



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

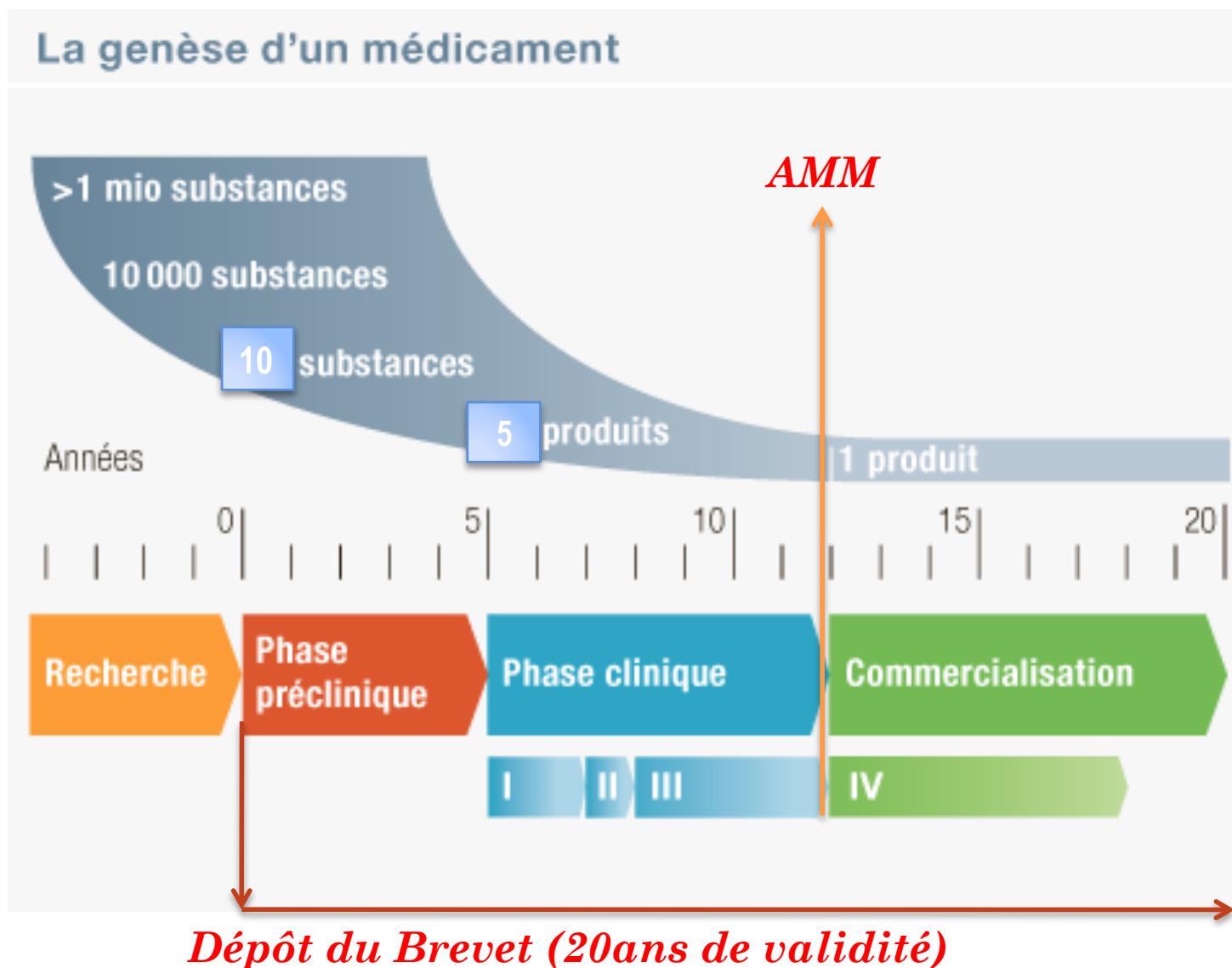
- a. Phase 1*
- b. Phase 2*
- c. Phase 3*
- d. AMM*
- e. Phase 4*

## ○ IV. PARAMÈTRES DES ESSAIS CLINIQUE

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

# INTRODUCTION

## *CYCLE DE VIE DU MÉDICAMENT*



# 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*

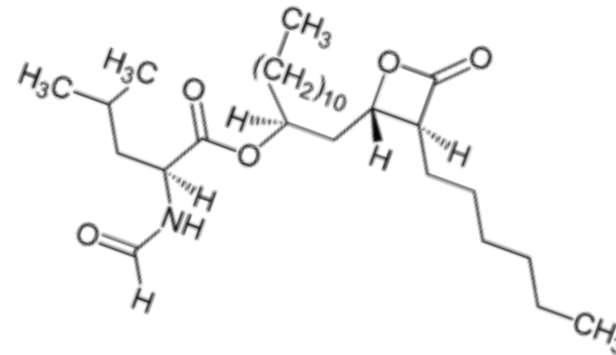
Définition des paramètres de la molécule :

- 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 : microsome)
- *Ex vivo* et *in vivo* chez l'animal (ex : hépatocytes)

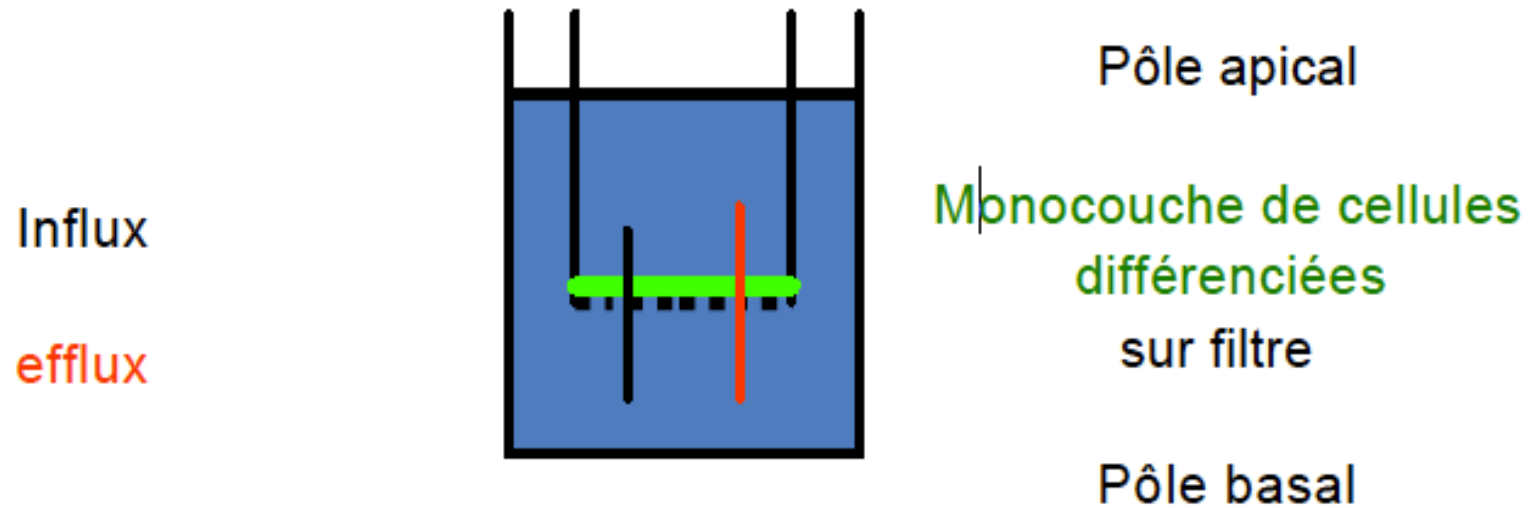
Dans le but de :

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



# CACO-2

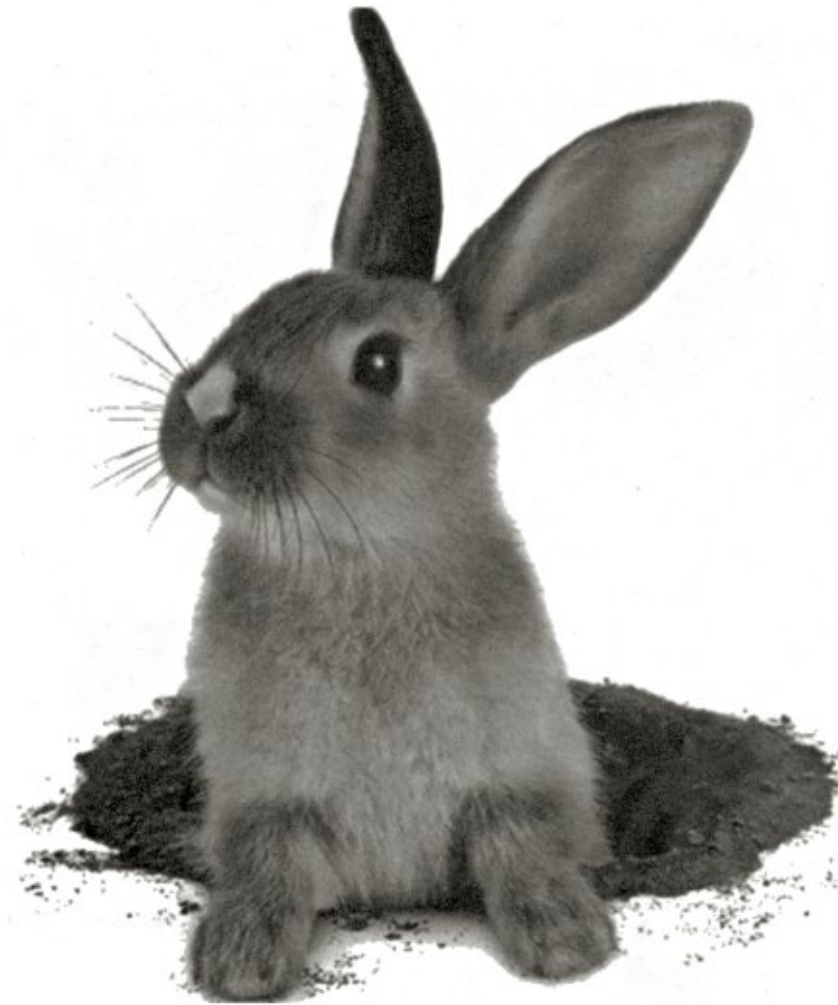
multiplication des cellules jusqu'à confluence



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*)
- Cancérogenèse (*nombre/endroit apparition tumeurs*)
- Études de REPRO-TOXICITÉ en 3 segments :
  - Segment 1 : fertilité et embryogenèse
  - Segment 2 : embryo/foeto toxicité et tératogenèse
  - 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.

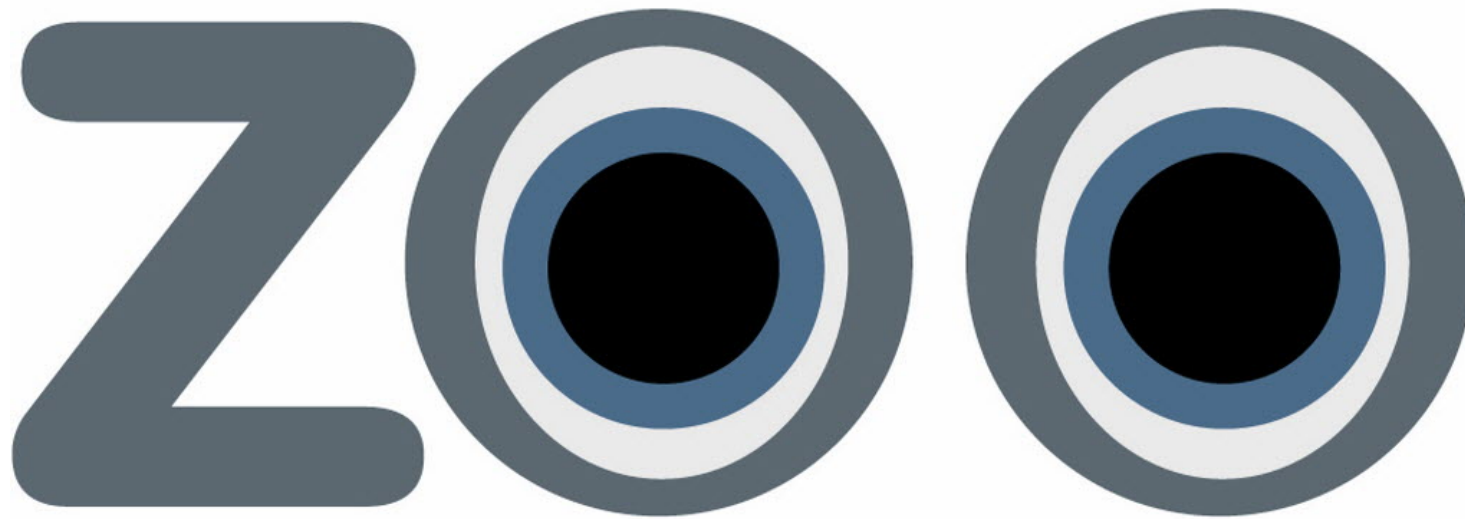
## II. DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

### *D. DOSSIER PHARMACOLOGIQUE*

- **Dossier PK + PD**  
(études PK/PD sur *modèles  $\phi^R$  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  
mdts anti-coagulants et de cancérologie*

# III. DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

## B. PHASE 2 A/B (=ÉTUDE PILOTE)

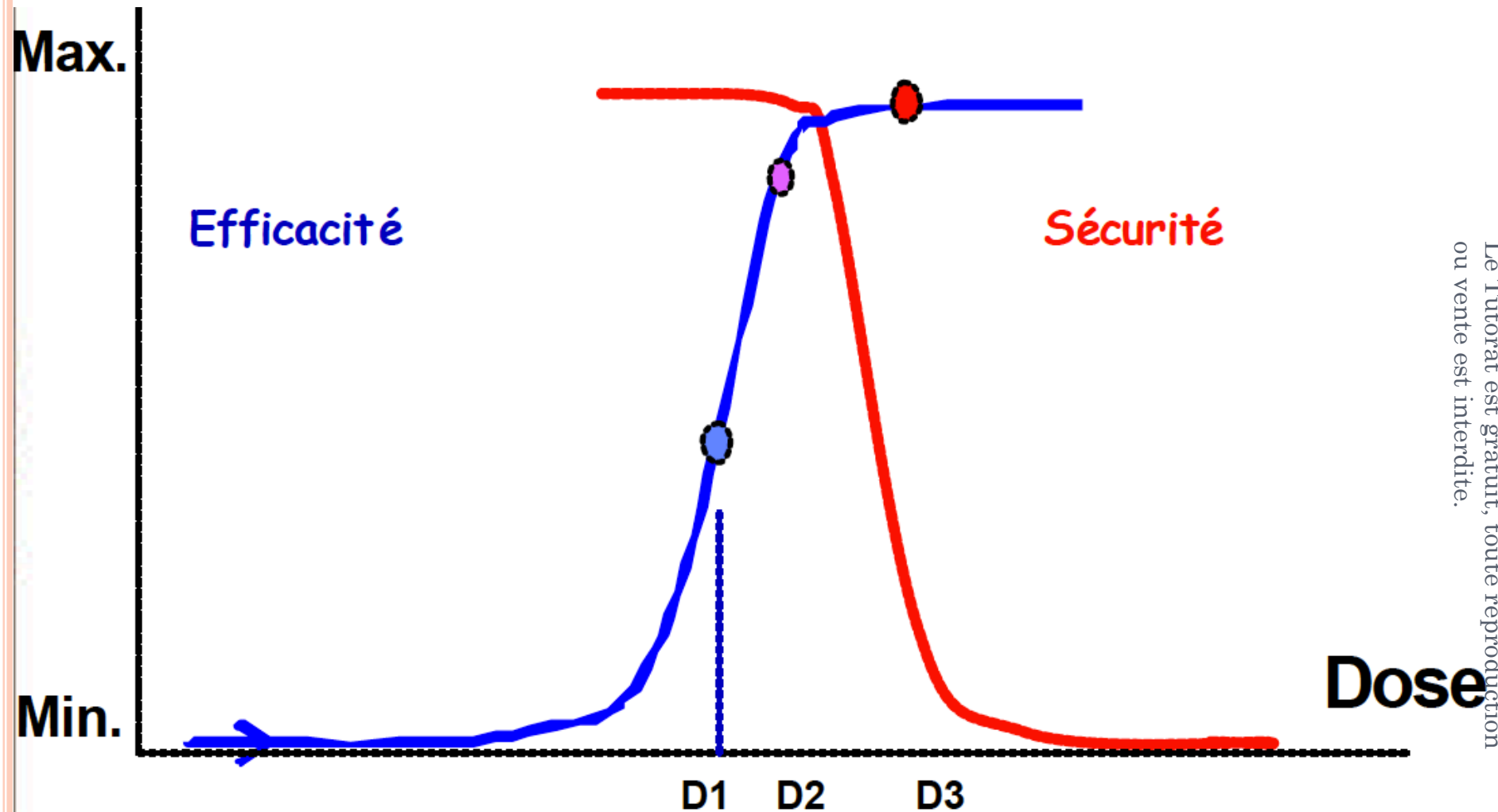
*Efficacité/toxicité chez l'Homme malade ?*

→ Phase 2A : vérifier la toxicité du produit

→ Phase 2B : vérifier l'efficacité du produit

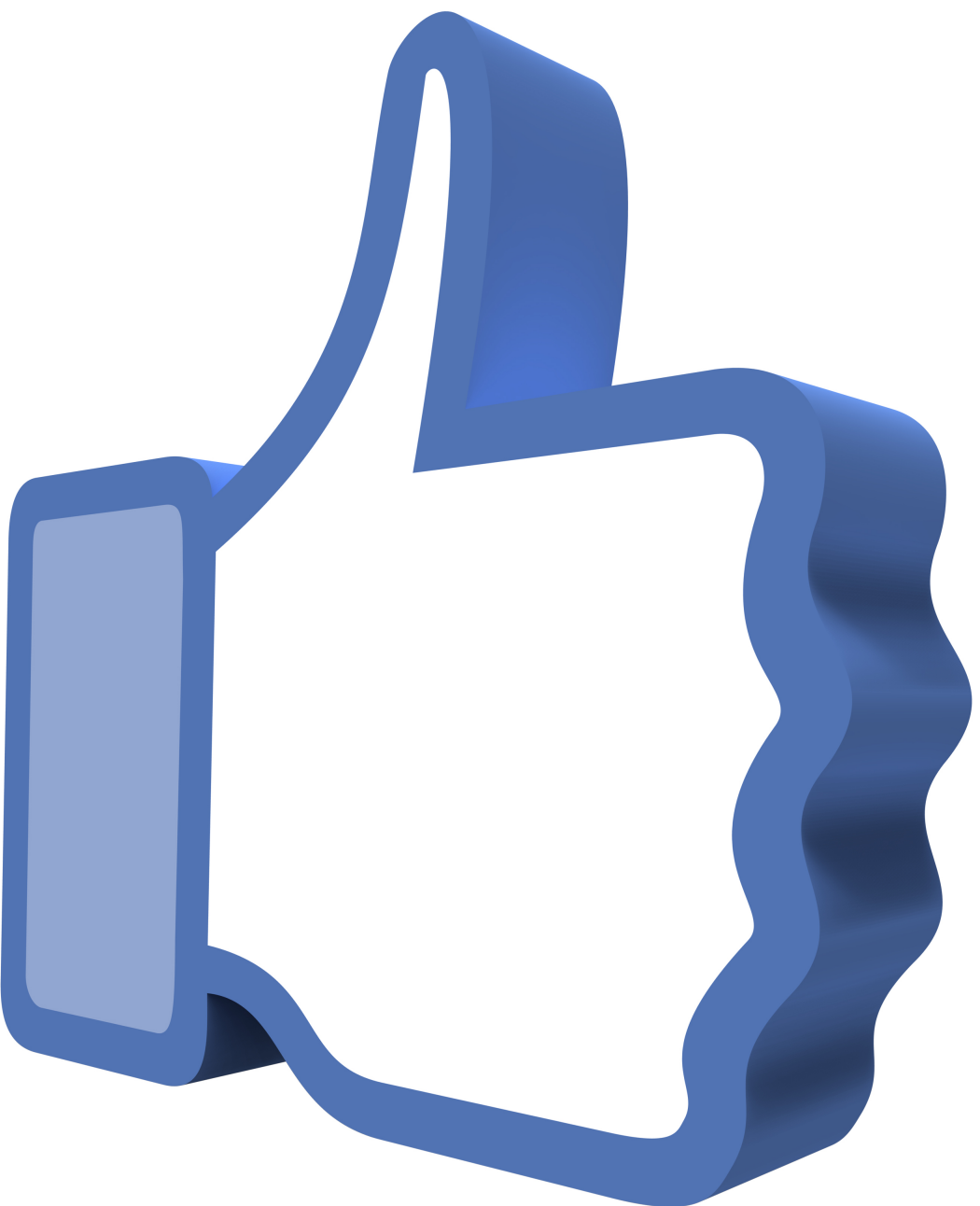
- Recherche dose minimale tolérée et bien efficace (*meilleur rapport efficacité-tolérance*)
- Études courtes (*durée de ttt court*), comparatives
- Essais ouverts, en simple insu/double insu
- Conditions de prescriptions idéales
- PK chez les populations cibles (IC, IR, IH)
- Volontaires *malades (100)*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

# *RAPPORT EFFICACITÉ-TOLÉRANCE*



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

*Quelle dose choisiriez-vous ?!*



# 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

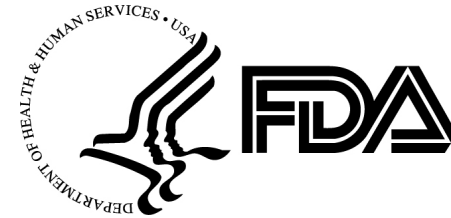
→ *Phase 3B extension d'indication*

# 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 ?*

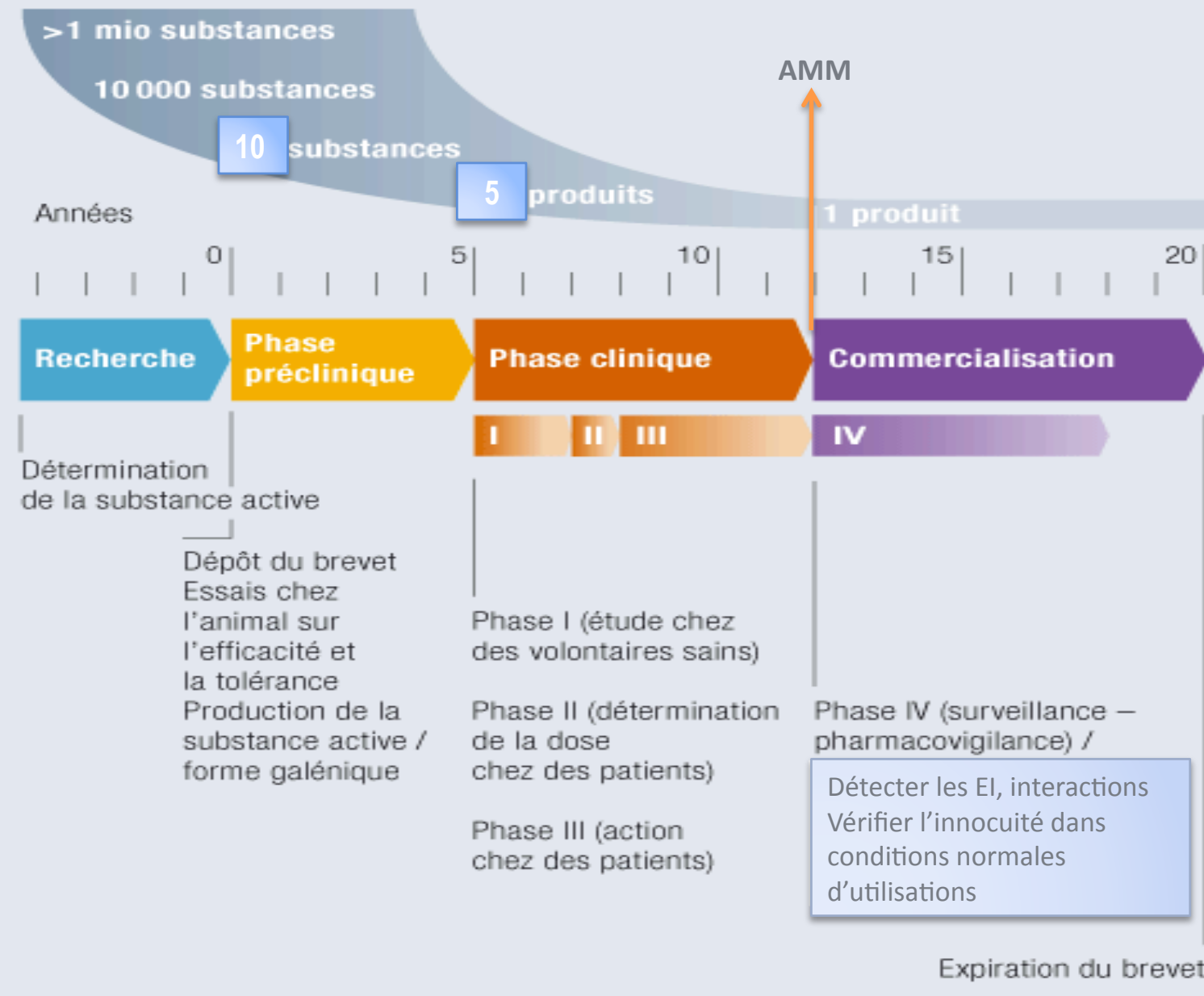
- Volontaires malades
- Plusieurs posologies
- Essais ouverts de cohortes
- Détecter EI graves/rares, nouvelles interactions médicamenteuses car il ya mésusage
- Vérifier l'innocuité du mdt dans conditions normales d'emploi
- Recherche de nouvelles indications
- Meilleure connaissance du mdt → rôle des 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 mdts 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* →

dsGEDC+ Innovation + Experience

Site Number:  Subject Number:  Subject Initials:

Screening Page:

**Medical History**

Date of Assessment:  ☐ Not Done

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. Musculoskeletal	<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<sup>er</sup> 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 d'**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. *PROTOCOL* (=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 à traiter
- Réalisé à partir du **critère principal retenu**
- Il est en fonction de 4 facteurs :
  - ➔ **risque  $\alpha$  prédéfini**
  - ➔ **risque  $\beta$  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*

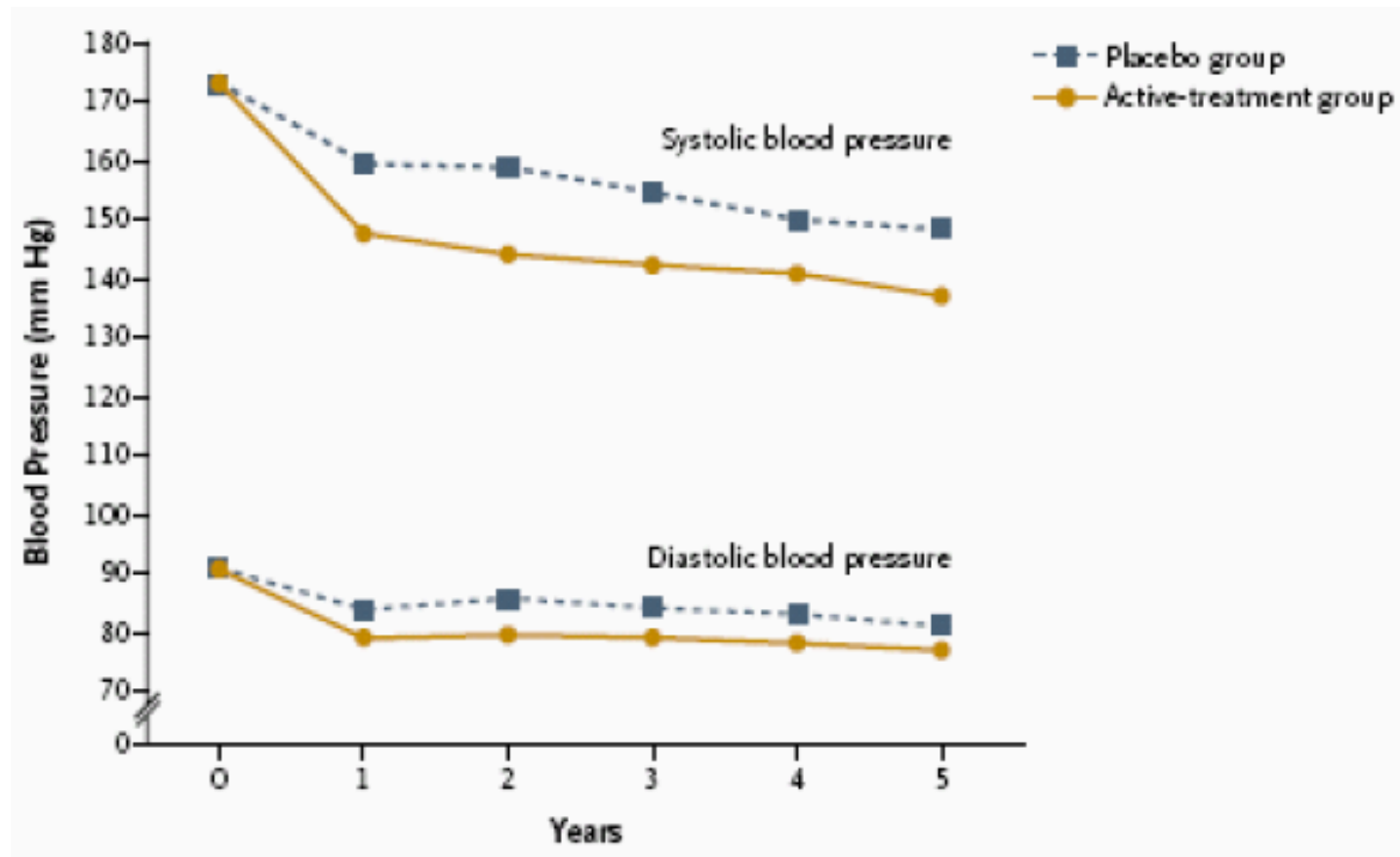
*Phase 3 : multicentriques*



## B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

### ESSAI CONTRÔLÉ

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



## B. MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

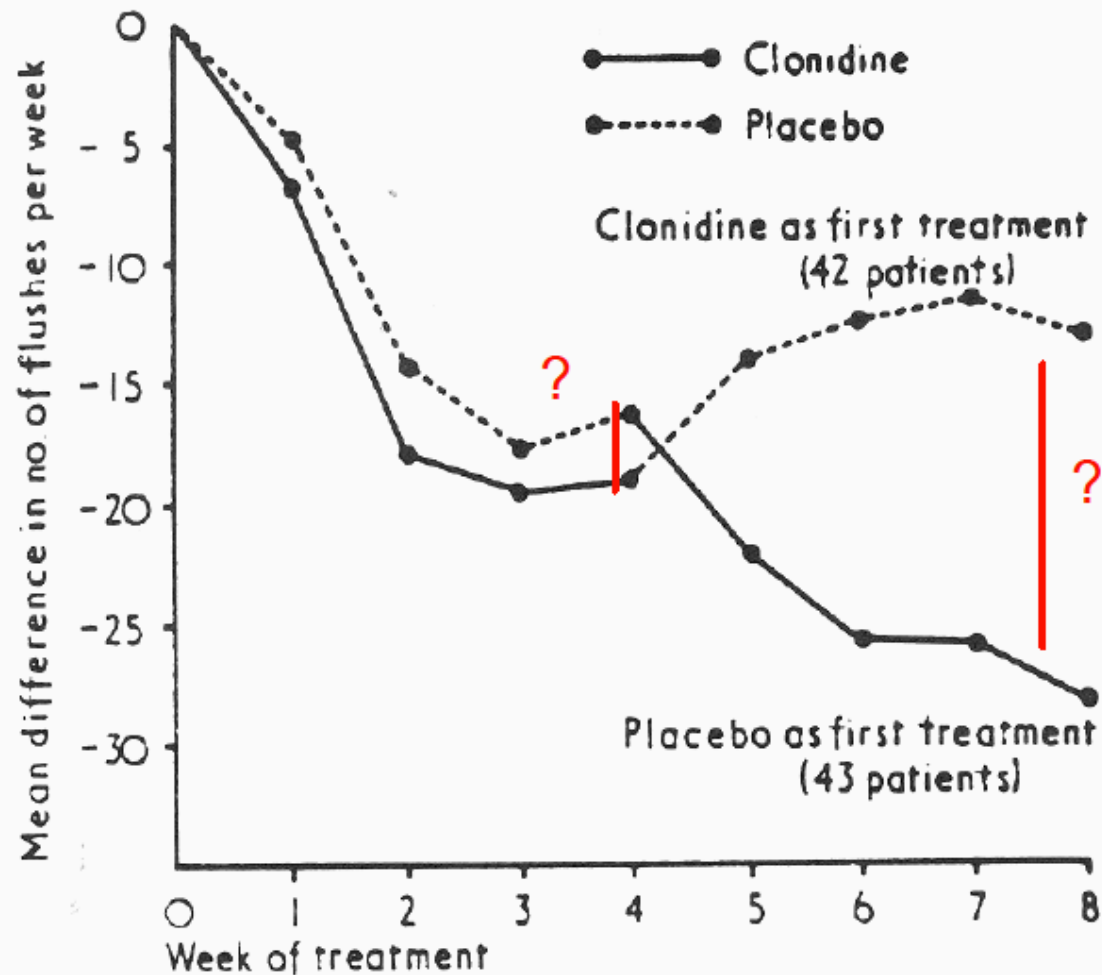
### ESSAI COMPARATIF

- **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



## 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



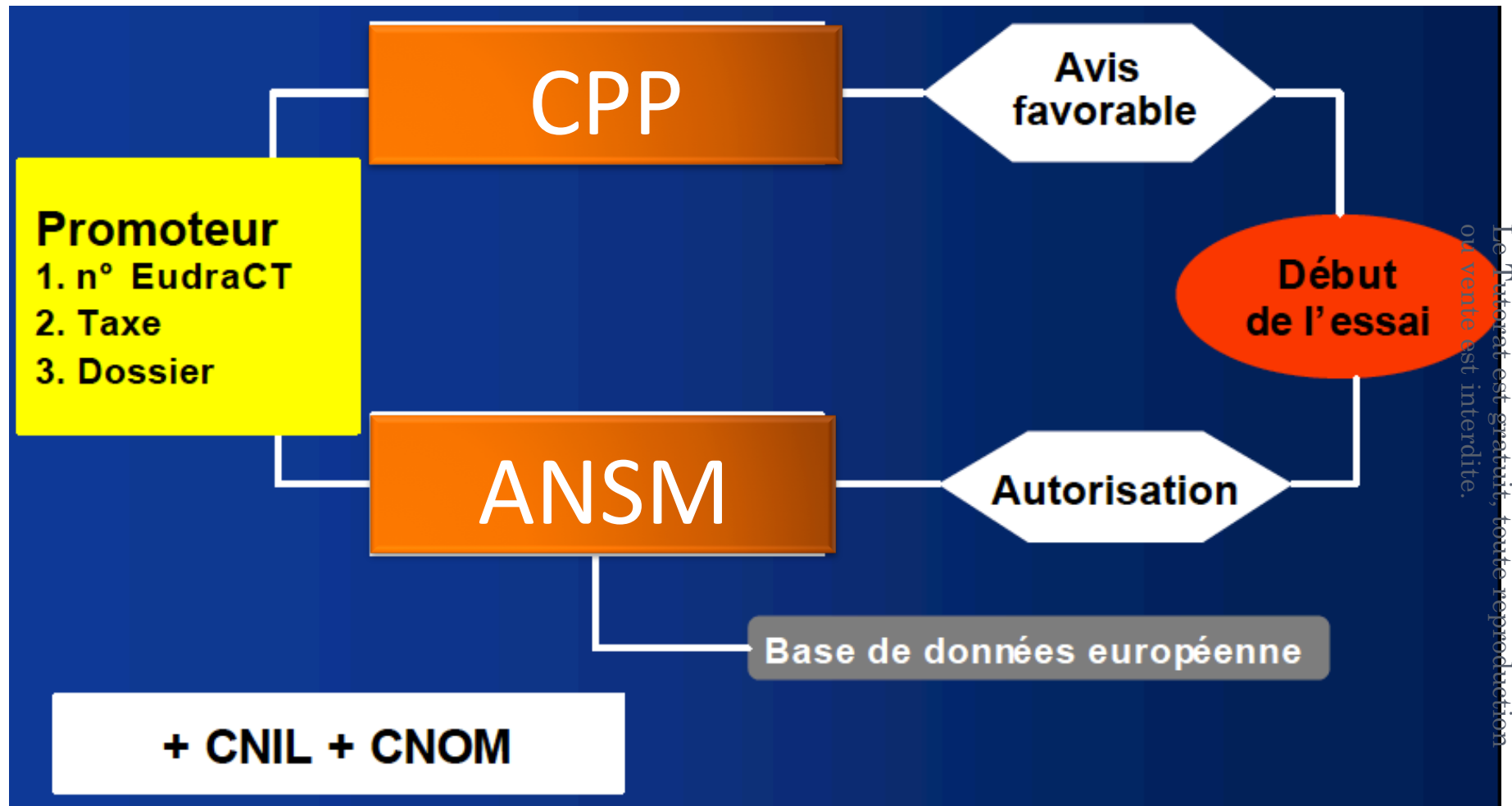
Définissant 2 types de recherche :

#### 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*

## Recherche Interventionnelle de type Biomédicale



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

# 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 répétées
- 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.