



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

La découverte de médicaments en biotechnologie

Développement clinique



Développement clinique: But

Evaluer efficacité et sécurité d'un médicament pour risque/bénéfice soit acceptable par autorités enregistrement

- Définition dose et efficacité
- Mode d'administration
- Patients (répondeurs / non répondeurs)
- Indication précise
- Comparaisons avec autres médicaments
- Mode de surveillance
- Evaluation chez catégorie de patients (enfants, femme enceinte, sujet âgé, différences raciales)



Développement clinique: exercice réglementaire

- Accord avec autorités
- GCP
- Audit
- Nombre suffisant de patients
- Données présentées dans un dossier d'enregistrement



Développement clinique: 3 phases

Phase 1

- Volontaires (ou exception i.e cancer)
- Dose maximale tolérée
- Pharmacocinétique
- Marqueurs biochimiques



Développement clinique: 3 phases

Phase 2

- Malades
- Définition dose
- Effets secondaires



Développement clinique: 3 phases

Phase 3

- Evaluation du bénéfice / risque
- Longue durée d'administration



Grands principes

- Ne pas sauter d'étapes
- Dose est essentielle
- Evaluer effets secondaires le plus tôt possible
- Etudes avec le plus grand nombre de patients possible
- Bénéfice clinique le plus tôt possible



Organisation complexe

- Scientifiques → protocole essais cliniques
- Statisticiens → support statistique
- Opérations → réaliser essais cliniques
- Data management → collige données
- Sécurité d'utilisation → effets secondaires
- Affaires réglementaires → discussions avec autorités
- 'Préparation médicaments pour essais
- Juridique → discussion des contrats
- 'Project Management' → organisation
- Contrôle de qualité → surveillance, coûts, audits, GCP conditions



Phase 1

Première étude: **Doses uniques ascendantes**

- But = définir dose maximale tolérée
- Doses de départ: très basses (\approx facteur de sécurité ≈ 100)
- Toujours placebo si possible
- Avec étude pharmacocinétique
- Jusqu'à la dose maximale tolérée
- Evaluation de marqueurs



Phase 1

Deuxième étude: **Doses répétées ascendantes**

- But = définir dose maximale tolérée avec administration répétée
- Pharmacocinétique
- Toujours placebo
- Jusqu'à la dose maximale tolérée
- Marqueurs



Phase 1

Autres études

- Interaction avec nourriture
- Pharmacocinétique
 - Sujet âgé
 - Enfant
 - Différences raciales
 - Insuffisance cardiaque, rénale, hépatique
 - Interactions médicamenteuses
 - Effets sur le QT



Phase 2 ou 'Preuve du concept'

Différences:

- Phase 2 = différentes doses et placebo
- Etude de concept = 1 dose chez nombre limité de patients

Recommandation: si possible, toujours phase 2



Phase 2: grands principes

- Doses aussi hautes que possibles
- Grandes différences entre doses
- Efficacité et sécurité
- Le plus grand nombre de patients possibles



Phase 3: évaluation du rapport bénéfice / risque (I)

Quelques considérations

- Grands risques
 - Mauvaise doses
 - Patients mal sélectionnés
 - Effets secondaires non détectés
 - Mauvais choix du 'clinical end point'
 - Désaccord avec autorités de santé



Phase 3: évaluation du rapport bénéfice / risque (II)

Quelques considérations

- Grands problèmes pratiques
 - Qualités des essais
 - Recrutement des malades
 - Durée des essais
 - Coûts



Dossier enregistrement

- 5 modules:
- Module 1: local en relation avec administration (etiquette, notice d'utilisation.....)
- Module 2: Résumés préclinique, clinique, fabrication
- Module3 : Specifications pour fabrication
- Module4: Informations precliniques
- Module5 : Informations cliniques
- Peut représenter 600 classeurs par dossier



Interactions avec autorités d'enregistrement

- FDA vs EMEA
- Différences
- Revue scientifique
- Revue formelle, audits
- Auditions publiques
- Discussions du 'label' et de la notice d'utilisation



Autorisation de mise sur le marché

- En Europe:
 - application centralisée
 - application décentralisée
 - reconnaissance mutuelle

Peut être définitive, temporaire, exceptionnelle.

- En France ATU avant AMM
- Aux USA normal ou subpart H



Obligations après mises sur le marché

- Pharmacovigilance
- Études complémentaires
- Études pédiatriques