



REPUBLIQUE TUNISIE
MINISTRE DE LA SANTE



DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

Le cadre réglementaire des Essais Cliniques en Tunisie

Dr Kamel IDDIR
Directeur Général DPM/MSP

15ème journée de la société des sciences
pharmaceutiques de Tunisie
Le 09 Février 2012

Plan

- Introduction
- Historique
- Ethique et Patient
- Développement des médicaments
- Cadre réglementaire
- BPC
- Essais en Tunisie
- Révision des textes
- Conclusion

Introduction

- Les sciences médicales et pharmaceutiques évoluent grâce aux Essais Cliniques des médicaments, aux tests d'appareils nouveaux et aux études sur les interventions novatrices
- Un essai clinique est une étude scientifique réalisée pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une méthode de diagnostic ou d'un médicament

Introduction

- Dans le cas des médicaments, ils permettent de définir la composition finale, la forme galénique, de prouver leur efficacité et les indications préconisées
- Toutes les études de développement constituent l'ensemble des expertises :
 - ✓ Pharmaceutiques;
 - ✓ Analytiques
 - ✓ Toxicologiques
 - ✓ Cliniques

servant à établir le dossier permettant d'en valider l'utilisation auprès d'instances nationales ou internationales

Historique des essais cliniques

- Le concept des Essais Cliniques a été introduit et formalisé par le philosophe et médecin perse (ابن سينا) Avicenne en 1205 après J-C-
encyclopédie de médecine médiévale كتاب القانون في الطب
- James Lind démontra en 1747 que les agrumes peuvent soigner le scorbut; un groupe de marins en consommant des oranges et du citron, s'est rétabli en 6 jours

Historique des essais cliniques

- De nombreuses études ont été menées :
 - Sans consentement des patients
 - Sans évaluation du rapport bénéfice/risque
 - Sans méthodologie
 - Réalisé sur certaines populations vulnérables
- Certains scientifiques ont participé à des expériences d'auto inoculation afin de préciser l'étiologie de certaines maladies
- Les conditions de l'expérimentation ont suscité
 - La réflexion sur l'éthique à respecter
 - Poser le principe du volontariat et du consentement

Historique des essais cliniques : Les lois et les règles qui encadrent les essais cliniques dans le monde

- 1947 - Le Code de Nuremberg : droits des sujets participants – le consentement volontaire
- 1964 - La déclaration d'Helsinki : réévaluation des principes éthiques – création des comités d'éthique
- 1993 – Recommandations de l'OMS pour les B.P.C dans les essais sur les produits pharmaceutiques
- 1996 - La directive ICH sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : Normes de qualité éthique et scientifique internationale pour la conception et la réalisation des essais cliniques

Ethique et patient

- Pas d'expérimentation forcée
- Protection de certaines populations (femme enceintes, enfants, personnes privées de liberté, personne non autonomes, personnes psychiatriques, débiles mentaux, patients inconscients, ...)

Ethique et patient

Exemple :

- 1938 jusqu'au 1972 au USA : une étude est débutée pour effectuer un suivi des conséquences de la Syphilis sur les patients. 400 sujets américains, noirs, pauvres sont inclus et suivis jusqu'en 1972. Aucun n'a reçu le Pénicilline qui existe depuis 1945
- Mars 2006 à Londres 8 patients (18 à 30 ans) rémunérés (3.300 Euro) ont reçu des injections d'un nouveau médicament (TGN 1412) destiné à traiter des maladies cancéreuses et immunitaires. Suite à des réactions graves (douleurs, maux de têtes, transpiration, perte de connaissance et Coma) → 6 ont été hospitalisés en réanimation. Ces réactions n'ont pas été observées chez l'animal et semblent spécifiques à l'homme (anticorps monoclonal issu de biotechnologie).

Ethique et patient

- Juin 2007 : l'Etat du Nigéria pose une plainte contre Pfizer suite à un essai clinique réalisé en 1996 dans la province de Kano.

Un essai ouvert Trovan[®] (Trova floxacine) versus Rocephine[®] (Ceftriaxone) a été mené chez 200 enfants atteints de meningite (100 et 100)

Il y a eu 11 décès (5 dans le groupe Trovan et 6 dans le groupe Rocephine) et des enfants ont gardé des séquelles (surdité, troubles de la parole, de la vision, paralysies)

Développement du médicaments

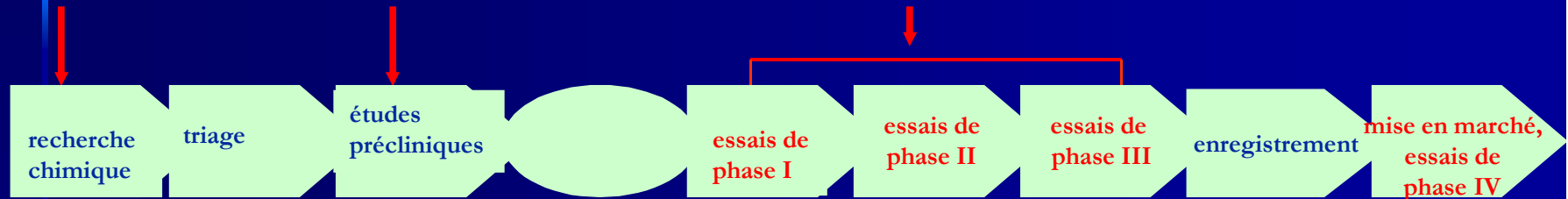
- Temps et moyens :
 - ✓ 300 à 500 Millions d'Euro pour une molécule
 - ✓ 1 molécule sur 5000
 - ✓ 5 à 10 ans de développement
- 3 starters :
 - ✓ Brevet
 - ✓ Marketing
 - ✓ Financement

Le développement d'un médicament

I- Recherche Laboratoire

II- Recherche sur l'Animal

III- Recherche sur l'Homme



- Synthèse Classique
- Modélisation moléculaire (assisté par ordinateur)
- Synthèse

- Etude de la molécule sa structure
- Son effet sur les cellules, sur l'animal
- Etude des organes cibles
- Déterminer la dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer
- Déterminer la dose équivalente chez l'homme

- Chez l'homme
- Volontaires sains
- 3 – 24 volontaires
- Tolérance
- Pharmacocinétique / métabolisme
- Pharmacodynamique (efficacité)

- Chez les patients
- Quelques dizaines de patients
- Efficacité
- Tolérance
- Efficacité comparée à un placebo (si possible)
- Recherche de dose

- Plusieurs centaines de patients
- Efficacité versus produit comparateur
- Tolérance du produit
- Tolérance versus produit comparateur

Dossier clinique final soumis aux Autorités de santé pour enregistrement

- Plusieurs milliers de patients
- Tolérance (effet indésirables rares)
- Problèmes médicaux spécifiques
- Populations de patients spécifiques
- Expérience à long terme

Rôle de l'autorité réglementaire

Fixer le cadre juridique des essais cliniques :

- protéger la sécurité et les droits des sujets
- s'assurer que l'objectif de l'essai clinique est scientifiquement valable

Cadre réglementaire

*Loi du 22 Novembre 1985 : Chapitre A.M.M.
Article 7 Alinéa 2 :*

« l'expérimentation médicale ou scientifique dont les modalités sont fixées par décret se fait dans le respect des principes de la convention internationale des droits de l'Homme et des règles de déontologie médicale »

Cadre réglementaire

Décret 90-1401 du 3 Septembre 1990.

Réglemente les essais et protège les personnes se prêtant aux essais cliniques

Les visas de ce texte constituent un record puisque pas moins de 17 textes ont été visés.

Des Lois ratifiant les conventions jusqu'aux décrets relatifs à la déontologie.

14 Mai 2001 : révision du décret réglementant les essais cliniques

Toute expérimentation médicale ou scientifique des médicaments est soumise à un régime de cahier des charges

Principe du Décret 90-1401

Personnes objet d'une expérimentation

- Réservées aux personnes majeures sans déficience mentale
- Expérimentation interdite sur
 - Mineurs
 - Déficients mentaux
 - Femmes enceintes
 - Femmes allaitantes

Dérogação pour les déficients mentaux dans le cas d'expérimentation médicale à finalité thérapeutique liée à leur maladie ou à leur déficience.

- Pas de contrepartie pécuniaire
- Consentement libre éclairé

*Textes de loi sur l'expérimentation
médicale : disponibilité sur
www.cnudst.rnrt.tn*

- Arrêté du Ministre de la Santé du 28 Mai 2001 portant approbation du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.
 - Parution du texte (cahier de charges) sur les BPC, rédigé en français et en arabe, (base de la réglementation des essais cliniques en Tunisie depuis) disponible sur www.dpm.tn

Cahier des charges relatif aux essais cliniques

- La conduite des essais cliniques en Tunisie est régie par le régime du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine (arrêté MSP du 28/05/2001)
- Engagement au respect des principes des bonnes pratiques cliniques et de la réglementation en vigueur
- Responsabilité du promoteur
- Responsabilité de l'investigateur
- Le cahier des charges doit être signé par le promoteur et les investigateurs (www.dpm.tn)

Constitution du dossier à soumettre pour un essai clinique

- Lettre de demande signée par le promoteur
- Formulaire d'essai clinique modèle DPM
- Contrat entre promoteur et ORC
- Contrat entre promoteur et investigateur coordonnateur
- Contrat entre promoteur et pharmacien responsable de la gestion des produits d'investigation
- Liste des investigateurs signée par le promoteur et l'investigateur coordonnateur (si applicable)
- Copie(s) de(s) titre(s) d'expert(s)
- Protocole de l'essai

Constitution du dossier à soumettre pour un essai clinique

- Synopsis du protocole en français
- Brochure investigateur
- RCP du comparateur(s) (si applicable)
- Preuves sur la qualité des produits d'investigation (Licence, BPF, etc.)
- Formulaire d'informations et de consentement éclairé des sujets participants (en français et en arabe)
- Avis des comités d'éthique étrangères (si applicable)
- Avis de(s) comité(s) d'éthique relatif(s) au(x) centre(s) d'investigation
- Cahier des charges signé par le promoteur et l'investigateur coordonnateur (2 exemplaires)
- Assurance pour les sujets participants

BPC

Principes :

- protection des droits des sujets humains
- Intégrité des données
- Transparence dans la conduite des études
- P.O.S (Procédures Opératoires Standard)

BPC

Protection des droits des sujets humains :

- accord du comité d'éthique
- information pour les sujets
- consentement éclairé des sujets
- assurance des sujets

BPC

Intégrité des données :

- validation des données
- vérification des données-sources
- conservation des dossiers, archivage
- rapport des évènements indésirables
- procédures statistiques et de traitement des données
- rapport final

BPC

Transparence dans la conduite des études :

- assurance de qualité
- procédure opératoire standard
- protocole d'essai
- monitoring
- compatibilité produits
- traces papier

Promoteur

Personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en œuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique

Rôle du promoteur

Avant le début de l'essai :

- Soumettre le protocole, l'investigateur brochure et le consentement à l'investigateur
- S'assurer de la validité du comité
- Vérifier la validité de la lettre d'approbation
- Récupérer et archiver la lettre d'approbation

Durant l'essai :

- S'assurer que l'investigateur informe régulièrement le CE sur l'état d'avancement de l'étude, les amendements, ...

Après l'étude :

- Récupérer le dernier courrier adressé par l'investigateur au CE, qui mentionne:
 - La date de fin de l'essai
 - Le nombre de patients inclus
 - Le rapport de la pharmacovigilance

Responsabilités

- Sauvegarde les droits, la santé et le bien-être de toutes les personnes qui participent à l'étude (patients, investigateurs, pharmaciens...
- Revoit l'essai clinique avant la mise en place au cours de l'étude (au moins une fois par an)

Investigateur

- Qualification de l'investigateur
- Ressources requises, disposer des moyens nécessaires à l'accomplissement des travaux de l'expertise
- Soins médicaux
- Communications
- Respect du protocole
- Produit de recherche
- Randomisation et levée de l'anonymat
- Consentement éclairé des sujets participants
- Dossiers et rapports
- Rapport sur la tolérance
- Abandon ou interruption prématuré d'un essai

Consentement éclairé

- Ne pas influencer ni forcer un sujet à participer
- Informer : pas de langage technique
- Laisser suffisamment de temps pour la prise de décision

Contenu du formulaire de consentement éclairé

- Le fait qu'il s'agit d'une recherche
- Le but de l'essai
- La randomisation éventuelle
- Les responsabilités du sujet
- Les différentes étapes de l'essai
- Les risques théoriques prévisibles, les bénéfices escomptés et les autres alternatives de traitement
- Les réparations en cas de séquelles

Rôle des Comités d'Éthique

- Assurer la sauvegarde de la dignité, des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets humains participant à des essais cliniques
- Procéder à un examen indépendant, compétent et diligent de l'aspect éthique et scientifique des recherches proposées
- Etre informé:
 - de tous les amendements apportés ultérieurement au protocole
 - de tous les événements indésirables graves survenus durant l'essai
 - Des nouveaux éléments susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité des sujets ou sur la conduite de l'essai.

Rôle des Comités d'Éthique

- Lors de la rédaction de l'avis du comité d'éthique il faut préciser les points suivants :
 - Investigateur (s) demandeur(s)
 - Titre du protocole
 - Documents examinés : en précisant version /date de chaque document
 - Les membres qui ont participé à la délibération

- 5 membres au minimum doivent participer à la délibération (dont un représentant des droits de la communauté)

Essais réalisés

- Environ 50 essais en cours
- Domaine de recherche
 - Cancérologie
 - Cardiologie
 - Endocrinologie
 - Gastrologie...

Echantillons destinés aux essais cliniques

- Les documents d'importation sont visés par la DPM dans le cadre du contrôle à l'importation des médicaments
- La gestion et le stockage des produits de recherche est sous la responsabilité du pharmacien de la structure où est réalisé l'essai
- Les produits de recherche doivent être conservés selon le contrat établi avec le promoteur et conformément aux exigences réglementaires en vigueur

Difficultés vécues

- I. Demandes pour des essais non couverts par les dispositions actuelles qui concernent uniquement les médicaments
 - Volontaires sains
 - Essais sur des dispositifs médicaux
 - Essais sur de produits cosmétiques

- II. Demandes pour essais sur mineurs, nourrissons
Actuellement interdits par la législation Tunisienne
Légale en France et en Europe

- III. Comité d'Ethique – Comité scientifique
 - Sociétés savantes
 - Comités de protection des personnes

Projet de textes législatifs et Réglementation relative au Développement de la recherche Biomédicale et des essais cliniques en Tunisie

I. Loi générale relative aux principes fondamentaux applicables à la recherche biomédicale et aux essais cliniques

1. Champ d'action : Essais cliniques qui portent notamment sur les médicaments expérimentaux et les dispositifs médicaux expérimentaux
2. Conduite des recherches biomédicales et essais cliniques
3. Principes éthiques et de protection des personnes
4. Comités d'éthique et de protection des personnes
5. Principes scientifiques de la recherche médicale et des essais cliniques
6. Structures d'accueil de la recherche biomédicale et des essais cliniques
7. Réparations et assurances
8. Encouragement aux investissements
9. Dispositions pénales
10. Dispositions diverses et finales

Projet de textes législatifs et Réglementation relative au Développement de la recherche Biomédicale et des essais cliniques en Tunisie

II. Projet de décrets

1. Principes éthiques et de protection des personnes dans la recherche biomédicale et les essais cliniques
Champ d'action : Essais cliniques qui portent notamment sur les médicaments expérimentaux et les dispositifs médicaux expérimentaux
2. Attributions à l'organisation et au fonctionnement des comités d'éthique et de protection des personnes
3. Principes scientifiques applicables à la recherche biomédicale et aux essais cliniques:
 - Principes scientifiques
 - Règles de Bonnes Pratiques Cliniques
 - Inspections
 - Règles applicables aux structures d'accueil
 - Evènements d'effets indésirables
 - Protection
 - Suspension ou l'arrêt
4. Promoteur : - Audit - Assurance – organisme prestataire de service (CRA) - Protocole
5. Investigateur – Brochure pour l'investigateur
6. Médicament expérimental – dispositif médical expérimental

*Projet de textes législatifs et Réglementation
relative au Développement de la recherche
Biomédicale et des essais cliniques en Tunisie*

III. Arrêtés du Ministre de la Santé

1. Fixant le contenu et les modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur
2. Déclaration des effets indésirables
3. Contenu et les modalités de présentation d'un protocole de recherche ou d'un essai clinique.

Conclusion

La réévaluation et le développement du cadre réglementaire en matière d'expérimentation médicale et scientifique a pour objectif de sécuriser et protéger le citoyen et de rendre plus transparentes les différentes étapes d'un essai clinique. Il donne aussi au système d'évaluation et d'agrément des médicaments plus de crédibilité.

La publication de la nouvelle loi définira d'avantage les conditions à respecter, les moyens d'un contrôle d'application et les sanctions en cas de transgression des règles de droit.