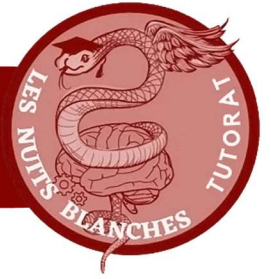




Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2023-2024

UEC 4 Pharmacologie Générale

Phase de développement clinique d'un médicament

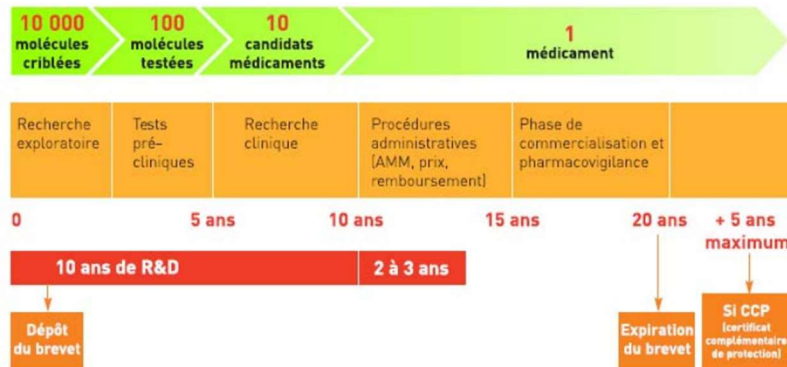
Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé ni de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne se substitue pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.

Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de F.DESPAS présenté le 06/11/2023.

Phase de développement clinique d'un médicament

Les éléments sur fond gris dans les diapositives sont à titre d'exemple et ne donneront pas lieu à des questions au partiel

I. Introduction



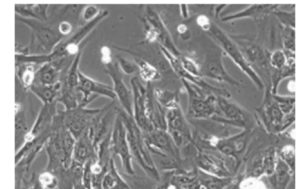
En recherche exploratoire, on identifie un récepteur cible d'une pathologie. En tests pré-clinique et clinique on essaie différentes molécules et on regarde les effets procurés sur ce même récepteur. On considère que pour 10 médicaments candidats en essais cliniques, on ne retrouve qu'un médicament en commercialisation.

II. Rappels développement non (pré) clinique d'un médicament

a. In vitro

- Screening : identification des effets des molécules cibles au niveau d'un récepteur
- Cultures cellulaires

Sur la photo ci-contre, on a l'exemple de fibroblastes sur lesquels on y dépose un facteur de croissance. Les facteurs de croissance se mettent à battre et deviennent des cardiomyocytes. Grâce au test in vitro, on réussit donc à orienter la lignée d'une cellule. Grâce à ce mécanisme, on peut tester dans une éprouvette des médicaments qui vont augmenter et réduire la fréquence cardiaque (avec le battement de ces fibroblastes modifiés).



- Organes isolés

Exemple : un prélève un cœur chez le rat, on y intègre un ballon à l'intérieur du ventricule et on regarde la force de contraction cardiaque et ensuite on test la molécule.

b. In vivo chez l'animal

- Modèles systèmes ou de maladies
 - o Rats hypertendus
 - o Modèle MPTP : Parkinson. Chez les rats on détruit les neurones dopaminergiques et on test le médicament.
- Evaluation toxicité

On test les médicaments sur des rats pour obtenir des modèles système ou de maladie au préalable.

Ces étapes sont indispensables et obligatoires à l'administration d'un produit chez l'homme.

c. Etudes non cliniques

Les objectifs des études non cliniques sont :

- Permettre l'acquisition de données indispensables
- Faire cesser dès ce stade le développement de certains produits
- Si toxicité « est acceptable » mais ciblée sur certains organes d'attirer l'attention sur des effets délétères

Le but est d'exposer les personnes humaines qu'à des risques mieux connus et mieux contrôlables.

Les limites résultent en l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez l'animal. Cela engendre :

- Un risque de laisser passer une substance dangereuse
- Un risque d'arrêter le développement d'un médicament efficace (ex : aspirine est tératogène chez la souris)

III. Les essais chez l'homme

Ils font suite à la phase non clinique : les données sont suffisantes pour tester le principe actif chez l'homme.

Notion passée : La médecine est fondée sur les preuves → « Evidence Based Medicine ». L'utilisation d'une méthode préventive, diagnostique ou curative ne se conçoit que si cette méthode a fait la preuve de son efficacité. Les études cliniques permettent d'obtenir ces preuves : objectif de démontrer chez l'homme l'efficacité et/ou la sécurité d'emploi d'une intervention en santé

Les essais chez l'homme comportent 4 phases :

- Phase I : Evaluer l'acceptabilité chez l'homme (sécurité)
- Phase II : Première idée de l'effet recherché (activité)
- Phase III : Rapport bénéfice/risque (situer le médicament/autres médicaments existants)
- Phase IV : Poursuite des études après commercialisation

a. Phase I

On fait une première dose chez l'homme qui n'a pas montré d'efficacité chez l'animal. Les études versus placebo sont recommandées pour valider l'étude. Elle se fait à partir de volontaires sains, peu de sujets (quelques dizaines), sur une courte durée (quelques jours) dans des lieux ultraspécialisés (autorisation d'activité) et sécurisés (lieux de recherche agréés, fichier national).

Objectif :

- Sécurité : « acceptabilité (=tolérance)
 - o Identifier les effets indésirables à courts terme
 - o Identifier dose max tolérée
- Pharmacodynamie
 - o Effets sur les principaux paramètres vitaux
 - o Dose minimale active
- Pharmacocinétique
 - o Principaux paramètres de pharmacocinétique (Vd, t_{1/2}...)
 - Optimiser voies administration (iv, orale...)
 - ≠ formes galéniques (biodisponibilité, T_{max}, C_{max}...)
 - Prévoir le mode d'administration des Phase II et III
 - Dose unique/répétée
 - Optimiser les intervalles entre les doses (détermination de ζ)
 - Voie(s) d'élimination (rénale et/ou hépatique et/ou...)
 - Métabolites actifs
 - Inhibition/induction enzymatiques

Les critères d'évaluation sont paramètres recueillis au cours de l'essai. Il faut :

- Grand nombre de paramètres
- Méthodes non invasives
 - o Systématiquement : PSA (Pression Sanguine Artérielle)
 - o Fréquence cardiaque, fréquence respiratoire
 - o Température centrale
 - o Diurèse
 - o ...
- Effets indésirables : tous les effets sont tracés !
- Biologie, biochimie, hémato...

- Si possible, des paramètres pharmacodynamiques spécifiques selon type de médicament (Ex. EEG, seuil de perception douloureux...)
- Dosages cinétiques
 - o Prélèvements répétés
 - o Sanguins
 - o Urinaires, salive...

Exemple : *Sur fond gris*

L'oxyde nitrique (NO) est produit par la cellule endothéliale. Le NO augmente synthèse du GMPc dans la cellule musculaire lisse = puissant vasodilatateur. L'effet du NO passe par le GMPc qui est métabolisé par les phosphodiesterases. En 1996, est déposé le brevet du sildénafil : inhibiteur des phosphodiesterases.



En phase I (quelques dizaines de volontaire sains) : on recherche un effet vasodilatateur des artères coronaires (traitement angor). Il en résulte un effet vasodilatateur coronarien peu concluant avec apparition effet indésirable inattendu : favorise l'érection. Le médicament a alors subi un repositionnement d'indication pour dysfonction érectile.

b. Phase II

C'est la première administration au sujet malade. On fait des études sur un nombre de sujets restreint (quelques centaines)

- Etudes IIa, études pilotes dites de « preuve de concept »
- Etudes IIb, dites « go-no-go » avec décision ou non d'aller plus loin dans le développement

Dans cette phase on détermine des critères intermédiaires acceptable, la relation dose/effet et on évalue les conditions à risque.

Cette phase est trop souvent escamotée.

Objectifs :

- Mettre en évidence l'Activité (EFFICACITE) à court terme chez le malade. « *Je vous fais grâce de la liste de l'Activité* »
 - o Montrer que PA possède activité et propriétés pharmacodynamiques compatibles avec bénéfice thérapeutique espéré
 - o Confirmer et compléter données obtenues chez sujet sain (+ effets non possible à mettre en évidence chez le volontaire sain)
 - o Déterminer relation dose-effet, posologie (→ Phase III), modalités administration
 - o Poursuivre les études de cinétique
- Déterminer principaux effets indésirables (EI) à court terme
 - o Confirmer EI observés chez volontaire sain
 - o Evaluer EI non mis en évidence chez volontaire sain

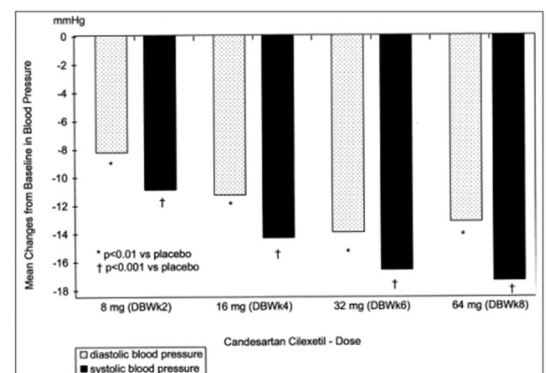
Exemple du Candestran : *Sur fond gris*

C'est un médicament anti-hypertenseur. La phase II a été initiée en 1999. Sur l'échantillon total, 40 sujets hypertendus ont reçu un traitement placebo et 93 sujets le candesartan.

Le critère d'évaluation est la PSA.

On remarque qu'entre la dose de 64mg et la dose de 32mg, l'efficacité est assez similaire (respectivement -16mmHg et -17mmHg). L'industriel a donc privilégié la forme 32mg.

Voici donc comment a été déterminé la posologie grâce à l'étude de phase II.



c. Phase III

C'est la pièce maîtresse du développement clinique. Lors de cette phase il y a :

- 1^{ère} estimation rapport bénéfice/risque
- Etude versus placebo ou médicament de référence

- Large population (plusieurs milliers), souvent études multicentriques (à l'échelle internationale)
- Longue durée (plusieurs mois)
- Doit être cohérente avec besoins du prescripteur et du malade
 - o Morbi-mortalité/qualité de vie = Pas de critère intermédiaire !... → Dans l'idéal
- Environnement et malades identiques aux conditions pratiques d'usage réel
- Méthode comparative
 - o Bénéfices faibles → puissance des essais (nombre de sujets +++)

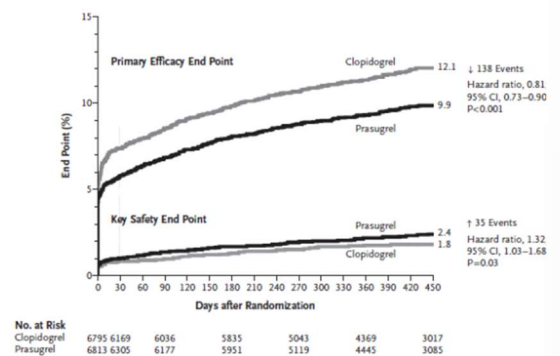
Objectifs :

- Evaluation du numérateur du rapport bénéfice/risque
 - o Acceptation autorités de contrôle
 - o Présentation au prescripteur
 - o Méthodologie adaptée pour démontrer le bénéfice, l'efficacité du produit (essais comparatifs « contrôlés »)
 - o Pertinence clinique de l'effet observé
- Evaluation du dénominateur du rapport bénéfice/risque
 - o Effets indésirables, évaluation beaucoup plus imparfaite
 - o Coûts
- Durée traitement
- Profil des patients répondeurs
- Interactions médicamenteuses
- Conditions optimales de prise

Exemple le clopidogrel (pro-médicament) vs le prasugrel : *Sur fond gris*

La phase III a eu lieu en 2007. 13608 patients étaient inclus dans 707 centres d'investigation :

- Prasugrel (n=6813) versus clopidogrel (n=6795)
- Critère d'évaluation :
 - o Décès origine cardiovasculaire + IDM non fatal + AVC non fatal



On remarque qu'avec le Prasugrel, il y a moins de patients qui font des complications liées à une origine cardiovasculaire.

Lorsqu'on regarde les complications pour saignement, il y a plus de saignements sur le Prasugrel que le Clopidogrel. Donc le médicament de référence reste le Prasugrel.

IV. Oui mais...

Les 5 trop

- Trop petit nombre de sujets

Pas de mise en évidence immédiate d'effets indésirables peu fréquents

- Trop simples

Excluent les polyopathologies et les polymédications

- Trop standardisés

Excluent les patients d'âges extrêmes

- Trop étroites

Excluent les patients porteurs de pathologies ne correspondant pas exactement à l'indication officielle : critères très stricts

- Trop brefs

Durent relativement peu de temps alors que les patients seront ensuite traités beaucoup plus longtemps.

V. Et après ? Phase IV

La phase IV se déroule toujours après l'AMM. Les objectifs sont le recueil des informations sur les effets du médicament en population, essentiellement pharmacovigilance.

Mais aussi :

- Études pharmacoépidémiologiques (cohortes, cas-témoins)
- Études pharmacoéconomiques
- Essais thérapeutiques de méthodologie phase III

VI. Conclusion

- Avant commercialisation du produit
 - o Constituants du dossier d'AMM
 - o « Mieux » connaître médicament
- Pour chacune des phases
 - o Objectifs et méthodologies différentes
- Conditions optimales pour montrer efficacité du médicament
- Evaluation dans conditions très spéciales
- A ces stades, informations insuffisantes méritant d'être complétées et affinées
- Des cas particuliers : cytotoxiques, anticancéreux en général...