



UE6 Pharmacologie

Tutorat Niçois 2012-2013

Pr Drici DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE ET CLINIQUE DU MEDICAMENT

I/ INTRODUCTION

➔ DOSE, CONCENTRATION, EFFET

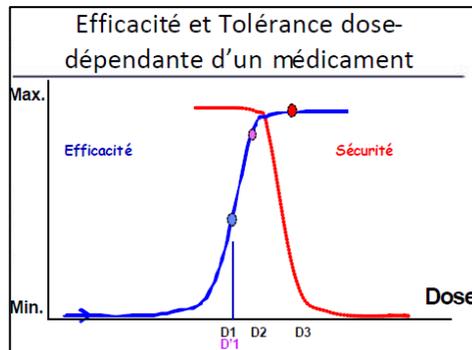
Après l'administration d'une **même dose de médicament**, les patients ne vont pas tous réagir de la même façon :

- **Concentrations variables** pour une même dose (ex : insuffisant rénal)
- **Des effets variables** pour une même concentration = sensibilité particulière

On a une variabilité de concentrations, une variabilité d'effets pour une même dose administrée ♥

→ Les essais pharmaceutiques déterminent une dose qui puisse être prescrite au plus grand nombre de patient

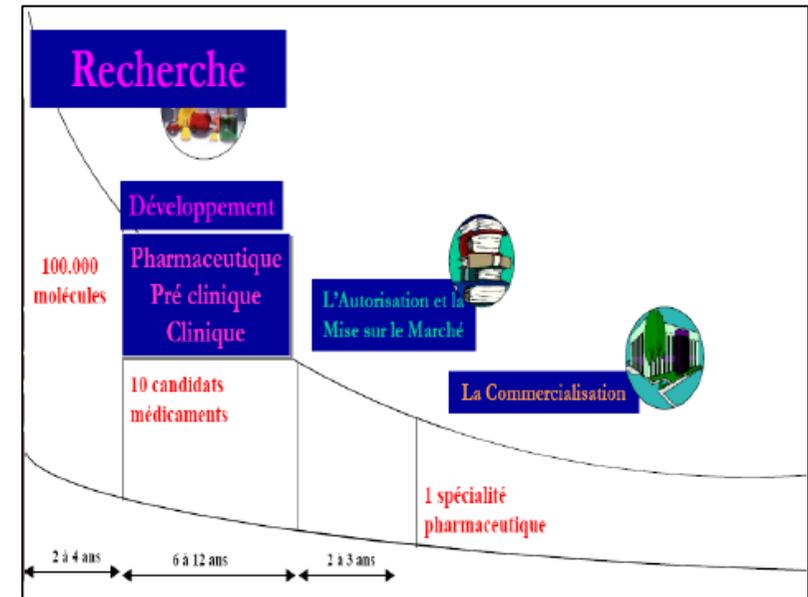
Courbe dose – concentration – effet :



Maximalisation de l'effet : on arrive rapidement à un maximum d'efficacité

Les associations médicamenteuses :

- Au lieu de **doubler la dose**, avec des effets négatifs et une diminution de la tolérance
- On associe deux médicaments donnant des **effets additionnels** : ↑ efficacité en restant dans la zone de sécurité



➔ RECHERCHE

Comment arrive-t-on à concevoir un médicament ?

- **Existence d'un besoin** : médicaments ciblant les pathologies de la population vieillissante (ex : HTA) : secteur d'avenir pour l'industrie
- **Créer un besoin** : exemple de la Spasmophilie en France/Axiologie aux USA
- **Mécanisme de la pathologie** : existence de marqueurs intermédiaires qui ne correspondent pas tout à fait à la pathologie en question, mais qui permettent de mettre en évidence une réponse ou non au traitement (ex : mesurer la PA pour prévenir l'infarctus du myocarde)
- **Identification de la cible** : enzyme identifiée responsable d'une pathologie → screening haute fréquence cherchant un médicament
- **Mise en place de méthodes d'étude et modèles**
- **Evaluer la préparation du/des PA**
- **Savoir-faire//ressources**
- **Critères de sélection** pour le passage en développement

♥ L'industrie pharmaceutique n'est pas une industrie philanthropique ♥

➔ LA RECHERCHE EXPLORATOIRE

Elle dépend :

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

II/ DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE

➔ PREDEVELOPPEMENT

- (1) Le **chimiste** va communiquer ses « nouvelles molécules » au **pharmacologue**
- (2) Le pharmacologue va les tester sur des « modèles » (in vitro, ex vivo, in vivo)
- (3) Optimisation des **molécules « leader »** après la demande du pharmacologue
- (4) **Premiers tests spécifiques** de pré développement où est évalué la toxicité précoce, l'absorption intestinales, ect ...

→ On essaye de faire cette démarche rapidement pour déposer le brevet avant de commencer le développement préclinique-clinique

➔ RECHERCHE DES TETES DE SERIES

On les recherches en fonction de critères :

Affinité	
Pharmacocinétique	Via des estimations de l'absorption, de la métabolisation et de l'élimination, en fonction des caractéristiques de la molécule recherchée.
Caractéristiques physico-chimiques	Via tests spécifiques : <i>Exemple : Test d'AMES (Térogénicité)</i> <i>On met des Salmonelles en présence d'antibiotique. On met y administre la molécule a tester. Quand on voit des salmonelles qui commencent a devenir résistantes aux antibiotiques : c'est la preuve que la molécule est mutagène.</i>
Biodisponibilité	On regarde si la molécule est absorbée et métaboliquement stable

➔ DOSSIER PRECLINIQUE

👉 Le Dossier analytique

On y définit les molécules leaders ou têtes de séries :

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

Drug substance = principe actif NCE :

- Définition de la structure (inclue chiralité : isomères et énantiomères)
- Propriétés physicochimique (inclue granulométrie et polymorphisme)
- Définition des matières premières
- Validation du procédé de fabrication
- 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 :

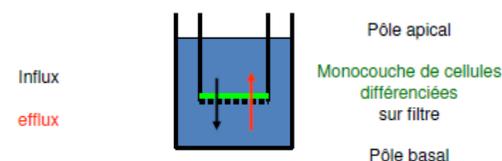
- In silico
- In vitro sur du matériel humain (ex : microsome)
- Ex vivo et in vivo chez l'animal (ex : hépatocytes)

Dans le but de :

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

Exemple du système CACO-2 (Absorption intestinale)

CACO-2
multiplication des cellules jusqu'à confluence



critère de qualité: perméabilité du mannitol

On a une membrane sur laquelle on retrouve une **monocouche de ρ intestinales**. Quand on met du mdc à l'intérieur : on regarde si il ressort de l'autre côté.
= **évaluation du niveau d'absorption par les ρ intestinales**

Dossier Toxicologique ♥

Toxicité aiguë	Dose létale 50 : dose qui tue 50% des souris Dose létale 10 NOAEL = dose max qui ne donne pas d'El graves <i>Dure 2 semaines</i>	
Toxicité chronique	Doses réitérées Sub aiguë : 0-1 mois Sub chronique : 1 -3 mois Chronique : > 3 mois <i>On a généralement recours à deux espèces (rongeurs/non rongeurs) avec une administration à plusieurs doses</i>	
Mutagenèse Cancérogénèse		
Repro-toxicité en 3 segments	Segment 1 Fertilité – Embryogénèse	Sur ♀ et ♂ <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. On s'intéresse à sa **dissolution**.

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 **ères** et animaux)

Dossier PK	<p><u>Le but de la PK préclinique</u> est de caractériser la PK chez les espèces animales utilisées au cours du développement préclinique en évaluant l'ADME des mdc par des <i>méthodes in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p> <p>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)</p> <p><i>Exemples :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer évolution des concentrations - étude de la distribution : autoradiographie ou radioluminographie, pour savoir dans quels compartiments le mdc va se loger
Dossier PD	<p>On dispose de beaucoup de modèles d'animaux : l'animal peut être très éloigné de l'homme, mais la pathologie de l'animal et très proche de la pathologie humaine.</p>

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

A 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) } *Uniquement en France*

Phase 4

➔ 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**) : Hommes ++
- Détermination de la DMT : *On administre le mdc en ↑ les doses (de façon logarithmique) de manière unique ou multiple jusqu'à ce que le patient ressente un EI*
- PK à doses unique et multiples : *demie vie, AUC, ect... que l'on compare aux résultats obtenus chez l'animal*
- Profil d'effets secondaires non spécifiques, prévisibles
- Recherche biomédicale, indemnisée (centres spécialisés ++)

💡 **Exception cancérologie et anticoagulant** : ∅ phase 1, on va teste 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 :

- **Obligatoire** pour Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque = **effet de la maladie sur le mdc**
- Relation concentration-effet

➔ 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)

→ *détermination des avantages/inconvénients de la molécule*

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

Demande d'AMM :

Centralisée	<p>Le CHMP (à Londres) désigne deux pays Européens (un rapporteur et un co-rapporteur).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ces 2 pays voient l'ensemble du dossier de l'industriel ▪ L'industriel partage les études et les envois à autant d'experts qu'il y a de sous chapitres ▪ Ces informations circulent dans l'ensemble des Agences nationales et chacune donne son avis ▪ Tout cela revient au rapporteur et au co-rapporteur qui établissent une liste consolidée de questions <p>Il peut y avoir plusieurs types d'objections :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Majeurs (Ø d'AMM) * Mineurs * Points d'imprécisions <p>L'industriel retire alors sa demande d'AMM et évalue les ≠ objections posées. Il redépose sa demande d'AMM et si il n'y a plus d'objections, il possède une AMM centralisée valable chez tous les pays de l'UE</p>
Reconnaissance mutuelle	<p>Un mdc qui a une AMM dans un pays européen va demander à être commercialisé dans un autre pays européen. Le pays va demander les dossiers de l'AMM et va les analyser. Elle pourra donner cet AMM dans son pays uniquement.</p>

➔ 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*)

Tout cela prend environ 7 à 8 ans et coûte à peu près 1 milliard de \$

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

<p>Le cahier d'observation (CRF) Possibilité de eCRF</p>	<p>Doit être le reflet exact du protocole Doit être rédigé avec soin en collaboration avec médecins et biostatisticiens une fois le protocole écrit.</p> <p>Comprend le consentement informé signé du patient Il comprend plusieurs exemplaires de feuillets, remplis au stylo bille noire, de manière directe où l'on remplit toutes les cases. Les documents sont datés et paraphés sur chaque page. → on peut retrouver des eCRF mais aussi des eECG (mesure facilitée de la fonction cardiaque)</p>
---	---

↳ 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
<p>Versus placebo (de + en + rare) → extension d'indications : références → situations très originales</p> <p>Versus référence → vérifier les doses employées de la référence et sa qualité</p>	<p>→ essais de supériorité → de différence → de non-infériorité → d'équivalence</p>

↳ 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 : *conclure une différence qui n'existe pas*
- Le **risque β** (puissance : $1 - \beta$: 90% pour 10%) prédéfini : *ne pas conclure une différence quand elle existe*
- 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 :

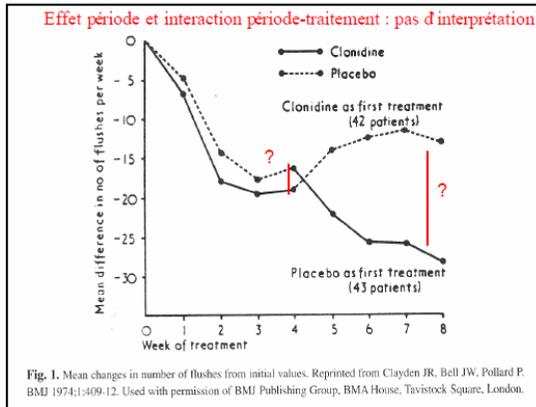
- Essai contrôlé (ou non)
- Essai en groupes parallèles ou cross-over
- Planification particulière est faite
- Nécessité de l'aveugle, du TAS
- Si étude (mono- ou) multicentrique

↳ 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 ♥

Pour vérifier si la randomisation est bien faite, on fait une comparaison des groupes (ex : âge moyen)

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]

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 (étude sur les volontaires sains)
 - Obligation d'assurances et des protocoles pour les essais cliniques
- 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) **Loi actuelle utilisée pour la recherche clinique**

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 → <i>industrie pharmaceutique, directeur de l'hôpital, chef de service...</i>
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 : - 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** : évalue les soins thérapeutiques (*ex : évaluer l'efficacité d'un régime par rapport à une prise en charge médicamenteuse dans le cadre du diabète*)
- **Recherche non interventionnelle** : on recherche un événement relatif à un mdc qui a été donné dans le passé

Qu'elle soit interventionnelle ou non interventionnelle, c'est une **recherche biomédicale** qui dépend de la loi d'août 2004

Recherche interventionnelle de type biomédicale ou mdc post AMM:

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