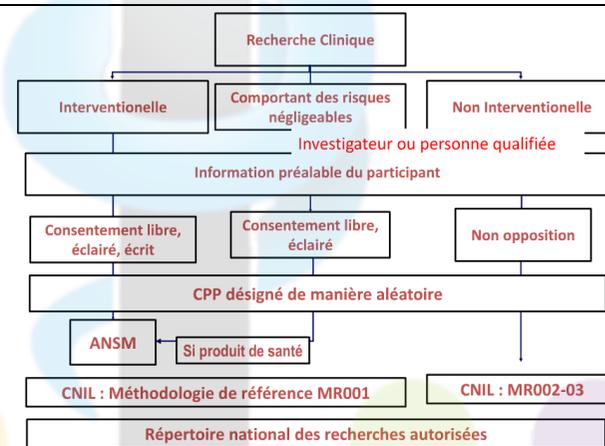


# Résumé – Développement clinique du médicament

## I. Aspects législatifs des essais cliniques

Recherche médicale	Objectif	Apporter la <b>preuve scientifique de l'efficacité clinique</b> des traitements, pour pouvoir adopter des traitements sur la base de <b>faits avérés</b> et non pas sur des raisonnements théoriques basés sur leur mécanisme d'action.
	Condition +++	L'intérêt des personnes prime <b>toujours</b> sur l'intérêt de la science et de la société.
Historique de la législation	Pour cause des abus à répétition	qui se sont révélés être des scandales historiques.
	1946 : Code de Nuremberg	Règles à respecter lors d'expérimentation clinique.
	1964 : Déclaration d'Helsinki	Association mondiale des médecins et principes éthiques.
Cadre législatif en France	1979 : Rapport Belmont	Rédigé à l'issue de l'étude Tuskegee, énonce 3 principes fondamentaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ne pas nuire à la santé</b> des participants ;</li> <li>▪ <b>Respect</b> de la personne + recueil du <b>consentement</b> ;</li> <li>▪ Justice au niveau des <b>coûts et des bénéfices</b> pour les participants à la recherche.</li> </ul>
	1988 : Loi Huriet-Sérusclat	Protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.
	2012 : Loi Jardé	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relative aux recherches impliquant les êtres humains ;</li> <li>▪ Définit les 3 missions du CPP :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– respect des <b>droits et de la dignité</b> des patients ;</li> <li>– évaluation de la <b>pertinence scientifique</b> de la recherche ;</li> <li>– <b>protection contre les risques</b> pour les participants.</li> </ul> </li> </ul>
Réglementation du développement clinique en France	CPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 jours pour donner un avis sur le respect de la protection des personnes et sur les conditions de validité de la recherche → <b>critères éthiques</b> ;</li> <li>▪ Possibilité de demander l'avis d'un autre CPP si le premier a été défavorable.</li> </ul>
	ANSM	Autorisation en s'intéressant aux <b>aspects pharmacologiques et toxicologiques</b> .



## II. Aspects méthodologiques

Éviter les biais	Groupe contrôle et randomisation → Évite le biais de sélection	Randomisation	= Répartition <b>aléatoire</b> → Permet la <b>comparabilité des groupes</b> .
		Groupes parallèles	Groupe sous traitement VS Groupe sous placebo suivis en parallèle.
		Essai croisé	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Groupe A sous traitement VS Groupe B sous placebo ;</li> <li>▪ <b>Période de wash-out = 1 demi-vie du médicament</b> ;</li> <li>▪ Groupe B sous traitement VS Groupe A sous placebo.</li> </ul> → Permet à <b>tous les patients de bénéficier du traitement</b> lorsqu'ils ne peuvent pas rester trop longtemps sans médication.
	Effet placebo et double insu → Évite le biais de suivi et de mesure	Placebo	Mesure l'effet pharmacologique du médicament et maintient l'insu.
		Double insu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ouvert = Médecin et patient connaissent le traitement administré ;</li> <li>▪ Simple = Seul le médecin connaît le traitement ;</li> <li>▪ <b>Double</b> = Le patient et le médecin ne connaissent pas la <b>répartition du traitement</b> entre les deux groupes.</li> </ul>
Régression à la moyenne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Régression à la moyenne = mesure statistique liée à la <b>variabilité biologique</b> d'un paramètre ;</li> <li>▪ Inclusion des patients en fonction d'un <b>seuil de sélection</b> ;</li> <li>▪ Besoin d'un <b>groupe contrôle</b> pour éviter les biais.</li> </ul>		
Critère de jugement	Déterminé avant le début de l'étude, doit être pertinent pour le patient.		
	Types de critères	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères <b>biologiques</b> = <b>intermédiaires</b> ;</li> <li>▪ Critères <b>pertinents</b> = <b>cliniques</b> → d'un bénéfice basé sur un critère pertinent dans les essais cliniques.</li> </ul>	

Analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'<b>efficacité</b> est une mesure <b>quantitative</b>. Le <b>hasard</b> lié à l'observation lors de l'expérimentation clinique est <b>maîtrisé par les statistiques</b> ;</li> <li>▪ L'analyse adéquate d'une étude de supériorité est une <b>analyse en intention de traitement</b>.</li> </ul>				
	Tableau de présentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2x2 : exposition au médicament / facteur de risque et présence d'un événement ;</li> <li>▪ Indique le bénéfice thérapeutique ;</li> <li>▪ Calcul d'incidence ;</li> <li>▪ <b>RR</b> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>RR &gt; 1</b> : l'effet est <b>délétère</b> ;</li> <li>– <b>RR &lt; 1</b> : l'effet est <b>bénéfique</b> ;</li> <li>– <b>RR = 1</b> : étude <b>non concluante</b>, effet nul ;</li> </ul> </li> <li>▪ Plus une étude est puissante, plus l'intervalle de confiance autour du RR est faible.</li> </ul>			
	Interprétation des résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>p &gt; 5\%</math> : Il n'existe <b>pas de différence</b> entre les deux traitements ;</li> <li>▪ <math>p &lt; 5\%</math> : Il existe une <b>différence</b> entre les deux traitements ;</li> <li>▪ <b>Risque <math>\alpha</math></b> = risque de considérer comme efficace un traitement qui ne l'est pas = <b>faux positif</b>. Il est fixé à p après l'expérience ;</li> <li>▪ <b>Risque <math>\beta</math></b> = risque de considérer comme inefficace un traitement qui est efficace ;</li> <li>▪ <b>Puissance</b> = montrer l'efficacité d'un traitement réellement efficace = <b>vrai positif</b>.</li> </ul>			
	Différents types d'analyses	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #f08080; text-align: center;">En per protocole</td> <td>Les individus ayant quitté ou changé de groupe <b>ne sont pas pris en compte</b> dans l'analyse finale.</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f08080; text-align: center;">En intention de traiter</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tous les patients <b>sont pris en compte</b> tels qu'ils ont été affectés lors de la randomisation ;</li> <li>▪ Évite le <b>bias d'attrition</b>.</li> </ul> </td> </tr> </table>	En per protocole	Les individus ayant quitté ou changé de groupe <b>ne sont pas pris en compte</b> dans l'analyse finale.	En intention de traiter
En per protocole	Les individus ayant quitté ou changé de groupe <b>ne sont pas pris en compte</b> dans l'analyse finale.				
En intention de traiter	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tous les patients <b>sont pris en compte</b> tels qu'ils ont été affectés lors de la randomisation ;</li> <li>▪ Évite le <b>bias d'attrition</b>.</li> </ul>				

### III. Processus de développement d'un médicament

<b>Généralités</b>	Durée du brevet : <b>20 ans</b> .		
<b>Développement précoce</b> 1-2 ans 100 molécules explorées	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dépôt brevet par un labo pharmaceutique ou équipe recherche académique ;</li> <li>▪ <b>Etudes précliniques</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– expérimentation in vitro puis in vivo chez l'animal ;</li> <li>– étude pharmacologie, toxicité aigüe, PK, PD.</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Preuve de concept</b> = phases I et II 1-2 ans par phase 90 % d'échecs pendant ces 2 phases 10 molécules-candidats étudiées	<b>Phase I</b>	<b>But</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Mesure PK (et PD si possible)</b> ;</li> <li>▪ Recherche <b>dose max</b> ;</li> <li>▪ Étude des interactions médicamenteuses et mécanismes d'élimination du médicament.</li> </ul>
		<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Volontaires <b>sains</b> sauf exceptions ;</li> <li>▪ 1<sup>ère</sup> administration à l'Homme : ± 100 participants.</li> </ul>
	<b>Phase II</b>	<b>But</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relation <b>dose / effet</b> : dose produisant un effet biologique avec le meilleur profil de tolérance ;</li> <li>▪ <b>Mécanisme d'action</b> ;</li> <li>▪ <b>PK</b> ;</li> <li>▪ <b>Efficacité pharmacologique</b>.</li> </ul>
		<b>Population</b>	Malades de la population <b>cible</b> : moins de 500 patients.
<b>Développement complet = phase III</b> 4-6 ans 1 molécule étudiée	<b>But</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efficacité thérapeutique, tolérance</b> ;</li> <li>▪ <b>Bénéfice / risque</b> (index thérapeutique) et <b>bénéfice net</b>.</li> </ul>	
	<b>Population</b>	Malades de la population <b>cible</b> : moins de 5000 patients.	
	<b>Méthodologie standardisée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Essais cliniques <b>contrôlés</b>, en général <b>randomisés en bras parallèles</b> ;</li> <li>▪ Grands effectifs ;</li> <li>▪ Pour une indication précise.</li> </ul>	
<b>Phase IV : plus de 10 ans</b>	<b>But</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Études pharmaco-économiques et marketing ;</li> <li>▪ Comparaison aux thérapeutiques existantes ;</li> <li>▪ <b>Pharmacovigilance</b> : meilleure connaissance de la tolérance et des EI.</li> </ul>	
	<b>Population</b>	Plus de 10 000 patients.	
	<b>Conditions</b>	Uniquement dans l'indications reconnue et définie par l'AMM.	

## IV. Médicaments spéciaux

Générique	Définition	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principe actif <b>qualitativement</b> et <b>quantitativement</b> similaire au <b>princeps</b> ;</li> <li>Obtenu par <b>développement chimique</b> ;</li> <li><b>Diffère</b> du princeps par les <b>excipients</b> ;</li> <li><b>Brevet expiré</b> et princeps commercialisé depuis plus de 10 ans ;</li> <li>Nom : soit nom DCI + nom du labo, soit nom de fantaisie.</li> </ul>			
	Développement	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pharmaceutique</th> <th>Complet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clinique</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bioéquivalence</b> <math>\pm 20\%</math> (sauf pour voies injectables) ;</li> <li><b>Contraintes PD</b> : pas nécessaires sauf pour les biosimilaires.</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Pharmaceutique	Complet	Clinique
Pharmaceutique	Complet				
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bioéquivalence</b> <math>\pm 20\%</math> (sauf pour voies injectables) ;</li> <li><b>Contraintes PD</b> : pas nécessaires sauf pour les biosimilaires.</li> </ul>				
Biosimilaire	Définition	Semblable à un médicament biologique de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public.			
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Données sur l'efficacité clinique exigées : vérifient qu'il n'y ait pas eu d'altération majeure du médicament par le système biologique lors de la production biologique de ces médicaments ;</li> <li><math>\neq</math> générique.</li> </ul>			
Biothérapies	Définition	Médicaments <b>biologiques</b> produits à partir d'une <b>cellule</b> ou d'un <b>organisme vivant</b> ou dérivés de ceux-ci.			
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molécules complexes avec un <b>poids moléculaire important</b> ;</li> <li>Leur réactivité est en effet très <b>sensible</b> aux conditions de fabrication et d'utilisation.</li> </ul>			