

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament

Phase 1

Phase 2

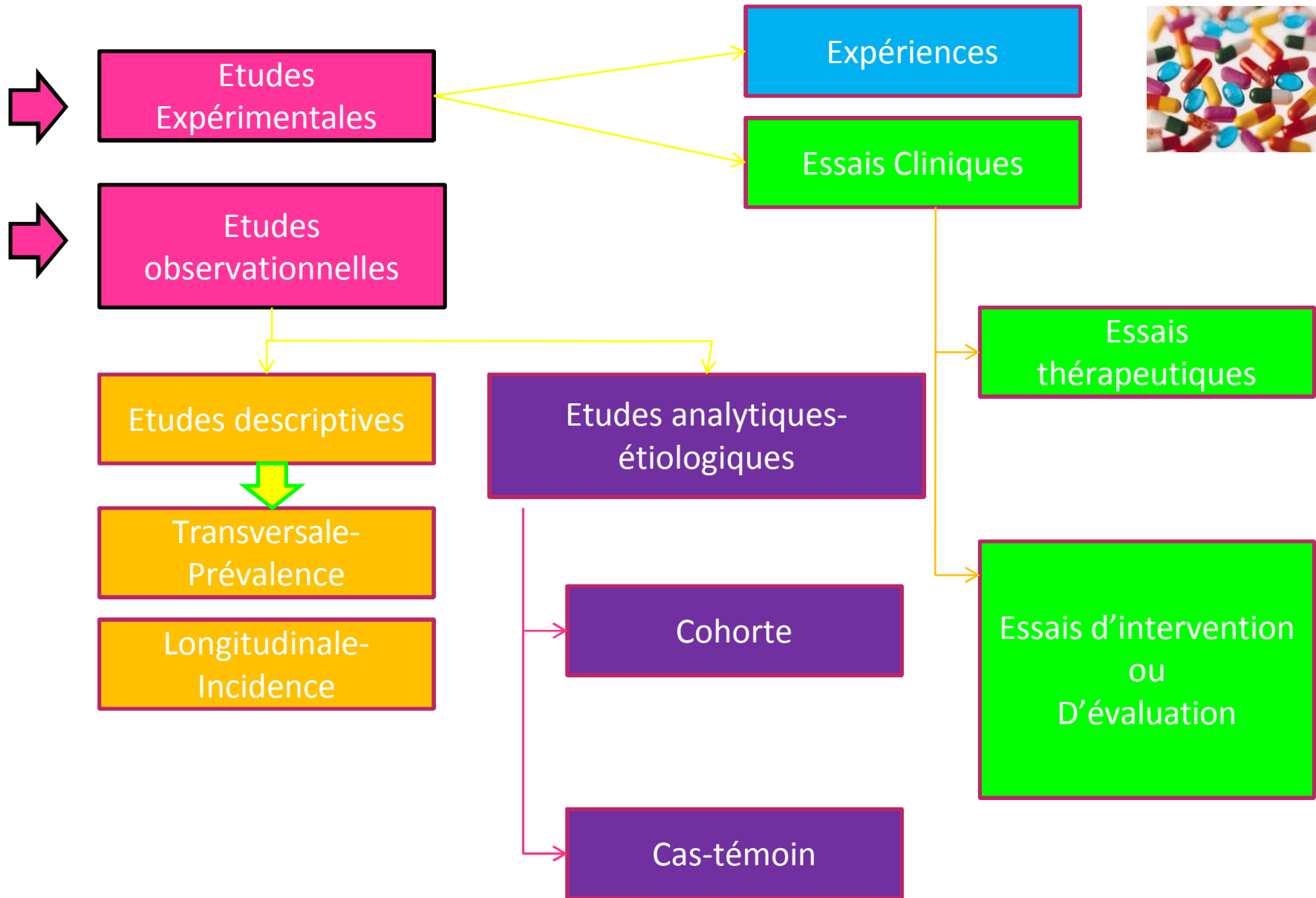
Phase 3

Phase 4

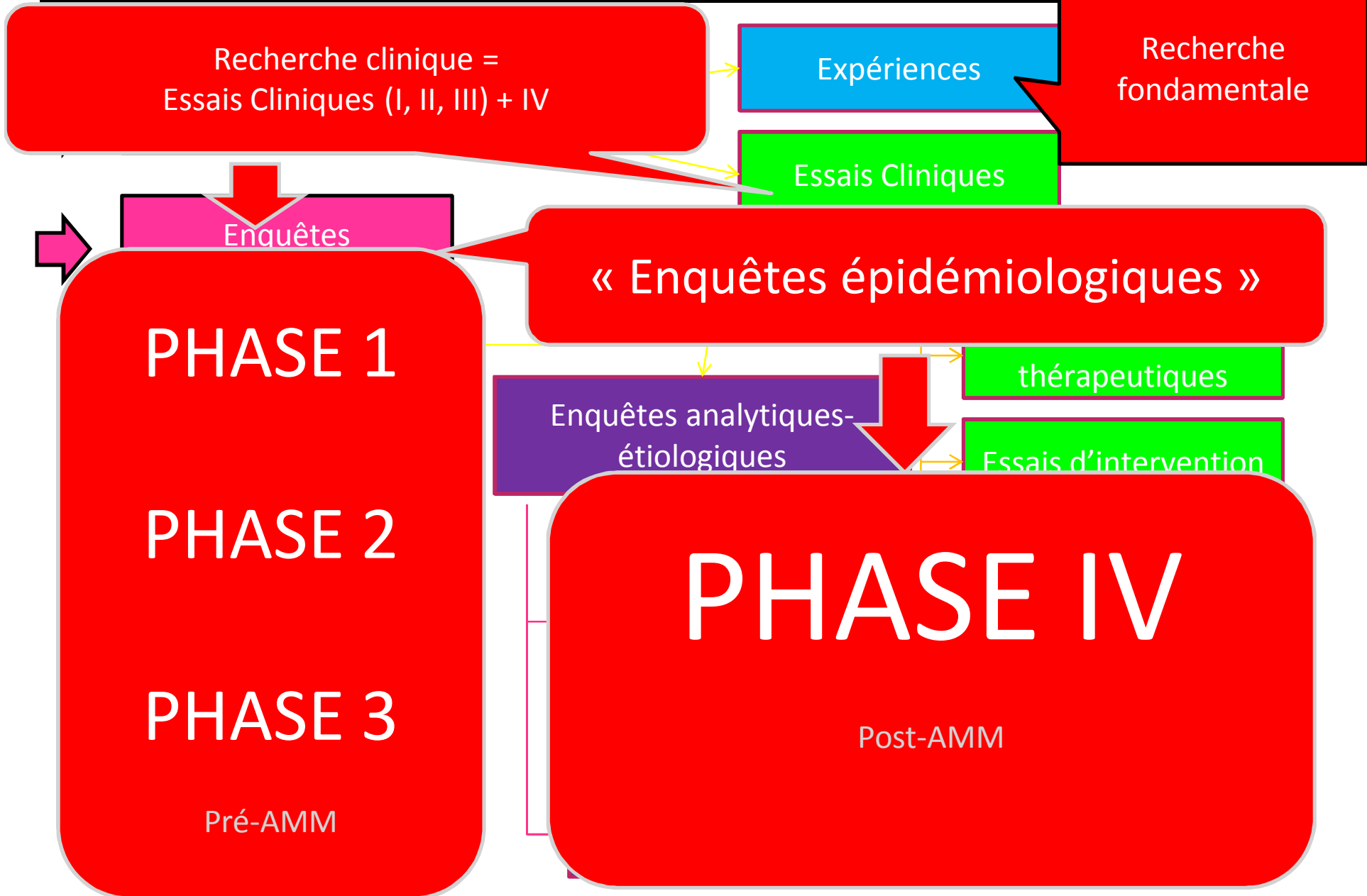


*Avant qu'un nouveau médicament ne voie le jour, **10 ans** de recherches sont en moyenne nécessaires. Son élaboration doit en effet répondre à toutes une série de critères, dont les principaux sont bien sûr d'être efficace et le mieux toléré possible .*

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament



PHASES 1, 2, 3
« *Essais Cliniques* »

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



Essais thérapeutiques pharmacologiques

Un essai clinique se déroule classiquement en 4 phases :

Phase 1: sujets sains, sauf exception (oncologie)

Phase 2,3, 4 : sujets malades



Pour accéder à ces phases, il est nécessaire que le **dossier de pharmacologie expérimentale préclinique** du médicament soit réalisé

Ce dossier comprend :

- des études de pharmacologie générale, spéciale, toxicologiques, pharmacocinétiques
- des expériences menées sur plusieurs espèces animales après la mise au point de la galénique

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



Timing des Phases

- Phases 1, 2 et 3 sont conduites avant la commercialisation du médicament
- Phases 1 et 2 : sont des essais non comparatifs
- Phase 3 : est un essai comparatif
- Phase 4 : est réalisée après commercialisation.

PHASE 1

« *Ce qui la caractérise ...* »

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



Essai de phase 1 : Tolérance

a)-première administration chez une personne :

- Effectifs très petits
- Essais **sans bénéfices thérapeutique individuel** visant à connaître l'innocuité d'un produit

b)-doses progressivement croissantes +++ pour :

- Déterminer la **dose maximale** de la substance qui n'engendre pas d'effets secondaires
- Décrire précisément les effets secondaires quand ils ont lieu
- Retrouver **les effets bénéfiques (hors cas patients sains) en cancérologie** apparus chez l'animal bien que cette transposition n'existe pas toujours:
 - Effectuer une première pharmacocinétique chez l'individu +++
 - Identifier des **métabolites**
 - Étudier la **biodisponibilité**
 - Etudier les **voies d'administration**
 - Etude du **polymorphisme génétiques** et **les biotransformations**

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



Qui ? +++

Les personnes concernées par la phase 1

- Volontaires sains, consentement libre et éclairé
- Patients , si la substance administrée ne peut l'être chez le sujet sain

Où ?

- Uniquement en milieu hospitalier

Comment ?

- la première dose choisie est souvent le 1/10^è de la dose active chez l'animal puis les doses ultérieures sont multipliées par 1,5 ++++
- Au cours de cette phase , on étudie :
 - Les effets secondaires ? (exclusivement les cas en cancérologie) de la substance étudiée
 - Leur durée
 - La pharmacocinétique à partir de prélèvements sanguins

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



c)- Caractéristiques essentielles de la phase 1 :

- Essais **ouverts** : *l'expérimentateur et le volontaire connaissent la substance !*
- Essais **non contrôlés** : *c'est-à-dire que l'on ne travaille pas par rapport à des groupes témoins non traités*
- Essais réalisés sur des volontaires **sains ++**

d)- Critères d'évaluation de la phase 1 : *spécificité en hémato-cancérologie*

- MTD (Maximal Tolérable Dose) = dose tolérable pour un rapport R/B

C'est la dose pour laquelle une proportion pO de patients ont atteint la DLT

On prend pO entre 10% et 40% **DONC** non définie pour un individu mais une population

- DLT (Dose Limiting Toxicity) = dose non acceptable

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



b)- méthodes statistiques de la phase 1 :



Phase 1 : Ce qu'il faut retenir

- ✓ Font suite aux *In Vitro* et *chez l'animal*
- ✓ Le plus souvent réalisé dans les Unités de Pharmacologie Clinique (CIC) = Etude pharmacologique

- ✓ Études sans bénéfices thérapeutiques
- ✓ Volontaires **sains**
- ✓ Essais **ouverts**
- ✓ Essais **non contrôlés**
- ✓ Malades **rémunérés**

- ✓ Visant à déterminer la dose à recommander pour les essais de phase II :
 - ✓ la **tolérance** du médicament (dose maximale tolérée sans toxicité excessive) par le principe de la *faible dose à progression lente et géométrique*
 - ✓ La **notion relative à la toxicité** (rapport bénéfice/risque)

Les différentes phases dans le développement clinique d'un médicament :



Phase 1 : Erreurs Fréquentes

- ✓ « Les essais de phase I ne sont pas thérapeutiques » :
 - ✦ *+++intérêt thérapeutique en terme de réponse (mais aussi symptômes et qualité de vie)*

- ✓ « les malades participants à des essais de phase 1 doivent s'attendre à une toxicité sévère » :
 - ✦ *Définition de la toxicité (dose-limitante)*
 - ✦ *Décès toxiques rares (<5%)*

- ✓ Les essais de phase 1 chez des malades à cancer avancé sont éthiquement discutables »
 - ✦ *Consentement éclairé écrit*
 - ✦ *Alternative aux traitements palliatifs*