



Principes du Développement Clinique des Médicaments

Behrouz KASSAI

Service de Pharmacotoxicologie

Centre d'Investigation Clinique

Hôpital Femme Mère Enfant – GHE

Université de Lyon – UCBL Charles Mérieux Lyon Sud

Agenda

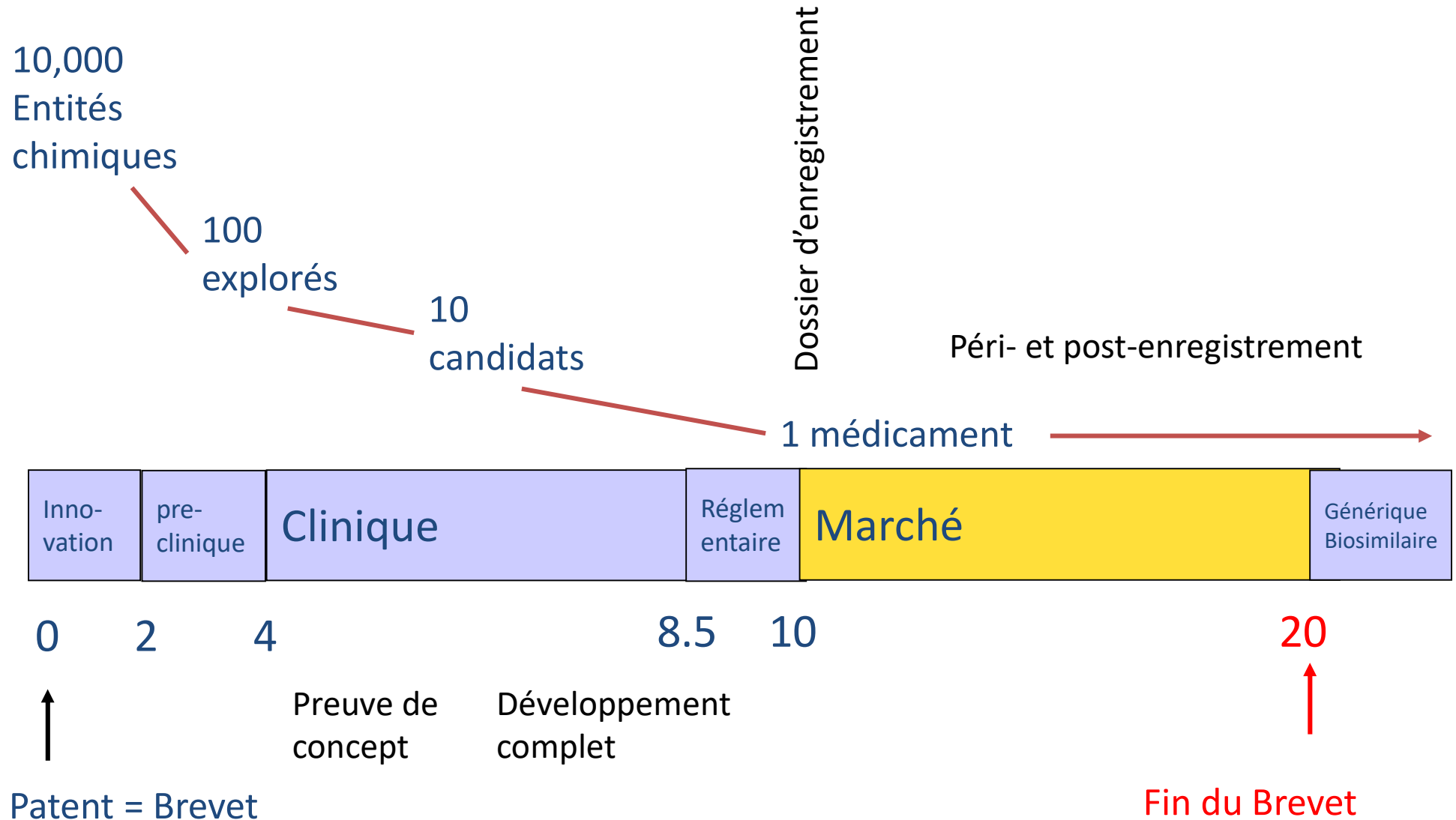
1. Objectifs pédagogiques
2. Introduction (cours 1)
3. Les 4 étapes du développement (cours 1)
4. Principes du développement clinique des génériques (cours 1)
5. Encadrement réglementaire du développement clinique (cours 2)
6. L'objectif des différentes phases du développement clinique (cours 3)
7. Principaux points à retenir
8. Questions / Réponses
9. Références
10. Abréviations
11. Glossaire

Objectifs pédagogiques

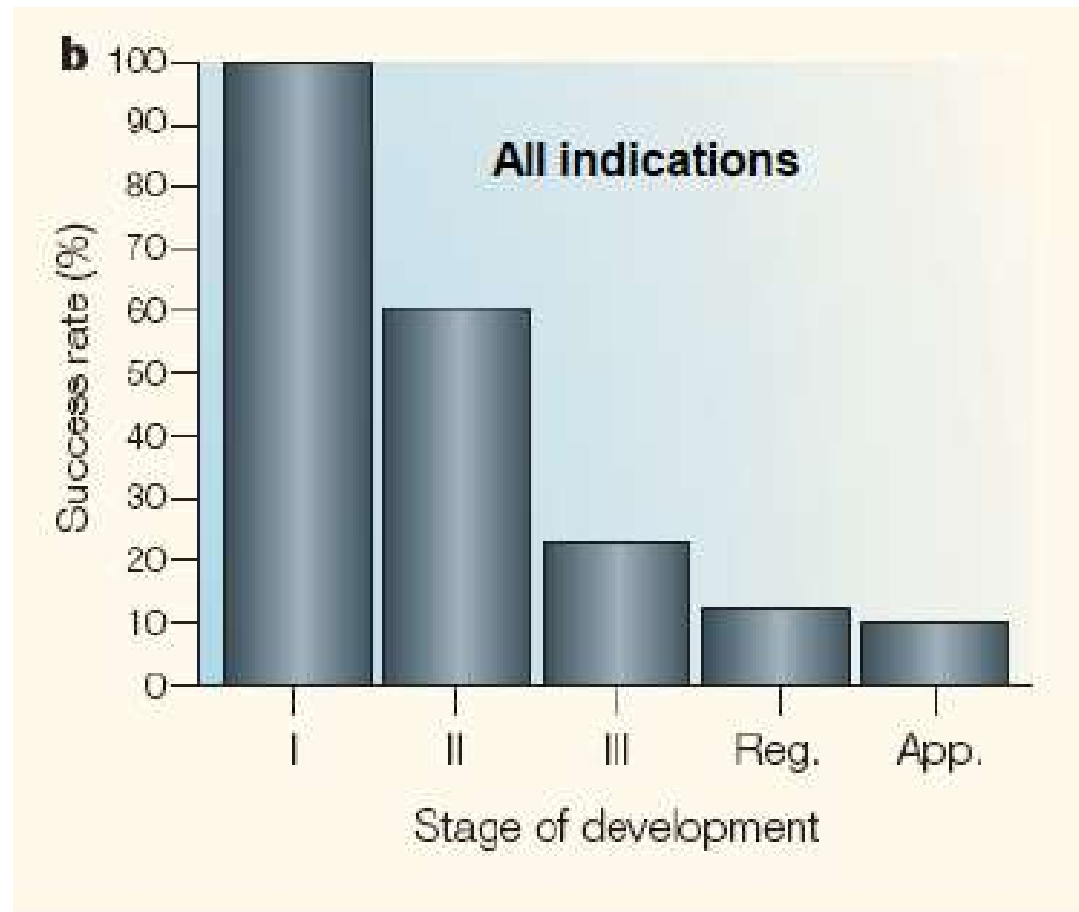
- Décrire les différentes étapes du développement d'un médicament
- Comparer le développement clinique d'un médicament à un générique
- Identifier la phase du développement d'un médicament
- Décrire le cadre réglementaire du développement d'un médicament

Introduction

Développement des médicaments



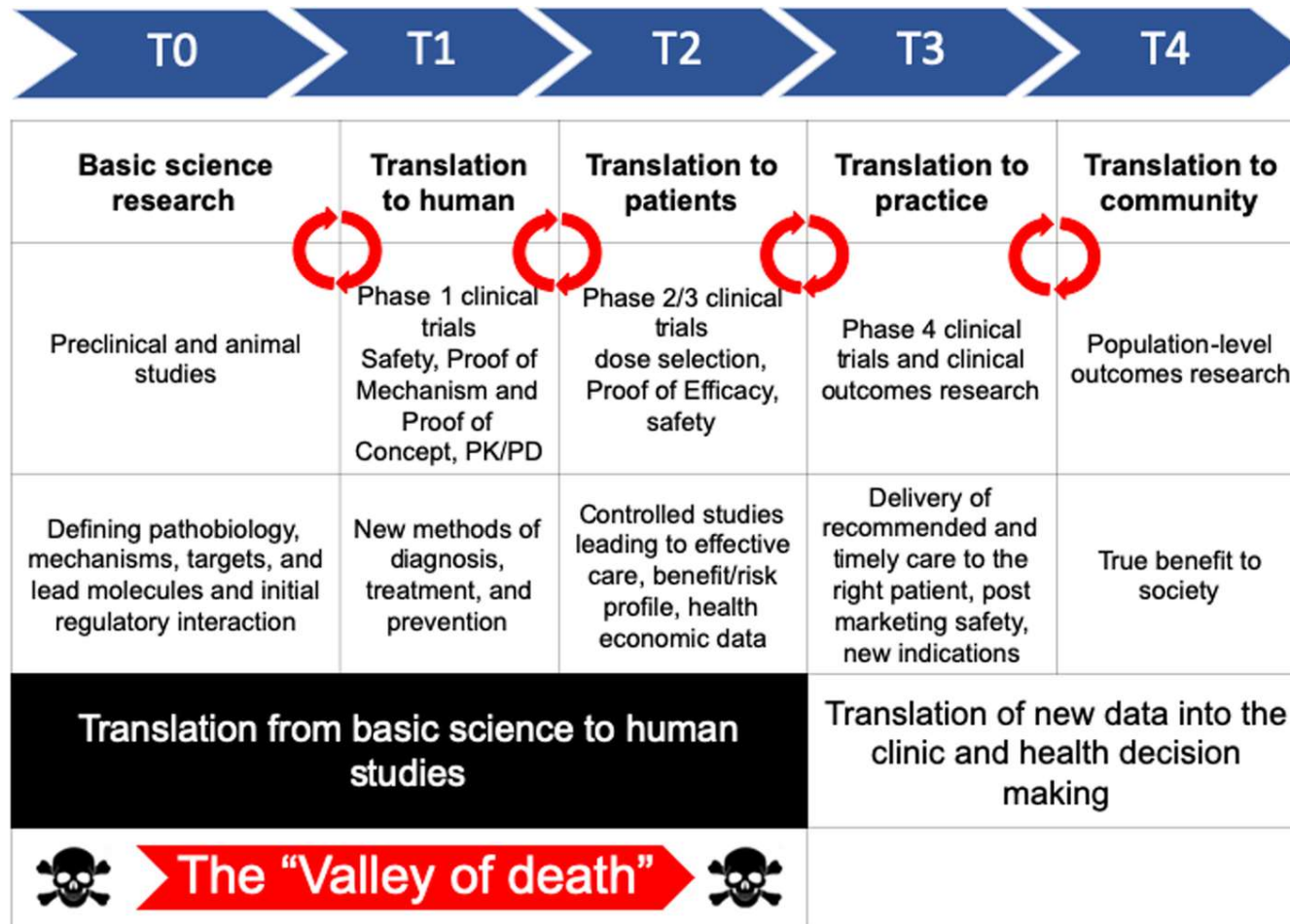
Succès après phase I



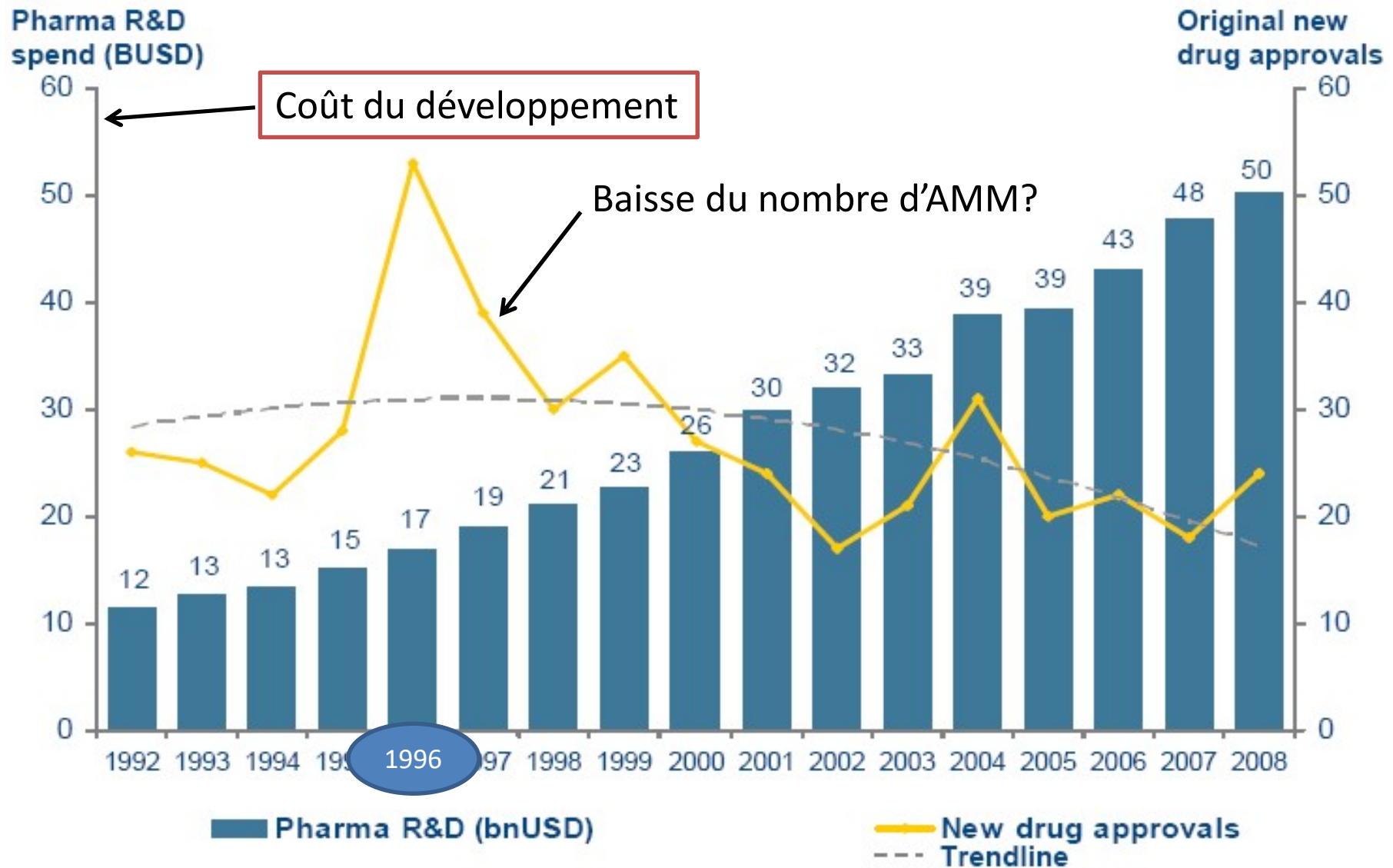
Kola & Landis; Nature Reviews Drug Discovery 2004

Difficulté de la recherche translationnelle (Lost in translation)

Attila A. Seyhan Translational Medicine Communications volume 4 Article number: 18 (2019)

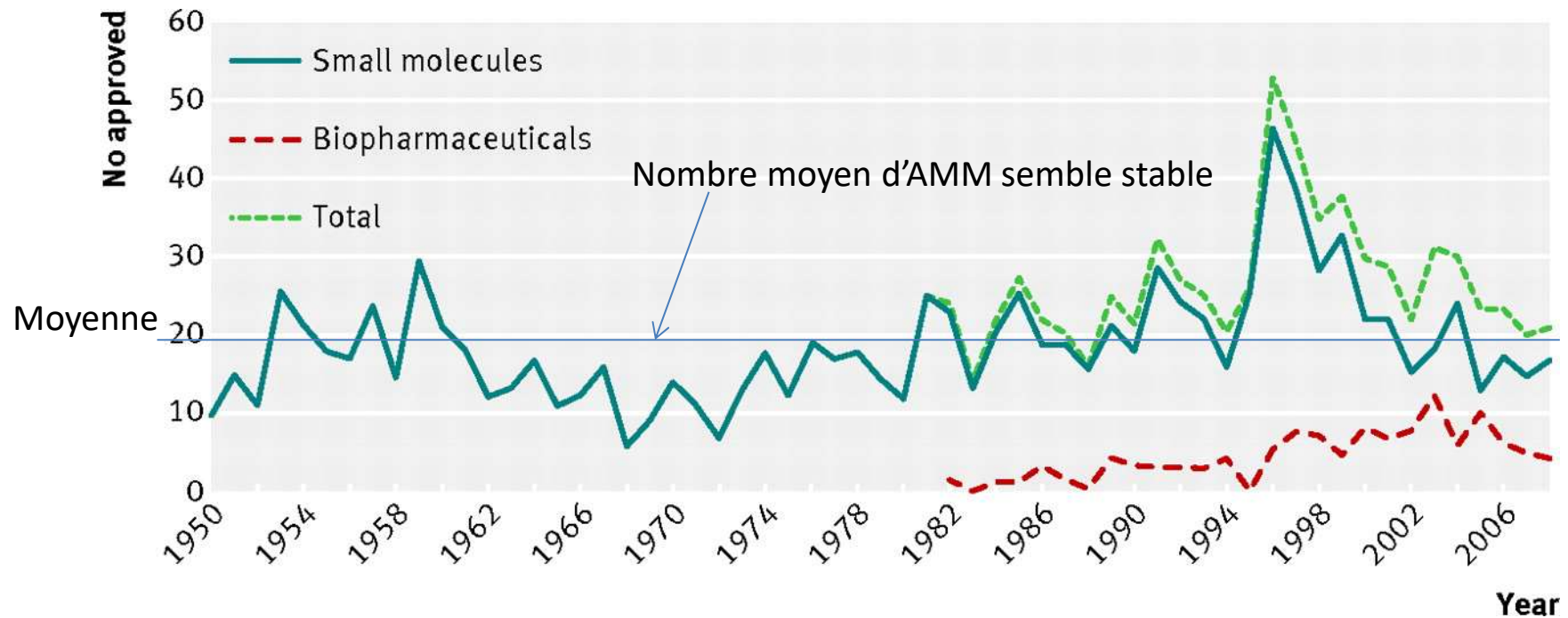


Contexte actuel : Innovation en panne?



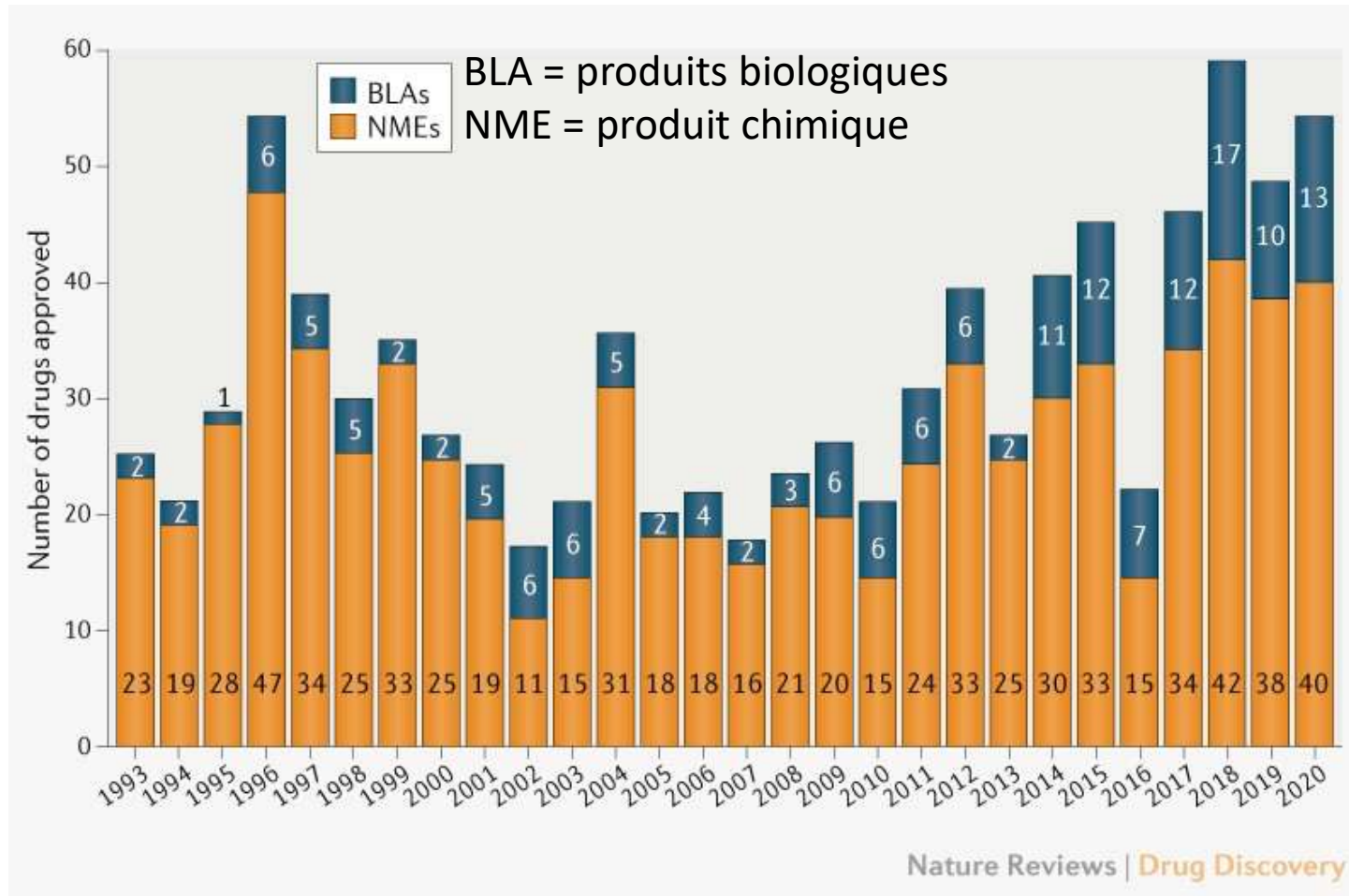
Contexte actuel : Innovation en panne?

Fig 1 The innovation crisis starting in 1997 is a return to the long term average range of new approvals from an artificial spike caused by political factors .

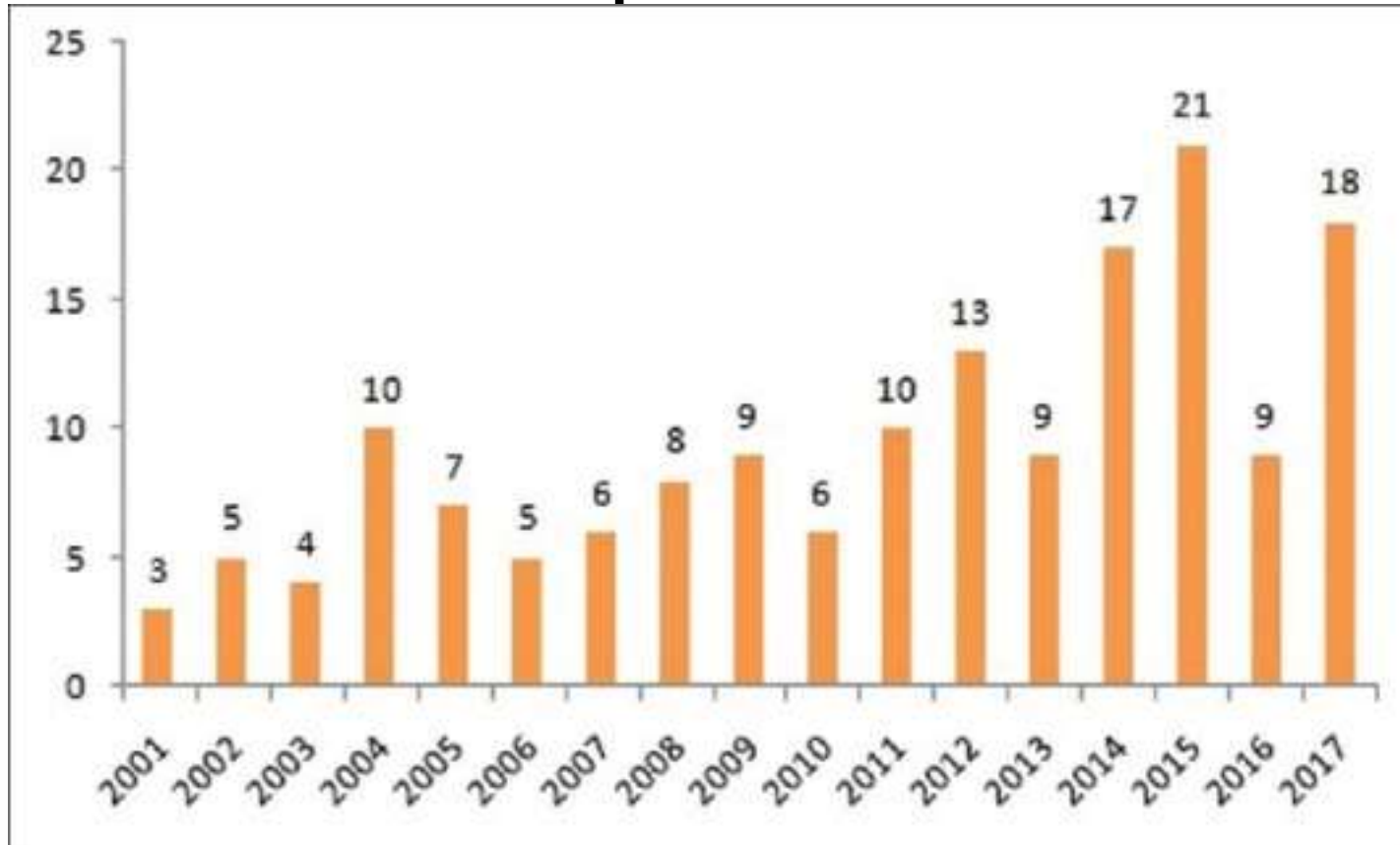


Light D W , and Lexchin J R BMJ 2012;345:bmj.e4348

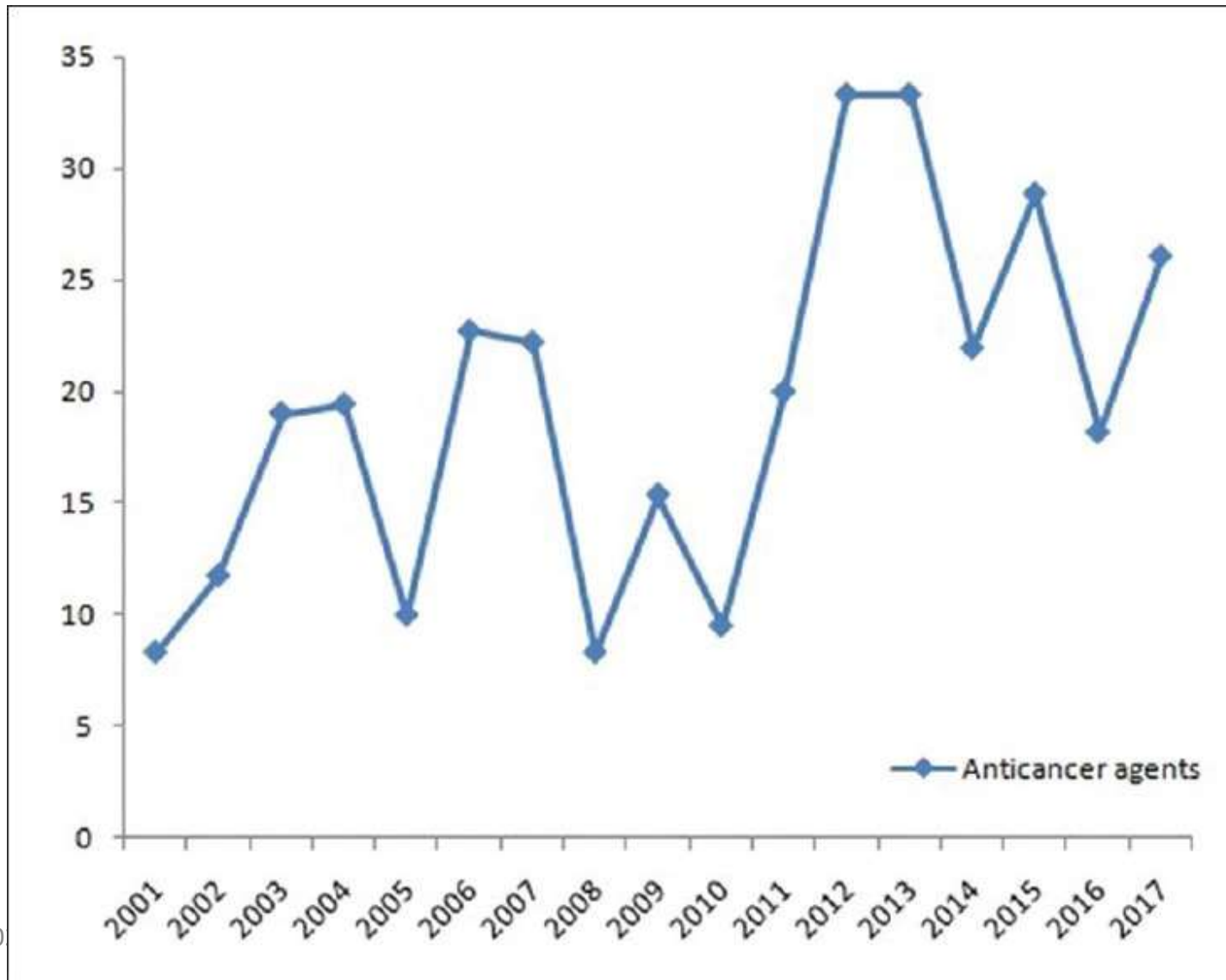
Nombre de médicaments approuvé par la FDA



Nombre d'AMM, médicaments orphelins



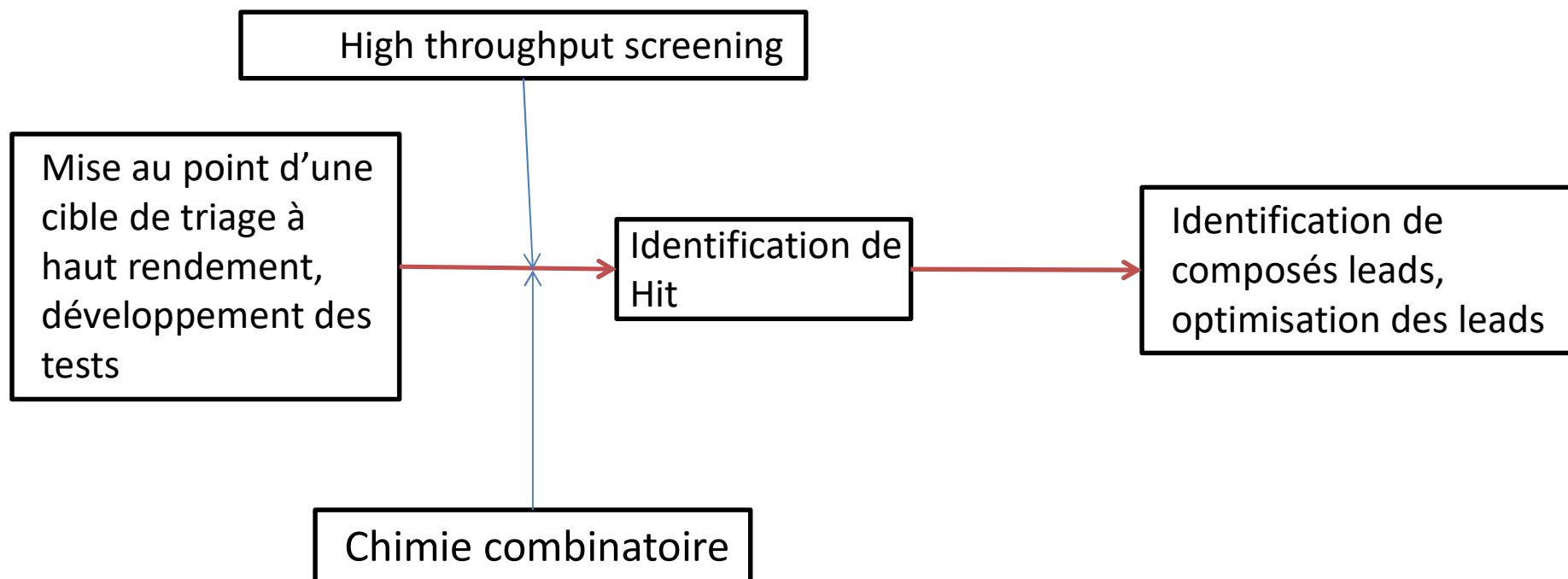
Nombre d'AMM, traitements anticancéreux



Les 4 étapes du développement

Première étape : Innovation-Découverte

- Découverte programmée = 1 à 2 ans, 120 ETP
 - Ce vidéo vous montre comment fonctionne HTS en 3 minutes :
<https://www.youtube.com/watch?v=WRSJhZYq7UM>



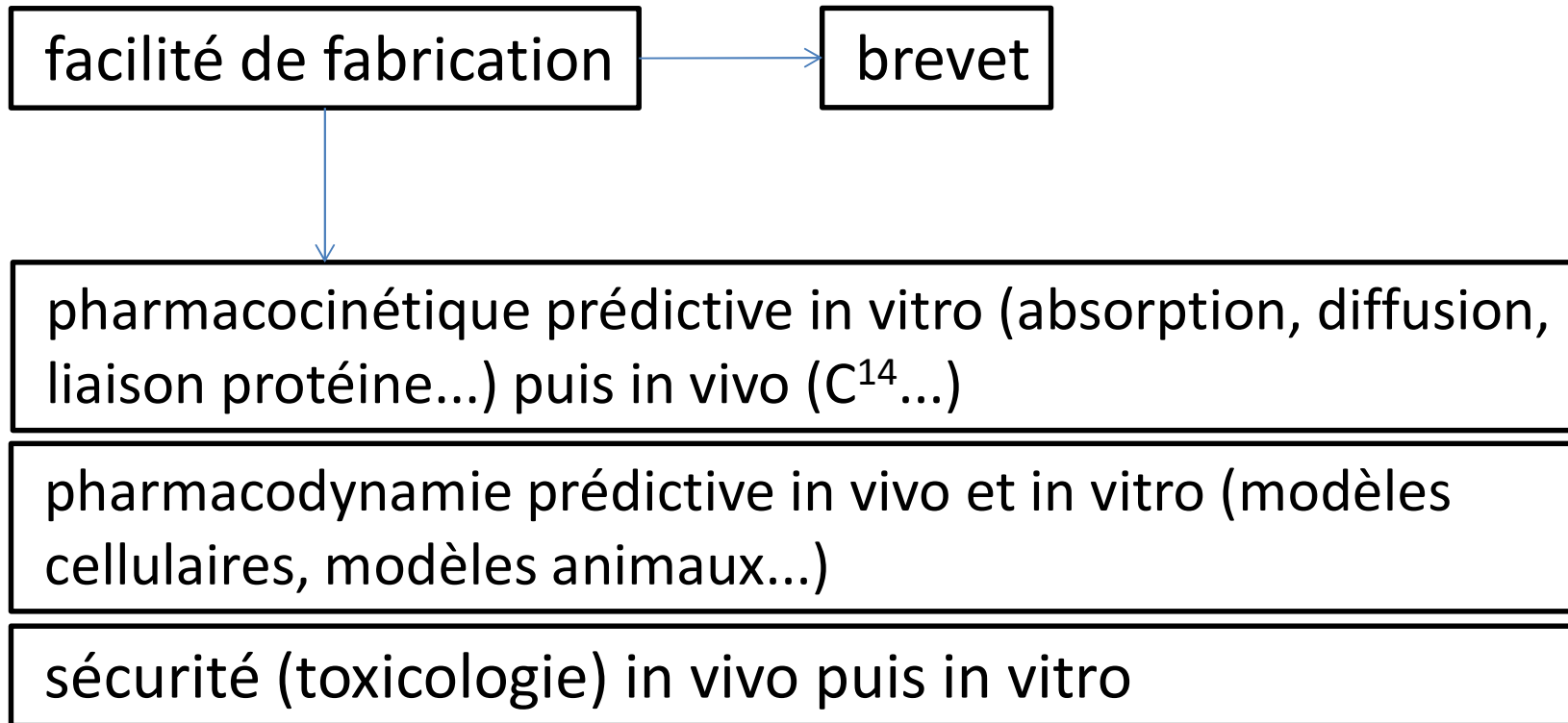
Première étape : Innovation-Découverte

- Découverte fortuite (sérendibité = serendipity) imprévisible
 - Antibiotiques,
 - Nouvelle indication : Sildenafil, Béta-bloquant dans le traitement de l'hémangiome



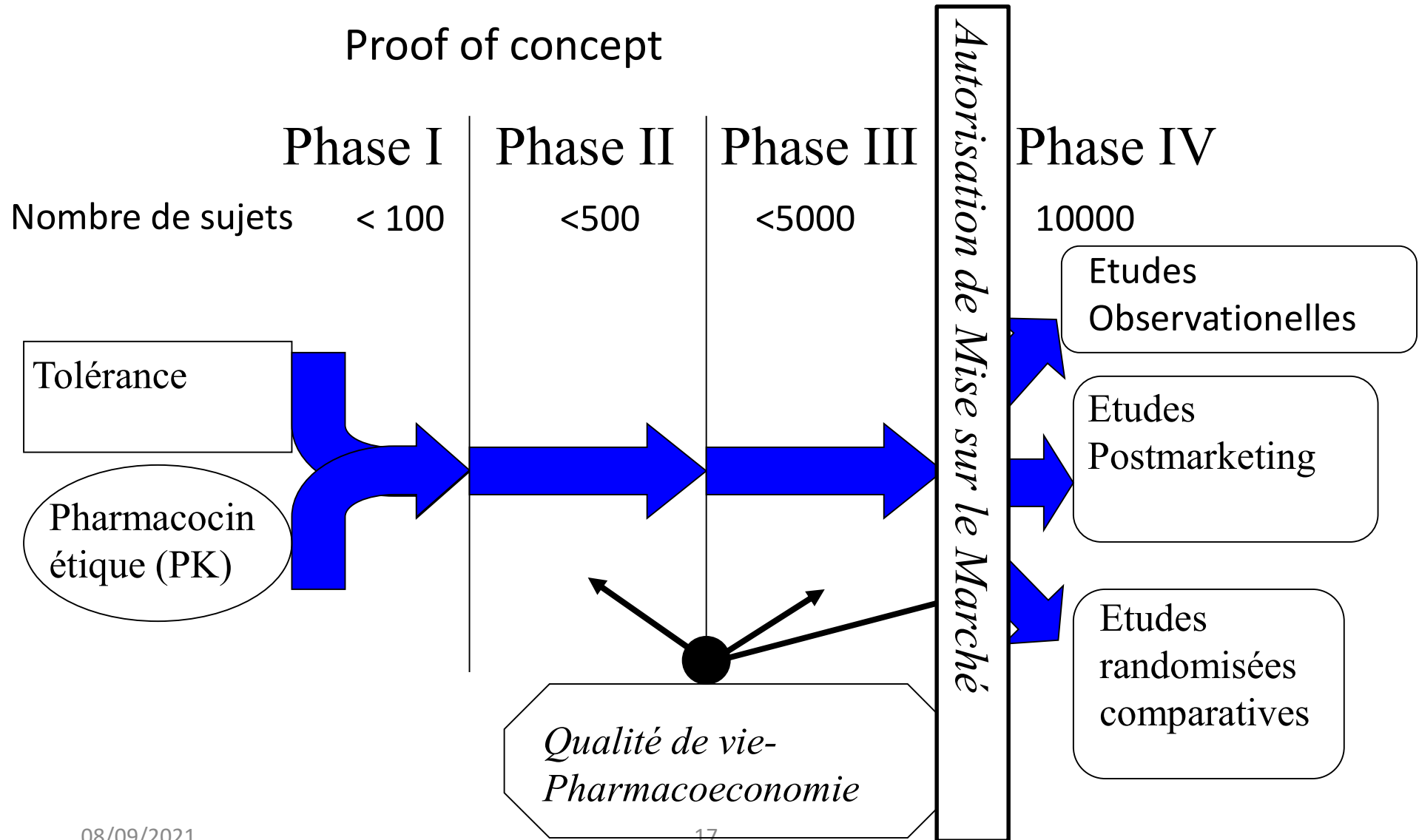
08/09/2021

Deuxième étape : Développement Précoce, préclinique



Durée: 1 à 2 ans, 100 ETP

Troisième étape : Développement Clinique (DC)



DC : Proof of concept, Preuve du Concept

Entre développement précoce et «full development», dépôt d'un IND aux USA

- phase I = recherche de la dose maximum tolérée
- phase II = identification d'une relation dose effet
 - phase Iia = recherche d'une efficacité minimum
 - phase Iib = optimisation de la dose
- Durée : 1 à 2 ans, minimum 1.5 M€
- 90% d'échecs

§ IND = Investigational New Drug application

DC : Le Développement Complet

- Phase IIb et III
 - appréciation de l'efficacité et de la tolérance
 - permet d'évaluer le rapport bénéfice / risque
- Scale-up industriel
 - Production du gramme à la tonne
 - Bioéquivalence
- Pré-marketing: plan de publication et de phase IIIb
- Dossier d'enregistrement (CTD, e-CTD)

Péri-lancement

- ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), programme compassionnel
- Pharmaco-économie
 - programme local
 - modélisation
 - phase IIIb
- Programme de « formation à l'usage du produit »
 - phases IV
 - études en partenariat (ex : PHRC)

4 étape : Post-enregistrement

- Plan de gestion des risques
- Etudes de phase IV (utilisation dans l'indication reconnue), IIIb (nouvelles indications)
- Optimisation de l'usage du produit
- Etude des effets à long terme
 - Pharmacovigilance
 - Pharmaco-épidémiologie
- Réévaluation de l'AMM (dans les 5 ans)

Principes du Développement Clinique des Génériques

Behrouz KASSAI

Service de Pharmacotoxicologie

Centre d'Investigation Clinique

Hôpital Femme Mère Enfant – GHE

Université de Lyon – UCBL Charles Mérieux Lyon Sud

Médicaments génériques (suite)

- **Définition européenne (2004/27/CE)**
 - Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité.
- **Nom**
 - Nom de fantaisie ou
 - DCI + nom du laboratoire

Développement des génériques

- Développement pharmaceutique complet
- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamie: non requise
 - Exceptions ponctuelles (ex: aspirine à libération prolongée faible dose)

Les biothérapies

- Médicaments biologiques sont produits à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivés de ceux-ci comme des anticorps
- Exemples :
 - L'hormone de croissance,
 - Erythropoïétine
 - Les enzymes
 - Les anticorps monoclonaux

Biosimilaires

- Médicaments semblables à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé et dont le brevet est tombé dans le domaine public.
- Données sur la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique

Biosimilaires

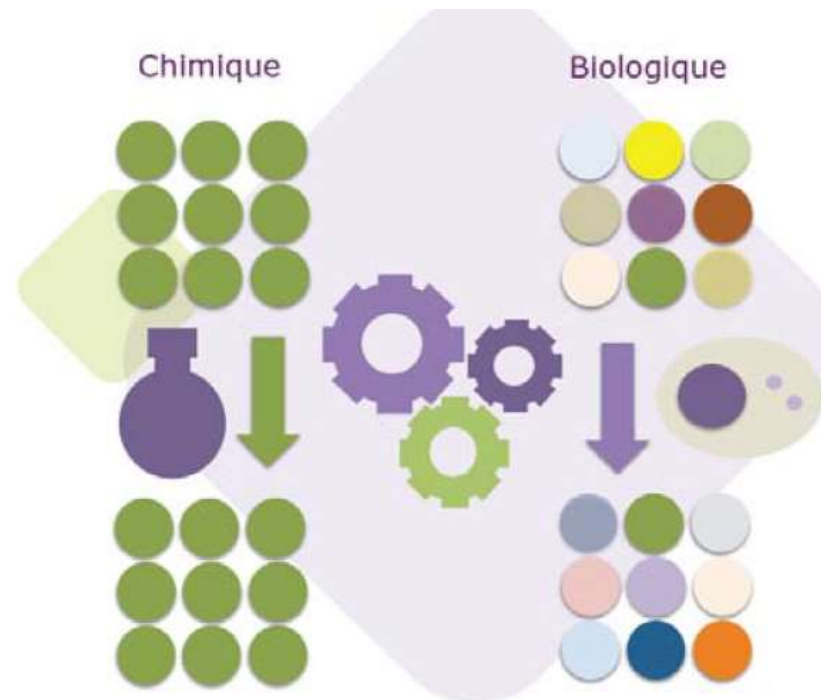


Figure 1: *Les médicaments chimiques diffèrent des médicaments biologiques: à partir d'une voie de synthèse chimique, on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, alors qu'à partir d'un système de production biologique, et compte tenu de la complexité des processus biologiques, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes, qui est obtenu.*

Messages à retenir

- La connaissance de la physiopathologie et l'identification du site d'action ont une importance majeure dans le succès d'un programme de développement
- Les phases précoces I et II permettent d'apporter la preuve de concept et de choisir la dose la plus prometteuse pour la phase III
- Un produit biosimilaire n'est pas un produit générique.

Glossaire

- Diapos 7. Biopharmaceuticals : produits biologiques

Références

- Les médicaments Biosimilaires, état des lieux. ANSM 2013 :
[http://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf)
- Les médicaments génériques : des médicaments à part entière ANSM Décembre 2012 Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012-v2.pdf