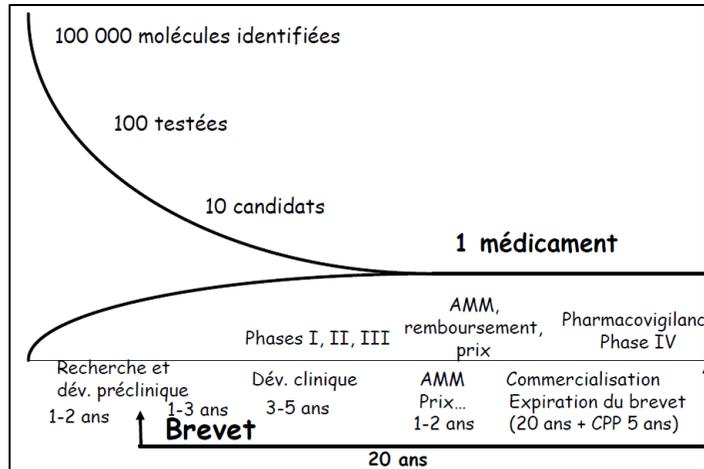


I/ INTRODUCTION

➔ CYCLE DE VIE DU MDC (diapo importante)



| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RECHERCHE | <ol style="list-style-type: none"> 1) Identification d'une cible pertinente 2) Identification des molécules actives sur la cible 3) Sélection des molécules actives et envisageables chez l'homme (=screening) <p>→ le nombre de molécules envisageables diminuent. A la fin de la Recherche : <10 molécules.</p> <p>Dure 1-2 ans</p> |
| Dépôt du Brevet (20 ans) + 5 ans si demande de CCP (Contrat Complémentaire de Protection) | |
| DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE | Dossier Analytique + dossier Toxicologique + Dossier Galénique + Dossier Pharmacologique Dure 1-3 ans |
| DEVELOPPEMENT CLINIQUE | Phase I, II et III Dure 3-5 ans |
| AMM | Dure 1-2 ans (procédure longue) + définition du prix, remboursement éventuel... |
| COMMERCIALISATION | Phase IV, Pharmacovigilance |

L'industrie pharmaceutique n'est **pas philanthropique**, elle veut faire du bénéfice ++

➔ LA RECHERCHE EXPLORATOIRE

Elle dépend :

- **De la Molécule :**
 - Par synthèse
 - A partir d'une chimiothèque
 - Par biotechnologie : on crée un mdc à partir d'éléments biologiques. (ex : AC monoclonaux)
- Mise au point des **méthodes de screening :**
 - in silico: tests de l'action des molécules sur une enzyme à la chaîne (contrôlé par ordinateur)
 - in vitro: tests sur des tissus hors contexte de l'organisme
 - in vivo: tests directement dans l'organisme
- **Ressources :** cela dépend des ressources de l'industriel

II/ DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE

➔ DOSSIER PRECLINIQUE

👉 Le Dossier analytique

On y définit :

- Les Caractères organoleptiques (poudre, absorption UV)
- Le Coeff de partage : $\frac{\text{eau}}{\text{octanol}} = \frac{\text{hydrophile}}{\text{lipophile}}$
- Ses caractéristiques granulométriques (poids, taille, ... des grains de l'échantillon)
- La Mise au point de la synthèse
- Méthode de dosage

Drug substance = **principe actif NCE :**

- Définition de la structure (inclue chiralité)
- Propriétés physicochimique (inclue granulométrie et polymorphisme)
- Définition des matières premières
- Validation du procédé
- Méthode analytique du contrôle
- Spécification (pureté, impureté, solvants résiduels)
- Condition de conservation, conditionnement (≈ emballage)
- Stabilité / péremption (température, humidité)
- Fabrication GMP (good manufacturing practice)

Pharmacocinétique précoce :

- In silico
- In vitro sur du matériel humain (ex : microsomes)
- Ex vivo et in vivo chez l'animal (ex : hépatocytes)

Dans le but de :

- **Classer les molécules et orienter les synthèses**
- **Choisir les nouvelles molécules à développer**
- **Extrapolation de la pharmacocinétique clinique**

👉 Dossier Toxicologique ♥

| | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Toxicité aiguë | Dose létale 50 : dose qui tue 50% des souris Dose létale 10 NOAEL = dose max qui ne donne pas d'EI graves <i>Dure 2 semaines</i> | |
| Toxicité chronique | Doses réitérées Sub aiguë : 0-1 mois Sub chronique : 1 -3 mois Chronique : > 3 mois | |
| Mutagenèse Cancérogénèse | Différents tests : <ul style="list-style-type: none"> - Test d'Ames : si le composé que l'on étudie permet d'induire une résistance des bactéries vis-à-vis des antibiotiques, c'est que le composé est mutagène → arrêt du développement - Nombre de tumeurs, endroit d'apparition - Test du micronucléus : il examine la clastogénèse (= rupture des chromosomes = aberration chromosomique). Si le composé que l'on étudie induit cette clastogénèse → arrêt du dvlpt | |
| Repro-toxicité en 3 segments | Segment 1 Fertilité – Embryogénèse | Sur ♀ et ♂ Fertilité maintenue ? nb embryon implanté ? |
| | Segment 2 Embryo et foeto toxicité et Tératogénèse | Atteinte du fœtus ? perte du fœtus ? |
| | Segment 3 Péri/post natalité | Problème de parturition des animaux ? équilibre des sexes ? |

Etapes en **parallèle**, durant très longtemps (même après test clinique !)

ICH guideline : durée des études de toxicologie à dose répétée nécessaire pour **essais cliniques** :

| Durée de l'étude chez l'homme | Rongeurs | Non rongeurs |
|-------------------------------|----------|--------------|
| Dose à 2 semaines | 2S | 2S |
| Jusqu'à 1 mois | 1 mois | 1 mois |
| Jusqu'à 3 mois | 3 mois * | 3mois |
| Jusqu'à 6 mois | 6 mois | 9 mois ** |
| > 6 mois | 6 mois | 9 mois ** |

* 6 mois pour une phase III en Europe (EMA)

** règles de la FDA

Toxicologie doses répétées nécessaires préalablement à l'**AMM** :

| Durée du ttt voulu pour l'AMM | Rongeurs | Non rongeurs |
|-------------------------------|----------|--------------|
| Jusqu'à 2 semaines | 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 |

👉 Dossier galénique

Correspond à la **forme pharmaceutique finale** du mdc destinée à être utilisée.

Drug Product : **Forme Pharmaceutique**

- Choix de la forme pharmaceutique
- Définition de la **formule**
→ choix des **excipients** : gout, propriétés physicochimiques
→ compatibilité/incompatibilité
- Anticipation de la dose
- Méthodes analytiques de contrôle
- Conditionnement primaire et secondaire
- Spécifications
- Conditions de conservation
- Stabilité/péremption
- Fabrication GMP

Dossier pharmacologique

Comprend le dossier PK et PD (avec les études de PK/PD sur modèles cibles et animaux)

Le but de la PK préclinique est de caractériser la PK chez les espèces animales utilisées au cours du développement préclinique en évaluant l'ADME des mdc par des méthodes *in vitro* et *in vivo*.

La PK est le lien entre l'animal et l'homme sur le point **qualitatif** (métabolisme) et **quantitatif** (paramètres PK comme la concentration plasmatique... ect)

Dossier Préclinique = Dossier analytique + Dossier toxicologique + Dossier galénique + Dossier pharmacologique

À la fin du dossier préclinique, on sait :

- Comment le mdc entre chez l'animal
- Comment il en sort
- Sa toxicité
- Sa tératogénicité
- Sa cancérogénicité
- S'il est envisageable à la production

IV / DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Après les études précliniques, on sait que le mdc marche après l'avoir testé sur des animaux. On demande alors l'autorisation de l'administrer chez l'homme à des **toxicologues**.

Chronologie :

Phase 1, 2 et 3 (essais cliniques)

AMM

Comité de transparence (CT)

Comité économique des produits de santé (CEPS)

Phase 4

} **Uniquement en France**

➔ PHASE 1

Sécurité chez l'homme ?

= **volontaire sain** destinée à déterminer la **dose maximale tolérée** (DMT)

- Première administration à l'homme
- Volontaires sains (**10 à 100**)
- Détermination de la DMT
- PK à doses unique et multiples

- Profil d'effets secondaires non spécifiques
- Recherche biomédicale, indemnisée (centres spécialisés ++)

🚫 **Exception cancérologie et anticoagulant** : Ø phase 1, on va tester directement sur le patient

➔ PHASE 2 (A et B) : études pilotes

Est-t-il efficace ?

= recherche **efficacité/toxicité du produit chez le malade**

Phase 2A : vérifie la toxicité chez le malade **PUIS**

Phase 2B : vérifie l'efficacité

- **100** patients malades (indemnisés)
- Administration de **3 doses** ≠ au patient pour déterminer la **Dose minimale bien tolérée et efficace**

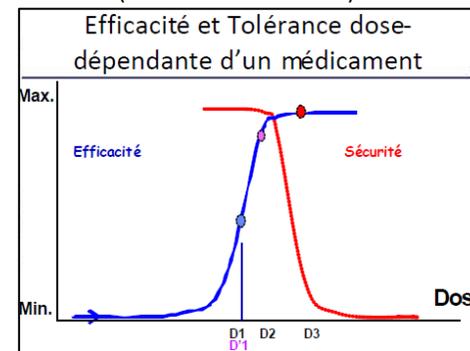
Ex : si DMT=1g, les 3 doses sont comprises entre 0 et 1 (intermédiaire, basse, haute)

Pour les patients volontaires :

- Durée du traitement (ttt) relativement courte,
- Essais ouverts, insu ou double insu VS placebo (**Comparative**)
- Conditions optimales de prescription

Poursuite de la cinétique dans les populations cibles :

- Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque = **effet de la maladie sur le mdc**
- Relation concentration-effet (courbe effet-toxicité)



➔ PHASE 3 : études pivots

Plus efficace ou mieux toléré ?

= comparaison **efficacité-tolérance** de la dose choisie en Phase 2 avec une **Référence** ou un **Placebo**

- **1000 à 5000** patients analysés **en intention de traiter**
- Inclusion des **formes cliniques** ≠ (≠ stades de maladies)
- Durée de ttt longue (car forme clinique)

TOUJOURS

- Prospective
- Multicentrique
- Simple ou double aveugle, TAS
- avec nombre de sujet nécessaire (NSN) calculé (échantillonnage représentatif)

- Poursuite de la **cinétique-interaction** avec ttt médicamenteux en parallèle
- Détermination d'un profil avantage-inconvénients

Il faut 2 à 3 études pivots : plusieurs milliers de patients/an

→Phase 3B extension d'indication

➔ AMM

| | |
|-------------------------|--------------------------------------------------|
| Proposé à la FDA | 2 études pivots américaine 1 étude européenne |
| Proposé à l'EMA | 2 études pivots européenne 1 étude américaine |

Dossier identique pr les USA ou l'UE (à eux 2 ils représentent ≈ 70% du marché du mdc)

Un mdc = une AMM = une indication précise 🌟

Le mdc a son taux de remboursement et commence à être prescrit = entrée en Phase 4

➔ PHASE 4 : études post-AMM

Aurons-nous des surprises ? Pharmacovigilance

- Patients volontaires malades
- Plusieurs posologies
- Essais ouverts sur grandes cohortes de patient
- Détection des EI :
 - Grave (décès, prolongation d'hospitalisation, mise en route d'un ttt spécifique),
 - Rare (<1/1.000 à 1/10.000 voire moins)
 - Nouvelles interactions médicamenteuses (et mésusages)
- **Vérification de l'innocuité du mdc dans les conditions normales d'emploi**

C'est aussi en phase 4 :

- Qu'on trouve de **nouvelles indications**
- Meilleure **connaissance** du mdc
- **Rôle de la pharmacovigilance (CRPV)** : nouvelles demandes de remboursement ou de prix sur le même produit dans une indication ≠
(Aspirine = Kardegic quand il est utilisé pr la prévention des thromboses coronaires donc coûte plus cher)

V/ PARAMETRES DES ESSAIS CLINIQUES

Un essai clinique **reflète le protocole dont il est issu**. Il doit être réalisé selon une **méthodologie** rigoureuse dans le **cadre législatif** approprié.

Son suivi est consigné au cours des consultations successives dans un **cahier d'observation** (CRF)

➔ Le protocole

= **base d'un essai clinique**. Il comprend :

Introduction
Objectif unique mesuré à l'aide du CPJ
Définition de la maladie
Critère Principal de Jugement (CPJ)
Méthode de mesure
Nb sujet nécessaire ++
Définition des patients éligibles (critères inclusion, non inclusion)
Traitements (étudiés + associés)
Interprétation des résultats
Extrapolation des résultats de l'essai à la population entière concernée
Chronologie de l'essai
Tolérance des mdcs de l'étude
Méthode de recueil et d'analyse des résultats

| | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Le cahier d'observation (CRF) <i>Possibilité de eCRF</i> | <u>Doit</u> être le reflet exact du protocole <u>Doit</u> être rédigé avec soin en collaboration avec médecins et statisticiens une fois le protocole écrit . Comprend le consentement informé signé du patient |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

➔ L'objectif (ou but)

Doit être défini avec soin en précisant clairement s'il s'agit de :

| Démontrer l'efficacité d'un nouveau produit | Comparer deux thérapeutiques |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Versus placebo (de + en + rare) <ul style="list-style-type: none">→ extension d'indications : références→ situations très originales Versus référence <ul style="list-style-type: none">→ vérifier les doses employées de la référence et sa qualité | → essais de supériorité <ul style="list-style-type: none">→ de différence→ de non-infériorité→ d'équivalence |

↳ Définition des patients éligibles

La population doit être définie le plus précisément possible (critères d'inclusion et de non inclusion (≠ d'exclusion))

L'énumération de ces critères est indispensable :

- **La maladie :**
 - Les formes cliniques à inclure dans l'essai
 - L'existence d'un facteur pronostique
 - Nécessité d'exams pour confirmer le diagnostic
- **Les malades :** On fait des essais « avec » et non « sur » les malades
 - Caractéristiques générale (âge, sexe ...)
 - Toujours vérifier la **clause d'ambivalence** (= même chance de prendre l'un ou l'autre des ttt)
- **Les traitements** en cours ou associés

↳ Le critère principal de jugement

- **UNIQUE** Ex : une PA, une charge virale, un score...
- Bien défini, précis
- Objectif
- Correspond au problème clinique posé
- **Peut-être Composite :**
[AVC + Infarctus du Myocarde + mortalité cardiovasculaire] pr l'HTA
[mortalité + hospitalisation pr décompensation] pr l'insuffisance cardiaque

Critères indissociables !

Sa mesure doit être : **aisée & spécifique, reproductible, standardisée** (multicentrique ++)

↳ Calcul du nombre de sujets nécessaires

Indispensable pour **extrapoler les résultats d'une étude à l'ensemble d'une population présentant les mêmes caractéristiques.**

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

Il se calcule (aide des statisticiens)

Réalisé à partir du **critère principal retenu** (ex : mesure de la TA, de la glycémie...)

Il est en fonction de 4 facteurs :

- Le **risque α** ($P < 0,05$) prédéfini
- Le **risque β** (puissance : $1 - \beta$: 90% pour 10%) prédéfini
- La **\neq à mettre en évidence** à choisir (?)
- **L'écart type (s)** de la mesure du critère de jugement. (Il traduit que au plus la différence est grande entre les 2 ttt, au moins il faudra de sujets ♥)

→ formule illustrative

$$N = 2 [e_{2\alpha} + e_{2\beta}]^2 \times s^2 / ?^2$$

➔ Méthodologie des essais cliniques

Le statisticien a dû définir si :

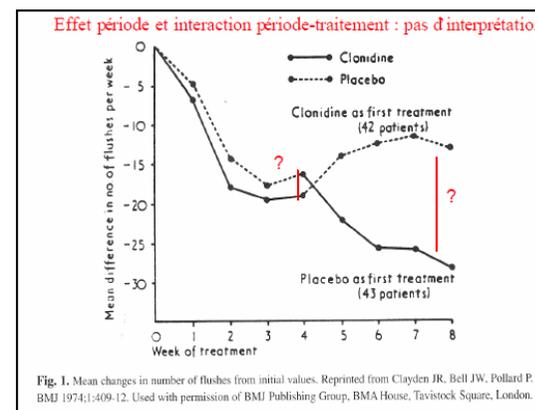
- Essai contrôlé ou non
- Essai en groupes parallèles ou cross-over
- Planification particulière est faite
- Nécessité de l'aveugle, du TAS
- Si étude mono- ou multicentrique

↳ Essai contrôlé

Implique la comparaison avec un ttt témoin ou un groupe témoin. (effet placebo)

↳ Essais comparatifs

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Essai en groupes parallèles | Consiste à diviser par tirage au sort les patients en autant de groupes qu'il y a de ttt à comparer |
| Essai Croisé (Cross-over) | Chaque sujet reçoit successivement deux ou plusieurs ttt, dans un ordre aléatoire. |



Avantages du cross-over:

- Nécessite moins de sujets
- Prend en compte la variabilité « interne » de chaque sujet

Inconvénients du cross-over :

- **effet période**
- Pour faire un essai croisé, il faut qu'à la fin de la période : la différence entre le ttt et le placebo soit la même qu'entre le placebo et le ttt ♥
Sinon les résultats ne sont pas

interprétables

↳ Planification particulière

Lors de la planification d'un essai, il faut éviter les **biais** (=erreurs systématiques) qui peuvent favoriser ou défavoriser l'un des ttt comparé (TAS++)

↳ Randomisation

Nécessaire ++ Répartition semblable des facteurs pronostiques dans les 2 groupes.
Seul moyen scientifique valable ♥

Essais ouverts/en aveugle

| Essais ouverts | Le médecin et le patient connaissent la nature du ou des ttt administrés <ul style="list-style-type: none"> ▪ En ouvert « simple » sur un ttt : le sujet est son propre témoin (poids, psoriasis, tabagisme) ▪ En ouvert comparatif (nécessite TAS) | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Essais en aveugle | Destinés à ↓ les biais du à l'observateur (interprétation subjective des résultats) et au patient (interprétation subjective des symptômes ressentis) <ul style="list-style-type: none"> ▪ En simple aveugle : ne supprime qu'une source de biais très inégale selon qu'il s'agit du patient ou de l'investigateur ▪ En double aveugle : le patient et le médecin ignorent la nature réelle du ttt jusqu'à la fin de l'essai. La présentation doit être indiscernable. TAS +++ ▪ En double placebo : présentation en double aveugle de produits d'aspect différent. Pour une comparaison de deux ttt. On associe à chacun des ttt le placebo de l'autre : [tttA + placeboB] ou [tttB + placeboA] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d9e1f2;">Avantages</th> <th style="background-color: #d9e1f2;">Inconvénients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d9e1f2;"> - Comparaison de 2 ttt de même voie d'administration, mais d'horaires ≠ - Comparaison de 2 formes galéniques ≠ </td> <td style="background-color: #d9e1f2;">Multiplication du nombre de prises</td> </tr> </tbody> </table> | | Avantages | Inconvénients | - Comparaison de 2 ttt de même voie d'administration, mais d'horaires ≠ - Comparaison de 2 formes galéniques ≠ | Multiplication du nombre de prises |
| Avantages | Inconvénients | | | | | |
| - Comparaison de 2 ttt de même voie d'administration, mais d'horaires ≠ - Comparaison de 2 formes galéniques ≠ | Multiplication du nombre de prises | | | | | |

Etude mono/multicentrique :

- Phase 1 : monocentrique
- Phase 2 : quelques centres
- Phase 3 : multicentrique

En règle générale :

Lorsque 2 ttt (ou plus) doivent être comparés, il faut :

- Randomisation
- Technique en double aveugle
- Analyse des résultats en intention de traiter (que les patients aient pris ou non la totalité du ttt)

Encadrement législatif des essais clinique

- **Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) 1987** : assure la qualité et la véracité des essais
- **Loi 88-1138 dite « Loi Huriet et Sérusclat »** définissant plusieurs éléments de recherche médicale :
 - Signature et consentement du patient
 - Autorise les essais cliniques de type 1
- Les BPC unifiées en 1997
- **Directives européennes de 2001/20 CE**
- **Loi d'août 2004** avec ses décrets d'application août 2006 (par la demande des Directives européennes 2001)

Les BPC

Bonnes Pratiques de Fabrication (1985)
 Bonnes Pratiques de Laboratoire (1986)
 Bonnes Pratiques Clinique (1987)

Elles s'inscrivent dans le système d'assurance de la qualité du mdc.

= Ensemble des dispositions à mettre en place pour garantir :

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

3 protagonistes essentiels définis par les BPC et la loi 2004 :

| | |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Le Promoteur | Personne physique ou morale qui décide de l'étude clinique. Choix de l'investigateur Assurance obligatoire Il transmet ses dossiers au CPP et à l'ANSM |
| L'investigateur | Recueil consentement informé signé Réalisation de l'étude Si ce n'est ni un médecin, ni un dentiste, ni un chirurgien c'est un expérimentateur . |
| Assistant ou moniteur de recherche clinique | Il vérifie que l'essai soit réalisé conformément au protocole. Vérifie : <ul style="list-style-type: none"> - Stockage des mdc - CRF en norme - Documents sources |

Loi août 2004

Définissant 2 types de recherche :

- **Recherche interventionnelle**
 - **biomédicale** (anciennement : Recherche Huriet). Elle contient la recherche médicamenteuse (dont les mdc post-AMM) et l'industrie pharmaceutique.
 - **de soins courants**
- **Recherche non interventionnelle** : on recherche un événement relatif à un mdc qui a été donné dans le passé

Recherche interventionnelle de type biomédicale :

- **Autorisation préalable de l'ANSM**
- **Avis favorable d'un Comité pour Protection des Personnes obligatoire**
- Soumission des dossiers par le Promoteur
- BPC
- Transparence (information et participation du public)
- Inscription dans une base européenne EDRATE
- CNIL et CNOM s'occupent de la gestion des données durant la recherche