



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou
vente est interdite.

DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE ET CLINIQUE DU MEDICAMENT

1

Tut' rentrée n°2
UE6 Pharmaco
Cours 2

PLAN

○ I. INTRODUCTION

- a. Cycle de vie du médicament*
- b. Recherche exploratoire*

○ II. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

- a. Dossier Analytique*
- b. Dossier Toxicologique*
- c. Dossier Galénique*
- d. Dossier Pharmacologique*

PLAN

○ III. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

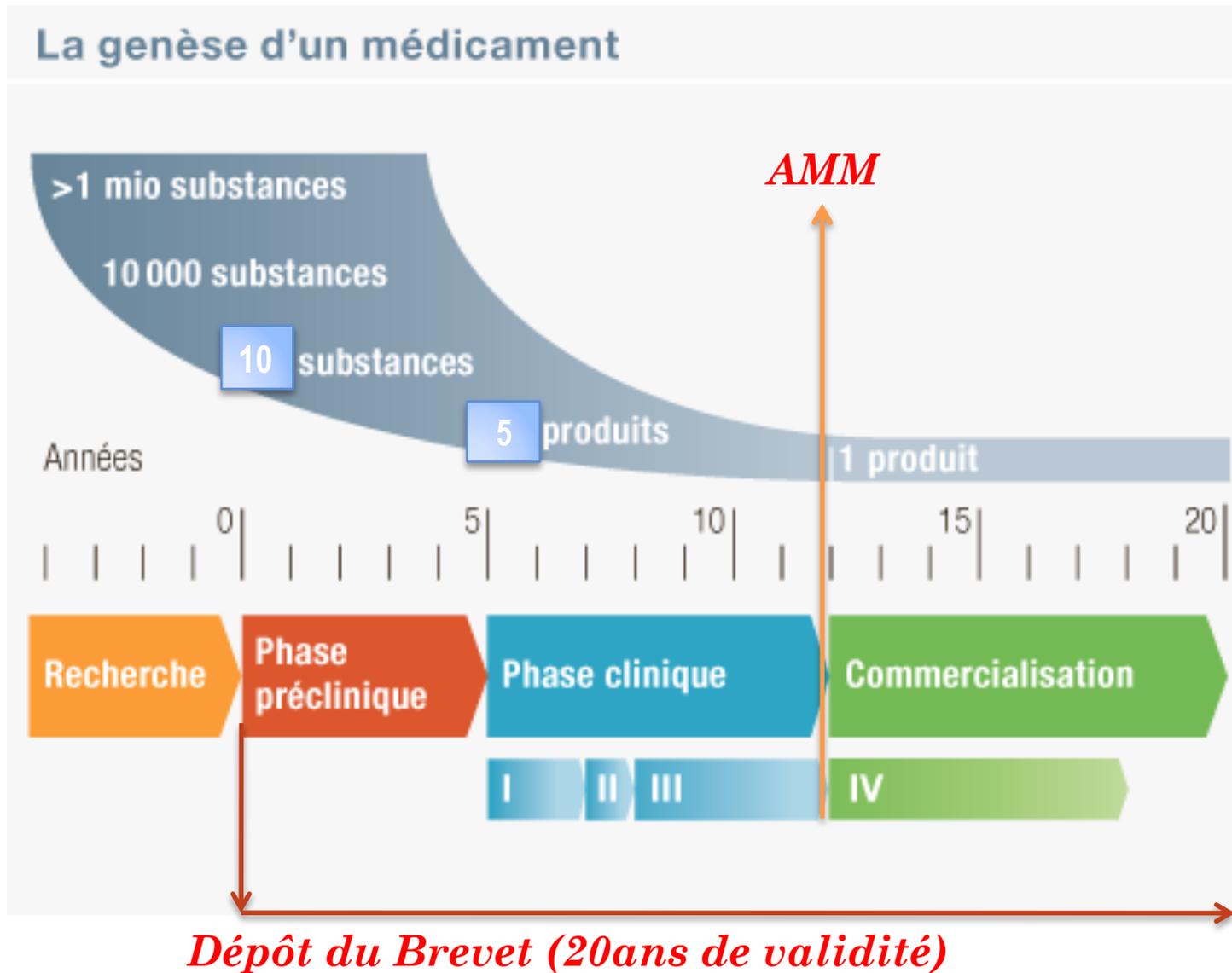
- a. *Phase 1*
- b. *Phase 2*
- c. *Phase 3*
- d. *AMM*
- e. *Phase 4*

○ IV. PARAMÈTRES DES ESSAIS CLINIQUE

- a. *Protocole*
- b. *Méthodologie*
- c. *Encadrement législatif*

INTRODUCTION

CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

INTRODUCTION

RECHERCHE EXPLORATOIRE

La Molécule :

- *Par synthèse*
- *A partir d'une chimiothèque*
- *Par biotechnologie*

Les Méthodes de Screening

- *in silico*
- *in vitro*
- *in vivo*

Les Ressources de l'industriel

II. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

A. DOSSIER ANALYTIQUE

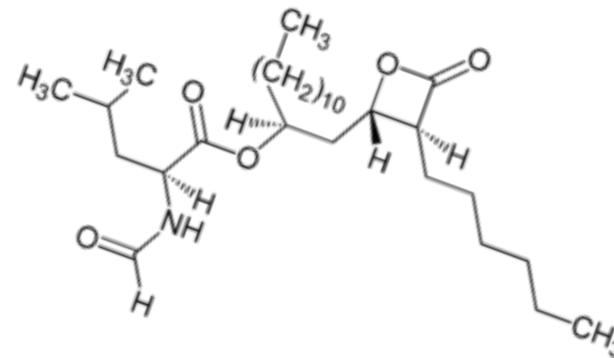
Définition des paramètres de la molécule :

- Caractères organoleptiques de la molécule
- Coefficient de partage (*hydrophile / lipophile*)
- Caractéristiques granulométriques
- La mise au point de la synthèse
- La méthode de dosage

A. DOSSIER ANALYTIQUE

DRUG SUBSTANCE = PRINCIPE ACTIF

- **Structure** de la molécule (*incluant la chiralité*)
- **Propriétés** physico-chimiques
- Définition des matières premières
- Validation du procédé
- Méthodes analytiques de contrôle
- Spécification
- Condition de **conservation/conditionnement**
- **Stabilité/péremption**
- Fabrication selon **GMP**



A. DOSSIER ANALYTIQUE

PHARMACOCINÉTIQUE PRÉCOCE

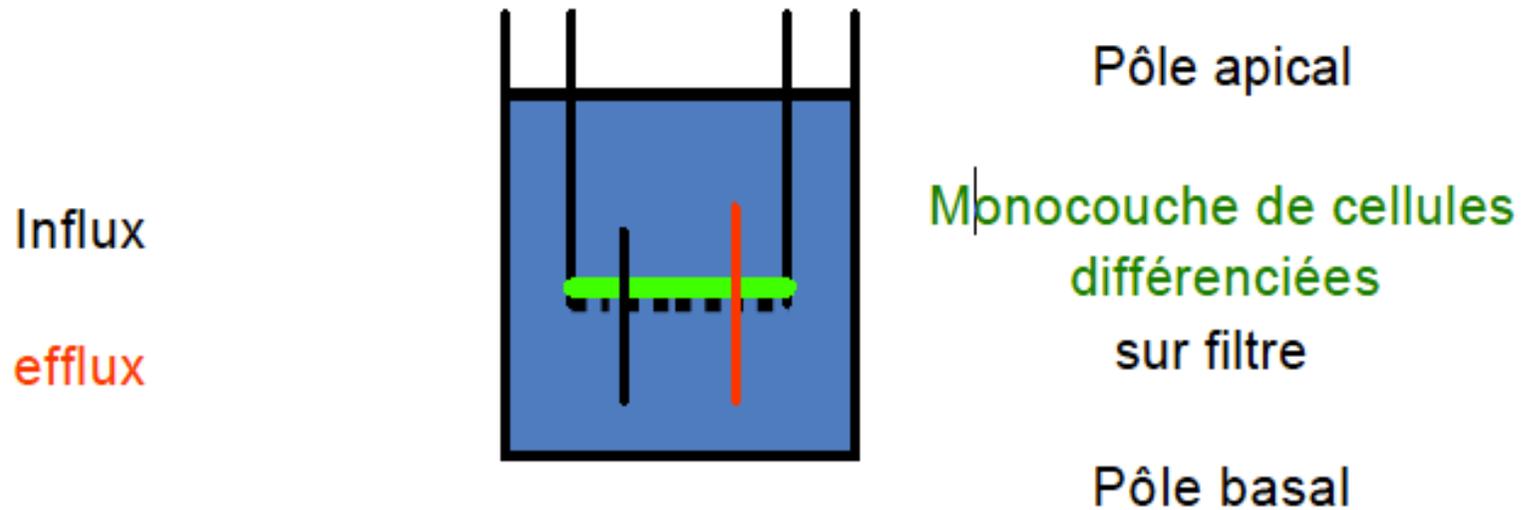
- *In silico*
- *In vitro sur du matériel humain (ex : microsomes)*
- *Ex vivo et in vivo chez l'animal (ex : hépatocytes)*

Dans le but de :

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

CACO-2

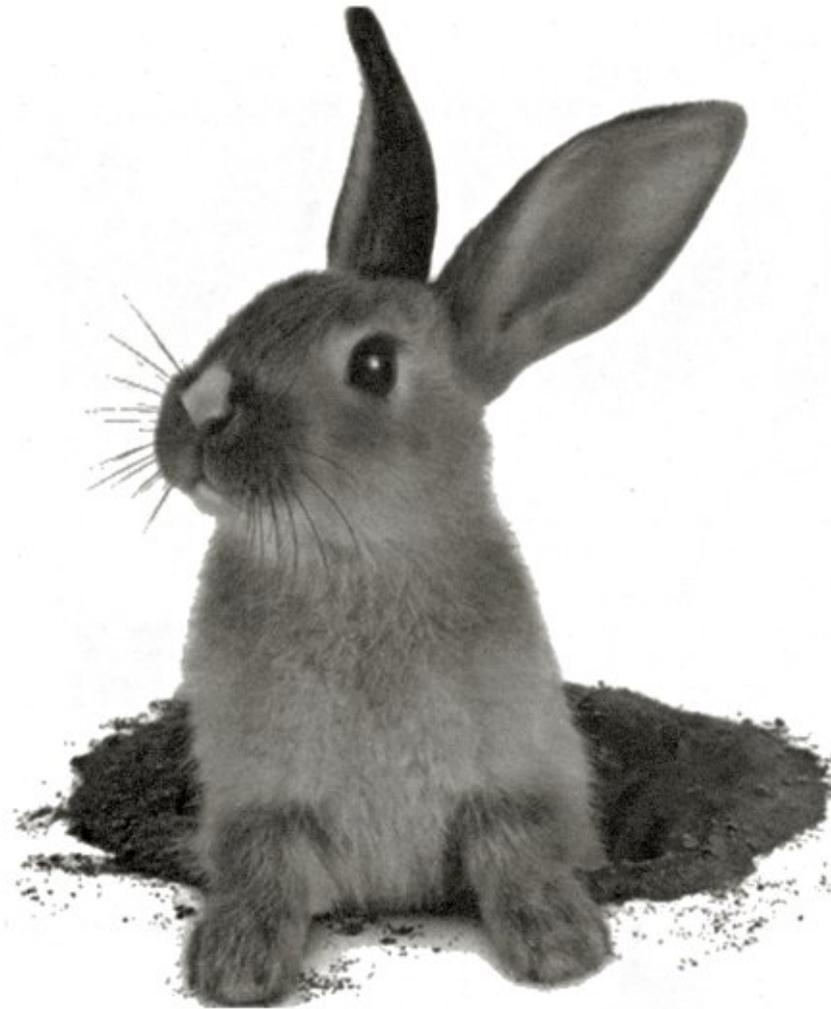
multiplication des cellules jusqu'à confluence



critère de qualité: perméabilité du mannitol

II. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

B. DOSSIER TOXICOLOGIQUE



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction
ou vente est interdite.

II. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

B. DOSSIER TOXICOLOGIQUE ++

- La toxicité **AIGUË** (=dose unique)
 - ➔ **DL50** : dose tuant 50% des animaux
 - ➔ **NOAEL** : dose max sans EI graves
 - ➔ **Durée** : 2 semaines
- La toxicité **CHRONIQUE** (= doses réitérées)
 - ➔ toxicité **SUBAIGUË** < 1 mois
 - ➔ toxicité **SUBCHRONIQUE** : 1 à 3 mois
 - ➔ toxicité **CHRONIQUE** > 3 mois



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

B. DOSSIER TOXICOLOGIQUE ++

- Mutagenèse (*test d'Ames ou du Micronucléus positif = arrêt du dulpt*)
- Cancérogénèse (*nombre/endroit apparition tumeurs*)
- Études de REPRO-TOXICITÉ en 3 segments :
 - Segment 1 : fertilité et embryogenèse
 - Segment 2 : embryo/foeto toxicité et tératogénèse
 - Segment 3 : péri et post natalité



B. DOSSIER TOXICOLOGIQUE ++

- ICH Guidelines = durée des études de toxicologie à dose répétée nécessaire *avant les essais cliniques* :

Durée de l'étude chez l'H	Rongeurs	Non rongeurs
1 dose, à 2 sem	2 sem	2 sem
Jusqu'à 1 mois	1 mois	1 mois
Jusqu'à 3 mois	3 mois*	3 mois
Jusqu'à 6 mois	6 mois	9 mois **
> 6 mois	6 mois	9 mois**

* 6 mois pour une phase 3 en Europe (EMA)

** règles de la FDA

B. DOSSIER TOXICOLOGIQUE ++

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

Durée de TTT après AMM	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

II. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

C. DOSSIER GALÉNIQUE

DRUG PRODUCT = FORME PHARMACEUTIQUE

- Choix de la **forme pharmaceutique**
- Définition de la **formule** (excipients et leur compatibilité)
- Anticipation de la dose
- Méthodes analytiques de contrôle
- **Conditionnement** primaire et secondaire
- Spécifications
- Conditions de **conservation**
- **Stabilité/péremption**
- Fabrication **GMP**



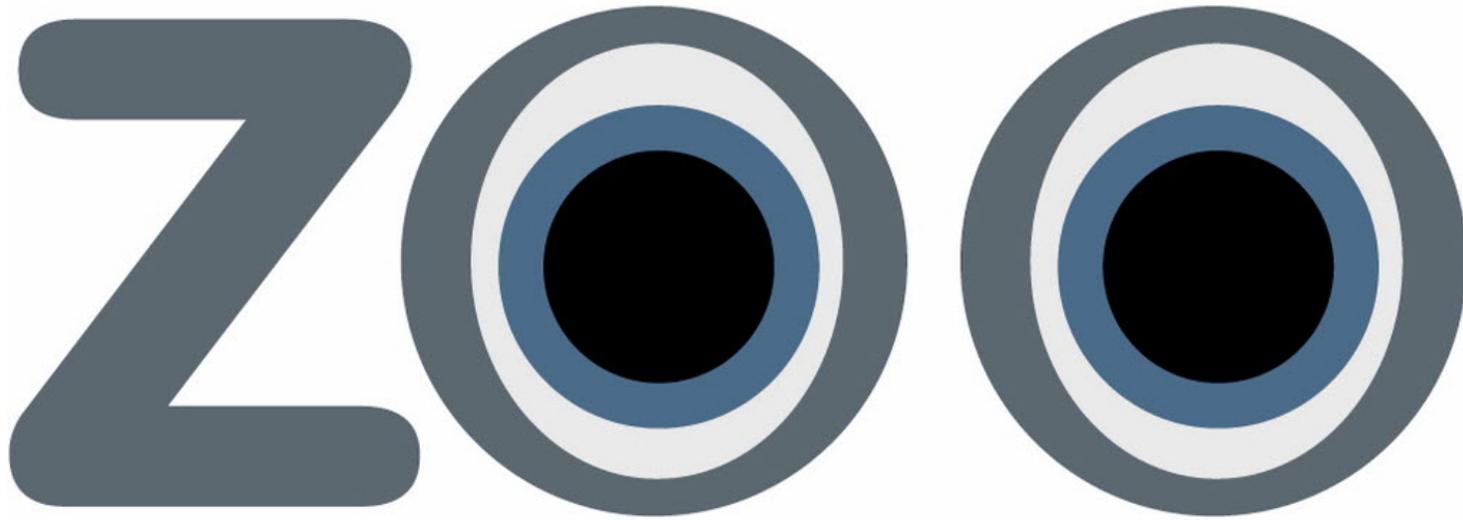
Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

II. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

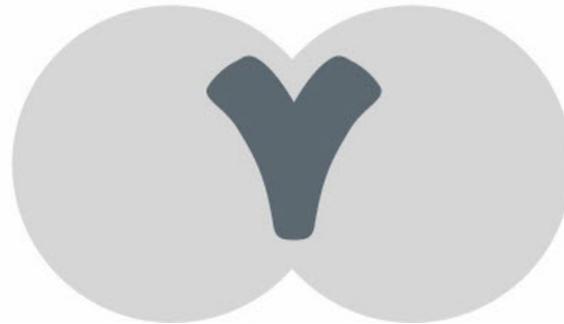
D. DOSSIER PHARMACOLOGIQUE

- **Dossier PK + PD**
(études PK/PD sur *modèles ϕ^R et animaux*)
- But de la PK préclinique : caractériser la PK chez les espèces animale en évaluant l'ADME des mds (*méthodes in vitro/in vivo*)
- **La PK est le lien entre l'animal et l'homme**

Développement Pré-Clinique



Get Closer



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction
ou vente est interdite.

III. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

A. PHASE 1

Sécurité chez l'être humain ?

- Première administration à l'Homme
- But : déterminer la dose maximale tolérée (DMT)
- Volontaires sains (10 à 100)
- Recherche biomédicale indemnisée, centres spécialisés
- PK précoce à doses uniques et multiples
- Détermination du profil d'EI non spécifiques



2 exceptions : pas de phase 1 pour les mds anti-coagulants et de cancérologie

III. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

B. PHASE 2 A/B (=ÉTUDE PILOTE)

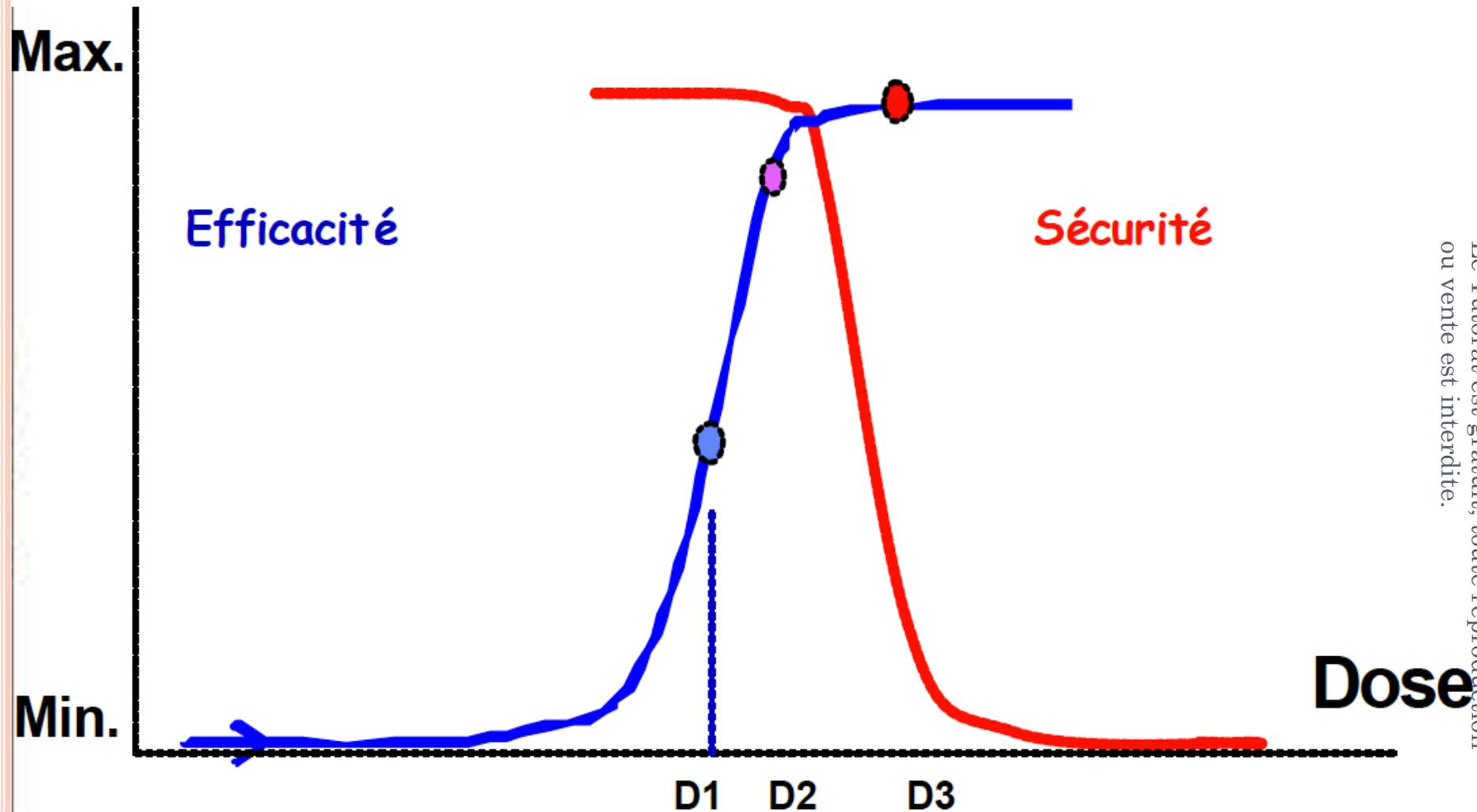
Efficacité / toxicité chez l'Homme malade ?

→ Phase 2A : *vérifier la toxicité du produit*

→ Phase 2B : *vérifier l'efficacité du produit*

- Recherche *dose minimale tolérée et bien efficace (meilleur rapport efficacité-tolérance)*
- Études *courtes (durée de ttt court)*, comparatives
- Éssais ouverts, en simple insu/double insu
- Conditions de prescriptions idéales
- PK chez les populations cibles (IC, IR, IH)
- *Volontaires malades (100) généralement indemnisés*

RAPPORT EFFICACITÉ-TOLÉRANCE



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

Quelle dose choisiriez-vous ?!

Le Tutorat est gratuit, toute reproduction
ou vente est interdite.



III. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

C. PHASE 3 (=ÉTUDE PIVOT)

Plus efficace / toléré que le princeps ?

- Grandes études (1000 à 5000) avec calcul du NSN
- Durée de ttt longue
- Inclusion de formes cliniques différentes
- Patients analysées en intention de traiter (ITT)
- Prospectives, insu/double insu, randomisé (TAS)
- Multicentriques
- Cinétique-interaction avec autres ttt médicamenteux
- Détermination du profil avantage-inconvénients
- 2 à 3 études pivots : plusieurs milliers de patients/an

→ *Phase 3B extension d'indication*

III. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

D. AMM

- **Proposé à la FDA**, nécessite :
2 études pivots américaine + 1 étude européenne
 - **Proposé à l'EMA**, nécessite :
2 études pivots européenne + 1 étude américaine
 - **Dossier identique** (USA + UE \approx 70% marché du mdt)
 - **Un mdt = une AMM = UNE indication précise !!!!**
- *En France, le mdt a son prix et son taux de remboursement et commence à être prescrit = entrée en Phase 4*



III. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

E. PHASE 4 (=POST AMM)

Aurons-nous des surprises ?

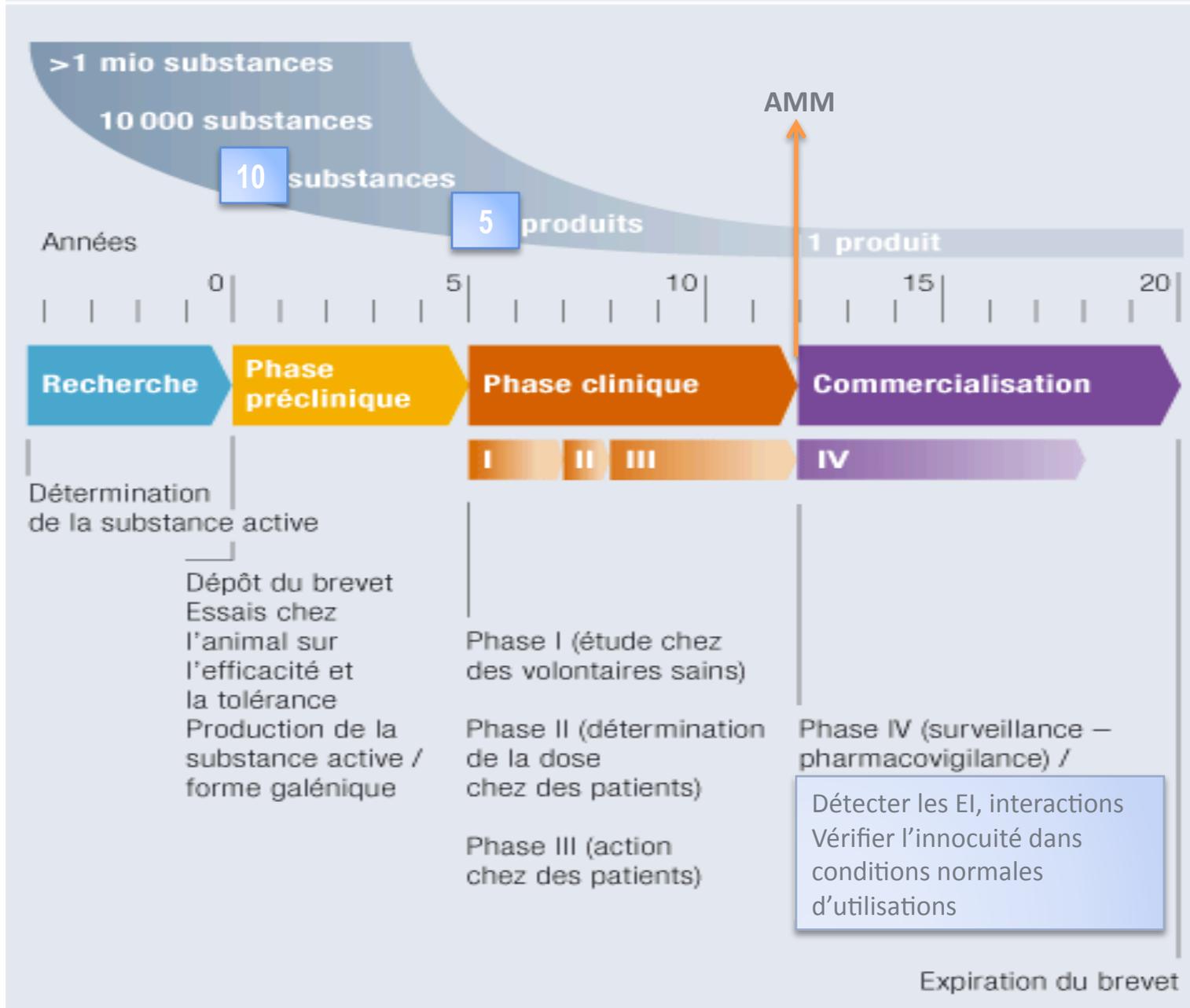
- Volontaires malades
- Plusieurs posologies
- Essais ouverts de cohortes

- Détecter EI graves/rares, nouvelles interactions médicamenteuses car il ya mésusage
- Vérifier l'innocuité du mdt dans conditions normales d'emploi
- Recherche de nouvelles indications
- Meilleure connaissance du mdt → rôle des CRPV (centre régional de Pharmacovigilance)



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

La genèse d'un médicament



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

IV. PARAMÈTRES DES ESSAIS CLINIQUE

- Un essai clinique reflète le **protocole** dont il est issu.
- Il doit être réalisé selon une **méthodologie rigoureuse**. Son suivi est consigné au cours des consultations dans un **cahier d'observation (CRF)**
- Dans le **cadre législatif** approprié.

IV. PARAMÈTRES DES ESSAIS CLINIQUE

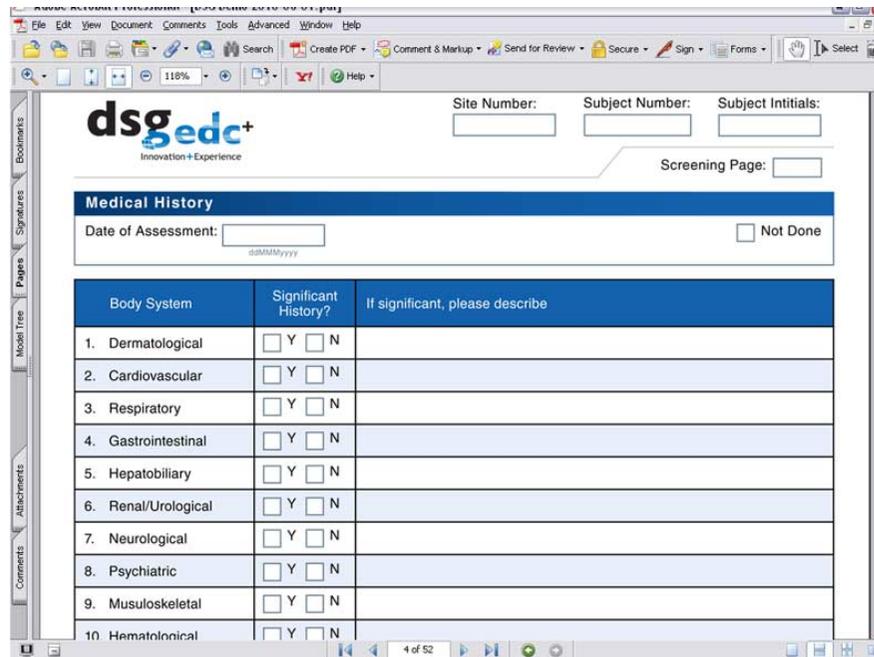
A. *PROTOCOLE* (=BASE D'UN ESSAI CLINIQUE)

Il comprend :

- Introduction
- **Objectif UNIQUE** mesuré à l'aide du CPJ
- Définition de la maladie
- **Définition des patients éligibles**
(critères inclusion, non inclusion)
- **Critère Principal de Jugement (CPJ)**
- Méthode de mesure
- Traitements (étudiés + associés)
- **Nombre de sujets nécessaires (NSN) ++**
- Interprétation des résultats
- Extrapolation des résultats
- Chronologie de l'essai
- Tolérance des mds de l'étude
- Méthode de recueil et d'analyse des résultats

A. PROTOCOLE (=BASE D'UN ESSAI CLINIQUE) Le cahier d'observation (CRF)

- Doit être le **reflet exact** du protocole
- Doit être rédigé en collaboration avec médecins et statisticiens **une fois le protocole écrit.**
- Comprend le **consentement informé signé du patient.**
- *eCRF* →



The screenshot displays a web-based form for data entry. At the top, there are input fields for 'Site Number:', 'Subject Number:', and 'Subject Initials:'. Below these is a 'Screening Page:' field. The main section is titled 'Medical History' and includes a 'Date of Assessment:' field with a date format 'ddMM/yyyy' and a 'Not Done' checkbox. A table follows with columns for 'Body System', 'Significant History?' (with 'Y' and 'N' checkboxes), and 'If significant, please describe'. The table lists ten body systems: 1. Dermatological, 2. Cardiovascular, 3. Respiratory, 4. Gastrointestinal, 5. Hepatobiliary, 6. Renal/Urological, 7. Neurological, 8. Psychiatric, 9. Musuloskeletal, and 10. Hematological. The interface also shows a sidebar with 'Model Tree', 'Attachments', and 'Comments'.

Body System	Significant History?	If significant, please describe
1. Dermatological	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
2. Cardiovascular	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
3. Respiratory	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
4. Gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
5. Hepatobiliary	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
6. Renal/Urological	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
7. Neurological	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
8. Psychiatric	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
9. Musuloskeletal	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
10. Hematological	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	

A. PROTOCOLE (=BASE D'UN ESSAI CLINIQUE)

OBJECTIF UNIQUE

Le but ou objectif de l'étude doit être défini avec soin en précisant clairement s'il s'agit de :

→ **Démontrer l'efficacité d'un nouveau produit :**

- Versus **placebo** (de plus en plus rare)
 - *1^{er} mdt dans une catégorie : référence*
- Versus référence
 - *vérifier les doses employées de la référence et sa qualité*

→ **Comparer deux thérapeutiques :**

- *Essais de **supériorité***
- *Essais de **différence***
- *Essais de **non-infériorité***
- *Essais de **équivalence** de deux thérapeutiques*

A. PROTOCOLE (=BASE D'UN ESSAI CLINIQUE)

DÉFINITION DES PATIENTS ÉLIGIBLES

Avec des *critères d'inclusion* et de *non inclusion*

L'énumération de ces critères est indispensable :

- o **La maladie :**

 - Formes cliniques à inclure

 - Existence d'un facteur pronostique

 - Nécessité d'examens pour confirmer le diagnostic

- o **Les malades :**

 - Caractéristiques générales (âge, sexe ...)

 - Toujours vérifier la **clause d'ambivalence**

- o **Les traitements** en cours ou associés

A. *PROTOCOLE* (=BASE D'UN ESSAI CLINIQUE) CRITÈRE PRINCIPALE DE JUGEMENT (CPJ)

○ **UNIQUE**

- Bien défini, précis
- Objectif
- Correspondant au problème clinique posé

○ Mais, peut-être **COMPOSITE** (critères indissociables !)

ex : AVC + IdM + mortalité cardiovasculaire → l'HTA

- Mesure : **aisée, spécifique, reproductible, standardisée** (*multicentrique ++*)

A. PROTOCOLE (=BASE D'UN ESSAI CLINIQUE) NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES (NSN)

- Indispensable pour **l'extrapolation des résultats**
- Représente l'échantillon représentatif de la population a traiter
- Réalisé à partir du **critère principal retenu**
- Il est en fonction de 4 facteurs :
 - **risque α prédéfini**
 - **risque β prédéfini**
 - **différence à mettre en évidence à choisir (?)**
 - **écart type de la mesure du critère de jugement (s)**

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

IV. PARAMÈTRES DES ESSAIS CLINIQUE

B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

Paramètres définis par les statisticiens :

- Essai **contrôlé** ou non
- Essai en **groupes parallèles** ou **cross-over**
- Planification particulière
- Nécessité du **tirage au sort (TAS)**, de **l'aveugle**
- Étude mono ou multicentrique

Phase 1 : monocentrique

Phase 2 : quelques centres

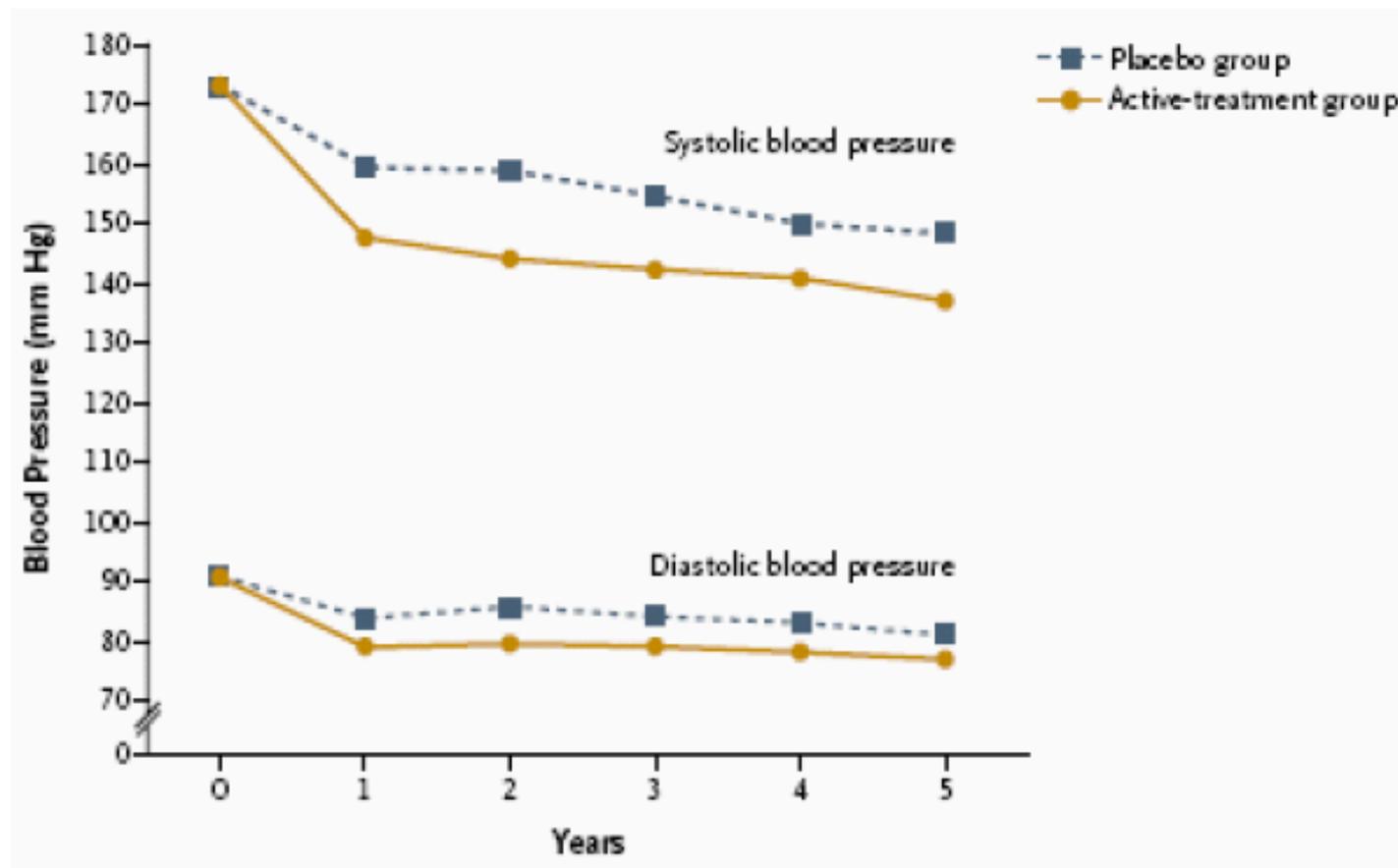
Phase 3 : multicentriques



B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

ESSAI CONTRÔLÉ

- Comparaison avec ttt témoin ou groupe témoin
 - ↳ *effet placebo*



B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

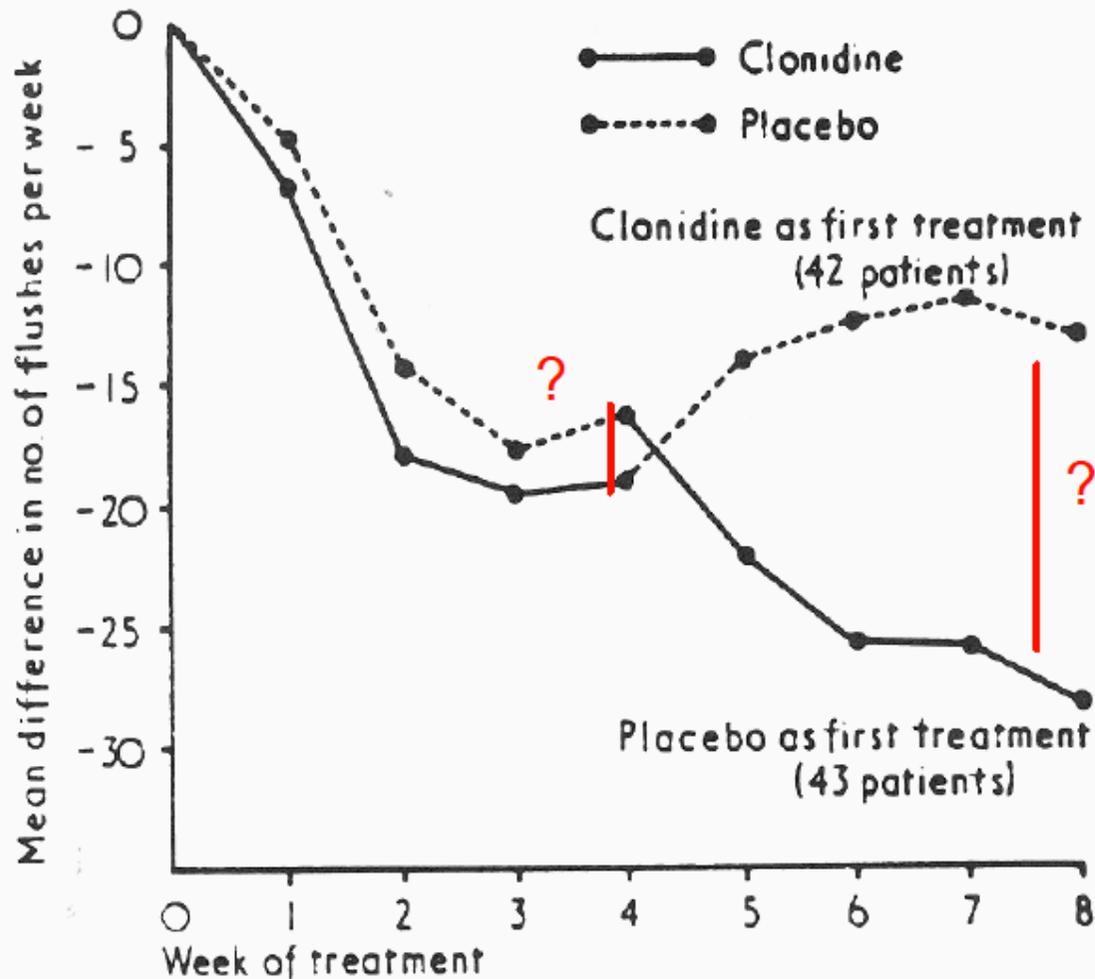
ESSAI COMPARATIF

- **Groupe Parallèle** : *divisions par TAS des patients en autant de groupes qu'il y a de ttt à comparer*
 - ↳ nécessite bcp de sujets
- **Cross Over (=croisé)** : *chaque sujet reçoit successivement deux ou plusieurs traitements (ordre aléatoire)*
 - ↳ avantages : nécessite moins de sujets, prend en compte la variabilité interne des sujets
 - ↳ inconvenient : risque d'**effet période**

B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

ESSAI EN CROSS OVER → INCONVÉNIENT

Effet période et interaction période-traitement : pas d'interprétation



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

RANDOMISATION (TAS)

- Lors de la **planification**, il faut **éviter les biais** qui peuvent favoriser ou défavoriser un des traitements comparés
- **Randomisation** = *meilleure façon de pallier les biais*
 ↘ *répartition semblable des facteurs pronostiques dans les deux groupes par TAS*

Characteristic	Active Treatment (N=1933)	Placebo (N=1912)
Age — yr	83.6±3.2	83.5±3.1
Female sex — no. (%)	1174 (60.7)	1152 (60.3)
Blood pressure — mm Hg		
While sitting	173.0±8.4/90.8±8.5	173.0±8.6/90.8±8.5
While standing	168.0±11.0/88.7±9.3	167.9±11.1/88.6±9.3
Orthostatic hypotension — no. (%)†	152 (7.9)	169 (8.8)
Isolated systolic hypertension — no. (%)	625 (32.3)	623 (32.6)
Heart rate — beats/min	74.5±9.1	74.5±9.3

B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

OUVERT, SIMPLE AVEUGLE, DOUBLE AVEUGLE

- **Ouvert** : *tout le monde connaît le ttt*
- **Simple Aveugle** : *médecin OU patient ne connaît pas le ttt*
- **Double aveugle ++** : *médecin ET patient ne connaissent pas le ttt*
 - ↳ différences des ttts indiscernable (*technique du double placebo*) + obligation de TAS
- *Diminuer les biais liés à l'observateur et aux patients*
- *Toujours analyser les résultats en **Intention de Traiter** !!*

IV. PARAMÈTRES DES ESSAIS CLINIQUE

C. ENCADREMENT LÉGISLATIF

- Bonnes Pratiques de Fabrication 1985
- Bonnes Pratiques de Laboratoires 1986
- **Bonnes Pratiques Cliniques 1987**
- **Loi Huriet et Sérusclat 1988**
- Directives européennes de 2001/20 CE
- Loi d'août 2004
- Décrets d'application août 2006



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction
ou vente est interdite.

C. ENCADREMENT LÉGISLATIF

BPC

- Assurent la qualité et la véracité des essais cliniques, et donc la **qualité du mdt**.
Ainsi que le **respect de l'éthique**
- Définissent 3 personnages (*avec la Loi d'aout 2004*) :
 - **Promoteur** : *personne physique / morale décidant de l'étude clinique, prend obligatoirement une assurance, transmet le dossier à l'ANSM et au CPP*
 - **Investigateur** : *médecin réalisant l'essai, doit recueillir le consentement informé / signé du patient*
 - **Moniteur** vérifie : *la conformité au protocole, les stocks de mds, les CRF et les documents sources*

C. ENCADREMENT LÉGISLATIF

LOI D'AOUT 2004

Définissant 2 types de recherche :

Recherche interventionnelle

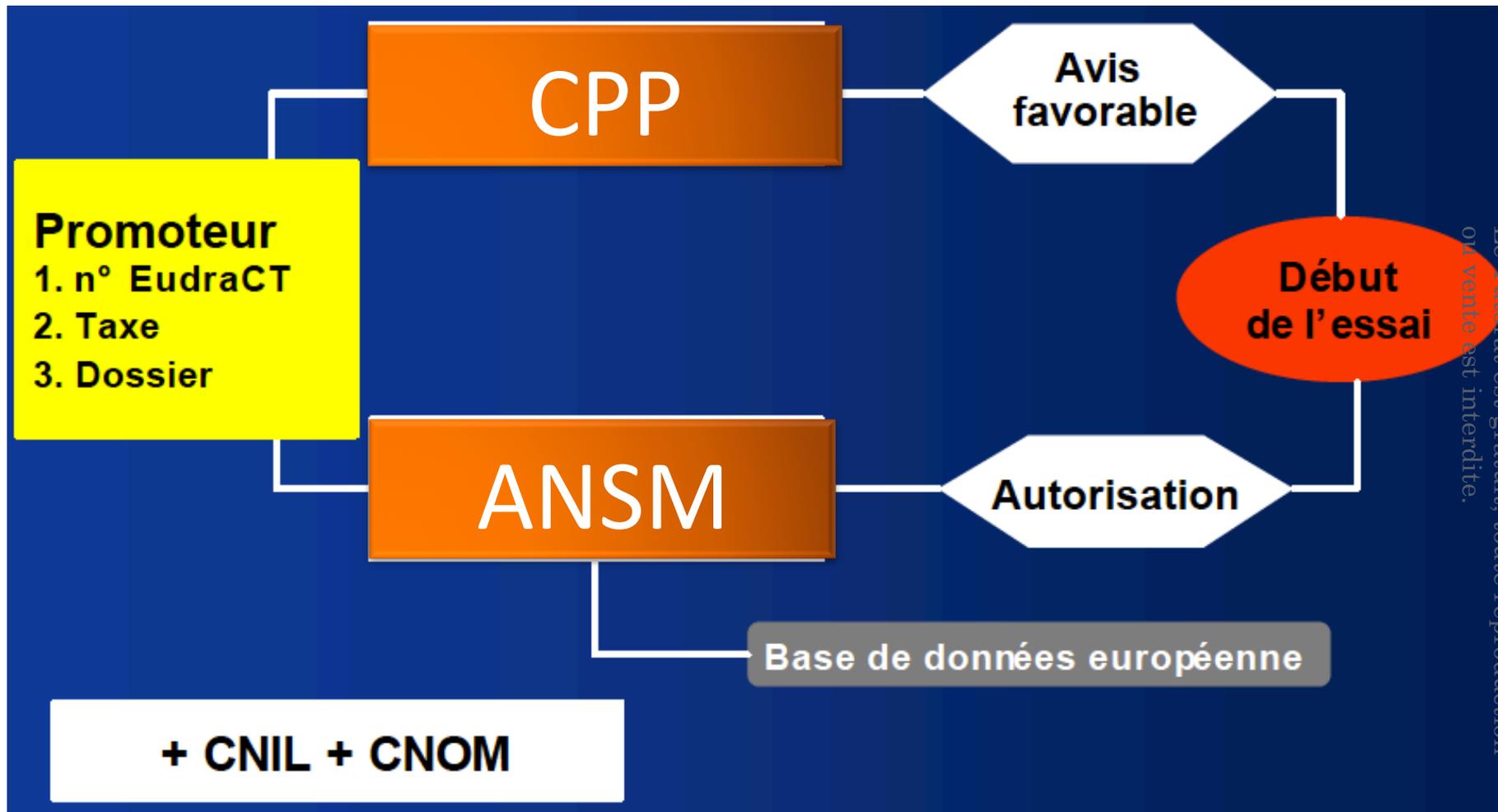
- Biomédicale : *recherche médicamenteuse*
- À type de soins courants : *soins médicaux*

Recherche non interventionnelle : *on recherche un événement relatif à un mdt qui a été donné dans le passé*



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

Recherche Interventionnelle de type Biomédicale



POUR FINIR... DES QUESTIONS ?



Le Tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite.

NOUS AUSSI ON EN A !

1) Concernant la méthodologie des essais cliniques, quelle sont les propositions exactes ?

- A. L'avis favorable d'un CPP est consultatif avant de débiter un essai clinique
- B. L'autorisation de l'ANSM est obligatoire pour débiter un essai clinique
- C. Le terme de double aveugle signifie que ni le patient ni le prescripteur ne connaissent la nature des médicaments administrés
- D. Les investigateurs sont les médecins chargés de recruter les patients et de réaliser l'essai
- E. Aucune de ces réponses n'est correcte

CORRECTION

1) Concernant la méthodologie des essais cliniques, quelles sont les propositions exactes ?

- A. L'avis favorable d'un CPP est consultatif avant de débiter un essai clinique
- B. L'autorisation de l'ANSM est obligatoire pour débiter un essai clinique
- C. Le terme de double aveugle signifie que ni le patient ni le prescripteur ne connaissent la nature des médicaments administrés
- D. Les investigateurs sont les médecins chargés de recruter les patients et de réaliser l'essai
- E. Aucune de ces réponses n'est correcte

QCMs

2) Le dossier préclinique comprend :

- A. Un dossier galénique
- B. Un dossier analytique
- C. Un dossier législatif
- D. Un dossier pharmacologique
- E. Aucune de ces réponses n'est correcte

CORRECTION

2) Le dossier préclinique comprend :

- **A.** Un dossier galénique
- **B.** Un dossier analytique
- **C.** Un dossier législatif
- **D.** Un dossier pharmacologique
- **E.** Aucune de ces réponses n'est correcte

QCMs

3) A propos du développement clinique :

- A. La phase 1 détermine la dose maximale tolérée
- B. Il y a 5 phases lors du développement clinique
- C. La phase 2 concerne des volontaires sains
- D. La phase 4 est aussi appelé « pré-AMM »
- E. Aucune de ces réponses n'est correcte

CORRECTION

3) A propos du développement clinique :

- A. La phase 1 détermine la dose maximale tolérée
- B. Il y a 5 phases lors du développement clinique
- C. La phase 2 concerne des volontaires sains
- D. La phase 4 est aussi appelé « pré-AMM »
- E. Aucune de ces réponses n'est correcte

QCMs

4) Concernant le dossier toxicologique,

- A. Les études de repro-toxicité se font en 4 segments
- B. La toxicité subchronique se fait sur une période supérieur à 3 mois
- C. La toxicité aiguë se fait à doses réitérées
- D. La DL100 est le paramètre principalement utilisé pour la mesure de la toxicité
- E. Aucune de ces réponses n'est correcte



CORRECTION

4) Concernant le dossier toxicologique,

- A. Les études de repro-toxicité se font en 4 segments
- B. La toxicité subchronique se fait sur une période supérieur à 3 mois
- C. La toxicité aiguë se fait à doses réitérées
- D. La DL100 est le paramètre principalement utilisé pour la mesure de la toxicité
- E. Aucune de ces réponses n'est correcte



That's all Folks!

Le Tutorat est gratuit, toute reproduction
ou vente est interdite.