

La valeur prédictive des essais non cliniques

Introduction

Tôt dans le processus de découverte et de développement des médicaments, les données recueillies lors des études non cliniques sont capitales pour les prises de décisions concernant l'efficacité et la sécurité, en matière de planification de gestion des risques, d'atténuation des risques, de conditions et de spécifications d'autorisation de mise sur le marché, d'utilisation du médicaments sur le marché et de surveillance de sécurité après mise sur le marché (pharmacovigilance).

Les informations recueillies pendant les études non cliniques jouent un rôle clé dans les décisions relatives :

- aux essais cliniques ;
- à la gestion et à l'atténuation des risques ;
- aux demandes d'autorisation de mise sur le marché ;
- à la prescription d'un médicament à un patient ;
- aux études après commercialisation ou de surveillance ;
- etc.

Le cadre suivant illustre les besoins et les facteurs capitaux pendant le processus de découverte et de développement des médicaments. Les informations non cliniques jouent un rôle clé afin de déterminer ces besoins et facteurs. Nous aborderons ici le rôle important des études non cliniques en tant qu'outil de prévision important pour les études cliniques chez les patients humains.

Les clés de la réussite du développement des médicaments : la « règle des cinq right » ou règle des cinq bon¹

- **Bonne cible**
 - Forte corrélation entre la cible du médicament et la maladie.
 - Biomarqueurs disponibles et prédictifs
- **Bon tissu**
 - Biodisponibilité et exposition des tissus adéquates
 - Définition des biomarqueurs pharmacodynamiques
 - Compréhension claire de la pharmacodynamique et pharmacocinétique précliniques et cliniques
 - Compréhension des interactions avec d'autres médicaments (interactions médicamenteuses)
- **Bonne sécurité**
 - Des marges de sécurité claires
 - Compréhension des risques pharmacologiques secondaires
 - Compréhension des métabolites réactifs, de la génotoxicité et des interactions avec d'autres médicaments
 - Compréhension des effets secondaires dangereux et autres responsabilités
- **Bons patients**
 - Identification de la population de patients répondant le mieux
 - Définition de la relation bénéfices/risques pour la population donnée
- **Bon potentiel commercial**
 - Coûts et bénéfices par rapport à la norme de soins future
 - Accent sur l'accès au marché

Des études animales et de laboratoire jusqu'aux patients

Un composé à l'étude ne peut pas être administré à des patients humains avant d'avoir recueilli assez d'informations

en sa faveur par rapport à son profil de sécurité et à ses effets supposés. Ces informations proviennent des études non cliniques qui fournissent les outils de prévision importants tels que la « preuve de concept », la posologie proposée, la surveillance de sécurité adéquate et les critères d'inclusion ou d'exclusion appropriés.

L'objectif des études non cliniques sur les cellules (*in vitro*) et sur les animaux (*in vivo*) est donc :

- de démontrer l'efficacité du composé à l'étude ;
- de fournir des connaissances sur le profil de sécurité du composé à l'étude, avec par exemple des essais recherchant la dose tolérée maximale ; et
- d'estimer les effets du composé à l'étude qui ne peuvent pas être étudiés chez les humains, par exemple les effets sur le fœtus ou sur les femmes enceintes.

Extrapolation des animaux aux hommes

L'extrapolation des informations recueillies lors d'études laboratoires et d'études sur des animaux, aux applications d'un médicament sur l'homme exige un jugement professionnel. Des règles utiles ont été élaborées à cet effet et figurent dans les directives du Comité des médicaments à usage humain (CHMP)² de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH)³. Ces directives spécifient les types d'études qui doivent avoir lieu avant de pouvoir procéder à des essais cliniques.

Des problèmes au niveau du programme non clinique d'un composé à l'étude peuvent être la cause d'objections soulevées lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur la marché (DAMM) pendant l'examen réglementaire. De tels cas suscitent des questions sur la pertinence des modèles non

cliniques utilisés pour l'indication proposée que le composé en question est supposé traiter chez l'homme. Afin d'éviter ces problèmes, les études non cliniques doivent être soigneusement préparées afin que les attentes générées par les études de laboratoire et animales puissent servir d'outils de prévision satisfaisants.

L'étendue et l'envergure du programme non clinique à mener de manière satisfaisante avant les essais cliniques varient en fonction des facteurs suivants :

- le type et la gravité de la maladie ciblée ;
- la dynamique et la taille de la population que le composé à l'étude est supposé traiter ;
- la phase d'essais cliniques (phase I, II, III et phase IV après commercialisation) ; et
- la posologie et la durée anticipées du traitement chez l'homme.

Ces considérations sont utilisées pour justifier les types de tests ou de modèles animaux utilisés pendant le programme non clinique.

De nombreuses sociétés recherchent des avis scientifiques sur des études non cliniques auprès des autorités réglementaires (par exemple l'Agence européenne des médicaments [EMA] ou les autorités nationales compétentes). Ces avis scientifiques aident la société à s'assurer que les tests et les études adéquats sont bien réalisés, afin de ne se heurter à aucune objection majeure relative à la conception des tests lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Rechercher et suivre les avis de ces agences augmente les chances de résultat positif au stade de la demande d'AMM. Ces avis sont donnés par rapport à la connaissance scientifique du moment et sur la base de la documentation fournie par la société.

Les données non cliniques sont surtout importantes au début du processus de développement d'un composé à l'étude (cf. figure

1).Lorsqu'un médicament peut être prescrit (après l'autorisation de mise sur le marché), la majeure partie des données non cliniques sur la sécurité et l'efficacité sera remplacée par les données des essais cliniques menés sur des patients humains.Cependant, dans certains cas (par exemple pour l'effet d'un composé à l'étude sur le développement d'un cancer ou sur la reproduction), des considérations éthiques empêchent de recueillir des données sur des sujets humains.Dans ces cas, l'usage clinique de nouveaux médicaments sera dirigé pendant plus longtemps par des données non cliniques.Les données recueillies par la suite, par exemple lors de la pharmacovigilance et de la gestion après mise sur le marché, finiront par s'imposer.

La figure 1 illustre l'importance et l'utilisation relatives des données non cliniques dans le développement des médicaments dans le temps.Les données des études non cliniques sont plus utilisées que les données cliniques dans toute la première partie du processus de développement.

Théoriquement, tous les problèmes de sécurité non cliniques soulevés pendant la période de développement doivent être résolus avant la demande d'autorisation de mise sur le marché.Néanmoins, au moment du dépôt du dossier et de son évaluation, des problèmes majeurs de sécurité peuvent toujours être présents, y compris la carcinogénicité, la génotoxicité, les impuretés génotoxiques, la toxicité pour la reproduction et l'hépatotoxicité par exemple.

Considérations éthiques

L'acceptabilité de l'utilisation d'animaux comme modèles d'évaluation des risques chez les humains, et de l'usage de ces modèles pour imiter les maladies humaines est décrite dans la *Déclaration d'Helsinki*.⁴ La *Déclaration d'Helsinki* fournit la justification éthique et scientifique pour la première

exposition de volontaires en bonne santé à des composés à l'étude. De plus, cette *Déclaration* stipule que la recherche biomédicale doit être basée sur une expérimentation animale et laboratoire correctement effectuée, ainsi que sur une connaissance approfondie de la documentation scientifique. Le bien-être des animaux utilisés pour la recherche doit être respecté.

Études non cliniques : des outils de prévision appropriés pour des études sur les humains ?

Par le passé, les difficultés liées aux valeurs prédictives des études non cliniques touchaient la pharmacocinétique, la pharmacodynamique (efficacité) et les aspects de sécurité chez les humains trop difficiles à prévoir avec les études non cliniques. De nombreuses nouvelles technologies *in silico* (modèles informatiques), la pharmacogénomique, les biomarqueurs et les conceptions d'exploration novatrices pour essais cliniques sont en cours de développement rapide et ont tous une influence positive sur la valeur prédictive des études non cliniques.

Ressources complémentaires

- La *Déclaration d'Helsinki* est disponible en anglais, en espagnol et en français sur Retrieved 13 July, 2021, from <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (consulté le 23 septembre 2015). Elle est également disponible en allemand, en japonais, en portugais, en tchèque et en hongrois sur <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/> (consulté le 23 septembre 2015)

Références

1. Adapted from Cook, D., Brown, D., Alexander, R., March, R., Morgan, P., Satterthwaite, G., & Pangalos, M. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: A five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 419-431. doi:10.1038/nrd4309
2. European Medicines Agency. (2015) *Non-clinical guidelines*. Retrieved 24 July, 2015, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548
3. International Conference on Harmonisation (2015). *ICH Guidelines*. Retrieved 24 July, 2015, from <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
4. World Medical Association. (2013) *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved 24 July, 2015, from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
5. Nieto-Guiterrez, M. (2011) *Non-clinical Assessment Requirements*. Brussels: European Medicines Agency. Retrieved 24 July, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107868.pdf

Annexes

- Présentation : développement non clinique

Size: 621,510 bytes, Format: .pptx

Présentation d'aspects du développement non-clinique, dont ses objectifs, ses activités d'arrière-plan et les différents types d'études non cliniques.