

Développement pré-clinique & clinique

1 – Généralités

Le but du développement d'un médicament est de déterminer la **relation concentration-effet** → pour une même dose il existe des différences de concentration et d'effet en fonction des patients, l'**efficacité** et la **tolérance dose-dépendante**. Il n'existe pas de médicament non toxique, les médicaments doivent donc être prescrits dans leur indication (*signalée dans l'AMM*).

Projet de recherche : Besoin médical → Mécanisme de la pathologie → Identification de la cible → Méthode d'étude/Modèle → Préparation du/des principe(s) actif(s) → dépend du savoir-faire et des ressources → Critère de sélection pour passage en développement.

Cependant on peut susciter un besoin (*la spasmophilie n'existe qu'en France*). Les mécanismes d'une pathologie permettent d'identifier des marqueurs intermédiaires plus ou moins correspondants. La recherche de découverte à partir de cibles (*souvent moléculaires*) suit le schéma :

1. **Recherche exploratrice** : Le chimiste synthétise beaucoup de **molécules nouvelles** (*synthèse, chimiothèque, biotechnologie*).
2. **Pharmacologie précoce** : Le pharmacologue **teste les molécules** sur des modèles in vitro, in vivo, ex vivo. Ceci permet de trouver une **molécule "leader" tête de série** selon 3 critères qui sont **activité/pharmacocinétique/toxicité**. Les outils utilisés sont le **screening à haut débit** sur du matériel humain (*in silico, in vitro*) ou animal (*in/ex vivo*), et l'**eADMET** permettant d'estimer précocement l'ADME et la toxicité (*extrapolation de la PK clinique sans passer par l'animal*).
3. **Optimisation de la molécule "leader"** : Le chimiste choisit une série pour **déterminer les propriétés physico-chimiques** telles que l'activité, la toxicité (*tératogénicité, test d'AMES salmonelles pour la mutagénèse*) et la biodisponibilité.
4. **Tests spécifiques ou pré-développement** : Le pharmacologue recherche la **PK précoce** (*absorption intestinale grâce au CACO-2*), la **toxicité**.

Ceci se solde par le dépôt d'un **brevet** avant dev. pré-clinique et clinique.

2 – Dossier pré-clinique (sous forme de 5 modules)

Dossier analytique	Drug substance. Caractères organoleptiques , coefficient de partage (<i>solubilité dans l'eau</i>), mise au point de la synthèse , dosage , principe actif , structure , propriétés physico-chimiques , matières premières (<i>starting materials</i>), validation des procédés de fabrication , méthodes analytiques de contrôle , spécifications (<i>pureté</i>), conditions de conservation et de conditionnement, stabilité / péremption, fabrication GMP, pharmacocinétique précoce (<i>in silico, in et ex vivo, in vitro</i>).																																	
Dossier galénique	Drug product. Evalue la forme pharmaceutique finale destinée à être utilisée, étude de la dissolution , dragéification , formule (<i>excipients, compatibilité</i>), anticipation de la dose , conditionnement primaire et secondaire, stabilité/péremption, fabrication en GMP .																																	
Dossier toxicologique	<p>- Toxicité aiguë : faite en 2 semaines si absence de toxicité apparente → DL50 (<i>dose létale tuant 50% des animaux</i>), DL10, NOAEL (<i>dose max ne donnant pas d'effet indésirable</i>).</p> <p>- Toxicité chronique (<i>doses répétées</i>) : implique au moins deux espèces animales (<i>rongeur, non rongeur</i>) → subaiguë (<i>0-1 mois</i>), subchronique (<i>1-3 mois</i>), chronique (<i>> 3 mois</i>).</p> <p>- Mutagénèse, Cancérogénèse : continu lors du dev, test d'Ames.</p> <p>- Reprotoxicité : 3 segments → fertilité et embryogenèse, embryotoxicité et foetotoxicité, péri/post natale et tératogénèse.</p> <p>- Guide lines : études toxicologiques exigées en Europe et aux USA, pour essais cliniques et obtention de l'AMM, déterminent certaines durées d'étude de toxicologie en fonction de la durée d'administration.</p> <table><tr><th>Durée</th><th>Rongeurs</th><th>Non-Rongeurs</th></tr><tr><td>Jusqu'à 2 S</td><td>2 Semaines</td><td>2 Semaines</td></tr><tr><td>Jusqu'à 1 M</td><td>1 mois</td><td>1 mois</td></tr><tr><td>Jusqu'à 3 M</td><td>3 mois*</td><td>3 mois</td></tr><tr><td>Jusqu'à 6 M</td><td>6 mois</td><td>9 mois **</td></tr><tr><td>> 6 M</td><td>6 mois</td><td>9 mois **</td></tr></table> <div>* 6 mois s'il s'agit d'une phase III (étude pivot) en Europe (EMA) ** pour être conforme aux règles de la FDA</div> <table><tr><th>Durée</th><th>Rongeurs</th><th>Non-Rongeurs</th></tr><tr><td>Jusqu'à 2 S</td><td>1 mois</td><td>1 mois</td></tr><tr><td>Jusqu'à 1 M</td><td>3 mois</td><td>3 mois</td></tr><tr><td>Jusqu'à 3 M</td><td>6 mois</td><td>6 mois</td></tr><tr><td>> 3 M</td><td>6 mois</td><td>9 mois</td></tr></table> <div>Obtention de l'AMM</div>	Durée	Rongeurs	Non-Rongeurs	Jusqu'à 2 S	2 Semaines	2 Semaines	Jusqu'à 1 M	1 mois	1 mois	Jusqu'à 3 M	3 mois*	3 mois	Jusqu'à 6 M	6 mois	9 mois **	> 6 M	6 mois	9 mois **	Durée	Rongeurs	Non-Rongeurs	Jusqu'à 2 S	1 mois	1 mois	Jusqu'à 1 M	3 mois	3 mois	Jusqu'à 3 M	6 mois	6 mois	> 3 M	6 mois	9 mois
Durée	Rongeurs	Non-Rongeurs																																
Jusqu'à 2 S	2 Semaines	2 Semaines																																
Jusqu'à 1 M	1 mois	1 mois																																
Jusqu'à 3 M	3 mois*	3 mois																																
Jusqu'à 6 M	6 mois	9 mois **																																
> 6 M	6 mois	9 mois **																																
Durée	Rongeurs	Non-Rongeurs																																
Jusqu'à 2 S	1 mois	1 mois																																
Jusqu'à 1 M	3 mois	3 mois																																
Jusqu'à 3 M	6 mois	6 mois																																
> 3 M	6 mois	9 mois																																

Dossier pharmacologique	<p>- Dossier pharmacodynamique : études sur des modèles cellulaires et animaux, études de la distribution, autoradiographies (<i>détermine dans quels compartiments le médicament se loge</i>).</p> <p>- Dossier pharmacocinétique pré-clinique : lien entre l'animal et l'homme, qualitatif (<i>métabolisme</i>) et quantitatif (<i>concentration en fonction du temps</i>). Méthodes in vivo et in vitro pour caractériser la PK chez les espèces animales utilisées au cours du développement pré-clinique en évaluant l'ADME des médicaments (<i>différent de la PK précoce</i>).</p>
-------------------------	--

3 – Développement clinique (chez l'homme)

	But et Outils	Caractéristiques
Phase 1 : Première dose administrable chez l'homme, sécurité chez l'homme.	Détermination de la DMT dose max tolérée jusqu'aux 1ers effets indésirables, toxicité. Centres agréés, 10 à 100 volontaires sains indemnisés, possibilité de recherche biomédicale .	PK (<i>demie-vie, AUC</i>) à doses unique et multiples, profil d'effets secondaires non spécifiques, avec <u>exception en cancérologie et pour les anti-coagulants</u> où il n'y a pas de volontaires sains (\emptyset phase I), ne donne aucun indice sur l'efficacité du médicament testé.
Phase 2 : Etudes pilotes , efficacité.	Détermination de la dose min tolérée , étude de la relation effet-concentration : - 2A : toxicité chez le malade (<i>recherche de l'innocuité</i>). - 2B : efficacité , tolérance, surveillance étroite. 100 volontaires malades (<i>patients</i>) à forme clinique pure de la maladie.	Traitement relativement court , essais ouverts /insu /double insu VS placebo, conditions optimales de prescription , poursuite PK (<i>meilleur rapport efficacité/tolérance via 3 doses</i>) et dans les populations cibles (<i>effet de la maladie sur le médicament, via 3 doses</i>) → obligatoire pour les insuffisances rénale/ hépatique ...
Phase 3 : Etudes pivots , Comité Economique prix + remboursement Transparence	Comparaison du rapport efficacité/ tolérance de la dose choisie précédemment avec une référence , indication sur la qualité du mdt. 1000 à 5000 patients (<i>malades</i>), 2 à 3 études pivots.	Ttt assez long , études prospectives , multicentriques, en simple insu ou double insu , randomisées avec effectif calculé (<i>NSN</i>), analyse en intention de traiter , poursuite de la cinétique , interactions, pharmacologie .

Phase 4 : Post AMM, sécurité d'emploi, surprises ?	Détection des EI graves ou rares, des interactions mdt, vérification de l'innocuité en conditions d'emploi , nouvelles indications. Utilisation de grande cohortes de volontaires malades , test de la forme galénique du mdt commercialisé.	Plusieurs posologies, essais ouverts , extension d'indication, pharmaco-épidémiologie, sécurité d'emploi, optimisation de l'utilisation et du rapport coût/efficacité, meilleure connaissance du mdt → pharmacovigilance par les CRPV .
--	---	--

L'ensemble du dossier pré-clinique et clinique est donné sous forme de **5 modules**. Les modules **2** traitant de **pharmacologie** (*PD et mode d'action en premier, sécurité, IM, puis PK*) et de **toxicologie** (*single dose puis doses répétées, génotoxicité, tolérance*), et **3** (*Drug substance et Drug product*) contiennent la **pré-clinique**. Tout ceci est soumis en même temps que les dossiers cliniques à l'AMM.

A l'issue de la phase 3, l'ensemble des dossiers est transmis en **procédure centralisée** à l'**EMA** ou en procédure de **reconnaissance mutuelle** à l'**ANSM**. Les agences donnent alors des **objections majeures** (*pas d'AMM*) ou **mineures** (*AMM ou non*).

=> Le développement clinique dure en moyenne **7 à 8 ans** (*entre 2 et 4 ans pour le pré-clinique*) et coûte environ **1 milliard de dollars**.

4 – Mise en place d'un essai clinique

1- Protocole :

Le protocole (*surtout pour la phase 3*) doit contenir plusieurs choses :

- ✓ **Objectif unique** : base du protocole, démontrer l'efficacité d'un produit en le **comparant** à référence/placebo, comparer deux thérapeutiques via des essais de supériorité / non infériorité / d'équivalence.
- ✓ **Critère de jugement principal** : **unique**, précis, de mesure aisée et spécifique, reproductible, peut être **composite**, standardisé (*multicentriques, observateurs*), reconductible, méthode de mesure.

- ✓ **Patients éligibles : critères d'inclusion** et de non inclusion des patients concernant
 - ➔ **La maladie** : **formes cliniques** à inclure dans l'essai, existence d'un **facteur pronostique**, nécessité d'examens pour confirmer le diagnostique.
 - ➔ **Le malade** : **clause d'ambivalence**, tout patient éligible peut prendre le traitement ou le placebo.
 - ➔ **Le traitement** : tolérance face aux médicaments étudiés.
- ✓ **Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)** : représentatif de la population à traiter pour **extrapoler** à la population entière présentant les mêmes caractéristiques, calculé par les statisticiens via 4 facteurs :
 - ➔ **Risque α** : risque de conclure à une différence n'existant pas = **5%** ($P < 0,05$), prédéfini.
 - ➔ **Risque β** : risque de ne pas conclure à une différence qui existe = **10%** → **Puissance de l'essai** : capacité à détecter une différence quand elle existe = **90%** ($1 - \beta$), prédéfini.
 - ➔ **La différence à mettre en évidence Δ** : plus la différence à mettre en évidence est faible, plus il faudra inclure de sujets dans l'étude.
 - ➔ **L'écart type de la mesure σ** (*dépend du critère de jugement*) : la population est définie par sa moyenne et sa variance.
- ✓ **Déroulement de l'essai** : méthodes d'analyse et de recueil, définition de la maladie, chronologie, interprétation et extrapolation des résultats.

(*évite les biais et erreurs systématiques*), les essais doivent être contrôlés afin de pouvoir faire une comparaison avec un traitement témoin ou un groupe témoin :

- ✓ **Essais en groupe parallèle** : divise par tirage au sort les patients en autant de groupes qu'il y a de traitement à comparer.
- ✓ **Essais en groupe croisé (crossing-over)** : chaque sujet reçoit successivement deux ou plusieurs traitements, dans un ordre aléatoire. Cela nécessite moins de sujet et la variabilité interne du sujet est prise en compte, cependant il y a un effet période à respecter pour éviter les interaction période-traitement. Plutôt pour des maladies stables dans le temps.
- ✓ **Essais ouvert, aveugle, double aveugle** : essais ouverts pour l'homéopathie (*problème*).

=> En règle générale, lorsque deux traitements (*ou plus*) doivent être comparés (*phase 3*), sont nécessaires : la randomisation, la technique en **double aveugle** et l'analyse des résultats en **intention de traiter** (*que les patients aient pris ou non la totalité des traitements*). **Un essai clinique reflète le protocole dont il est issu.**

2- Cahier d'observation :

Le cahier d'observation est rédigé avec beaucoup de soins, en **collaboration médecins / biostatisticiens**. Il recueille toutes les données, on parle de "**Case Report File**" (CRF), il s'agit du suivi clinique **en direct** de l'étude (*encre noire, toutes les cases remplies, existe en plusieurs exemplaires, daté et paraphé sur chaque page*) pour éviter les fraudes. Le CRF est le reflet exact du protocole et contient le **consentement** informé, éclairé et signé du patient.

3- Différents types d'essais :

Les essais sont définis par le **statisticien** et **répondent au critère principal de jugement**. Il faut toujours une **randomisation** pour définir les groupes