



# Cours 2 - Les différentes Phases de développement clinique chez l'homme

Behrouz KASSAI

Service de Pharmacotoxicologie

Centre d'Investigation Clinique

Hôpital Femme Mère Enfant – GHE

Université de Lyon – UCBL Charles Mérieux Lyon Sud

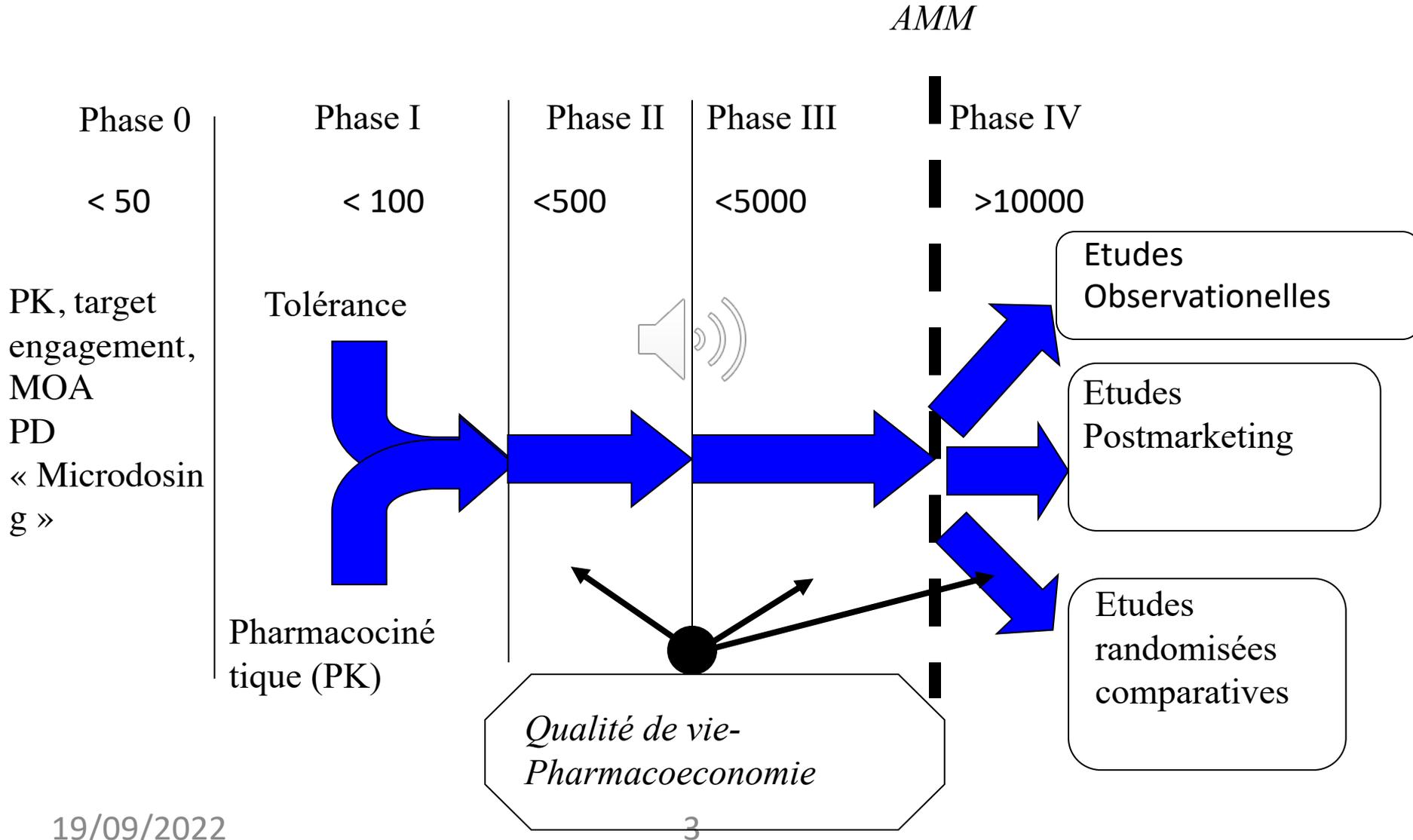
# Rappel : processus de développement du médicament

Etude Préclinique  
Pharmacologie  
• In vitro  
• In vivo  
Toxicologie  
Pharmaco-cinétique



Etudes Cliniques  
Tolérance chez  
l'homme  
Pharmacocinétique  
Efficacité clinique  
sur critère  
intermédiaire et sur  
critère clinique

# Différentes Phases de développement

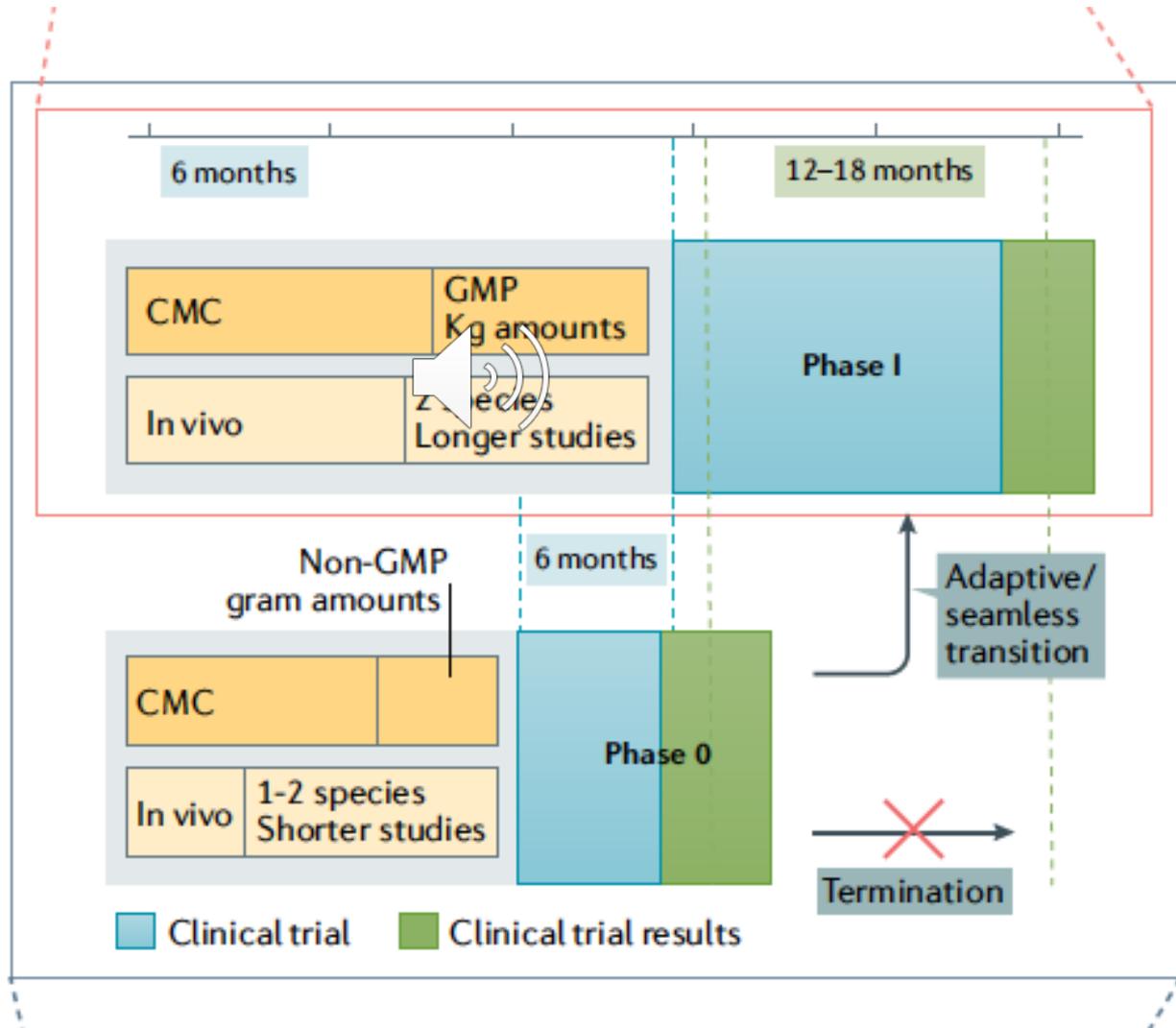


# Phase 0

- ICH M3 guidance
- Sans but thérapeutique
- Pas d'évaluation de la tolérance
- Pharmacocinétique, engagement cible, mécanisme d'action pharmacodynamie
- Modélisation des doses faibles extrapolation PK-PD
- 4-12 patients
- Technologie analytique adaptée

# Phase 0 dans le plan de développement

Schéma classique



# Phase 1 de l'expérimentation clinique des médicaments : objectifs

- Première administration à l'homme
- Première approche de la tolérance à court terme
- Pharmacocinétique
  - Métabolisme
  - Paramètres Pharmacocinétique (PK),
  - PK et populations particulières
- Pharmacodynamie (si possible)
- Interactions (orienté)
  - Pharmacocinétiques
  - Pharmacodynamiques

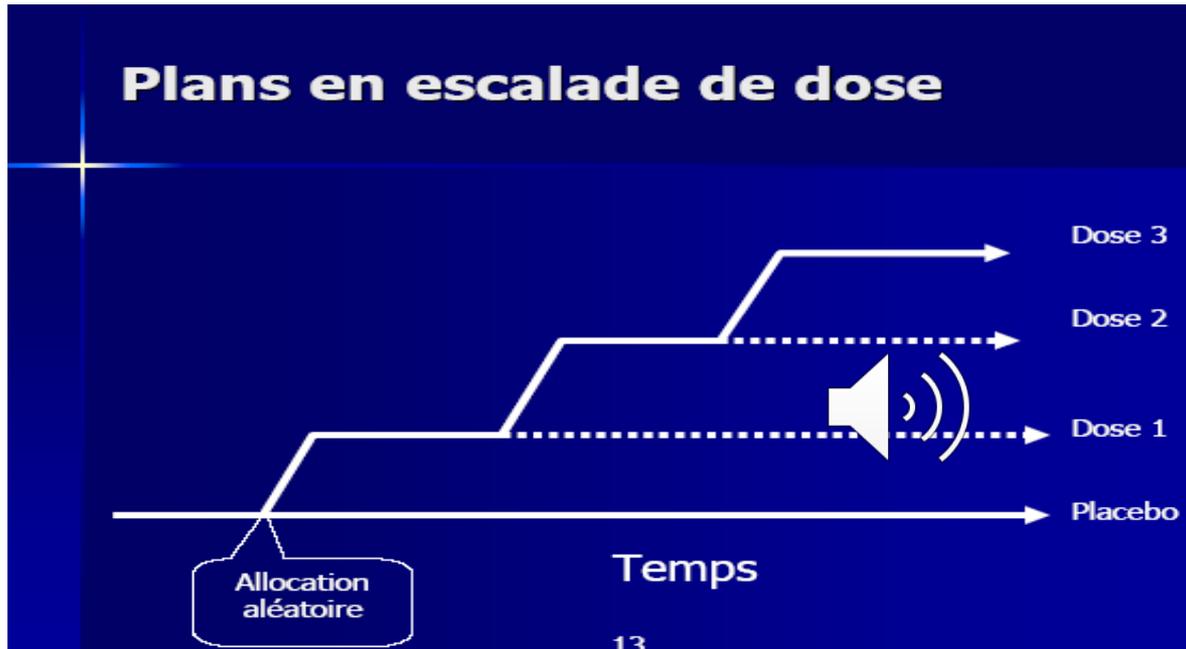


# Exemple étude de Phase I

Etude de Phase I, en double insu, randomisé versus placebo, à dose croissante, pour évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de TGN1412 en administration intraveineuse aux volontaires sains.



# Exemple étude de Phase I



Hospitalisation en soins intensifs de 6 participants

20/09/2021



# Définitions

- Objectif de phase II:
  - Identifier la probabilité d'inefficacité-toxicité potentielle : la cure à exclure avant phase III
  - Identifier la probabilité d'efficacité potentielle : la cure à tester en phase III
  - Identifier la relation dose-effet : Etude de phase II a pour objectif de définir la dose à tester lors de la phase III
- Phase II A : Efficacité-toxicité d'une dose donnée
- Phase II B : Efficacité-toxicité de doses multiples, de plusieurs cures



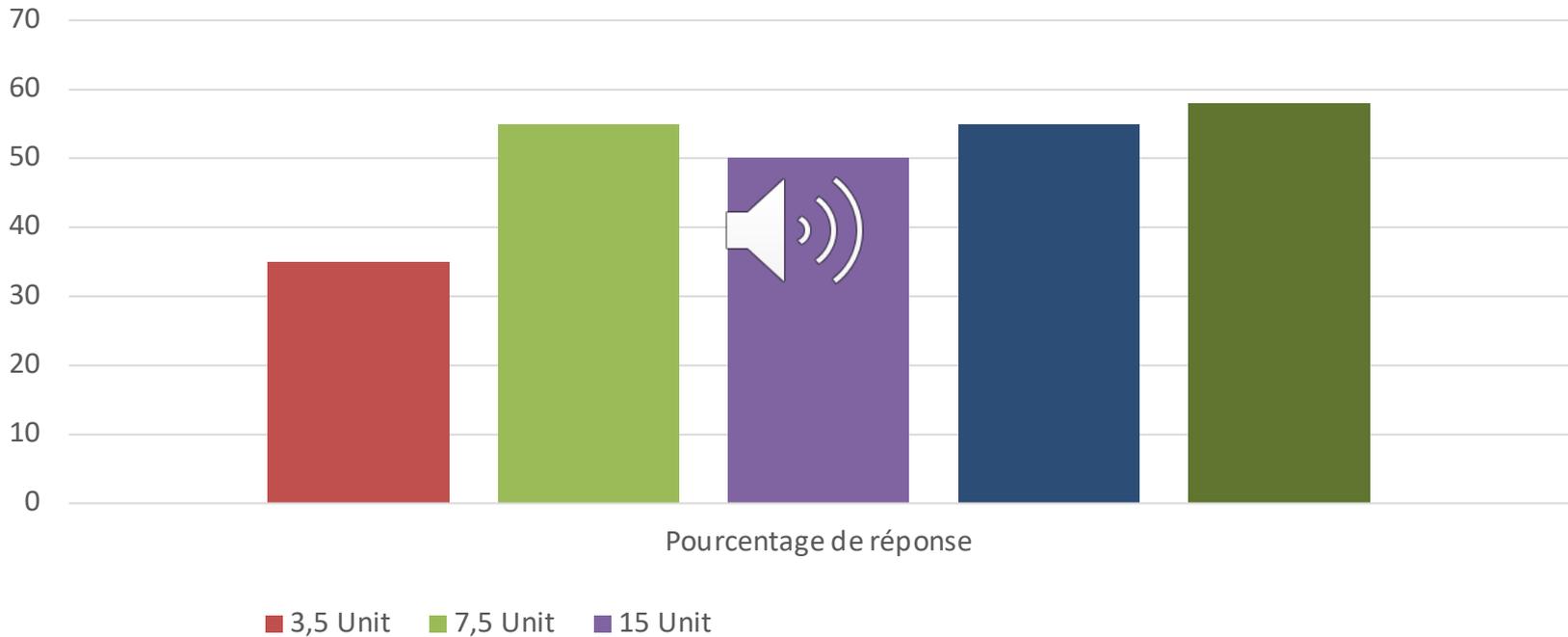
# Ex : Anistreplase (APSAC)

- 58% de succès sur la “reperfusion à la coronarographie”
- Un seul épisode hémorragique



# 5 séries de cas ont évalué les différentes doses

Nombre de patients



# Série de cas

- Comparaison des résultats à des séries historiques



# Anistreplase (APSAC)

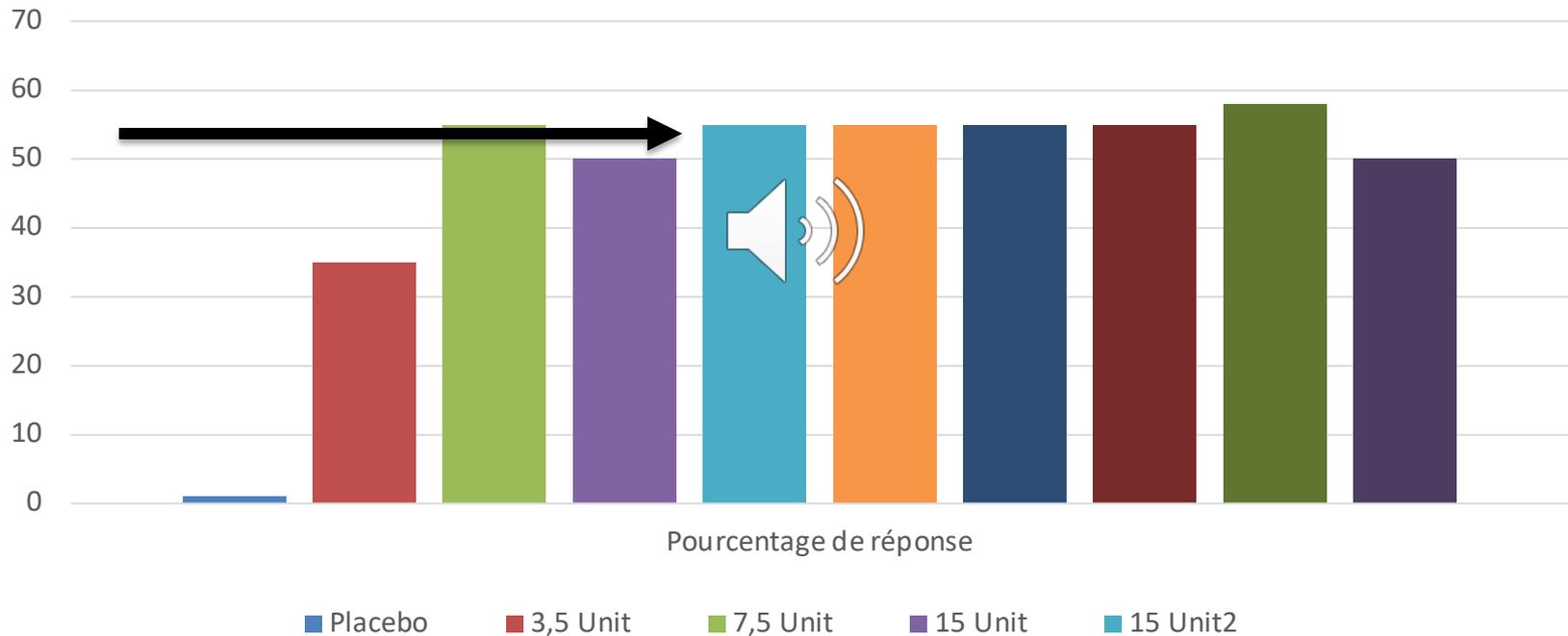
- Reperfusion chez 23/36 patients traités par APSAC et 25/37 traités par streptokinase
- Réocclusion est survenu chez 1/23 chez APSAC et 3/23 streptokianse
- Aucune hémorragie majeure n'a été observée.
- Les résultats montrent que APSAC est aussi efficace que la streptokinase.
- L'intérêt de l'APSAC est son mode d'aministration, faible taux de réocclusion et sa bonne tolérance.



# APSAC

- 59/115 patients sous APSAC et 67/111 pts sous streptokinase présentaient une reperfusion.
- Le taux d'hémorragie a été plus élevée avec APSAC
- Arrêt du développement de l'APSAC

# Deux essais randomisés ont évalué la relation dose-effet



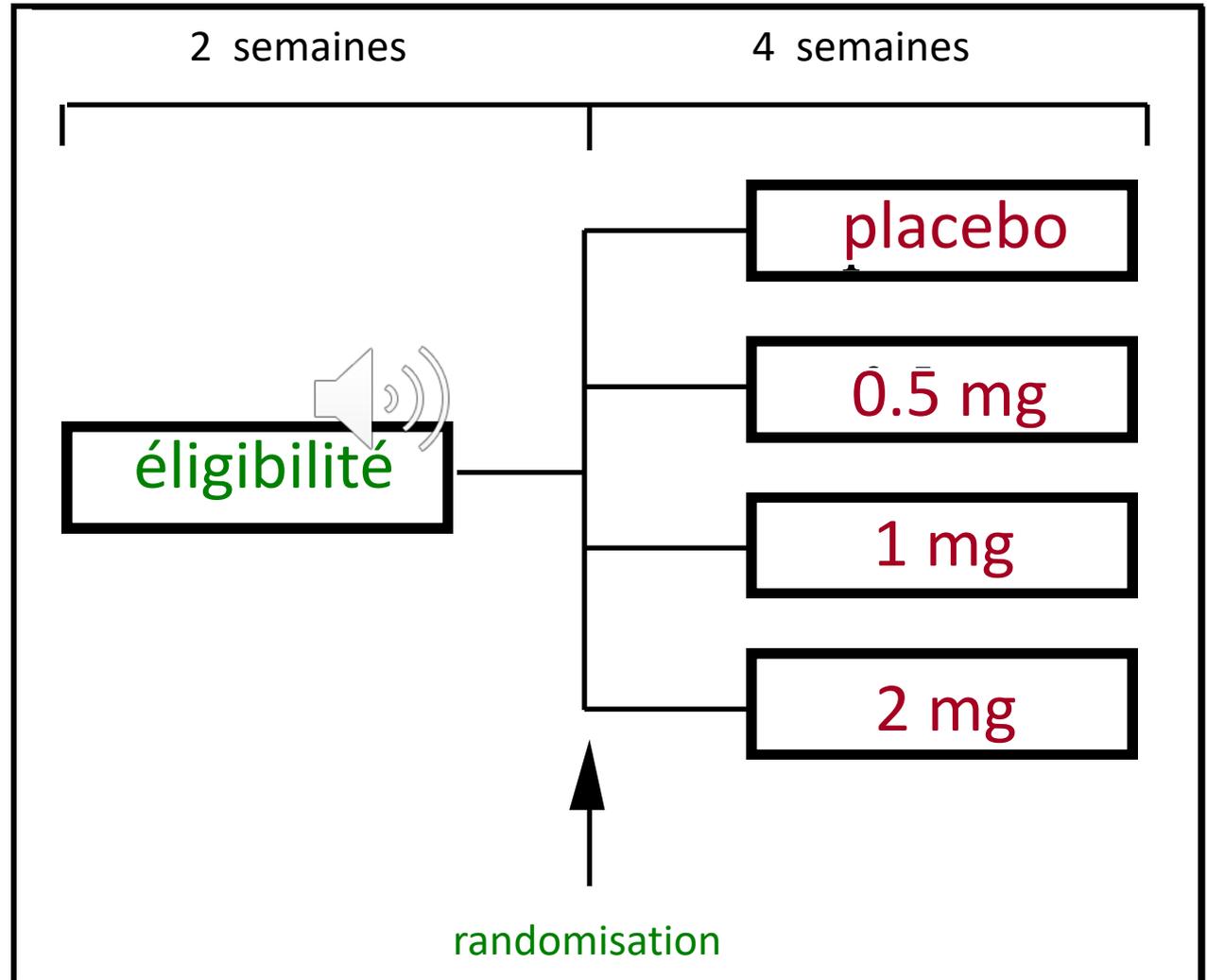
# Conséquence

- Le “plateau” dose ( $\sim$  DE90) est proche de 7 ou 15 mg, et pas 30!
- L'étude de phase III a été réalisée avec 30 mg, le médicament n'a pas été mis sur le marché

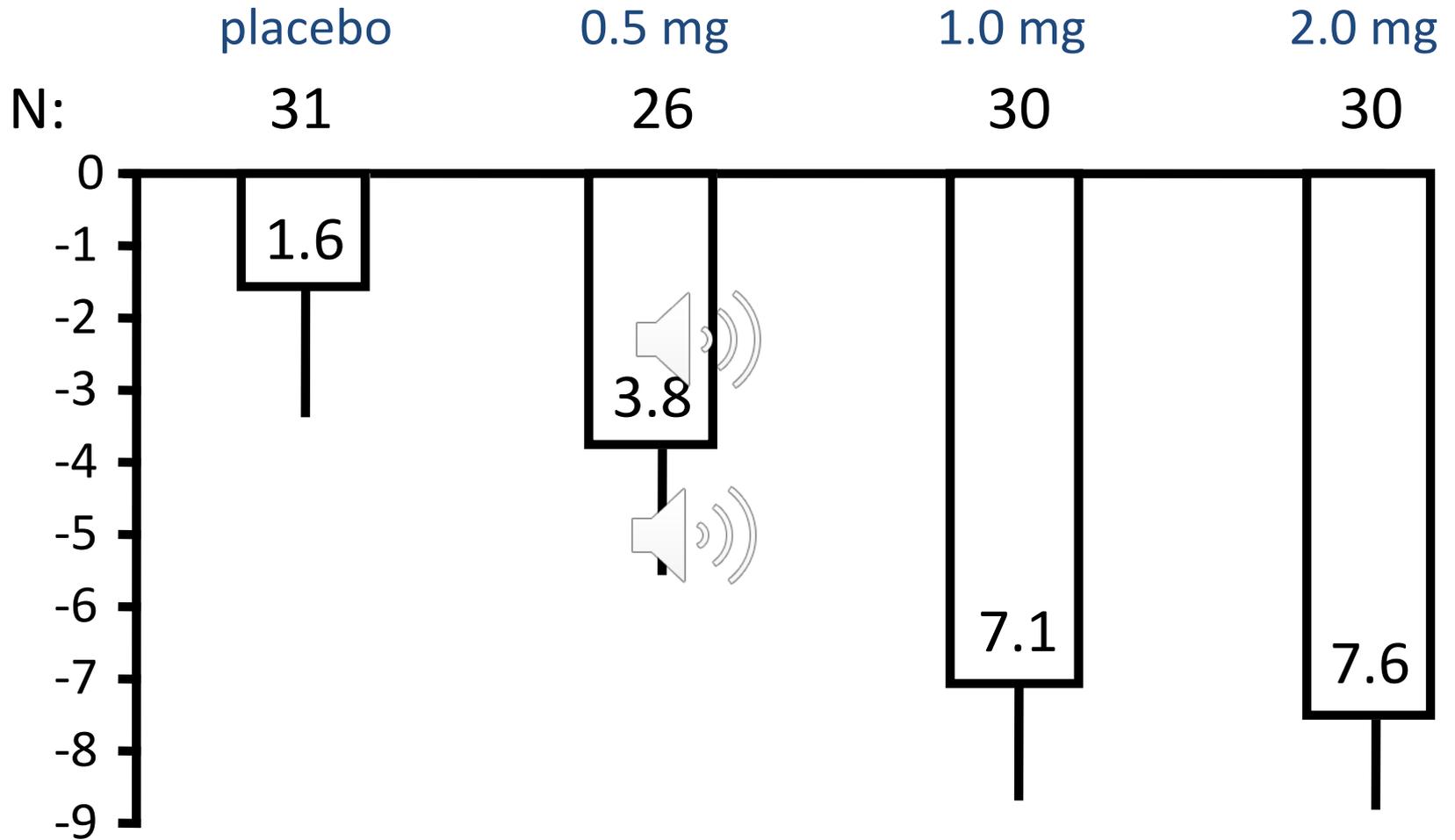


# Exemple, phase II

Beta-Bloquant  
Critère de  
jugement  
Fréquence  
cardiaque



# Results



*BPM (beat per minute)*

# Phase 3 de l'expérimentation clinique des médicaments

- Objectifs
  - Rapport bénéfice / risque
  - Dans une population bien définie
  - Définir l'indication 
  - Populations spéciales
- Moyens
  - Essais contrôlés
  - Grands effectifs
  - Conditions aussi proches que possible de la clinique

# Exemple de Phase III, Mediator

- Efficacy of benfluorex in combination with sulfonylurea in type 2 diabetic patients: an 18 to 34-week, open-label, extension period.  Diabetes Metab. 2000 Feb;35(1):64-70. [Moulin P](#), [André M](#), [Alawi H](#), [Dos Santos LC](#), [Khalid AK](#), [Koev D](#), [Moore R](#), [Serban V](#), [Picandet B](#), [Francillard M](#).

# Rapport IGAS

1. Les résultats ont montré une diminution de l'HbA1c de 0,82% dans le groupe benfluorex par rapport à la valeur de base et de 1% par rapport au placebo ( $p < 0,001$ , )
2. Cette baisse est significative dès la quatrième semaine et est maintenue jusqu'à 6 mois.
3. Il existe une perte de poids respectivement de 1,3 kg et de 0,7 kg sous benfluorex et placebo.

# Phase 4 de l'expérimentation clinique des médicaments

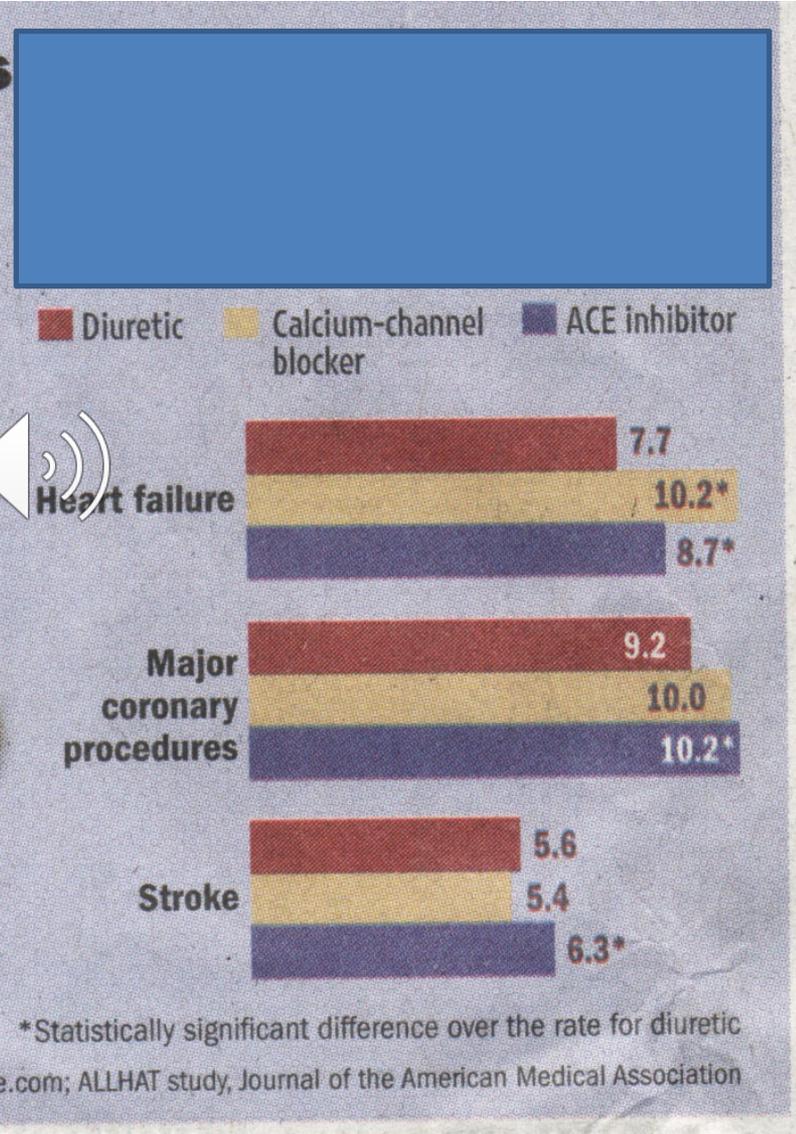
- Objectifs
  - Comparaison aux thérapeutiques existantes
  - Etudes pharmaco-économiques
  - Meilleure connaissance de la tolérance
  - Marketing (malheureusement)
- Conditions
  - Uniquement dans l'indication reconnue

# Exemple phase IV : étude ALLHAT

Insuffisance cardiaque

Intervention coronarienne

Accident vasculaire cérébral



# Exemple phase IV : étude ALLHAT

## The 10-Cent Hypertension Treatment

**Diuretic, the cheaper drug...**  
Price per pill, based on 30-day supply

<b>Diuretic</b> (chlorthalidone)	<b>10 cents</b>
<b>ACE inhibitor</b> (lisinopril-generic)	<b>63 cents</b>
<b>Calcium channel blocker</b> (Norvasc)	<b>\$1.96</b>

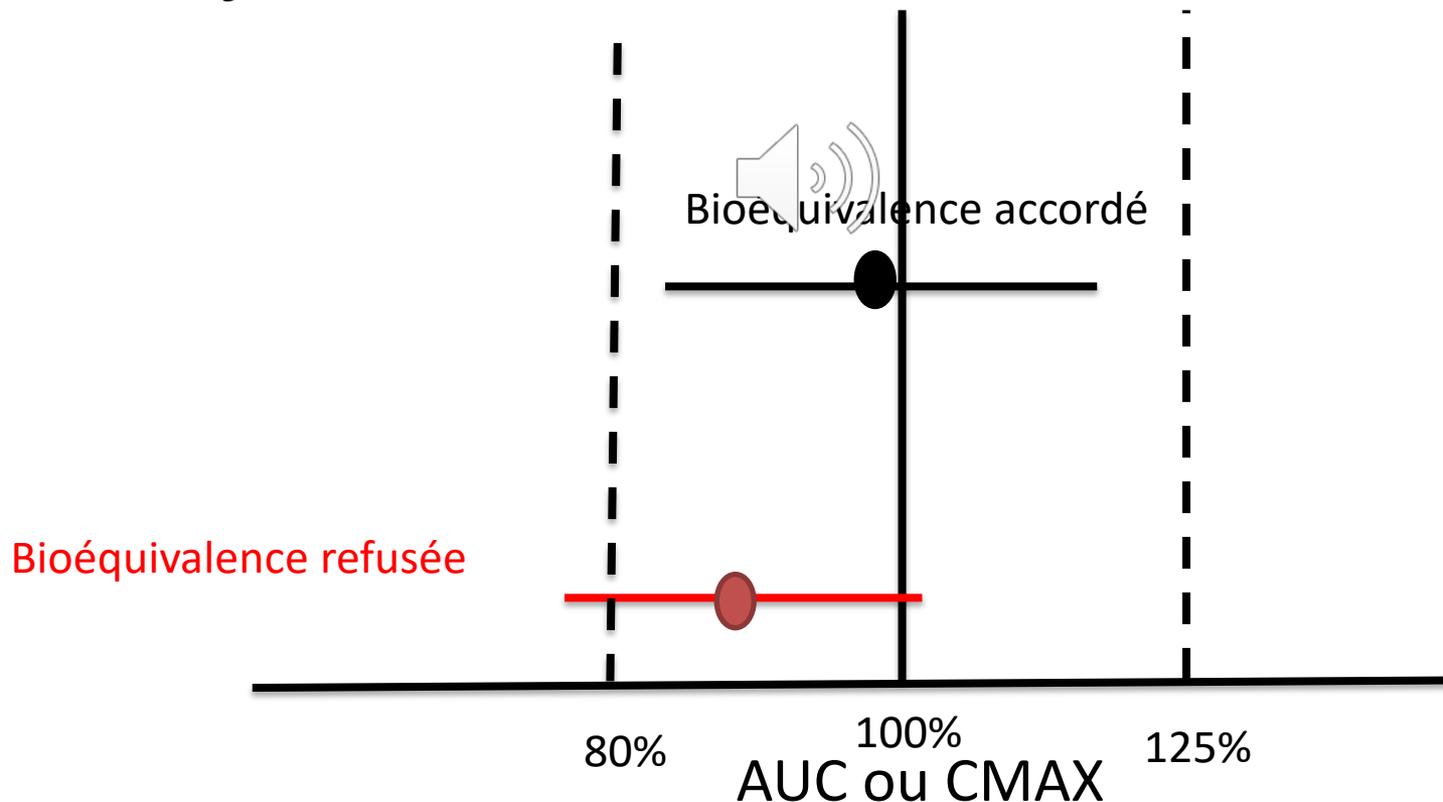


Sources: Drugstore.com; ALLHAT study, Journal of the American Medical Association

20/09/2021

# La bioéquivalence des produits génériques

- Le plus souvent un essai clinique croisé chez les sujets sains



# La bioéquivalence des produits biossimilaires

- Le plus souvent un essai d'équivalence clinique

