****



Unité d’Enseignement 6

BANQUE DE QCMs

**DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU MEDICAMENT**

*Pr Gueyffier*

**Question 1 :** Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) :

1. Il se passe 20 ans entre le dépôt du brevet et la fin de celui-ci.
2. La phase de développement précoce d’un médicament est plus longue que la phase de preuve de concept.
3. La phase II d’un essai clinique a pour objectif d’identifier une relation dose/effet.
4. Les études de phase I se font toujours sur des volontaires sains.
5. Les études de phase III ne peuvent se dérouler qu’au sein d’un service hospitalier.

**Question 1 : ABC**

1. **Vrai**, (cf. diapo 4).
2. **Vrai**, la phase de développement précoce dure entre 3 et 6 ans tandis que celle de la preuve de concept dure entre 1 et 2 ans.
3. **Vrai**, il est très important de bien connaître les objectifs de chaque phase de l’essai clinique.
* Phase I : dose maximum tolérée + pharmacocinétique
* Phase II : identification d’une relation dose/effet
* Phase III : rapport bénéfice/risque
1. **Faux**, les études de phase I se font la plupart du temps sur des volontaires sains. Cependant, dans certains cas, il s’avère trop risqué d’entreprendre ces études sur des sujets sains, à l’exemple des pathologies cancéreuses.
2. **Faux**, les études de phase III (comme celles de phase II) peuvent se dérouler aussi bien dans un service hospitalier qu’en ambulatoire.

**Question 2 :** Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) :

1. On peut considérer la “prévention des complications de l’hypertension artérielle sur plusieurs années” comme un critère de jugement clinique de longue durée.
2. Les études de phase III permettent de détecter l’ensemble des effets indésirables du médicament.
3. La randomisation des patients lors des études de phases II et III entraîne un biais de sélection.
4. Les études de phase IV, ou études post-AMM, évaluent, entre autres, l’efficacité et la sécurité du médicament à long terme.
5. Dans les études de phase IV, on prend en compte la population rejointe c’est à dire les patients qui prennent réellement le médicament.

Question 2 : ADE

1. **Vrai**, (cf. diapo 11).
2. **Faux**, les effets indésirables rares ne peuvent pas être détectés pendant l’étude de phase III.
3. **Faux**, la randomisation permet au contraire d’éviter le biais de sélection.
4. **Vrai**
5. **Vrai**

**Question 3 :**

Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) :

1. Dans les études de phase IV, on étudie la sécurité à long terme et la population rejointe
2. Un médicament générique est toujours couvert par un brevet.
3. L’enregistrement des médicaments orphelins est communautaire.
4. Un médicament générique doit conduire, après administration unique, à la même aire sous la

courbe de concentration que le princeps, à 20% près.

1. Les patients participant à un essai clinique s’engagent pour toute la durée de l’essai et ne

 peuvent pas s’en retirer.

**Question 3 : ACD**

1. Vrai
2. Faux, le générique n’est pas couvert par un brevet contrairement au princeps.
3. Vrai
4. Vrai
5. Faux, les sujets peuvent se retirer de l’essai à tout moment.

**Question 4 :**

Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) :

1. L’étape de la “preuve de concept” se situe entre le développement précoce du médicament

et son développement complet.

1. La phase III dure 1 a 2 ans.
2. Les maladies orphelines touchent entre 25 et 30 millions d’individus en Europe.
3. La Commission de Transparence de l’HAS évite à la CNAM des dépenses injustifiées.
4. Toutes les réponses sont vraies.

**Question 4 : ACD**

1. Vrai
2. Faux, entre 2 et 6 ans.
3. Vrai
4. Vrai
5. Faux, (cf. B)

**Question 5 :** Cochez la (ou les) propositions vraie(s) à propos du développement du médicament :

1. La phase concernant les affaires réglementaires dure environ 1 an et demi.
2. Le développement clinique d’une molécule comprend une phase de recherche et développement.
3. La phase de développement complet d’un médicament comprend la phase 1 et la phase 2.
4. La dose NOAEL correspond à la dose sans aucun effet.
5. Une étude de phase 1 se fait toujours sur des volontaires sains.

Question 5 : A

1. VRAI. En général elle se déroule entre les 8,5ièmes et 10ièmes années.
2. FAUX. La phase de recherche et développement fait partie des études pré cliniques qui dure de 3 à 5 ans
3. FAUX. Les phases 1 et 2 sont comprises dans la phase de preuve de concept. Cette phase dure 1 a 2 ans et comprend 90% d’échec.
4. FAUX.

Dose NOAEL : sans aucun effet néfaste observable.

Dose NOEL : sans effet observable.

1. FAUX. On peut donner l’exemple des études de molécules qui traitent le cancer. On fait les études de phase 1 sur des patients cibles car ces médicaments sont trop dangereux pour qu’ils soient testés sur un volontaire sain.

**Question 6 :**

1. Une ATU peut-être mise en place pour toutes les maladies n’ayant pas de traitement individualisé.
2. La RCP ou SPC est une partie du CTD commun à l’Europe, au Japon et aux Etats-Unis.
3. A tout moment, l’ANSM peut demander une réévaluation de sécurité et d’identité du médicament.
4. Le CEPS ou comité économique des produits de santé permet de fixer le remboursement et le prix du médicament. Ce comité appartient à la HAS.
5. Il existe deux procédures européennes d’autorisation de mise sur le marché en Europe.

**Question 6 : BC**

1. FAUX. Une ATU est accordée par un établissement de santé seulement pour les maladies rares ou graves n’ayant pas de traitement approprié

Une ATU de cohorte est accordée pour 1 ans

Une ATU individuelle est accordée pour moins d’un an.

1. VRAI
2. VRAI. Elle peut même demander à faire une ré évaluation de manière plus ou moins urgente.
3. FAUX, ce comité permet bien de fixer le remboursement et le prix des médicaments mais il ne fait pas parti de la HAS ;
4. FAUX. Il existe trois procédures d’autorisation de mise sur le marché : la MDR, la CP et la procédure décentralisée.

La CP est centralisée et obligatoire pour certains produits (biotechnologies par exemple).

La MDR est une extension centralisée d’une AMM déjà accordée par un pays de l’UE.

La procédure décentralisée est accordée seulement pour 1 état membre de l’UE.

**Question 7 :**

1. Les études précliniques durent de 1 à 2 ans et mènent souvent à l’échec.
2. La phase II des essais cliniques se fait sur des volontaires sains et sert à identifier une relation de dose-effet.
3. La phase III des essais cliniques dure de 2 à 3 ans et permet l’appréciation de l’efficacité et de la tolérance et l’objectif est de déterminer le rapport bénéfice/risque.
4. Les effets indésirables rares ne peuvent pas être détectés pendant les phases cliniques, ils sont donc généralement signalés après la commercialisation.
5. Les essais de phases II et III sont contrôlés, randomisés et en double insu.

**Question 7 : DE**

A. Ce ne sont pas les études préclinique (là ou en résout les problèmes pharmaceutiques) mais les études de phase 1 de phase CLINIQUE qi sont sources de beaucoup d’échecs.

B. Faux, elle se fait sur des malades, seule la phase I se fait sur des volontaires sains.

C. Faux, elle dure de 2 à 6 ans, le reste est vrai.

**Question 8 :**

1. La phase IV des essais cliniques est une phase de pharmacovigilance.
2. Pour débuter des essais cliniques, il est nécessaire d’avoir une autorisation de l’AMM, un avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) et le consentement informé, libre et oral des personnes participant à l’étude.
3. Un brevet se termine bien souvent 10 ans environ après la commercialisation du médicament.
4. Les médicaments orphelins sont des médicaments traitant des maladies rares ayant une prévalence inférieure à 5/10 000.
5. Concernant les médicaments orphelins, une législation spécifique a été mise en place dans plusieurs pays (Japon, Etats-Unis, France, …) afin de privilégier leur développement.

**Question 8 : ACDE**

1. Vrai, elle commence post-AMM et permet de surveiller l’efficacité et la sécurité à long terme.
2. Faux, le consentement doit être informé, libre et écrit.
3. Vrai, en effet, le brevet est généralement déposé dès qu’une molécule intéressante est trouvée, il y a ensuite environ 10 ans de recherches afin de l’optimiser puis sa commercialisation. Un brevet étant valable 20 ans, il ne reste plus que 10 ans de protection.
4. Vrai, cf. cours.
5. Vrai, cf. cours.

**Question 9 :**

1. Le dépôt du brevet se fait à l'issue du développement précoce.
2. Le développement clinique d’un médicament se fait en 4 phases essentielles. Ces 4 phases ont lieu pré-AMM.
3. La phase I est pratiquée chez un petit nombre de volontaires sains. Les malades ne peuvent en aucun cas être concernés.
4. La phase II vise à mettre en évidence une relation dose-effet chez des sujets volontaires malades.
5. La phase IV consiste en la comparaison du médicament avec un placebo, afin de faire preuve de sa meilleure efficacité.

**Question 9 : D**

**A- Faux :** l’obtention du brevet est réalisée à l’issue du développement précoce.

**B‐ Faux :** la phase IV se déroule après l’obtention de l’AMM (elle est post-AMM), elle correspond à la pharmacovigilance.

**C- Faux :** ce n’est pas toujours vrai. Dans certaines pathologies, on inclut des malades (cancer par exemple) lorsque le risque chez le volontaire sain est considéré comme trop élevé.

**E- Faux :** rôle de la phase III.

**Question 10 :**

1. L’ATU remplace couramment l’AMM.
2. L’ATU de cohorte est délivrée lorsque le dossier d’enregistrement de l’AMM est quasi finalisé.
3. Les études de cohorte sont intéressantes pour rendre compte des effets fréquents.
4. La commercialisation d’un générique ne peut avoir lieu que 10 ou 11 ans après l’AMM de la spécialité de référence.
5. La procédure centralisée est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies.

**Question 10 : BCDE**

**A- Faux :** exceptionnellement !

RAPPEL :

Génériques :

* Même composition qualitative et quantitative en PA mais pas en excipients.
* Un générique est toujours bio équivalent au princeps + même forme pharmaceutique.
* Sont commercialisés une fois que le brevet est déchu, a expiré (20 ans).
* Les études pharmacodynamiques ne sont pas nécessaires (sauf pour les bio similaires).
* Prix inférieur au princeps.

ATU (autorisation temporaire d’utilisation) :

Des médicaments qui ne sont pas encore sur le marché (qui n’ont donc pas d’AMM) peuvent, exceptionnellement, être prescrits grâce à une ATU. L’ATU est délivrée en cas de maladies graves ou rares sans alternative thérapeutique. Elle est donnée dans des conditions très strictes et le rapport bénéfice/risque du médicament doit être présumé positif. 2 types d’ATU :

* L’ATU de cohorte
* L’ATU nominative

**Question 11 :**

1. Le temps de commercialisation sous brevet est court (environ 10 ans) par rapport à la durée de commercialisation totale de la molécule, une fois le brevet expiré.
2. Les essais cliniques de phase III permettent d’identifier tous les effets indésirables du médicament.
3. Pour les génériques, la procédure d’AMM est allégée. En effet, seules des études de pharmacodynamie sont nécessaires.
4. On peut comparer les études transversales à des photos instantanées : l’image qu’elles donnent n’illustre que ce qui se passe chez un groupe de personnes à un moment particulier.
5. Les gouvernements n’ont pris aucune mesure économique favorisant le développement des médicaments orphelins.

Question 11 : AD

1. Vrai
2. Faux
3. Faux, seulement des études qui permettent de démontrer la bioéquivalence.
4. Vrai
5. Faux

**Question 12 :**

**Les essais de phase II :**

1. Sont réalisées sur des volontaires malades appartenant à la population cible.
2. Peuvent utiliser un critère de jugement para clinique ou biologique.
3. Etudient plusieurs doses.
4. S’intéressent à déterminer la dose la plus efficace.
5. Peuvent se réaliser en ambulatoire.

**Question 12 : ABCDE**

1. Vrai, la phase II est pratiquée sur des malades.
2. Vrai, le critère de jugement doit être facilement mesurable.
3. Vrai
4. Vrai
5. Vrai, même si ça se passe en service hospitalier le plus souvent.

**Question 13 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Le développement précoce d’un médicament se déroule sur 1 à 2 ans.
2. Dans les études de phase III, on évalue le rapport bénéfice/risque.
3. Les études de phase I et II se font sur des volontaires sains (sauf pour les cancers)
4. Les études cliniques se font soit en service hospitalier, soit en ambulatoire.
5. Dans les études de phase IV, on étudie l’efficacité et la sécurité à long terme.

**Question 13 : BDE**

1. Faux, se déroule sur 3 à 6 ans
2. Vrai
3. Faux, les études de **phase II** se font sur les personnes **malades.**
4. Vrai
5. Vrai

**Question 14 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Le mésusage est déterminé au cours des études transversales.
2. Dans les études cas/témoins, on recrute des témoins qui sont semblables aux cas sur certains paramètres comme l’âge et le sexe mais qui ne présentent pas l’évènement.
3. Dans les essais cliniques, l’intérêt de la science et de la société prime sur celui des personnes.
4. La CNIL est la Commission Nationale de l’Information et des Libertés.
5. D’après le Code de la Santé Publique, tout sujet a le droit de se retirer de la recherche sans conséquences sur sa prise en charge.

**Question 14 : ABE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux, c'est l'intérêt des **personnes** qui prime sur celui de la science et de la société.
4. Faux, la **CNIL** est la Commission Nationale de **l'Informatique** et des Libertés.
5. Vrai

**Question 15 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Un médicament générique est toujours couvert par un brevet.
2. Un médicament générique a la même bioéquivalence qu’un médicament princeps mais pas forcément la même forme pharmaceutique.
3. Pour les bio similaires, les études de pharmacodynamie ne sont pas forcément nécessaires.
4. L’enregistrement des médicaments orphelins est communautaire.
5. Une des conditions générales de l’ATU (Autorisation Temporaire d’Utilisation) est l’absence de traitement approprié.

**Question 15 : DE**

1. Faux, Le médicament **générique** n'est **pas couvert pas un brevet** (>20ans).
2. Faux, un médicament générique a la **même forme pharmaceutique** que le médicament princeps.
3. Faux, pour **les bio similaires**, les études de **pharmacodynamie** sont nécessaires.
4. Vrai
5. Vrai

**Question 16 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Une ASMR de niveau III correspond à une amélioration modeste en termes d’efficacité et/ou de réduction des effets indésirables.
2. Le destinataire du SMR est le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé).
3. Un des objectifs de la HAS (Haute Autorité de Santé) est d’inscrire le médicament sur la liste des spécialités remboursables.
4. En cas de problème de sécurité ou d’efficacité, l’AMM peut être réévaluée à la demande.
5. L’EPAR (Rapport Public européen d’Évaluation) a pour but de fournir au public une information validée sur le médicament.

**Question 16 : ABCDE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Vrai
4. Vrai
5. Vrai

**Question 17 :**

1. Le développement précoce d'un médicament fait partie des études précliniques, et concerne les problèmes pharmaceutiques comme la stabilité du produit.
2. Les phases I et II se situent entre développement précoce et phase III, dans la plupart des cas elles sont menées à bien.
3. La phase I, réalisée sur des volontaires malades, recherche la dose maximum tolérée et la pharmacocinétique du médicament concerné.
4. La pharmacocinétique d'un médicament décrit les différents processus de la phase ADME (absorption, distribution, modulations, élimination)
5. La phase II vise à mettre en évidence une relation dose/effet chez des sujets volontaires malades.

**Question 17 : AE**

1. Vrai
2. Faux : dans 90% des cas, elles se soldent par un échec.
3. Faux : la phase I est réalisée sur des volontaires sains.
4. Faux : ADME signifie absorption, distribution, métabolisme, élimination/excrétion.
5. Vrai

**Question 18 :**

1. Durant la phase I, on administre des doses de concentrations décroissantes, en fonction de la tolérance du sujet.
2. Les études de phase II mesurent des paramètres précis et ne nécessitent pas l'utilisation de placebo.
3. Les études de phase II sont réalisées en milieu hospitalier ou en ambulatoire. Le critère évalué est facilement mesurable.
4. La phase III permet d'évaluer l'index thérapeutique, elle est de durée assez courte (1 à 2 ans).
5. Cette phase permet la prise en compte de tous les effets indésirables.

**Question 18 : C**

1. Faux : évidemment on administre des doses croissantes en commençant par une dose très faible. On augmente alors la dose si celle-ci est bien tolérée.
2. Faux : on compare les essais avec des placebos pour bien s'assurer du lien entre dose et effet.
3. Vrai
4. Faux : elle dure plutôt de 2 à 6 ans.
5. Faux : certains effets indésirables rares ne sont pas détectés

**Question 19 :**

1. Les essais de phase II et III doivent être randomisés et réalisés en double insu pour être valides.
2. Les études pharmaco-épidémiologiques visent à assurer la sécurité du médicament sur le long terme, et regroupent des études d'observations transversales, de cohorte et de cas/témoins.
3. D'après le code de la santé publique, l'intérêt de la science et de la société prime sur l'intérêt des personnes.
4. Les maladies rares concernent peu d'individus : elles sont définies comme ayant une prévalence inférieure à 5/10 000.
5. Une AMM doit être renouvelé régulièrement, tous les 5 ans.

**Question 19 : ABE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux, heureusement ! Les personnes participant aux essais cliniques ont des droits et des protections vis à vis de ces essais (consentement informé, libre et écrit, droit de se retirer de la recherche à tout moment...)
4. Faux : effectivement les maladies rares ont une prévalence faible, mais réunies elles concernent 25 à 30 millions d'individus en Europe, ce qui constitue un vrai problème.
5. Vrai,

**Question 20 : Les médicaments orphelins sont: Cocher la(les) réponse(s) exacte(s)**

1. Pour les maladies rares ayant une prévalence < 5/10 000
2. Ont un droit exclusif d'exploitation pour indication de 20 ans.
3. En 2013, on dénombre 54 médicaments orphelins en Europe.
4. La fabrication de ces médicaments est rentable
5. Les médicaments orphelins ont un enregistrement communautaire.

**Question 20 : ACE**

B: 10 ans

D. faux, comme il y a un faible nombre de patients c’est peu rentable.

**Question 21: L'ASMR: Cocher la(les) réponse(s) exacte(s)**

1. Niveau I: Amélioration importante en termes d'efficacité.
2. S'évalue sur une échelle de 5 niveaux.
3. Niveau V: Avis défavorable
4. Le destinataire de cette évaluation de transparence est la HAS.
5. Aucune réponse

**Question 21 : E**

A: niveau I: progrès thérapeutique majeur

B: Il y a 6 niveaux

C: Niveau 6

D: CEPS

**Question 22 : Cochez la(les) réponse(s) correcte(s).**

1. Dans le CSP (et la protection des participants aux études cliniques), Titre II : Recherche biomédicale.
2. La réévaluation des AMM se fait une fois tous les 5 ans.
3. Entre le développement précoce et complet du médicament la phase I correspond à la recherche de la dose maximum tolérée.
4. Entre le développement précoce et complet du médicament : Cette Etape dure entre 1 et 2 ans.
5. Entre le développement précoce et complet du médicament : Cette étape aboutie à 90% d’échec.

**Question 22 : ABCDE**

**Question 23 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s)

1. La pharmacocinétique comprend 4 phases : l’Administration, la Distribution, le Métabolisme (= Biotransformation des médicaments), et l'Élimination.
2. Lors d’une administration unique en IV avec un modèle à deux compartiments, on a d’abord une décroissance rapide suivie d’une décroissance encore plus rapide due au début de l’élimination du médicament.
3. Dans le cadre d’administrations répétées, le taux résiduel (Tr) ne retourne jamais à 0.
4. La filtration concerne les molécules hydrosolubles alors que la diffusion passive concerne les molécules liposolubles.
5. Si le volume de distribution est élevé, cela signifie que la molécule est bien absorbée par les tissus.

**Question 23 : DE**

1. Faux, tout est correct sauf que la première lettre correspond à l’Absorption, qui est totalement différent de l’Administration.
2. Faux, lors d’un modèle à deux compartiments, on étudie la modification de concentration dans le premier compartiment (compartiment central). On a donc bien une décroissance rapide (alpha) au début qui s’explique par le passage du médicament du compartiment central au deuxième compartiment + l’élimination de la molécule qui a lieu dès l’administration. La deuxième décroissance (bêta) est plus lente car on a seulement l’élimination du médicament après l’équilibre entre les 2 compartiments (vous savez le Donan tout ça tout ça).



1. Faux, c’est dans le cadre d’administrations répétées et fréquentes que le Tr n’a pas le temps de retourner à 0, alors que dans des administrations peu fréquentes mais répétées, le Tr peut retourner à 0, ce qui empêche une augmentation progressive de la concentration du médicament dans l’organisme.
2. Vrai, Les molécules liposolubles passent bien de manière passive la barrière membranaire (qui est également lipidique, ce qui est logique, interaction hydrophobe, Laurent Schaeffer, tout ça tout ça), alors que les petites molécules hydrosolubles doivent passer par des canaux sur la membrane, il s'agit de la filtration !
3. Vrai, un volume de distribution élevé montre bien que le médicament s'est réparti dans tout l'organisme, alors que s'il est faible, cela signifie qu'il est resté dans le système digestif ou le système cardio-vasculaire car celui-ci a difficilement franchi les différentes barrières qui mènent aux organes.

**Question 24** : Parmi les propositions suivantes concernant la iatrogénie, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s):

1. Un aléa thérapeutique concerne les effets indésirables avec ou sans mésusage thérapeutique.
2. L’Office Nationale des Accidents Médicaux, garant de la solidarité nationale, se chargera de l’indemnisation des victimes d’aléas thérapeutique.
3. On peut diminuer la iatrogénie en choisissant préférentiellement les médicaments à demi-vie courte.
4. Les effets indésirables les plus fréquents sont inattendus.
5. La iatrogénie concerne uniquement les actes chirurgicaux et les thérapeutiques médicamenteuses.

**Question 24 : BC**

1. Faux, un aléa thérapeutique concerne seulement les effets indésirables sans mésusage thérapeutique (cf. diapo 9). Pour rappel, un aléa thérapeutique est un dommage corporel, conséquence d’un acte médical, sans que cet acte soit accompagné d’une faute, d’une erreur ou d’une maladresse.
2. Vrai, en l’absence de toute responsabilité d’un professionnel de santé. Les Commissions de Conciliation et d'Indemnisation, quant à elles ont plusieurs rôles, comme par exemple faciliter le règlement amiable des litiges relatifs aux accidents médicaux.
3. Vrai, on peut également la diminuer en demandant conseil aux pharmaciens, en adaptant les doses aux patients âgés, en choisissant une forme galénique adaptées aux troubles visuels possibles…
4. Faux, les effets indésirables les plus fréquents sont les effets de type A, attendus. Ils sont liés aux propriétés pharmacologiques connues du médicament contrairement aux EI de type B et parfois leur effet toxique a déjà été identifié chez l'animal.
5. Faux, elle concerne également les thérapeutiques non médicamenteuses.

**Question 25 :** Parmi les propositions suivantes concernant le développement clinique du médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s)

1. Si un sujet participant aux essais cliniques se retire de la recherche, il risque d’avoir des conséquences pour sa prise en charge.
2. L’ASMR comporte 5 niveaux différents, le niveau I correspond à une avancée majeure.
3. Au niveau européen, l’équivalent du CEPS est l’EMA.
4. On va réévaluer l’AMM d’un médicament seulement si des effets indésirables ont été signalés.
5. Dans les études de phases III on va prendre en compte tous les patients randomisés, même ceux qui ont quitté l’étude, pour conserver la comparabilité des groupes.

**Question 25 : BE**

1. Faux, le sujet a le droit de se retirer à tout moment de l’étude sans conséquence pour sa prise en charge.
2. Vrai, c’est malheureusement très rare de nos jours. E n effet la plupart des médicaments qui arrivent sur le marché ont un niveau d’ASMR IV ou V.
3. Faux, EMA= Agence Européenne du Médicament, c’est l’équivalent de l’ANSM et non du CEPS.
4. Faux, l’AMM doit être réévalué tous les 5 ans.
5. Vrai, c’est ce qu’on appelle le biais d’attrition.

**Question 26 :** Parmi les propositions suivantes concernant le développement clinique du médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La phase I fait partie du développement précoce.
2. C’est durant l’étape de développement précoce que les échecs sont les plus fréquents.
3. Les médicaments orphelins sont indiqués dans les maladies rares dont la prévalence est inférieure à 5/10 000.
4. Lors d’un essais clinique il faut recueillir le consentement informé, libre et au moins oral de la personne.
5. Les études de phases III ont pour but d’évaluer l’index thérapeutique.

**Question 26 : CE**

1. Faux, la phase I, comme la phases II font parties la “preuve du concepte”. Ces deux phases se font sur des humains alors que le développement du concept se fait sur des animaux ou in vitro.
2. Faux, c’est durant l’étape de preuve du concept que les échecs sont très fréquents.
3. Vrai, même si la prévalence est assez faible cela va concerner beaucoup de personnes puisqu’en Europe cela affecte entre 25 et 30 millions d’individus.
4. Faux, il faut le consentement ÉCRIT de la personne !
5. Vrai, plus cet index est étroit, plus il y a de risques.

**Question 27 :** Parmi les propositions suivantes concernant le développement clinique du médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La SMR comporte 3 niveaux, qui nous permettent de nous poser la question “ce médicament apporte-t-il quelque chose de nouveau?”
2. La commission de transparence a pour objectif d’éviter au CEPS des dépenses injustifiées.
3. Le Common Technical Document se divise en plusieurs parties, dont une qui traite du risque
4. environnemental.
5. Les procédures centralisées (CP) mènent à une AMM centralisée, elle est obligatoire pour les produits innovants.
6. L’ANSM surveille le bon déroulement du circuit du médicament, par exemple avec une évaluation des dossiers industriels par des médecins, pharmaciens et biologistes.

**Question 27 : CE**

1. Faux, on va se poser cette question pour évaluer ASMR. La SMR n’a pas pour but de comparer le médicament avec un préexistant mais d’évaluer celui ci en tant que tel.
2. Faux, le CEPS va décider du remboursement mais ce n’est pas lui qui va rembourser! On va éviter au CNAM (Caisse Nationale d’Assurance Maladie) des dépenses injustifiées.
3. Vrai, c’est la même que celle contenant le RCP.
4. Faux, le début est vrai, mais pour les produit innovant les CP sont possibles mais non obligatoires. Ce sont les produits issus des biotechnologies et pour certaines indications (comme le VIH) qui ont l’obligation d’avoir une PC.
5. Vrai.

**Question 28 :** Parmi les propositions suivantes concernant le développement clinique du médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les études de phase II et III sont dites comparatives car il y a un groupe contrôle qui permet de distinguer l’effet du produit des facteurs de confusion.
2. Les études de phase IIIb sont des études pharmaco-épidémiologiques de sécurité.
3. Pour les études de phase I la première dose administrée correspondra à la NOEL.
4. La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) permet d’étendre l’AMM d’un produit aux pays de l’Union Européenne quand ce produit a déjà une AMM dans un des Etats membres.
5. Lors d’une réévaluation d’AMM, si ce produit est commercialisé dans plus d’un Etat de L’UE alors on aura recours à une procédure d’arbitrage européen.

**Question 28 : ADE**

1. Vrai.
2. Faux, les études de phase IIIb sont misent en place pour une nouvelle indication du médicament.
3. Faux, la première dose est la NOEL DIVISEE par 10. On augmentera ensuite la dose en fonction de la tolérance.
4. Vrai.
5. Vrai, alors que si le produit est strictement national la décision sera nationale.

**Question 29 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le dossier médical personnel (DMP) est un dossier médical informatisé et sécurisé accessible sur Internet.
2. Dans le suivi du traitement, les acteurs impliqués sont le médecin, le pharmacien, le patient et la firme pharmaceutique.
3. La diminution de la tension artérielle chez le patient hypertendu est un critère clinique.
4. Le dossier pharmaceutique (DP) constitue un aide à la lutte contre la iatrogénie.
5. L’éducation thérapeutique du patient (ETP) est une approche pluridisciplinaire.

**Question 29 : ADE**

1. Vrai, c’est écrit noir sur blanc (ou en couleur sur blanc, chacun son imprimante) à la diapo 20.
2. Faux, ça ce sont les acteurs au bon usage du médicament ! Les acteurs dans le suivi du traitement sont le médecin, le pharmacien, le patient et le personnel infirmier. Les firmes pharmaceutiques ne vont pas vérifier si vous prenez bien votre cachet le soir !
3. Faux, c’est un critère paraclinique, il est mesurable. Alors qu’un critère clinique est un passage d’un état observable à un autre comme la disparition de la fièvre ou de la douleur.
4. Vrai, il sert aussi à lutter contre les redondances de traitement.
5. Vrai, comme vu dans l’item B, il y a plusieurs acteurs dans le suivi du traitement, et donc dans l’éducation également.

**Question 30 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) un (des) critère(s) d’efficacité qui présente(nt) une pertinence clinique :

1. La température.
2. Une hémorragie.
3. Un arrêt cardio-respiratoire.
4. La fréquence cardiaque.
5. La douleur lors de la marche.

**Question 30 : BCE**

1. Faux.
2. Vrai.
3. Vrai.
4. Faux.
5. Vrai.

**Question 31 :** A propos de la iatrogénie médicamenteuse, cochez la ou les proposition(s) vraie(s) :

1. Les effets indésirables avec mauvais usage thérapeutique sont uniquement le fait du malade lui-même, par automédication inappropriée ou à cause d’une mauvaise observance.
2. La modification de l’action de l’organisme sur le médicament est la raison la plus fréquente des effets indésirables.
3. Les personnes âgées sont particulièrement touchées par la iatrogénie car leur organisme élimine plus rapidement les médicaments et est moins sensible aux médicaments.
4. La pharmacovigilance est indispensable pour compenser entre autres les effectifs trop faibles des essais cliniques par rapport aux conditions normales d’utilisation du médicament.
5. Toutes les réponses sont vraies.

**Question 31 : BD**

1. Faux, ils peuvent aussi être le fait du médecin, du pharmacien, de l’infirmier ou d’autres soignants.
2. Vrai, il s’agit de la pharmaCocinétique (action du Corps sur le médicament).
3. Faux, c’est l’inverse : c’est le fait que l’élimination soit plus lente et que l’organisme soit plus sensible qui fragilise les personnes âgées et multiplie par deux la fréquence des effets indésirables.
4. Vrai, le nombre de sujets dans les essais cliniques est bien plus faible que la réalité, ce qui explique en partie pourquoi certains effets indésirables ne sont pas visibles avant la commercialisation du médicament.
5. Faux, cf. A et C.

**Question 32 :**

1. Les essais de phase I sont réalisés dans des lieux de recherche agrées.
2. Les études de phase III de développement de médicament sont effectuées autant que possible en simple insu.
3. La phase III des essais cliniques permet d’établir la relation dose / effet chez des patients
4. La phase III des essais cliniques permet d’apprécier le rapport bénéfice / risque chez des volontaires sains.
5. Les essais de phase I, II et III sont comparatifs et randomisés.

**Question 32 : A**

1. Vrai, Cf diapo 7. Les essais de phase I sont réalisés dans des lieux de recherche agréés où il y a tous les équipements sécurisés et les personnes ayant une formation adaptée. Les phases II et III qui sont réalisés en service hospitalier ou en ambulatoire.
2. Faux, Cf diapo 13. Les études de phase III de développement de médicament sont effectuées autant que possible en double insu (ni le médecin ni le patient ne connaissent la nature du traitement) afin de ne pas être influencé dans le suivi des patients et la mesure des effets. On évite ainsi les biais de suivi et d’évaluation.
3. Faux, Cf diapo 12. La phase III des essais cliniques permet d’évaluer le rapport bénéfice / risque ou le bénéfice net chez des patients appartenant à la population cible. C’est la phase II qui permet d’établir la relation dose / effet chez des patients appartenant à la population cible pour choisir la dose à étudier en phase III.
4. Faux, Cf diapo 12. La phase III des essais cliniques permet d’évaluer le rapport bénéfice / risque ou le bénéfice net chez des **patients appartenant à la population cible**. C’est la phase I qui peut se réalise souvent avec des volontaires sains.
5. Faux, Cf diapo 13. Seuls les essais de phase II et III sont comparatifs et randomisés. Comparatifs pour distinguer l’effet du produit des facteurs de confusion (évolution de la maladie, effet placebo, etc.) et randomisés (allocation aléatoire du traitement) pour constituer des groupes comparables et donc maîtriser les biais de sélection.

**Question 33 :**

1. Lors des études de phase II, on utilise des critères de jugement facilement mesurable donc potentiellement non pertinent.
2. Les industriels peuvent déposer un brevet pour un générique lorsque le brevet du princeps a expiré.
3. La réévaluation des AMM est obligatoire 1 fois dans les 5 ans même en l’absence de problème de sécurité ou d’efficacité.
4. Le CTD (Common Technical Document) est un ensemble de données utilisées pour évaluer un dossier d’enregistrement (AMM).
5. Il existe 5 niveaux de SMR.

**Question 33 : ACD**

1. Vrai, Phrase tirée de la diapo 8. Ils sont de durée courte comme l’abaissement de la pression artérielle diastolique sur 6 semaines par exemple.
2. Faux, Cf diapo 24. Les médicaments génériques ne sont pas couverts par un brevet. Ils sont autorisés pour les produits dont le brevet a expiré et sont essentiellement similaires au médicament de référence.
3. Vrai, Cf diapo 40. Une fois dans les 5 ans au plus, la réévaluation des AMM est faite et le PBRER (PeriodicBenefit-RiskEvaluation Report) est complété avec les nouveaux faits concernant la sécurité, l’efficacité si disponibles et l’évaluation du BR s’il y a eu une modification de la sécurité.
4. Vrai, Phrase tirée de la diapo 35. Il détaille les informations essentielles du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit). C’est un modèle unique pour l’Europe et les Etats Unis.
5. Faux, Cf diapo 44 à 46. Il existe 5 niveaux d’ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) :

- I : majeure

- II : important

- III : modérée

- IV : mineure

- V : inexistante

Le SMR (Service Médical Rendu) est lui soit important (remboursement à 65%), modéré (remboursement à 30%), faible (remboursement à 15%) ou insuffisant.

**Question 34 :**

1. Il existe 5 niveaux d’ASMR différents. Le niveau V correspond à un progrès thérapeutique majeur.
2. Les médicaments contre le SIDA doivent obligatoirement passer par une procédure centralisée en Europe.
3. La réévaluation de l’AMM est obligatoire tous les 5 ans.
4. Le sujet ne peut pas se retirer de l’étude une fois qu’il y est engagé.
5. La HAS décide du remboursement d’un médicament.

**Question 34 : BC**

1. Faux, Il existe bien 5 niveaux d’ASMR mais le niveau V correspond à une absence de progrès thérapeutique.
2. Vrai.
3. Vrai, Et doit être réévalué également s’il y a des soupçons de dangerosité.
4. Faux, Bien sûr le sujet peut sortir de l’étude à tout moment.
5. Faux, C’est le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

**Question 35 :**

1. La phase de preuve de concept regroupe les phases I et II de l’essai clinique.
2. Les études de phase II cherchent la dose maximale tolérée.
3. Dans une étude en double insu, ni le patient ni le médecin ne savent la nature du traitement distribué.
4. Dans une étude de cohorte, un groupe de patient est suivi dans le temps.
5. Dans une étude transversale, un groupe de patient est suivi dans le temps.

**Question 35 : ACD**

1. Vrai, C’est dans cette phase qu’on va confirmer ou non les effets thérapeutiques attendus.
2. Faux, Les études de phase II ont pour objectif de déterminer la relation dose-effet.
3. Vrai, On cherche ainsi à réduire le biais de suivi et d’évaluation.
4. Vrai, Le but d’une étude de cohorte est de comparer les résultats entre les patients prenant un médicament et les patients ne l’ayant pas pris (recevant un autre traitement ou aucun traitement).
5. Faux, Dans les études transversales, on a une indication de la situation à un instant donné, c’est une photographie de la population. Elles ne permettent pas de tirer de conclusion mais on peut étudier l’usage qui est fait d’un médicament par exemple.

**Question 36 :**

1. Lorsqu’un industriel dépose un brevet pour une nouvelle molécule, la probabilité que celle-­‐ci devienne un médicament est très faible, environ de 1%
2. Le recueil du consentement informé, libre et oral des patients est obligatoire dans les essais thérapeutiques
3. Les génériques sont autorisés 10 ans après le dépôt du brevet
4. Un essai doit être soumis à la fois à l’approbation préalable d’un comité de protection des personnes (CPP), à l’autorisation de l’agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et à l’autorisation de la commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL)
5. Pour les génériques, la pharmacodynamie n’est pas requise et la pharmacocinétique (bioéquivalence) est non indispensable dans certains cas

**Question 36 : DE**

1. Faux, La probabilité que celle­‐ci devienne un médicament est certes très faible car pour 10000 entités chimiques nouvelles, une seule en moyenne deviendra un médicament, ce qui fait donc un pourcentage encore bien plus faible de 0,01%. Le taux d’attrition est donc tres important.
2. Faux, Selon les principales dispositions du code de la santé publique titre II : il est nécessaire de recueillir le consentement informé, libre et écrit des patients afin de protéger les personnes participant aux essais cliniques.
3. Faux, Les génériques sont autorisés 10 ans après la commercialisation dans le pays (et 11 s’il y a eu une nouvelle indication mise en évidence dans les 8 ans suivant l’AMM). Le dépôt du brevet se fait durant le développement précoce avant les phases cliniques puis la commercialisation du princeps se fait entre la phase III et IV.
4. Vrai, Il y a une grande protection des personnes participant aux essais cliniques. Ainsi la loi relative à l’informatique, aux fichiers et aux libertés dit que l’autorisation de la CNIL est nécessaire et le code de la santé publique dans son livre 1er titre II dit que l’autorisation de l’ANSM et l’avis du CPP est nécessaire pour les essais cliniques.
5. Vrai, Pour la pharmacocinétique, la bioéquivalence est impossible pour certaines formes pharmaceutiques locales ou certains produits et non indispensable dans certains cas (ex : injectable). Concernant la pharmacodynamie, elle est non requise pour les génériques, sauf pour les biosimilaires.

**Question 37 :**

Parmi les propositions suivantes concernant le développement clinique du médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. C’est au stade de la preuve de concept qu’un brevet de 20 ans est déposé.
2. Les études précliniques sont mises en place lors de la phase de développement précoce.
3. On peut observer l’effet d’une molécule sur les animaux in vitro.
4. Les études de phase III évaluent le rapport bénéfice/risque du médicament.
5. L’intérêt de la science prime sur celui des personnes.

**Question 37 : BD**

1. Faux, C’est à la phase de développement précoce que ce brevet est déposé.
2. Vrai.
3. Faux, Les études sur les animaux se font in vivo. Le terme in vitro désigne les études faites sur des cellules mises en culture.
4. Vrai.
5. Faux, De nombreux textes protègent ainsi les personnes présentes dans les essais cliniques et leur permettent de se retirer de l’essai clinique à tout moment.

**Question 38 :**

1. En phase I des essais cliniques, au début un volontaire est égale à une dose et on a plusieurs volontaires par dose ensuite.
2. La phase II permet d’établir la relation dose / effet chez des patients appartenant à la population générale.
3. Une maladie qui touche peu de patient est non rentable pour les industriels.
4. La HAS (Haute Autorité de Santé) attribue le SMR et l’ASMR alors que le CEPS (Comité Economique des Produits de santé) négocie le prix.
5. Les stratégies de développement de médicaments sont orientées par les besoins de santé publique.

**Question 38 : ACD**

1. Vrai, Au début on donne une dose qu’à un volontaire pour ne pas exposé plusieurs personnes à une dose éventuellement indésirable.
2. Faux, La phase II permet d’établir la relation dose / effet chez des patients appartenant à la population cible. En effet, la phase III comme la phase II se font sur des patients appartenant à la population cible du traitement et non générale.
3. Vrai, Elles sont peu rentables car les connaissances et l’expérimentation sont plus difficiles. Les industries pharmaceutiques sont donc peu intéressées, ce fait qu’il existe que 54 médicaments orphelins en Europe pour plus de 5000 maladies rares.
4. Vrai, La HAS via le SMR, l’ASMR et les fiches de transparence et de bon usage contribue au bon usage du médicament et évite à la CNAM des dépenses injustifiées. Le CEPS est le destinataire du SMR et de l’ASMR et négocie ensuite le prix du médicament.
5. Faux, Les stratégies de développement des produits de santé ont des moteurs purement industriels. Il n’y a pas de stratégie de développement de médicaments orientée par les besoins de santé publique.

**Question 39 :**

1. L’ANSM attribue l’AMM et valide le RCP.
2. La demande d’AMM se fait après la phase IV des essais.
3. Durant les phases de l’essai clinique, on peut utiliser des critères de jugement qui n’ont pas de pertinence clinique.
4. Une molécule brevetée ne sera pas forcément un médicament.
5. Les antalgiques ont un SMR important.

**Question 39 : ACDE**

1. Vrai, Le fabricant de médicaments construit le dossier de demande d’AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour faire sa demande d’AMM en phase III à l’ANSM. L’industriel produit également le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) que l’ANSM valide ensuite.
2. Faux, La phase IV des essais est la phase post AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), une fois que le médicament est commercialisé on regarde l’efficacité et la sécurité à long terme, on le compare aux autres thérapeutiques et on regarde les apports des associations du médicaments avec les autres. La demande de l’AMM se fait en phase III.
3. Vrai, Durant la phase II de l’essai clinique, on utilise des critère de jugement facilement mesurable de durée courte (ex: abaissement de pression artérielle diastolique sur 6 semaines). Ensuite en phase III, on utilise des critères de jugement clinique (critères de jugement pertinent) de durée longue (ex: prévention des complications de l’hypertension artérielle sur plusieurs années).
4. Vrai, Au moment du développement précoce lors du dépôt du brevet, on a 10 000 entités chimiques, seulement une seule sera un médicament. On dépose donc un brevet pour une molécule qui sera ou non utilisée comme médicament.
5. Vrai, Les antalgiques comme le paracétamol par exemple ont un taux de remboursement de 65%, les anticoagulants, les statines et les antihypertenseurs ont également un SMR important.

**Question 40 :**

1. Les premiers essais sur les animaux se font en phase I.
2. La phase II a pour objectif l’évaluation du bénéfice/risque.
3. Les phases II et III sont des phases randomisées.
4. La phase III permet d’identifier la majorité des effets indésirables rares.
5. Les critères de jugement pour les phases I, II et III doivent être jugés pertinents.

**Question 40 : C**

1. Faux, Les essais sur les animaux se font au stade pré-clinique.
2. Faux, La phase II permet d’identifier la relation dose/effet alors que la phase III évalue le bénéfice/risque.
3. Vrai, La randomisation consiste à affecter chaque participant de manière aléatoire dans un des bras de l’étude (groupe(s) contrôle(s), malade(s)…).
4. Faux, Les effets indésirables rares ne sont pas détectés pendant le stade clinique (durée trop courte) mais en post-AMM.
5. Faux, Ils sont le plus souvent pertinents du point de vue du patient en phase III. En phase II, ils doivent être facilement mesurables et sont donc le plus souvent non pertinents.

**Question 41 :**

1. La procédure centralisée est réservée uniquement aux biotechnologies et aux produits innovants dans certaines indications.
2. La procédure décentralisée permet d’obtenir une AMM pour un médicament ayant déjà une AMM dans un autre pays de l’Union Européenne.
3. Pour une procédure centralisée, une demande préalable à l’EMA est nécessaire.
4. L’AMM ne peut être réévaluée qu’à l’issue du brevet.
5. Le plan de gestion des risques est obligatoirement envisagé comme mesure post-AMM.

**Question 41 : CE**

1. Faux Elle est également possible pour les autres produits innovants (autres que ceux à indications spécifiques) et les nouveaux principes actifs.
2. Faux, C’est la description de la procédure de reconnaissance mutuelle.
3. Vrai.
4. Faux, L’AMM est réévaluée à partir de 5 ans de commercialisation (le brevet n’est souvent pas encore arrivé à échéance). Elle peut également être réévaluée à la demande en cas de problème de sécurité ou d’efficacité du médicament.
5. Vrai.

**Question 42 : Parmi les propositions suivantes concernant la méthodologie des phases II et III, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Ce sont des phases comparatives et randomisées.
2. Une non-randomisation des groupes amène à un biais de confusion.
3. La régression à la moyenne est un des biais de confusion.
4. Le double insu permet d’uniformiser l’effet placebo.
5. L’analyse en intention de traiter permet de maîtriser les biais d’attrition.

**Question 42 : ACDE**

1. Vrai.
2. Faux, Une non-randomisation amène à un biais de sélection.
3. Vrai.
4. Vrai.
5. Vrai.

|  |  |
| --- | --- |
| Biais | Moyen d’éviction |
| Confusion | Essais cliniques comparatifs |
| Attrition | En intention de traiter |
| Sélection | Randomisation |
| Suivi et évaluation | Double aveugle |

**Question 43 :**

1. Le brevet peut être déposé par une équipe de recherche académique.
2. Le développement précoce comprend les phases I et II du développement du médicament.
3. La résolution des problèmes pharmaceutiques se fait après la phase III, juste avant l’obtention de l’AMM.
4. Seules 10% des molécules testées pendant le développement précoce arrivent au stade du développement complet.
5. Le développement d’un médicament coûte 800 millions de dollars juste pour la phase d’innovation.

**Question 43 : AD**

1. Vrai, Ou par un laboratoire pharmaceutique.
2. Faux, Le développement précoce comprend le dépôt du brevet, la résolution des problèmes pharmaceutiques et les études pré-cliniques. Les phases I et II font partie de la phase de preuve de concept (en aval).
3. Faux, Cf B. On a dans l’ordre chronologique : développement précoce, preuve de concept et développement complet (phase III).
4. Vrai, Le développement complet correspond à la phase III et il y a 90% d’échecs à l’issue des phases I et II.
5. Faux, Environ 800 millions de dollars pour le processus complet du développement du médicament.

**Question 44 :**

1. Les autorisations de la CNIL, CPP et de l’ANSM sont requises.
2. Le consentement informé, libre et oral du patient doit être renseigné.
3. L’ANSM publie le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
4. L’ASMR et de SMR sont évalués par la Commission de Transparence de la HAS.
5. Les ATU de cohorte sont délivrées pour certains traitements dont la demande d’AMM est en cours ou programmée (conditions de délivrance non-exhaustives).

**Question 44 : CDE**

1. Faux, Les autorisations de la CNIL et de l’ANSM sont nécessaires alors que seul l’avis favorable du CPP est requis. Attention : autorisation ≠ avis favorable.
2. Faux, Consentement informé, libre et écrit.
3. Vrai.
4. Vrai.
5. Vrai, Il faut également que l’efficacité et la sécurité du traitement soient fortement présumées. Et qu’il y ait un besoin non ou mal couvert.

**Question 45 :**

1. La phase I a pour objectif principal l’étude de la pharmacodynamique du médicament.
2. La phase II peut se faire sur des volontaires sains.
3. Les études de phases II et III peuvent se faire en ambulatoire.
4. La phase III évalue le bénéfice/risque ainsi que le bénéfice net, qui est l’index thérapeutique.
5. Les phases II et III sont analysées en intention de traiter pour éviter les biais d’évaluation.

**Question 45 : C**

1. Faux, La phase I étudie la pharmacocinétique.
2. Faux, La phase II se fait obligatoirement sur des malades, alors que la phase I se fait sur des volontaires sains (ou exceptionnellement, malades en cas de cancer par exemple).
3. Vrai, En ambulatoire ou à l’hôpital.
4. Faux, La phase III évalue bien le bénéfice/risque et le bénéfice net mais attention, l’index thérapeutique est une façon de mesurer l’écart entre les doses efficaces et les doses toxiques.
5. Faux, Elles sont bien analysées en intention de traiter, mais pour éviter les biais d’attrition.

**Question 46 : Parmi les propositions suivantes concernant les médicaments orphelins, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Comme l’expérimentation est plus difficile et leur développement très coûteux, ils sont très rentables pour les industriels.
2. Ils possèdent une aide au cours du développement par l’EMA.
3. Ils bénéficient d’une augmentation des droits d’enregistrement.
4. Comme il n’y a peu voire pas de médicaments commercialisés pour ces pathologies, les industriels sont donc très intéressés.
5. En 2017, on recense environ 80 médicaments orphelins avec AMM en Europe.

**Question 46 : BE**

1. Faux, Ils sont peu rentables pour les industriels car peu de malades et très chers à développer. Le reste de l’item est juste.
2. Vrai.
3. Faux, Une diminution voire une suppression des droits d’enregistrement.
4. Faux, Les industriels sont peu intéressés (pour les mêmes raisons que l’item A).
5. Vrai, 83 plus précisément.

**Question 47 :**

1. Les études transversales permettent de déterminer la population cible.
2. Les études de cohorte comparent les résultats chez les patients exposés au médicament et ceux qui ne sont pas exposés.
3. Les études transversales sont des études observationnelles, contrairement aux études de cohorte.
4. Il y a une randomisation pour les études pharmaco-épidémiologiques.
5. Les études pharmaco-épidémiologiques sont moins fiables que les essais cliniques.

**Question 47 : BE**

1. Faux, Elles déterminent la population rejointe (prend le médicament) ≠ population cible (population qui a la maladie pour lequel le traitement est indiqué).
2. Vrai.
3. Faux, Ce sont toutes les deux des études observationnelles.
4. Faux, Pas de randomisation.
5. Vrai, Pas de protocole ni de randomisation donc il y a plus de biais.

A partir d’ici nouveaux QCMs à partir du cours du Docteur Kassaï

**Question 48 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant le développement clinique du médicament :**

1. En 1988, la loi Huriet-Sérusclat a été promulguée dans le but de protéger les personnes se prêtant à la recherche biomédicale.
2. En 2012, la loi Jardé définit les 2 missions du comité de protection des personnes (CPP): Protection contre les risques pour les patients ainsi que le respect de leur dignité et de leurs droits.
3. Dans des rares cas, l’intérêt de la science et de la société prime sur l’intérêt du patient.
4. Lors d’un essai clinique le rapport annuel de sécurité est rédigé par le promoteur.
5. Par ailleurs ce rapport est à destination unique de l’ANSM.

**Question 48 :** AD

A VRAI C’est ce que l’on peut considérer comme l’ancêtre de la loi Jardé.

B FAUX Les missions du CPP sont au nombre de **3** :

* Protection contre les risques pour les patients.
* Respect des de la dignité et des droits des patients.
* **Evaluation de la pertinence scientifique de la recherche** : En effet le CPP se préoccupe aussi du caractère scientifique de la recherche et non pas seulement de celui éthique.

C FAUX L’intérêt du patient **PRIME TOUJOURS** sur l’intérêt de la science et de la société.

D VRAI. 🔺Attention à bien noter que le promoteur et l’investigateur ne sont pas la même personne !

* **Investigateur : professionnel de santé** impliqué dans l’essai ET en lien avec le promoteur
* **Promoteur : organisme** qui promeut l’étude

E FAUX Le rapport est à destination de l’ANSM ET du **CPP.**

**Question 49 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant le développement clinique du médicament :**

1. Il n’est pas possible de réaliser un recours auprès d’un autre comité de protection des personnes (CPP) après que le premier avis se soit révélé défavorable.
2. Avant le déroulement de l’étude, il est nécessaire que l’ANSM délivre un avis favorable ou non.
3. Lors d’un essai croisé tous les patients peuvent bénéficier du traitement à un moment ou un autre.
4. La période de lavage (wash-out) correspond à la demi-vie du médicament.
5. Par ailleurs on effectue cette période de lavage (wash-out) après les deux périodes d’un essai croisé.

**Question 49 : CD**

A FAUX Il est **toujours possible** pour un organisme d’avoir recours à un autre CPP si l’avis du premier était défavorable.

B FAUX L’ANSM ne donne pas un simple avis, mais une **autorisation** (ou non autorisation d’ailleurs).

C VRAI Voici le schéma d’un essai croisé : Il existe 2 groupes randomisés que l’on appelle A et B :



* Période 1 : Groupe A sous placebo et groupe B sous traitement actif.
* Période de lavage (wash-out) : Permet aux patients du groupe B qui étaient sous traitement actif de se débarrasser du médicament pour que cela ne vienne pas polluer les résultats sous placebo lors de la période 2.
* Période 2 : Groupe A sous traitement actif et groupe B sous placebo.

Tous les patients bénéficient donc bien du traitement actif que cela soit durant la période 1 ou la période 2.

D VRAI

E FAUX Voir correction de l’item C.

**Question 50 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant le développement clinique du médicament :**

1. L’essai clinique randomisé n’est pas nécessaire lorsque le mécanisme d’action du médicament est bien connu.
2. Une bonne méthodologie lors d’essais cliniques ne suffit pas à établir un lien de causalité entre l’effet du médicament et l’observation clinique.
3. La randomisation permet d’éviter les biais d’attrition et d’avoir deux groupes comparables.
4. Une analyse en Intention de traiter permet d’éviter le biais d’attrition.
5. L’analyse en per protocole permet de prendre en compte les perdus de vue.

**Question 50 : D**

A FAUX. Le mécanisme d’action du médicament, même si bien connu, ne repose tout de même que sur des raisonnements théoriques. **Il est donc toujours nécessaire de réaliser des essais cliniques** pour concrétiser ces hypothèses.

B FAUX Une bonne méthodologie est **nécessaire et suffisante** pour :

* Obtenir des résultats non biaisés sur l’estimation du rapport bénéfice/risque.
* **Etablir un lien de causalité** entre l’effet du médicament et l’observation clinique.

C FAUX La randomisation permet en effet d’avoir deux groupes comparables mais ce sont **les biais de sélection** qu’elle permet d’éviter et non pas d’attrition.

🔺Pour rappel :

|  |  |
| --- | --- |
| *Méthodologie* | *Type de biais évités* |
| Randomisation | Biais de sélection |
| Double insu et placebo | Biais de suivi et de mesure |
| En intention de traiter | Biais d’attrition |

D VRAI Voir le tableau ci-dessus.

E FAUX Au contraire l’analyse **en per protocole ne prend en compte que les individus toujours présents à la fin** de l’étude. Ainsi **les perdus de vue,** qui sont les individus étant décédés, ayant quitté l’étude ou ayant changé de groupe **ne sont pas pris en compte** dans l’analyse finale. C’est l’analyse en intention de traiter qui prend en compte les perdus de vue en faisant semblant qu’elle n’en a eu aucun même si c’est le contraire.

**Question 51 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant le développement clinique du médicament :**

1. Dans le cas d’une recherche clinique comportant des risques négligeables, on est toujours dans l’obligation de demander l’autorisation de l’ANSM.
2. Dans le cas d’une recherche clinique non interventionnelle, on ne doit pas demander l’autorisation de l’ANSM.
3. Dans le cas d’une recherche clinique interventionnelle, on est toujours dans l’obligation de demander l’autorisation de l’ANSM.
4. Pour prouver la bioéquivalence d’un médicament générique vis-à-vis d’un princeps on réalise des essais sur des sujets malades, en essai croisé.
5. De plus les 2 médicaments sont dits bioéquivalents si les paramètres pharmacocinétiques du médicament générique sont compris entre 80% et 125%.

**Question 51 : BCE**

A FAUX On est toujours dans l’obligation de demander l’autorisation de l’ANSM uniquement lorsqu’on est dans les cas de figure suivants :

* Recherche clinique **interventionnelle** sur n’importe quel traitement, produit ou autres…
* Recherche clinique sur un **produit de santé** comportant des **risques négligeables**

Ainsi si la recherche clinique que l’on réalise comporte des risques négligeables et ne porte pas sur un produit de santé alors on n’est pas dans l’obligation de demander l’autorisation de l’ANSM.

B VRAI Voir correction de l’item A.

C VRAI Voir correction de l’item A.

D FAUX Tout est vrai excepté pour le fait que l’essai soit réalisé sur des **sujets sains.**

E VRAI Ca revient à une marge approximative de **+/- 20%.**

**Question 52 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La rentabilité d’un générique est très importante.
2. Les HTS (high throughput screening) ainsi que la chimie combinatoire mènent à l’identification d’un lead. L’effet est ensuite confirmé par des tests de réplication : nous obtenons donc un hit.
3. La deuxième étape du développement clinique (ou développement précoce et préclinique) comprend l’étude de la pharmacocinétique, pharmacodynamique ainsi que les tests de toxicité.
4. La phase II du développement clinique s’effectue sur des patients volontaires et étudie la relation bénéfice-risque.
5. Il y a un taux d’échec considérable lors des phases I et II du développement clinique du médicament.

A FAUX Le générique peut être commercialisé dès la fin du brevet du médicament princeps. Cependant, le prix sera moins élevé et donc la rentabilité est faible.

B FAUX Attention, il ne faut pas confondre le hit et le lead (piège fréquent !). Les HTS permettent de découvrir un hit qui sera ensuite optimisé pour devenir un lead.

C VRAI Il est important de connaitre les grandes lignes des étapes du développement clinique. Il y a 4 grandes étapes qui sont :

1. Innovation-découverte
2. Développement précoce et préclinique
3. Développement clinique (lui-même divisé en 3 phases)
4. Post enregistrement.

D FAUX Il s’agit bien ici de volontaires sains mais la phase II correspond à la recherche la dose qui produit un effet biologique et celle qui est la mieux tolérée. La relation bénéfice-risque est recherchée lors de la phase III.

E VRAI Le développement précoce qui comprend les phases I et II du développement clinique à un taux d’échec d’environ 90%.

**Question 53 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

Un essai clinique évaluant l’efficacité d’un médicament est lancé. Il s’agit d’un essai randomisé en plan croisé versus placebo. Les résultats de l’étude présentent un risque relatif de 0,74 et un intervalle de confiance à 95% de [0,65 – 0,86] sur le critère principal clinique de l’étude.

1. Les résultats de cette étude sont justes.
2. Les résultats de cette étude sont valides.
3. Un essai en plan croisé signifie qu’un patient va recevoir le traitement puis le placebo ou le placebo puis le traitement ; cet ordre étant tiré au sort.
4. La période de « wash out » permet de s’assurer que le traitement soit totalement éliminé de l’organisme pour ne pas induire un biais.
5. Le bénéfice est prouvé et la causalité entre l’effet du médicament sur le critère principal est établie.

A VRAI La justesse comprend la validité et la précision. Pour la précision : le RR<1 et l’intervalle de confiance ne contient pas 1 ; les résultats sont donc précis. Pour la validité : l’étude est randomisée, on ne précise pas l’insu mais le placebo permet de maintenir l’insu étant donné qu’il est identique au traitement de référence. Les résultats sont donc bien justes.

B VRAI Nous l’avons expliqué dans l’item A

C VRAI C’est la définition de l’essai en plan croisé, qui s’oppose aux groupes parallèles.

D VRAI Le wash out est très important en effet pour ne pas conclure à une absence de différence du principe actif versus placebo alors que le groupe sous placebo présente encore les effets du médicament.

E VRAI Le bénéfice est prouvé car le critère de jugement est un critère clinique et que le RR<1.

**Question 54 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Lors du développement d’un générique, un développement pharmaceutique complet est nécessaire.
2. Le CTD contient des informations concernant les études cliniques, comme par exemple sur la pharmacodynamie et pharmacocinétique.
3. Le contenu du CTD est harmonisé au niveau international.
4. Les études pharmaco-économiques sont lancées lors de l’étape du péri-lancement
5. L’étape post-enregistrement est exigée par le règlement européen pour étudier un plan de gestion de risques

A VRAI Il est important de comprendre qu’un développement pharmaceutique complet est nécessaire, c’est-à-dire qu’il va bien de la formulation du PA à la mise sur le marché. Cependant, l’étape des essais cliniques se limitera à la validation de la bioéquivalence.

B FAUX Tout est vrai sauf que la pharmacodynamique et la pharmacocinétique font parties des données **pré**-cliniques. Les études cliniques sont par exemple les essais cliniques ainsi que les données publiées ou non qui en découlent.

C VRAI Tout à fait. Cela permet de ne pas réaliser deux essais cliniques identiques dans deux pays différents.

D VRAI C’est bien ce que le professeur a précisé dans son cours !

E VRAI C’est important de se souvenir que même lorsque le médicament a eu son AMM, il faut toujours en étudier les potentiels risques

**Question 55 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La recherche biomédicale nécessite l’autorisation de la HAS et du CPP.
2. Le malade volontaire est autorisé à quitter l’essai clinique, s’il n’a plus envie d’y participer, quel que soit le moment.
3. Si l’expérimentateur se rend compte d’effet indésirables graves, il doit attendre la fin de l’essai et les signaler aux autorités compétentes.
4. Lorsque le patient retire son consentement, ses données seront tout de même utilisées dans l’essai clinique auquel il participait.
5. Si les résultats d’un essai clinique sont défavorables, alors ils ne sont pas nécessairement communiqués.

A FAUX La recherche biomédicale, ou recherche pratiquée sur l’être humain nécessite l’autorisation de l’ANSM et du CPP

B VRAI Le malade peut choisir de quitter à tout moment l’essai clinique si par-exemple celui-ci ressent une gêne.

C FAUX L’expérimentateur doit signaler directement et impérativement la découverte d’un effet indésirable grave, celui-ci peut même conduire à l’arrêt prématuré de l’étude.

D VRAI Les données récoltées du malade seront tout de même intégrées au résultat de l’étude afin de ne pas fausser ces derniers. Cependant, elles ne pourront pas être exploitées dans des études ultérieures.

E FAUX Les résultats de tous les essais sont exigés, même s’ils sont défavorables. Ils pourraient servir à ne pas reconduire un essai qui avait déjà abouti à un échec auparavant.

**Question 56 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. On vérifie la possibilité de développer un brevet avec notre lead à la deuxième étape du développement clinique
2. Le Sildénafil possède l’indication : anesthésiant
3. La sécurité, soit toxicologie, est étudiée lors du développement précoce et préclinique
4. Lors de la première phase du développement précoce, on cherche entre autres les mécanismes d’élimination du médicament
5. En France, c’est le CEPS qui fixe le SMR et donc le prix

A FAUX La vérification se réalise lors de la première étape « innovation -découverte »

B FAUX Le Sildénafil était initialement indiqué pour anesthésier, mais est désormais un bêtabloquant

C VRAI C’est une des sous-étapes de la deuxième étape du développement clinique qui se nomme « développement précoce et préclinique »

D VRAI Oui, ainsi que la dose maximum tolérée

E FAUX La HAS fixe le SMR et le CEPS le prix

Ccb2

**Question 57 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le développement clinique d’un médicament dure environ 10 ans
2. L’AMM n’est pas réévaluée une fois qu’elle a été accordée
3. Les biothérapies sont des médicaments biologiques produits à partir d’une cellule ou d’un organisme vivant ou dérivés de ceux-ci
4. Il y a eu des abus d’éthiques à répétition dans l’histoire, comme des injections de virus à des enfants handicapés, ou des essais cliniques sans consentement volontaire
5. On poursuit l’essai clinique jusqu’à la fin même si l’on pense qu’il pourrait avoir des effets délétères sur la santé des participants

A FAUX Il dure environ 20 ans.

B FAUX L’AMM est réévaluée 5 ans après avoir été donnée.

C VRAI C’est la définition du cours, à savoir ++

D VRAI Il faut est important de se rappeler de ses pratiques et ne pas les reproduire dans le futur. Désormais, les essais sont bien plus encadrés.

E FAUX L’expérimentateur doit être prêt à arrêtera son essai à tout moment si l’on se rend compte qu’il produit des effets dangereux pour la santé des personnes y participant.