -value
<i>n</i>	1346 ^a	6595	
➔ Age [median (25th–75th)]	67 (57–74)	74 (64–82)	<0.001
➔ Gender (women) (%)	342 (25)	3207 (49)	<0.001
Co-morbidity (%)			
Hypertension	636 (47)	3534 (54)	<0.001
Diabetes mellitus	355 (26)	1723 (26)	<0.001
➔ Ischaemic heart disease	841 (63)	4246 (64)	<0.001
➔ Renal insufficiency ^{a,c}	82 (6)	974 (15)	<0.001
➔ Pulmonary disease	245 (18)	1701 (26)	<0.001
Prior/current stroke	83 (6)	541 (8)	<0.001
Chronic atrial fibrillation	284 (21)	1520 (23)	0.04
Cancer ^a	0 (0)	1058 (16)	—



Exemple

Objectif de l'essai

➤ **Essai de phase 1 :**

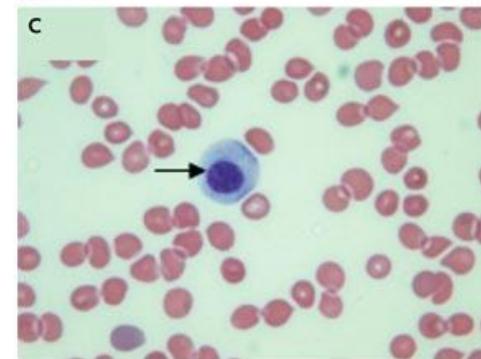
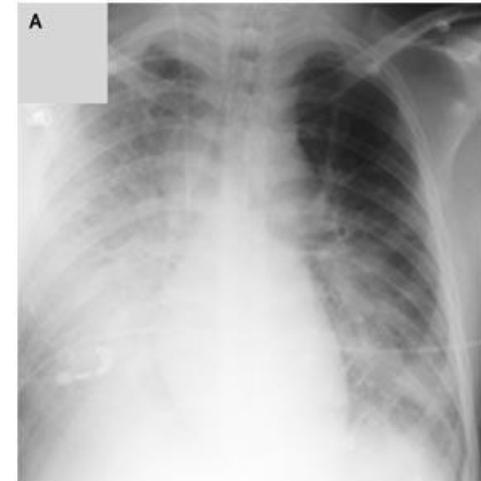
- Un nouvel anticorps monoclonal anti-CD28 de type superagoniste
- Dont l'effet biologique est de stimuler directement les lymphocytes T

➤ **Originalité de la molécule** par rapport aux autres anticorps monoclonaux en développement :

- Stimulation directe de la réponse immunitaire in vivo
- Nouvelle famille d'anticorps.

Anticorps monoclonaux : un exemple d'EIG (1/2)

- **6 volontaires sains enrôlés dans l'essai** : Multiples intervenants
- **Dans les 90 min suivant l'administration unique:**
 - Réponse inflammatoire systémique avec élévation des cytokines proinflammatoires
 - Maux de têtes, myalgies, nausées, diarrhée, érythème
 - Vasodilatation et hypotension
- **12 à 16 heures après l'injection**
 - Etat critique
 - Infiltrat pulmonaire
 - Insuffisance rénale
 - CIVD



Anticorps monoclonaux : un exemple d'EIG (2/2)

- Tous les patients ont été transférés dans le même service des soins intensifs d'un hôpital public indépendant du promoteur :
 - Dialyse
 - Corticoïdes a forte doses
 - Anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2
- Apparition d'un **choc cardiovasculaire et d'une détresse respiratoire** chez 2/6 → ventilation assistée.
- **Ischémie périphérique** chez 1/6 → amputation des extrémités
- Réanimation intensive pendant 8 à 16 jours selon les patients
- Aucun décès

Recherche d'erreur technique

- **Résultats de l'enquête effectuée par les autorités régulatrices :**
 - Pas d'erreur de fabrication de la molécule
 - Pas de contamination par des endotoxines, pyrogènes ou agents microbiologiques.
 - Pas d'erreur lors de l'administration de la molécule (dose)
 - Pas d'erreur de dilution
 - L'essai clinique a par ailleurs été mené selon des procédures conforme aux textes des réglementations actuelles
- Les événements indésirables ont été la conséquence d'une tempête de cytokines.
- **Étaient-ils inévitable ???** Que peut-on apprendre de cet événement?

Recommandations et débat public

Fiabilité des modèles animaux

- **Quelle est la validité des tests précliniques chez l'animal pour de telles molécules ?**
 - La libération de cytokines observés chez l'homme n'avait pas été constaté lors d'essais pré-cliniques sur les animaux (chimpanzés et lapins).
 - Enquête : pas de signes d'étude non publiée
- **Les progrès de la médecine doivent beaucoup aux modèles animaux et en particulier aux souris transgéniques**
 - Ne pas généraliser de conclusions à partir d'un cas isolé
 - Néanmoins, le récepteur CD28 des cellules T n'a qu'une homologie de 68% entre la souris et l'homme.
 - La bonne tolérance d'une molécule chez l'homme ne sera jamais une garantie absolue de sécurité pour l'homme.

Recommandations et débat public

Changement dans le design des études

Est il possible de modifier le design des protocoles et le circuit des autorisations pour réduire le risque chez les volontaires?

➤ **Minimiser le nombre de patients exposés au risque**

- Les huit volontaires ont été traités simultanément : conforme au reco
- Dans le futur recommander une administration séquentielle
- Pour certains : tenir compte de l'effet d'une dose chez un individu dans l'adaptation du traitement pour les patients suivants (pb méthodologique)

➤ **Intérêt de l'évaluation de ces traitements destinés à des patients au système immunitaire déprimé chez des volontaires sains???**

- Les phase I sont conduites chez des volontaires quand le rapport bénéfice risques est très favorable
- Dans ce cas particulier, le risque n'a pas été correctement établi avant traitement

Recommandations et débat public

Débat éthique sur la recherche clinique

- **Consentement des patients et recrutement des volontaires :**
 - Quel niveau d'information est nécessaire?
 - Quel niveau d'indemnisation proposer pour éviter un biais dans le recrutement des volontaires?
 - Les seules personnes à courir un risque dans un essai doivent elles être les seules à ne pas en tirer bénéfice?
 - Cherche t-on uniquement des personnes altruistes et rares
 - Ou des volontaires professionnels dont le jugement serait orienté en fonction de leur intérêt financier

- **Nécessité d'instance régulatrice plus inquisitrice** avec des expertises scientifiques **indépendantes**
 - Enregistrement obligatoire des essais dans une base de données publique
 - Nécessité de procédure spéciale pour les essais à risque?
 - Immunologie
 - Anticorps monoclonaux : plusieurs autres molécules sous surveillance

Conclusion

- Nécessité de justifier l'intérêt et la sécurité des essais cliniques vis-à-vis de la population, acteur et financeur de la recherche clinique
- Il est impératif que la survenue de ces effets indésirables ne conduise pas à la fin de progrès médicaux.