

La sécurité non clinique dans le développement du médicament

LOGET Olivier

Agenda ...

- **La sécurité non clinique** et l'environnement réglementaire
- **La sécurité non clinique** : partie intégrale du Développement du médicament
- Les études de **sécurité non clinique pour la conduite des essais cliniques**
- Les études de **sécurité non clinique**:
 - Quelques principes de base
 - Les études de toxicologie
 - Les études de pharmacologie de sécurité
- Prédicibilité des effets secondaires et extrapolation à l'homme (espèce humaine)
- Futurs axes de développement et challenges



Les tests de sécurité dans un environnement réglementaire global



- Au delà des challenges scientifiques, les études de sécurité non cliniques sont *extraordinairement* influencées par les contraintes réglementaires telles que :
 - Les lignes directrices OECD / ICH
 - Les Bonnes Pratiques de Laboratoire
 - Les législations nationales
 - Les lois de protection animale



- Pression croissante des autorités sanitaires, spécialement l'US-FDA, leader mondial pour l'établissement des standards

- Les autorités sanitaires, telles que la FDA sont influencées par les politiques et la pression publique.
 - Le commissaire (directeur) de la FDA est nommé par le Président des États Unis d'Amérique

La toxicologie est-elle une Science ?



- La toxicologie est une science multidisciplinaire pour l'évaluation du rapport risque/bénéfice
- La toxicologie n'a pas développé ses propres méthodes mais utilise celles des autres sciences telles que :
 - La chimie, la pharmacologie, la pathologie, la biochimie, la chimie pharmacologique, la médecine clinique, la médecine légiste, la génétique, la médecine vétérinaire
 - Les données de toxicologie sont utilisées dans différents domaines :
 - La sécurité et les limites d'exposition sur le lieu de travail
 - L'environnement: la pollution de l'air et le contrôle de l'eau de boisson
 - Les toxiques dans l'alimentation
 - Les produits ménagers dangereux

Rôles de la Toxicologie Expérimentale



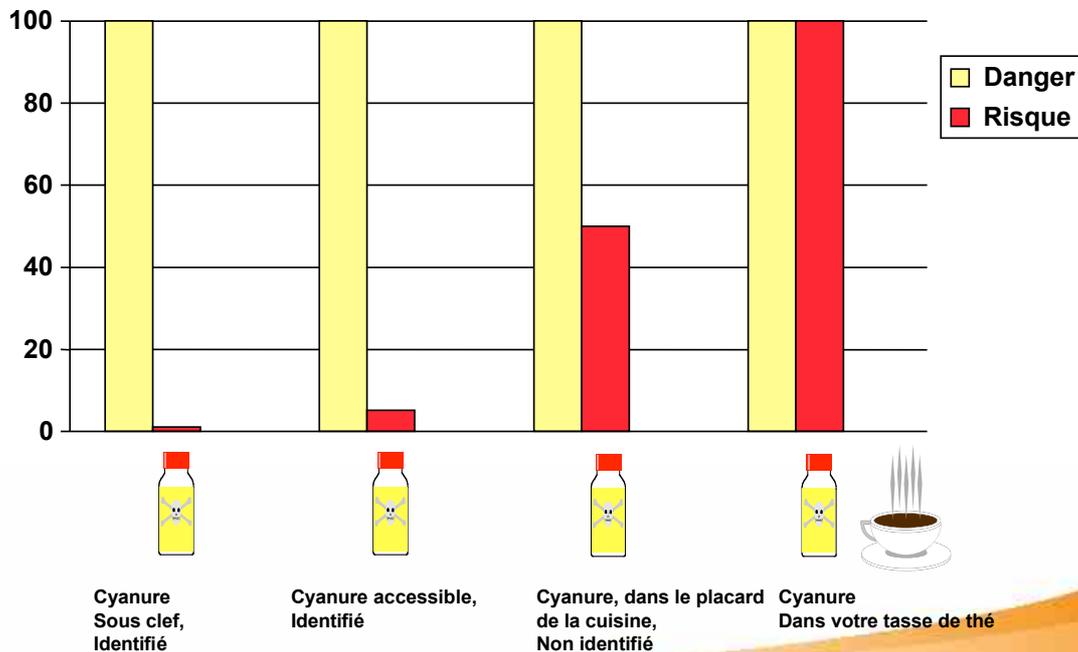
- Spectre des effets toxiques
 - Détection des effets secondaires indésirables des substances chimiques étudiées chez les espèces d'animaux de laboratoire sélectionnées et description de la relation dose - effet pour un large éventail de doses
- Extrapolation et Prédiction des effets secondaires indésirables pour
 - les autres espèces et particulièrement,
 - l'espèce humaine.
- Selon un collègue pharmacologue clinique
- “Les études de sécurité, d'efficacité, de disposition et de métabolisme ainsi que les études bio pharmaceutiques réalisées chez l'animal ont pour seul et unique but l'accumulation de données pour répondre aux questions concernant la sécurité et l'activité souhaitée du médicament potentiel dans l'espèce humaine.”

Prédiction de la sécurité



- Les buts de l'évaluation de la sécurité non clinique sont d'identifier les aspects suivants :
 - Dose initiale sécurisée et schéma de doses croissantes qui lui feront suite au cours des premiers essais cliniques
 - Organes cibles potentiels de la toxicité et la réversibilité de la toxicité
 - Paramètres à évaluer en priorité («monitorer») en clinique
- Attentes : les effets secondaires indésirables (adverses) devraient avoir une probabilité très faible de se produire si l'on excède pas une exposition définie précisément.
- **La science n'a pas d'outil pour prouver l'existence d'un “négatif”**
- **(= absence de risque)**

Risque versus danger



Évaluation du Risque



- Identification du danger
 - Toxicologie *in vitro* basée sur des études chez l'animal
- Caractérisation du danger
 - Dose-réponse, mécanismes et extrapolation
- Évaluation de l'Exposition
- Caractérisation du Risque
 - 'Acceptabilité' d'un risque très dépendante de l'indication / utilisation d'un médicament (traitement supplémentaire contre la douleur (me-too pain killer) versus traitement innovant du cancer)
 - Démonstration épidémiologique de niveau d'exposition sécurisé
 - Risque numérique (Négligeable: $1:10^6$ /an ? Tolérable : $1:10^5$ / an ?)
 - Analyses de la 'Qualité de vie' (Coût/bénéfice ; Coût/utilité)

Quand la sécurité fait le succès d'un médicament...



- Perception du Risque et Effets Adverses
 - Information sur les effets adverses et alertes («warnings») surpasse souvent la perception de l'efficacité d'un médicament
 - C'est sur les problèmes de sécurité que le public et le patient se focalisent dans les pays industrialisés
- Particulièrement pour le traitement d'indications "triviales" et pour les produits non innovants («me-too»), un profil de sécurité favorable peut faire d'un produit un succès (plutôt que son efficacité)
- Un profilage de sécurité non clinique optimal peut devenir un facteur clef pour le succès du développement d'un produit et pour une performance brillante pendant le cycle de mise sur le marché d'un médicament, par exemple quand
 - La sécurité non clinique contribue à l'optimisation par l'identification du candidat avec le profil le plus favorable en termes d'effets adverses

Tragédies Causées par des «Produits Chimiques»



Déficiences en études de toxicité chez l'animal

Amiante	Fibrose pulmonaire, mésothéliome
Amines aromatiques	Cancer de la vessie
Sulfate de cobalt	Cardiomyopathie
1,2-Dibromo-3-chloropropane	Atteinte testiculaire
Ménadione	Hémolyse

Thalidomide	Phocomélie
-------------	------------

Inadéquation des études de toxicité

Chloramphénicol	Syndrome gris
Hexachlorophène	Encéphalopathie
Chlorure de potassium	Ulcères duodénaux

Thalidomide

- 1959-1961 – hypnotique/sédatif

Des milliers de cas de phocomélie

(12 000 victimes)



- Non tératogène chez les rongeurs
- Très légèrement tératogène chez une souche de lapin (NZW)

Diéthylstilbestérol (D.E.S)

"Distilbène"

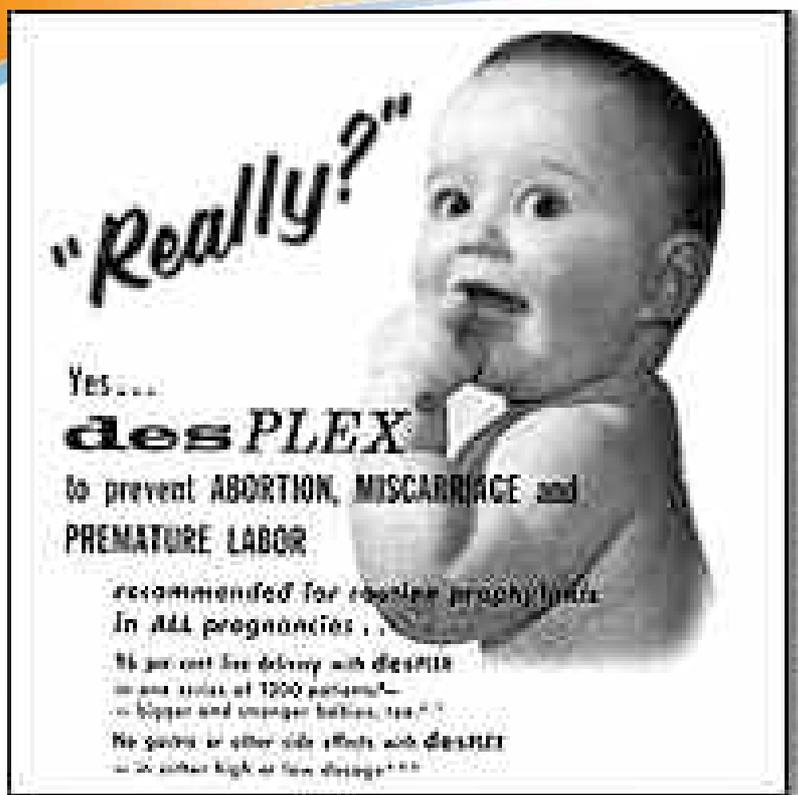


- Estrogène Non Stéroïdien de Synthèse
- Thérapie Hormonale ayant pour objectif le traitement du risque d'avortement dans les années 1940
 - 160 000 cas d'exposition *in utero* en France (jusqu'en 1983)
- Premiers effets adverses détectés en 1971
 - médiatisation en 1983

D.E.S



- Conséquences toxiques généralement observées seulement après la puberté de la génération suivante :
 - Anomalies morphologiques du tractus vaginal et utérin atteignant jusqu'à 30% des femmes:
 - Érosion de l'utérus
 - Adénocarcinome vaginal chez 0,1% des femmes
 - Fertilité réduite
 - Modifications paradoxales des organes génitaux



*Publicité,
1957*

« *DES recommandé
Pour toutes
les grossesses* »

La sécurité non clinique fait entièrement partie du développement du médicament

Recherche

- Identification d'indications thérapeutiques avec des besoins auxquels il n'est pas répondu
- Idées / concept : quel type de médicament traitera la maladie ?
- Modélisation moléculaire
- Synthèse chimique
- Criblage («High throughput Screening»)
- Preuve précoce de l'efficacité/ **Essais précoces de sécurité et prédiction**

Recherche : Sélection des composés



- Profil pharmacologique
- **Sécurité Non Clinique**
 - approches *in silico* (DEREK, MCASE)
 - estimation de la biodisponibilité
 - indication préliminaire de sécurité
 - limites de surdosage et taux de morbidité
 - criblage des effets mutagènes potentiels
 - Pharmacologie de sécurité (étude des effets secondaires)

Recherche pharmaceutique : Études de sécurité précoces (Preliminaires)



- DMPK
 - Métabolisme ; Pharmacocinétique
- Toxicologie
 - Études aiguës
 - Études rongeurs/non rongeurs (jusqu'à 14 jours ; «dose-range finding»)
 - Test de mutagenèse *in vitro* (Ames)
- Pharmacologie de sécurité
 - Test hERG
 - (fibres de Purkinje)

Phase 0



- **Sécurité Non Clinique**
- **Études ADME** (Absorption; Distribution; Métabolisme; Excrétion)
 - Études de toxicologie
 - Études de pharmacologie de sécurité
- Développement des formulations
- Préparation des premiers essais cliniques / Études de pharmacocinétique

Études de Toxicité pour “l’entrée chez l’homme”



- Toxicologie générale
 - Études de toxicité de 2 ou 4 semaines chez les rongeurs et non rongeurs
 - Incluant toxicocinétique et réversibilité
 - Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)
 - Études de tolérance locale
- Toxicologie génétique (BPL)
- Pharmacologie de sécurité
 - Batterie principale (effets sur SNC, effets cardiovasculaires et respiratoires)

Développement clinique précoce

- Objectif : premières évaluations de l'efficacité du médicament dans l'espèce humaine chez des malades
- Essais cliniques de Phase IIa
 - Études pilotes de définition de doses («dose ranging») ; efficacité; sécurité
- Études de Pharmacocinétique / métabolisme
- Travail sur les formulations
- **Sécurité Non Clinique**
 - Études de toxicité chroniques (phase *in vivo*)
 - Cancérogenèse (phase *in vivo*)
 - Études ADME supplémentaires
 - Études mécanistiques de toxicité

Phases II/III

- Essais cliniques de Phase IIb
 - Définition de la dose définitive
 - Dose minimale efficace (MED)
- Études de pharmacocinétique / métabolisme
- Travail de formulation pour la mise sur le marché, raffinement des processus
- **Sécurité non clinique**
 - Études de toxicologie de la reproduction (Segments I et III)
 - Études de toxicité chronique (finalisation)
 - Cancérogenèse (phase *in vivo*)
 - Études mécanistiques
- Définition finale du marché
- (Fin de Phase II: réunion avec la FDA)

Finalisation du développement

- Objectif : évaluations définitives pour prouver la sécurité et l'efficacité du médicament pour qu'il soit approuvé par les autorités sanitaires
- Essais cliniques de phase III
- Formulation de mise sur le marché (finalisation)
- **Sécurité non clinique**
 - **Cancérogénèse (finalisation)**
- Évaluation environnementale
 - Impact environnemental
 - Soumission aux agences réglementaires

Études de sécurité non cliniques

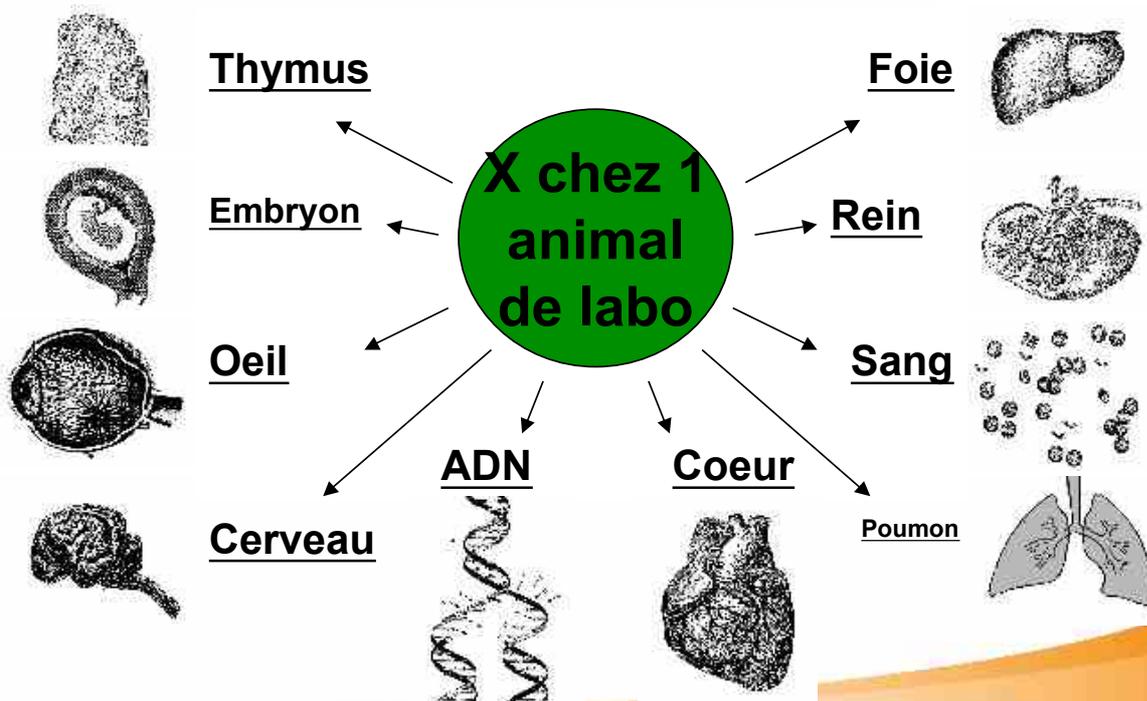
- Quelques principes de base
- Études de toxicité
- Études DM / PK
- Pharmacologie de sécurité

Différentes cibles toxicologiques = Différents types d'études



- Études aiguës
- Études sub-aiguës
- Études sub-chroniques et chroniques
 - 1 mois ; 13 semaines ; 6 mois chez les rongeurs ; 9 mois chez les non rongeurs
- Études de toxicologie de la reproduction
 - Études pilotes et définitives "Segment II" chez 2 espèces
 - Études "Segments I et III"
- Études de mutagenèse
- Études de carcinogenèse/cancérogenèse
 - Études pilotes et principales ; (tests alternatifs)
- Études spéciales
 - Immunotoxicité
 - Études mécanistiques de toxicité (*in vitro* et *in vivo*)

Organes cibles pour un x_nobiotique (X)



Espèces utilisées



- Rongeurs
 - Rat
 - Souris
- Non Rongeurs
 - Chien
 - Miniporc
 - Primates Non Humains
 - Cynomolgus
 - Marmouset
 - Rhesus

Parties figurant aux protocoles des études de toxicité



Schéma expérimental	Durée (sacrifice intermédiaire ; réversibilité) Sélection des doses -groupes Nombres et numéros des animaux Fréquence de traitement Voies d'application
Investigations cliniques	Symptomatologie Ophtalmologie Electrocardiographie Neurologie
(Investigations pharmacologiques)	
Pathologie clinique	Biochimie clinique Hématologie Analyse d'urine
Cinétique	
Pathologie	Autopsie, poids d'organes, histopathologie
Biométrie	

Etudes de doses répétées (subchroniques)



Objectifs :

- Déterminer les organes cibles
- Évaluation de la réversibilité
- Évaluation des différences liées au sexe
- Déterminer la dose sans effets
- Toxicocinétique
- Sécurité non clinique
- Décision de poursuite ou d'arrêt

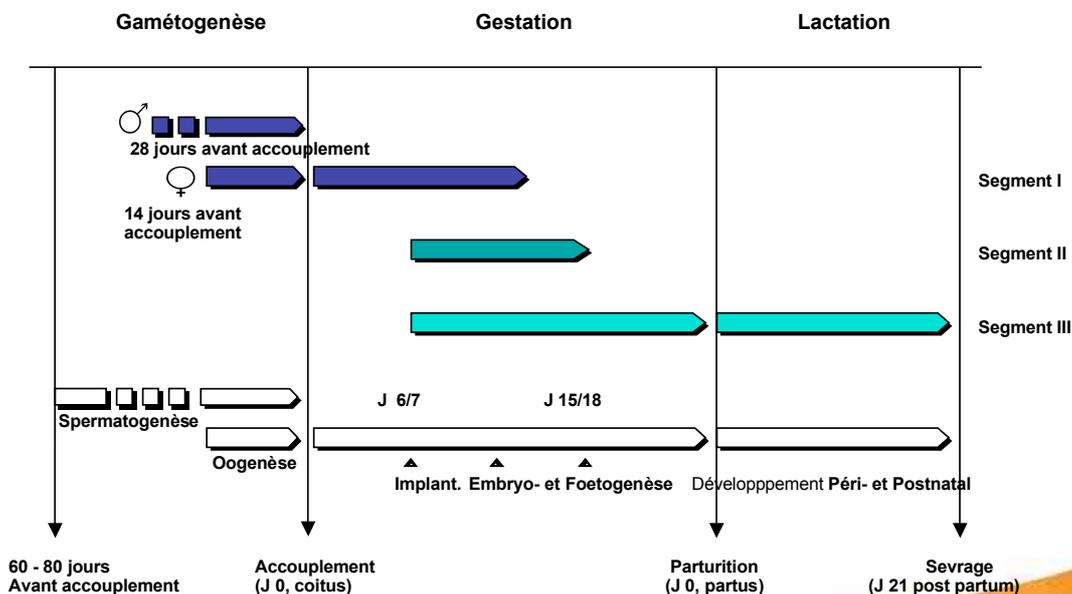
Design :

- Traitements répétés jusqu'à 13 semaines
- 2 espèces (rongeur ; non rongeur)
- 3 doses (forte : MTD, medium, faible : thérapeutique)
- Période de réversibilité

Paramètres:

- Signes cliniques
- Évolution pondérale & consommation
- Toxicocinétique
- Biochimie clinique
- Hématologie
- Histologie/Pathologie

Toxicité du développement et de la reproduction



Études de toxicologie générale

- *in vitro*
- *in vivo*

Carcinogénèse

- Objectif
 - Identifier le potentiel d'induction de tumeurs chez l'animal et évaluer le risque chez l'homme
- Paramètres (évaluation statistique ; documentation photographique)
 - Poids, consommation nourriture/eau
 - Signes cliniques, palpation
 - Biochimie clinique
 - Hématologie, (analyse d'urine)
 - Pathologie, histologie
- Design
 - Études de 90 jours de définition de doses
 - Études principales:
 - 2 espèces de rongeurs (rat ; souris)
 - 24(30) mois chez les rats; 18(24) mois chez la souris ou le hamster
 - 3 doses et un groupe témoin (forte dose = MTD : toxicité minimale ; n'altérant pas la durée de vie de l'animal ; pas plus de 10% de diminution du gain de poids)
 - Au moins 50 animaux par groupe et par sexe

Alternatives aux études de cancérogénèse



- Modèles en cours de validation internationale
 - aucun accepté

Études de pharmacologie de sécurité



- **Batterie principale :**
- SNC (Système Nerveux Central)
 - Test d'Irwin (rat)
- SCV (Système cardiovasculaire)
 - Télémétrie (chien, primate ...)
 - Électrophysiologie
 - hERG (*in vitro* ; «human ether a go-go related gene»)
 - Fibres de Purkinje (*in vitro* ; lapin)
- Respiration (rat)

Prédicibilité des effets adverses et extrapolation des données de sécurité à l'homme

Base d'information pour l'évaluation

- Différentes espèces (au moins 2)
- Organes cibles
- Mécanismes de toxicité
- Relations entre durée/exposition et effets adverses et leur réversibilité
- NOAEL/NOEL
 - Dose en mg/kg et exposition correspondante
- Identification de bio marqueurs
 - Pathologie clinique
 - Investigations cliniques : ECG, ultrasons, RMN
- Connaissance préalable des “effets de classe”

Critères influant l'évaluation

- Relevance des observations toxicologiques
 - Mécanisme d'action
 - Spécificités d'espèces des effets observés
 - Durée du traitement, âge des patients
 - Expérience avec des composés similaires
- Organe(s) cible(s)
 - Réversibilité
- Facteur de sécurité (Marge de sécurité)
 - NOAEL
 - Différences inter/intra espèces et variabilité
 - Calculs basés sur des „mg/kg/jour“ versus „paramètres toxicocinétiques“

Extrapolation à l'homme

- Convergence :
 - Effets produits chez les animaux de laboratoire quand ils sont proprement qualifiés
 - Exposition des animaux à de fortes doses nécessaire pour découvrir les dangers possibles chez l'homme
- Divergence :
 - Différences d'espèces
 - Physiologie
 - Métabolisme
 - Organotropie
 - Animaux en bonne santé versus patients



- Passé
 - Activités descriptives, complémentées par analyses et mesures
- Futur
 - Réduction des tests chez l'animal (alternatives)
 - Micro méthodes pour tests *in vitro*
 - Cellules et animaux génétiquement modifiés
 - Amélioration de la prédiction des cibles de toxicité et des propriétés ADME par des outils *in silico*

