

# **Fabrication d'un médicament. Étape 6 : phase I – Preuve de concept du mécanisme d'action**

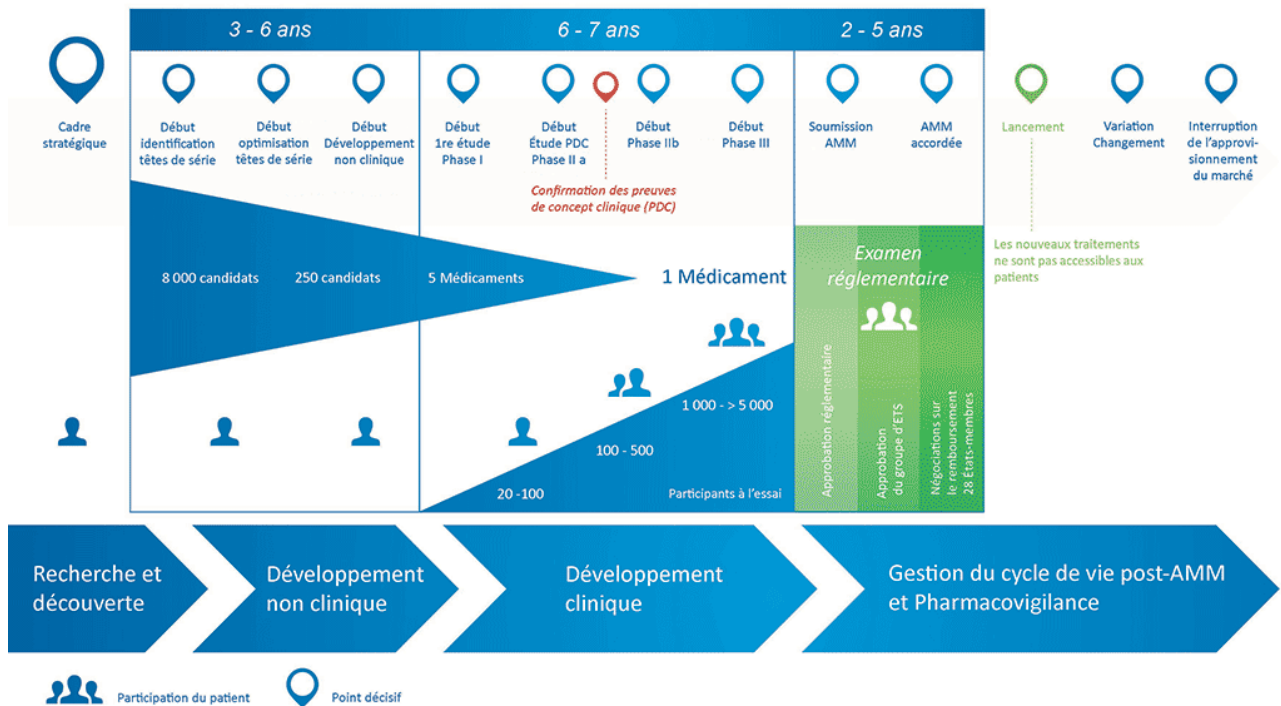
## **Introduction**

Il faut consacrer plus de 12 années et plus d'un milliard d'euros en moyenne aux activités de recherche et de développement avant qu'un nouveau médicament ne soit disponible pour les patients.

Le développement de médicaments est une aventure très risquée. La majorité des substances (près de 98 %) développées ne sont pas mises sur le marché comme nouveaux médicaments. La principale raison, c'est que la comparaison des bénéfices et des risques (effets indésirables) identifiés durant la phase de développement avec ceux de médicaments déjà disponibles pour les patients n'est pas favorable au nouveau médicament potentiel.

Le développement d'un nouveau médicament peut être divisé en 10 étapes différentes. L'article qui suit couvre l'étape 6 : preuve de concept du mécanisme d'action – Études cliniques de phase 1.

## Aperçu des points décisifs et des étapes de développement en R&D sur les médicaments



Il faut compter plus de 10 ans de planification et de recherche minutieuses pour qu'un médicament passe de l'état de molécule à celui de traitement commercialisable.

## Étape 6 : preuve de concept du mécanisme d'action – Études cliniques de phase 1

La décision de débuter la première étude clinique est une décision majeure. Au fur et à mesure que le composé candidat progresse dans le processus de développement, le nombre, le coût et la complexité des activités du processus augmentent.

Avant de débuter une étude clinique, une Demande d'autorisation d'essai clinique doit être déposée. La demande d'autorisation d'essai clinique doit inclure les documents importants suivants :

- Un Dossier du médicament expérimental (DME), incluant les données d'ADME et les études destinées à observer les effets (sur la cible), les informations toxicologiques de sécurité et les informations sur le mode de fabrication du médicament.
- Le protocole de l'étude, décrivant de manière détaillée la conduite de l'étude et l'évaluation des résultats.
- La Brochure de l'investigateur (BI), qui résume les informations permettant aux médecins qui conduisent l'étude (les investigateurs) de comprendre comment le médicament à l'étude agit dans l'organisme (la pharmacologie). Elle permet aux investigateurs d'expliquer l'étude au sujet volontaire ou au patient et d'obtenir son consentement éclairé (voir ci-dessous).

La demande d'AEC doit être soumise à l'Autorité nationale compétente (ANC) pour approbation. Pendant ce processus, le comité d'éthique doit également être sollicité pour son avis sur la recherche.

La sécurité étant la priorité absolue, le comité d'évaluation interne de l'entreprise, le comité d'éthique externe et l'autorité réglementaire externe doivent avoir donné leur accord avant que l'étude chez l'homme ne puisse débuter.

## **Études sur des volontaires (également appelées études exploratoires, de preuve de concept du mécanisme d'action ou études de phase I)**

Cette étude permet aux médecins et aux scientifiques de vérifier si le médicament est sans danger pour l'homme. Elle évalue également si le médicament se comporte de la même façon chez les humains que chez les animaux. Ces études fournissent

des informations sur la façon dont le médicament agit, c'est ce que l'on appelle le « mécanisme d'action ». Ces études visent également à découvrir les éventuels effets secondaires du médicament.

De 20 à 100 volontaires sont inclus dans les études cliniques de phase I. Ces études sont généralement conduites dans des unités de phase I spéciales où les volontaires sont recrutés. Les médecins qui mènent ces études sont appelés investigateurs et ils sont qualifiés pour mener des essais cliniques destinés à en évaluer les résultats.

La première étude clinique est généralement conduite sur des volontaires sains de sexe masculin. L'étude clinique doit être détaillée dans le protocole d'étude, qui doit inclure :

- des informations sur la maladie (le besoin non satisfait) ;
- des informations non cliniques ;
- les détails de l'étude clinique (ce qui sera fait exactement et quand) **et**
- comment les informations seront utilisées et analysées.

Toutes les informations provenant de l'étude sont recueillies dans un document appelé cahier d'observation (CRF).

Ici aussi, de nombreuses directives et réglementations appelées Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) permettent de garantir la sécurité des participants.

Le protocole d'étude comporte également une section d'analyse statistique, décrivant les tests statistiques utilisés pour analyser les résultats. Ces orientations doivent être choisies avant le début de l'étude, afin que le mode de recueil des informations durant l'étude et leur mode d'utilisation une fois l'étude achevée soient connus.

Deux éléments sont très importants :

- le consentement éclairé (qui garantit que les participants ont compris en quoi consiste l'étude et ont accepté d'y participer) **et**
- l'examen et l'avis du comité d'éthique.

Le comité d'éthique est un groupe indépendant habituellement constitué de médecins, de scientifiques, d'infirmiers et de non-experts (membres non professionnels de santé). Ils examinent le protocole d'étude (notamment le formulaire de consentement éclairé) et s'assurent qu'il est conforme aux principes éthique du comité avant que l'étude ne soit conduite. La sécurité est la priorité absolue ; pour garantir celle des participants à une étude clinique, l'approbation interne de l'entreprise, l'avis favorable d'un comité d'éthique externe et l'approbation de l'autorité nationale compétente sont requis. Les règles qui régissent les études de phase I sont devenues plus strictes après la survenue d'un cas rare en 2006, dans lequel des volontaires ont souffert d'effets indésirables graves après avoir utilisé un médicament immunomodulateur destiné à traiter la leucémie lymphoïde chronique et la polyarthrite rhumatoïde.

La sécurité étant une priorité, la première étude clinique débute avec une très faible dose du médicament :

- Chaque volontaire ne reçoit qu'une seule dose du médicament.
- Lorsqu'il s'avère que la première dose du médicament n'a pas occasionné de problèmes de sécurité, l'étude continue à une dose légèrement plus élevée.
- La dose sera ensuite augmentée progressivement (« dose croissante »), jusqu'à ce que la dose maximum autorisée pour l'étude ait été atteinte.

Ces étapes sont décrites dans le protocole d'étude.

Les résultats de l'étude peuvent ensuite être analysés et toutes les mesures de sécurité peuvent être évaluées. Les

analyses incluent :

- des données pharmacocinétiques : comment l'organisme agit sur le médicament. Les concentrations sanguines du médicament peuvent être mesurées, afin de déterminer son Absorption, sa Distribution, son Métabolisme et son Élimination (ADME).
- des données pharmacodynamiques : comment le médicament agit sur l'organisme (son effet). Par exemple, l'étude peut mesurer l'effet d'un médicament sur certaines cellules sanguines.

Ce type d'étude est connu sous le nom d'étude à dose unique croissante. Elle est habituellement suivie d'une étude à doses multiples croissantes qui, comme son nom l'indique, consiste à tester plusieurs doses chez un même sujet.

En plus de ces deux types d'études (dose unique croissante et doses multiples croissantes), d'autres études de phase I sont également nécessaires. Par exemple, pour étudier :

- l'effet de l'alimentation ;
- l'effet d'autres médicaments administrés en même temps que le médicament à l'étude ;
- l'effet d'autres maladies, qui pourraient nécessiter l'administration d'une dose différente du médicament (par exemple chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale).

## Références

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

# Annexes

- Fiche de données : Études de preuve de concept du mécanisme d'action

Size: 100,086 bytes, Format: .docx

Cette fiche de données couvre les études cliniques de phase I, ou études de preuve de concept du mécanisme d'action, premières études qui testent un candidat médicament chez l'homme.

- Présentation: principes de base de la découverte et du développement d'un médicament

Size: 870,349 bytes, Format: .pptx

Présentation : principes de base de la découverte et du développement d'un médicament. Il faut consacrer plus de 12 années et plus d'un milliard d'euros aux activités de recherche et de développement avant qu'un nouveau médicament ne soit disponible pour les patients. Cette présentation décrit en détail le processus complet, de la découverte au lancement d'un nouveau médicament sur le marché et au-delà.

A2-1.02.5-v1.1