

5/ La vie du médicament

Du concept à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

I. Découverte

Origine du produit candidat au développement

Synthèse chimique

Extraction végétale, animale ou minérale

Dérivés sanguins

Biotechnologie: monoclonaux, hormones recombinantes et thérapie cellulaire/génique (en développement)

Processus d'identification

Empirique

- ethnopharmacologie
- effets secondaires des médicaments
- effets toxiques

Utilisation des "modèles"

- modèles cellulaires
- organe isolé
- modèles animaux

Connaissances d'un processus physiopathologique

- identification d'une enzyme clé dans une voie métabolique
- identification de récepteur dans une voie de signalisation
- modélisation moléculaire

Molécule existante

Processus de sélection - criblage

Criblage primaire

- recherche de l'activité principale
- élimination des substances moins actives ou les plus délétères
- orienter la synthèse
- sélection des "tête des séries" pour criblage secondaire

Criblage secondaire

- confirmation de l'effet recherché in vivo
- utilisation des modèles de la maladie (animaux transgéniques)
- études pharmaco-toxicologique, pharmaco-cinétique, pharmaco-dynamique

II. Etudes pré-cliniques

Objectif: prédire et optimiser le rapport bénéfice / risque

Pharmacodynamie

Prédiction de l'efficacité clinique (dépend de modèles in vitro ou in vivo de la maladie)

Détermination de la relation dose-effet

Mécanisme d'action (récepteurs, médiateurs)

Etudes pharmacocinétiques animales (dépend de l'analytique)

Détermination des paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination

- administration aiguë
- administrations répétées
- étude des interactions (aliments, autres médicaments)
- doivent être réalisées sur 3 espèces animales / voie d'administration envisagée

Etudes toxicologiques (définies réglementairement)

Doivent être réalisées en condition de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), dans un laboratoire habilité (AFSSAPS), selon les procédures opératoires standardisées prescrites

Toxicité aiguë

- objectif: établir la relation dose-toxicité du produit après une dose unique

Toxicité chronique

- objectif: établir la toxicité du produit après des doses répétées
- durée d'exposition: toxicité subaiguë (0-1 mois), toxicité subchronique (1-3 mois), toxicité chronique (> 3mois)
- la durée d'exposition animale conditionne la durée d'exposition autorisée chez l'Homme

Toxicité spécifique

- toxicité sur la reproduction (repro-toxicité): fertilité et embryogénèse, embryo-foeto-toxicité, études de péri et post-natalité
- études de mutagenèse: mise en évidence d'effet sur le matériel génétique (risque pour les générations futures et risques de cancer)
- études de cancérogénèse (mise en évidence de l'apparition de tumeur)

III. Etudes cliniques

Référentiel réglementaire

Points importants de la réglementation:

- autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP)
- autorisation de l'Agence de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS)
- mise en place d'une pharmaco-vigilance par l'AFSSAPS

Objectifs du développement clinique

Apporter la preuve scientifique de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation du médicament dans l'indication définie et suivant des modalités d'administration définies

Permet l'adoption de nouveaux traitements sur la base de faits avérés et non sur la base de raisonnement théoriques fondés sur un mécanisme d'action

Les acteurs

Promoteur: initiation du projet de recherche

Investigateurs: conduite de l'essai

Infirmière de recherche ou technicien de recherche: gestion des patients

Moniteur / assistant de recherche clinique: contrôle-qualité
Data manager: gestion des données
Statisticien: analyse statistique

Les outils

La brochure investigateur
Le protocole
Le formulaire de consentement informé patient
Le cahier d'évaluation
Le dossier de l'étude
Les bonnes pratiques cliniques

Éléments de méthodologie: le protocole de l'étude

Rationnel: rapporte tous les éléments pré-cliniques ou cliniques permettant de décrire l'indication et justifier l'intérêt de l'étude, d'évaluer le bénéfice et le risque du produit à l'étude, de justifier les critères choisis, de justifier la définition de la population, le type et le mode de recueil des critères

Phase de développement

Objectifs principal, secondaire, ancillaires

Critères de jugement (principal et secondaires)

Définition de la population

Définition des traitements et des modalités d'administration (description par produits)

Plan expérimental: modalité de la comparaison du produit à une référence

Types et modalités de recueil des données

Analyses statistiques

Déroulement de l'essai

IV. Phases cliniques

Phase I

Sécurité et tolérance

Pharmacocinétique, biodisponibilité, absorption

Interactions médicamenteuses

Effet de l'alimentation

Interaction avec âge, sexe

Comparaisons de formulation (bioéquivalence)

Populations particulières (personnes âgées, enfant)

Phase II

Sélection de la dose optimum pour la phase III

Sécurité et tolérance chez les patients

Efficacité clinique

Recherche de la meilleure indication

Phase III: études pivotales

Evaluation du gain en efficacité clinique, en sécurité et tolérance chez les patients présentant l'indication, comparativement aux traitements de référence, pour soumission du dossier d'enregistrement aux Autorités Réglementaires

Phase IV: études postmarketing

Pharmaco-vigilance: recueil des évènements indésirables graves peu fréquents (<1/1000), ou après durée d'administration très longues, ou en relation avec des nouvelles interactions médicamenteuses, ou dans des populations à risque: recommandations d'utilisation, restriction d'indication, voire retrait du marché

Pharmaco-épidémiologie

Extension d'indication

Dose, formulation et administration: doses commercialisées

Population: patients traités

Conclusion

Au terme du développement clinique (et après), les informations recueillies dans les études cliniques sont publiées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP - Vidal)

Ces informations sont d'ordre statistique. Elles décrivent les effets et les paramètres du médicament dans les populations étudiées, aux doses étudiées, pour des formulations, posologies et durées étudiées.

- ces informations permettent d'apprécier l'effet moyen et la variabilité interindividuelle des paramètres d'efficacité et de sécurité dans les conditions prescrites d'utilisation
- ces informations ne permettent pas d'extrapoler l'efficacité ou la sécurité à d'autres indications, à d'autres populations, ou d'autres modalités d'utilisation du produit
- ces informations ne permettent pas de prédire les effets du produit chez un patient donné

La surveillance du patient reste donc le seul moyen de garantir la sécurité et l'efficacité du traitement, guidée par les informations recueillies au cours du développement et après AMM.