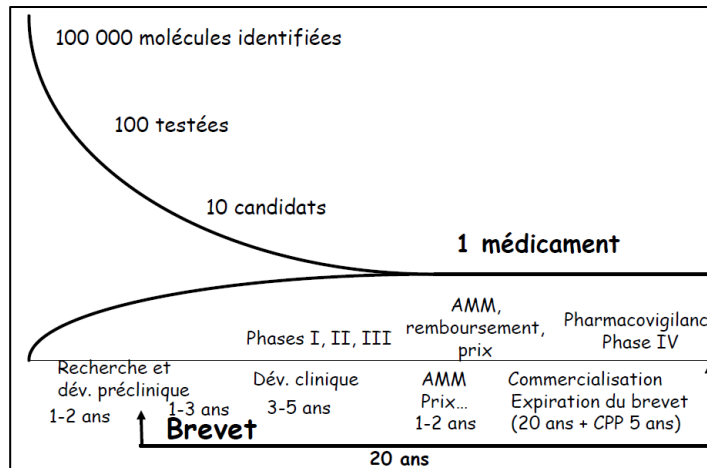


I/ INTRODUCTION

➔ 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 : microsome)
- 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	Etapas en parallèle , durant très longtemps (même après test clinique !) ← ←
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	<i>Sur ♀ et ♂</i> <i>Fertilité maintenue ? nb embryon implanté ?</i>
	Segment 2 Embryo et foeto toxicité et Tératogénèse	<i>Atteinte du fœtus ? perte du fœtus ?</i>
	Segment 3 Péri/post natalité	<i>Problème de parturition des animaux ? équilibre des sexes ?</i>

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

Comprendre le dossier PK et PD (avec les études de PK/PD sur modèles *crés* 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**

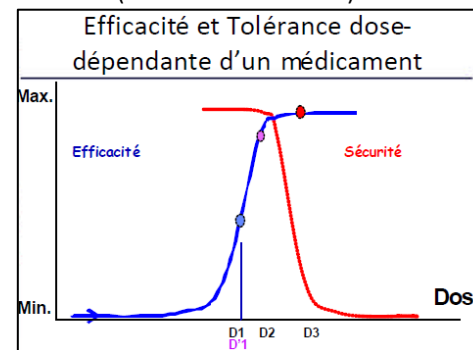
Ex : si DMT=1g, les 3 doses sont comprises entre 0 et 1 (intermédiaire, basse, haute)

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)

Possibilité de eCRF

Doit être le **reflet exact** du protocole

Doit 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	<ul style="list-style-type: none">→ essais de supériorité→ 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'examens 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 **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 :

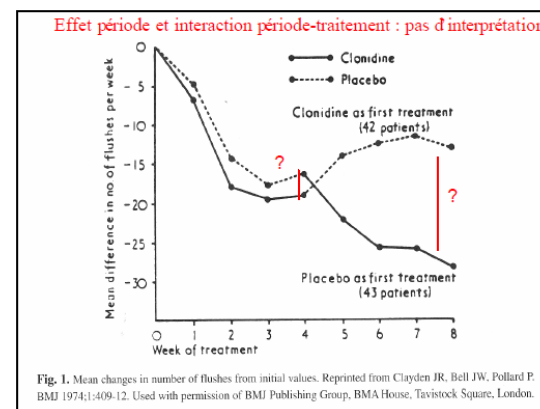
- Essai contrôlé ou non
- Essai en groupes parallèles ou cross-over
- Planification particulière est faite
- Nécessité de l'aveugle, du TAS
- Si étude mono- ou multicentrique

👉 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"> <thead> <tr> <th>Avantages</th><th>Inconvénients</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Comparaison de 2 ttt de même voie d'administration, mais d'horaires ≠ - Comparaison de 2 formes galéniques ≠ </td><td>Multiplication du nombre de prises</td></tr> </tbody> </table>	Avantages	Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Comparaison de 2 ttt de même voie d'administration, mais d'horaires ≠ - Comparaison de 2 formes galéniques ≠ 	Multiplication du nombre de prises
Avantages	Inconvénients				
<ul style="list-style-type: none"> - 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

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