



Unité d'Enseignement II 9

Les phases du développement d'un médicament dans l'industrie pharmaceutique

- Développement en Phases
- Méthodes et Outils
- Modélisation et Approches de Population

Le développement du médicament



● Définition:

La récente découverte
d'une nouvelle substance
comme médicament potentiel

Recherche

Processus

Marketing

L'approbation par les autorités
d'enregistrement pour sa
commercialisation et production

Processus hautement complexe



- Plusieurs départements (aspect quantitatif - statique):

- Recherche:

- ★ scientifique,

- ★ médicale.

- Finance et affaires réglementaires.

- Marketing:

- ★ commercialisation,

- ★ relations publiques.

- Organisation dense et interactive (aspect qualitatif - dynamique):

- Équipes pluridisciplinaires en collaboration permanente sur le même projet.

Les pratiques d'autrefois



- Système de développement / firme pharmaceutique

- Le développement était fonction de:

- ★ sa taille,

- ★ sa place dans le marché,

- ★ ses succès précédents et

- ★ du nombre des composés en cours de développement.

- Caractéristiques:

- Activités planifiées au sein de **quelques** départements et

- Projets traversant **très rarement** les frontières départementales.

- Absence d'une approche intégrée et d'une décision centrale.

Pratiques néfastes au développement



- Métabolisme:

- Plusieurs espèces animales,

- Plusieurs formes marquées.

- Bio-analyse:

- Pas de protocole de prélèvement,

- Echantillons sans étiquetage.

- Pharmacologie clinique:

- Nbr limité de sujets,

- Essais non contrôlés.

- Pharmacocinétique:

- Jeu de modélisation.

- Toxicité:

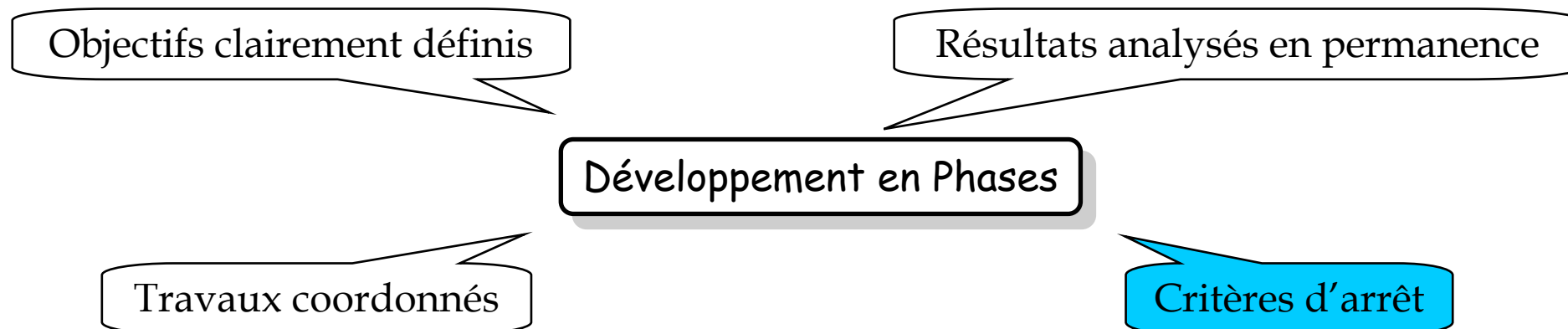
- Formulation non appropriée,

- Etudes incohérentes.

Standardisation



- Introduction des:
 - Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL),
 - Bonnes Pratiques Cliniques (BPC),
 - LIMS.
- Conditions opératoires imposées par les autorités d'enregistrement:



- Attitude différente de développement, accompagnée d'une:
 - Escalade des coûts.
 - Allongement important du temps de développement.

Raisons d'arrêt du développement



- Instabilité du produit:
 - ★ Formulation
 - ★ Echantillons pour analyse.
- Faible biodisponibilité:
 - ★ Variabilité de la réponse au traitement?
- Premier passage:
 - ★ Métabolites toxiques et/ou biologiquement actifs?
- Pharmacocinétique non appropriée:
 - ★ Ex : Demi-vie incompatible avec la classe thérapeutique.
- Toxicité:
 - ★ Spécifique à un organe ou à mécanisme inconnu.
- Ex: '80 UK \Rightarrow Parmi 317 études chez l'homme, 198 **retirées!**
- Question: « Ceci ne pourrait-il pas être prévisible? »

Pratique actuelle



● Questions « phares »:

- Le médicament est-il efficace ?
- Peut-il être utilisé avec sécurité?

● Caractéristiques:

- Pour 10000 composés synthétisés \Rightarrow 1 ou 2 sur le marché,
- 10 ans de développement, coût avoisinant 200 M\$.

● Diminuer le coût et raccourcir le temps de développement:

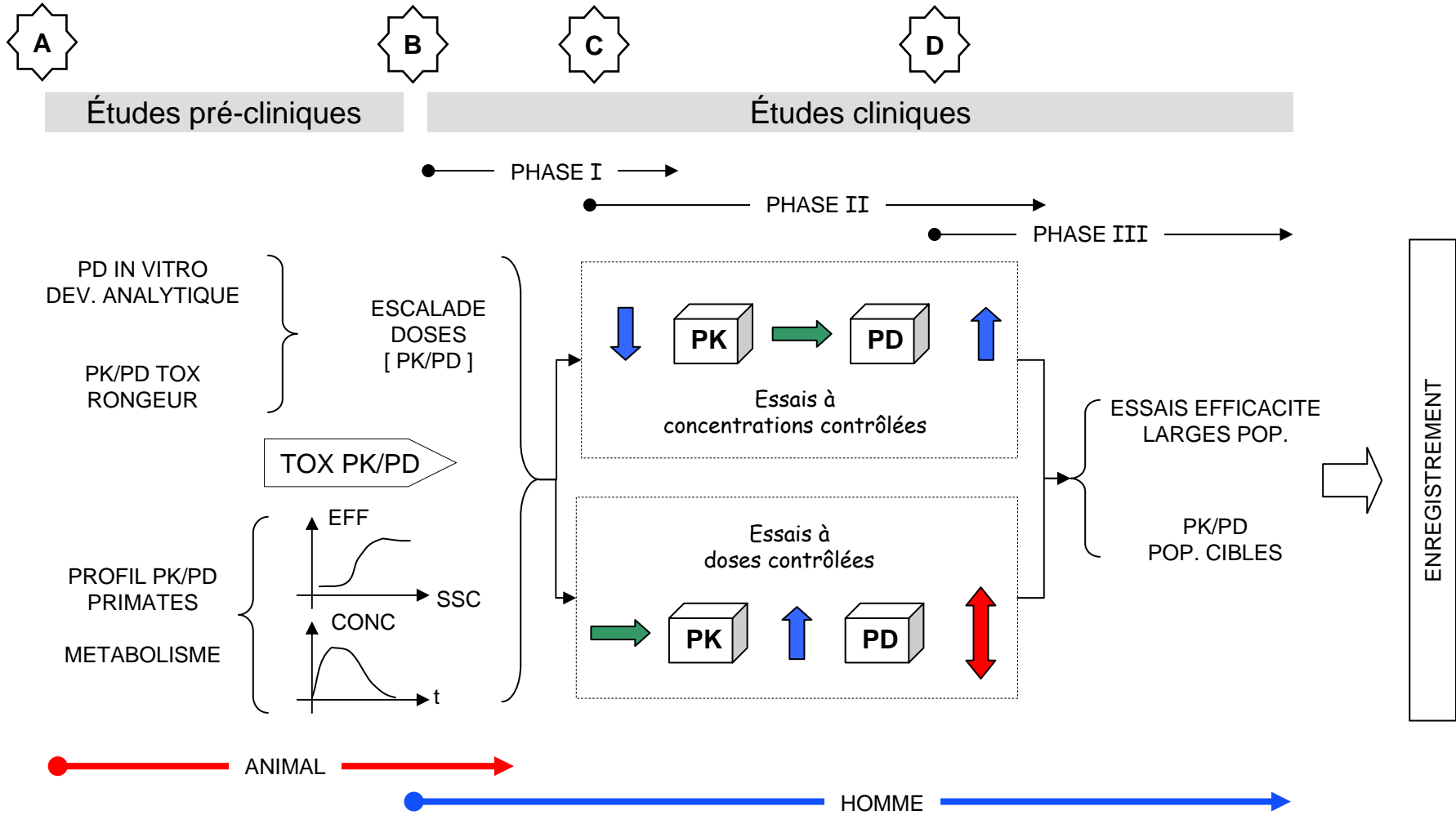
- Quand les conditions de sécurité le permettent, entreprendre les études chez l'homme le plus tôt possible: études semi-séquentielles.

● Enregistrement flexible des dossiers:

- Travailler en concertation avec les autorités d'enregistrement, évaluation continue: déposer le dossier dès qu'une étude est réalisée.



Les Phases du développement



Les études précliniques



- Etudes de préformulation: Tests de stabilité, études de solubilité.
- Toxicologie, pharmacologie (rongeur, non-rongeur):
 - Relations entre doses-réponses (LD50, ED50), Différences inter-espèces,
 - Monitoring des concentrations pour quantifier l'exposition systémique (long terme).
- Métabolisme (molécules marquées):
 - Biodisponibilité, Ampleur du métabolisme,
 - Voie et étendue de l'excrétion, Importances de la voie biliaire,
 - Stabilité in vivo, Différence entre sexes.
- Distribution tissulaire et autoradiographie.
- Liaison aux protéines.



Les études de Phase I



- **But:**
 - ① Déterminer les conditions de sécurité et de tolérance,
 - ② Caractériser entièrement la PK.
- **Première dose chez le volontaire sain:**
 - Fraction de la LD50 (test de toxicité animale):
 - ★ dose unique ← DR / 7 j
 - ★ DR ← DR / 28 j
 - ★ voie IV (idéal) ou
 - ★ oral (souvent)
 - Escalade des doses → apparition d'un effet indésirable.
- **Résultats:**
 - Empreinte PK du médicament: ADME, liaison protéique, variabilités associées.
 - Liaison entre concentrations et toxicités aiguës.

Autres études de Phase I



- Doses répétées.
- Etudes de:
 - Stationnarité \Rightarrow variabilité intra-individuelle,
 - Linéarité \Rightarrow proportionnalité / doses.
- Etudes dépendant de la classe thérapeutique:
 - Biodisponibilité absolue et relative,
 - Interactions médicamenteuses,
 - Influence de la nourriture,
 - Populations spéciales.
- Arrêt du développement si:
 - Mauvaise absorption, PK non appropriée,
 - Effet thérapeutique minime.



Les études de Phase II



- Question: Le médicament produit-il l'effet thérapeutique d'une manière prédictible?
- Caractéristiques:
 - Faible nombre de patients,
 - Protocoles d'étude issus Phase I (volontaire sain).
- Études Phase IIa: Confirmation sécurité et tolérance (patient).
- Études Phase IIb: Investigations sur l'efficacité.
 - Planification des essais (DCCT ou CCCT),
 - Adaptation de posologie:
 - ★ populations cibles (pédiatrie, gériatrie, insuffisances),
 - ★ situations courantes (dialyse, grossesse)
- Poursuivre les études si:
 - Effet clinique mesurable contre placebo.



Avantages et caractéristiques



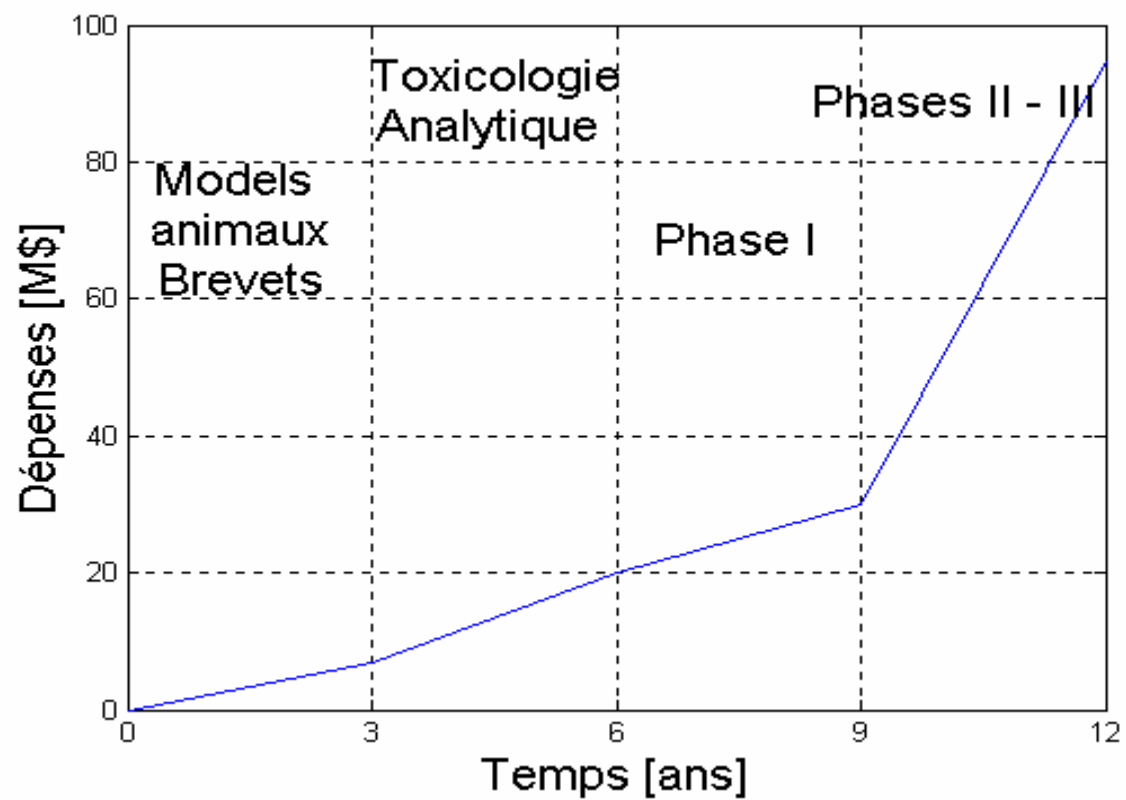
● Développement en Phases:

- Éviter un développement hasardeux et prendre des décisions réalistes.
- Choisir la meilleure molécule:
 - ★ Si une molécule est arrêtée, une autre, venant derrière, prendra sa place!
 - ★ Information et savoir-faire disponibles, développement rapide et moins coûteux.
- Besoin de développer en parallèle plusieurs molécules:
 - ★ Dans le contexte, faire le meilleur choix,
 - ★ Ne pas perdre toutes les ressources mises en œuvre quand la seule molécule est arrêtée vers les phases tardives.

● Prouver:

- La supériorité du nouveau médicament / options thérapeutiques existantes.

Les dépenses cumulées - Teicoplanin



Développement du médicament



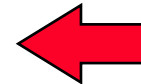
- Deux sous-processus qui évoluent simultanément.

- Développement informationnel:

- Phases génératrices de toute information nécessaire pour:

- ★ déterminer l'utilisation appropriée du médicament,
- ★ clairement le différencier des thérapeutiques existantes.

Indépendant de la spécificité du médicament



- Développement matériel:

- Production de tous les ingrédients nécessaires (substrat matériel) pour le développement informationnel.

Développement informationnel - 1



● Aspect systémique:

- Transfert de l'information entre groupes et départements. Un développement efficace et rentable nécessite:
 - ✓ Parfaite organisation et coordination entre groupes participant au projet.
 - ✓ Traçabilité des mouvements et lisibilité des opérations (LIMS).



● Aspect comparatif:

- Montrer la supériorité de la molécule en bénéfices cliniques / options existantes:
 - ★ Significativité de la différence (probabilité).
 - ★ Pertinence des soins auxquels est destiné la molécule.
 - ★ Valeur net au client « bénéfice / prestation ».
- Définir explicitement les éléments de comparaison (médicaux, marketing, réglementaires) pour prises de correctes décisions.

Développement informationnel - 2



● Aspect extrapolatif:

Générer des données  nouveau $\left\{ \begin{array}{l} \text{modèle} \\ \text{hypothèse} \\ \text{processus} \end{array} \right\}$  tester par l'expérience suivante.

Extrapolations entre:

★ espèces,

★ niveau organisationnels,

★ traitement unique ou chronique,

★ faibles et hautes doses,

★ individus (volontaire sain, patient),

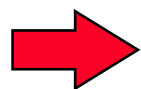
★ formulations.

● Le développement de médicament a une incertitude inhérente.

✓ Augmenter la fiabilité avec laquelle l'information se propage d'une étape à l'autre.

✓ Supprimer les expériences à faible pouvoir extrapolatif.

✓ Promouvoir des méthodes à grand pouvoir prédictif.



Approches de population

Contribution des approches de population



- Études précliniques:
 - ★ Extrapolation: animal → 1e dose chez l'homme,
 - ★ Escalade des doses.
- Phase I:
 - ★ Extrapolation PK: volontaire sain → patient,
 - ★ Planification: variable de contrôle (DCCT / CCCT).
- Phases II et III:
 - ★ Individualisation des posologies,
 - ★ Simulations des essais intégrant les imperfections en pratique: compliance, perdus de vue, etc.
- Commercialisation:
 - ★ Etiquetage utile (individualisation), conseils PK/PD.

Intérêt des approches de population



- L'intégration précoce des études de population peut:
 - Optimiser séquentiellement la planification des phases dans ce processus de développement,
 - Augmenter la fiabilité de l'information sur le médicament,
 - Diminuer le nombre d'études cliniques, et ainsi :

Permettre un développement plus rapide et moins coûteux

Aspects techniques importants



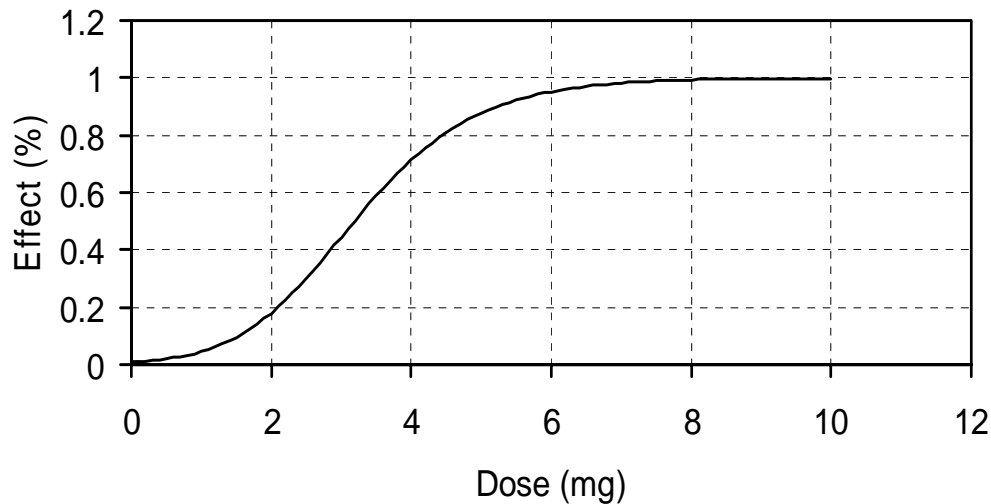
- Relation « dose - réponse » et variabilité.
- Pharmacocinétique (PK) - Pharmacodynamie (PD).
- DCCT vs. CCCT.
- Standardisation des observations.
- Extrapolations en présence de variabilités:
intra – et inter – individuelles (approches de population).

La relation « dose - réponse »

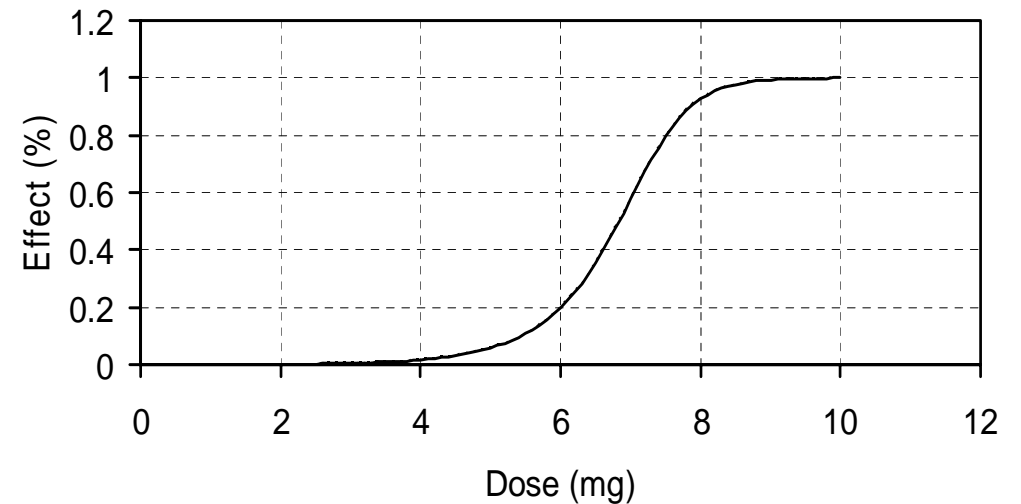


- Etudier les relations :

dose - efficacité



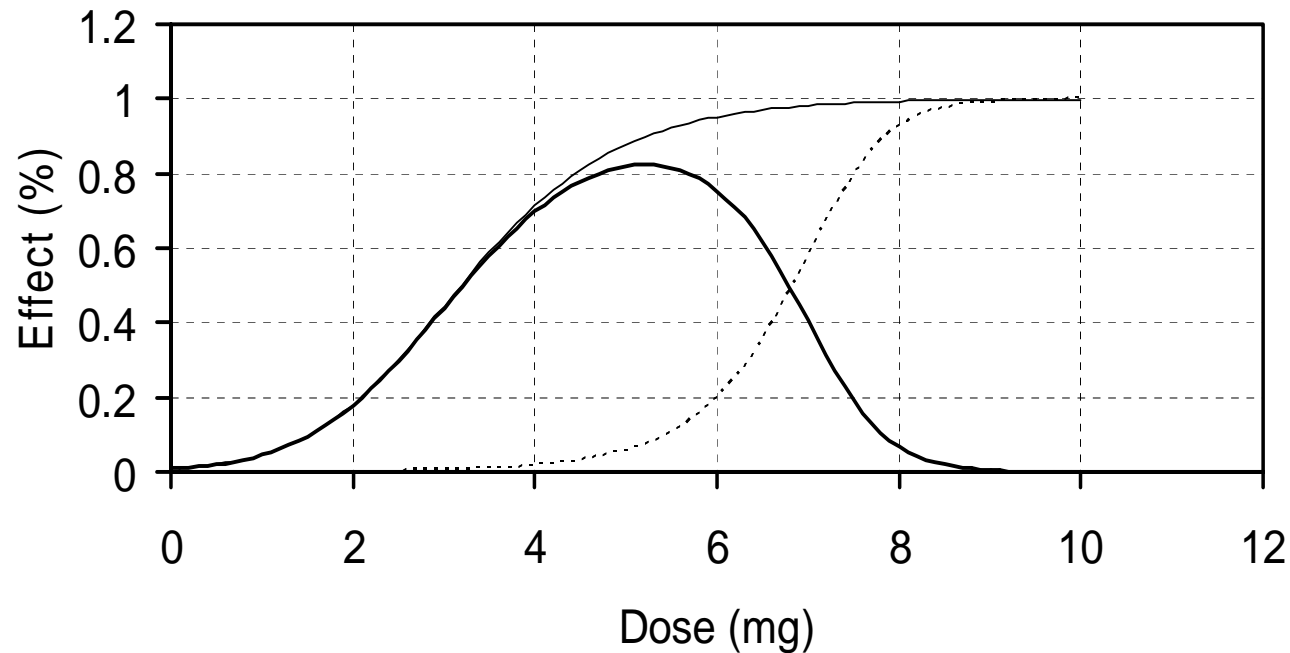
dose - toxicité



Le rapport [bénéfique / risque]



- Etablir les relations « dose - bénéfique » et « dose - risque » :

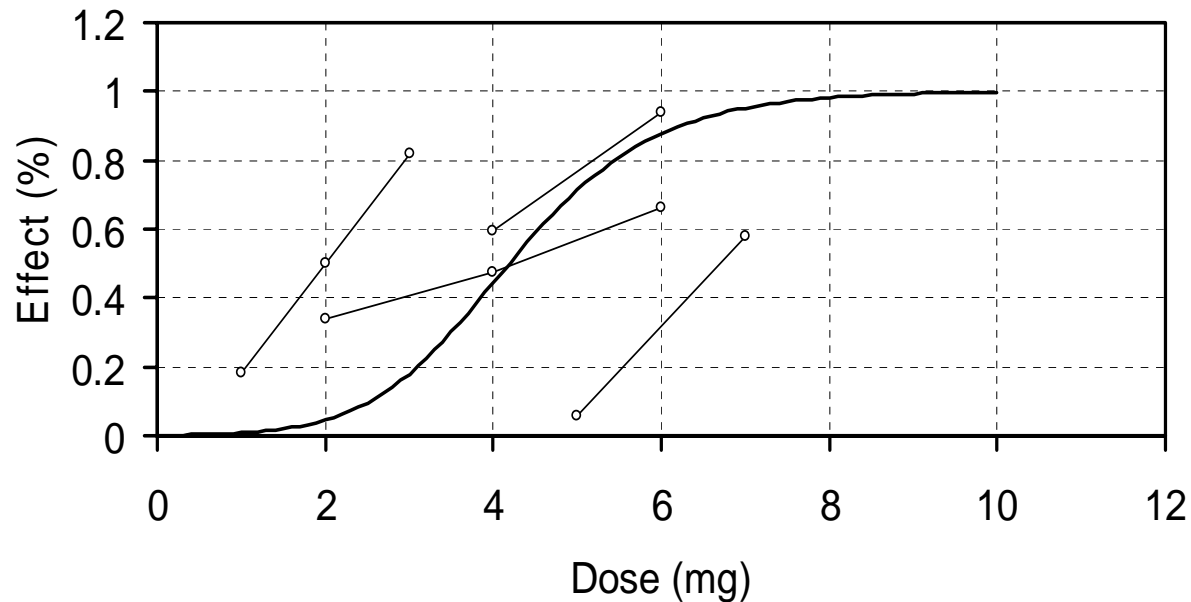


- Optimiser le protocole d'administration du médicament :
 - Choisir le contrôle (dose) maximisant le rapport [bénéfique / risque].



Variabilité inter - individuelle

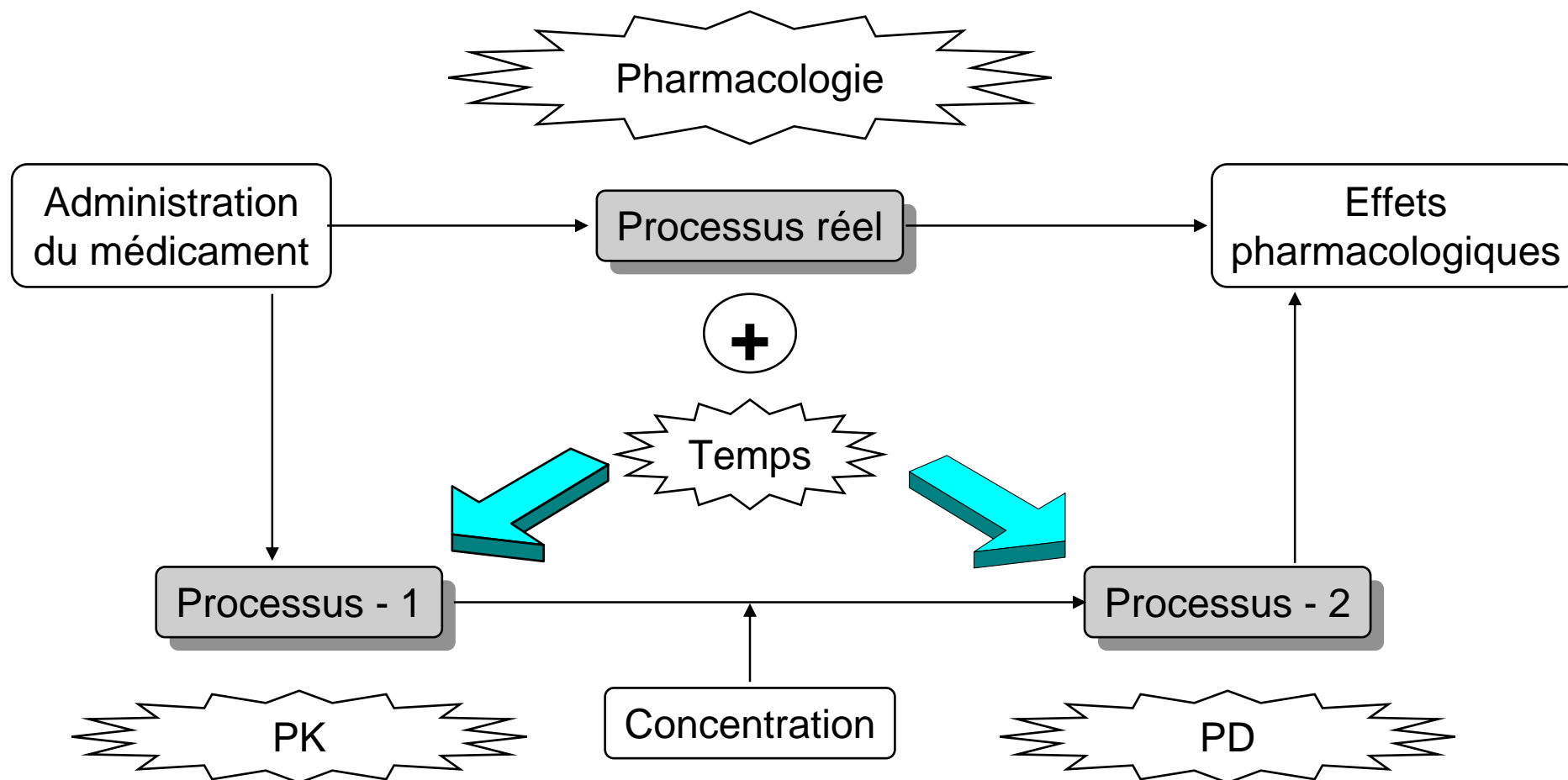
- La relation « dose - réponse » lisse hautement les données



- Variabilité inter - individuelle importante :

★ La qualité de la prédiction (à partir de la relation « dose - réponse » obtenue sur un groupe de sujets) diminue quand la variabilité augmente.

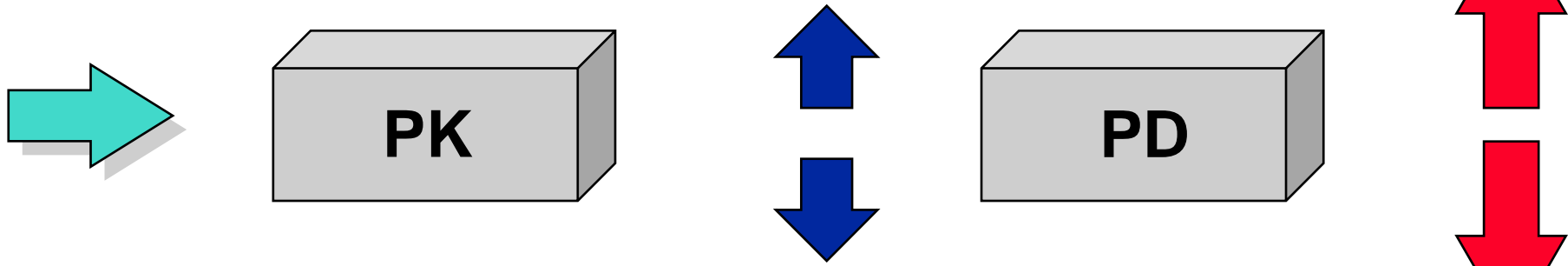
Pharmacocinétique - Pharmacodynamie



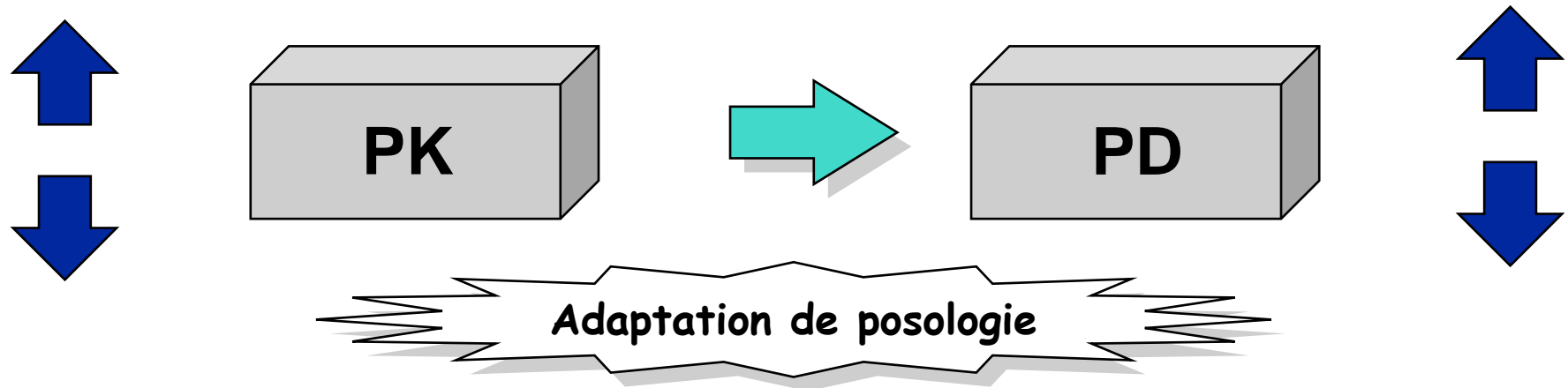
DCCT et CCCT



- Expression de la variabilité en PK : DCCT



- Expression de la variabilité en PD : CCCT



Standardisation des observations

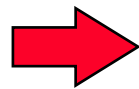


- **Exemple:** Administrer la même dose chez 2 sujets et comparer les cinétiques.

Protocole de prélev. (h)		1	2	6	12
Temps réels prélev. (h) / Sujet n° 1		0.975	2.06	6.12	-
Conc.	#	y_{11}	y_{12}	y_{13}	-
Temps réels prélev. (h) / Sujet n° 2		1.03	2.0	5.9	12.06
Conc.	#	y_{21}	y_{22}	y_{23}	y_{24}

- Hétérogénéité du protocole, comparaison impossible.
- ✓ Faire la comparaison en dehors du « monde » des concentrations.

- **Transformation:**



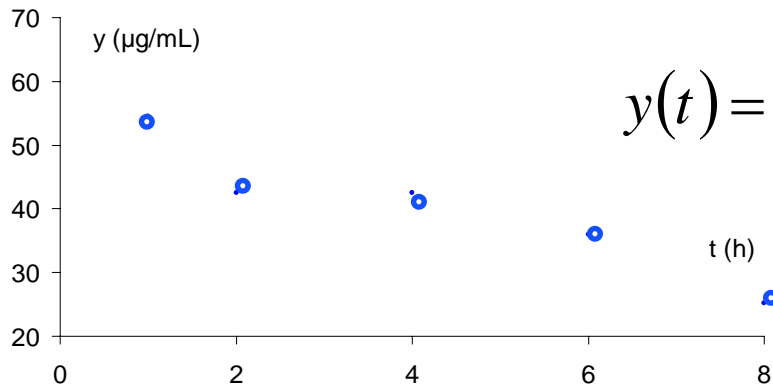
Utiliser un modèle mathématique qui lissera les observations et calculera les paramètres PK

- Comparer les paramètres PK.

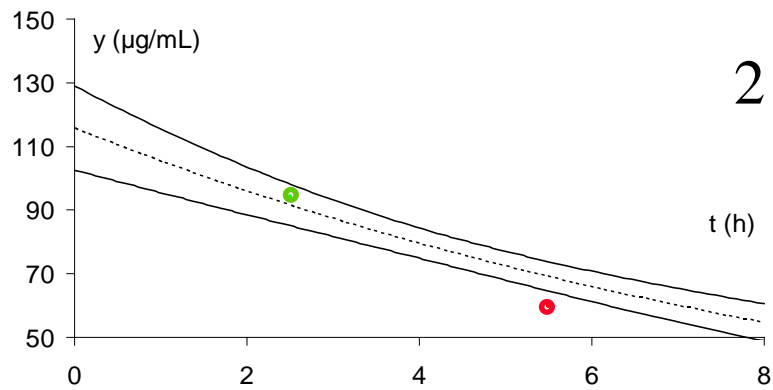
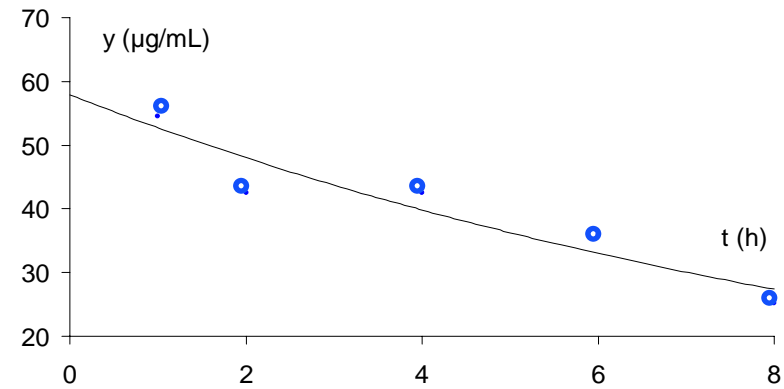
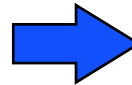
Variabilité intra - individuelle



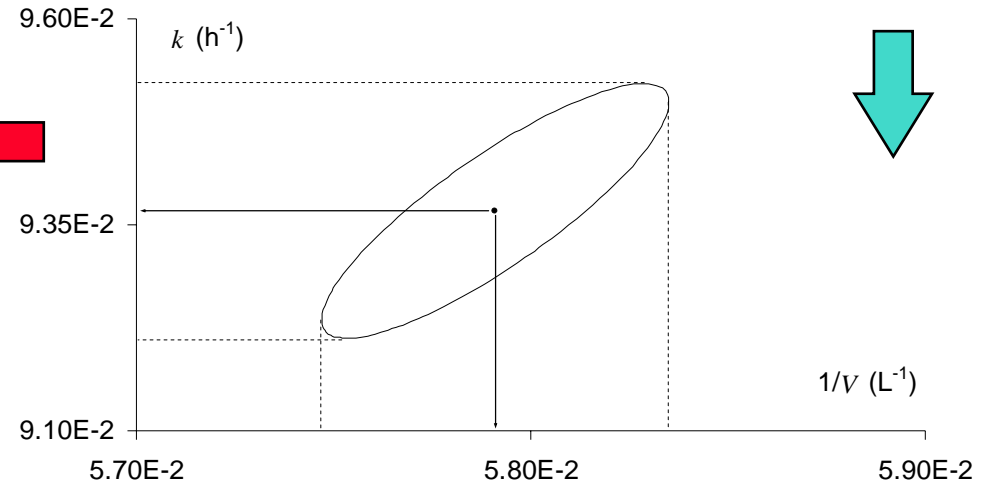
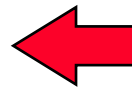
● Régions et couloirs de confiance



$$y(t) = D \cdot \bar{V} \cdot e^{-k \cdot t}$$



$$2 \cdot D$$



Outils et techniques en développement



- **Approches de population:**

- Prise en compte de l'ensemble des individus comme une entité indissociable,
- Intégration de plusieurs sources de variabilité,
- Utilisation des modèles mathématiques et statistiques.

- **Modèles mathématiques PK/PD:**

- Homogénéisation des observations,
- Intégration de plusieurs variables,
- Inférence pour extrapolation,
- Support pour déterminer les doses et le protocole d'administration.

Exemple 1 - Gentamycine

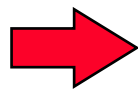


● Données:

- ★ n = 113 nouveau-nés, ★ PC: [0.76 , 4.26 kg], ★ AG: [26 , 41 sem],
- ★ perfusion de 2 à 3 mg, ★ toutes les 12 h, ★ pendant 1 à 3 j,
- ★ m = 1 à 2 prélèvements / enfant.

● Résultats PK:

	\bar{x}	s	%
CL (L/h)	0.116	0.063	55
V _D (L)	1.1	0.51	46

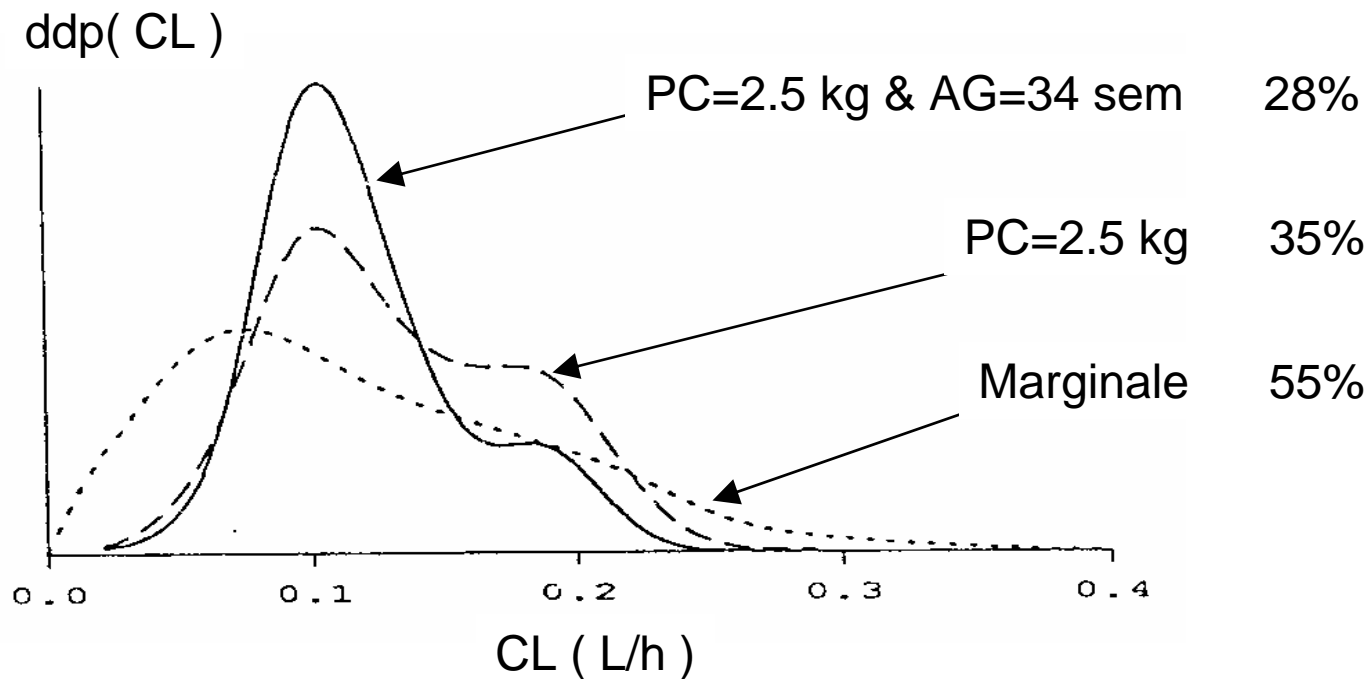


Adapter la posologie !

Distribution conditionnelle (CL)



- Information sur CL conditionnée par les covariables PC & AG



Exemple 2 - Théophylline



● Etude post-marketing (Japon), libération prolongée

□ Sans expérimentations supplémentaires: toutes les études chez l 'homme !

- ✓ 1 Phase I: ★ 131 volontaires sains ★ cinétiques « riches »
- ✓ 2 Phase II: } ★ 306 asthmatiques chroniques ★ cinétiques « pauvres »
- ✓ 4 Phase III: }

● Age: [9 , (43) , 82],

● 20 enfants,

● 12 volontaires sains à jeun,

● 15 patients dysfonctionnement hépatique,

● 75 personnes âgées > 65 ans,

● 65 fumeurs.

□ Analyse PK:

★ modèle 1 cpt.

★ processus d'ordre 1.

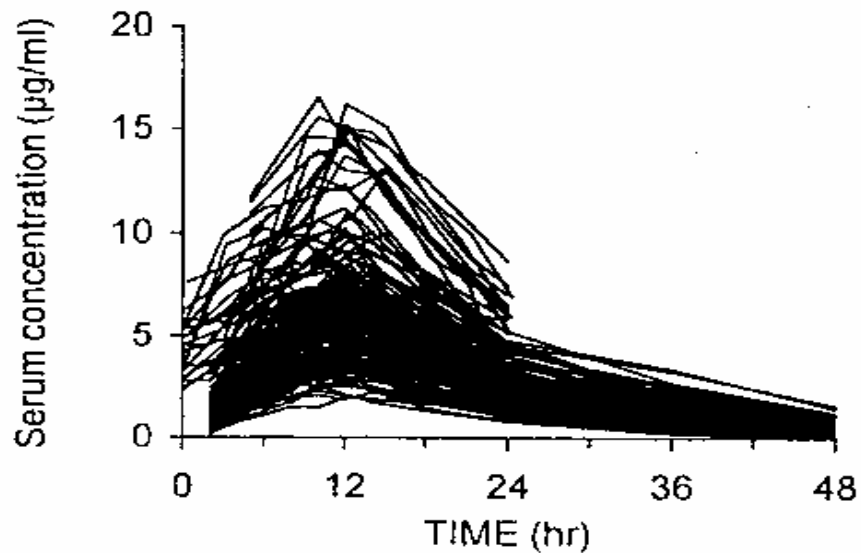
	\bar{x}	%
K_a (h ⁻¹)	0.077	19
CL/F (L/h/kg)	0.054	31
V_D/F (L/kg)	0.320	29

Données PK

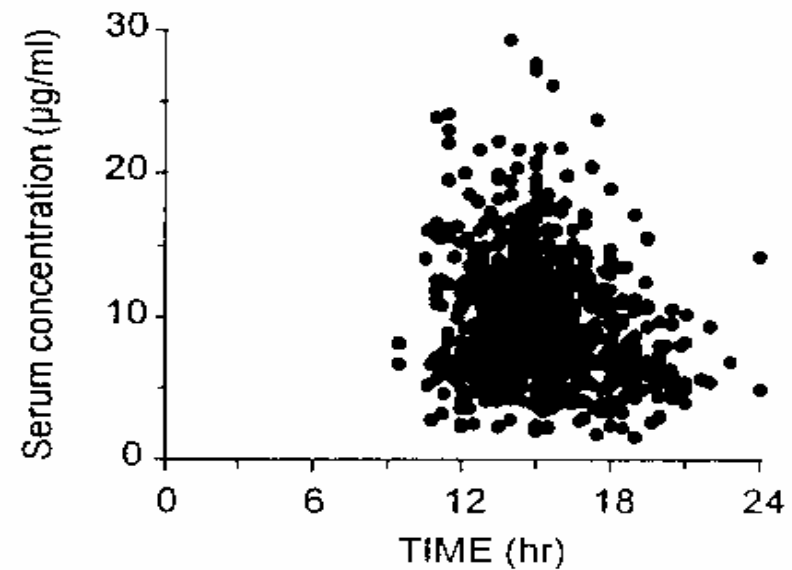


- 1 administration le soir pour avoir le MAX le lendemain matin (10 h après)

Formal PK Study



PK Screen



Recommandations - étiquetage



- Adaptation de posologie en fonction des covariables:

[poids corporel - sévérité de l'asthme - utilisation de tabac - fonction hépatique - âge]

ASTHMA	Mild, Moderate			
SMOKING	Yes	No	Yes	No
AGE	Age<65		Age≥65	
LIVER Func	Normal			
BW 40kg	400mg			
45kg	400 - 600 mg			
50kg				
55kg	600 - 800mg			
60kg				
65kg	600 - 800mg			
70kg				
75kg	600 - 800mg			
80kg				

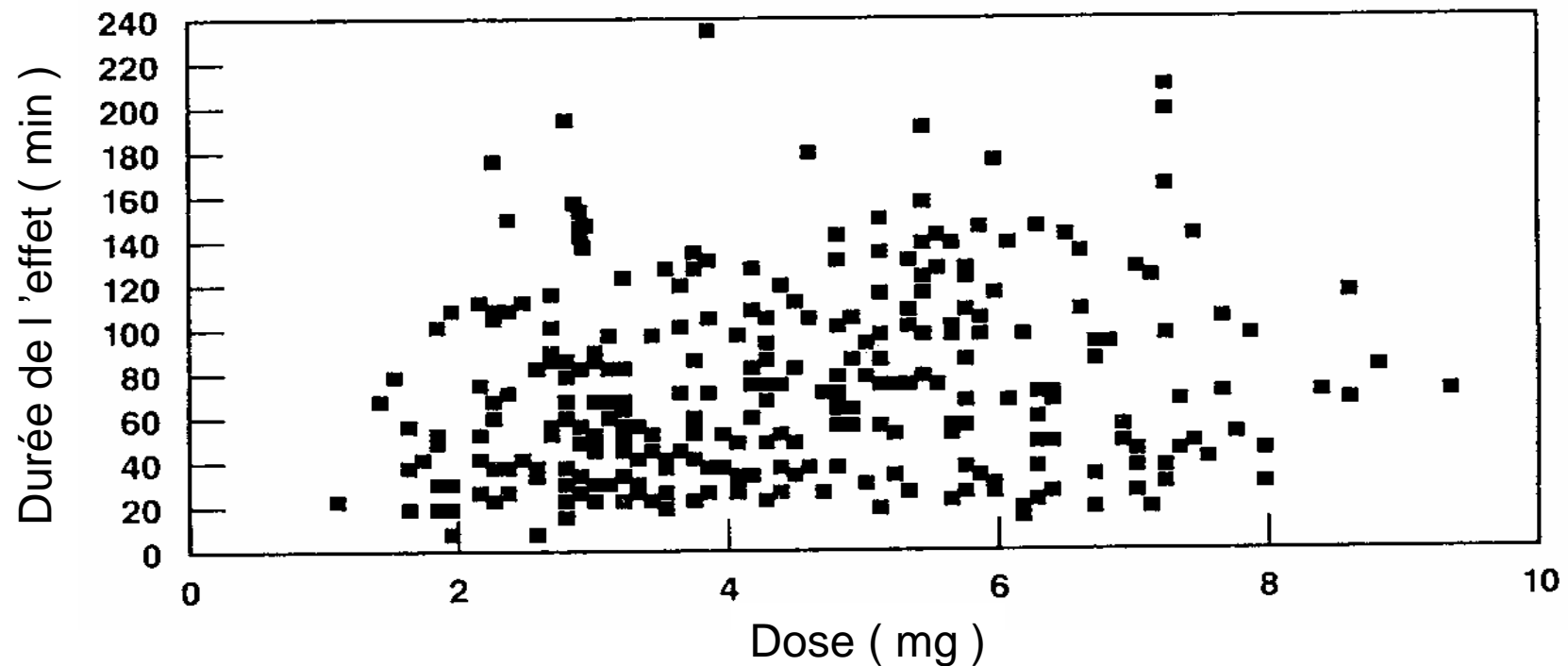
ASTHMA	Severe			
SMOKING	Yes	No	Yes	No
AGE	Age<65		Age≥65	
LIVER Func	Normal			
BW 40kg	400mg			
45kg	400mg			
50kg				
55kg	400 - 600mg			
60kg				
65kg	600 - 800mg			
70kg				
75kg	600 - 800mg			
80kg				

Exemple 3 - Pipecuronium



- Agent bloquant neuromusculaire

- Dossier d'enregistrement (US): données « dose - réponse », n = 292 patients.

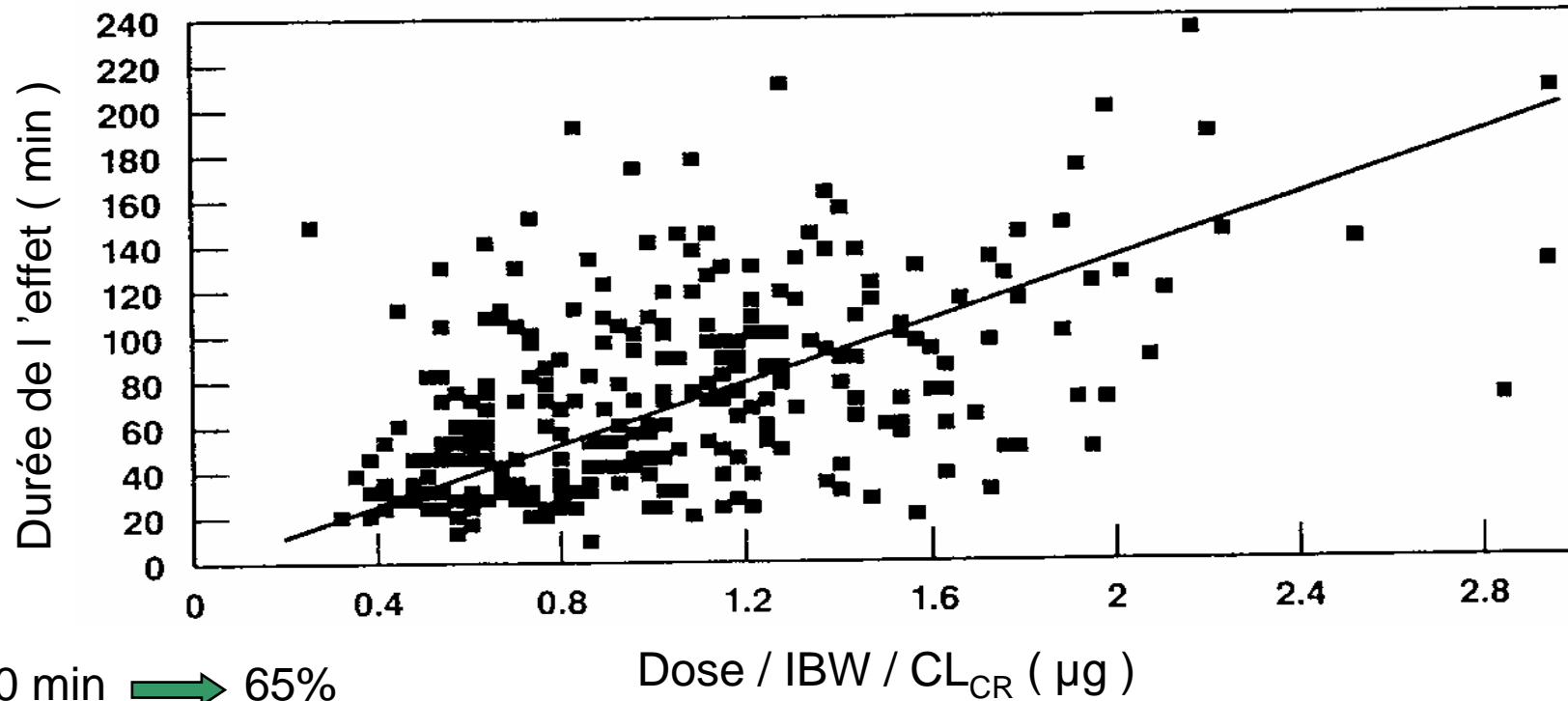


- $\bar{x} \pm 30$ min → 47%

Adaptation de posologie



□ FDA →
$$\left. \begin{array}{l} CL \propto CL_{CR} \\ db \propto SSC = Dose/CL \end{array} \right\} \rightarrow db \propto Dose/CL_{CR}$$



Recommandations - étiquetage



**Table III: Calculated Dose in $\mu\text{g}/\text{kg}$
Ideal Body Weight*
Adjusted for Renal Function (Estimated Creatinine Clearance**)**

Creatinine Clearance in mL/min \geq				
<40	60	80	100	>100
(50)	55	70	85	[100]
- - - $\mu\text{g}/\text{kg}$ ideal body wt. - - -				

() Minimum calculated dose for adequate intubation - in these patients prolonged clinical blockade should be anticipated.

[] Maximum calculated dose for intubation - in these patients use of maintenance doses should be anticipated.

* IBW men in kg = $[106 + (6\#/\text{inch in ht} > 5 \text{ feet})] / 2.2$

IBW women in kg = $[100 + (6\#/\text{inch in ht} > 5 \text{ feet})] / 2.2$

NOTE: Use actual body weight in the calculation if it is less than ideal body weight.

** Est CRCl = $\frac{(140 - \text{age in years}) \times \text{IBW (kg)}^* \times 0.85 \text{ for females only}}{72 \times \text{serum creatinine in mg/100 mL}}$