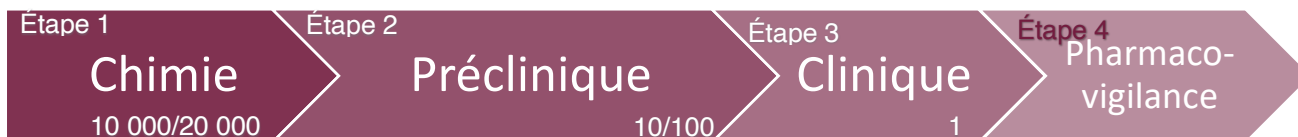




Le développement du médicament

Les étapes du développement

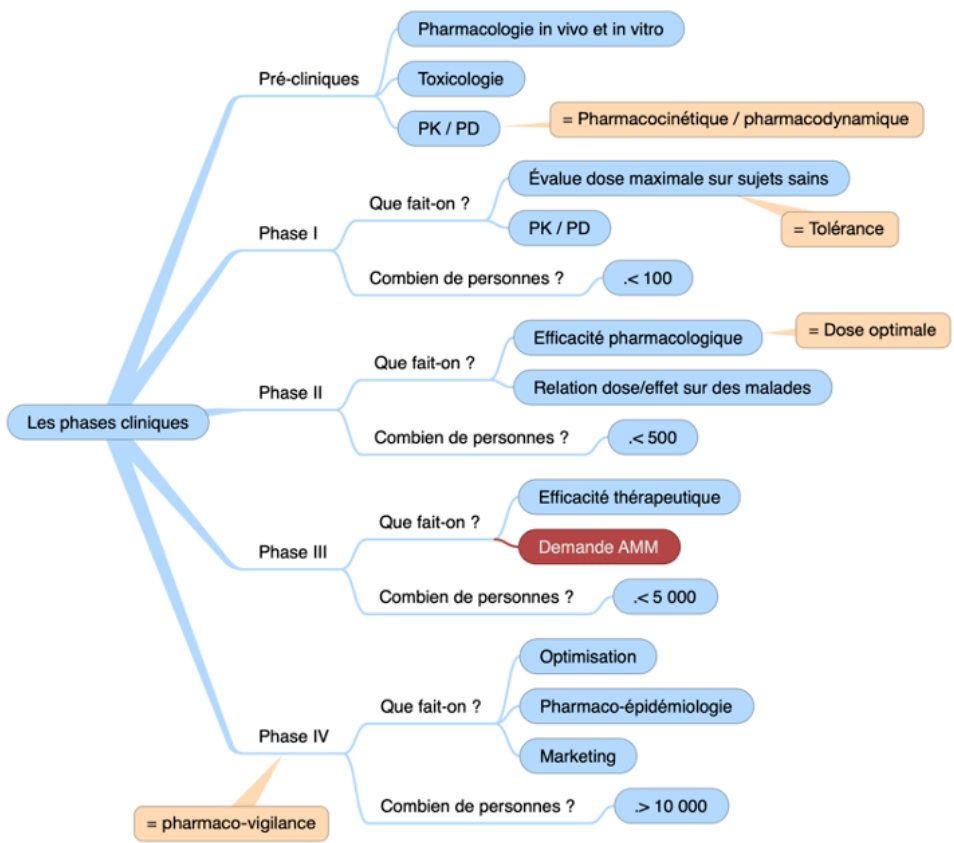


Recherche / Chimie	<p>Synthèse des dizaines de milliers de molécules A cette étape il y a entre 10^4 et 10^6 molécules C'est lors de cette étape de recherche que sont déposés les brevets</p> <p style="text-align: center;">Les techniques de recherche des molécules</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Screening & CHD</th> <th style="text-align: center;">Exploration des découvertes biologiques</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Constitution de chimiothèques de tout ce qui est trouvé.</td> <td>Conception de médicaments par approche rationnelle = design drug</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p><u>Criblage haut débit [CHD]</u> : test systématique à partir des chimiothèques sur des centaines de cibles, permet de détecter des hits/molécules possibles</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">CHD Extensif</th> <th style="text-align: center;">CHD Ciblé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ne présage pas d'orientation thérapeutique D'abord in vitro puis test in vivo</td> <td>Avec une idée des propriétés attendues et domaine thérapeutique connu</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Différentes approches : <ul style="list-style-type: none"> - Virtuel - In vitro sur cible connue - In vitro sur cellules particulières - In vivo sur animaux </td> </tr> </tbody> </table> </td> <td> <p>Exemple : Ttt anti-Alzheimer peu efficaces → découverte du rôle des protéines β amyloïde dans la maladie → nouvelle piste thérapeutique</p> </td> </tr> </tbody> </table>		Screening & CHD		Exploration des découvertes biologiques	Constitution de chimiothèques de tout ce qui est trouvé.		Conception de médicaments par approche rationnelle = design drug	<p><u>Criblage haut débit [CHD]</u> : test systématique à partir des chimiothèques sur des centaines de cibles, permet de détecter des hits/molécules possibles</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">CHD Extensif</th> <th style="text-align: center;">CHD Ciblé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ne présage pas d'orientation thérapeutique D'abord in vitro puis test in vivo</td> <td>Avec une idée des propriétés attendues et domaine thérapeutique connu</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Différentes approches : <ul style="list-style-type: none"> - Virtuel - In vitro sur cible connue - In vitro sur cellules particulières - In vivo sur animaux </td> </tr> </tbody> </table>		CHD Extensif	CHD Ciblé	Ne présage pas d'orientation thérapeutique D'abord in vitro puis test in vivo	Avec une idée des propriétés attendues et domaine thérapeutique connu	Différentes approches : <ul style="list-style-type: none"> - Virtuel - In vitro sur cible connue - In vitro sur cellules particulières - In vivo sur animaux 		<p>Exemple : Ttt anti-Alzheimer peu efficaces → découverte du rôle des protéines β amyloïde dans la maladie → nouvelle piste thérapeutique</p>
	Screening & CHD		Exploration des découvertes biologiques														
Constitution de chimiothèques de tout ce qui est trouvé.		Conception de médicaments par approche rationnelle = design drug															
<p><u>Criblage haut débit [CHD]</u> : test systématique à partir des chimiothèques sur des centaines de cibles, permet de détecter des hits/molécules possibles</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">CHD Extensif</th> <th style="text-align: center;">CHD Ciblé</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ne présage pas d'orientation thérapeutique D'abord in vitro puis test in vivo</td> <td>Avec une idée des propriétés attendues et domaine thérapeutique connu</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Différentes approches : <ul style="list-style-type: none"> - Virtuel - In vitro sur cible connue - In vitro sur cellules particulières - In vivo sur animaux </td> </tr> </tbody> </table>		CHD Extensif	CHD Ciblé	Ne présage pas d'orientation thérapeutique D'abord in vitro puis test in vivo	Avec une idée des propriétés attendues et domaine thérapeutique connu	Différentes approches : <ul style="list-style-type: none"> - Virtuel - In vitro sur cible connue - In vitro sur cellules particulières - In vivo sur animaux 		<p>Exemple : Ttt anti-Alzheimer peu efficaces → découverte du rôle des protéines β amyloïde dans la maladie → nouvelle piste thérapeutique</p>									
CHD Extensif	CHD Ciblé																
Ne présage pas d'orientation thérapeutique D'abord in vitro puis test in vivo	Avec une idée des propriétés attendues et domaine thérapeutique connu																
Différentes approches : <ul style="list-style-type: none"> - Virtuel - In vitro sur cible connue - In vitro sur cellules particulières - In vivo sur animaux 																	
Développement	Préclinique	<p>Test de la toxicologie et de la pharmacologie Test sur les animaux</p> <p>L'objectif des tests est d'obtenir l'activité biologique de la molécule et sa spécificité (capacité à résoudre le problème donné face aux médicaments existants), la toxicité organique, l'effets tératogène (sur les fœtus, sur plusieurs espèces [2] et sur deux générations) et mutagène (sur des bactéries principalement).</p> <p>Il faut aussi obtenir le profil pharmacocinétique de la molécule (instabilités chimiques / contraintes pour la forme galénique...). Les instabilités trop contraignantes entraîneraient des coûts supplémentaires, cela pourrait donc arrêter le développement de cette molécule.</p>															





Clinique



Pour ceux qui préfère le texte :

❖ Phase 1

1^{ère} administration à l'Homme sain
Etude de tolérance [dose maximale] et PK

❖ Phase 2

Patients volontaires malades
Déterminer la posologie optimale [efficacité] de la forme galénique [excipients + forme]
⚠ Intolérance due aux excipients

❖ Phase 3

2 groupes de malades comparables, comparaison :
• De l'efficacité des 2 traitements [nouveau vs référence ou nouveau vs placebo]
• Des effets indésirables

Il reste 10 à 100 molécules
Les 3 premières étapes débouchent sur l'obtention d'une AMM (autorisation de mise sur le marché)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; dépend de l'ANSM 3 possibilités :
○ Refus d'emblée
○ Compléments d'informations
○ Autorisation dans une indication précise [pour 5 ans] pour une certaine RCP

Le SMR (service médical rendu) et l'ASMR (amélioration du service médical rendu) sont attribués par le comité de transparence et permettent de déterminer respectivement le remboursement et le prix de vente du procédé sous AMM (voir tableau page suivante)

Ex : un énième comprimé de paracétamol n'apporte rien à la santé du patient (SMR insuffisante) et n'apporte rien de nouveau à la médecine (ASMR 5)
Un comprimé d'un antalgique surpuissant sans effet indésirable serait très pratique pour les patients (SMR majeur) et bien pour la médecine (ASMR 1)



	SMR	ASMR
<i>Fait par</i>	Commission de transparence (HAS) + CEPS (comité éco des produits de santé)	
<i>Dépend de</i>	Ce qu'apporte ce médicament à la santé du patient	Ce qu'apporte ce médicament de nouveau à la médecine
<i>Les niveaux</i>	Majeur & important : 65% (blanc) Modéré : 30% (bleu) Faible : 15% (orange) Insuffisant : rien	1 : progrès majeur 2 : progrès important 3 : amélioration modeste 4 et 5 : amélioration mineure ou nulle ⇒ Information importante et publique
<i>Gère</i>	Le remboursement	Le prix de vente

Le générique est un cas particulier :

- Il doit démontrer la bioéquivalence / similarité avec le traitement initial
- Ne nécessite pas toute la phase de R&D → beaucoup moins cher

Mise sur le marché / pharmacovigilance	Déclaration des EI à l'ANSM Ces déclarations peuvent modifier les RCP (résumé des caractéristiques du produit) et donc l'usage de ces traitements voire un retrait un marché.
Coût	Pour les 4 étapes c'est environ 10 à 15 ans pour 600 millions à 1 milliard d'euros

Méthodologie des essais thérapeutiques

Objectifs

- Établir un lien de causalité entre l'effet et l'observation
- Utiliser des données acquises de la science (selon CSP)
- Preuves scientifiques de l'efficacité du médicament / la molécule
- Estimation du rapport B/R

