Phase I : Modèles cliniques & Questions d'Ethique

Nadine Houédé

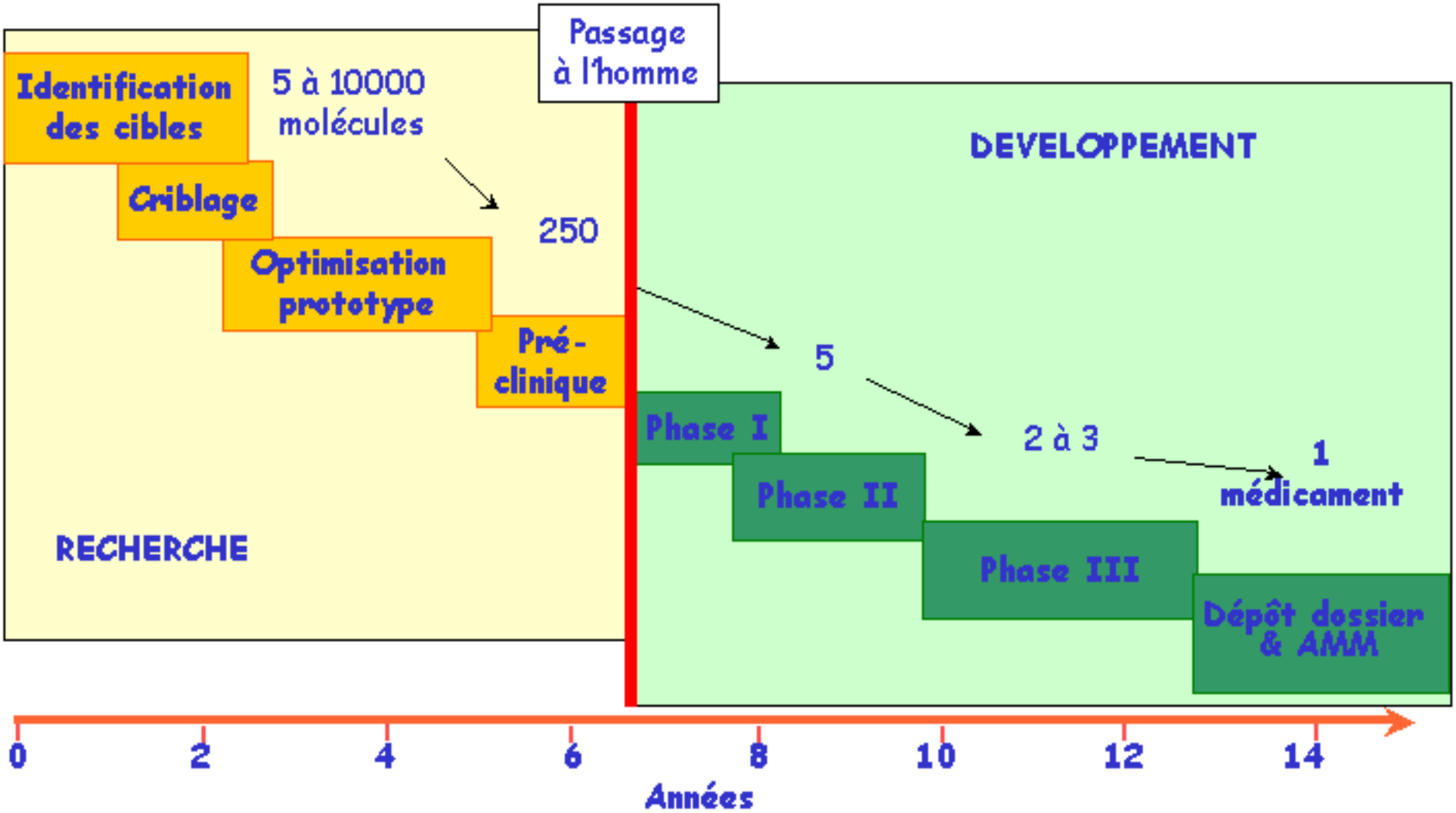
Essai clinique

« Expérimentation dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement de façon précise et valide chez des êtres humains »

- Expérimentation : conditions d'étude contrôlées
- Intervention médicale :
  - Médicaments
  - Procédures chirurgicales :
    - chirurgie large / chirurgie limitée
    - différentes voies d'abord
  - Dispositifs médicaux : prothèses de hanches
  - Actions de santé : régime alimentaires, réadaptation
  - …

à tous les stades : prévention, traitement ou réadaptation

Développement des nouveaux médicaments



Phases cliniques de développement d'un nouveau médicament

PHASE I : recherche de la dose maximale tolérée (pharmaco-cinétique et inocuité)

PHASE II : étude de l'efficacité du produit à une dose donnée afin de justifier d 'autres études ultérieures

PHASE III : comparaison du nouveau traitement au traitement considéré comme le plus efficace ou à un placebo/ traitement de référence

PHASE IV : études des effets à long terme sur la population tout venant (pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance)

Patient hors ressource thérapeutique

Essais de type exploratoire

Essai comparatif

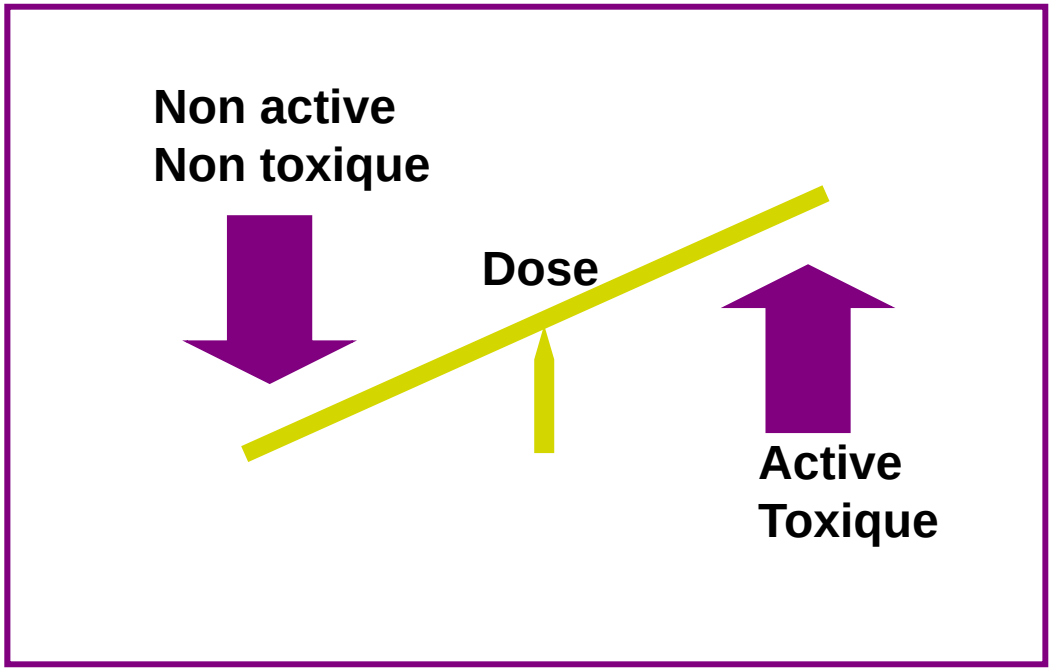
AMM
Commission de transparence
Rapport médico-économique

Essais de phase I

First in Man
25 à 30 patients

OBJECTIFS

Relation Dose / Effet



Situation idéale:

Dose biologiquement inactive < **Dose biologiquement active** < **Forte Dose toxique**

Spécificité des phases I en cancérologie

- Patients ont peu ou pas d'alternative thérapeutique
- Patients
  - Pré-traités
  - Maladie localement avancée ou métastatique
  - Tumeur résistante
- Recherche de dose est souvent faite sur le profil de toxicité et non sur l'efficacité sur la cible thérapeutique

MÉTHODOLOGIE CLINIQUE

Choix de la population d'étude

- Patients OMS O/1
- Espérance de vie sup à 3 mois
- Bonnes conditions physiologiques: rénal, cardiaque, hépatique, hématologique….
- Pour la plupart pas d'atteinte du SNC

Peu représentatif de la population réelle…..

Toxicité

NCI-CTC: „ **N**ational **C**ancer **I**nstitute - **C**ommon **T**oxicity **C**riteria“

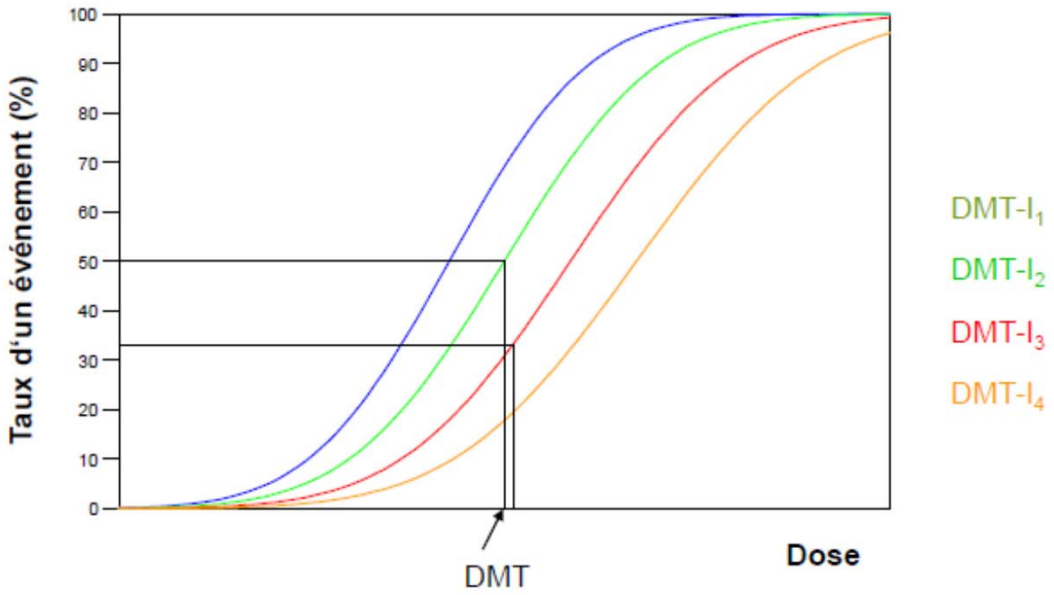
- Liste exhaustive d‘effets indésirables
- Graduation de la toxicité (0 à 4)

Un effet indésirable est considéré comme toxicité limitante le dosage quand

- au moins une toxicité d‘un sous-ensemble de NCI-CTC du grade 3 ou 4
- causée certainement, probablement ou possiblement par le traitement

Définition MTD / DLT

DMT: p.ex. maximal 50% des sujets avec une toxicité de grade 2 et maximal 33% des sujets maximale avec une toxicité de grade 3



Définir dans la méthodologie le seuil de toxicité maximal accepté

- **Quelles toxicités concernées?**
- **Quel grade?**
- **Quelle durée?**
- **Quand l'évaluer?**

Challenges avec les thérapeutiques ciblées

- Phase I: Toxicité peut ne pas être un bon « surrogate » marqueur pour choisir la dose optimale
- Définition de la DLT:
  - 20% des patients ont une réduction de dose pour une toxicité prolongée de grade 2
  - Doit tenir compte de toutes les toxicités, quelque soit le cycle en cours

Soria JC Europ J Can 2014

Questions pratiques

1. Les doses doivent être choisies de façon séquentielle sur des petits groups de patients
2. Il peut ne pas y avoir de dose non toxique
3. Le nombre de patients est souvent faible
4. Peu de choses sont connues sur la relation dose-effet avant de démarrer
5. Les patients sont très hétérogènes
6. La toxicité peu apparaitre tardivement
7. Toutes les toxicités n’ont pas la même importance
8. L’efficacité peu varier en fonction de la dose
9. Le rythme d’administration peut être aussi important que la dose

PLATEAU TECHNIQUE

Unité dédiée aux essais précoces

Autorisation de lieu

Missions :

- Prise en charge des essais de phase I et /ou
- Essais évaluant en objectif principal la toxicité du traitement, évaluant éventuellement plusieurs paliers de dose
- Essais impliquant la réalisation de plusieurs pharmacocinétiques par tranche de 24H
- Essais impliquant une surveillance particulière nécessitant l'acquisition d'une technique spécifique à cette surveillance

Objet : **Action 1.3**

- Structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux

Action 1.4

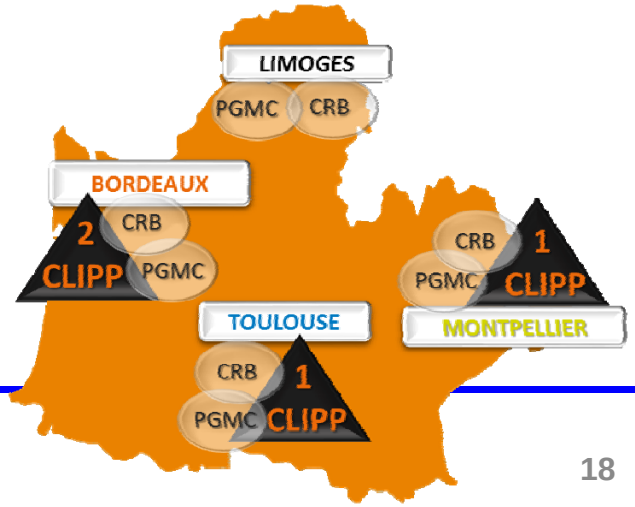
- Etablir des partenariats de recherche et développement entre les laboratoires internationaux et les acteurs de la recherche en cancérologie fédérés dans l'ITMO Cancer

Action 21.5

- Identifier des équipes expertes sur les nouvelles molécules et renforcer le partage des connaissances en termes de chimio vigilance par des appels à projets ciblés de l'INCa dès 2010

Labélisation unités CLIP²

- Labellisation de centres d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie (et de référence pour le suivi des molécules innovantes)
- 1ère vague AAP 2010: 15 centres en France
- Dont 4 dans le GSO



QUESTION(S) D’ ÉTHIQUE

Bénéfice individuel attendu

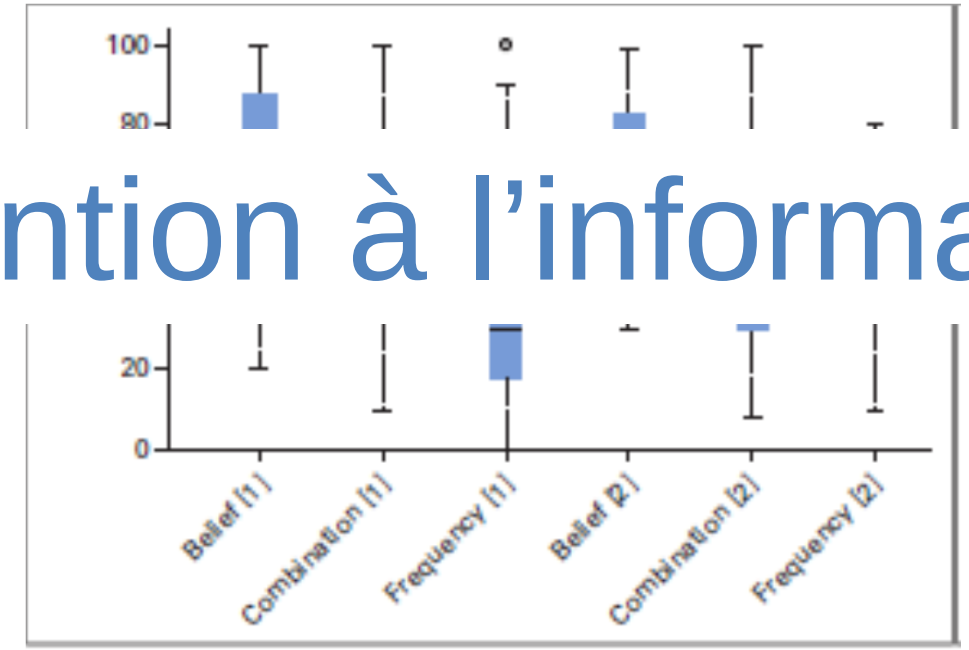
- La dose basse est inactive
- La dose élevée est toxique

Donc

- Collecter autant d'information sur le traitement que possible
- Le plus rapidement possible
- Avec aussi peu de malades que possible.

Attente des patients

- Optimisme non réaliste
- Pensées positives

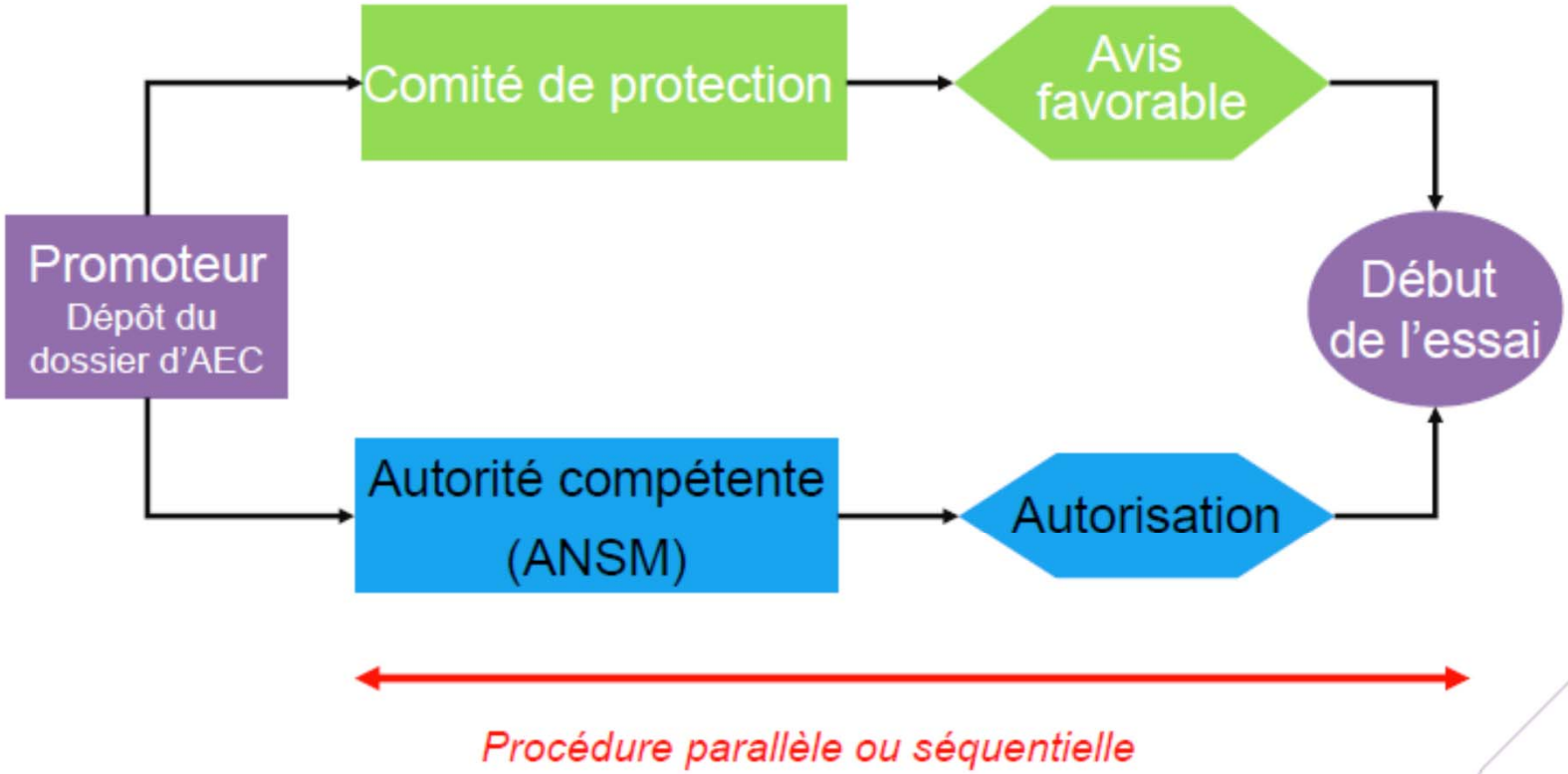


Attention à l'information

CritesJS. J Med Ethics. 2013
Weinfurt KP, JCO 2012

MISE EN PLACE D’UN ESSAI CLINIQUE

Procédure pour la mise en place d'un essai précoce



Encadrement

- Législatif
  - Loi Huriet sur la recherche biomédicale
  - Transposition en droit interne de la directive 2001/20/CE
  - Enregistrement des essais cliniques (numéro européen EudraCT)
  - Déclaration des effets indésirables graves
- Guides des bonnes pratiques

Ouverture réglementaire

- **La loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004**
- Cette loi définit les règles et les conditions dans lesquelles un *essai clinique* doit se dérouler. Elle révise la loi *Huriet*-Sérusclat de 1988 du *Code* de la Santé Publique dans le cadre de la transposition de la directive européenne 2001/20/CE.
- Sa révision renforce notamment la *vigilance* relative à la recherche clinique. Ainsi, avant de débuter, un *essai clinique* doit faire l'objet d'un avis favorable d'un Comité de protection des personnes (*CPP*) et d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament (*ANSM*)

Formalités ANSM

EVALUATION SCIENTIFIQUE
(notamment qualité et sécurité des produits testés)

Objectif **: Sécurité des participants inclus dans l'essai**

- **Seule autorité compétente** pour autoriser toutes les RBM en France

- **Pouvoir de police sanitaire : Seule l'ANSM peut suspendre** ou **interdire** un essai ou demander à ce que des **modifications** soient apportées à la recherche

Prérequis essai précoce

	Phase I
Principe actif kg	1- 3
Préclinique	9 – 12 études 220 rongeurs 38 non rongeurs 12 – 18 mois

Données PD/ PK
Toxicologie
Calcul de la NOAEL chez l'espèce la plus sensible et MABEL pour le 1er palier de dose

Formalités CPP

- Comité de Protection des Personnes (CPP)
  - structures indépendantes, constituées à part égale de membres du domaine médicoscientifique et de la société civile
  - Leur mission est de veiller à la sécurité des personnes qui participeront à la recherche, au bien fondé de celle-ci et au respect de la législation sur la recherche en France
  - Leur avis est obligatoire avant de commencer une recherche
  - Les comités donnent aussi leur avis sur les collections d'échantillons biologiques

Consentement éclairé

Fixées par les articles L1122-1 et 2 du Code de la Santé publique.

• Acceptation libre et formellement exprimée d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale

• Le consentement est dit "éclairé" lorsque la personne a reçu de la part du médecin investigateur (ou d'un médecin qui le remplace) toutes les informations concernant :

1. les objectifs, la méthodologie et la durée de la recherche
2. les bénéfices attendus de la recherche
3. les contraintes et les risques prévisibles y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
4. les éventuelles alternatives médicales
5. la prise en charge médicale en fin de recherche si nécessaire, ou en cas d'arrêt prématuré ou d'exclusion de la recherche
6. l'avis du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente
7. si besoin, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et/ou la période d'exclusion qui suit la recherche ainsi que l'inscription du participant dans le fichier national
8. les droits des participants :
   • droit au refus de participer
   • possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice
   • la communication au participant des informations concernant sa santé au cours ou à l'issue de la recherche
   • l'information sur les résultats globaux de la recherche à la fin de l'essai selon des modalités qui sont précisées dans le document d'information

Toutes ces informations sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Rédaction du rapport annuel de sécurité

La première rédaction du Rapport Annuel de Sécurité (RAS) correspond à la date anniversaire (N+1) de la délivrance de la première autorisation de la recherche biomédicale. Le RAS doit être adressé au CPP et à l'AFSSAPS dans les 60 jours qui suivent la date anniversaire.

Le rapport de sécurité comporte trois parties :

1. Une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Elle comprend une description concise de toutes les données connues du promoteur, pertinentes au regard de la sécurité, une analyse de leur impact sur la sécurité de ces personnes, sur le profil de sécurité du médicament expérimental et sur le rapport des bénéfices et des risques de cette recherche et une description des mesures prises ou à prendre le cas échéant.

2. La liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus en France et en dehors du territoire national dans la recherche concernée, pendant la période couverte par le rapport La liste est identifiée par un numéro de référence ou la date et l'heure d'impression.

Ces suspicions d'effets indésirables graves sont organisées suivant une classification les regroupant par système ou par organe.

3. Les tableaux de synthèse comprenant tous les signes et symptômes ou diagnostics des effets indésirables graves survenus depuis le début de la recherche permettant une vision globale de l'essai.

Clôture d'un essai clinique

- Déclaration de fin d'étude :

  Le promoteur doit déclarer à l' AFSSAPS et au CPP dans les 90 jours à compter de la date de la dernière visite de la dernière personne qui s'est prêtée à la recherche.

- Fermeture des centres :

  La fermeture des centres investigateurs peut être réalisée sur site ou à distance.
  Au cours de la visite de clôture, l'ARC coordonnateur vérifie la mise à jour du classeur investigateur, règle les problèmes en suspens (anomalies détectées, suivi des EIG,.....) et récupère les documents à archiver.
  Un bilan des traitements à l'étude doit être réalisé (comptabilité, retour ou destruction) et les suites cliniques et scientifiques de la recherche sont évoquées.
  L'ARC rédige un rapport de cette visite et qui sera par la suite diffusé au promoteur et aux investigateurs.

- Rapport final :

  L'étude fait l'objet d'un rapport final, élaboré , établi et signé par le promoteur et l'investigateur.
  Un résumé de ce rapport est transmis à l' AFSSAPS dans un délai d'un an après la fin de l'étude, le rapport intégral étant tenu à sa disposition.