

Exposition au risque au cours des premiers essais d'un médicament chez l'homme Evaluation par l'AFSSAPS

Pr Philippe Lechat
Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
AFSSAPS

Promoteurs

Industriels : 76 %

Institutionnels : 24 %

Phases

Phases 1 : 23%

Phases 2 : 31 % - Phases 3 : 34 % - Phases 4 : 11 % - non précisé : 1 %

Principaux domaines thérapeutiques

Oncologie – onco-hématologie : 24%

SNC : 19%

Infectiologie : 9%

Cardiovasculaire : 9%

Pédiatrie : 8%

Facteurs de risque des essais de phase I



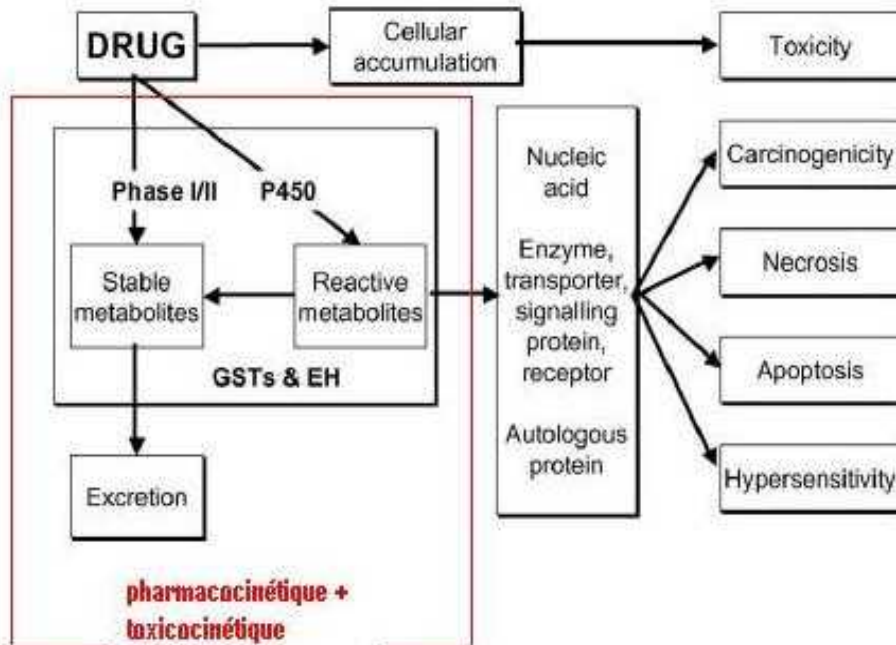
1/ Mécanisme d'action du nouveau médicament (1)

- Nouveau mécanisme d'action
- Amplitude et durée d'effet
- Réversibilité d'effet
- Effets attendus sur l'organe cible et sur les organes non visés (feed-back de contrôle attendu ou non)
- Caractère abrupt de la relation dose – effet

1/ Mécanisme d'action (2)

- Données précédentes chez l'homme avec des produits similaires
- Données des modèles animaux
- Caractère innovant ou non de la structure moléculaire
- Recherche de structures potentiellement génératrices de toxicité (génétoxicité en particulier)

Peut-on prédire la toxicité d'une substance?



Métabolisme et toxicité

La toxicité peut être induite par:



- Le produit lui-même
- Les impuretés (produits de départ, sous produits de synthèse, produits de dégradation, solvants, catalyseurs...)

Quel est l'indicateur d'une toxicité potentielle?

le toxicophore

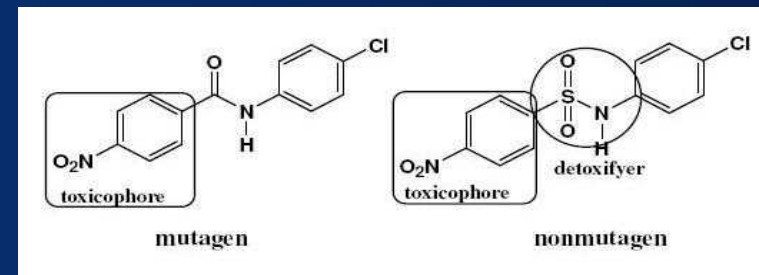
Peut-on prédire la toxicité d'une substance?

Toxicophore: groupe d'atomes composant une structure chimique, suspecté d'induire une toxicité de façon directe ou indirecte (par activation métabolique).

NO_2 arom	NH_2 arom	NO arom	$\text{O}-\text{N}=\text{O}$	$\text{N}=\text{N}=\text{O}$	RNHOH
Aromatic Nito	Aromatic Amine	Aromatic Nitrozo	Alkyl Nitrite	Nitrosamine	Oxime
		$\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$	$\text{C}=\text{N}^+=\text{N}^-$	$\text{N}=\text{N}=\text{N}$	$\text{RCH}(\text{Cl})\text{SR}$
Epoxide	Aziridine	Azide	Diazo	Triazene	α -chlorothioalkane

Exemple de toxicophores

La présence au sein d'une molécule d'un toxicophore n'est pas forcément synonyme de toxicité.



Toxicité = F (toxicophore, encombrement stérique, autres groupes fonctionnels ...) \Rightarrow estimation complexe nécessitant une approche mathématique: **QSAR**

Peut-on prédire la toxicité d'une substance?

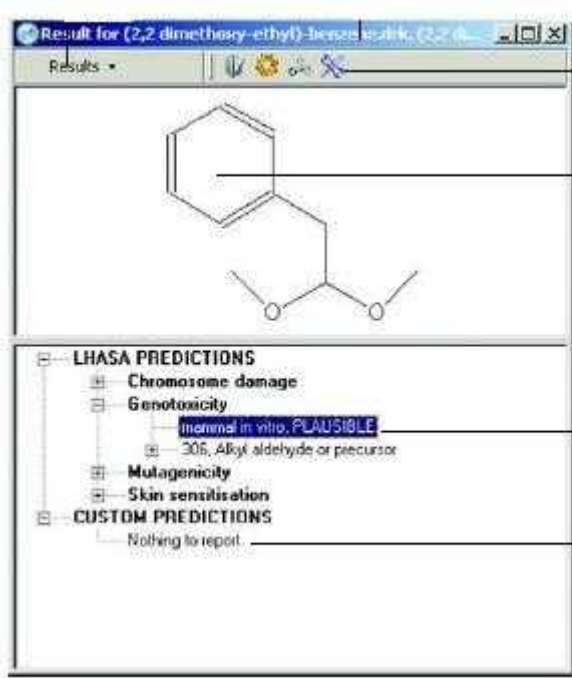
QSAR (**Q**uantitative **S**tructure **A**ctivity **R**elationship): procédé par lequel une structure chimique est quantitativement corrélée avec son activité biologique ou sa réactivité chimique.

Investigation '*in silico*' de la toxicité Existing Knowledge)

exemple **DEREK** (Deductive Estimation of Risk from

DEREK 'endpoints':

- Mutagenicity, genotoxicity
- Skin and respiratory sensitisation
- Teratogenicity
- Irritancy
- Hepatotoxicity, neurotoxicity
- Ocular toxicity
- Carcinogenicity



The screenshot shows the DEREK software interface. At the top, the title bar reads "Result for (2,2-dimethoxy-ethyl)-benzene". Below the title bar, the chemical structure of (2,2-dimethoxyethyl)benzene is displayed. A label "Query structure" points to this structure. Below the structure, there is a section titled "LHASA PREDICTIONS" which is expanded to show several categories: "Chromosome damage", "Genotoxicity", "Mutagenicity", and "Skin sensitisation". Under "Genotoxicity", the prediction "minimal in vitro, PLAUSIBLE" is highlighted, with a label "Predictions resulting from Lhasa alerts and reasoning rules" pointing to it. Under "Mutagenicity", the prediction "305, Alkyl aldehyde or precursor" is listed. Below the LHASA predictions, there is a section titled "CUSTOM PREDICTIONS" which shows "Nothing to report." with a label "Predictions resulting from custom alerts and reasoning rules (if any)" pointing to it.

Facteurs de risque des essais de phase 1



2/ Nature de la cible

- Cible visée par comparaison à la distribution tissulaire
- spécificité tissulaire ?
- spécificité de la maladie ?
- Pertinence des modèles expérimentaux testés ?

Facteurs de risque impliquant la qualité du médicament

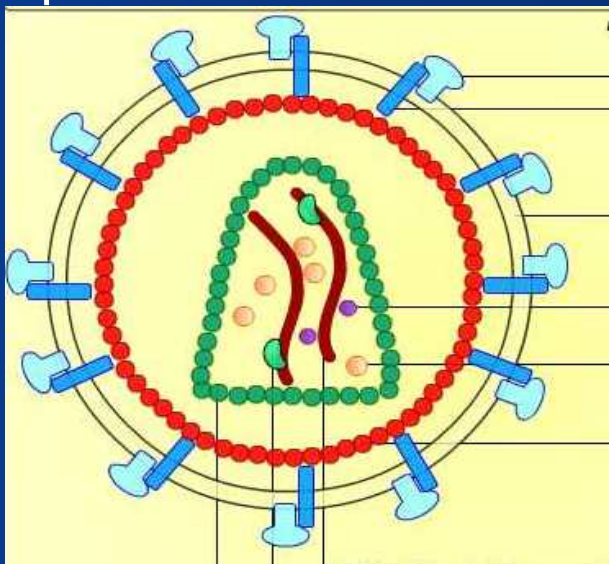


- Caractérisation suffisante de la substance active et du produit fini
- Les produits utilisés lors des premières administrations chez l'homme doivent être similaires à ceux utilisés en pre-clinique (problème des modifications du procédé de fabrication en cours de développement : quel impact sur les propriétés biologiques et la sécurité d'utilisation chez l'homme ?)

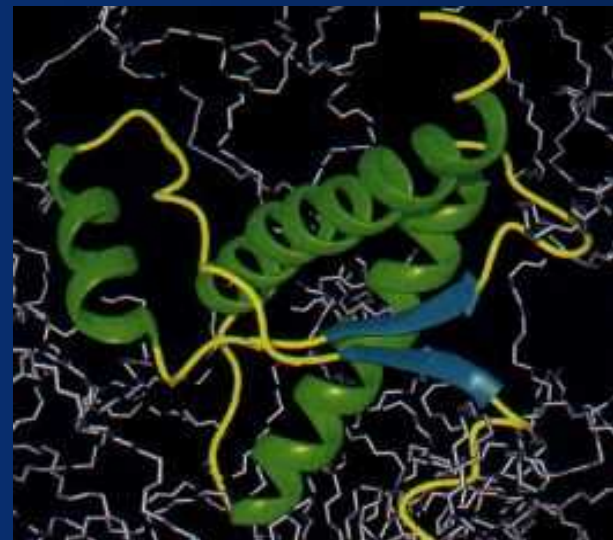
Qualité du médicament : Evaluation de la sécurité virale

La sécurité virale (SV) est évaluée

- Pour tous les produits d'origine biologique (humaine, animale) utilisés en tant que substance active, excipients, réactifs biologiques
- Au regard des virus conventionnels et des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou prions, pour les produits issus de ruminants



(ex VIH)



Prions (ex PrPres BSE)

Analyse de la sécurité virale : types de produits



Médicaments d'origine extractive	Médicaments dérivés du sang (MDS), Médicaments d'extraction urinaire, Médicaments d'extraction animale
Vaccins viraux ou bactériens	
Produits issus de biotechnologie	Recombinants sur bactéries ou levure Recombinants sur lignées cellulaires animales ou humaines Recombinants issus d'animaux transgéniques
Dispositifs médicaux	Dispositifs médicaux incorporant un produit biologique
Produits Homéopathiques Allergènes	
Produits issus du corps humain	Thérapie cellulaire, Thérapie génique Greffons tissulaires Produits sanguins labiles (PSL)

Evaluation de la sécurité virale : 3 clés



La Sécurité virale repose sur 3 approches complémentaires :

3. Qualité du matériel de départ et des autres matières premières
4. Efficacité du procédé de fabrication à éliminer/inactiver les virus
5. Contrôles virologiques en cours de production

L'importance respective des clés varie en fonction de la destination des produits

Pour les essais cliniques, existence d'un guideline de l'EMA spécifique sur la sécurité virale des produits de biotechnologie

Guideline on virus safety evaluation of biotechnological IMP

EMA/CHMP/BWP/398498/2005

Facteurs de risque :

Aspects non-cliniques



- Démonstration de la pertinence des modèles animaux utilisés au cours du développement
- Spécificité d'espèce pour certaines actions
- Risques en cas de spécificité d'espèce :
 - Non reproductibilité de l'effet chez l'homme
 - Erreurs d'interprétation des données de PK/PD
 - Non identification des effets toxiques pertinents

Facteurs de risque

Aspects non cliniques PK/PD



- Etude de la cible : expression, distribution, structure
- Pharmacodynamie : Cinétique d'interaction avec le récepteur, transduction du signal,
- Métabolisme et aspects PK
- Réactivité croisée en utilisant des tissus humains et animaux (anti-corps)
- Possibilité d'utilisation de modèles cellulaires humains in vitro

- Etudes PK et toxicocinétiques standard doivent être faites dans les espèces animales utilisées pour tester le profil de sécurité (ICH S3, S6, M3)
- Détermination du niveau d'exposition correspondant aux doses induisant un effet , en particulier pour les effets potentiellement liés aux effets indésirables et à la sécurité d'emploi du produit à long terme

Estimation de la première dose à administrer

- Basée sur un ensemble de données incluant la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), la NOEL (No Observed Effect Level) et les données pharmacocinétiques
- Facteur de réduction en fonction des facteurs de risque identifiés (>10)
- En cas de facteurs de risque le Calcul est aussi basé sur la pharmacodynamie : « MABEL » = The Minimal Anticipated Biological Effect Level »

Estimation de la première dose à administrer



Le calcul de la « MABEL » fait intervenir :
(Minimal Anticipated Biological Effect Level)

- Caractéristiques de fixation de la substance aux récepteurs visés (K_d) in vitro sur les tissus animaux (et tissus humains éventuellement)
- Relations concentration-effets sur les modèles cellulaires in vitro
- Relations doses-effets sur les modèles animaux
- Niveau d'exposition aux doses pharmacologiques dans les différentes espèces animales pertinentes

- Intégration dans un modèle PK/PD

Justification de schéma de progression des doses

- Progression arithmétique ou géométrique (ou les deux)
- Valeur prédictive des données pre-cliniques
- Disponibilité d'un marqueur de toxicité
- Organes cibles
- Relation toxicité – Exposition
- Données pharmacocinétiques
- Voies métaboliques et métabolites actifs
- Caractère linéaire ou non de la pharmacocinétique
- Amplitude de la marge de sécurité (différence

Elle est Fonction :

- De la tolérance clinique
- Du niveau d'exposition observé lors des premières doses
- De la marge estimée de sécurité
- De la durée d'exposition pour une personne
- Qualités des paramètres d'évaluation de la tolérance et des effets cliniques et biologiques du médicament étudié

Justification de la forme pharmaceutique utilisée de la

- **Au sein d'un même groupe de dose**
- Délai entre l'administration des premières doses aux différents sujets
- Nombre de sujets par paliers de doses
- Critères d'administration au volontaire suivant
- Critères d'arrêt des administrations aux volontaires non encore traités

- **Entre groupes de doses :**
- Délai entre deux groupes
- Critères de passage à la dose suivante
- Critères d'arrêt de progression
- Critères de qualification des volontaires

- Critères d'inclusion
- Critères de non inclusion
- Monitoring des effets indésirables
- Procédures de prises en charges des EI

- **Evaluation scientifique**

- **Complète**

- **Complexe**

- **Multi-disciplinaire**

- Qualité pharmaceutique
- Sécurité virale
- Toxicologie
- Pharmacologie
- Clinique
- Biologique

Coopération de toutes les équipes de la
DEMEB de l'AFSSAPS et des experts (GEEC,
CTTC, CTTC)

Bilan 2008 des EC médicaments (hors TC-TG) (1)



Décisions AEC

AEC

- 49,2% d'emblée (sans question)
- 19% sous réserve

Refus : 0

Retraits : 66

- 30 pour refus potentiel (3%)

Délais d'AEC

(période de recevabilité comprise)

- global : 42j

- si AEC d'emblée : 33j

- si questions intermédiaires : 51j

49% des EC sont autorisés en 33 j en moyenne (délai de recevabilité compris)

Bilan 2008 des EC médicaments (hors TC-TG) (2)



- **Sécurité virale :**
 - 24,5% des EC
 - Seuls 8,6% de ces dossiers sont examinés par le GTSV
- **Pédiatrie**
 - N = 72
 - Neurologie, oncologie, maladies rares
 - 26% autorisés sans question intermédiaire en 38,5 j
 - Pas de refus
- **EC de phases 1**
 - 64% autorisés sans question intermédiaire en 32 jours