

Phases de développement clinique d'un médicament

Dr C Brefel Courbon

Santé

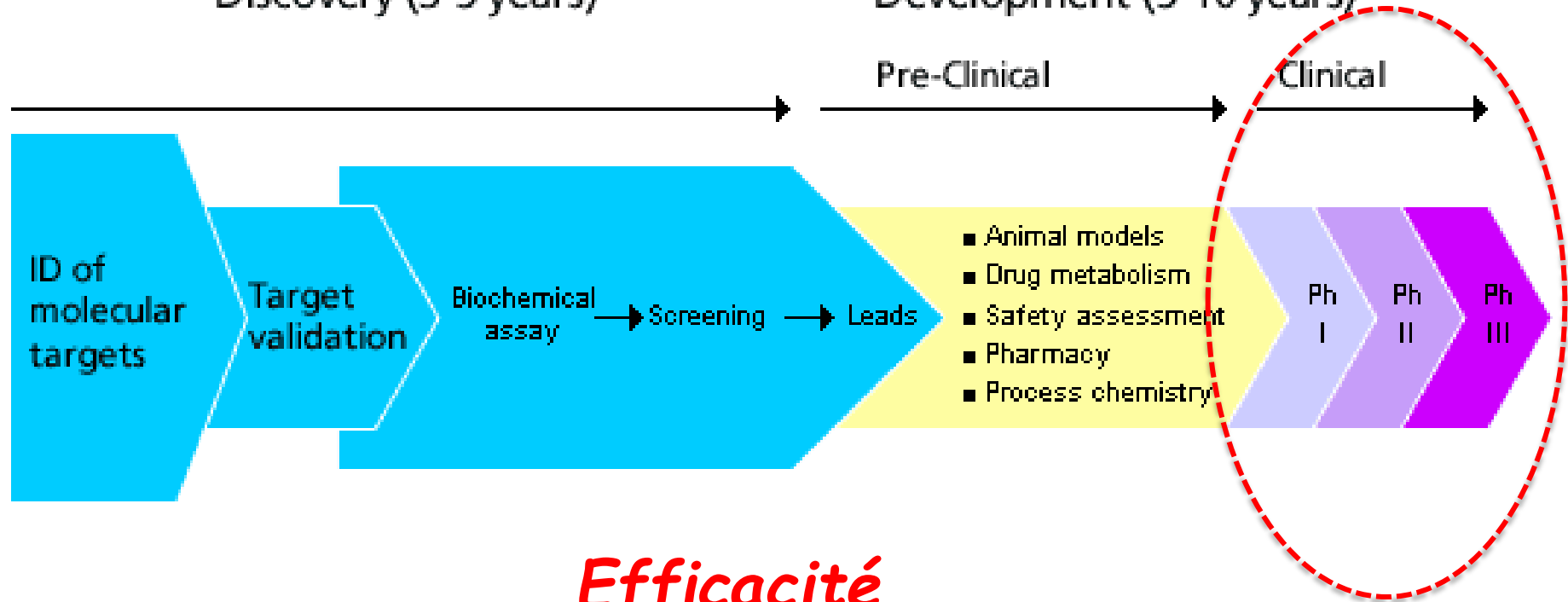
1



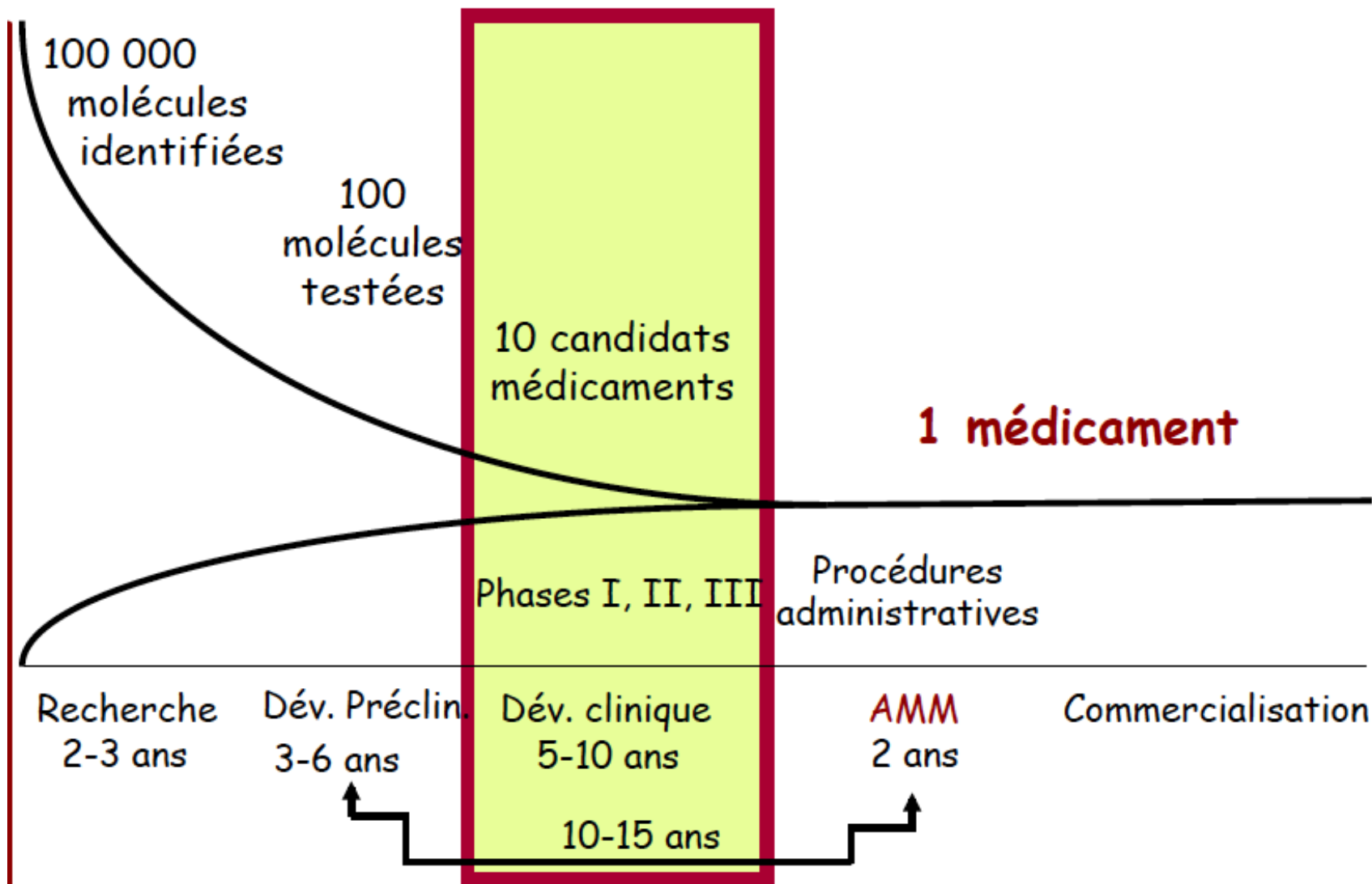
Recherche et développement d'un médicament

Discovery (3-5 years)

Development (5-10 years)



Efficacité
Sécurité



Rappels développement préclinique d'un médicament

- Etudes pharmacodynamiques = mode d'action
- Etudes pharmacocinétiques = devenir médicament dans organisme
- Etudes dites de « sécurité » = innocuité/toxicité
- L'animal est substitué à l'homme (obligation légale)
 - Acquisition de données indispensables
 - Faire cesser dès ce stade le développement de certains produits
 - Si toxicité "est acceptable" mais ciblée sur certains organes, attirer l'attention sur des effets délétères
 - N'exposer les personnes humaines qu'à des risques mieux connus et mieux contrôlables
- Les limites des phases précliniques
 - laisser passer une substance dangereuse
 - Arrêter le développement d'un médicament efficace (Ex. aspirine est tératogène chez la souris)

1. Les essais chez l'homme

- Font suite à la phase préclinique
 - les données sont suffisantes pour tester le principe actif chez l'homme
- Cette évaluation comporte 4 phases
 - **Phase I** : Evaluer l'acceptabilité chez l'homme (sécurité)
 - **Phase II** : Première idée de l'effet recherché
 - **Phase III** : efficacité (situer le médicament/autres médicaments existants)
 - **Phase IV** : Poursuite des études après commercialisation

Plan

- Phases de développement clinique d'un médicament :
 - Rappels développement préclinique d'un médicament
 - 1. les essais chez l'homme
 - **1.a. Phase I**
 - 1.b. Phase II
 - 1.c. Phase III

1.a. Phase I

- 1^{ère} administration à l'homme (1^{ère} dose fonction NOAEL animal (No Observed Adverse Effect Level) : 1/10 NOAEL
- Etude versus placebo recommandée
- Volontaire sain
- Peu de sujets (quelques dizaines)
- Courte durée (quelques jours)
- Sécurité (lieux de recherche agréé, Fichier national)
- Ultra-spécialisées

FICHER VOLONTAIRES

- Avant toute inclusion (maximum 48 heures)
- Indemnité (et non rémunération) maximum de 4500 euros sur les 12 derniers mois
- Période d'exclusion variable en fonction de l'essai

LIEU AGREE

- Lieu unique
- Autorisation lieux de recherche :
 - Conditions d'autorisation de certains lieux de recherches biomédicales (Articles R1121-11 à R1121-16)
 - Subordonnée aux respects de certaines conditions (nbre de lits, sécurité des personnes , personnel, équipement)
 - Accordée le directeur de l'ARS pour 3 ans après inspection de l'ARS
 - Peut être supprimée si non conformité

1.a. Phase I: OBJECTIFS

– Sécurité :

- Identifier effets indésirables à court terme
- Identifier dose max tolérée

– Pharmacodynamie :

- Effets sur les principaux paramètres vitaux
- Dose minimale active

– Pharmacocinétique :

- Principaux paramètres de pharmacocinétique (V_d , $t_{1/2}$...)
 - Optimiser voies administration (iv, orale...)
formes galéniques (biodisponibilité, T_{max} , C_{max} ...)
 - Dose unique/répétée
Optimiser les intervalles entre les doses
 - Voie(s) d'élimination (rénale et/ou hépatique et/ou...)
métabolites actifs
inhibition/induction enzymatiques

1.a. Phase I: METHODES

- CRITERES D'INCLUSION: volontaires sains, pourquoi ?
 - hétérogènes
 - + sécurité
 - interférences autres médicaments
- Cependant,
 - définition normalité ?...
 - polymorphisme génétique
 - Tranches d'âge (jeunes ou âgés)
 - Origine ethnique
 - Sexe ♂/♀
- Volontaires non sains (l. hépatique / l. rénale...)
- Volontaires malades (cancérologie)

1.a. Phase I: METHODES

– CRITERES D'EVALUATION : paramètres recueillis au cours de l'essai

- **Grand nombre de paramètres**
- **Méthodes non invasives**
 - Systématiquement : PSA
 - F. Cardiaque, F. Respiratoire,
 - θ° centrale
 - Diurèse...
- **Effets indésirables : tous, n'importe lesquels !**
- **Biologie, biochimie, hémato...**
- **Si possible, des paramètres pharmacodynamiques spécifiques selon type de médicament** (Ex: seuil de perception de la douleur...)
- **Dosages cinétiques**
 - prélèvements répétés
 - sanguins
 - Urinaires, salive...



Exemple de Phase I d'un morphinique

36 volontaires sains jeunes

Cross-over vs placebo

50mg, 100 mg, 200 mg dose unique

- **Effets indésirables**

Nausées – vomissements, somnolence, céphalées, vertiges, syncopes, palpitations, HO, flush...

- **Effets cardiovasculaires**

Tension artérielle, fréquence cardiaque, ECG

- **Pharmacocinétique** (concentration plasmatique.....)

- **Effet pharmacodynamique** : évaluation du seuil de douleur

Un exemple de phase I



➔ Drame de l'essai clinique à Renn...



100



DROIT DE SUITE

Drame de l'essai clinique à Rennes: le décès reste inexpliqué

Par [Eric Favereau](#) — 4 février 2016 à 18:10



f PARTAGER

🐦 TWEETER



En poursuivant votre navigation sur ce site, vous acceptez l'utilisation de cookies pour vous proposer des services et offres adaptés à vos centres d'intérêt. [En savoir plus...](#)

BIAL – Portela & C^a, S.A.
Avenida da Siderurgia Nacional
4745-457 Coronado (S. Romão e S. Mamede)
Portugal

EudraCT N^o: 2015-001799-24

Clinical Study Protocol N^o BIA-102474-101

Biotrial Code: 1BIAL35

A double-blind, randomised, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose study including food interaction, to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of BIA 10-2474, in healthy volunteers

Investigational Medicinal Product Code: BIA 10-2474

Development Phase:

I

Principal Investigator:

Sponsor:

Didier Chassard, MD

José Francisco Rocha, BSc.

Biotrial

BIAL – Portela & C^a, S.A.
R&D Department

7-9 rue Jean-Louis Bertrand, CS 34246
35042 Rennes Cedex
France

Avenida da Siderurgia Nacional
4745-457 Coronado (S. Romão e S.
Mamede)
Portugal
Tel.: +351 22 9866100
Fax.: +351 22 9866192

Essai randomisé, double aveugle versus placebo escalade de dose unique et multiple

Clinical Phase: Phase I
Rationale: This is the first study of single and multiple doses of BIA 10-2474 in human subjects. The current study is designed to assess the safety and tolerability of single and repeated oral doses of BIA 10-2474 in healthy subjects. The study also includes pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) characterization, to allow an estimate of the efficacious dose range to be studied in further clinical trials. The study further includes a preliminary assessment of the potential interaction of BIA 10-2474 with food in healthy young subjects. The tolerability, PK and PD data from this study will determine whether it is appropriate to continue development of BIA 10-2474.
Objectives: <u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none">• To assess the safety and tolerability of BIA 10-2474 after single and multiple oral doses

Escalade de dose unique

SAD

- Group S1: A single dose of 0.25 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1
- Group S2: A single dose of 1.25 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1
- Group S3: A single dose of 2.5 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1
- Group S4: A single dose of 5 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1
- Group S5: A single dose of 10 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1
- Group S6: A single dose of 20 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1
- Group S7: A single dose of 40 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1
- Group S8: A single dose of 100 mg BIA 10-2474 (n=6) or matching placebo (n=2) on D1

100 mg = NOAEL chez le rat

PROCEDURES	Screening (D-28 to D-3)	Admission (D-2 evening)	D-1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4/Discharge	Follow-up (between D18 & D25)
Written informed consent	X							
Medical history	X							
Medical history update		X						X
Physical examination ¹	X							
Physical exam update		X						X
Vital signs ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Complete neurological examination	X							
12-lead ECG ³	X	X	X	X	X	X	X	X
Viral serology	X							
Alcohol and drugs of abuse screen	X	X						
Haematology	X		X				X	X
Coagulation	X		X				X	X
Plasma biochemistry	X		X				X	X
Urinalysis	X	X					X	X
Serum pregnancy test ⁴	X							X
Hormone Panel (FSH testing) ⁵	X							
Urine pregnancy test ⁴		X						
Eligibility criteria review	X	X		X ⁶				
Randomisation				X				
Pharmacokinetic sampling: blood ⁷				X	X	X	X	
Pharmacokinetic sampling: urine ⁸				X	X	X	X	
Pharmacodynamic sampling: blood ⁹			X	X	X	X	X	
Marijuana scale score ¹⁰			X	X				
Telemetry ¹¹				X	X			
Study drug administration				X				
Adverse events monitoring								

Escalade de dose multiple : 1 prise/jour pendant 10 jours

4 groupes (4 différentes doses) de 8 volontaires sains (6 recevant BIA-10-2474 et 2 placebo)
Le groupe de 40 mg/j : effet indésirable grave (1 décès)

Plan

- Phases de développement clinique d'un médicament :
 - Rappels développement préclinique d'un médicament
 - 1. les essais chez l'homme
 - 1.a. Phase I
 - **1.b. Phase II**
 - 1.c. Phase III

1.b. Phase II

- 1^{ère} administration au sujet *malade*
 - Etude versus placebo ou médicament de référence
 - Nombre de sujets restreint (quelques centaines)
 - **Études IIa**, études pilotes dites de « preuve de concept »
 - **Etudes IIb**, dites « go-no-go » décision ou non d'aller plus loin dans le développement
- critère intermédiaire acceptable
- relation dose/effet et concentration/effet

1.b. Phase II: OBJECTIFS

- Mettre en évidence l'effet (et non EFFICACITE) à court terme chez le malade
 - Montrer que produit possède activité et propriétés pharmacodynamiques compatibles avec le bénéfice thérapeutique espéré
 - Confirmer et compléter données obtenues chez sujet sain (+ effets impossible à mettre en évidence chez le volontaire sain)
 - Déterminer relation dose-effet, posologie (→ Phase III), modalités administration
 - Poursuivre les études de cinétique
- Déterminer principaux effets indésirables (EI) à court terme
 - Confirmer EI observés chez volontaire sain
 - Evaluer EI non mis en évidence chez volontaire sain

1.b. Phase II: METHODES

– Choix des sujets : Définir un modèle

- Identifier malades
- Groupe très Homogène
- Suffisamment atteints ou peu sévères ?
- Pauci-médicamentés
- Pas forcément « représentatifs »

– Critère d'évaluation :

- critère intermédiaire acceptables à cette étape
 - Paracliniques (ECG, biomarqueur radiologique...)
 - Physiologiques (seuil de douleur, PSA)
 - Biologiques (glycémie, taux de cholestérol...)

• Problèmes éthiques :

- Malades mais administration pas toujours à but « thérapeutique »
- Explorations parfois « traumatisantes » non requises habituellement
- Poursuite du traitement après l'essai ?
 - Ethique collective > individuelle

1.b. Phase II

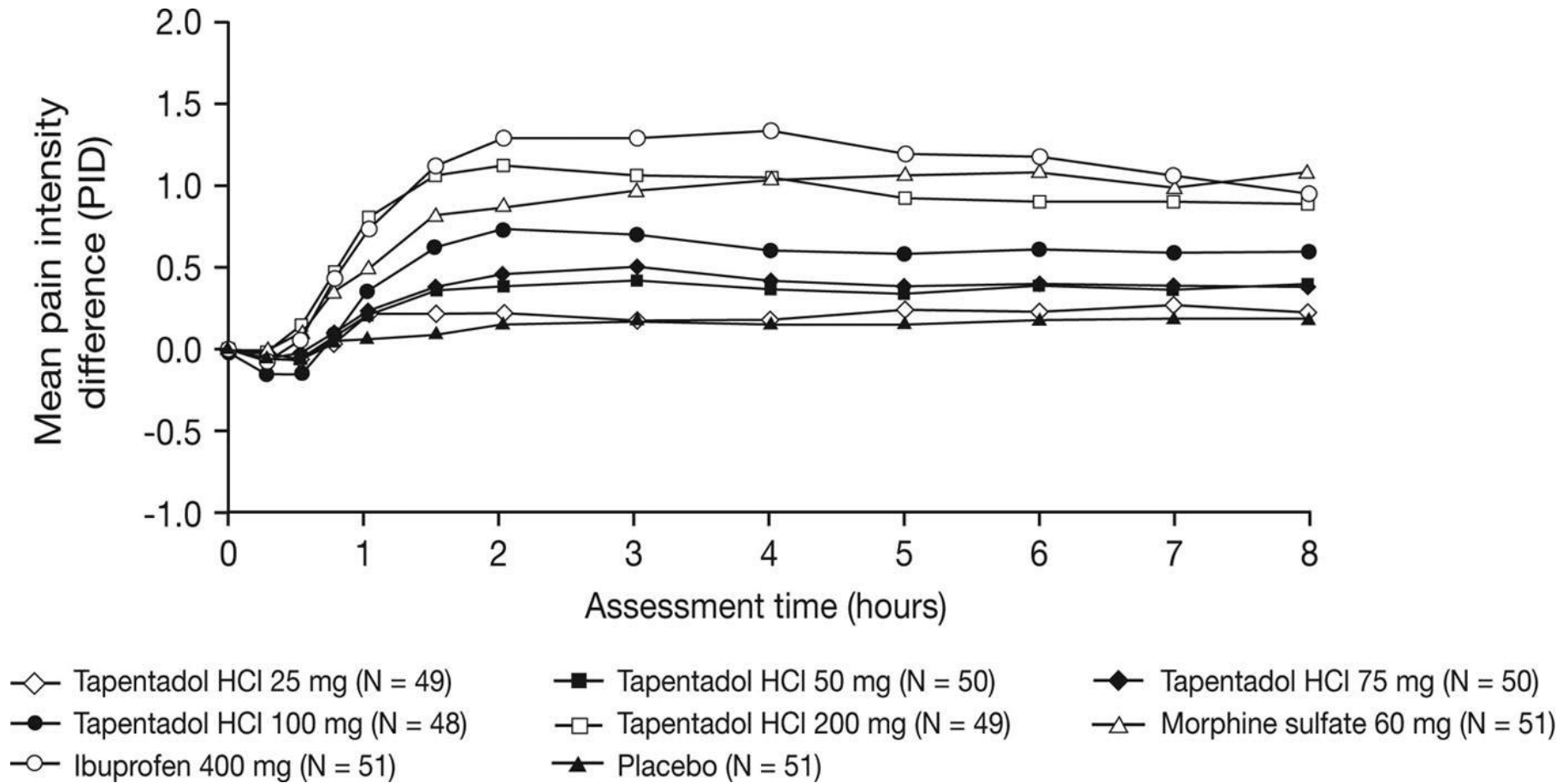
Etude randomisée, double aveugle, en groupe parallèle

**Evaluant Tapentadol (25, 50, 75, 100, 200 mg), morphine (60mg),
ibuprofen (400 mg), placebo**

En dose unique après extraction dentaire (douleur aigue)

50 sujets par groupe

1.b. Phase II



Plan

- Phases de développement clinique d'un médicament :
 - Rappels développement préclinique d'un médicament
 - 1. les essais chez l'homme
 - 1.a. Phase I
 - 1.b. Phase II
 - **1.c. Phase III**

1.c. Phase III

- Pièce maîtresse du développement clinique :
 - Démontrer l'efficacité (obtenir l'AMM)
 - 1^{ère} estimation rapport bénéfice/risque
 - Méthode comparative: Etude versus placebo ou médicament de référence
 - Large population (plusieurs milliers), souvent études multicentriques
 - Longue durée (plusieurs mois)
 - Doit être cohérente avec besoins du prescripteur et du malade :
morbi-mortalité/qualité de vie
=> Pas de critère intermédiaire !...
 - Environnement et malades se rapprochant des conditions pratiques d'usage réel

1.c. Phase III: OBJECTIFS

– Evaluation de l'efficacité

- → acceptation autorités de contrôle
- → méthodologie adaptée pour démontrer le bénéfice, l'efficacité du produit (essais comparatifs « contrôlés »)
- Pertinence clinique de l'effet observé

– Evaluation des effets indésirables

- Effets indésirables, évaluation beaucoup plus imparfaite

– 1^{ère} estimation du rapport bénéfice /risque

1.b. Phase III: METHODES

- **Choix des sujets** : Identifier malades
 - Groupe plus hétérogène
 - Doivent représenter la population qui sera traitée (age; morbidité, les médicaments...)
- **Critère d'évaluation** :
 - Critère reflétant l'amélioration de l'état de santé du patient : critère clinique +++
- **Dose**
 - Sélectionnée dans la phase 2
 - forme galénique définitive

1.c. Phase III

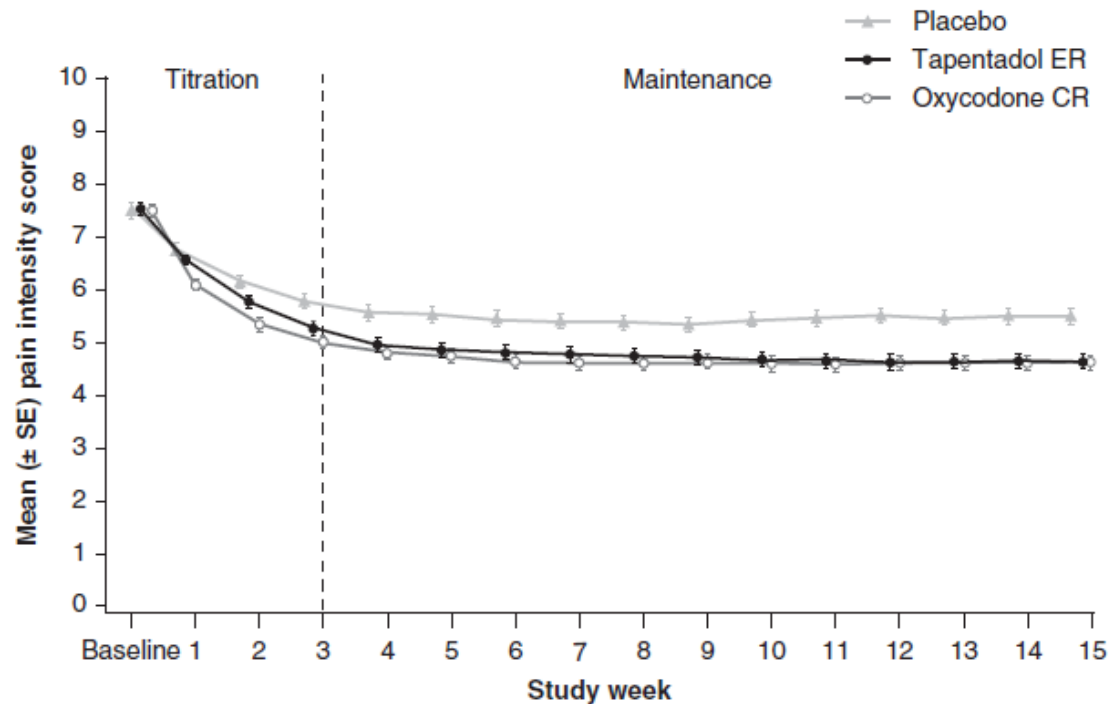
Etude randomisée, double aveugle, comparative en groupe parallèle Tapentadol vs oxycodone vs placebo sur 15 semaines chez des lombalgiques chroniques

Table 1. Patient demographic and baseline characteristics (safety population).

Characteristic	Placebo (n = 319)	Tapentadol ER (n = 318)	Oxycodone CR (n = 328)
<i>Age, y</i>			
Mean (SD)	50.4 (14.05)	49.4 (13.21)	50.0 (14.21)
<i>Age category, n (%)</i>			
< 65 y	264 (82.8)	279 (87.7)	273 (83.2)
≥ 65 y	55 (17.2)	39 (12.3)	55 (16.8)
<i>Race, n (%)*</i>			
White	237 (74.3)	229 (72.0)	241 (73.5)
Black	50 (15.7)	62 (19.5)	55 (16.8)
Hispanic	21 (6.6)	18 (5.7)	21 (6.4)
Other	11 (3.4)	9 (2.8)	11 (3.4)
<i>Gender, n (%)</i>			
Male	135 (42.3)	124 (39.0)	147 (44.8)
Female	184 (57.7)	194 (61.0)	181 (55.2)
<i>Body mass index, kg/m²</i>			
Mean (SD)	31.33 (8.143)	32.09 (9.121)	31.36 (7.449)
<i>Baseline pain intensity score[‡]</i>			
Mean (SD)	7.6 (1.33)	7.5 (1.33)	7.5 (1.21)

1.c. Phase III

Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain



Number of patients remaining in the intent-to-treat population

Placebo	316	313	284	248	218	195	186	181	177	172	170	167	166	160	159	153
Tapentadol ER	312	313	284	255	232	223	212	204	201	197	191	184	183	178	172	168
Oxycodone CR	323	322	253	217	198	184	180	174	171	163	153	148	145	144	139	136

Figure 3. Average pain intensity scores over time (intent-to-treat population; last observation carried forward).

CR: Controlled release; ER: Extended release; SE: Standard error.

1.c. Phase III: LIMITES

- Prédire les effets lors d'une utilisation large du médicament (malades et environnement identiques aux conditions d'utilisation post AMM ?!)
- Population : différente des populations soignées (non représentative, extrapolation difficile)
 - Caractéristiques générales et spécifiques
 - Critères d'exclusion
 - Comorbidités et cotraitement
- Contexte expérimental : différent du contexte de soins
 - Terrain artificiel : hopital
 - Encadrement médical dans l'essai > soins courants
- Faible nombre de patients
- Durée des études < durée des soins
- Observance différente des soins courants

CONCLUSION : Phases clinique de développement d'un médicament

- Avant commercialisation du produit (avant AMM)
- Evaluation dans conditions très spéciales
 - Nombre limité de patients
 - Durée limitée de traitement (que effets indésirables rares ou tardifs)
 - Sélection importante des patients (minimiser le risque d'accidents, d'intolérance)
 - Contraintes très strictes, un peu artificielles
 - Utilise des critères d'évaluation qui ne prennent pas toujours en compte l'appréciation subjective des patients
- Conditions optimales pour montrer efficacité du médicament
- A ces stades, informations insuffisantes méritant d'être complétées et affinées => Phase IV ou études post AMM