

LA MISE SUR LE MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT

- *une route semée d'embûches*



Gérard Fabre
4 Décembre 2014

LA SÉLECTION D'UNE THÉRAPEUTIQUE

- LES CRITÈRES POUR LA PRISE DE DÉCISION



Innovation

- Cible thérapeutique
- Brevet inventif (chimie)

Compétitivité

- Concurrence Industrielle
- Marché
- Aire thérapeutique

Stratégie de l'Entreprise

- Prise de risque
- Blockbuster versus niche
- Chimie versus Macromolécules
- Economie (attente du marché)

Profits attendus

- Remboursements
- Territoires
- Niveau social
- Marché potentiel

L' EVOLUTION DES CHOIX – ANNÉES 1980 À 2020



□ Années 1980 à 2000 – Découvrir des Blockbusters

- Des produits rapportant plus de 1 Milliard d'€ par an
- Des produits faciles à fabriquer (petites molécules chimiques) et pas trop coûteux
- Des produits vendus avec une marge bénéficiaire modérée mais vendus en très grandes quantités
- Des produits capables de soigner des millions de patients dans le monde et principalement en Europe, aux USA et au Japon
- De nombreux exemples
 - ▶ **Les statines (obésité)**
 - ▶ **Le clopidogrel (risques de thrombus)**
 - ▶ ...

L' EVOLUTION DES CHOIX – ANNÉES 1980 À 2020



□ **Années 2000-2020 – Exploration des marchés de niches**

- Des produits difficiles à fabriquer comme des protéines, des anticorps (diminution de risques de pertes de brevets) et très coûteux
- Des produits capables de soigner quelques centaines-milliers de patients dans le monde dans les pays historiques mais aussi les pays émergents (Chine, Brésil, Inde...)
 - ▶ **Des patients atteints de maladies héréditaires rares comme la maladie de Gaucher traités par le Cérébroside® (Genzyme) et dont le coût de traitement est énorme → 30.000 à 100.000 € par an et par patient**
 - ▶ **Des patients qui vont exprimer des caractéristiques spécifiques → Leucémie Myéloïde Chronique positive au chromosome de Philadelphie (Glivec®)**

D'UNE IDÉE À UN MÉDICAMENT...

- LES PRINCIPALES ÉTAPES



**Phase de
Recherche**

**Phase de
Développement
Préclinique**

**Phase
d'Essais
Cliniques**

1 à 5 ans

2 à 4 ans

3 à 8 ans

PHASE DE RECHERCHE (1/4)

- CHOIX ET CARACTÉRISTIQUES DE LA CIBLE



□ Recherche bibliographique intense sur

- Les relations étroites entre la pathologie à soigner et les mécanismes cellulaires et moléculaires perturbés par cette pathologie
- Les outils disponibles pour étudier ces différents mécanismes
 - ▶ **Lignées cellulaires**
 - ▶ **Systèmes d'expression**
 - ▶ **Produits endogènes (hormones, médiateurs)**
 - ▶ **Xénobiotiques (agonistes ou antagonistes...)**
- Possibilité de mettre en place des tests de criblage à haut débit (HTS, High Throughput Screening) permettant de tester des centaines de milliers de molécules

➡ **Décision d'investir sur cette cible pharmacologique spécifique**

PHASE DE RECHERCHE (2/4)

- CRIBLAGE CHIMIQUE ET OPTIMISATION STRUCTURALE



- ❑ **Mise en place d'un test biologique permettant d'évaluer l'affinité d'une molécule chimique pour le mécanisme moléculaire d'intérêt**
 - Création d'une lignée cellulaire exprimant spécifiquement la cible moléculaire humaine (enzyme, récepteur....)
 - Développement d'un test automatisable permettant de cribler des centaines de milliers de molécules chimiques en quelques jours
 - chimiothèque de Sanofi > 200.000 molécules différentes
- ❑ **Criblage de la chimiothèque permettant d'identifier des molécules chimiques présentant une affinité pour la cible pharmacologique**
- ❑ **Premières synthèses de dérivés chimiques présentant une analogie de structure afin de confirmer l'intérêt de la famille chimique**

➡ Décision de poursuivre sur une ou plusieurs séries chimiques pour multiplier les chances de réussite

PHASE DE RECHERCHE (3/4)

- OPTIMISATION CHIMIQUE



□ Les différentes séries chimiques vont être optimisées par la synthèse de plusieurs milliers d'analogues qui vont être analysés selon différents axes

- Affinité pour la cible pharmacologique humaine, afin de réduire au maximum les doses finales de produit à administrer chez l'homme
- Spécificité pour cette cible afin d'éliminer tout risque d'activité sur une autre cible pharmacologique
- Anticipation des risques de toxicité comme la tératogénicité, la mutagénicité, l'hépatotoxicité...
- Minimisation des risques d'interactions médicamenteuses au niveau des processus d'absorption, de métabolisme ou d'élimination (exemple de la Cyclosporine A)

➡ Décision de poursuivre l'évaluation des molécules optimisées sur des modèles pharmacologiques animaux

PHASE DE RECHERCHE (4/4)

- DÉMONSTRATION DE L'ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE



- **Les analogues chimiques optimisés et appartenant à une ou plusieurs séries chimiques vont être évalués sur les modèles pharmacologiques animaux selon différents critères**
 - Après administration intraveineuse pour court-circuiter les problèmes potentiels d'absorption et de métabolisme
 - Après administration par voie orale (ou par tout autre voie prévue chez l'homme)
 - ▶ **De doses uniques croissantes ou répétées**
 - ▶ **Selon des schémas thérapeutiques particuliers**
 - En comparaison de lots d'animaux
 - ▶ **Témoin : effet placebo**
 - ▶ **Traités avec le produit de référence (ou de la compétition)**

➡ **Décision de rentrer le/les produit(s) sélectionnés dans le processus de développement préclinique**

PHASE DE DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE (1/3)

- PRÉPARER L'ADMINISTRATION DU PRODUIT CHEZ L'HOMME



- **Synthétiser un produit de qualité pharmaceutique**
 - Mise au point d'un schéma de synthèse reproductible
 - Identification et caractérisation des impuretés de synthèse
 - ▶ **Synthèse chimique des impuretés**
 - ▶ **Quantification précise des impuretés**
 - ▶ **Evaluation toxicologique des impuretés**
 - Evaluation de la reproductibilité des lots de synthèse
 - ▶ **Lots certifiés**
 - ▶ **Lots GMP (Good Manufacturing Practices)**
 - Stabilité dans des conditions extrêmes de température, de lumière et de temps



Résultats atteints

- **Innocuité des différents lots de synthèse**
- **Reproductibilité assurée des lots synthétisés**

PHASE DE DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE (2/3)

- PRÉPARER L'ADMINISTRATION DU PRODUIT CHEZ L'HOMME



- **Etudier la sécurité du produit sélectionné en l'administrant à des animaux sains**
 - Deux espèces animales (males et femelles)
 - ▶ **Une espèce rongeur, souris ou rat**
 - ▶ **Une espèce non rongeur, chien ou primate (macaque)**
 - Des doses croissantes et élevées dont le but est d'identifier les organes sensibles
 - Des durées de traitements différentes
 - ▶ **Doses uniques croissantes**
 - ▶ **Traitements journaliers (ou bi-) de doses croissantes pour des durées de quelques jours à au moins 1 mois en fonction de la durée de traitement prévue chez l'homme**



Résultats atteints

- Organes cibles identifiés
- Dose à administrer chez l'homme déterminée

PHASE DE DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE (3/3)

- PRÉPARER L'ADMINISTRATION DU PRODUIT CHEZ L'HOMME



□ A la fin des études précliniques

- Le produit qui sera administré chez l'homme est entièrement caractérisé d'un point de vue physico-chimique
 - ▶ **Schéma de synthèse**
 - ▶ **Profil d'impuretés**
 - ▶ **Stabilité dans des conditions extrêmes (stockage....)**
- Les taux plasmatiques auxquels aucune toxicité n'a été observée (NOAEL = No Adverse Event Level) chez les différentes espèces animales ont été déterminés
- Les organes cibles ont été identifiés chez l'animal et seront particulièrement étudiés chez l'homme

➡ **Décision de rentrer le produit sélectionné dans le processus de développement clinique**

PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

- DÉMONTRER L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DU PRODUIT



- **Les objectifs à atteindre durant cette phase sont nombreux**
 - Déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme
 - Déterminer la dose thérapeutique
 - Évaluer les différents facteurs intrinsèques et les facteurs exogènes qui pourraient influencer sur la sécurité et l'efficacité du traitement
 - Anticiper les interactions médicamenteuses

PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

- DÉMONTRER L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DU PRODUIT



- Les objectifs à atteindre durant cette phase sont nombreux
 - Déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme
 - ▶ **Généralement chez le volontaire sain**
 - ▶ **Exceptionnellement chez le patient lorsque la pathologie est particulièrement envahissante (cancer, SIDA...)**

DÉTERMINER LA DOSE MAXIMALE TOLÉRÉE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN (OU LE PATIENT)



- **Après l'administration de doses croissantes**
 - Uniques
 - Et répétées
- **Par l'analyse approfondie des paramètres biologiques**
 - Examens sanguins et urinaires
 - Mesure des paramètres cardiaques (ECG)
 - Mesure des paramètres liés au système nerveux central
 - ▶ EEG
 - ▶ Comportement...
 - Mesure de paramètres biologiques supplémentaires liés aux organes cibles identifiés chez les deux espèces animales
- **Par l'analyse des paramètres pharmacocinétiques du produit (concentrations plasmatiques, temps d'élimination, métabolites formés....)**

PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

- DÉMONTRER L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DU PRODUIT



- **Les objectifs à atteindre durant cette phase sont nombreux**
 - Déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme
 - ▶ Généralement chez le volontaire sain
 - ▶ Exceptionnellement chez le patient lorsque la pathologie est particulièrement envahissante (cancer, SIDA...)
 - Déterminer la dose thérapeutique

DÉTERMINER LA DOSE THÉRAPEUTIQUE



□ Etudes cliniques réalisées chez le patient (2 à 3 études)

- Deux à trois doses de produit → la plus forte correspondant à la dose maximale tolérée déterminée chez le volontaire sain
- Etudes réalisées en parallèle sur des centaines-milliers de patients
 - ▶ **Avec un placebo**
 - ▶ **Avec le médicament de référence pour cette pathologie, qu'il appartienne ou pas à la même classe thérapeutique, et dans ses conditions optimales d'utilisation**
- Examens approfondis des paramètres biologiques pour évaluer la tolérance du traitement
- Suivi de la pathologie pour déterminer l'efficacité du produit
- Analyses statistiques pour démontrer la supériorité du produit par rapport au médicament de référence (activité et tolérance)
- Analyse des paramètres pharmacocinétiques

PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

- DÉMONTRER L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DU PRODUIT



- **Les objectifs à atteindre durant cette phase sont nombreux**
 - Déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme
 - ▶ **Généralement chez le volontaire sain**
 - ▶ **Exceptionnellement chez le patient lorsque la pathologie est particulièrement envahissante (cancer, SIDA...)**
 - Déterminer la dose thérapeutique
 - Évaluer les différents facteurs intrinsèques (liés au patient) et les facteurs exogènes (nourriture, polluants) qui pourraient influencer sur
 - ▶ **L'activité thérapeutique**
 - ▶ **La sécurité du patient**

ÉVALUER LES DIFFÉRENTS FACTEURS POUVANT INFLUER SUR L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE



□ Facteurs intrinsèques liés au patient

- Age, sexe, race, BMI (Body Mass Index)
- Facteurs génétiques (hérédité)
- Pathologie
- Autres facteurs liés à l'âge et à l'état de santé du patient
 - ▶ **Insuffisance rénale (problèmes d'élimination)**
 - ▶ **Insuffisance hépatique (problèmes de métabolisation)**

□ Facteurs exogènes

- Facteurs phénotypiques
 - ▶ **Environnement**
 - ▶ **Nourriture**
- Facteurs sociaux
 - ▶ **Alcool**
 - ▶ **Cigarette ,,,,**

PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

- DÉMONTRER L'ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE DU PRODUIT



- **Les objectifs à atteindre durant cette phase sont nombreux**
 - Déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme
 - ▶ **Généralement chez le volontaire sain**
 - ▶ **Exceptionnellement chez le patient lorsque la pathologie est particulièrement envahissante (cancer, SIDA...)**
 - Déterminer la dose thérapeutique
 - Évaluer les différents facteurs intrinsèques (liés au patient) et les facteurs exogènes (nourriture, polluants) qui pourraient influencer sur
 - ▶ **L'activité thérapeutique**
 - ▶ **La sécurité du patient**
 - **Anticiper les interactions médicamenteuses**

ANTICIPER LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



- ❑ **Le produit administré peut inter-réagir avec d'autres médicaments co-administrés → certains patients peuvent prendre plus d'une dizaine de principes actifs différents le même jour.**
- ❑ **Les interactions médicamenteuses peuvent apparaître au niveau**
 - De la cible pharmacologique si les produits manquent de spécificité vis-à-vis de la cible
 - De la biotransformation du produit
 - De son élimination
- ❑ **Un exemple très connu : la Cyclosporine A**

EXEMPLE DE LA CYCLOSPORINE A (CsA)



- ❑ La CsA est un produit naturel extrait d'un champignon microscopique, *Tolypocladium inflatum*.
- ❑ Grâce à ses propriétés immunosuppressives, la CsA a joué un rôle majeur dans l'essor des greffes d'organes
- ❑ Mais en parallèle, la CsA a été co-administrée avec des nombreux médicaments d'autres classes thérapeutiques qui ont affecté la rapidité de son élimination
 - En le ralentissant → augmentation des taux plasmatiques de CsA associés à une néphrotoxicité → rejet des greffons de reins ⚡
 - En l'accélégrant → diminution des taux plasmatiques de CsA entraînant une diminution de l'activité immunosuppressive → rejet des greffons ⚡
- ❑ Du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques, l'administration de la CsA nécessite
 - Une adaptation de posologie chez les patients
 - Un suivi personnalisé des taux plasmatiques de CsA

PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

- CONCLUSIONS



- **Les objectifs atteints lors de cette phase clinique ont permis**
 - De déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme
 - De déterminer la dose thérapeutique
 - D'évaluer tous les facteurs intrinsèques et exogènes qui pourraient influencer l'activité thérapeutique du produit
 - D'anticiper la co-administration du produit investigué avec d'autres médicaments de la même ou d'autres classes thérapeutiques

- **Et de montrer la supériorité du produit en développement par rapport aux médicaments déjà sur le marché que ce soit**
 - Au niveau de son activité thérapeutique
 - Ou au niveau de la sécurité du traitement (diminution des effets secondaires)



Décision de préparer le dossier d'enregistrement

LE DOSSIER D' ENREGISTREMENT



- **Il compile toutes les informations concernant**
 - L'activité pharmacologique du produit
 - ▶ **In vitro : spécificité, sélectivité, mode d'action, réversibilité....**
 - ▶ **In vivo : chez l'animal sur différents modèles patho-physiologiques**
 - La qualité du produit
 - ▶ **Schéma de synthèse et profil d'impuretés**
 - ▶ **Caractéristiques physico-chimiques**
 - ▶ **Stabilité et conditions de conservation**
 - La synthèse de toutes les études animales de sécurité
 - La synthèse des études cliniques permettant de démontrer
 - ▶ **La tolérance au produit**
 - ▶ **L'activité thérapeutique (schéma posologique...)**
 - ▶ **Les sécurité d'administration (populations particulières et interactions médicamenteuses)**

8 À 10 ANS D'EFFORT



□ Avec des chances limitées

- Un seul projet sur 20 sera couronné de succès
- De 5 à 10000 molécules synthétisées par projet
- 90% des projets s'arrêteront avant la Phase de Développement Prélinique
 - ▶ **Par manque d'activité ou de sélectivité**
 - ▶ **Pour des problèmes pharmacocinétiques**
 - ▶ **Pour leur toxicité potentielle**
- 75% des projets seront arrêtés pendant les études précliniques pour des raisons de toxicité (hépatique, cardiaque...)
- Seul un produit sur trois démontrera une activité thérapeutique et une tolérance suffisantes pour que le produit soit présenté aux différentes autorités de santé..... → EMA(Europe), FDA(USA).....



MERCI POUR VOTRE ATTENTION