

Le développement du médicament

Matthieu Roustit

Pharmacologie clinique

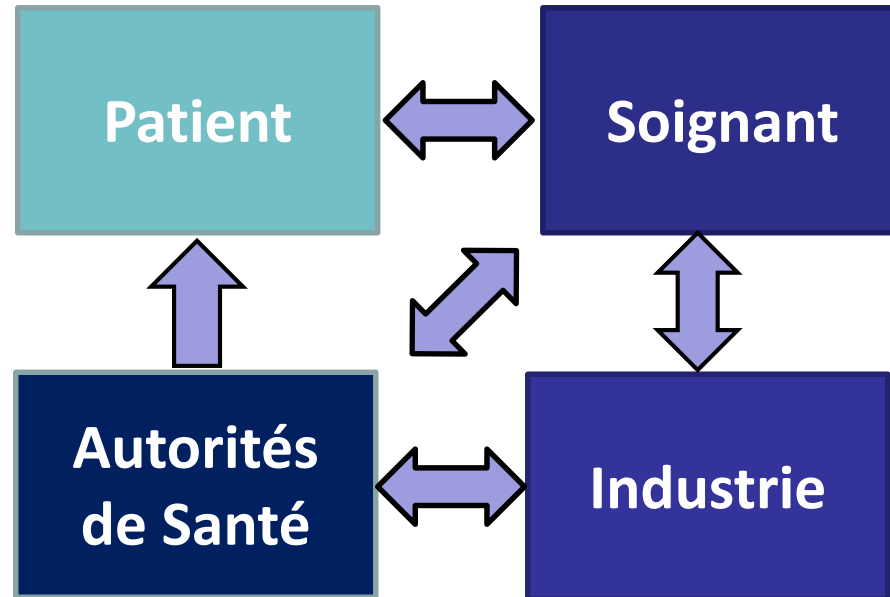
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Joseph Fourier

Centre d'Investigation Clinique – Inserm CIC3, CHU de Grenoble

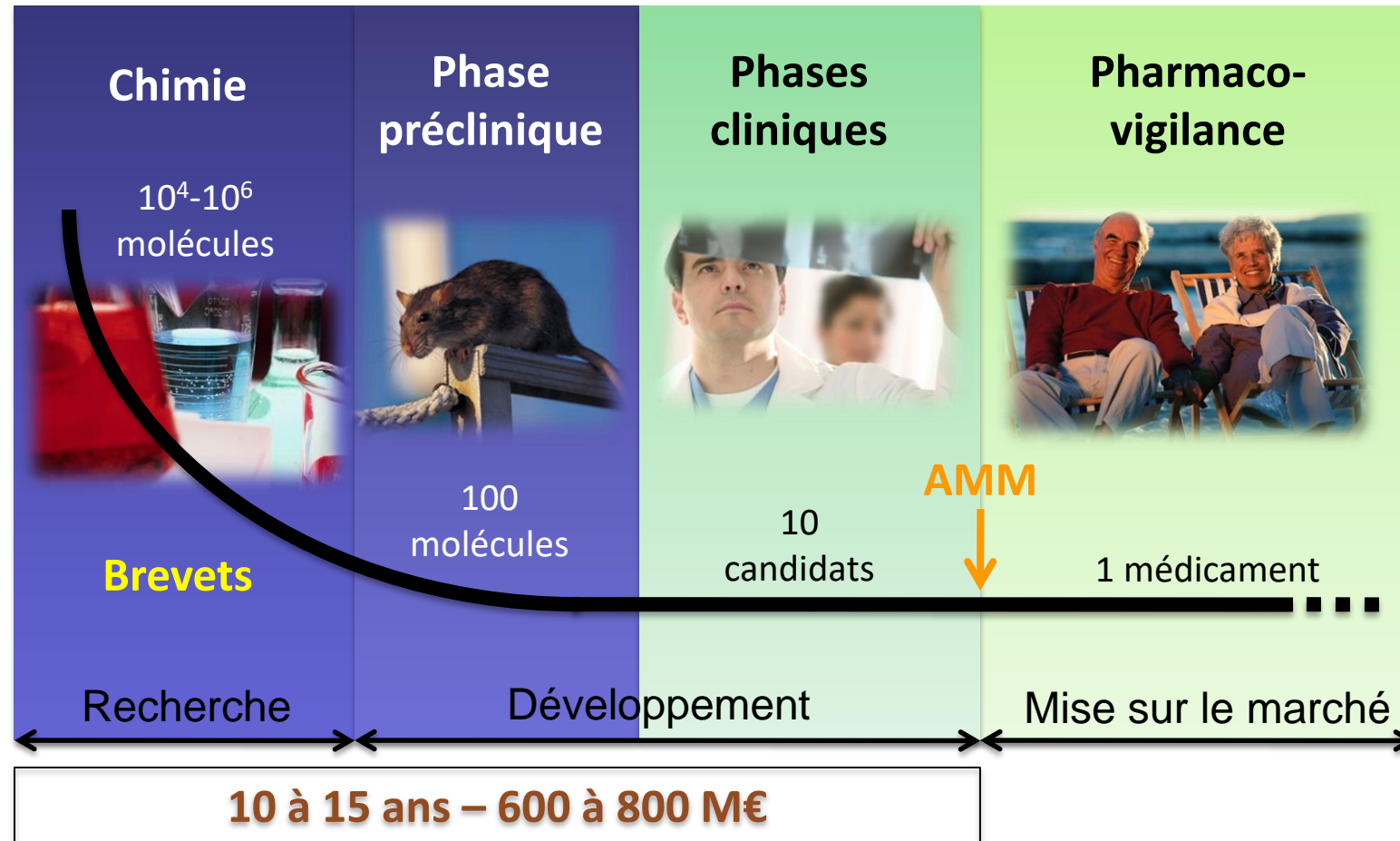
Contexte

- Médicament ≠ pdt de consommation ordinaire
- Produit de santé : **balance bénéfice-risque**
- **Réglementation stricte**
 - ✓ Production
 - ✓ Distribution
 - ✓ Prescription
 - ✓ Dispensation
 - ✓ Information (mentions réglementaires, publicité)
- Mode de financement spécifique
- Développement par l'industrie
 - Propriété industrielle brevetée

Contexte



Le développement du médicament

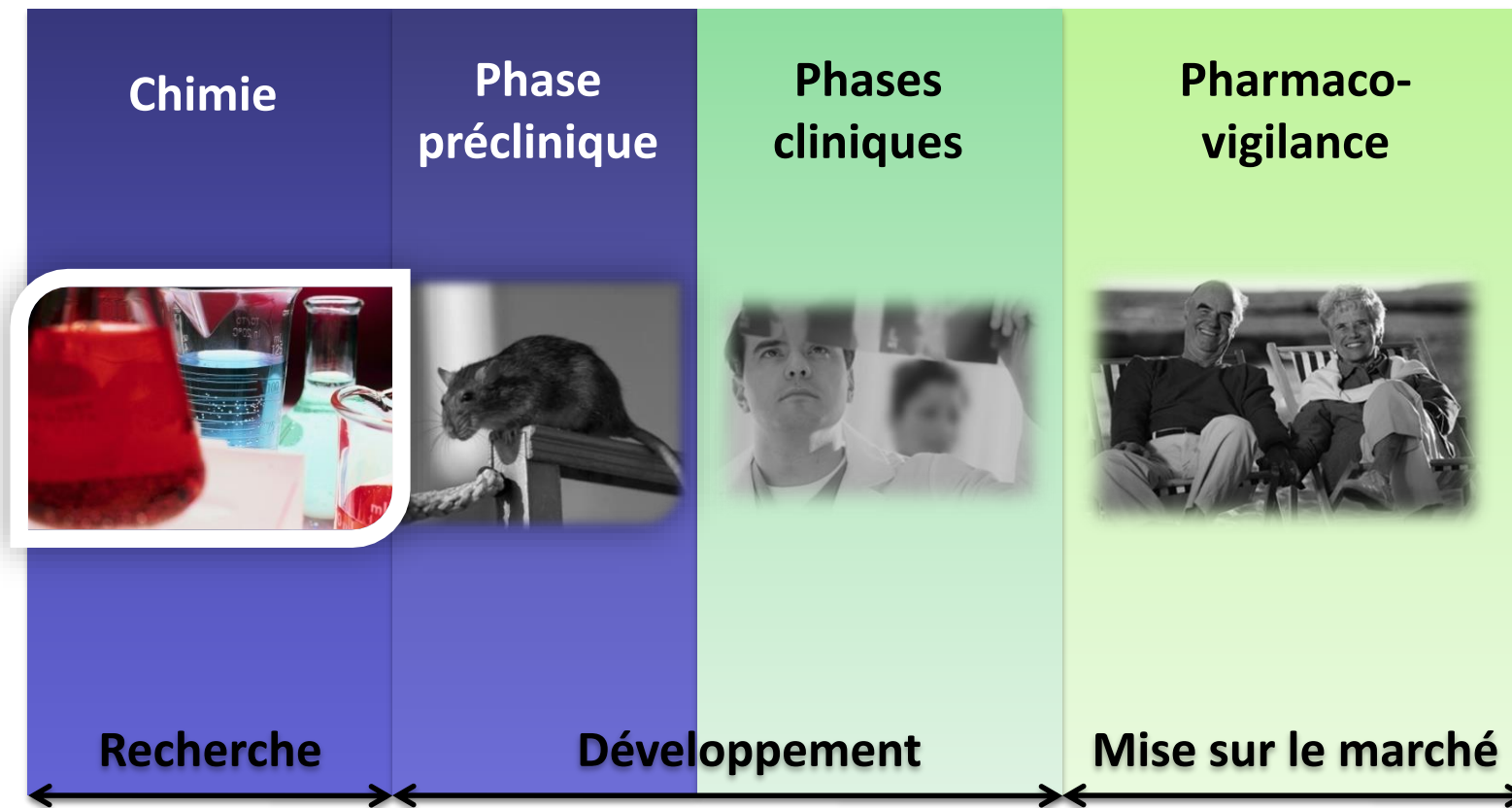


➔ Développement long et coûteux

Les différentes phases du développement du médicament

Le développement du médicament

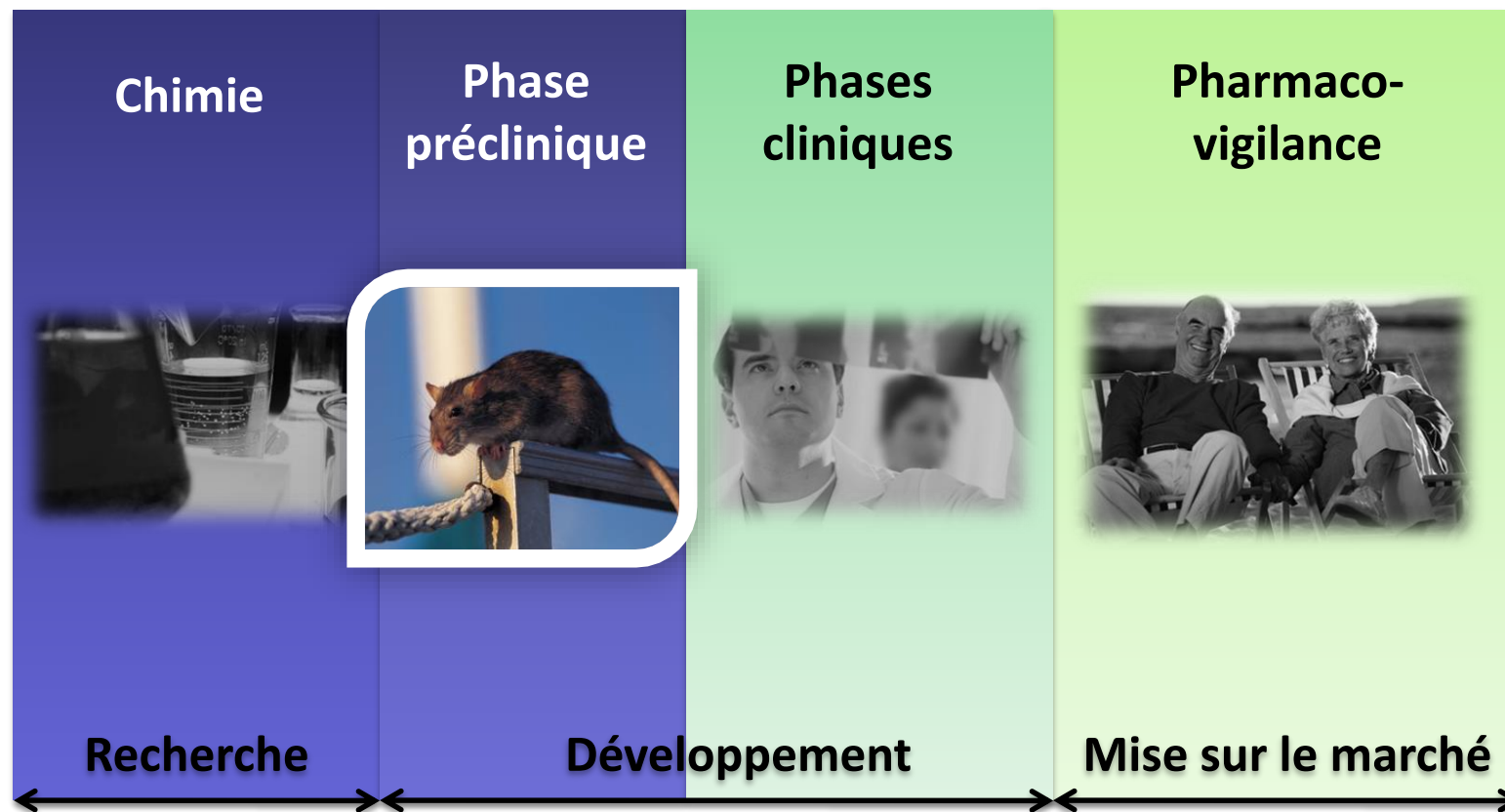
Le développement du médicament



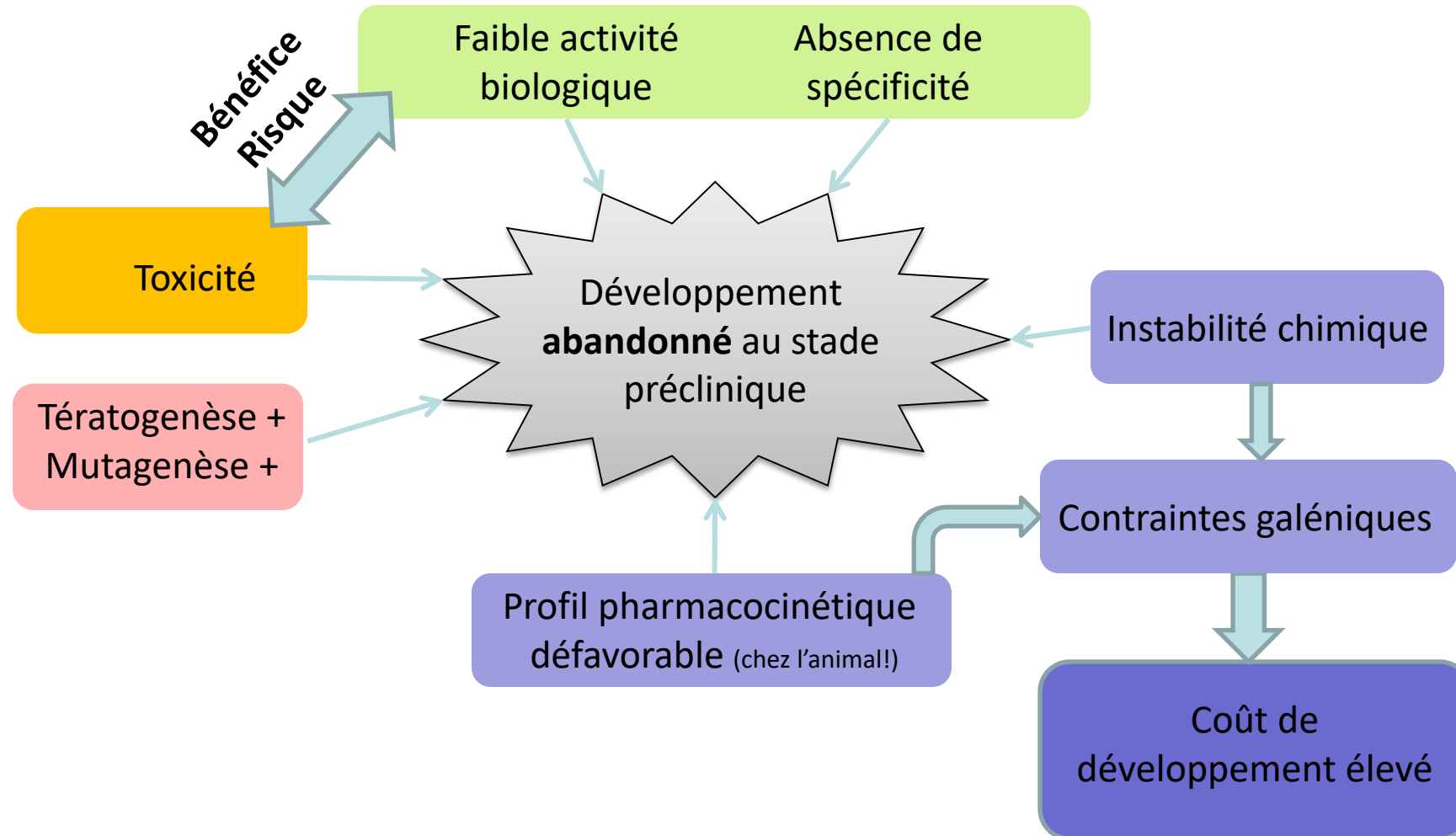
Le *screening* (= criblage)

- Objectif = identifier des propriétés pharmacologiques avec application potentielle en thérapeutique
- Méthodes :
 - ✓ Screening systématique ou orienté
 - « Drug design »
 - Batterie de tests chez l'animal → Méthode lente !
 - ✓ Criblage haut débit (*High throughput screening*, HTS)
 - *in vitro* (plusieurs dizaines de milliers de molécules testées/j)

Le développement du médicament



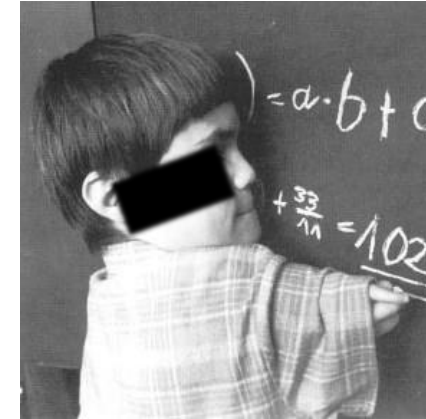
Etudes pré-cliniques



Tests de tératogénèse et mutagenèse

- Tératogénèse

- ✓ Affaire du thalidomide
- ✓ Tests de tératogénèse :
 - Deux espèces animales au moins
 - Sur deux générations (Distilbène®)
- ✓ Principe de précaution = femmes enceintes exclues des essais cliniques
 - Importance phase IV +++

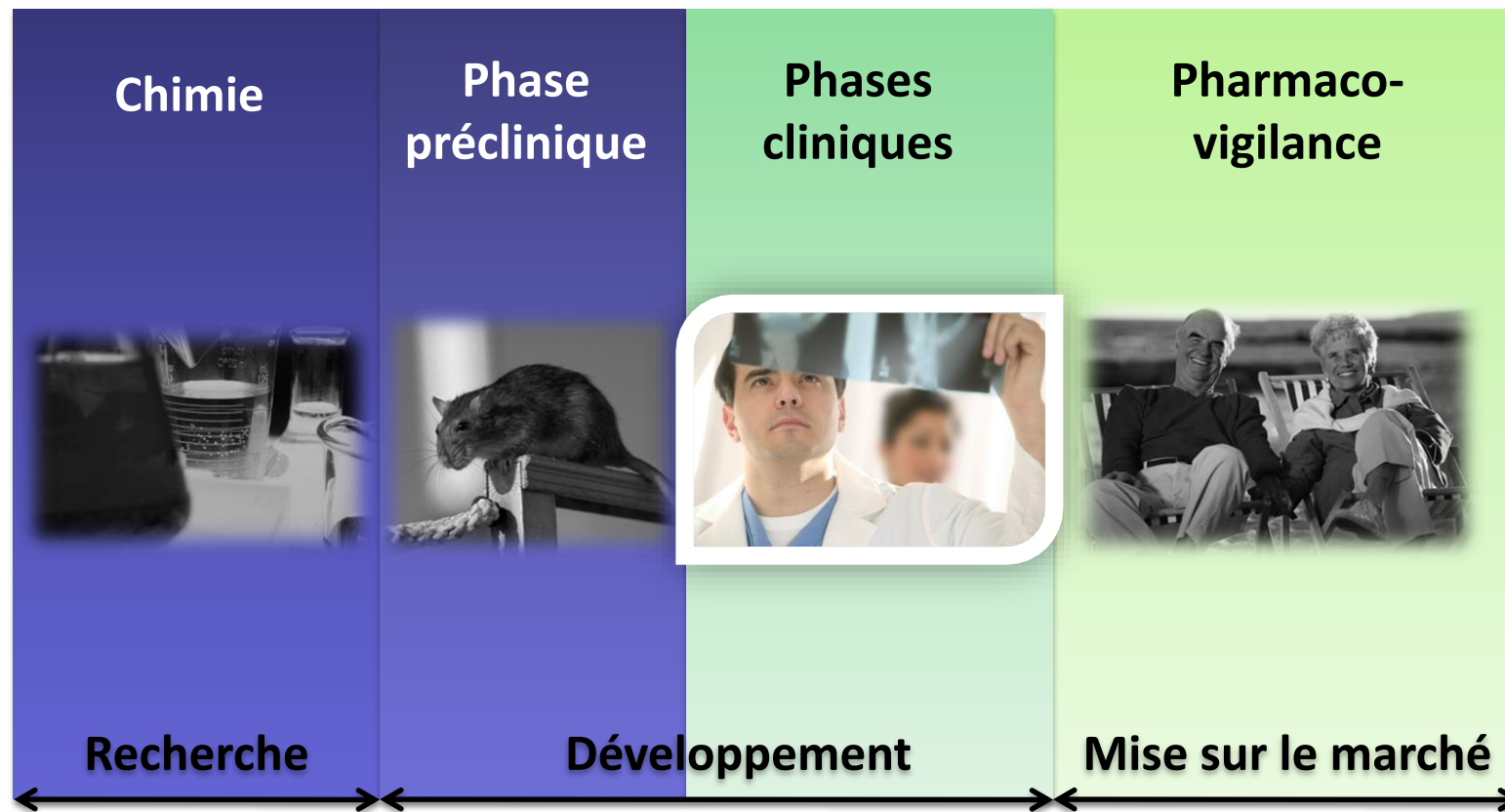


- Mutagenèse

- ✓ Test d'Ames (bactérien)
- ✓ Autres tests (micronoyaux lymphocytes humains)



Le développement du médicament



Les essais thérapeutiques

- Phase I
 - ✓ tolérance chez le **volontaire sain** +/- pharmacocinétique
- Phase II
 - ✓ évaluation de l'efficacité du médicament, de la dose optimale, chez quelques **patients**
- Phase III
 - ✓ évaluation de l'efficacité du médicament chez beaucoup de **patients**, comparaison avec d'autres traitements

AMM

- Phase IV = Pharmacovigilance

Etudes de phase I

- Population
 - ✓ volontaires sains (le plus souvent)
 - ✓ hommes jeunes (le plus souvent)
 - ✓ peu de sujets
 - ✓ courtes
 - ✓ « first-in man »
- Objectifs
 - ✓ tester la sécurité d'emploi du médicament
 - établir les doses tolérables en prise unique ou répétée
 - déterminer le rapport dose efficace/dose maximale tolérable
 - ✓ Autres objectifs : études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
 - établir les paramètres pharmacocinétiques
 - Dose/réponse, estimation posologie optimale

Etudes de phase II

- Population
 - ✓ patients volontaires
 - ✓ 10-300 sujets sélectionnés, homogènes
 - ✓ durée > phase I
- Objectifs
 - ✓ évaluer l'efficacité du médicament dans des conditions strictes
 - ✓ déterminer les posologies
 - ✓ préciser les effets indésirables et interactions médicamenteuses
 - ✓ préciser éventuellement la pharmacocinétique et la pharmacodynamique

Etudes de phase III

- Populations

- ✓ patients volontaires
- ✓ beaucoup de patients (+/- sous-groupes)
- ✓ multicentriques +++
- ✓ durée > phases I et II

- Objectifs

- ✓ vérifier l'efficacité sur de larges populations avec méthode robuste
 - minimiser les biais
- ✓ comparer efficacité dans certaines populations (sous-groupes)
- ✓ surveillance des effets indésirables à long terme et sur de plus grands échantillons

L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

- Concerne les spécialités pharmaceutiques
- Accordée par des instances
 - ✓ France = ANSM (ex Afssaps)
 - ✓ Europe = European Medicines Agency (EMA)
 - Procédure centralisée : une AMM accordée par l'EMA est valable dans tous les états membres
 - ✓ USA = Food and Drug Administration (FDA)
- Le laboratoire présente un dossier, format standardisé (CTD, Common technical document) :
 - ✓ Modalités de synthèse de la substance active
 - ✓ Etudes toxicologiques
 - ✓ Etudes de pharmacologie expérimentale et clinique

SMR et ASMR

- Attribués par la Commission de transparence
- Service médical rendu (SMR)
 - ✓ Prise en compte de la pathologie
 - ✓ Du médicament (efficacité et toxicité)
 - SMR majeur ou important
 - SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement
 - SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité
- Amélioration du service médical rendu (ASMR)
 - ✓ Place du médicament par rapport aux stratégies existantes
 - ASMR 1 Amélioration majeure
 - ASMR 2 Amélioration importante
 - ASMR 3 Amélioration modeste
 - ASMR 4 Amélioration mineure
 - ASMR 5 Aucune amélioration

Le prix

- Médicaments non remboursables → prix libre
- Médicaments remboursés :
 - ✓ Fixé par les états membres (même si AMM EU)
 - ✓ Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et industrie :
 - Selon l'ASMR
 - Le prix des médicaments à même visée thérapeutique
 - Les volumes de vente prévus ou constatés
 - Les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament
 - ✓ Entreprise propose un prix au CEPS puis négociations (délai 90j)
- Taux de remboursement par le régime principal
 - ✓ 100% = vignette blanche barrée de 2 diagonales
 - ✓ 65% = vignette blanche
 - ✓ 35% = vignette bleue
 - ✓ 15% = vignette orange (avril 2010)
- Rq : environ 20 milliards €/an en France



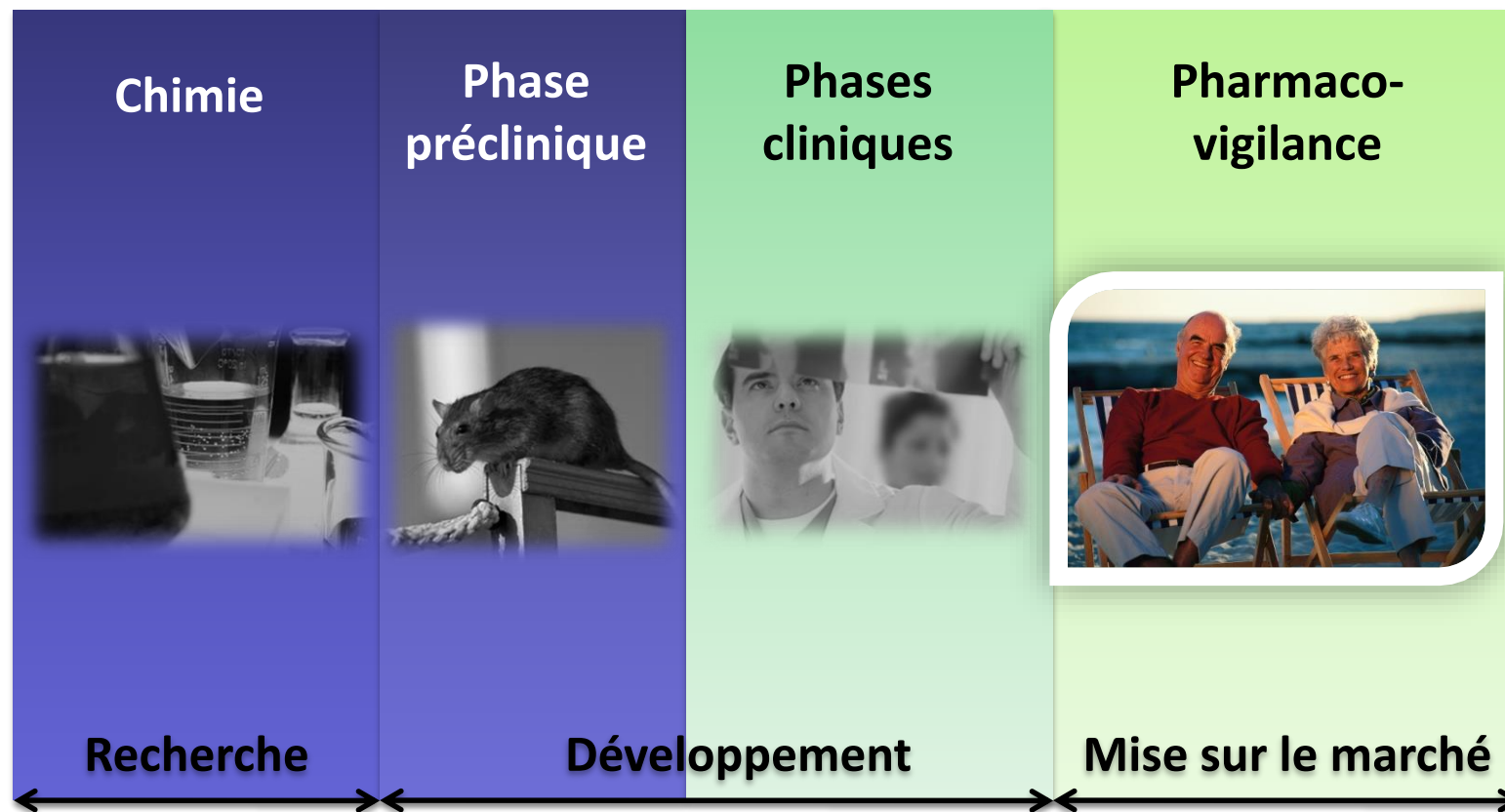
Cas particulier des génériques

- Afssaps (2006) : « le développement du générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence [...] le critère d'efficacité et de sécurité du produit sera essentiellement documenté par la démonstration de la **bioéquivalence** du générique »

| | Spécialité | Générique |
|-------------------------|---------------------------|------------------|
| Principe actif | référence | identique |
| Forme galénique | référence | similaire |
| Dose par unité de prise | référence | identique |
| Excipients | éventuellement différents | |
| F (SSC, Cmax, Tmax) | référence | similaire ± 20 % |

- Génériques : **développement simplifié+++** → bcp moins cher

Le développement du médicament

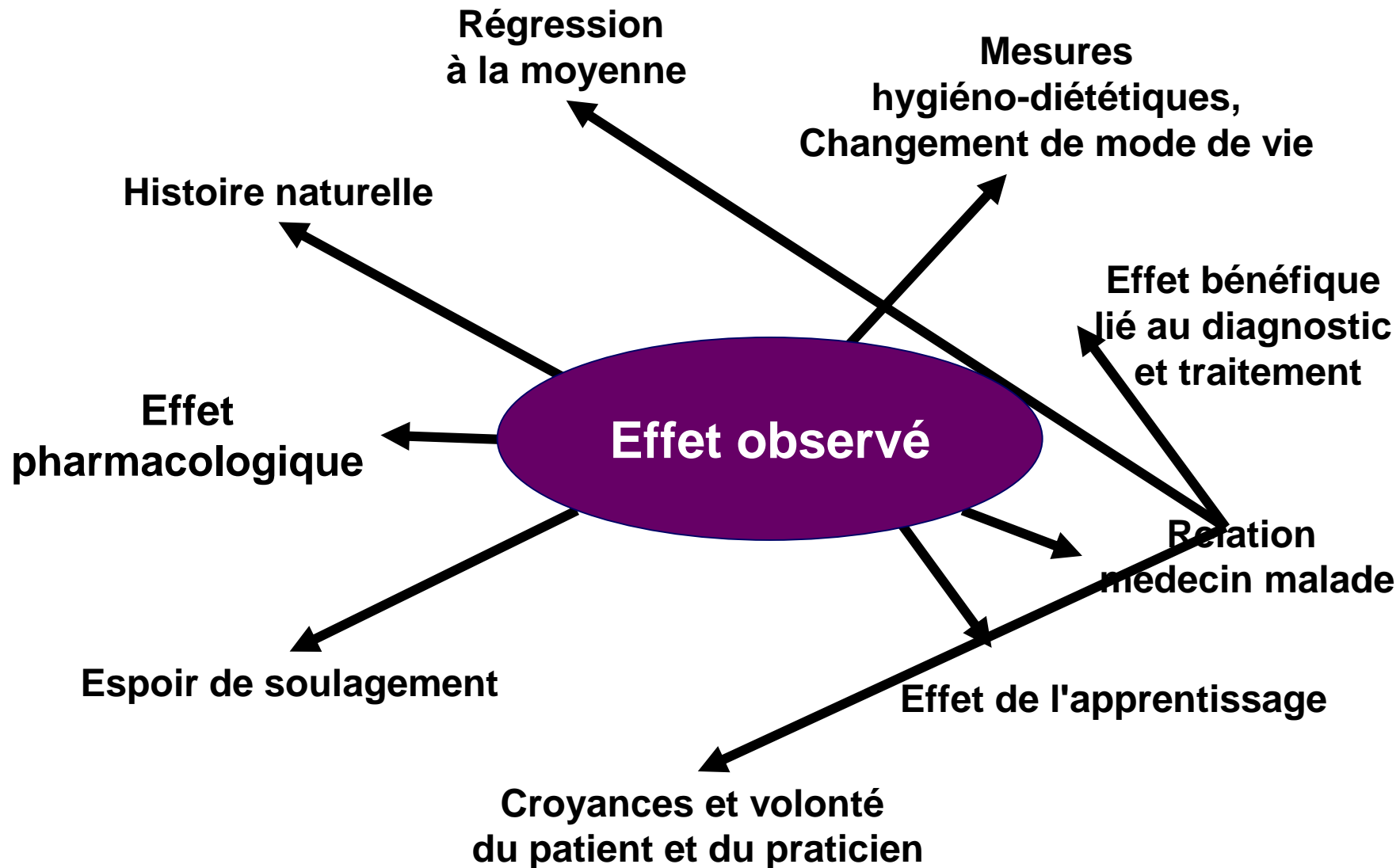


Phase IV = pharmacovigilance

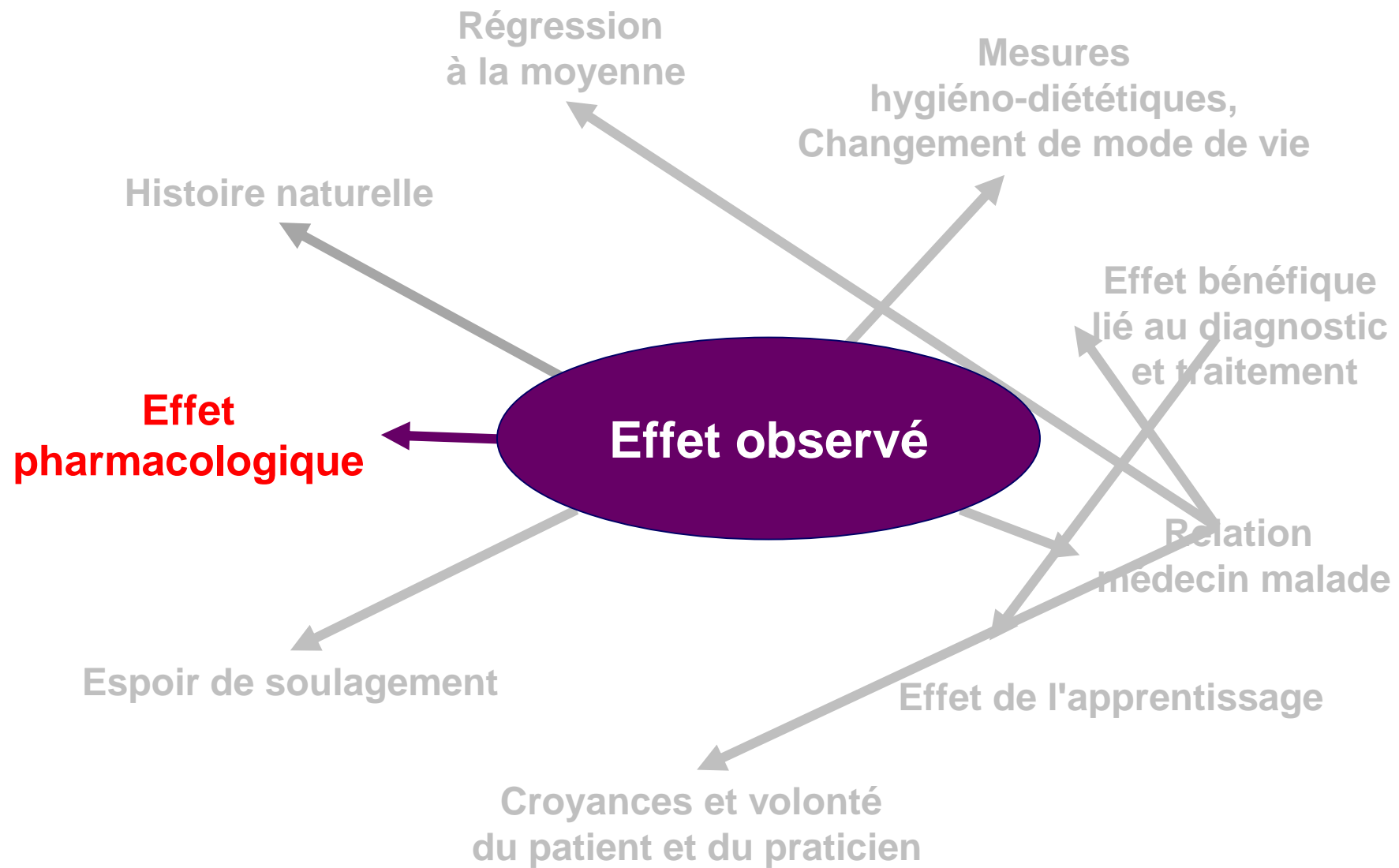
- Recueil des effets indésirables des médicaments
 - Depuis l'affaire du thalidomide ++
 - Déclaration obligatoire aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) → Afssaps
 - Pharmacovigilance industrielle
 - En Europe, EMA
 - Sujets non sélectionnés → « vraie vie »
 - Femmes enceintes +++
- ➔ Modification RCP, retraits...

Méthodologie des essais thérapeutiques

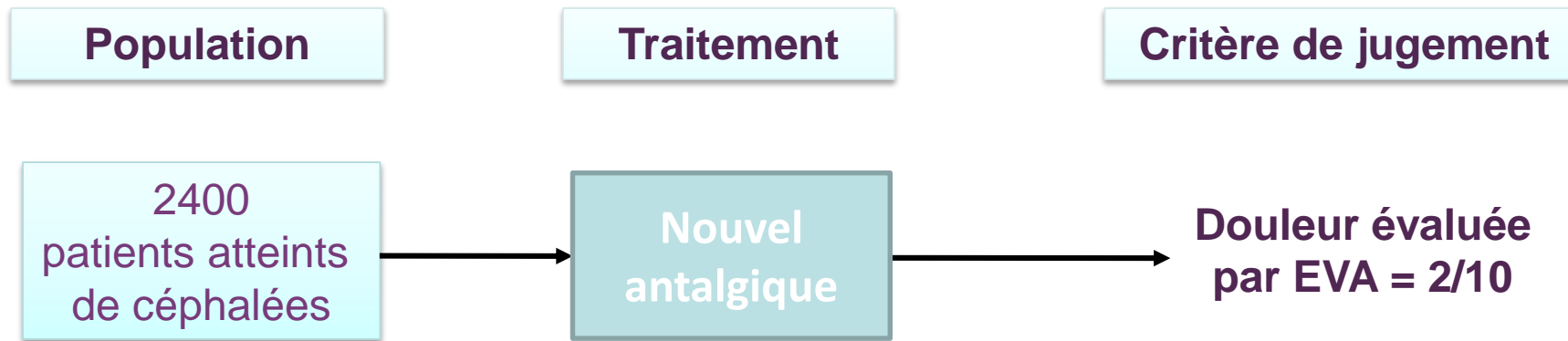
Le développement du médicament



**Objectif = mise sur le marché une molécule avec un effet bénéfique
Tous les effets bénéfiques ou seulement l'effet pharmacologique ?**

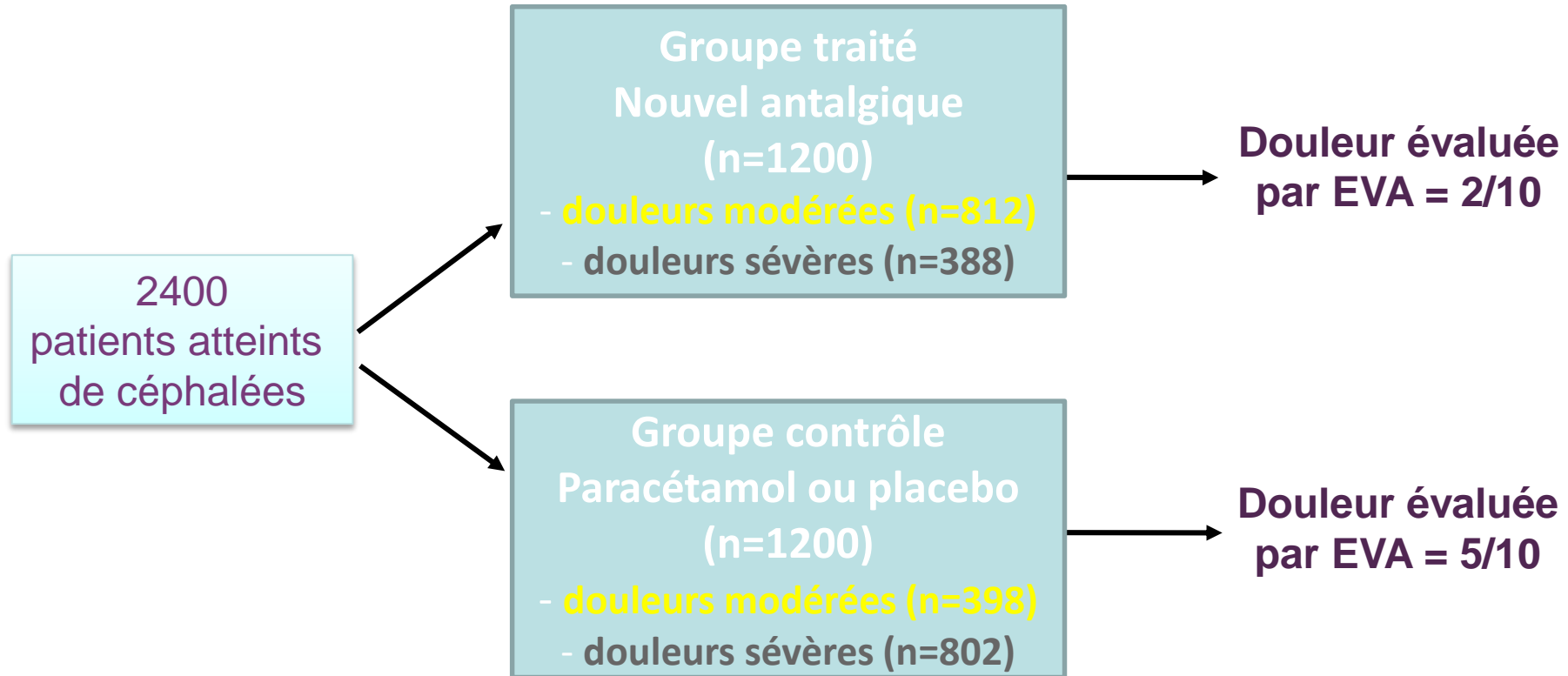


L'exemple d'un antalgique



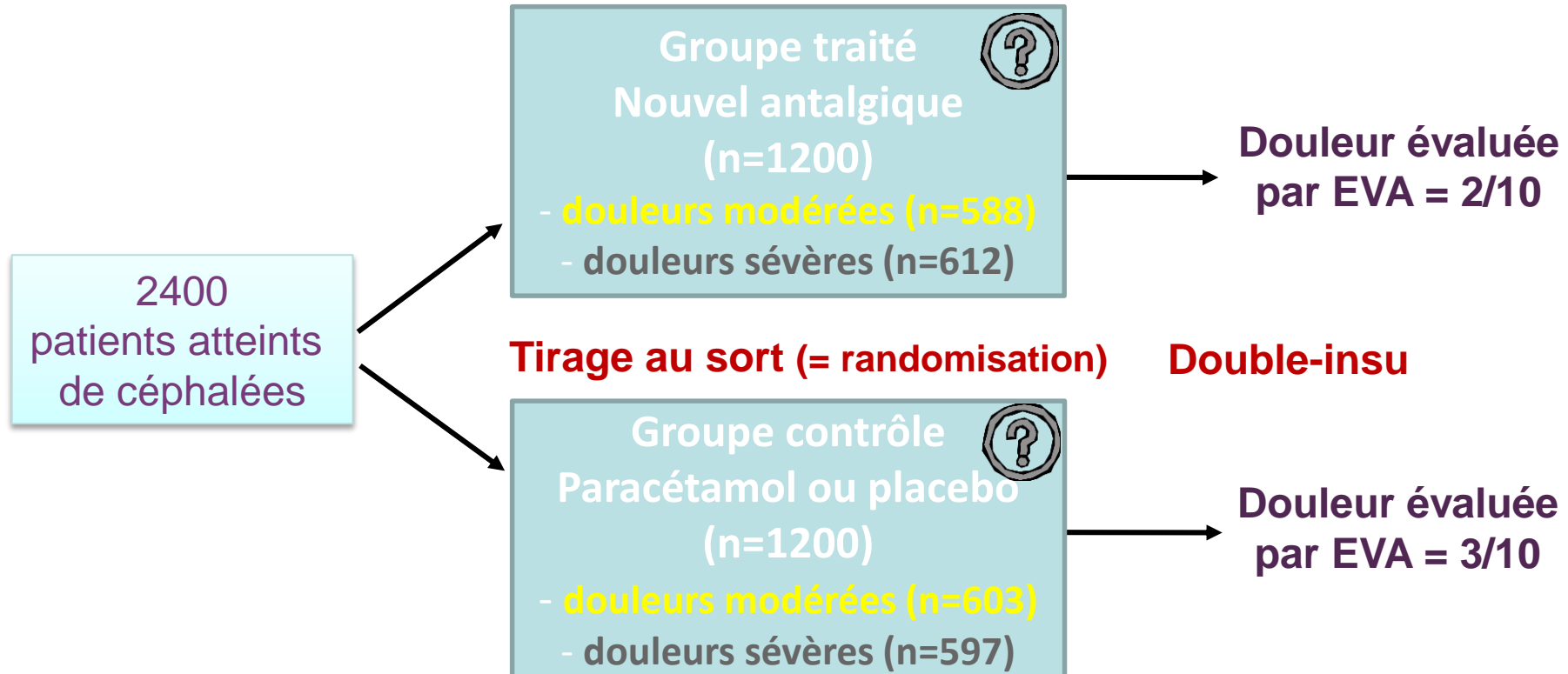
Est-ce que le traitement est efficace ?

L'exemple d'un antalgique

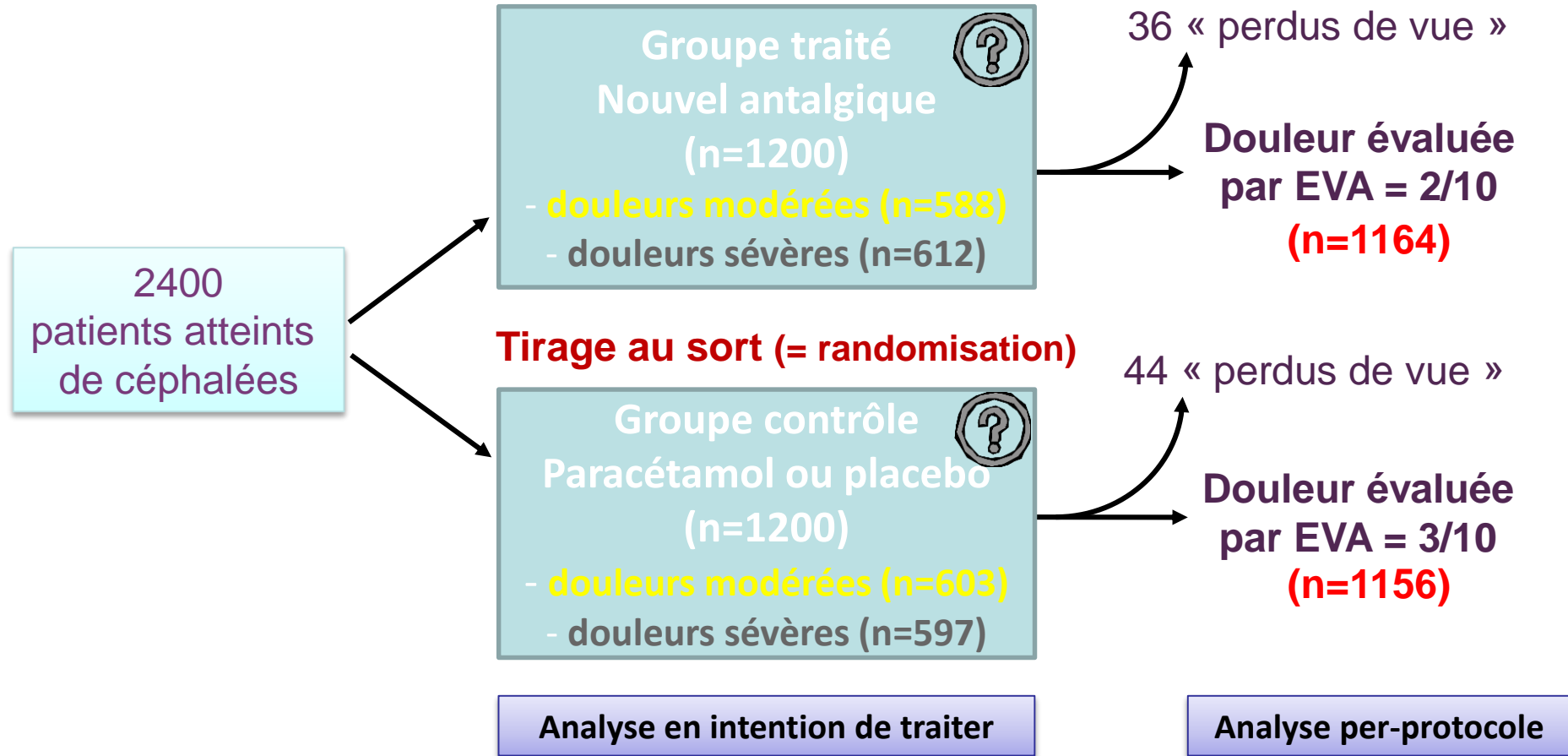


Est-ce que le traitement est efficace ?

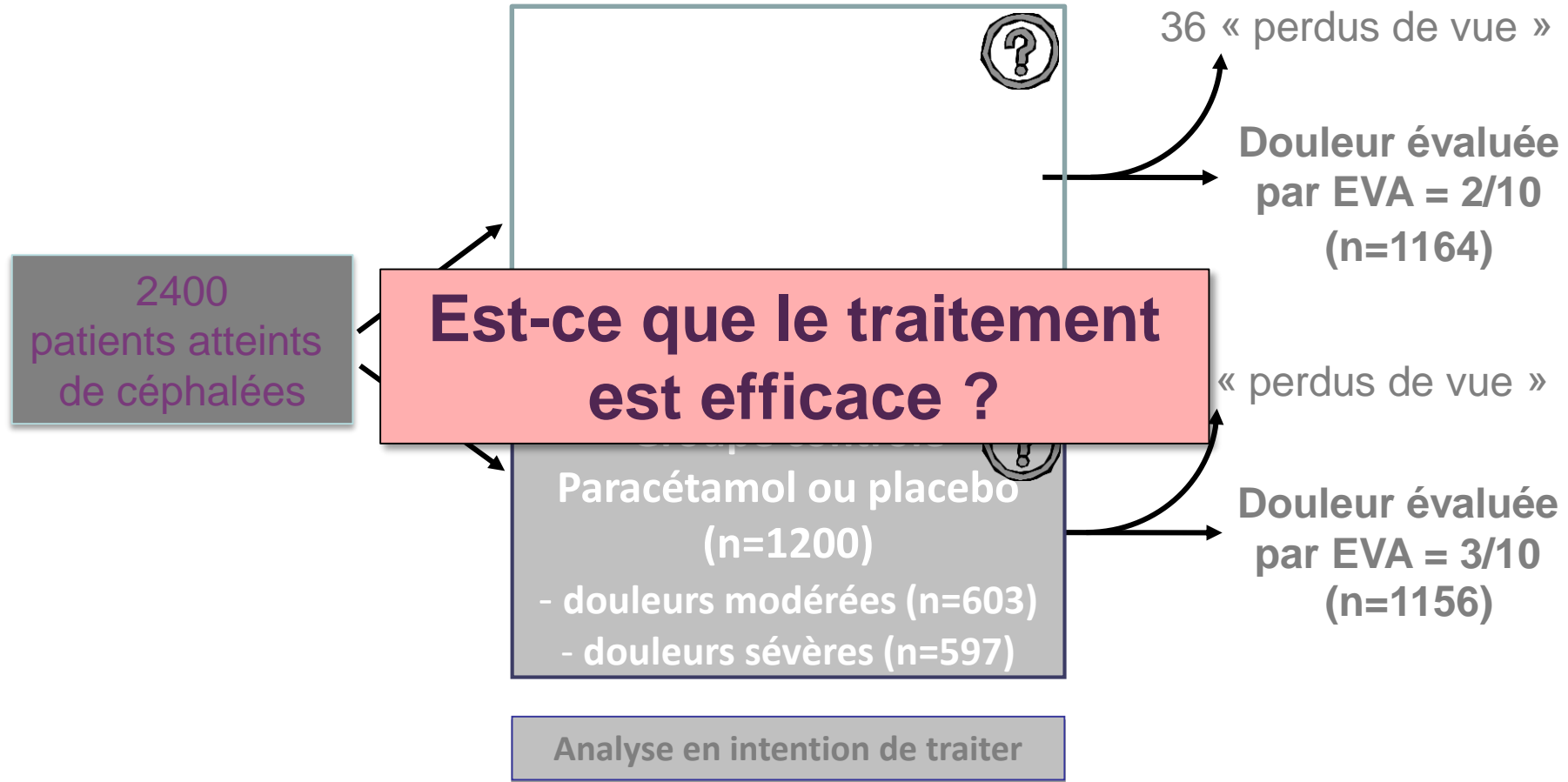
L'exemple d'un antalgique



L'exemple d'un antalgique



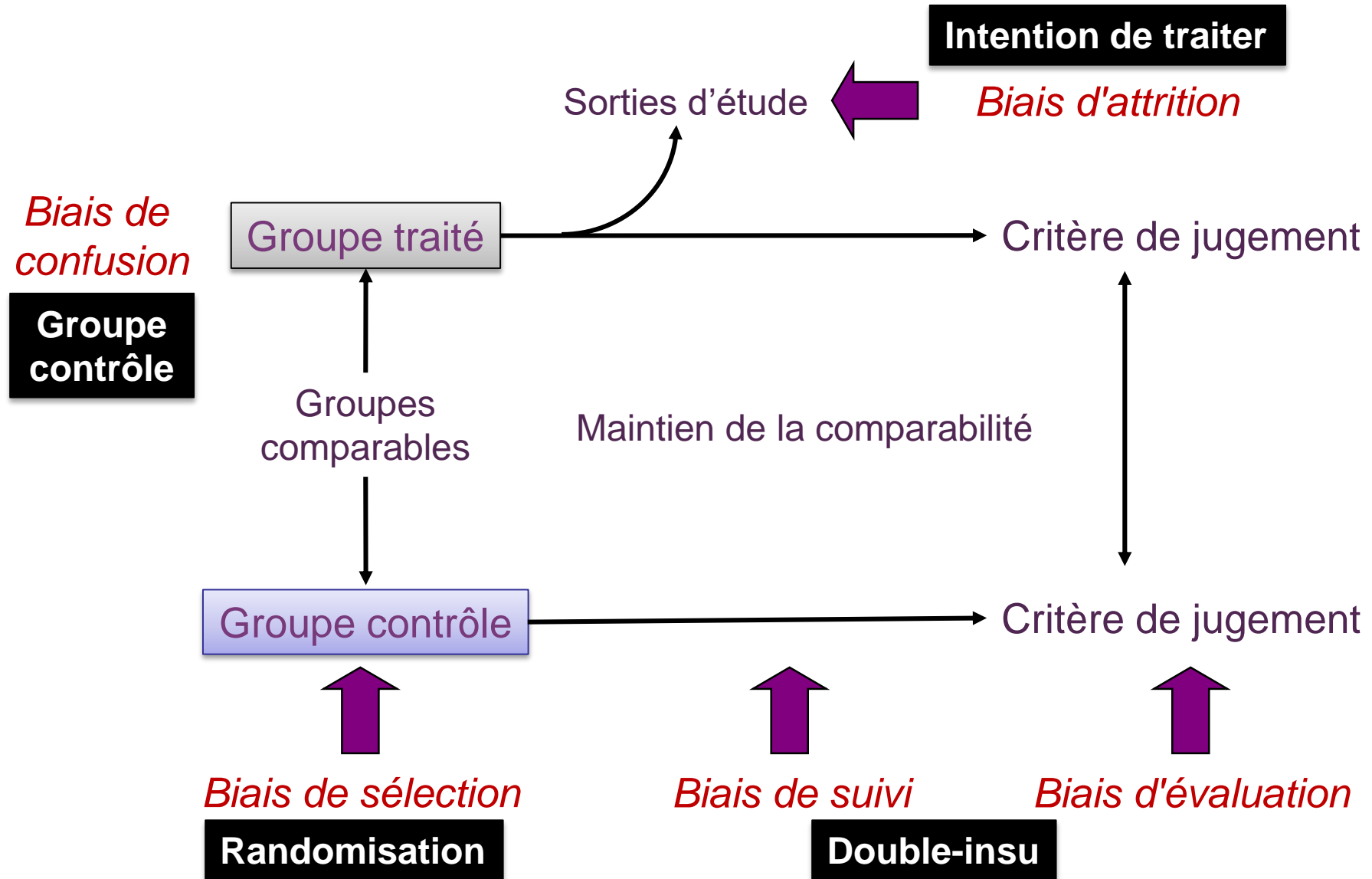
L'exemple d'un antalgique



Importance de la méthodologie des essais

- Méthodologie robuste → augmente la fiabilité des résultats
- ... mais ne pas oublier la pertinence clinique !
 - ✓ Ex : la différence entre une EVA à 2 ou 3 est-elle pertinente dans ce contexte ?

Les biais



L'éthique en recherche clinique

- Respect de la dignité humaine pour les sujets inclus dans des protocoles de recherche clinique
- 1964 : « déclaration d'Helsinki »
- Avant de démarrer une étude de recherche biomédicale → avis d'un comité d'éthique

Comités de Protection des Personnes (CPP)

- ✓ Comités pluridisciplinaires
- ✓ Évaluent le bien-fondé scientifique des projets de recherche et leurs objectifs
- ✓ S'assurent du respect de la dignité des participants

Conclusion

Développer de nouveaux médicaments...

- C'est indispensable
 - Mais c'est long, complexe, cher
 - Industrie pharmaceutique +++
-
- Méthodologie robuste indispensable
 - Mais situations contrôlées ≠ « vraie vie »
 - Respect de l'éthique

Groupe de travail

| FORMATEURS | IFSI |
|-------------------------------|--------------------------|
| BELLANGER Annick | CHU Grenoble |
| BLAIVE-PERON Véronique | Annecy |
| BRIOT Catherine | CHU Grenoble |
| CANTALUPI Sandrine | IFSI de Savoie Chambéry |
| CHARPIN Michèle | Saint Martin |
| GAUBERT Nadine | Montélimar |
| LEGHLAM Fatima | Annemasse |
| MEYER Marie Claire | CHU Grenoble |
| MORA ARJONA Christiane | IFSI CH Ste Marie Privas |
| PARISOT Valérie | Aubenas |
| ROGALLE Véronique | Saint Egrève |
| ROUAULT Sylvie | Valence |
| TROLLIET Pascal | Thonon |

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.