

Médicament d'essai : de la production aux participants

Introduction

Au cours du développement clinique, les sites de fabrication et de distribution qui sont disponibles pour un médicament autorisé peuvent ne pas convenir pour un produit pharmaceutique expérimental. Cela ne doit néanmoins avoir aucun impact sur la qualité de ce dernier. Tous les médicaments, autorisés et expérimentaux, doivent être fabriqués, stockés et distribués conformément aux instructions des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), et une considération spéciale doit être respectée pour les produits pharmaceutiques expérimentaux. Cela est important afin de garantir que le produit pharmaceutique expérimental puisse être administré en toute sécurité aux participants à l'essai.

Fabrication

Quelle quantité de médicament d'essai est nécessaire pour un essai clinique ?

La quantité de médicaments utilisés dans un essai clinique (produit pharmaceutique expérimental) requise à chaque étape du développement clinique diffère :

- Dans les essais cliniques précoces (Phase I), de petites quantités (par ex. 5 à 50 g) sont fabriquées dans un laboratoire.
- Pour les essais de Phase II et de Phase III, de plus grandes quantités de produit pharmaceutique expérimental requises pour les essais (100 g à 1 kg) sont fabriquées dans un site de production.

Une fois qu'un essai clinique est approuvé, les exigences du médicament d'essai doivent être prévues et un plan de fabrication et d'approvisionnement doit être mis en place. Les produits pharmaceutiques expérimentaux peuvent être soit des médicaments tout nouveaux, soit des médicaments déjà autorisés utilisés de manière différente ou testés sur une nouvelle maladie.

Considérations pour la fabrication de médicaments pour des essais cliniques

Type de médicament

Différents médicaments sont produits de différentes manières et certaines **techniques de fabrication** peuvent être plus compliquées que d'autres. Par exemple,

- Des médicaments biologiques tels que l'insuline sont des produits de cellules ou d'organismes vivants et sont par conséquent « cultivés ».
- Les médicaments conventionnels sont anthropiques ou « synthétisés ».

Différents médicaments ont également différentes **stabilités** et **durées de vie**. Par conséquent, les fabricants doivent estimer la quantité de produit pharmaceutique expérimental pouvant être fabriquée en une fois et pendant combien de temps ce dernier sera actif. Par exemple, les produits pharmaceutiques expérimentaux à faible stabilité doivent être fabriqués dans de plus petites quantités mais plus fréquemment. La **forme** du médicament doit également être prise en compte. Par exemple, un médicament peut être liquide, en comprimé, en gélule ou en solution injectable.

Dosage et fourniture

Il est important de s'assurer qu'une quantité adéquate du produit pharmaceutique expérimental est disponible pour un essai clinique spécifique en prenant en considération les modifications dans le nombre de participants recrutés pour l'essai, ou la stabilité du médicament. Les erreurs n'ont pas seulement un coût, elles peuvent également mettre à mal la réussite d'un essai et la sécurité des participants :

- Une **surestimation** signifie qu'une trop grande quantité de médicaments est produite, ce qui entraîne un gaspillage (les coûts de production sont élevés).
- Une **sous-estimation** signifie qu'il n'y aura pas suffisamment de médicaments pour aller au terme du traitement et mener l'essai à bien avec succès.

Emballage

Dans l'UE, l'emballage du médicament d'un essai clinique est réglementé (la loi définit ce qui doit être imprimé sur l'emballage). Dans de nombreux essais cliniques, l'emballage doit également autoriser un « insu » des médicaments d'essai. Le processus d'insu est conçu pour garantir que les participants et les cliniciens ne savent pas du tout si un participant spécifique prend le produit pharmaceutique expérimental ou le comparateur. Les processus de fabrication doivent garantir que le médicament d'essai et le comparateur aient la même apparence, par exemple en termes de couleur ou de goût.

La conception de l'emballage doit être soigneusement envisagée en prenant en considération toute difficulté physique dont peuvent souffrir les participants à l'essai. Par exemple, les flacons incluant des capuchons avec « sécurité enfant » peuvent poser problème aux participants souffrant d'arthrite.

Emplacement de l'essai clinique

Un aspect important à prendre en compte est le lieu (région/diversité des emplacements) où la plupart des médicaments seront nécessaires. Les fabricants doivent décider où il est le plus judicieux de fabriquer le produit pharmaceutique expérimental et comment ils pourront approvisionner les centres d'essai clinique, soit dans un seul pays, soit dans divers pays. Ils doivent également prendre en compte les différentes règles et réglementations pour l'importation de produits pharmaceutiques expérimentaux dans divers pays.

Contrôle de la qualité

Des réglementations spécifiques s'appliquent à la production et au contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques expérimentaux (pour minimiser pour les participants les risques associés à un mauvais contrôle de la qualité). Dans l'UE, les fabricants de médicaments doivent suivre les directives des BPF pour les médicaments autorisés et les produits pharmaceutiques expérimentaux, incluant les éléments suivants :

- **Gestion de la qualité** : le système par lequel un fabricant peut surveiller le contrôle de la qualité.
- **Personnel** : les individus impliqués dans le processus de contrôle de la qualité sont convenablement formés.
- **Sites et équipement** : les bâtiments et installations utilisés pour fabriquer le médicament d'essai sont propres et adaptés pour la production.
- **Documentation** : la collecte et le stockage d'informations sur le médicament et son mode de production.
- **Production** : le mode et les conditions de fabrication réels du produit pharmaceutique expérimental (par ex. dans des conditions stériles) et la manière dont il sera

en insu pour les cliniciens et les participants à l'essai.

- **Contrôle de la qualité** : le processus d'échantillons de test du produit pharmaceutique expérimental pour s'assurer qu'il est correctement produit et qu'il répond aux spécifications.
- **Rappels et retours** : le processus de rappel d'un produit pharmaceutique expérimental si un problème est détecté, y compris la manière dont les médicaments inutilisés devraient être retournés au fabricant.
- **Destruction** : la manière dont les stocks du produit pharmaceutique expérimental seront détruits.

Distribution

Un produit pharmaceutique expérimental est souvent distribué par :

- le fabricant,
- le promoteur, ou
- une Organisation de recherche clinique par contrat (CRO – Contract Research Organisation) (une société embauchée pour aider le promoteur à gérer son essai clinique).

La distribution d'un produit pharmaceutique expérimental pour un essai clinique peut être compliquée en raison du besoin de fournir de petites quantités à plusieurs cliniques en différents emplacements. Des conditions de stockage spéciales (par exemple des températures basses ou constantes) peuvent devoir être maintenues tout au long du processus de distribution.

Administration des produits pharmaceutiques expérimentaux

Les médicaments utilisés dans les essais cliniques peuvent être donnés aux participants dans divers environnements,

depuis des centres de recherche clinique spécialisés, jusqu'à des unités dans des centres hospitaliers et autres établissements de soins de santé. Les produits pharmaceutiques expérimentaux disponibles en comprimé ou sous forme liquide sont souvent confiés aux participants pour les emporter chez eux, avec des instructions sur la manière et le moment de les prendre. Les médicaments qui doivent être administrés aux participants sous forme d'injection ou de perfusion nécessitent souvent que ces derniers se rendent dans leur clinique.

Les professionnels de santé doivent fournir un soutien et des conseils aux participants sur la manière de prendre leur médicament, de le stocker à leur domicile. Ils doivent également leur donner des informations complémentaires pour garantir que le participant puisse prendre le médicament de la manière prévue.

Certains médicaments utilisés dans des essais cliniques peuvent avoir des effets secondaires pouvant être gérés en utilisant un « traitement de rattrapage » fourni au participant en plus du produit pharmaceutique expérimental. Les professionnels de santé sont responsables de s'assurer que les participants comprennent quand et comment prendre un traitement de rattrapage, le cas échéant. Les participants seront souvent invités à signaler au professionnel de santé quand et à quelle fréquence ils ont dû utiliser un traitement de rattrapage. Il est donc essentiel qu'ils soient bien informés sur la manière de consigner ces informations.

L'éducation des participants concernant le produit pharmaceutique expérimental qu'ils prennent, y compris quand le prendre, comment le prendre et comment le stocker, est une partie importante pour garantir la conformité (l'adhésion) tout au long de l'essai clinique.

References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
A2-4.25.1-V1.0