

Développement pré-clinique et clinique des médicaments

Les patients ne réagissent pas de la même manière par rapport à un médicament :

Pour une même dose de médicament, il va se retrouver à **différentes concentrations** dans la circulation sanguine.

Pour une même concentration, il va y avoir **différents effets** dans l'organisme.

→ **Variabilité inter et intra-individuelle**

→ Les firmes pharmaceutiques cherchent une dose qui peut être prescrite au plus grand nombre de patients.

→ **Index thérapeutique large**

Relation dose-C°-effet :

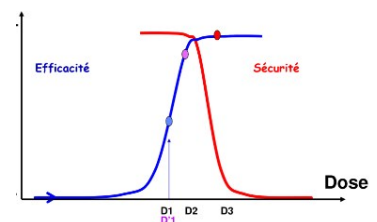
• L'efficacité augmente **peu à peu** puis on arrive rapidement à un **plateau maximum** = maximalisation de l'effet

• La sécurité est maximum puis diminue = en miroir, diminution de la tolérance :

→ **Efficacité et tolérance dose-dépendantes d'un médicament**

⇒ Solution = **associations médicamenteuse** : On utilise des médicaments aux PA différents n'agissant pas sur les mêmes récepteurs, on cumule les effets bénéfiques sans atteindre les C° toxiques.

→ **Augmenter l'efficacité en restant dans la dose de sécurité**



I – RECHERCHE ET PRE-DEVELOPPEMENT :

A) Projet de recherche :

- Répond à un **besoin médical** (avant tout) : Existant, **projeté parfois des années à l'avance**
RMQ : Industrie pharmaceutique ≠ philanthropique => elle veut gagner de l'argent
- Étudie le **mécanisme de la pathologie** : Infection virale, bactérie, inflammation
- **Identification de la cible** : Très précisément (*canal ionique, Rc, pompe...*)
- **Méthode d'étude / modèles expérimentaux**
- **Préparation du ou des principe(s) actif(s)**
- **Savoir-faire / ressources** : Certaines entreprises comportent 100 à 200 000 employés (chercheurs et etc...)
- **Critères de sélection** pour le passage en **développement**

B) Recherche exploratoire :

- **Molécules (de plus en plus)** : Synthèse à partir d'une chimiothèque, par recours aux biotechnologies.
- **Mise au point des méthodes screening** (par les industriels) : **In silico, in vitro, in vivo.**
- **Dépend des ressources financières** : Le développement coûte entre 800 millions et 1 milliard d'euros.

C) Pré-sélection (optimisation des têtes de séries) :

Choix de la série (3 ou 4 composés) en fonction :

- ✓ **Des propriétés physico-chimiques**
- ✓ **Méthodes in vitro, in vivo** (études non GLP) : activité, toxicité (tératogénécité in vitro et test d'Ames)
→ Études très rapides
- ✓ **Biodisponibilité**

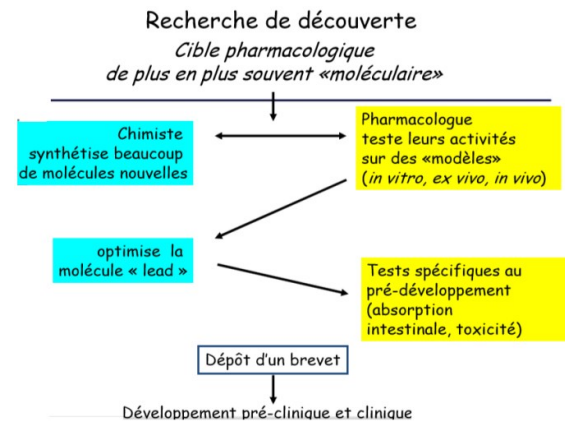
Choix de la future tête de série ou « lead » :

- ✓ **Définir ses critères** : Activité, pharmacocinétique, toxicité
- ✓ **Screening haut débit**
- ✓ **eADMET**, estimation précoce de : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, toxicité (sans passer par l'animal, encore une étape très rapide)

Le test d'AMES : test très simple et rapide de mutagénéité :

Salmonelles en présence d'un antibiotique en dose croissante.
Lorsqu'on voit apparaître des salmonelles résistantes,
cela signifie qu'elles ont muté
=> Abandon de la molécule car tératogène, propriétés mutagènes

Le **chimiste améliore** les molécules d'après la demande du **pharmacologue** qui les **teste** sur divers modèles (ex/in vivo)
On dépose ensuite un **brevet**.
Nom du PA donné en **DCI** (Dénomination Commune Internationale)
→ Différent du nom commercial
Ces 10 candidats vont faire le reste du parcours
→ Éventuellement **AMM** pour spécialité pharmaceutique



II – LE DOSSIER PRE-CLINIQUE :

A) Dossier Analytique :

- **Caractères organoleptiques** (Poudre blanche, amer, sensible à la lumière/à l'O₂, soluble ou pas...)
- **Coefficient de partage** (Agité dans un mélange huile / eau)
- **Caractéristiques** (Mélange racémique ?)
- **Mise au point de la synthèse** (Coût ? moyens à mettre en œuvre ?)
- **Dosage** (par spectrométrie de masse, chromatographie)

➤ **Principe actif = Drug Substance New Chemical Entity (NCE)**

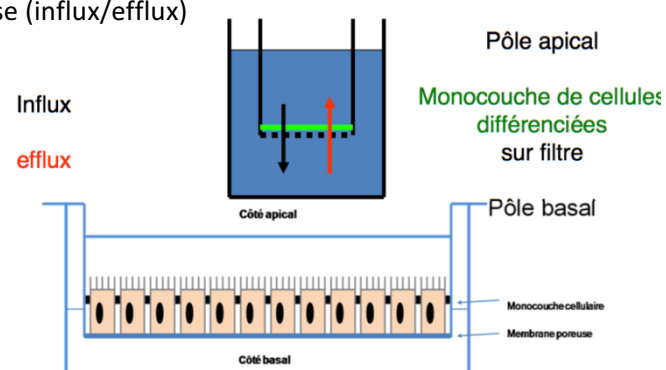
- ✓ **Structure** (incluant la chiralité)
- ✓ Propriétés **physico-chimiques** (granulométrie, polymorphisme)
- ✓ **Définitions des matières premières**
- ✓ **Validation du procédé de fabrication**
- ✓ Méthodes analytiques de **contrôle**
- ✓ Spécification (**Pureté**, impuretés)
- ✓ Conditions de **conservation** et de **conditionnement** (*température*)
- ✓ Stabilité dans le temps, péremption (minimum deux semaines de délai)
- ✓ Fabrication dans des **Bonnes Pratiques** de laboratoire (Good Manufacturing Practice = **GMP**)

➤ **Pharmacocinétique précoce :**

- ✓ **In silico** (**cytochromes**)
- ✓ **In vitro** sur du matériel humain (microsomes hép : métabolites produits/évaluation de leur toxicité)
- ✓ **Ex vivo** et in vivo chez l'animal
- ✓ **Classer les molécules et orienter les synthèses**
- ✓ **Choisir de nouvelles molécules à développer**
- ✓ **Extrapoler** à la PK clinique en fonction des critères observés lors des tests

Ex du système CACO-2 / CACO-Cells :

Récipient avec mb (**monocouche de C intestinales** confluentes).
On met du médicament à l'intérieur et on regarde ce qui traverse (influx/efflux)
=> **Évaluer l'absorption intestinale**



B) Dossier toxicologique : Simultanément aux autres dossiers

On s'intéresse à la :

➤ Toxicité aiguë : (rapidement)

- **DL 50** = (dose létale 50) dose qui va tuer 50% des animaux
- **DL10** = tuer 10% (économie d'animaux)
- **NOAEL** = dose maximale sans effets indésirables (No Observable Adverse Effect Level)

=> Réalisée en **2 semaines** si pas de toxicité apparente chez le rongeur et le non rongeur

➤ Toxicité chronique = via des doses répétées

Toujours chez le rongeur et le non-rongeur. Étape importante dans les traitements de l'HTA et diabète.

Subaiguë	Subchronique	Chronique
0 à 1 mois	1 à 3 mois	> 3 mois

➤ Etudes de mutagenèse plus poussées et de cancérogénèse (continuent à être effectuées même après la commercialisation du mdc car les effets toxiques peuvent apparaître plusieurs années après)

➤ Etudes de reprotoxicité (chez des femelles surtout) :

- ✓ **Segment 1** = Fertilité et Embryogénèse
- ✓ **Segment 2** = Embryo / Foetotoxicité et Tératogénèse
- ✓ **Segment 3** = Péri et Post Natalité

Embryons normaux ? Souris allaitent-elles normalement ? Déficiences dans les sexes ? Dév anormal in utero ?

➤ Guide Lines : +++

Etudes de toxicologie **obligatoires** avant les essais cliniques (US et Europe).

Déterminent la durée minimale des études de toxicologie à doses répétées nécessaires pour les essais cliniques.

En phase préclinique, on n'est pas sûr que le mdc arrivera sur le marché → Durée moindre de test nécessaire

Durée	Rongeurs	Non-Rongeurs
Jusqu'à 2 S	2 Semaines	2 Semaines
Jusqu'à 1 M	1 mois	1 mois
Jusqu'à 3 M	3 mois*	3 mois
Jusqu'à 6 M	6 mois	9 mois **
> 6 M	6 mois	9 mois **

* 6 mois s'il s'agit d'une phase III (étude pivot) en Europe (EMA)
** pour être conforme aux règles de la FDA

Durées nécessaires pour débiter les essais cliniques

Durée de TRT	Rongeurs	Non rongeurs
Jusqu'à 2 sem	1 mois	1 mois
Jusqu'à 1 mois	3 mois	3 mois
Jusqu'à 3 mois	6 mois	6 mois
> 3 mois	6 mois	9 mois

Durées nécessaires avant obtention de l'AMM

C) Dossier galénique :

Forme pharmaceutique finale destinée à être utilisée (comprimé, aérosol) □ étude de la **dissolution**

➤ Forme pharmaceutique finale destinée à utilisation :

- Choix de la **forme pharmaceutique**
- Définition de la **formule**
 - * Excipients : *couleurs spéciales, rendre le mdc moins amer...*
 - * Compatibilité/incompatibilité avec le PA
- Anticipation de la **dose**
- **Conditionnement** primaire et secondaire
- Spécifications
- **Condition de conservation**
- **Stabilité / Péremption**
- Fabrication selon les **GMP** (bonnes pratiques de labo)

D) Dossier Pharmacologique :

➤ Dossier pharmacocinétique :

Études des étapes **ADME** chez les **animaux**, par des méthodes in vitro et in vivo

- PK = lien entre **animal et Homme**
 - ✓ Qualitatif : métabolisme
 - ✓ Quantitatif : paramètre PK (concentration plasma, demi-vie...)

On étudie la distribution grâce à des autoradiographies ou **autoradioluminographies** (ATB marqués au carbone 14)
=> Données PK pour savoir où le médicament va se loger

➤ Dossier pharmacodynamique :

Animal peut être éloigné de l'Homme mais la **pathologie de l'animal = très proche** de la pathologie humaine.
Fin de la phase préclinique => données => avis final toxicologues pour savoir si le M administrable à l'Homme

A la fin du développement préclinique (qui a duré entre 2 et 4 ans)

→ Soit on permet le passage sur l'homme (go) ou non (no go)

EMA : Pré-clinique divisée en modules = 2 (PD : **toujours placée en premier dans les dossiers**, sécurité pharmacologique, interaction, PK, toxicologie) et 3.

III – DEVELOPPEMENT CLINIQUE = ESSAIS CLINIQUES :

Fait toujours suite au développement pré-clinique = il n'y a pas de développement clinique s'il n'y a pas eu au préalable une phase animale ! Comprend **4 phases** essentielles :

A) Phase 1 : Sécurité chez l'être humain (M non toxique chez l'animal : on vérifie chez l'homme)

➤ Toxicité chez l'Homme ?

- ✓ Première administration à l'homme
- ✓ N = **10 à 100 volontaires sains** = pas de maladie évidente : première administration à l'homme
- ✓ Administration croissante logarithmique de doses jusqu'à ce que le patient se plaigne d'EI
 - ⇒ Déterminer la **Dose Maximale Tolérée (= DMT)** : estimée à partir de la NOAEL

NB : Souvent, cela ne se fait pas sur des femmes car stock ovarien fragile donc mesure préventive = exclusion.

➤ Parallèlement, études de PK à dose uniques et multiples

- ✓ **Demi-vie, AUC, Cl rénale/hépatique, métabolisme**
 - ⇒ Comparaisons avec les valeurs animales
 - ⇒ Dégager des **effets secondaires non spécifiques**

⚠ Pas de phase 1 sur les volontaires sains en oncologie et pour les anticoagulants ⚠

B) Phase 2 = Etudes Pilotes : Efficacité

- ✓ Première administration **chez le patient**
- ✓ N = **100** en phase 2B patients **volontaires malades**
 - Durée de traitement relativement courte
 - Essais ouverts, insu ou double-insu vs placebo
 - Conditions optimales de prescription (pas de traitements associés)
- ✓ **Recherche de la dose minimale bien tolérée.** Via trois doses :
 - Une faible éloignée de la vérité (peu efficace, pas d'effet 2R)
 - Une intermédiaire => celle qu'on choisit au final
 - Une forte mimant proche de la DMT (très efficace mais beaucoup d'effets 2R)
- ✓ Poursuite de l'étude pharmacologique dans la population cible :
 - **Insuffisant rénal, hépatique, cardiaque** : Étude des maladies sur le médicament
 - Relation **concentration-effet**

Phase 2A : Sécurité / Toxicité

Phase 2B : Efficacité

C) Phase 3 = Etudes Pivots/Pivotales : Plus efficace ou mieux toléré que ce qui existe déjà ?

- ✓ Comparaison du rapport efficacité/tolérance (phase 2) avec un placebo ou un médicament de référence
- ✓ **N = 1000 à 5000** (voire jusqu'à 40 000) **patients malades**, dans l'indication précise
- ✓ Durée de **ttt longue** (au moins 6 mois), sur **différentes formes cliniques** (*grave, moins grave ...*)
- ✓ Poursuite de la cinétique, interactions, profil avantage/inconvénient
- ✓ *Données **analysées statistiquement en intention de traiter** (+++)*

Études :

- ✓ **Double insu** (double aveugle)
- ✓ Toujours **randomisées**
- ✓ **Prospectives**
- ✓ **Multicentriques**
- ✓ **Calcul** du nombre de sujets nécessaires (NSN) pour avoir un échantillonnage représentatif

→ Indication sur la qualité du médicament, + ou - efficace que la référence. L'industriel peut alors demander :

❖ L'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) :

Centralisée :

Dossier transmis à l'EMA. Si AMM européenne accordée, elle est transcrite à l'agence nationale (pour nous ANSM).

→ Demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables, puis phase 4 :

D) Phase 4 : Surveillance après commercialisation

Tout s'est bien passé, le médicament a obtenu son remboursement et bonnes négociations avec le CEPS

⇒ Consommé par pop

➤ Dernière phase => Sécurité d'emploi

- Essais **ouverts**
- **Grande cohorte** de patients
- Plusieurs posologies

➤ Comportement de la population vis-à-vis du médicament

- **Effets indésirables graves**
- **Effets indésirables rares** (< 1/1000 ; < 1/10 000 ; voire moins)
- Nouvelles **interactions** médicamenteuses
- Vérifier l'**innocuité du médicament dans ses conditions d'emploi**
- **Recherche de nouvelles indications**
 - IEC (utilisés dans l'HTA) → Efficaces dans l'insuffisance cardiaque (*Entresto®*)
 - **Baclofène®** dans l'alcoolisme
- **Meilleure connaissance du médicament**
- **Pharmacovigilance** (+++) fait remonter les notifications d'EI vers l'ANSM
 - **Nouvelles demandes** de remboursement ou de prix dans une indication différente

NB : Si on essaie le Mdc sur 8000 patients en phase III, on risque de passer à côté d'effets indésirables rares

IV – METHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES :

A) Contenu d'un protocole : Base d'un essai clinique

- **Introduction**
- **Objectif unique** mesuré à l'aide d'un :
- **Critère principal de jugement** unique
- **Définition de la maladie**
- **Méthode de mesure**
- **Définition des patients éligibles**
 - o Critères d'inclusion
 - o Critères de non-inclusion
- Traitement étudiés / associés
- Calcul du **nombre de sujet nécessaire**
- Chronologie de l'essai
- **Recherche de la tolérance** des médicaments
- Méthode de recueil et d'analyse des résultats
- **Interprétation des résultats** pour les extrapoler à la population concernée, aux futurs patients

➤ Cahier d'observation = CRF

- Doit être le **reflet exact du protocole**
- Rédigé avec bcp de soins, en collaboration avec les médecins et biostatisticiens
- **Comprend le consentement informé et signé du patient** (très important, passible de poursuites)
- **Le médecin est pénalement responsable en cas de litige**
- **Plusieurs exemplaires** de feuillets remplis au stylo bille noir, en direct, en remplissant toutes les cases
- **Documents datés et paraphés** sur chaque page
- Données doivent **correspondre aux documents sources**
- Il existe aussi des eCRF (informatisé) et eECG (mesure facilitée de la fc° cardiaque)

B) L'Objectif = base d'un essai clinique :

→ But = doit être défini avec **soin** :

- ✓ **Démontrer efficacité** d'un nouveau médicament VS placebo (rare)/ttt de référence
- ✓ **Comparer 2 thérapeutiques** : Essais de supériorité, Différence, **Non infériorité** (+), Équivalence (rare)

C) Définition des patients éligibles :

La population est définie le plus précisément possible, avec des **critères d'inclusion et non inclusion** (≠ exclusion)

→ *Non inclusion = Allergie connue / Exclusion = Pas de contre-indication à l'origine, fait une réaction pendant l'essai*

Certains critères demandent une énumération indispensable :

- **Maladie** : Formes cliniques à inclure, existence d'un facteur pronostic, examens pour confirmer le diagnostic.
- **Malades** (essais avec les malades, pas sur) : Caractéristiques générales (âge, sexe), clause d'ambivalence.
- **Traitements autorisés**

D) Critère principal de jugement :

Unique (+++), bien défini et précis, le + **objectif** possible => correspondre au prblm clinique posé

Il peut être **composite** : Regroupement des problèmes pour avoir un critère plus large, plus fréquent et révélateur

Ex : - [AVC + Infarctus du myocarde + Mortalité cardio-vasculaire] dans l'hypertension

- [Mortalité + Hospitalisations pour décompensation cardiaque] dans l'insuffisance cardiaque

➤ Mesure du critère :

- **Aisée, Spécifique, Reproductible**
- **Standardisée, Multicentrique**

E) Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN) :

→ Indispensable pour extrapoler les études à l'ensemble de la population présentant ces caractéristiques.

Le NSN représente l'échantillon représentatif de la population à traiter.

Se calcule avec les outils **biostatistiques** habituels, à partir du critère ppal de jugement selon :

Deux risques :

- ✓ **Risque α** = risque de 1^{ère} espèce = conclure à une différence inexistante (généralement $\leq 0,05$ avec $\varepsilon = 1,96$)
- ✓ **Risque β** = risque de 2^e espèce = ignorer une différence existante
(Puissance : $1-\beta$ = chance de conclure à une différence si elle existe (souvent 90%))

Un élément que l'on contrôle :

- ✓ **Différence à mettre en évidence : Δ** . Plus elle est importante, plus le NSN sera faible.

Un élément imposé :

- ✓ **Ecart type** de la mesure du critère de jugement unique. Plus il est important, plus le NSN est élevé.

Un essai ⇒ Une question, un objectif, un critère de jugement, permettant le calcul d'échantillonnage

$$N = 2 [\varepsilon_{2\alpha} + \varepsilon_{2\beta}]^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$$

F) Méthodologie :

Le statisticien a dû définir s'il s'agit :

- **D'un essai contrôlé** ou non (Comparaison avec un ttt (placebo ou ttt de référence) ou groupe témoin)
→ Effet **placebo** = effet partiel du médicament sans réel ttt (ex de la baisse de la tension artérielle)
- En **groupes parallèles** ou en **cross-over**
- S'il y a une **planification** particulière
- S'il y a nécessité d'un **tirage au sort**, d'une **mesure en aveugle**
- Si l'étude est **mono centrique** ou **multicentrique** => Détermine planification particulière

Essais comparatifs :

- **Essais en groupes parallèles** : Division des patients par TAS en autant de groupe qu'il y a de ttt à comparer
→ **Simultanés**

- **Essais croisés = Cross over** :

Chaque patient reçoit successivement les deux (ou plus) traitements, aléatoirement.

- Avantage = **Moins de sujets** et prend en compte la **variabilité interne**
- Inconvénients = **Effet période** et interaction période-traitement

Pour interpréter correctement un essai, il faut que $|\Delta 1| = |\Delta 2|$.

Si ce n'est pas le cas, il y a interaction période-traitement.

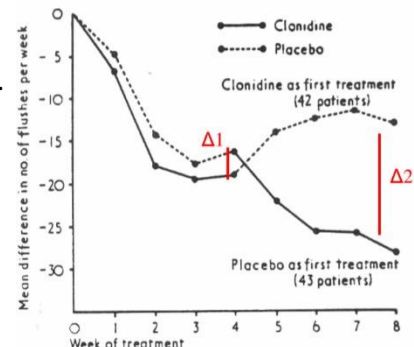
- **Pour les essais croisés, il faut une maladie stable dans le temps, et longue.**

- **Biais** :

- Très important d'**éviter** les biais
- Erreurs systématiques pouvant favoriser ou défavoriser un des traitements

⇒ **RANDOMISATION** (TAS) = Meilleure manière de les éviter en équilibrant les biais) car hasard fait bien les choses.

- Répartition semblable des facteurs de pronostiques dans les deux groupes.
- **Seul moyen scientifiquement valable.** Pour vérifier, comparaison de groupes (ex : âge moyen des patients).



G) Essais en ouvert / en aveugle / double aveugle :

- **Essais en ouvert**

- Médecin et Patient connaissent tous deux la nature du ttt administré (ex : Homéopathie)
 - Ouvert simple : Le sujet est son propre témoin (ex des pertes de poids, tabagisme, psoriasis)
 - Ouvert comparatif : Nécessité d'une randomisation

- **Essais en simple aveugle/insu** :

- Destinés à **diminuer les biais** dus soit :
 - À l'**observateur**, qui donne une interprétation subjective des résultats
 - Au **patient**, qui a une interprétation subjective des symptômes
- Problème : ne suppriment qu'une source de biais très inégale selon qu'il s'agit du patient ou de l'investigateur

- **Essais en double aveugle** :

- **Le patient ET le médecin ignorent** s'ils administrent/prennent le ttt ou le placebo = indiscernables
- Randomisation également indispensable

Méthode du double placebo :

- Comparaison de 2 ttt de même voie d'administration mais d'horaires différents ou 2 formes galéniques ≠
- Inconvénient = multiplication du nombre de prises

- **Dans le cas de la comparaison de 2 TTTs** :

- **Randomisation**
- **Double Aveugle**
- **Analyse en intention de traiter**

A la fin de la phase 3 : Le médicament est proposé dans une ou plusieurs indication(s), en définissant les patients, la posologie, les précautions d'emploi, les contre-indications (CI). Les agences accordent ou non l'AMM.

V – Les bonnes pratiques cliniques (BPC) :

Système d'assurance qualité français et européen comprenant :

- 1985 : Bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- 1986 : Bonnes pratiques de laboratoire (rats...) (BPL)
- 1987 : Bonnes pratiques cliniques définies (BPC)

→ Concernent les patients = ensemble des dispositions à mettre en place pour garantir :

- La **qualité et l'authenticité** des essais cliniques
- Le respect de **l'éthique**

- Loi de **1988 = Loi 88-1138 (Huriet et Sérésclat)** : loi de protection pour les personnes se prêtant à la recherche biomédicale (++) pour volontaires sains) : **découle des BPC de 1987**
- **1997** : BPC européennes (découlant de la loi Huriet-Sérésclat)
- **2001** : **Directives européennes**, inspiré de la loi Huriet
⇒ Concerne les évaluations thérapeutiques des médicaments et essais cliniques
- **9 août 2004** : Modification de la loi Huriet suite aux directives européennes, décrets d'application en **2006**

Moyen mnémo de la mort qui tue :

Fuck Le Caca

A) Principaux protagonistes :

➤ Le Promoteur :

- Personne **Physique ou Morale**
- Prend la **décision** de l'étude
- A notre échelle, c'est l'industrie pharmaceutique / A petite échelle = directeur d'hôpital, chef service
- Il est responsable :
 - Du choix de l'investigateur
 - De soumettre le dossier au **CPP** (Comité de Protection des Personnes) pour **avis favorable**
 - De soumettre le dossier à l'**ANSM** pour **autorisation**
 - Déposer une assurance (en cas d'accidents ou EI graves)

➤ L'investigateur :

- **Obligatoirement docteur en médecine, chirurgie ou un dentiste.** Sinon c'est un **expérimentateur**.
- Il est responsable :
 - Du **consentement informé et signé du patient**
 - De la réalisation de l'étude à proprement dite

➤ L'Assistant = Moniteur de recherche clinique :

- Permet le **relai** entre promoteur et investigateur.
- Il vérifie que :
 - Les **consentements des patients** sont présents
 - Les caractéristiques du CRF sont les mêmes que celles du dossier, sont correctement remplies.

