



developpement

présentée par Alexothermique
cours de Vicks



et

CLINIQUE

PRÉCLINIQUE

des médicaments



Introduction

- * Une molécule peut être trouvée :
- à partir de **recherche**,
 - par **chance**,
 - par **observation**

RECHERCHE

On part de
**10aines de
milliers de
molécules**

DÉVELOPPEMENT

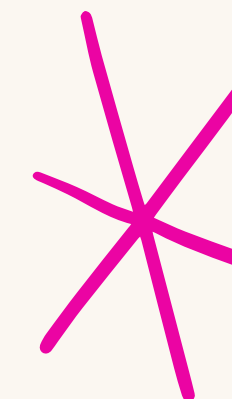
on garde **10
candidats
médicaments**

COMMERCIALISATION

on obtient
**1 seule
spécialité
pharmaceutique**



(LA TTR(ex) c'est incroyable)



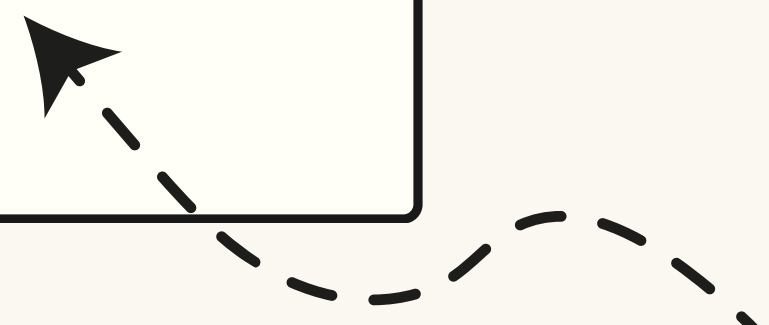
Cette sélection importante
implique de nombreux déchets

→ cout élevé de
développement d'un
médicament de l'ordre d'1
milliards €/\$.

Dépôt d'un brevet qui durera **20 ans** !!

Le développement dure **8 et 10 ans**
→ il reste donc **10 à 12 ans** pour
commercialiser son médicament
(20 - x années de développement)

Après ces **20 ans**, les **génériques**
deviennent possibles !!



Cette sélection importante
implique de nombreux déchets

→ cout élevé de
développement d'un
médicament de l'ordre d'1
milliards €/\$.

Dépôt d'un brevet qui durera **20 ans** !!

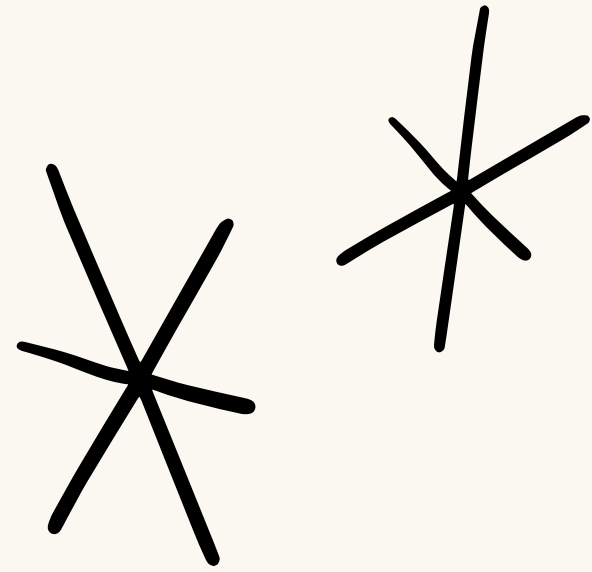
Le développement dure **8 et 10 ans**
→ il reste donc **10 à 12 ans** pour
commercialiser son médicament
(20 - x années de développement)

Après ces **20 ans**, les **génériques**
deviennent possibles !!

Certificat Complémentaire de Protection
(CCP).

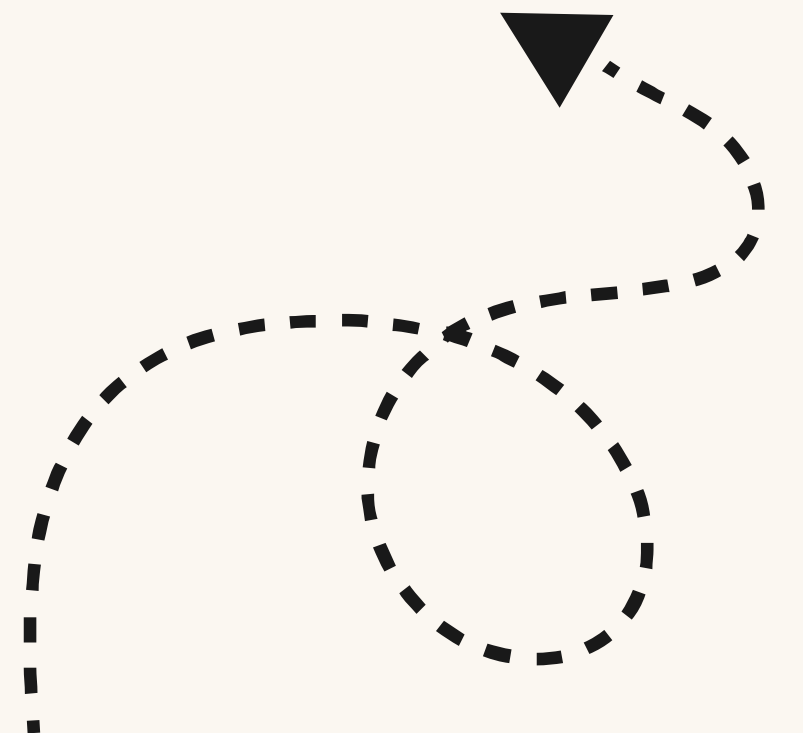
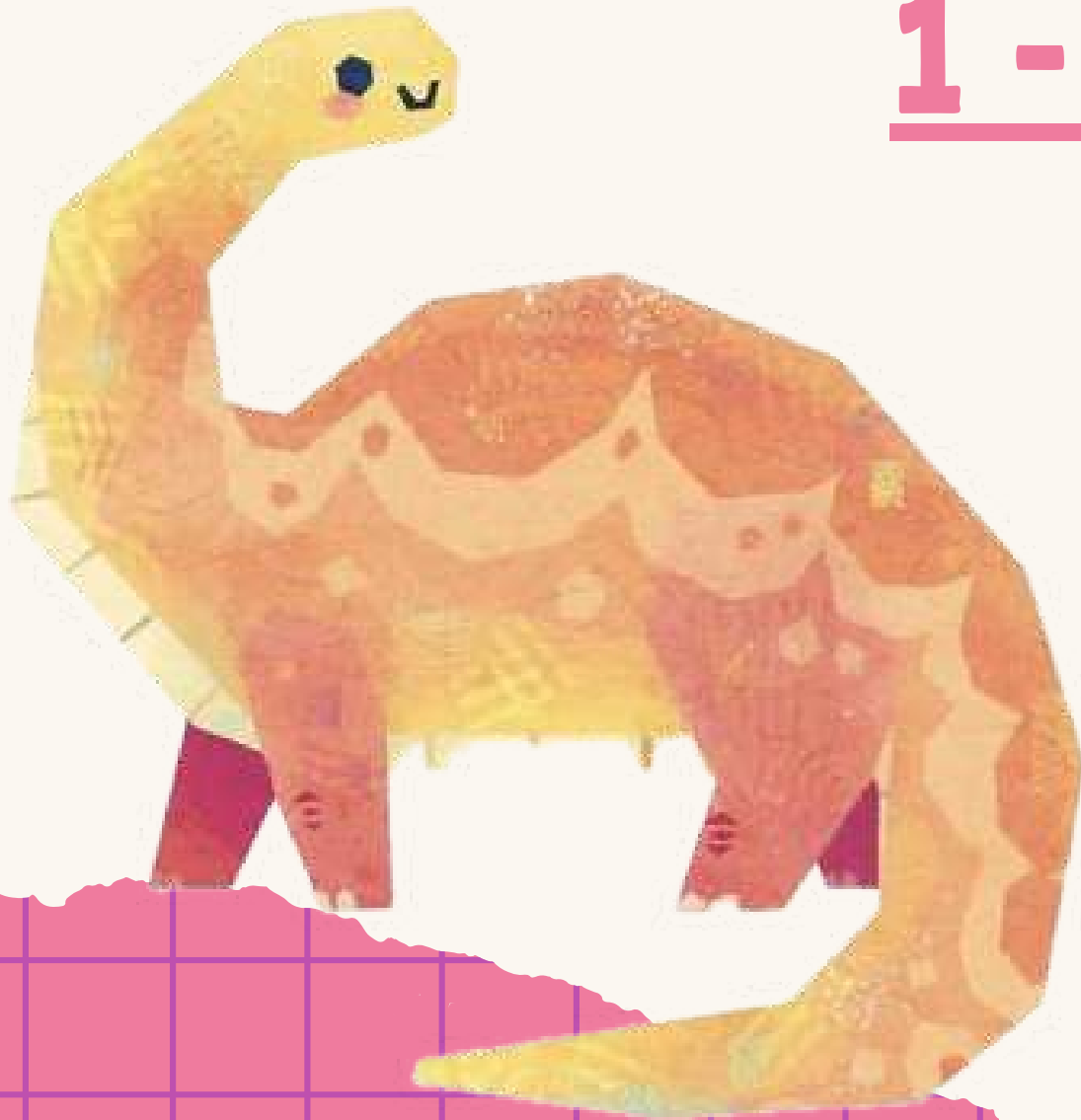


DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE



1 - Le dossier analytique :

- Le mesurer
- le caractériser
- doser le médicament





1 - Le dossier analytique :

- LA **STRUCTURE** DU PRINCIPE ACTIF EN INCLUANT LA **CHIRALITÉ** (S'IL A DES ISOMÈRES OU NON)

- SES CARACTÈRES **ORGANOLEPTIQUES** :

- * ASPECTS **PHYSIQUES** ET PROPRIÉTÉS **PHYSICO-CHIMIQUES** (GRANULOMÉTRIE, POLYMORPHISME)
- * **COEFFICIENT DE PARTAGE** (RAPPORT HUILE/EAU)
- * DÉFINITION DES **MATIÈRES PREMIÈRES**

- LA MISE AU POINT DE LA **SYNTHÈSE**, DES **DOSAGES** ET DES **MÉTHODES** ANALYTIQUES DE CONTRÔLE (SAVOIR LE MESURER)



2 - LE DOSSIER TOXICOLOGIQUE



- **MESURE DE LA TOXICITÉ AIGUË :**
 - DL50 = dose létale tuant 50% des animaux
 - DL10 = dose létale tuant 10% des animaux
- **MESURE DE LA TOXICITÉ CHRONIQUE :**
 - $t < 1$ mois = toxicité subaiguë
 - $1 < t < 3$ mois = toxicité subchronique
 - $t > 3$ mois = toxicité chronique
- **RÉALISATION D'AUTRES TESTS :**
 - Test de mutagénèse
 - Test de cancérogénèse
 - Test d'immunotoxicité
 - Étude de la repro-toxicité

3- Le dossier pharmacologique :

1

Pharmacocinétique : Ce que fait l'organisme au médicament

A

Absorption

D

Distribution

M

Métabolisme

E

Élimination

2

Pharmacodynamie : Ce que le médicament fait au corps humain

Différents modèles:

hamster syrien

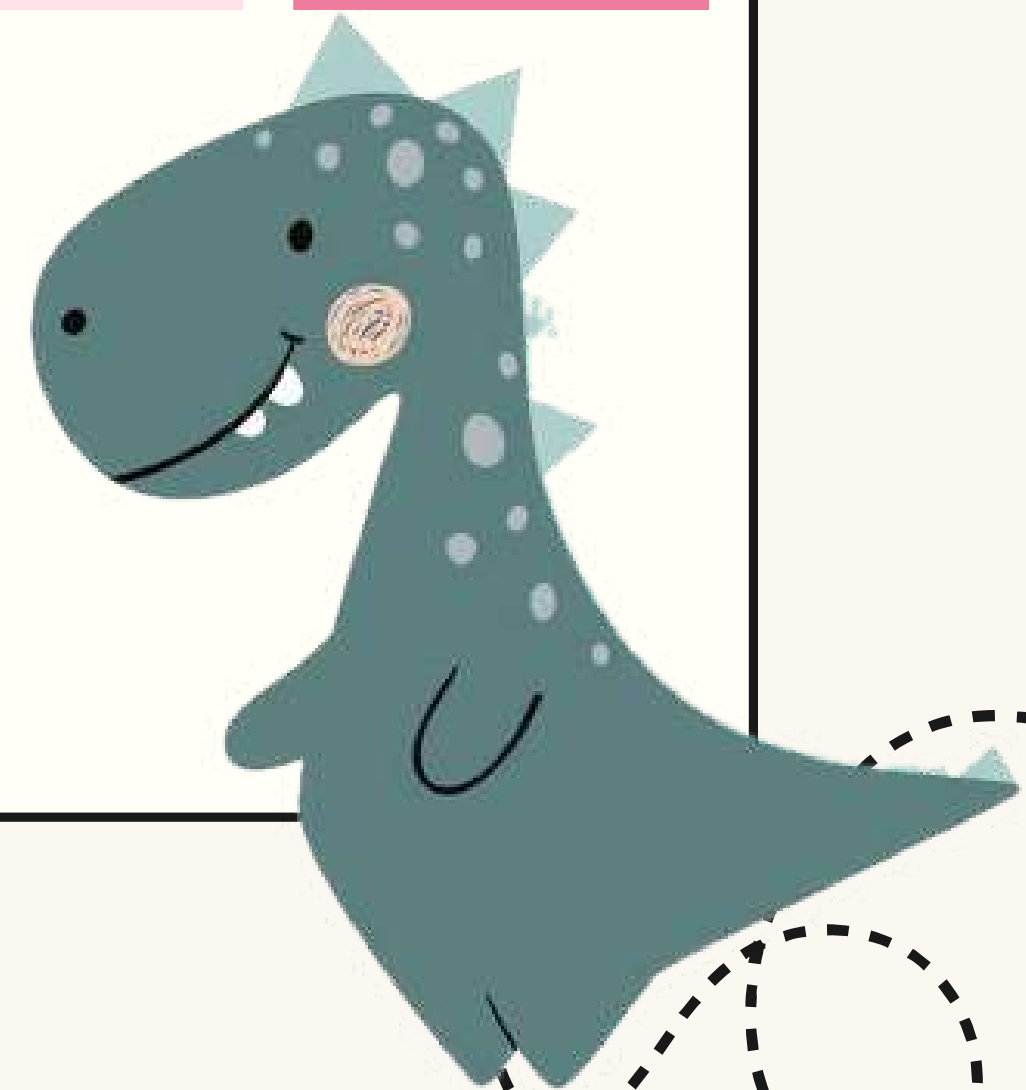
rat SHR

souris "nude"

berger allemand

souris

Lapin Watanabe



À la fin du développement préclinique

(2 et 4 ans)



on permet ou pas le passage chez l'Homme !!!

si le go est donné, on commence le développement clinique.

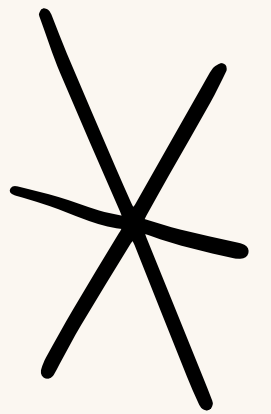


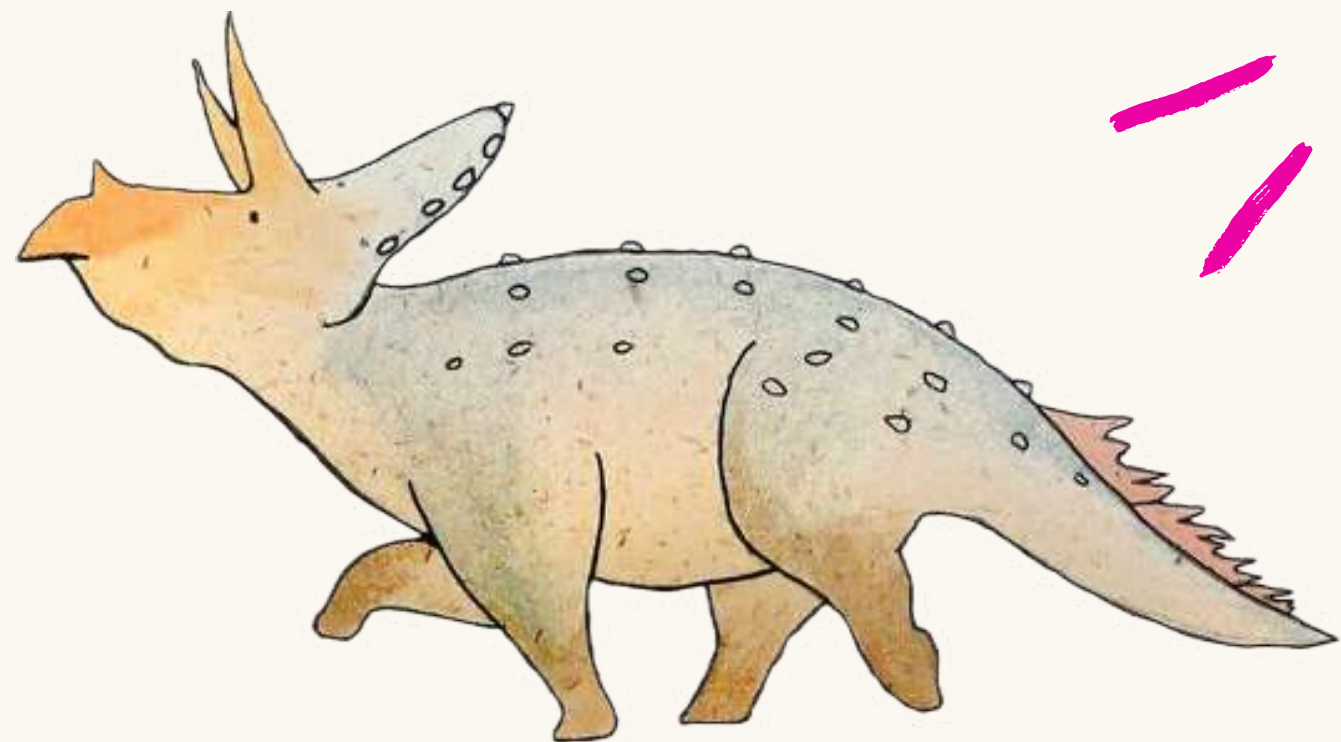
DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

Phase 1 : Dose
maximale tolérée

**sécurité du
médicament chez
l'être humain ++**

- Première administration à l'Homme
- Chez des volontaires sains (10 à 100) sauf en cancérologie
- la Dose Maximale Tolérée (DMT)
- Pharmacocinétique à doses unique et multiples
- Profil d'effets secondaires
- Recherche biomédicale indemnisée





Phase 2 : ÉTUDES PILOTES

phase 2 : piLotes
phase 3 : piVots
l'ordre alphabétique !

prédire la dose
minimale efficace
et bien tolérée.

++

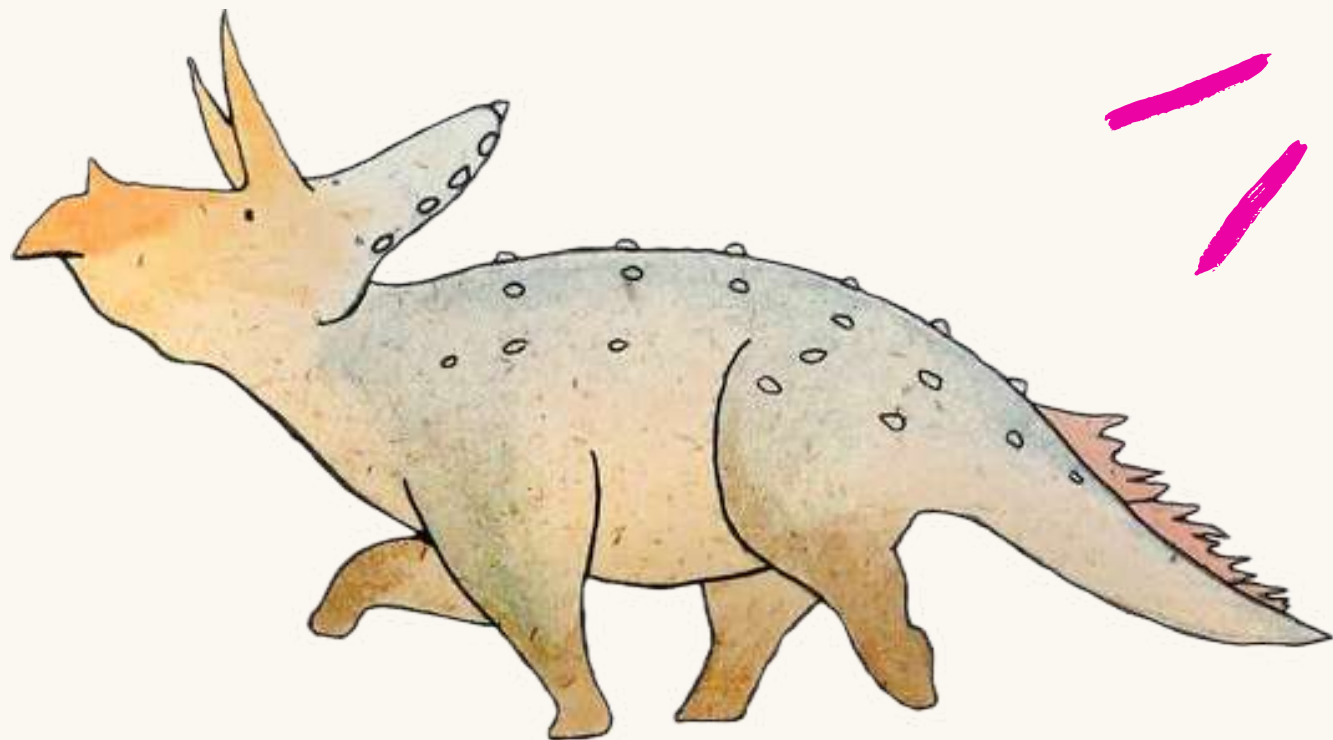
On va prendre plusieurs doses
déterminées en phase 1 : une
dose faible, une dose
modérée et une dose forte.

prédire la dose
minimale efficace
et bien tolérée.

++

Phase 2 : ÉTUDES PILOTES

phase 2 : piLotes
phase 3 : piVots
l'ordre alphabétique !



On va prendre plusieurs doses
déterminées en phase 1 : une
dose **faible**, une dose
modérée et une dose **forte**.

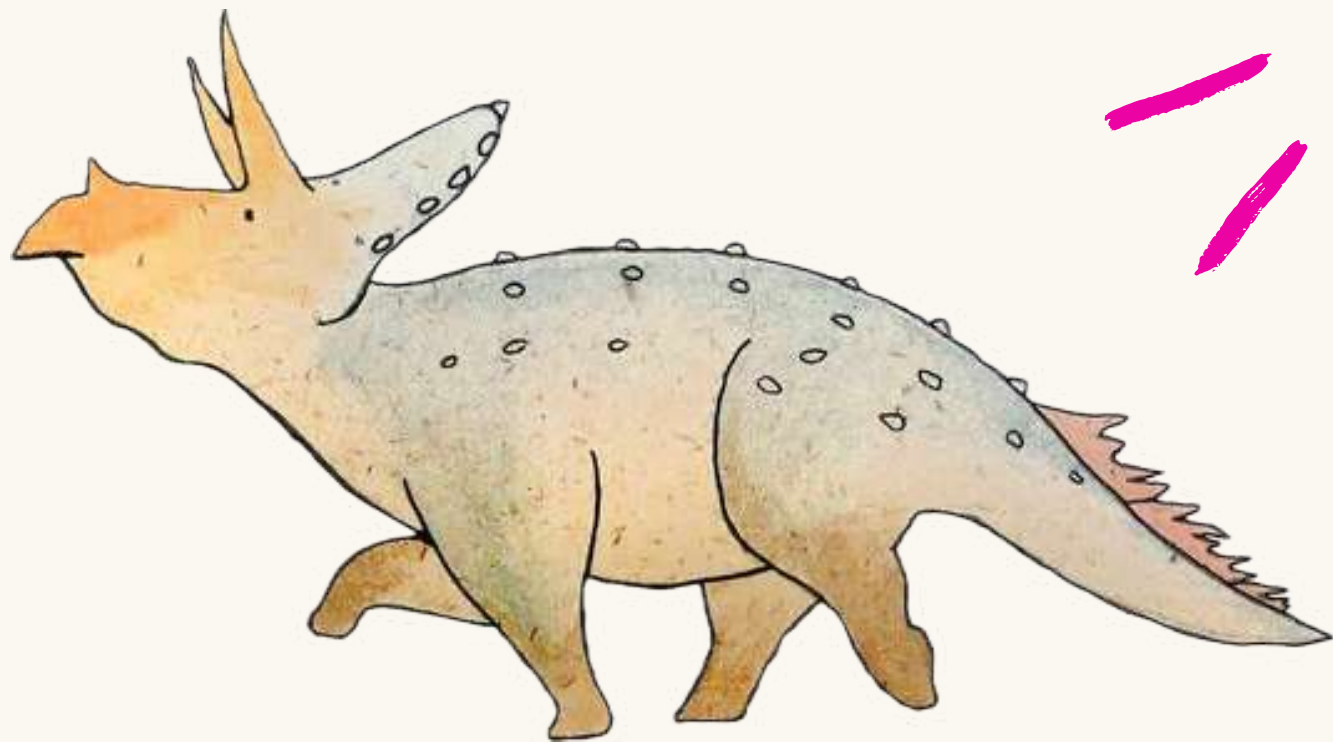
prédire la dose
minimale efficace
et bien tolérée.

++

Phase 2 : ÉTUDES PILOTES

100 patients
volontaires.

phase 2 : pi**L**otes
phase 3 : pi**V**ots
l'ordre alphabétique !



Durées de
traitement
relativement
courtes

On va prendre plusieurs doses
déterminées en **phase 1** : une
dose **faible**, une dose
modérée et une dose **forte**.

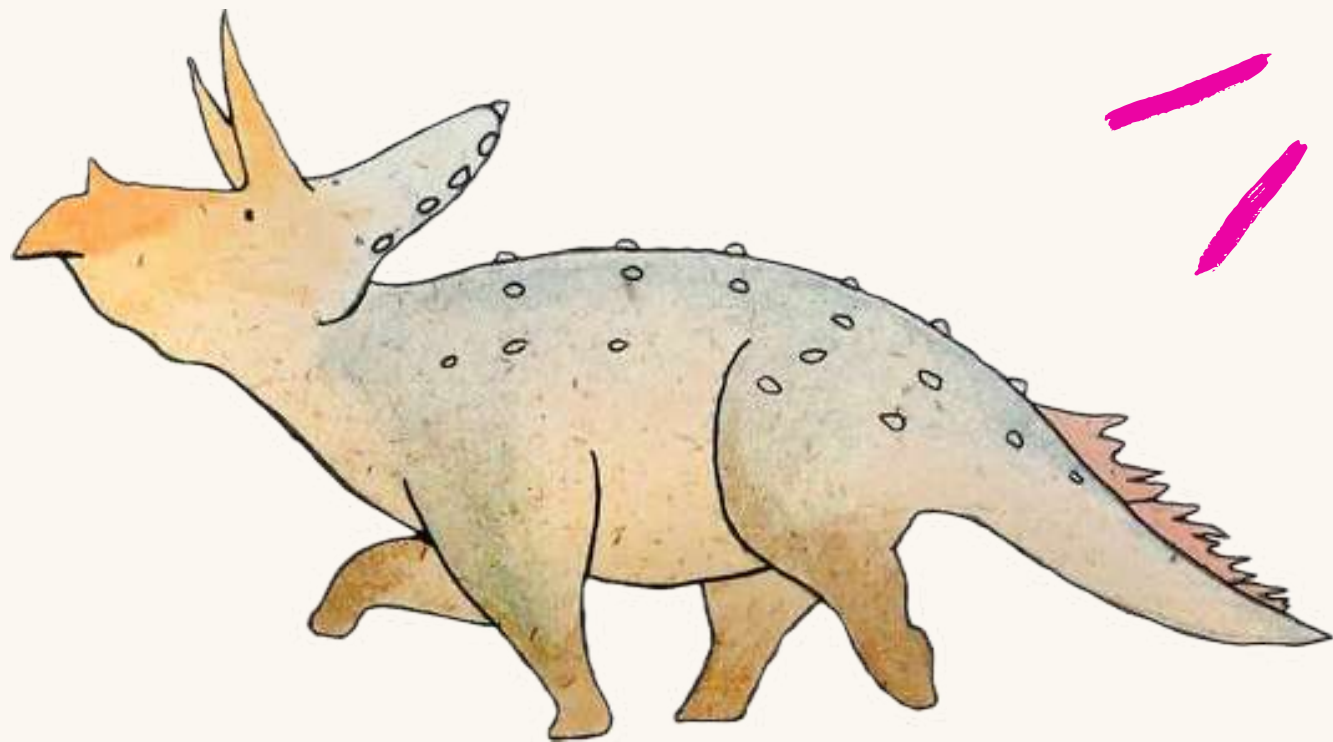
prédire la dose
minimale efficace
et bien tolérée.

++

Phase 2 : ÉTUDES PILOTES

100 patients
volontaires.

phase 2 : pi**L**otes
phase 3 : pi**V**ots
l'ordre alphabétique !



Durées de
traitement
relativement
courtes

On va prendre plusieurs doses
déterminées en **phase 1** : une
dose **faible**, une dose
modérée et une dose **forte**.

prédire la dose
minimale efficace
et bien tolérée.

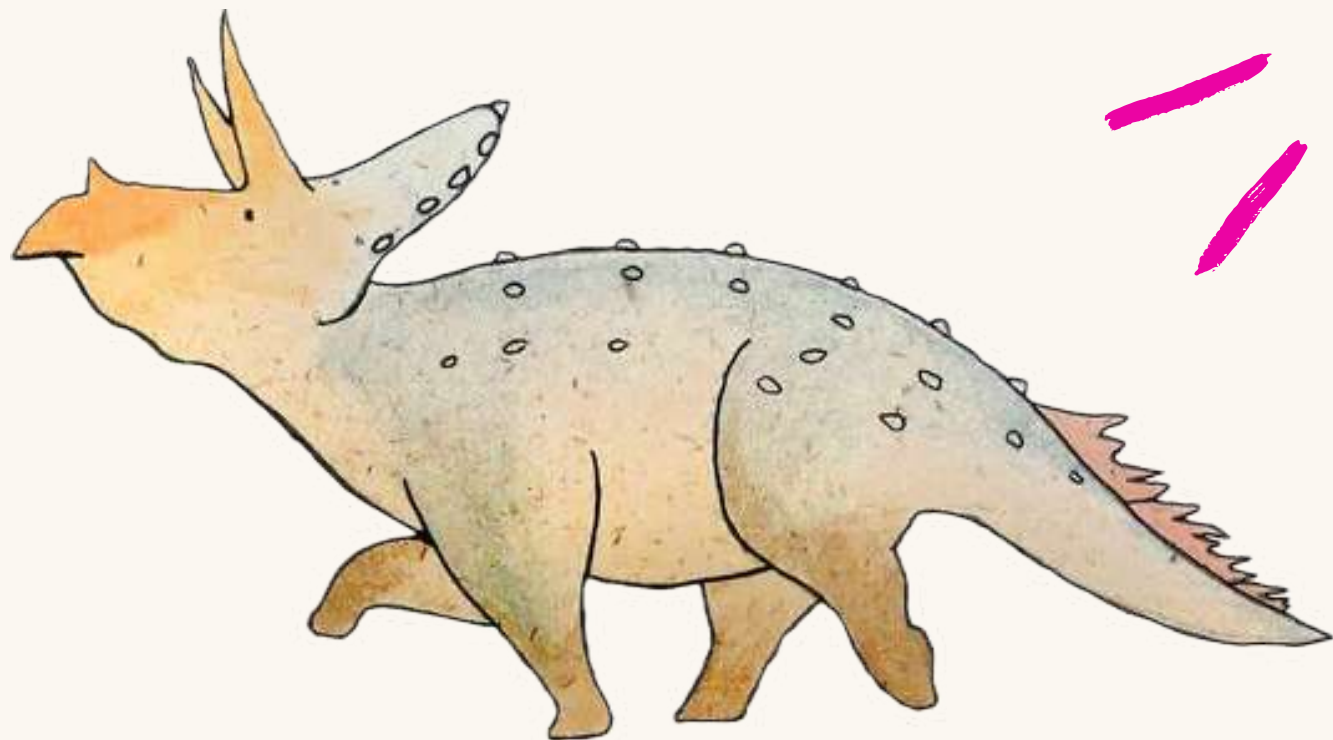
++

Essais ouverts
en **insu** ou **double
insu** contre
placebo

Phase 2 : ÉTUDES PILOTES

100 patients
volontaires.

phase 2 : pi**L**otes
phase 3 : pi**V**ots
l'ordre alphabétique !



Durées de
traitement
relativement
courtes

On va prendre plusieurs doses
déterminées en **phase 1** : une
dose **faible**, une dose
modérée et une dose **forte**.

**prédire la dose
minimale efficace
et bien tolérée.**

++

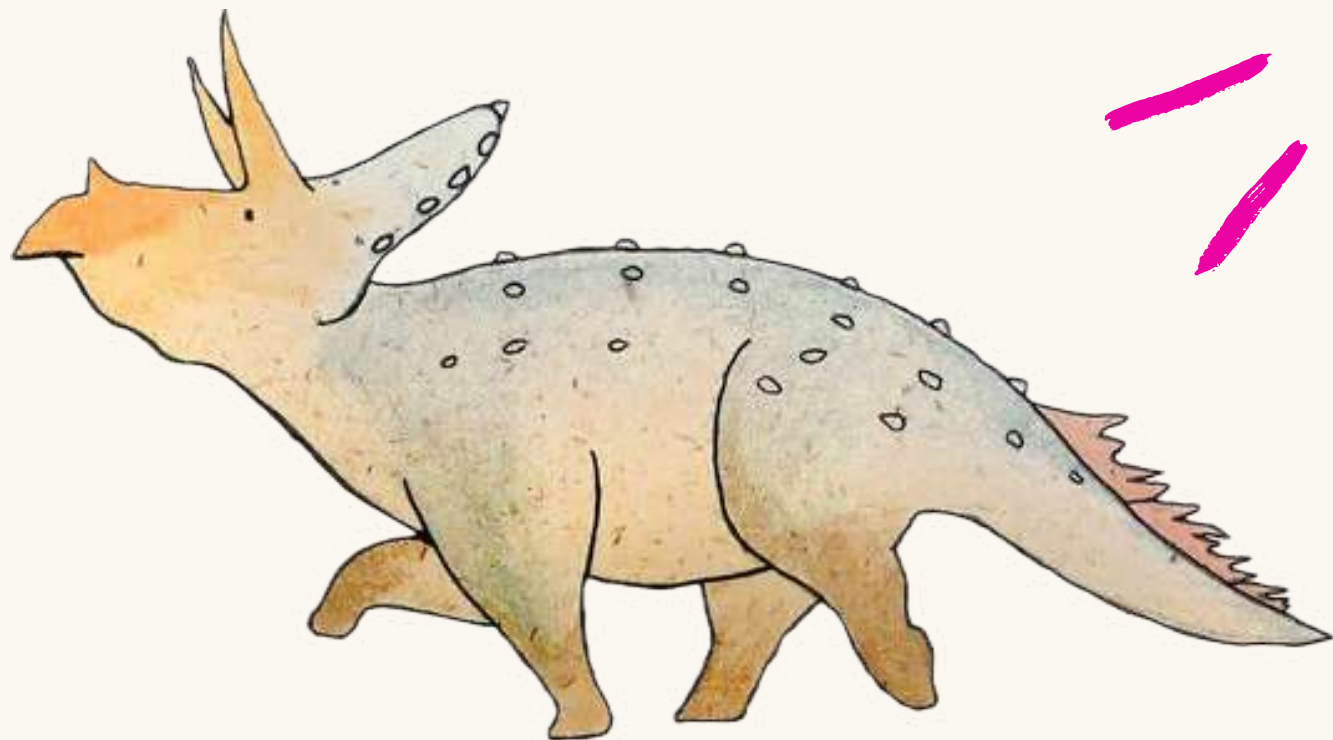
Essais ouverts
en **insu** ou **double
insu** contre
placebo

Phase 2 : ÉTUDES PILOTES

**100 patients
volontaires.**

**évalue la relation
concentration/effet**

phase 2 : pi**L**otes
phase 3 : pi**V**ots
l'ordre alphabétique !



PHASE 3 : ÉTUDES PIVOTS



- **COMPARAISON EFFICACITÉ/TOLÉRANCE DE LA DOSE CHOISIE EN PHASE 2, AVEC UN PLACEBO OU UN MÉDICAMENT DE RÉFÉRENCE.**

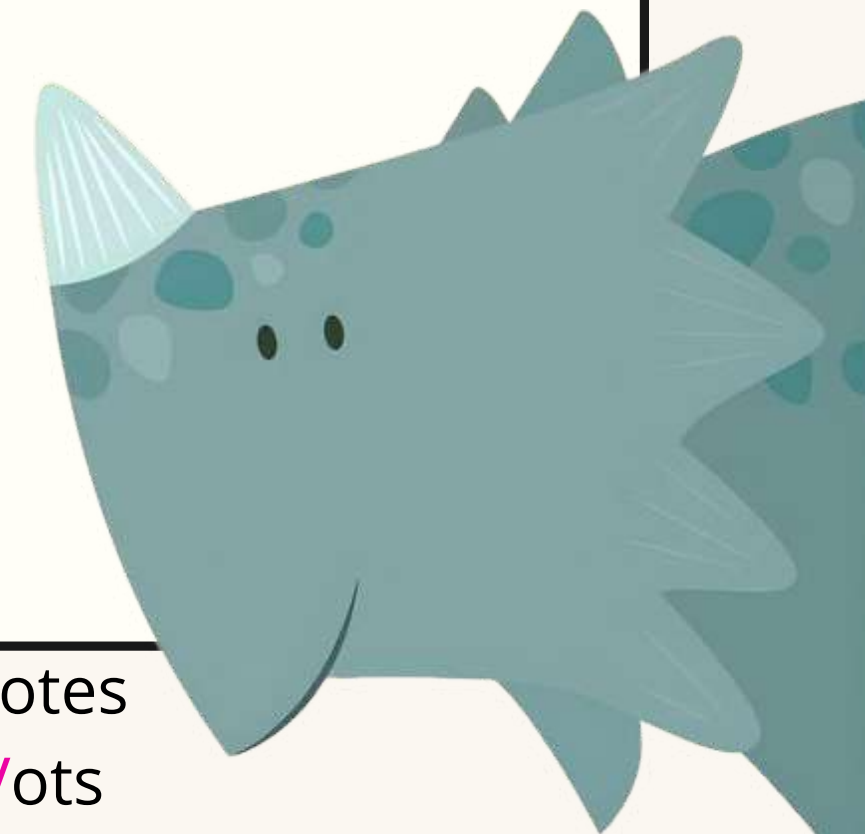
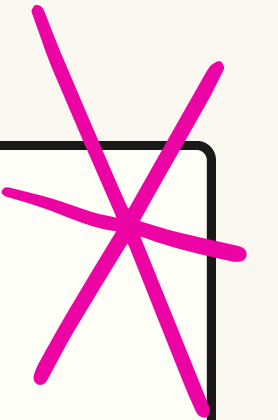
- **1000 À 5000** et parfois plus de 40000
PATIENTS

- **PLUS LONGUE DURÉE**

**A l'issue de la phase 3
--> Demande d'AMM**

- **ÉTUDES TOUJOURS PROSPECTIVES, MULTICENTRIQUES, RANDOMISÉES, ET RÉALISÉS EN DOUBLE INSU = DOUBLE AVEUGLE**

phase 2 : piLotes
phase 3 : piVots
l'ordre alphabétique !



PHASE 4 : ÉTUDES POST-AMM = SÉCURITÉ D'EMPLOI

Essais ouverts sur de **grandes cohortes de patients/malades volontaires**

Vérification de l'**innocuité du médicament.**

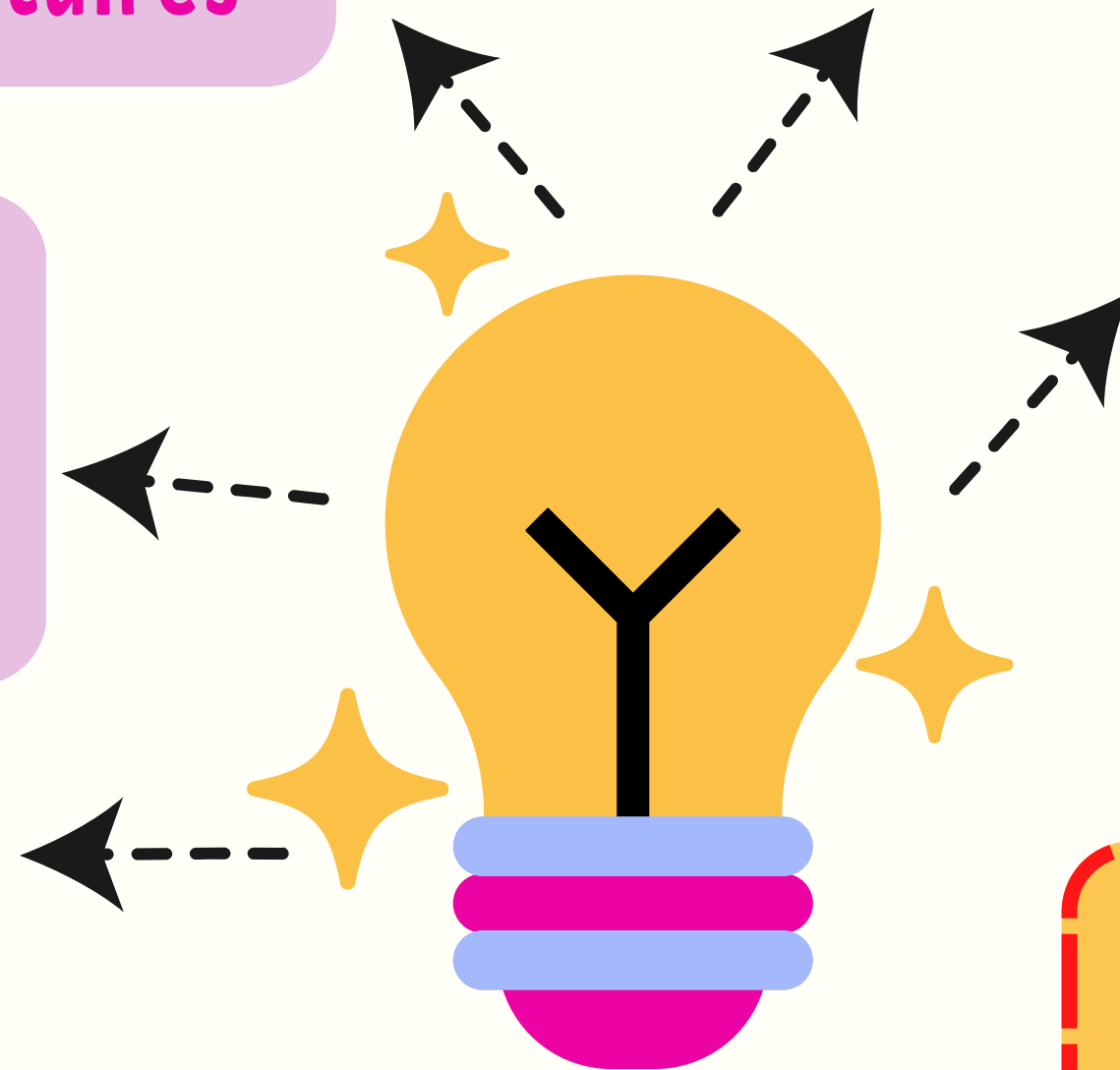
Recherche de **nouvelles indications.**

Détection des **effets indésirables qui sont graves et rares** (< 1/1000 voire < 1/10 000)

Détection de **nouvelles interactions médicamenteuses**

- Les IEC (inhibiteurs d'enzymes de conversion) dans l'HTA qui sont devenus des traitements d'insuffisance cardiaque.
- Le baclofène pour des atteintes neuromusculaires qui sont devenus des traitements de dépendance à l'alcool.

Grand rôle de Pharmacovigilance





QCM 1

A propos du développement clinique et préclinique du médicament :

- A) le cout élevé du médicament est de l'ordre d'1 millions €/ \$
- B) A partir d'une nouvelle molécule, le pharmacologue peut évaluer sur des modèles in vivo = sur des organes
- C) Après le développement préclinique et clinique, l'industriel dépose un brevet qui durera 20ans
- D) Une molécule ne peut être découverte que par observation
- E) Les propositions A, B, C, D sont fausses





QCM 1

A propos du développement clinique et préclinique du médicament : **E**

- A) le cout élevé du médicament est de l'ordre d'1 **millions** €/ \$
- B) A partir d'une nouvelle molécule, le pharmacologue peut évaluer sur des modèles in vivo = ~~sur des organes~~
- C) **Après** le développement préclinique et clinique, l'industriel dépose un brevet qui durera 20ans
- D) Une molécule ne peut être découverte ~~que~~ par observation
- E) Les propositions A, B, C, D sont fausses**





QCM 2

A propos du développement clinique et préclinique du médicament :

- A) Le développement préclinique contient 4 dossiers : analytique, toxicologique, galénique et pharmaceutique.
- B) On parle de toxicité subaiguë lorsque celle-ci est inférieure à 1 mois
- C) Le dossier galénique contient le choix du conditionnement primaire
- D) La pharmacodynamie représente le lien entre l'animal et l'Homme
- E) Les réponses A, B, C, D sont fausses





QCM 2

A propos du développement clinique et préclinique du médicament :

A) Le développement préclinique contient 4 dossiers : analytique, toxicologique, galénique et ~~pharmaceutique~~.

B) On parle de toxicité subaiguë lorsque celle-ci est inférieure à 1 mois

C) Le dossier galénique contient le choix du conditionnement primaire

D) La pharmacodynamie représente ~~le lien entre l'animal et l'Homme~~

E) Les réponses A, B, C, D sont fausses





QCM 3

A propos du développement clinique et préclinique du médicament :

- A) Lors de la phase 1, on teste l'efficacité du médicament chez l'être humain
- B) Les études pivots comportent 1000 à 5000 patients
- C) En phase 2, on recherche la Dose Maximale Tolérée
- D) Les études post-AMM jouent un rôle de pharmacovigilance
- E) Tout est faux





QCM 3

A propos du développement clinique et préclinique du médicament :

- A) Lors de la phase 1, on teste ~~l'efficacité~~ du médicament chez l'être humain
- B) Les études pivots comportent 1000 à 5000 patients**
- C) En phase 2, on recherche la Dose Maximale ~~Tolérée~~
- D) Les études post-AMM jouent un rôle de pharmacovigilance**
- E) Tout est faux





THANK
YOU!