

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TOURS « Philippe MAUPAS »

Année 2017

N° (2)

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Alice VIGNAS
Née le 28 octobre 1992 à Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 décembre 2017

**MÉTHODOLOGIES DES ÉTUDES CLINIQUES DE PREMIÈRE ADMINISTRATION
CHEZ L'HOMME DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS :
COMPARAISON DES APPROCHES EN ONCOLOGIE ET HORS ONCOLOGIE**

JURY

Président : M. Bruno GIRAUDEAU, Professeur, Praticien Hospitalier, UFR Pharmacie
Membres : Mme. Émilie VIERRON, Maître de conférences, UFR Pharmacie
M. Philippe GROSJEAN, Directeur d'investigations cliniques, Sanofi R&D
Mme. Laetitia CARLES, Pharmacien, Sanofi R&D
Mme. Laurine BODEY, Pharmacien, Officine

ANNEE : 2017 - 2018

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

20 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CRECHE	Joël	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DOMENECH	Jorge	HEMATOLOGIE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GUEIFFIER	Alain	CHIMIE THERAPEUTIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL	Véronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
RIDEAU	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
COURTOIS	Martine	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques « Philippe Maupas »
31, avenue Monge
37200 TOURS

DELAYE	Pierre-Oliver	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

2 ATER

PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE



UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS
TOURS

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
“PHILIPPE MAUPAS”

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

***Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

***Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

REMERCIEMENTS

A Monsieur Bruno Giraudeau,

D'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame Emilie Vierron,

D'avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci pour vos encouragements et votre disponibilité dans l'accompagnement de ma thèse, mais aussi pour votre gentillesse et vos partages de connaissances au cours de mes années de faculté.

A Monsieur Philippe Grosjean,

D'avoir accepté d'encadrer ce travail. Un grand merci pour ton investissement, tes conseils avisés et ton dynamisme. J'ai beaucoup apprécié nos échanges constructifs et ton partage de connaissances. Je n'oublierai jamais ton aide précieuse et le soutien que tu m'as apporté.

A Laurine Bodey et Laetitia Carles,

Deux magnifiques pharmaciennes, d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Laurine, merci pour ces 6 années de faculté, ta bonne humeur partagée et ton soutien que je n'oublierai jamais. Laetitia, une belle rencontre au détour d'un stage professionnel, merci d'être présente et de m'apporter ton soutien pour signer la fin de mes études de pharmacie.

A mes parents,

Pour votre amour, votre présence bienveillante, votre soutien inconditionnel et aussi pour avoir toujours cru en moi. Vous m'avez transmis la curiosité, l'investissement et la détermination qui ont été mes fondements pendant mes études et mes débuts de vie professionnelle. C'est grâce à votre éducation et vos valeurs que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Maman, je n'aurai jamais pu finaliser cette thèse sans ton œil avisé, alors merci, merci, merci. J'ai la chance d'avoir des parents aussi aimants et géniaux que vous.

A mon petit frère,

Pour ton amour, ton caractère, ton humour et nos souvenirs inoubliables. A ta manière tu m'as apporté ton soutien. Je te souhaite de la réussite et du bonheur dans tes études et ta vie future. Je suis fière de ce que tu es et surtout d'être ta grande sœur.

A mes amis,

Laura et Audrey, pour être des amies en or, merci d'être présentes dans les bons comme dans les mauvais moments depuis nos belles années lycéennes. Merci pour votre joie de vivre, votre écoute, votre soutien et surtout pour le bonheur que j'ai toujours de vous retrouver. Que notre amitié dure toujours.

Les copines, pour être les amies les plus merveilleuses, pour votre humour incontestable, capables de transformer les moments les plus insignifiants en moments inoubliables. Je vous souhaite de nous retrouver durant de longs weekends, dans notre maison de vacances à St papal, tel que nous l'avons imaginé tant de fois.

A mes amis de Tours, Poitiers, Paris, Angleterre, pour ces moments de bonheur partagés ensemble.

C'est un pur bonheur d'être aussi bien entourée,

DE TOUT CŒUR, MERCI

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Déroulement d'une étude clinique de phase selon le nouveau règlement européen n°536/2014.....	17
Figure 2: De l'idée au produit: genèse d'un médicament (19)	20
Figure 3 - Échelle allométrique - Cl humaine prédite = 7 L/h	29
Figure 4 - Plan général d'étude FIM.....	34
Figure 5 - Plan d'étude FIM détaillée - l'escalade de doses.....	35
Figure 6: L'évolution des concentrations au cours du temps (54) – MEC correspond à la concentration minimale efficace et MTC à la concentration minimal toxique	40
Figure 7: Relations dose-toxicité et dose-efficacité typiques d'une chimiothérapie - τ correspond à un taux de toxicité de 20 % (ligne pointillée).	50
Figure 8 : Logigramme d'escalade de doses de la méthode classique.....	54
Figure 9: Méthode CRM: évaluation séquentielle et actualisation - θ correspond à la dose de départ fixée à 20%, Ψ correspond à la fonction qui permet de modéliser la probabilité de toxicité (75).....	56
Figure 10: Notion d'équilibre pharmacocinétique, cas de la perfusion continue (52)	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Escalade de doses suivant la suite de Fibonacci et la suite modifiée, compte tenu d'une dose de départ de 1 mg/m ² (75)	53
Tableau II - Tableau comparatif des caractéristiques des études cliniques FIM en oncologie et hors oncologie dont celles impactées par les nouvelles recommandations de l'EMA	71

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité des médicaments
AUC :	Area under the curve
BPC :	Bonnes pratiques Cliniques
BSA-CF :	Body surface area-Converting factor
CCPPRB :	Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale
CE :	Comité d'éthique
CIC :	Centre d'investigation clinique
Cl :	Clairance
CLIP :	Centre labellisé de phase précoce
CTA :	Clinical Trial Application
CTCAE :	Common terminology criteria for adverse events
CTD :	Common technical document
CPP :	Comité de protection des personnes
CRM :	Continual reassessment method
CRO :	Contract research organization
CSP :	Code de la santé publique
DL10 :	1/10ème de la dose létale
DLE :	Dose limiting event
ECG :	Electrocardiogramme
EI :	Evènement indésirable
EIG :	Evènement indésirable grave
EMA :	Europeane medicines agency
FDA :	Food and Drug Administration
FIM :	First in Man
GCP :	Good clinical practice
HBW :	Human body weight
HED :	Human equivalent dose
ICH :	International conference on harmonisation
IGAS :	Inspection générale des affaires sociales
IND :	Investigational new drug
IRB :	Institutional Review Board
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
MABEL :	Minimal anticipated biological effect level
MRSD :	Maximum recommended starting dose
MTD :	Maximal Tolerated dose
NOAEL :	No observed adverse event level
PD :	Pharmacodynamique
PK :	Pharmacocinétique
RECIST :	Response evaluation criteria in solid tumours
RP2D :	Recommended phase 2 dose
SF :	Safety factor
TDL :	Toxicité dose-limitante
UE :	Union européenne

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	12
1 LES ELEMENTS REGLEMENTAIRES COMMUNS AUX ETUDES CLINIQUES	13
1.1 HISTORIQUE DES TEXTES REGLEMENTAIRES APPLICABLES EN FRANCE	13
1.1.1 LE CODE DE NUREMBERG (1947)	13
1.1.2 DECLARATION D'HELSINKI (1964)	13
1.1.3 LOI HURIET-SERUSCLAT (1988)	13
1.1.4 « INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION GUIDELINES » (ICH-1997)	14
1.1.5 LA DIRECTIVE EUROPEENNE (2001/20/CE)	14
1.1.6 LOI JARDE (2012)	15
1.1.7 NOUVEAU REGLEMENT EUROPEEN (536/2014)	15
1.2 DOSSIER A SOUMETTRE AUX AUTORITES REGLEMENTAIRES	17
1.2.1 DEMANDE D'AUTORISATION D'ETUDE CLINIQUE (CTA)	17
1.2.2 « INVESTIGATIONAL NEW DRUG » (IND)	18
1.2.3 COMITE D'ETHIQUE (CE)	18
2 LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT	20
2.1 RECHERCHE EXPLORATOIRE ET DEVELOPPEMENT CHIMIQUE	20
2.2 ETUDES PRECLINIQUES	21
2.3 ETUDES CLINIQUES	21
2.3.1 ETUDES CLINIQUES DE PHASE I : ETUDES DE TOLERANCE	21
2.3.2 ETUDES CLINIQUES DE PHASE II	24
2.3.3 ETUDES CLINIQUES DE PHASE III OU ETUDES COMPARATIVES	24
2.3.4 DOSSIER POUR L'OBTENTION DE L'AMM	24
2.3.5 LES ETUDES DE PHASE IV : ETUDES POST-AMM	25
3 PHASE I « FIRST IN MAN » DES MOLECULES NON-CYTOTOXIQUES POUR DES PATHOLOGIES NON-ONCOLOGIQUES	26
3.1 LES DONNEES PRECLINIQUES DISPONIBLES AVANT UNE ETUDE FIM	26
3.1.1 SECURITE PRECLINIQUE	26
3.1.2 PHARMACOCINETIQUE PRECLINIQUE	26
3.2 LE CHOIX DES DOSES DANS L'ETUDE FIM	27
3.2.1 LA PREMIERE DOSE	27
3.2.2 LA DOSE MAXIMALE	31
3.3 LES OBJECTIFS D'UNE ETUDE FIM	31
3.4 LES CARACTERISTIQUES	31
3.4.1 ETUDE RANDOMISEE	31
3.4.2 ETUDE EN DOUBLE AVEUGLE	32
3.4.3 ETUDE « CONTROLEE »	33
3.4.4 LA POPULATION	33

3.4.5	LA DUREE DE L'ETUDE	34
3.5	L'ESCALADE DE DOSES	35
3.5.1	METHODE DE REFERENCE	35
3.5.2	REGLES D'ARRET	35
3.6	EVALUATION DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	36
3.6.1	INNOCUITE ET TOLERANCE	36
3.6.2	PHARMACOCINETIQUE	38
3.6.3	PHARMACODYNAMIE	41
3.7	CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES	42
3.7.1	LE LIEU DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE	42
3.7.2	INDEMNISATION DES SUJETS	43
3.7.3	UN FICHIER NATIONAL	43
4	PHASE I « FIRST IN MAN » DES MOLECULES CYTOTOXIQUES EN ONCOLOGIE	44
4.1	LA TOXICITE DES MEDICAMENTS	44
4.1.1	LES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES	44
4.1.2	L'INFLUENCE DE LA TOXICITE DES MEDICAMENTS	44
4.1.3	LES NOUVELLES THERAPIES	45
4.2	LES DONNEES PRECLINIQUES DISPONIBLES AVANT UNE ETUDE FIM	46
4.2.1	MODELES ANIMAUX	46
4.3	LE CHOIX DES DOSES DANS L'ETUDE FIM	48
4.3.1	LA PREMIERE DOSE	48
4.3.2	LA DOSE MAXIMALE	49
4.4	LES OBJECTIFS D'UNE ETUDE FIM	49
4.5	LES CARACTERISTIQUES DES ETUDES FIM	51
4.5.1	ETUDE NON RANDOMISEE	51
4.5.2	ETUDE EN OUVERT	51
4.5.3	ETUDES « NON CONTROLEE »	51
4.5.4	LA POPULATION CIBLE	51
4.5.5	LA DUREE DE L'ETUDE	52
4.6	L'ESCALADE DE DOSES	52
4.6.1	METHODE CLASSIQUE 3+3	53
4.6.2	METHODE PAR REEVALUATION CONTINUE	55
4.7	ÉVALUATION DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	58
4.7.1	INNOCUITE ET TOLERANCE	58
4.7.2	PHARMACOCINETIQUE	59
4.7.3	PHARMACODYNAMIE ET ACTIVITE	60
4.8	CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES	61
4.8.1	LE LIEU DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE	61
4.8.2	COMPENSATION DES PATIENTS	62
4.8.3	ENJEUX ETHIQUES	62
5	LA SÉCURITÉ DES PARTICIPANTS AUX ÉTUDES FIM	64
5.1	RAPPELS DES PRINCIPAUX EVENEMENTS :	64
5.1.1	LONDRES, 13 MARS 2006	64
5.1.2	RENNES, 14 JANVIER 2016	65
5.2	NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LES ETUDES CLINIQUES PRECOCES CHEZ L'HOMME	67
5.3	TABLEAU COMPARATIF DES CARACTERISTIQUES DES ETUDES CLINIQUES FIM EN ONCOLOGIE ET HORS ONCOLOGIE DONT CELLES IMPACTEES PAR LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'EMA	71
CONCLUSION		74

BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES	82

INTRODUCTION

De 100 000 molécules criblées, 10 feront l'objet d'un dépôt de brevet, et 1 parviendra à passer les étapes des tests et des études cliniques de phases I, II, III, jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (1). Le chemin de l'innovation au malade est long (en moyenne 12 ans) complexe et coûteux. La première évaluation d'un nouveau produit chez l'homme représente l'aboutissement d'une somme considérable de temps, de ressources financières et de travail (en terme de recherche fondamentale, de stratégie de développement donnant lieux aux études de pharmacologie et de toxicologie animales, de fabrication, de formulation, d'études cliniques et aussi de préparation de dossiers réglementaires). Chaque étape d'expérimentation du produit est approfondie afin de répondre à la rigueur requise pour son lancement, tant sur le plan scientifique que sur l'aspect réglementaire nécessaire au bon déroulement du développement.

La qualité et la rapidité d'exécution d'un programme de phase I sont fondamentales pour le bon déroulement du développement clinique, compte tenu de la concurrence, du taux de succès relativement faible observé en général dans le développement de nouveaux médicaments, et des ressources financières et humaines des compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques. Le développement clinique précoce est une étape cruciale, qui permet d'affiner au mieux la sélection des molécules qui transiteront vers les études de phase II, voire III.

Le plan de développement clinique précoce doit s'appuyer sur divers éléments : la classe et le profil pharmacologique du produit, les résultats observés *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, la pharmacocinétique et le métabolisme, le profil d'interaction, l'indication thérapeutique, de même que les exigences et les directives des autorités réglementaires locales et internationales. Malgré des caractéristiques communes, il n'y a pas de méthodologie unique appliquée aux études de phase I du fait de la spécificité de chaque indication et de chaque médicament expérimental. De plus, chaque promoteur va conduire les études selon leurs propres approches et procédures opératoires standardisées. La sécurité des participants à ces études de phase I est une préoccupation majeure. Pour cela, le plan expérimental est bâti pour minimiser les risques et de nouvelles recommandations dans la conduite de ces études sont régulièrement mises en place.

Le développement clinique précoce d'un médicament en oncologie se distingue de celui des autres aires thérapeutiques du fait notamment de la propriété cytotoxique des molécules. Il existe nombres d'articles dans la littérature faisant référence aux spécificités de la première administration du médicament expérimental chez l'homme et du domaine de l'oncologie. Leurs méthodologies respectives sont exposées de manière comparative tout au long de ce document au terme d'une description synthétique du déroulement des études cliniques d'un médicament expérimental, encadré par une réglementation stricte succinctement retracée. Une discussion statue ensuite sur les événements récents lors d'études cliniques de phase I qui ont engendré une reconsidération de certains points de ces grands principes de méthodologie.

1 LES ELEMENTS REGLEMENTAIRES COMMUNS AUX ETUDES CLINIQUES

Afin de garantir les droits et la protection des personnes qui se prêtent à ces études cliniques, d'établir la crédibilité des données, d'améliorer la qualité éthique, scientifique et technique des études cliniques, des procédures réglementaires ont été établies. Toutes les parties intervenant dans l'évaluation des produits à développer s'engagent à mener les études selon ces principes dans un climat de confiance mutuelle.

Ainsi, il est nécessaire de formaliser à l'avance et par écrit des procédures concernant l'organisation et la conduite de ces études cliniques, le recueil des données, les documents et les vérifications. Les études cliniques ont, quelle que soit la phase de développement et l'indication pour laquelle le produit est évalué, des caractéristiques communes en matière de législation et de réglementation.

1.1 HISTORIQUE DES TEXTES REGLEMENTAIRES APPLICABLES EN FRANCE

1.1.1 *LE CODE DE NUREMBERG (1947)*

La première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains est le Code de Nuremberg. Il a été élaboré par les juges du tribunal militaire américain à l'issue du procès de Nuremberg intenté contre des médecins nazis accusés d'atrocités au cours de la seconde guerre mondiale. Il est fondé sur une série de dix principes et met particulièrement l'accent sur le consentement éclairé du sujet comme préalable absolu à la conduite de la recherche : « Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel » (2).

1.1.2 *DECLARATION D'HELSINKI (1964)*

Il s'agit du texte de la 18ème assemblée de l'Association Médicale Mondiale, qui tente de préciser les conditions de la recherche scientifique compatible avec l'activité clinique des médecins. Ce texte a été amendé à de nombreuses reprises jusqu'en 2008. L'importance de la rédaction d'un protocole de recherche est d'ores et déjà discutée et détaillée dans ce texte : « la conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche » (3).

On y distingue une recherche clinique à visée tantôt thérapeutique, introduisant la notion d'études à « bénéfice individuel direct », tantôt scientifique prônant les études « sans bénéfice individuel direct ». Dans les deux cas, le consentement éclairé est requis sauf lors d'une incapacité physique, psychique ou légale du participant à consentir dans le premier cas. Dans la deuxième situation le consentement est obligatoire.

1.1.3 *LOI HURIET-SERUSCLAT (1988)*

Cette loi répondait à une demande de l'industrie pharmaceutique française, face à une directive européenne concernant les dossiers d'AMM et impliquant des études sur l'homme sain, d'où un risque juridique par rapport aux textes français de l'époque qui interdisaient de telles pratiques (4).

Elle comporte deux axes essentiels :

- L'obligation de soumettre les protocoles de recherche à un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB, créé en 1981)
- Le consentement écrit des participants (Titre II, articles L.209-9 et 10)

1.1.4 « *INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION GUIDELINES* » (ICH-1997)

L'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis se sont associées de sorte à harmoniser les procédures d'enregistrement du médicament (5). Ce sont des groupes de travail qui ont permis la délivrance de différentes recommandations, dont les bonnes pratiques cliniques, E6 : *Good Clinical Practice Consolidated Guidelines*. Ces dernières ont été transposées en droit français. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) (6) s'adressent aux promoteurs, investigateurs et collaborateurs des recherches biomédicales. Elles permettent de définir les dispositions à mettre en place lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats.

1.1.5 LA DIRECTIVE EUROPEENNE (2001/20/CE)

La Directive 2001/20/CE (7) du Parlement Européen et du Conseil porte sur l'harmonisation des dispositions législatives, réglementaires et administratives des pays de l'Union Européenne relatives à l'application des BPC dans la conduite d'études cliniques de médicaments à usage humain. Elle s'axe sur la mise à disposition d'outils pour le contrôle et la surveillance des études cliniques : EudraCT, base de données qui répertorie les études cliniques et Eudravigilance, base de données qui répertorie les effets indésirables observés sur les médicaments mis sur le marché au sein des états membres (8).

Pour la France, cette transposition a été réalisée en 2004 dans la loi de santé publique qui révisait la loi Huriet-Sérusclat. Elle a entraîné quelques changements :

- Les CCPPRB deviennent des Comités de Protection des Personnes (CPP). Dorénavant, ils émettent des avis favorables obligatoires qui requièrent l'autorisation conjointe de l'autorité compétente du pays.
- La distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct a été supprimée. Dorénavant, l'évaluation du rapport bénéfice/risque prévaut pour le déroulement d'une recherche biomédicale. Les notions d'études avec ou sans bénéfice individuel direct ont été remplacées par les notions « d'études interventionnelles » et « études non interventionnelles ». Une mise en œuvre trop stricte de cette disposition pourrait empêcher la conduite de certaines recherches, notamment les études de phase I au cours desquelles le risque encouru est souvent plus important que le bénéfice escompté. Cette loi a alors généralisé la possibilité d'indemnisation des participants en compensation des contraintes subies, cela sera détaillé dans les chapitres appropriés.
- Des précisions ont été apportées sur le recueil du consentement des personnes n'étant pas en mesure de le donner (les mineurs non émancipés, les majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement, les personnes en situation d'urgence, ce qui rend impossible le recueil du consentement préalable de la personne, etc.) (9).

1.1.6 LOI JARDE (2012)

Le champ de la loi couvre la totalité des recherches impliquant la personne humaine, y compris les recherches non interventionnelles. Cette loi française, relative aux « recherches impliquant la personne humaine », unifie les différentes catégories de recherches existantes dans un ensemble unique : la « recherche impliquant la personne humaine ». Un socle réglementaire commun impose la soumission de tous les projets de recherche à un CPP et la désignation d'un promoteur. La loi identifie désormais au sein de cet ensemble trois catégories de recherche selon le niveau de risque encouru par la personne qui s'y prête, avec le niveau de contrainte réglementaire et les conditions de recueil du consentement différents et modulés en fonction du risque :

- **Recherche interventionnelle** : recherche qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.
- **Recherche à risque minime** : recherche qui ne comporte qu'un risque minime et qui ne porte pas sur un médicament.
- **Recherche non interventionnelle** : recherche pour laquelle tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. Oubliées par la loi relative à la politique de santé publique (2004), les recherches non interventionnelles sont dorénavant clairement encadrées par la loi. Le décret d'application de cette loi n'a toujours pas été publié (10).

1.1.7 NOUVEAU REGLEMENT EUROPEEN (536/2014)

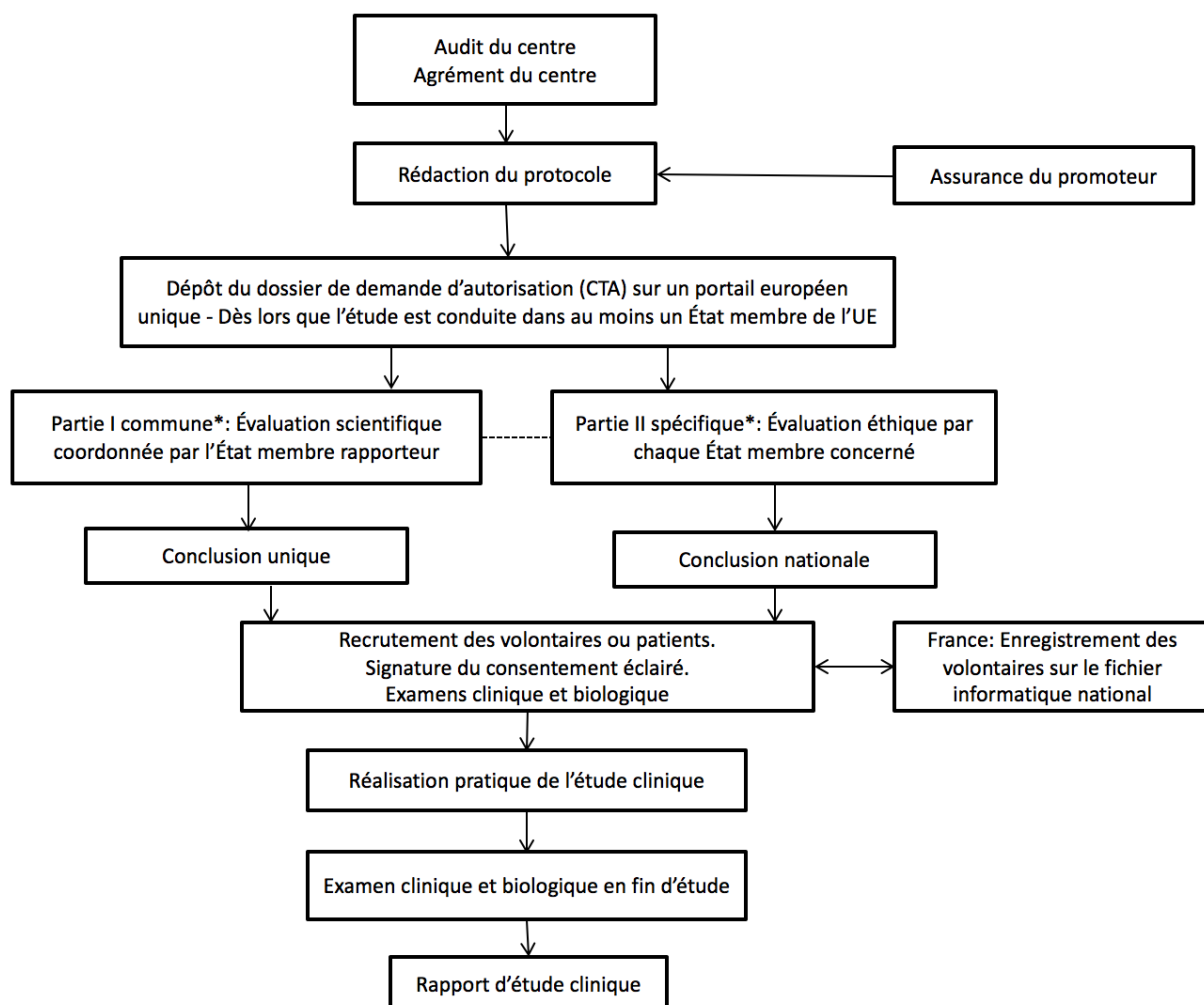
Ce nouveau règlement était destiné à remplacer la Directive Européenne 2001/20/CE (11)(12)(13), qui a été très critiquée par les industriels et les académiques du fait de l'hétérogénéité de son application par les pays. Un règlement européen a un caractère obligatoire pour les différents acteurs exerçant leurs activités au sein de l'UE. La directive est un acte juridique qui lie les pays quant à un objectif à atteindre, mais leur laisse le choix des moyens et de la forme pour atteindre cet objectif. Les pays doivent donc transposer la directive dans leur droit national alors que le règlement doit être appliqué tel quel dans tous les pays.

Il a été élaboré pour rendre la recherche biomédicale plus attractive en Europe et permettre ainsi à un plus grand nombre de patients de bénéficier de traitements innovants (11). Effectivement, l'évolution de la science montre que les études cliniques sont de plus en plus pratiquées sur des populations de patients plus spécifiques, telles que des sous-groupes déterminés au moyen d'informations génomiques. Le nombre de participants à la recherche par pays est donc plus faible, ce qui requiert l'implication de plusieurs pays pour recruter la population nécessaire. La Commission Européenne a entrepris d'évaluer son impact sur la conduite de la recherche clinique en Europe : en effet entre 2007 et 2011, le nombre d'études cliniques portant sur des médicaments en Europe a chuté de 25%, alors que les coûts ont doublé et que les délais de démarrage ont augmenté de 90%.

Ce règlement ne concerne que les études cliniques effectuées sur les médicaments à usage humain. Il introduit des définitions précises avec une nouvelle catégorie de recherche « avec faible niveau d'intervention » (approche basée sur le risque) et exclut les études non-interventionnelles de son champ d'application.

Le règlement européen va permettre la mise en place d'une harmonisation et une simplification des évaluations des demandes d'autorisations d'études cliniques et de leurs modifications à travers un portail unique. La figure 1 présente le déroulement d'une étude clinique selon ces modifications. L'évaluation du dossier de demande d'autorisation est découpée en deux parties, la première consacrée à l'évaluation scientifique et technique par les autorités compétentes (partie I), la deuxième à l'évaluation éthique par les comités d'éthique (partie II). La première partie sera désormais évaluée par l'autorité compétente d'un seul pays de référence et non plus par celle de tous les pays impliqués dans l'étude. Ce changement va permettre de recevoir un seul ensemble de questions/modifications auxquelles le promoteur doit répondre. Un autre aspect positif du règlement concerne les délais qui vont être mieux définis que les délais actuels qui sont pays dépendants (par exemple : les différentes périodes d'évaluations).

Il permet également une plus grande transparence avec l'obligation de rendre public l'état d'avancement du recrutement des participants ainsi que le rapport de l'étude avec les résultats. Cette loi n'a toujours pas été formellement adoptée par le Parlement Européen.



*Partie I : L'État membre rapporteur transmet, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie I finale du rapport d'évaluation, y compris sa conclusion, au promoteur et aux autres États membres concernés, dans un délai de quarante-cinq jours à compter de la date de validation.

Partie II : Chaque État membre concerné conclut son évaluation dans un délai de 45 jours à compter de la date de validation et soumet, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie II du rapport d'évaluation, y compris la conclusion afférente au promoteur

Figure 1: Déroulement d'une étude clinique de phase selon le nouveau règlement européen n°536/2014

1.2 DOSSIER A SOUMETTRE AUX AUTORITES REGLEMENTAIRES

Avant de démarrer l'étude, le laboratoire doit impérativement obtenir dans chaque pays l'aval des autorités réglementaires et des comités d'éthique. Un dossier regroupant toutes les données non cliniques, et éventuellement cliniques, sera constitué en vue d'une évaluation scientifique et aussi éthique comme cela est décrit dans la figure 1.

1.2.1 DEMANDE D'AUTORISATION D'ETUDE CLINIQUE (CTA)

Le dossier de demande d'autorisation d'étude clinique est issu de la directive européenne 2001/20, il est appelé *Clinical Trial Application* (CTA). Ce sont les données précliniques, cliniques et les données de qualité présentées aux autorités compétentes nationales en vue d'obtenir une autorisation formelle de réaliser des études cliniques (Annexe 1). Une évaluation du rapport bénéfice risque de l'étude doit également être

faite et figurer dans le dossier. La structure du dossier est similaire pour toutes les phases cliniques mais le contenu peut différer. Pour les études de phase I les données cliniques ne peuvent pas apparaître étant donné qu'elles ne sont pas encore connues à cette étape. Cependant le choix des doses et le rapport bénéfice/risque sont obligatoirement motivés. Le dossier est adapté en fonction des exigences nationales. La partie concernant les données du produit est requise en Europe mais pas obligatoirement dans d'autres pays où les données fournies dans le protocole et la brochure investigateur peuvent suffire (13).

Dans le cadre du nouveau règlement européen, la communication répétée d'informations en grande partie identique va être remplacée par un seul dossier de demande transmis via un portail unique.

Le contenu du dossier va être harmonisé et va contenir l'ensemble des documents et informations nécessaires à la validation et à l'évaluation scientifique et éthique. Cela inclut :

- La conduite de l'étude clinique, y compris le contexte scientifique et les modalités choisies ;
- Le promoteur, les investigateurs, les participants potentiels, les participants et les sites d'études cliniques ;
- Les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, en particulier leurs propriétés, l'étiquetage, la fabrication et le contrôle ;
- Les mesures de protection des participants ;
- Les raisons pour lesquelles il s'agit d'une étude clinique à faible niveau d'intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel.

1.2.2 « INVESTIGATIONAL NEW DRUG » (IND)

La loi fédérale actuelle des Etats-Unis exige qu'un médicament fasse l'objet d'une demande de commercialisation approuvée avant qu'il ne soit transporté ou distribué à travers l'État. Le promoteur voudra probablement expédier le médicament expérimental aux investigateurs dans de nombreux États, pour cela il doit demander une exemption de cette obligation juridique. L'IND, ou *Investigational New Drug application* (14), est le moyen par lequel le promoteur obtient techniquement cette exemption auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA), autorité compétente des Etats-Unis.

Le laboratoire pharmaceutique soumet toutes les données recueillies au cours des études précliniques de toxicité et de pharmacologie, les informations de fabrication, les protocoles d'études cliniques et la liste des investigateurs.

1.2.3 COMITE D'ETHIQUE (CE)

C'est un organisme indépendant, dans un État membre, composé de professionnels de la santé et membres non médecin. Il est chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à une étude clinique et de rassurer le public à ce sujet.

Les comités d'éthiques interviennent lors du dépôt d'une demande d'autorisation par le laboratoire pharmaceutique pour débiter une étude clinique, en parallèle de l'autorité compétente et assurent un suivi tout au long de l'étude clinique. Le comité est informé de l'ensemble des événements indésirables attendus et inattendus et de leurs conséquences sur la qualité et la sécurité du produit. En France, il est appelé CPP pour

Comité de Protection des Personnes. Aux États-Unis, ce sont les IRB pour *Institutional Review Board*.

Une expérimentation ne peut démarrer que si le CE a donné son approbation (15)(16)(17). Le CE formule son avis en prenant en compte notamment des éléments suivants :

- La pertinence de l'étude clinique et de sa conception
- Le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus
- Le protocole de l'étude
- L'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir aux participants ainsi que la procédure à suivre pour obtenir leur consentement éclairé
- L'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs
- La brochure du produit expérimental pour l'investigateur
- Les dispositions prévues en vue de la réparation ou de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'étude clinique
- Toutes assurances ou indemnités couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur
- Les montants et les modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelles des investigateurs et des participants à l'étude clinique et les éléments pertinents de tout contrat prévu entre le promoteur et le site
- Les modalités de recrutement des participants (publicité...).

2 LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT

En France, le médicament expérimental est défini dans le code de la santé publique (CSP) comme « tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche impliquant la personne humaine, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée » (18).

Le développement d'un médicament se décompose en quatre étapes menées successivement ou en parallèle (figure 2) :

- La recherche exploratoire et développement chimique
- Les études précliniques
- Les études cliniques
- La demande d'enregistrement ou d'autorisation de mise sur le marché (AMM)

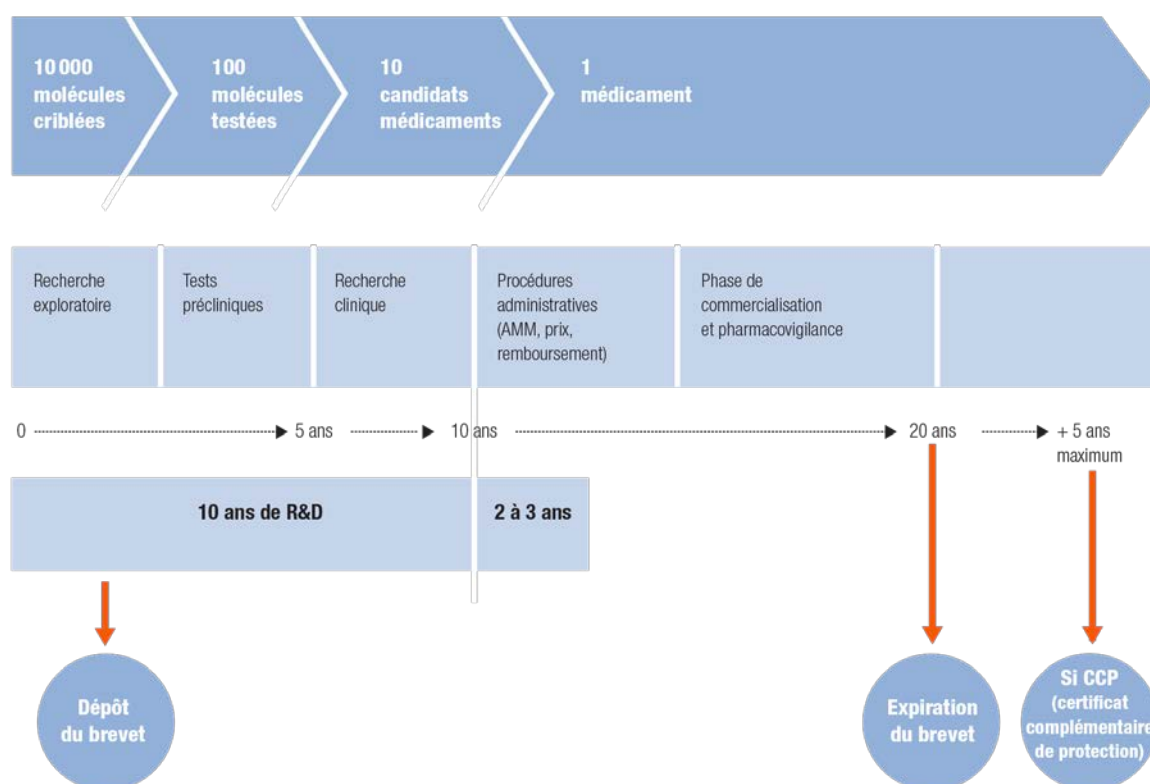


Figure 2: De l'idée au produit: genèse d'un médicament (19)

2.1 RECHERCHE EXPLORATOIRE ET DEVELOPPEMENT CHIMIQUE

Il y a tout d'abord une étape de découverte et de conception du principe actif, dite « *discovery* ». Cette phase comprend la sélection de la cible (enzyme, récepteur, canal ionique, cytokine...) et la synthèse du composé agissant sur la cible (inhibiteur, agoniste/antagoniste...). Ensuite un « *lead candidate* » est sélectionné à l'issue du processus de développement chimique. Les chimistes ont pour missions de mettre au

point un procédé de synthèse optimisé de la molécule, d'évaluer la stabilité et de développer la/les formulations du composé. Durant cette étape, les premiers tests d'affinité et de sélectivité sont réalisés ainsi que les premières études de pharmacologie dans des modèles animaux. Cette étape peut durer de 2 à 4 ans (20).

2.2 ETUDES PRECLINIQUES

Les études précliniques comprennent les études conduites chez l'animal. Elles sont divisées en deux grandes catégories : pharmacologie et toxicologie (21).

Lors des études de pharmacologie les différentes molécules précédemment sélectionnées sont administrées dans des modèles animaux et leurs propriétés pharmacologiques (réponse pharmacodynamique (PD), durée d'action, pharmacocinétique (PK)...) sont évaluées. La pharmacologie de sécurité évaluera ensuite l'impact du composé sur les grandes fonctions vitales (système cardiovasculaire, système nerveux central...) à différentes doses pharmacologiques. Le composé présentant le meilleur profil sera sélectionné pour l'évaluation toxicologique.

La toxicité du composé sera évaluée à des doses encadrant la dose pharmacologique après administration unique et répétée chez deux espèces animales (rongeur, non rongeur) au minimum. Les paramètres toxico-cinétiques seront également calculés. La génotoxicité, la mutagenèse et la toxicité de la reproduction du composé chez le male et la femelle gestante et allaitante seront évaluées. D'autres études de toxicité seront conduites au cas par cas (tolérance locale, immunotoxicité, toxicités juvéniles...). Certaines de ces études sont des prérequis réglementaires au démarrage de la phase clinique.

2.3 ETUDES CLINIQUES

Une étude clinique est une investigation menée chez l'homme en vue d'établir le rapport bénéfice/risque d'un médicament (ou d'un dispositif médical) (22). Elle est supportée par les études *in vitro* et les études précliniques jugées satisfaisantes. Ces études ont de nombreux objectifs : déterminer la sécurité d'emploi ou l'innocuité du médicament expérimental, son profil de tolérance, PD, PK et d'efficacité. Ces études sont réalisées conformément aux BPC et ICH. Le développement clinique des médicaments est composé de quatre phases temporelles (phase I-IV) pour lesquelles une terminologie a été établie (Annexe 2). Le démarrage de ces phases est séquentiel. Cependant, la phase I peut répondre à de nombreuses questions posées en cours de développement (notamment des études d'interactions médicamenteuses) ou bien supporter l'enregistrement du médicament (étude ECG approfondie, demande spécifique d'une autorité locale par exemple).

2.3.1 ETUDES CLINIQUES DE PHASE I : ETUDES DE TOLERANCE

La phase I est la première étape du développement clinique de toute molécule ayant démontré un potentiel thérapeutique et un profil de sécurité satisfaisant lors des études non cliniques (23). Elle comprend la première administration d'un médicament expérimental chez l'homme. D'une manière générale, l'objectif de ces études est de déterminer le profil de tolérance et de PK d'un produit afin de guider le choix de la dose pour les études de phase II. En général le programme de la phase I comprend aussi des études de pharmacodynamie afin de transposer le profil de réponse chez l'homme.

Pour conduire ces études il est indispensable de sélectionner une méthodologie adaptée afin de répondre correctement aux objectifs fixés pour chaque protocole. Ces objectifs seront différents selon le médicament expérimental et l'indication future, de ce fait, une multitude d'études cliniques de phase I pourront être décidées selon le plan de développement du candidat médicament. Les études de phase I sont conduites tout au long du développement clinique d'un médicament. Même en phase tardive une étude de phase I peut être menée pour supporter une autorisation de mise sur le marché. Les différentes études de phase I réalisées de manière générale pour un nouveau médicament expérimental sont les suivantes :

2.3.1.1 Etudes « First In Man », première administration à l'homme

L'étude First in man (FIM) fait suite aux études chez l'animal. Le médicament expérimental est administré pour la première fois à l'homme. Elle a pour objectif principal la sécurité et la tolérance qui sont évaluées principalement par le recueil des événements indésirables (EI). Cet objectif est également guidé par la pharmacocinétique qui en est le principal objectif secondaire pour déterminer la relation exposition-tolérance. Un objectif pharmacodynamique est également appliqué lorsqu'il a du sens dans la population de l'étude, notamment chez des patients.

Cette thèse est centrée sur ces études FIM : le passage des études chez l'animal à l'homme. Les études FIM en oncologie se distinguent de celles des autres aires thérapeutiques du fait du caractère cytotoxique des molécules. Leurs méthodologies respectives seront détaillées de manière comparative dans la suite du document.

2.3.1.2 Etudes avec la pharmacocinétique comme objectif principal

Ces études sont nombreuses et poursuivent des objectifs très variés. Elles peuvent être conduites à différentes étapes du développement du médicament et permettent de supporter le dossier de demande d'AMM.

- Etudes qui évaluent le potentiel d'interactions médicamenteuses. Elles sont basées sur le profil métabolique in vitro (cytochromes, transporteurs...) et les propriétés physico-chimiques du composé. En exemple, l'action du médicament expérimental sur les paramètres PK d'autres médicaments couramment prescrits dans une indication ou inversement. Concernant les cytochromes, le CYP450, est un système complexe d'iso-enzymes dont quatre sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4). De nombreux médicaments inhibent ou induisent l'activité de telle ou telle iso-enzyme. Ces études peuvent conduire à une adaptation du dosage lors de co-administrations prévisibles dans une population particulière. Des études pharmacodynamiques feront suite pour éventuellement évaluer l'impact de la modification PK sur la qualité du traitement (relation PK/PD).
- Etudes qui estiment le potentiel d'interactions avec la nourriture incluant : les repas riches en graisses, riches en glucides, l'alcool, les jus de fruits comme le jus de pamplemousse. L'évaluation préliminaire des effets de la nourriture permettra de définir les conditions optimales d'administration dans les études à long terme. Ces études peuvent conduire à des recommandations sur les conditions de la prise ou bien au développement de nouvelles formes galéniques permettant de limiter ou de s'affranchir d'une interaction.

- Etudes de biodisponibilité pour quantifier le produit qui atteindra le compartiment sanguin pour ensuite être distribué dans les organes. En se basant sur les paramètres PK, des études de bioéquivalence (la comparaison entre deux modes de production du produit) et de biodisponibilité absolue (intraveineux vs autre voie) ou relative (comparaison de formulations : gélule vs comprimé) seront menées. La mesure de la biodisponibilité est donc informative pour connaître l'exposition réelle du patient (24)(25).
- Etudes dans des populations spécifiques comme les personnes âgées (différence de clairance, hépatique, rénale), les insuffisants rénaux ou hépatiques (pour évaluer l'exposition au médicament dans le cas où son élimination par une de ces deux voies est impactée), les enfants (dont les systèmes métaboliques ne sont pas matures), etc. Ces études permettent une connaissance plus large des propriétés du médicament expérimental en vue d'élargir les indications potentielles.

2.3.1.3 Etudes avec la pharmacodynamie comme objectif principal

- Etudes sur des marqueurs de l'activité du médicament (pression artérielle, taux de glucose, etc.) : elles sont réalisées chez des patients de manière générale, les sujets sains disposant de systèmes réactifs pouvant compenser les effets d'un produit.
- Tests de provocation (des tests de provocation respiratoires) : Ces études sont spécifiques du produit d'investigation. Elles permettent de montrer l'action du produit sur sa cible (récepteur, enzyme...) en provoquant une réaction qui sera bloquée ou atténuée par le traitement.

2.3.1.4 Etudes sur le risque de dépendance des médicaments

Ces études sont notamment demandées pour les médicaments qui ont une action sur le système nerveux central et font partie intégrante du dossier d'enregistrement. Ces études sont fondées sur les effets comportementaux identifiés chez les animaux et le risque potentiel de sevrage, dépendance, overdose, mésusage et toxicomanie du médicament.

2.3.1.5 Etudes approfondies de l'intervalle QT

L'intervalle QT sur le tracé ECG représente le temps de repolarisation ventriculaire. Certains médicaments prolongent cet intervalle, ce qui peut conduire à de l'arythmie et à des torsades de pointes potentiellement fatales. Ces études évaluent les effets du produit d'investigation sur la repolarisation cardiaque à des doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques (26).

2.3.1.6 Etudes de phase I post marketing

Ces études sont réalisées pour supporter le dossier de soumission de demande d'AMM localement (en exemple : évaluer une nouvelle formulation ou une interaction médicamenteuse avec un médicament disponible uniquement dans un pays donné).

2.3.1.7 Etudes de phase 1b, ou phase I tardive

Ces études sont conduites dans la population cible, ayant un objectif de tolérance et pharmacodynamique. En oncologie, il y a également un objectif d'efficacité. Elles sont

réalisées chez des patients, et ce même pour les molécules non cytotoxiques hors oncologie.

D'autres études de phase I pourront être conduites en fonction du produit en développement. Une distinction fondamentale dans la méthodologie des études de phase I s'appuie sur le caractère cytotoxique ou non du médicament expérimental (27). Ce point sera développé dans les parties 3 et 4 de la thèse.

2.3.2 ETUDES CLINIQUES DE PHASE II

Les études cliniques de phase II sont les premières études faites chez des patients pour les molécules non cytotoxiques. Les critères d'évaluation sont plus physiopathologiques que thérapeutiques. La phase II consiste à déterminer la dose et la posologie optimales à utiliser dans les futures études de phase III. Elle permet également de recenser et d'approfondir les propriétés pharmacologiques de la molécule et les effets indésirables les plus fréquents.

La phase II précoce, dite phase II_a, est une phase exploratoire qui a pour objectif de mettre en évidence les effets pharmacodynamiques et la tolérance d'un produit en administration unique ou de courte durée sur un petit nombre de patients de la population cible. C'est une preuve de concept qui permet au laboratoire de décider de continuer ou pas le développement du médicament.

La phase II tardive, dite II_b, vise à mettre en évidence un éventuel effet thérapeutique et à déterminer la relation dose-réponse, afin d'en déduire la posologie optimale, alors proposée en phase III.

2.3.3 ETUDES CLINIQUES DE PHASE III OU ETUDES COMPARATIVES

Ces études sont conduites sur un groupe important de patients, représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné. Elles s'étendent sur un laps de temps suffisant pour pouvoir juger des effets sur l'évolution de la maladie. Ce sont des études d'efficacité, avec l'objectif de confirmer l'intérêt thérapeutique du produit et, d'efficacité/tolérance afin de définir le rapport bénéfice/risque. Ce sont des études comparatives où le médicament en développement est comparé soit à un placebo soit à un (ou plusieurs) traitement(s) de référence. À l'issue d'une phase III positive, tous les résultats des études cliniques sont intégrés au dossier de soumission pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

2.3.4 DOSSIER POUR L'OBTENTION DE L'AMM

Le dossier d'enregistrement pour l'obtention de l'AMM est déposé auprès des autorités réglementaires une fois que les résultats positifs des études cliniques de phases III sont obtenus (28). Il doit se présenter selon le format appelé *Common Technical Document* (CTD) commun à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon mis en place par l'ICH. Le CTD s'organise en 5 modules qui comprennent les documents démontrant la qualité, les résumés, les exposés des données non cliniques et cliniques, la documentation chimique, biologique et pharmaceutique, les tests toxicologiques et pharmacologiques réalisés sur la substance active, le produit fini et les documents concernant les études cliniques réalisés avec le médicament.

2.3.5 LES ETUDES DE PHASE IV : ETUDES POST-AMM

Les études de phase IV sont réalisées après la commercialisation du médicament. Elles sont conduites sur un nombre très important de patients en condition réelle d'utilisation et sont souvent très longues. Ces études permettent ainsi de détecter d'éventuels effets indésirables rares qui n'ont pas pu être mis en évidence lors des phases précédentes du développement et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients particuliers.

3 PHASE I « FIRST IN MAN » DES MOLECULES NON-CYTOTOXIQUES POUR DES PATHOLOGIES NON-ONCOLOGIQUES

3.1 LES DONNEES PRECLINIQUES DISPONIBLES AVANT UNE ETUDE FIM

Le développement clinique est conditionné par un dossier scientifique et technique comprenant des données expérimentales animales dans un cadre réglementaire et juridique précis. Les études précliniques fournissent les données pour soutenir la sélection de la première dose administrée à l'homme et sa durée d'exposition sans danger. Ces études sont réalisées chez les espèces animales les plus appropriées donnant les informations les plus pertinentes.

3.1.1 SECURITE PRECLINIQUE

Il est indispensable d'évaluer les données de toxicités aiguës, chroniques et autres chez l'animal ainsi que la tolérance locale si besoin (en cas d'administration locale ou en sous-cutanée par exemple). Ces données sont obtenues au cours des études réglementaires de toxicité à des doses répétées croissantes chez deux espèces différentes, une rongeur et une non rongeur. Une durée de 15 jours est généralement suffisante pour soutenir une étude FIM. Les études de toxicité sont complétées par les études de pharmacologie de sécurité qui évaluent l'impact du traitement à doses pharmacologiques sur les grands systèmes (cardiovasculaire, système nerveux central...). Des études *in vitro* de mutation et d'aberration chromosomique sont également conduites.

Les observations chez l'animal comprendront des examens de laboratoire, ECG, paramètres exploratoires, histopathologie. La sévérité, la réversibilité, la « monitorabilité », le type de l'évènement indésirable (effet sur certaines classes d'organes, la mortalité) ainsi que la différence entre les genres seront évalués. La connaissance de l'aire thérapeutique permet d'analyser plus précisément le médicament expérimental. Les signes cliniques observés définissent la *No Observed Adverse Event Level* (NOAEL) pour chaque espèce, qui est le niveau de dose sans effet nocif observé du médicament expérimental. Elle correspond à la plus haute dose du produit pour laquelle aucun effet toxique n'est observé.

3.1.2 PHARMACOCINETIQUE PRECLINIQUE

La première dose clinique proposée dépendra également d'autres facteurs comme les propriétés PK du produit chez l'animal. Des prélèvements sanguins sont analysés afin d'évaluer certains paramètres comme l'AUC, C_{max} , la demi-vie, le profil PK, et de déterminer la linéarité et la dose-proportionnalité.

L'AUC, *Area Under the Curve*, correspond à l'aire sous la courbe qui représente la pharmacocinétique du médicament. Elle permet de quantifier le médicament ayant atteint la circulation systémique et d'apprécier le degré d'exposition de l'organisme au médicament expérimental sur une période de temps.

Le paramètre C_{max} correspond à la concentration maximale du produit dans le sang après administration à un instant t , le T_{max} .

La demi-vie du produit correspond au temps nécessaire pour que, après son administration, sa concentration diminue de moitié dans le plasma sanguin. Il est considéré que la quasi-totalité d'un médicament est éliminée au bout de 5 demi-vies.

Une fois que les données de toxicité et PK ont été obtenues, elles sont analysées afin de déterminer s'il existe une relation entre la toxicité observée et l'exposition au produit. La NOAEL sera définie pour chaque espèce sur la base des observations cliniques. À cette NOAEL correspondra une exposition (AUC, $C_{\max}$) qui sera utilisée pour calculer la dose de départ pour l'étude FIM.

3.2 LE CHOIX DES DOSES DANS L'ETUDE FIM

3.2.1 LA PREMIERE DOSE

Le calcul de la première dose, en anglais *Maximum Recommended Starting Dose (MRSD)* est un élément essentiel pour une étude de première administration chez l'homme (29)(27)(30). Une fois les données précliniques obtenues, une estimation de la dose initiale chez l'homme est réalisée selon différentes approches qui évoluent avec les nouvelles technologies et les nouveaux médicaments expérimentaux. Cette estimation pour les médicaments non cytotoxiques peut être considérée selon trois approches principales :

- Méthode basée sur la dose
- Méthode basée sur la pharmacocinétique
- Méthode basée sur l'activité biologique

Au sein des industries pharmaceutiques et de manière générale, les trois approches sont réalisées puis comparées. La dose la plus faible des différentes méthodes sera la dose recommandée pour démarrer l'étude FIM.

3.2.1.1 Méthode basée sur la dose

Cette méthode est recommandée par les autorités américaines et communément acceptée par les autres autorités dont européennes (31)(32)(33).

L'estimation de la première dose clinique repose sur les études de toxicologie animale à partir desquelles on identifie la NOAEL en mg/kg de chaque espèce animale testée, en général une espèce rongeur et une espèce non rongeur. L'espèce qui génère la NOAEL la plus basse est définie comme l'espèce la plus sensible. Les valeurs de $C_{\max}$ (mg/mL) et AUC (mg.h/mL) correspondantes sont aussi analysées et comparées pour consolider la décision ou en cas de NOAEL identique entre les espèces.

Cette méthode tient également compte de la toxicité du produit. Les observations cliniques sont analysées pour connaître la sévérité, la réversibilité et si elles sont « monitorables » chez l'homme (ECG, laboratoire, histopathologie...). Le type de l'observation est pris en compte, par exemple si les fonctions vitales sont atteintes. L'objectif est ainsi de grader le risque de survenu d'un effet indésirable en fonction des doses administrées. Lorsque des toxicités graves sont observées chez une espèce animale, elles sont prises en considération afin de déterminer l'espèce la plus appropriée. Par exemple, le chien a été choisi comme espèce animale en raison de lésions cardiaques observées chez le rat, même si le rat avait été considéré comme l'espèce la plus pertinente selon les données de l'activité pharmacologique. Ces lésions

sont non contrôlables ou sont liées à une particularité avérée de l'espèce. Les différences entre les sexes dans une même espèce sont également évaluées et la connaissance de la classe thérapeutique du médicament expérimental vient renforcer l'analyse des données.

La transition de la dose animale à la dose humaine est basée sur la normalisation des doses à la surface corporelle. Dans tous les cas on considère que la biodisponibilité du produit est de 100%, pour minimiser le risque (100% de biodisponibilité est obtenu uniquement par voie IV). L'extrapolation de la dose animale à la dose humaine se fait en une seule étape, en divisant la NOAEL de chacune des espèces animales étudiées par le facteur de conversion de la surface corporelle appropriée (en anglais, *Body Surface Area Converting Factor*, BSA-CF) (Annexe 4). Ce facteur de conversion est un nombre sans unité fourni par la FDA, qui converti la dose de mg/kg pour une espèce animale à la dose de mg/kg chez l'homme sur la base du poids corporel pour chaque espèce définie par défaut. Par exemple, sur la base de la surface corporelle, il est de 0,162 pour le rat et 0,541 pour le chien. Le résultat obtenu est la dose équivalente humaine, en anglais, *Human Equivalent Dose* (HED). Elle est calculée à partir de la formule suivante :

$$\text{HED} = \text{NOAEL (mg/kg)} \times \text{BSA-CF}$$

Par exemple : Si la NOAEL du rat et du chien sont identiques et égales à 3mg/kg,

BSA-CF : 0.162 pour le rat, 0.541 pour le chien,

HED rat = $3 \times 0,162 = 0,49 \text{ mg/kg}$

HED chien = $3 \times 0,541 = 1.62 \text{ mg/kg}$

La HED est plus faible chez le rat que chez le chien.

Un facteur de sécurité, en anglais *Safety Factor* (SF) est appliqué à la HED pour s'assurer que la première dose chez l'homme ne causera pas d'effets indésirables. Ce facteur de sécurité repose sur la possibilité que les humains soient plus sensibles aux effets toxiques du médicament expérimental que prévu, que la biodisponibilité varie d'une espèce à l'autre ou que les modèles testés n'évaluent pas toutes les toxicités humaines possibles. Par exemple, des troubles oculaires ou des maux de tête sévères chez l'homme peuvent être des toxicités significatives limitant la dose et peuvent ne pas être détectées dans les études chez les animaux. Le facteur de sécurité est en général au minimum de 10. La MRSD est obtenue en divisant la HED par le facteur de sécurité. Des problèmes de toxicités observés ou des défauts de conception des études chez les animaux peuvent augmenter le facteur de sécurité et ainsi diminuer la MRSD. Cet algorithme génère une MRSD en unités de mg/kg. A cela, est multiplié le poids d'un humain, en anglais *Human Body Weight* (HBW) qui est de 60kg par défaut afin d'obtenir la MRSD en mg.

Pour reprendre l'exemple, l'espèce la plus pertinente est le rat avec une HED égale à 0,49mg/kg.

SF = 10 (par défaut)

HBW= 60 kg (par défaut)

$$\text{MRSD} = (\text{HED rat}/\text{SF}) \times \text{HBW} = (0,49 / 10) \times 60 = 2,9\text{mg}$$

Cette dose est considérée comme le premier palier de l'escalade de doses.

3.2.1.2 Méthode basée sur la pharmacocinétique

Cette méthode utilise les paramètres PK d'exposition au médicament expérimental. Elle utilise les données réelles des paramètres PK calculés chez l'animal dans les mêmes études de toxicologie que dans la méthode basée sur la dose, paragraphe 3.2.1.1. L'allométrie est utilisée en plus pour prédire la clairance chez l'homme (Cl).

Il convient de définir brièvement la notion d'allométrie. Au sens strict, l'allométrie est l'étude des rapports de taille entre différents éléments de l'organisme. L'allométrie inter-espèces étudie les variations en proportion de différentes espèces animales dont l'homme. En effet, les similarités anatomiques, physiologiques et biochimiques entre les espèces peuvent être exprimées de manière arithmétique selon des équations allométriques.

La clairance humaine est déterminée par extrapolation des données provenant d'espèces animales dont le poids est plus faible (figure 3).

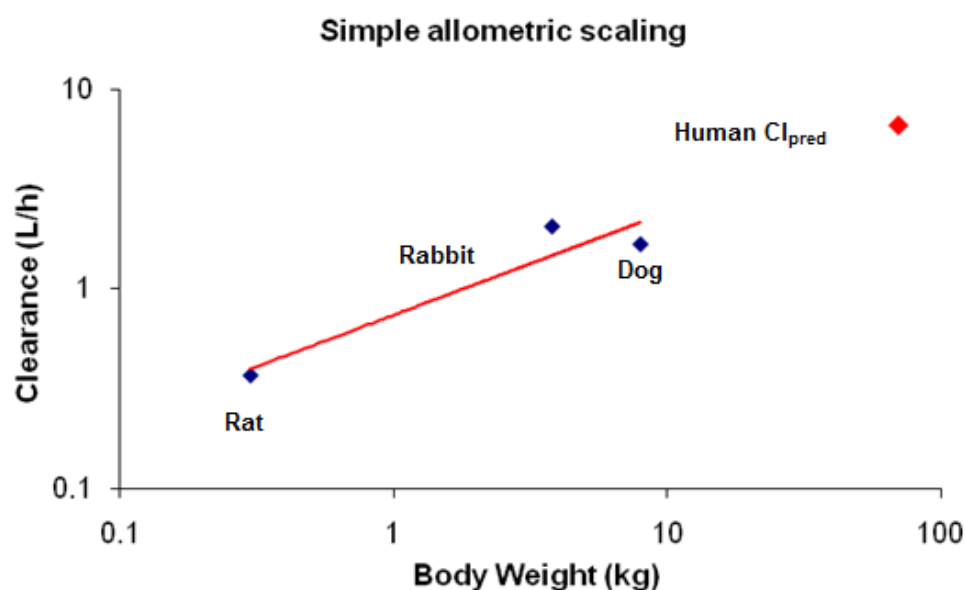


Figure 3 - Échelle allométrique - Cl humaine prédite = 7 L/h

On utilise ensuite la relation entre la Cl et l'AUC à la NOAEL de l'espèce la plus sensible pour définir la dose :

$$\text{Dose (mg)} = \text{Cl (L/h)} \times \text{AUC (mg.h/L)}$$

La formule pour calculer le premier palier de dose en mg est la suivante :

$$\text{MRSD} = \text{Cl humaine} \times \text{AUC}_{\text{NOAEL rat}} / (\text{F} \times \text{SF})$$

Avec F, la biodisponibilité optimisée égale à 1 par défaut et SF, le facteur de sécurité qui s'applique de nouveau au calcul final.

Pour reprendre l'exemple, le rat étant l'espèce la plus sensible,

Cl humaine, clairance prédite la plus faible, 7 L/h

AUC_{NOAEL}, rat male, 1.43 mg.h/L

AUC_{NOAEL}, rat femelle, 8.57 mg.h/L

SF = 10 (par défaut)

F = 1 (optimisée, par défaut)

MRSD rat male = $(7.0 \times 1.43) / (1 \times 10) = 1 \text{ mg}$

MRSD rat femelle = 6 mg.

Les failles de cette approche résident principalement dans les différences inter-espèces potentielles et l'utilisation simpliste du poids corporel comme paramètre d'allométrie. Il y a également des incertitudes du fait de l'extrapolation allométrique de la clairance humaine.

Cette méthode se combine avec celle basée sur la dose. Les deux méthodes sont réalisées en parallèle afin de déterminer la première dose administrée à l'homme au moins la plus sûre possible. Si l'on reprend l'exemple, la MRSD définie par la méthode sur la dose est 2,9 mg et celle avec la méthode basée sur la PK est 1 mg. Il est alors recommandé de commencer avec une dose à 1 mg.

3.2.1.3 Méthode basée sur l'activité biologique

Pourquoi débiter par une fraction de la dose maximale non toxique ? Cette approche basée sur l'activité biologique permet de débiter par la dose la plus faible susceptible d'être active (34)(35). Les informations de l'activité pharmacodynamique des études pharmacologiques non cliniques permettent de déterminer la dose MABEL « *Minimal Anticipated Biological Effect Level* ». Cette dose induit un niveau d'effet biologique minimal chez l'homme. Elle est calculée à partir des données PK/PD *in vitro* et *in vivo* disponibles telles que :

- Des études de liaison cible et d'occupation des récepteurs *in vitro* dans les cellules cibles de l'homme et des espèces animales,
- Des courbes concentration/réponse *in vitro* dans les cellules cibles de l'homme et des espèces animales pertinentes, et des courbes dose/réponse *in vivo* chez les espèces animales pertinentes,
- L'exposition à des doses pharmacologiques chez les espèces animales pertinentes.

Ces données ci-dessus sont intégrées dans une approche de modélisation PK/PD pour la détermination de la dose MABEL. Cette méthode intègre l'anticipation de la durée de l'effet. Elle est aussi ajustée pour anticiper le niveau d'exposition chez l'homme ainsi que les différences inter espèces en termes d'activité/affinité. Un facteur de sécurité est également appliqué dans le calcul de la première dose à partir de cette approche. La dose de départ est ainsi beaucoup plus faible mais considérée comme biologiquement active.

La dose la plus faible issue de ces différentes méthodes de calcul (NOAEL, MABEL) sera définie comme la première dose lors des études FIM.

3.2.2 LA DOSE MAXIMALE

Cette dose ne doit pas excéder la dose équivalente à la NOAEL de l'animal afin de garantir une marge de sécurité. Elle est limitée par le facteur de sécurité choisi pour le choix de la première dose. En outre, les doses utilisées chez l'homme ne peuvent en aucun cas dépasser la dose correspondante à l'exposition maximale testée chez l'animal, afin de prévenir toute étude ne reposant sur aucune information préclinique.

La dose maximale ne doit plus être définie uniquement sur la tolérance selon les nouvelles recommandations européennes (*EMA guideline*)(36). L'escalade de doses sera guidée par la tolérance et d'autres paramètres d'intérêt comme la pharmacocinétique et la réponse pharmacodynamique. Bien que ces études soient conduites chez des volontaires sains chez qui l'amplitude pharmacodynamique est plus limitée que chez le patient, une réponse cible doit être envisagée dans le protocole. Le plafond en terme de tolérance sera fixé par la dose maximale testée. Les règles d'arrêt de l'escalade de doses seront détaillées dans la suite du document.

3.3 LES OBJECTIFS D'UNE ETUDE FIM

Les objectifs sont d'évaluer l'innocuité et la tolérance ainsi que les paramètres PK/PD du médicament expérimental lors d'une escalade de doses uniques croissantes (37)(38). Les nouvelles recommandations européennes s'appliquant aux études FIM, imposent de ne plus déterminer la dose maximale tolérée, en anglais, *Maximal Tolerated Dose* (MTD) chez le sujet sain (36). Une dose maximale à ne pas dépasser, reposant sur la PK et la PD sera déterminée. A terme, l'étude FIM permet de déterminer la dose recommandée à utiliser chez les patients des études cliniques de phase II (39).

3.4 LES CARACTERISTIQUES

Le poids d'une étude clinique dépend dans une très large mesure de sa validité interne. Une validité interne élevée signifie d'éviter le plus possible les erreurs (ou biais) systématiques. Un biais est un facteur, une situation ou un processus qui va conduire à un résultat non conforme à la réalité, c'est-à-dire à un résultat biaisé. Les biais font courir le risque de conclure à l'existence d'une efficacité du traitement qui, en réalité, en est dépourvue, ou, inversement, de conclure à tort l'absence d'efficacité du traitement.

Les instruments permettant d'éviter les biais sont la randomisation, l'allocation secrète au bras de traitement et le contrôle par placebo ou traitement de référence. Malgré ses limites, l'étude randomisée, contrôlée et en double aveugle est la méthode la plus fiable et objective (40). Ces caractéristiques sont un facteur capital de la crédibilité de la recherche clinique.

Les études FIM à doses uniques croissantes sont essentiellement des **études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo.**

3.4.1 ETUDE RANDOMISEE

Procédé selon lequel l'attribution des sujets aux groupes traitement ou placebo est réalisée de façon aléatoire. Il permet d'obtenir des groupes homogènes et donc augmente la probabilité que les groupes soient parfaitement comparables pour des

facteurs connus et inconnus. La phase de randomisation doit se faire obligatoirement après vérification des critères de sélection et la signature du consentement par le volontaire sain (41)(42)(43).

La liste de randomisation est établie selon le protocole par un biostatisticien représentant du promoteur. Cette personne doit idéalement être différente de la personne en charge de l'analyse statistique. La liste doit être établie pour un nombre supérieur au nombre total de personnes participant à la recherche (en prévention des perdus de vue, remplacement de personnes participantes...). Elle est émise avant le démarrage de l'étude et le début de l'inclusion des sujets.

Nous parlons de randomisation par blocs. La taille des blocs est multiple du nombre de groupes de traitement. Par exemple dans une étude FIM : pour chaque palier de dose il y a 6 sujets qui recevront le médicament expérimental appelé Actif (A) et 2 autres sujets recevront le placebo (P):

Sujets	1	2	3	4	5	6	7	8
1 ^{ère} dose	P	P	A	A	A	A	A	A

Sujets	9	10	11	12	13	14	15	16
2 ^{ème} dose	A	A	P	P	A	A	A	A

Sujets	17	18	19	20	21	22	23	24
3 ^{ème} dose	A	A	A	A	P	P	A	A

L'allocation aléatoire des patients aux groupes de traitements peuvent également être stratifiée, de façon à augmenter la probabilité d'obtenir des groupes équilibrés. Cela permet de contrôler la distribution de certains facteurs dans les groupes traitement et contrôle. Par exemple, on cherchera à stratifier sur des facteurs pronostiques majeurs mesurés à l'entrée dans l'étude (âge, sexe...) afin d'éviter que, par exemple, tous les hommes ne reçoivent que le placebo.

La randomisation est centralisée et aléatoire. Les outils de centralisation sont les suivants : le téléphone (serveur vocal), internet ou fax selon la liste de randomisation.

3.4.2 ETUDE EN DOUBLE AVEUGLE

Conduire une étude en aveugle est un procédé consistant à cacher la nature du traitement à un ou plusieurs intervenants de la recherche (44).

Si l'étude est conduite en double aveugle, cela signifie que ni le sujet, ni l'investigateur ne connaît la nature réelle du traitement. C'est la méthode utilisée pour ces études FIM. Le double aveugle évite l'apparition de différences dans le suivi et l'évaluation des deux groupes. Il rend également la fraude à la randomisation extrêmement difficile. Une alternative est de conduire l'étude en simple aveugle, c'est-à-dire une étude dans laquelle l'investigateur connaît la nature du traitement alloué mais pas le participant. Ce principe n'évite pas le biais lié à l'évaluateur du critère de jugement qui pourrait avoir une interprétation subjective des résultats en ayant connaissance du traitement reçu par le sujet. En simple comme en double aveugle, le médicament expérimental et le placebo sont strictement identiques en apparence de manière à rendre impossible l'identification des traitements alloués.

Au cours de l'étude, certaines situations peuvent nécessiter une levée de l'aveugle, c'est-à-dire révéler la nature exacte du traitement attribué à un sujet à n'importe quel moment de l'étude. Les différents cas de figure pouvant conduire à une levée d'aveugle sont définis dans le protocole avant la mise en place de l'étude (40).

3.4.3 ETUDE « CONTROLEE »

Les effets du médicament expérimental sont comparés à ceux d'un traitement de référence (c'est-à-dire, déjà jugé efficace) ou à ceux d'un placebo.

Un placebo est une substance neutre, sans activité biologique, utilisé en pharmacologie afin de contrôler l'activité d'un médicament. Il n'a aucune activité pharmacologique dans l'indication pathologique voulue mais il permet de contrôler ou susciter les effets psychologiques liés à la prise de médicament. Un placebo est donc essentiel pour les études en aveugle et permet de répondre à la question suivante : le nouveau traitement est-il efficace ? En effet, un effet placebo a été reconnu et largement publié, c'est-à-dire qu'il peut entraîner une diminution des symptômes voire une guérison liée à la simple action de mimer un acte médical ou thérapeutique (45).

Dans le schéma d'étude le plus généralement appliqué (design de groupes parallèles), deux groupes de sujets sont formés dont l'un sera le groupe témoin et recevra le placebo. La population des études FIM étant des volontaires sains et dénués de toute maladie, l'administration d'un traitement de référence est rare.

3.4.4 LA POPULATION

La population est décrite à travers les critères d'inclusion et d'exclusion qui permettent la sélection des participants, leurs caractéristiques démographiques et les valeurs limites des variables cliniquement importantes. Ces paramètres seront à considérer pour l'interprétation et l'extrapolation des résultats.

Ces études FIM sont réalisées chez des volontaires sains, masculins, entre 18 et 50 ans de manière générale. Les volontaires sains devront par définition, ne pas avoir d'antécédent ou de problème clinique majeur, c'est-à-dire avoir un ECG, une pression artérielle et une fréquence cardiaque normale avec des paramètres de laboratoire dans les limites normales. Chaque sujet devra être dans la capacité de donner son consentement éclairé et avoir les facultés nécessaires pour communiquer avec l'investigateur et comprendre la finalité de l'étude. En France, on doit également être affilié à un système de sécurité sociale pour pouvoir participer à une étude clinique.

La population très peu féminine s'explique du fait que les études précliniques évaluant la toxicité sur la reproduction n'ont pas encore été conduites à ce stade du développement.

En règle générale, le nombre total de sujets inclus dans une étude FIM est de 40 à 56 sujets. Des groupes de 8 participants sont traités simultanément : un tel groupe est appelé une cohorte. Parmi ces 8 participants, 6 recevront le médicament expérimental et 2 recevront le placebo. En moyenne, 5 à 7 doses du médicament expérimental sont testées de manière croissante. La taille des cohortes est la même à chaque dose testée.

Par exemple si 5 doses sont testées, cela correspond à 5 cohortes, dont 8 participants par cohorte ce qui fait au total 40 participants. Parmi les 40 participants, 30 recevront le

médicament expérimental à 5 doses différentes (6 par palier de dose) et 10 recevront le placebo.

3.4.5 LA DUREE DE L'ETUDE

La durée totale d'une étude FIM pour un sujet est dépendante des caractéristiques PK et PD attendues du produit. Le suivi est en général de 5 demi-vies du médicament expérimental (figure 4).

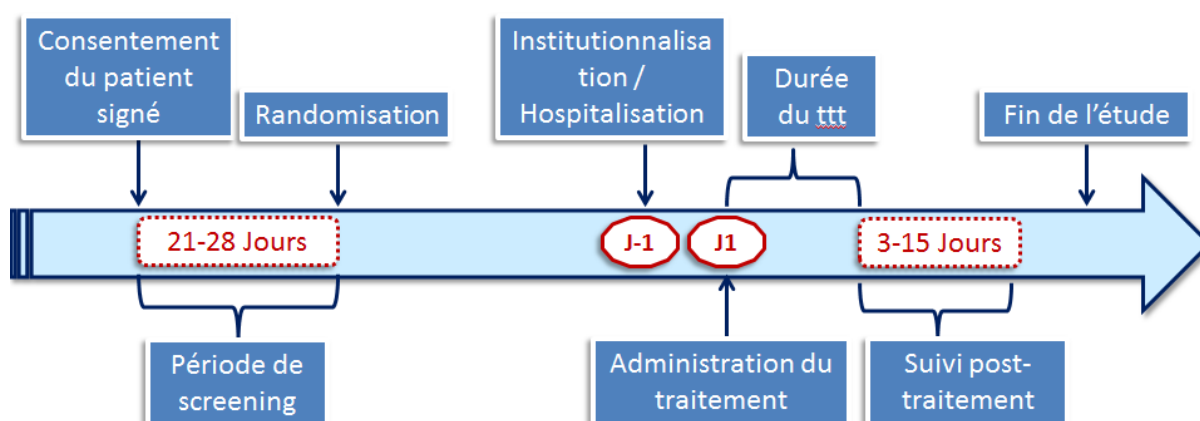


Figure 4 - Plan général d'étude FIM

Avant chaque première administration du médicament expérimental, il y a une période de sélection, en anglais *screening*, d'une durée, en général de 3 semaines. Cette période permet d'effectuer les examens pour confirmer que le sujet éligible à l'étude peut être inclus et ainsi recevoir le traitement alloué par randomisation. Le consentement éclairé doit être signé avant cette période afin de réaliser les examens.

Les sujets sont institutionnalisés/hospitalisés la veille de l'administration. Cela permet de vérifier si les critères d'éligibilité sont toujours respectés. Au jour 1, le produit est administré et le suivi post-traitement dépend du composé. Il peut varier de 3 à 15 jours.

Lors de la visite de fin d'étude, un ensemble d'examens doit être réalisé, généralement les mêmes qui ont été faits lors de la première visite, jour de l'administration du traitement.

Afin d'assurer une sécurité optimale des participants, la première cohorte sera divisée en deux sous-groupes :

- Sous-groupe 1 appelé groupe sentinelle : Administration du médicament expérimental le premier jour avec un intervalle de 30 minutes minimum entre deux participants,
- Sous-groupe 2 : Administration du médicament expérimental le deuxième jour avec le même intervalle de temps entre les participants.

Pour les cohortes suivantes, les 8 participants recevront le médicament expérimental le même jour avec un intervalle de 10 minutes entre les sujets. Ces conditions peuvent être réévaluées s'il y a des préoccupations de sécurité et un groupe sentinelle peut être appliqué à chaque palier de dose.

3.5 L'ESCALADE DE DOSES

3.5.1 METHODE DE REFERENCE

L'étude FIM de doses croissantes uniques se fait en augmentant progressivement et par palier la dose à administrer (5 à 7 paliers) pour déterminer la plus haute dose toujours tolérée et avec le moins d'effets indésirables possible (39)(46) (figure 5).

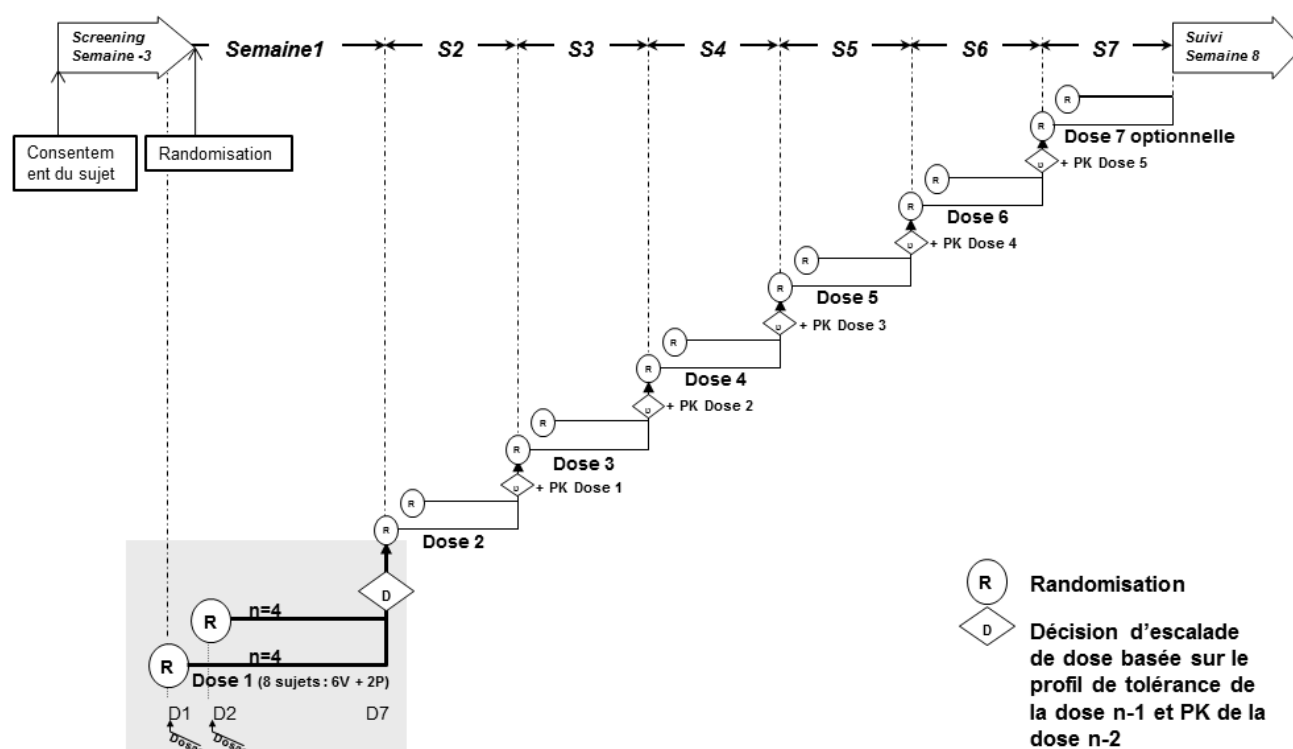


Figure 5 - Plan d'étude FIM détaillée - l'escalade de doses

Le schéma des niveaux de doses possible est défini tel que : 0 (placebo), 1, 5, 20, 50, 100, 200 et 400 mg. Le ratio entre les doses diminue au fur et à mesure de l'escalade de doses. Cela est basé sur les pratiques standards des études FIM (47) et les recommandations internationales comme la *guideline* EMA (34). Des doses intermédiaires ou plus faibles peuvent toujours être décidées. Seul le niveau d'exposition maximal prévu reste fixe.

Les données de sécurité, PK et PD sont collectées au sein de chaque cohorte puis analysées à chaque palier de dose. Cela permet de savoir si une des règles d'arrêts a été atteinte ou risque de l'être dans les paliers suivants et ainsi, valider ou non le passage au palier supérieur (36).

3.5.2 REGLES D'ARRET

Les règles d'arrêt sont définies selon les objectifs de l'étude et les données précliniques, par conséquent il y a des règles d'arrêt de sécurité, pharmacocinétique et pharmacodynamique (30). Ces règles sont établies au niveau de l'individu et au niveau de la cohorte (48).

Les règles d'arrêt de sécurité sont définies par les événements indésirables observés et collectés. Cela repose sur 3 critères : la sévérité, la fréquence et la relation avec le

médicament expérimental de l'évènement indésirable rapporté. Les règles d'arrêt de pharmacocinétique sont basées sur la NOAEL observée chez l'animal. Quant aux règles d'arrêt de pharmacodynamie, elles sont basées sur le critère d'évaluation pharmacodynamique.

L'escalade de doses est alors stoppée dans les situations suivantes :

- Lorsqu'au minimum 3 sujets connaissent un évènement indésirable défini comme un évènement limitant la dose, en anglais *Dose Limiting Event* (DLE). Par exemple la prolongation de l'intervalle QT supérieur à 500ms qui est considérée comme un évènement indésirable inacceptable ou en cas d'évènements sévères telle qu'une tachycardie sévère (si la fréquence cardiaque augmente à plus de 100bpm au repos). La dose recommandée pour les études de phase II sera alors la dose du palier inférieur.
- Lorsque la dose se rapproche significativement de l'exposition à la NOAEL observée chez l'animal. L'escalade de doses est limitée par cette NOAEL.
- Lorsque le critère d'évaluation pharmacodynamique est atteint à une dose bien tolérée pour cette population. Par exemple : une baisse de la pression artérielle systolique de 20mmHg. Il sera possible de répéter cette dose chez le patient et d'essayer dans cette population quelques doses plus élevées pour obtenir plus de données de la réponse pharmacodynamique.

Ces règles d'arrêt ont été révisées dans les nouvelles recommandations de l'EMA, détaillées dans la section 5.3.

3.6 EVALUATION DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

3.6.1 INNOCUITE ET TOLERANCE

L'innocuité et la tolérance représentent les objectifs principaux de ces études cliniques FIM. La vigilance concernant la sécurité des participants est considérable car le traitement est administré d'une part pour la première fois chez l'homme, et d'autre part à des volontaires sains. Des directives comme les *ICH Safety guidelines*, *Good Clinical Practice (GCP)*, *Food and Drug Agency (FDA) guidelines*, *EMA guidelines* et d'autres textes comme le Code de la Santé Publique (CSP) définissent des stratégies afin d'identifier les évènements indésirables et sécuriser la participation du volontaire sain tout en augmentant les connaissances sur le médicament expérimental par l'escalade de doses.

Un évènement indésirable (EI) est défini par le CSP comme « toute manifestation nocive et non désirée survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche » (49).

Une échelle de classification de ces EI est indispensable afin de soutenir l'escalade de doses et définir les règles d'arrêt. Actuellement, il n'y a pas de directive adéquate et reconnue disponible pour ces études FIM. Le Club Phase I¹ a proposé une application du système de notation pour des EI fréquents avec une comparaison de la classification de la FDA et du NIH (« National Institutes of Health ») (48) (Annexe 4).

¹ Club Phase I : Association des professionnels du développement précoce des médicaments issus de différents milieux (Industries, Organisations de Recherche Clinique, Hospitalo-Universitaires...).

Une échelle de quatre niveaux est utilisée comme base du système de classement des EI. Elle est directement basée sur la sévérité de l'EI observé et des conséquences sur la vie quotidienne (50) :

- Grade 1 : Faible, n'interfère pas avec l'activité quotidienne du participant
- Grade 2 : Modéré, interfère avec l'activité quotidienne mais aucun traitement n'est requis, sauf le paracétamol (quantité limitée)
- Grade 3 : Sévère, empêche l'activité quotidienne ou nécessite un traitement (ou intervention médicale selon la FDA)

Dans ces études FIM, il est rare d'atteindre un niveau supérieur de gravité tel qu'un évènement menaçant la vie. Néanmoins, si tel est le cas, cela engendre évidemment une décision d'arrêt.

Un évènement indésirable grave (EIG) est un « évènement indésirable qui, quelle que soit la dose administrée, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales » (44). De tels évènements impliquent un traitement intensif dans une salle d'urgence ou une unité de soins intensifs pour un bronchospasme allergique, des dyscrasies sanguines (anomalie de l'analyse des éléments figurés du sang), des convulsions, un développement d'une dépendance au médicament ou une overdose du traitement à l'étude. Dès lors qu'un EIG est observé, il doit immédiatement être déclaré au promoteur.

Un évènement indésirable présentant un intérêt spécial est un évènement indésirable (grave ou non) d'intérêt scientifique et médical, spécifique au médicament expérimental pour le promoteur de la recherche. Un suivi continu et une communication rapide de l'investigateur auprès du promoteur sont requis. De tels évènements nécessitent une enquête approfondie afin de les caractériser et les comprendre. Des EI d'intérêt spécial peuvent être ajoutés, modifiés ou supprimés au cours de l'étude par amendement au protocole. Il n'y a pas forcément de caractère de gravité.

L'EI est-il lié au médicament expérimental ? Cette relation est évaluée afin de renseigner le résumé des caractéristiques du produit au cours du développement clinique. Le jugement est établi par l'investigateur en premier lieu : sans rapport, éventuel, probable ou certain. Ensuite, l'équipe de pharmacovigilance (PV) évalue l'imputabilité² du médicament expérimental pour chaque EIG et EI d'intérêt spécial à partir des informations fournies par l'investigateur (48).

Pour ces études FIM, il y a un faible pouvoir d'imputation en raison d'un petit nombre de sujets. S'il y a une preuve évidente d'une maladie intercurrente qui est désignée comme responsable de l'évènement indésirable alors ce dernier sera évalué comme non lié au médicament expérimental. Cependant, dès la présence d'un doute, l'EI sera évalué comme lié au médicament expérimental du fait de ce faible pouvoir d'imputation. Par exemple, moins il y a de sujets recevant le produit expérimental, moins il y a d'opportunité que les mêmes évènements indésirables soient rencontrés chez chacun d'entre eux.

² Imputabilité : L'imputabilité est l'évaluation clinique systématisée du lien causal susceptible d'exister entre un évènement indésirable et l'administration d'un médicament.

L'investigateur a une obligation concernant la déclaration des évènements indésirables. Tous les EI signalés ou observés, allant de la signature du consentement à la fin de l'étude, doivent être collectés dans le cahier d'observation de l'étude.

Dans les conditions pratiques des études FIM, ces données de sécurité sont obtenues par le biais d'un rapport spontané d'EI par :

- Le sujet lui-même
- En réponse à la question habituelle de l'investigateur : « Avez-vous quelque chose à signaler depuis l'administration du médicament ? »
- De toutes observations relatives aux procédures de sécurité, par l'intermédiaire de divers examens lors des visites prévues dans le protocole : examen physique, mesure du poids corporel, évaluation des signes vitaux (pression artérielle, rythme cardiaque en position debout et couchée, ECG) et tests de laboratoire de routine (hématologie, biochimie, coagulation, analyse urinaire)

L'investigateur doit spécifier la date d'apparition, l'intensité, les mesures prises en ce qui concerne le médicament expérimental, un traitement correctif si nécessaire, les recherches supplémentaires effectuées (par exemple, dans le cas de lésions dermatologiques, des photographies sont requises), le résultat et son avis quant à la relation éventuelle de l'EI et le médicament expérimental. Afin d'assurer la sécurité des participants, l'investigateur doit prendre les mesures appropriées pour suivre tous les EI soit jusqu'au rétablissement clinique et retour à la normale des analyses biologiques, soit jusqu'à stabilisation de la progression ou soit jusqu'au point où il considère qu'un suivi supplémentaire n'est pas nécessaire.

Du fait que le produit expérimental soit non cytotoxique et que la population soit en bonne santé, cela entraîne une fréquence moindre des EIG que lors des études FIM des produits cytotoxiques notamment en oncologie. L'évaluation de l'innocuité et de la tolérance des produits cytotoxiques en oncologie est détaillée dans la partie 4.2.5.1.

3.6.2 PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique étudie le devenir du produit expérimental dans l'organisme après administration sur un plan quantitatif. L'évolution des concentrations sanguines du médicament expérimental dépend des modalités d'administration mais également des paramètres PK. Ces derniers permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. A posologie égale, les concentrations plasmatiques du principe actif dépendent de facteurs intrinsèques et extrinsèques propres à chaque molécule.

Facteurs intrinsèques	- Poids - Age - Expression de la cible thérapeutique - Insuffisance rénale ou hépatique
Facteurs extrinsèques	- Cytochromes impliqués dans le métabolisme - Prise d'autres médicaments (interactions) - Formulation

Ces facteurs exercent une influence sur les propriétés pharmacocinétiques, désignées ADME (51) :

- Absorption
- Distribution dans l'organisme
- Métabolisme
- Elimination du principe actif et de ses métabolites

Les concentrations plasmatiques sont mesurées avant administration et à des temps prédéterminés jusqu'à une certaine durée dépendante de la demi-vie connue ou attendue d'élimination du composé. D'autres paramètres PK pourront être mesurés à partir des urines ou de fluides d'autres compartiments.

Lors des études FIM, ces paramètres sont décrits dans une population homogène. Ils seront ensuite définis dans des groupes de sujets ayant des caractéristiques physiopathologiques variables (sujets âgés, patients insuffisants rénaux...) afin de quantifier l'impact de ces co-variables (comorbidités, traitements concomitants...) sur la valeur des paramètres PK et donc sur l'évolution des concentrations (52). Ces études conduites chez des populations particulières pourront être effectuées lorsque la tolérance et l'innocuité seront connues et contrôlées.

Les principaux paramètres PK sont calculés en utilisant des méthodes non-compartimentales à partir des concentrations du médicament expérimental dans le plasma (et si d'autres matrices sont collectées comme une goutte de sang séché (en anglais *dry blood spot*), dans le sang total et/ou les urines obtenues après administration d'une dose unique (53). Les paramètres à évaluer ne seront pas limités aux éléments suivants :

Absorption :

- Biodisponibilité : elle représente la fraction de médicament qui atteint la circulation systémique après administration et la vitesse à laquelle elle l'atteint sous forme inchangée. Elle peut être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique. Elle est définie pour une voie d'administration et une formulation pharmaceutique données (par exemple : la biodisponibilité orale pour la forme galénique per os comprimé).

Distribution :

- V_d (L) : le volume de distribution représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme. Il peut être modifié par l'obésité ou l'état d'hydratation du patient par exemple.
- AUC (ng.h/ml) : l'aire sous la courbe qui caractérise l'exposition au médicament.
- C_{max} (ng/ml) : la concentration maximale du médicament dans le sang après administration (figure 6).
- T_{max} (h) : le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale du médicament.

Elimination :

- Cl (mL/h) : la clairance du médicament correspond à la capacité de l'organisme à épurer le médicament. Elle est la résultante des différents processus

d'élimination impliquant plusieurs organes comme les reins, le foie et les poumons. La clairance permet de définir les doses du futur médicament (valeurs individuelles, variabilité).

- $T_{1/2}$ (h) : la demi-vie du médicament est le temps nécessaire pour diminuer de moitié la concentration plasmatique du médicament. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments. On considère que la quasi-totalité du médicament est éliminée au bout de 5 demi-vies. Elle permet donc de mesurer la durée pendant laquelle le médicament est présent dans le sang. Ce paramètre permet de définir le rythme des administrations du futur médicament.

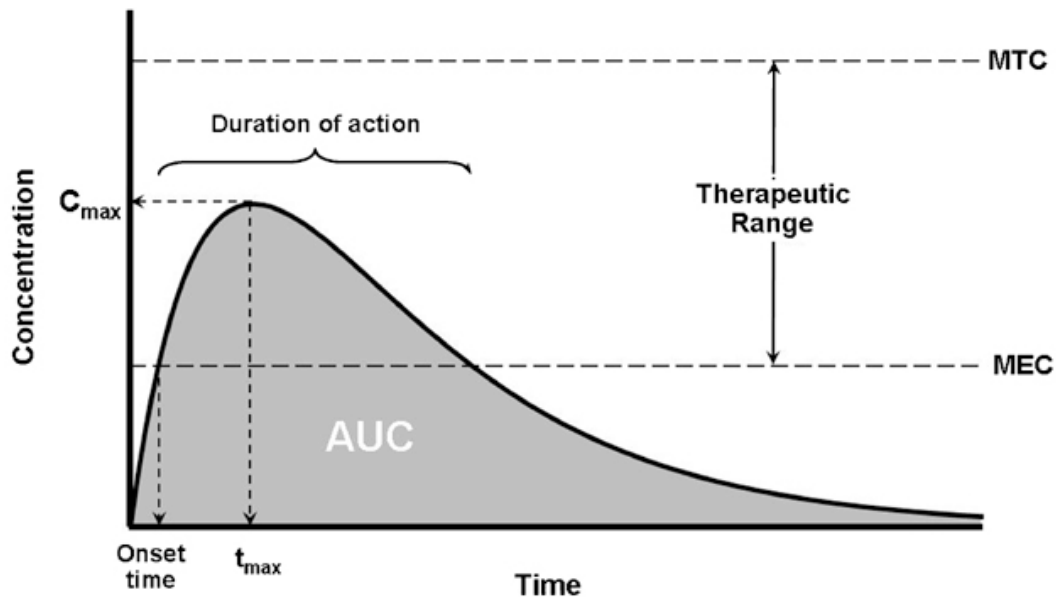


Figure 6: L'évolution des concentrations au cours du temps (54) – MEC correspond à la concentration minimale efficace et MTC à la concentration minimal toxique

Un échantillon d'urine permet de déterminer d'autres paramètres PK pertinents :

- La quantité de médicament expérimental excrétée dans les urines après administration sur une période de temps donnée
- La clairance rénale sur une période de temps donnée
- L'activité du cytochrome 3A4 à partir d'un indicateur, le ratio de deux stéroïdes : 6 β -hydroxy-cortisol et cortisol
- La voie d'élimination

D'autres échantillons peuvent être prélevés selon les critères d'inclusion et les propriétés du médicament expérimental. Ils seront obligatoires ou optionnels :

- L'étude des enzymes : Un échantillon d'ADN est recueilli pour étudier les variantes alléliques des enzymes métabolisant le médicament expérimental et/ou des transporteurs afin d'exclure les sujets sans le profil spécifié requis. Par exemple si le médicament expérimental est un métaboliseur rapide ou métaboliseur lent pour le cytochrome CYP2C19. Cet examen de génotypage pourra être obligatoire ou optionnel.
- La pharmaco-génomique : un second échantillon d'ADN est recueilli pour étudier l'effet du médicament sur le génome humain. Cela permet de déterminer la relation possible entre les gènes et la réponse au traitement, comment

l'organisme transforme le médicament expérimental et les événements indésirables possibles. Cet examen est optionnel.

Dans le cas d'un prélèvement optionnel, un second consentement spécifique pour l'examen voulu devra être obtenu par le participant.

3.6.3 PHARMACODYNAMIE

La pharmacodynamie étudie l'action du médicament expérimental sur l'organisme et permet d'évaluer le mécanisme d'action (55).

L'évaluation de l'activité PD est évaluée, comme la PK, sur des échantillons de plasma après administration du médicament expérimental. Mais peut également être évaluée à partir d'échantillons urinaires ou selon différents paramètres PD pertinents comme la pression systolique, la fraction d'éjection ou des tests psychométriques. Le critère d'évaluation pharmacodynamique est propre à chaque produit et mécanisme d'action. Le profil PD est également influencé par les propriétés physicochimiques du médicament expérimental, la voie d'administration et les facteurs intrinsèques et extrinsèques du participant (les habitudes alimentaires, les traitements concomitants, etc.).

Le volontaire sain n'exprime pas toujours la cible du médicament expérimental. Ces études ne peuvent alors pas objectiver l'activité pharmacodynamique aussi bien que chez des patients du fait des systèmes de régulation fonctionnels. Les études à doses répétées croissantes sont conduites de plus en plus souvent directement chez des patients afin d'avancer rapidement dans le développement. Dès que cela est possible, on étudie le produit dans la population cible qu'est le patient (56).

On étudie la relation entre l'effet pharmacodynamique et la concentration plasmatique (figure 9). On peut ainsi choisir une dose optimale conduisant à un effet PD optimal.

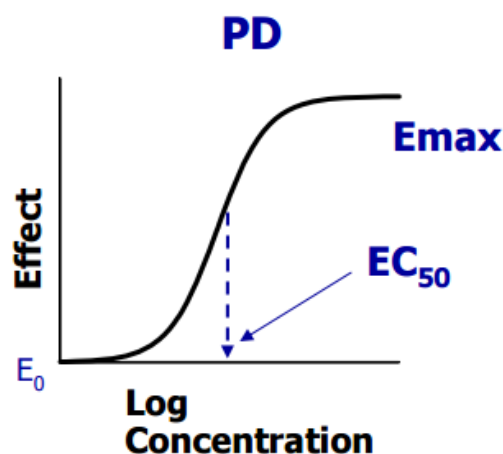


Figure 9 : L'évolution de l'effet pharmacologique selon la concentration plasmatique - E_0
correspond à l'effet PD nul, EC_{50} , à l'effet PD atteint à 50% et E_{max} à l'effet PD maximal

Dans certains cas, il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose car l'effet PD est saturé. Les paramètres PK peuvent permettre d'évaluer le profil PD du médicament expérimental, par exemple :

- $C_{\max}$ et SSC représentent l'amplitude de l'effet pharmacologique
- $T_{1/2}$ permet de connaître la durée de l'effet pharmacologique
- $T_{\max}$ correspond au temps d'atteinte de l'effet pharmacologique maximum

Parfois il n'y a pas de relation directe entre la PK (évaluée dans le plasma) et la PD (évaluée au site d'action du médicament expérimental). Le site d'action du médicament expérimental peut être loin de la circulation sanguine et donc il y a une sorte de dissociation entre le profil PK et le profil PD.

Pour certains médicaments expérimentaux, les définitions des événements indésirables et des règles d'arrêts sont ajustées du fait d'un objectif PD. La diminution du taux de glucose avec un antidiabétique ne sera pas considérée comme un EI inquiétant, mais comme un effet bénéfique attendu. La limite inférieure acceptée de la glycémie est par conséquent très différente de la limite normale pour une personne non diabétique. Cela peut également être le cas des médicaments anticoagulants où l'augmentation du temps moyen de céphaline activée est un effet positif. Le seuil peut donc être plus important (3 fois la limite inférieure des intervalles de référence sera utilisée comme règle d'arrêt) (57).

3.7 CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES

3.7.1 LE LIEU DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE

Des unités sont dédiées aux études FIM car elles impliquent une surveillance particulière en regard de l'objectif principal, du stade précoce de l'étude et de la population.

Les unités doivent avoir reçu l'autorisation à cet effet, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Les locaux, les moyens et l'organisation de ces lieux doivent se conformer aux dispositions de l'article R.2021 du CSP. Ces unités ne sont pas considérées comme des lieux de soins. Ce sont des centres spécialisés qui ont reçu un agrément de la part des autorités de santé après avoir effectué une inspection.

Ces unités de recherche clinique sont des Centres d'Investigation Clinique (CIC) dans le domaine public. Il y a deux types de CIC à considérer pour ces études cliniques FIM, conformément à la circulaire CAB/SAN n° 94-27 du 26 mai 1994 :

- Lieu de type B : où la recherche, conduite chez des volontaires sains et portant sur la tolérance, PK/PD, incluant la biodisponibilité et la bioéquivalence, doit être effectuée dans un cadre approprié. Le responsable de la recherche est un pharmacologue expérimenté.
- Lieu de type AB : où la recherche, réalisée dans le cadre d'une activité habituelle d'un service de soins hospitaliers, est conduite chez des volontaires malades ou sains. Le responsable de la recherche est un clinicien mais, pour les recherches sur les volontaires sains, est assisté d'un pharmacologue. Le domaine d'activité est limité à la spécialité du service.

Dans le domaine privé ce sont des sociétés de recherche sous contrat (*Contract Research Organization CRO*). Un contrat est établi entre le laboratoire pharmaceutique et la CRO chargée de la conduite de l'étude clinique FIM. Les CRO disposent d'une équipe soignante formée à l'étude pour assurer l'inclusion et le bon suivi des participants. Néanmoins, si la sécurité d'un volontaire est remise en cause au cours de l'étude, il sera immédiatement admis dans le centre hospitalier le plus proche.

3.7.2 INDEMNISATION DES SUJETS

Selon le CSP, (Art. L. 1121-11) pour les volontaires sains, la recherche biomédicale donne lieu à un remboursement des frais exposés ainsi qu'une indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une période de 12 mois consécutifs est limité à un maximum fixé par le ministre de la santé. Ce montant est défini par l'arrêté ministériel du 25 avril 2006 et ne peut excéder 4500 euros. Cependant, une telle indemnité est interdite pour les mineurs, les majeurs sous tutelle et les personnes hors d'état d'exprimer leur consentement (58).

3.7.3 UN FICHIER NATIONAL

En France, les personnes se prêtant à une recherche biomédicale doivent être affiliées à un régime de sécurité sociale et répertoriées par l'investigateur dans un Fichier National qui recense les personnes se prêtant volontairement à ces recherches. (Articles L. 1121-16 et L1121-19). Ce fichier garantit la sécurité des personnes car il permet de s'assurer du respect de la période d'exclusion du sujet, c'est-à-dire sa non-participation à une autre recherche biomédicale. Cela permet aussi d'assurer le respect du plafond de l'indemnisation. Ce fichier géré par le ministre de la santé est accessible par les investigateurs uniquement. Il recense les volontaires sains qui se prêtent à une recherche biomédicale sans rapport avec leur état de santé (59)(60).

4 PHASE I « FIRST IN MAN » DES MOLECULES CYTOTOXIQUES EN ONCOLOGIE

4.1 LA TOXICITE DES MEDICAMENTS

4.1.1 *LES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES*

Les cytotoxiques sont des agents chimiques ou biologiques dotés d'une activité agressive contre certaines cellules qui se trouvent ainsi lésées ou tuées (61).

En cancérologie, les médicaments cytotoxiques sont utilisés dans les chimiothérapies. C'est un type de traitement qui élimine les cellules cancéreuses. La chimiothérapie fonctionne en arrêtant ou en ralentissant la prolifération anarchique des cellules cancéreuses. À la base de la prolifération et de la mort cellulaire se trouve le cycle cellulaire. Il est constitué d'une série ordonnée et régulée d'évènements menant à la réplication des cellules. Le mode d'action de ces médicaments cytotoxiques se fait par le ciblage d'une ou plusieurs étapes du cycle cellulaire (par exemple le moment où la cellule se divise, appelé la mitose) et varient selon le types de médicaments. Selon le cancer et son stade d'avancement, la chimiothérapie peut guérir, contrôler la progression du cancer ou réduire les symptômes (soin palliatif). Les thérapies cytotoxiques ont la caractéristique de présenter une marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la dose efficace et la dose toxique sont proches. Toute variation de leur concentration dans l'organisme, même légère, peut entraîner des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves.

Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie. Ils sont souvent associés entre eux pour augmenter l'efficacité du traitement. Depuis quelques années, leur utilisation s'est étendue au traitement de certaines maladies inflammatoires. Ces thérapies médicamenteuses cytotoxiques utilisées en dehors des thérapies anticancéreuses sont des cas de figures particuliers, la description de la méthodologie de leurs études FIM ne sera pas détaillée ici.

4.1.2 *L'INFLUENCE DE LA TOXICITE DES MEDICAMENTS*

Les médicaments cytotoxiques ne ciblent pas spécifiquement les cellules cancéreuses et par conséquent peuvent nuire à la croissance de certaines cellules saines. Des effets secondaires sont la conséquence directe de leurs effets sur les cellules non tumorales. Leur nature varie également selon les classes médicamenteuses. Les tissus atteints préférentiellement sont ceux dont les cellules ont un potentiel prolifératif élevé, tels que la moelle osseuse (exemples d'effets indésirables : anémie, thrombopénie, leucopénie, pancytopenie) ou la muqueuse digestive (mucite, stomatite, diarrhée). Ces toxicités sont souvent dose-limitantes et peuvent être à l'origine de complications sévères et tardives (infertilité, cancers secondaires).

Les effets toxiques et l'effet anticancéreux thérapeutique du médicament augmentent parallèlement au fur et à mesure que l'on augmente la dose (figure 7). Cette hypothèse est valable si les mécanismes qui génèrent des effets toxiques et thérapeutiques sont les mêmes, ce qui est souvent le cas avec les agents cytotoxiques. Ainsi, l'intensité de l'effet toxique est prédictive de l'effet thérapeutique (62)(63).

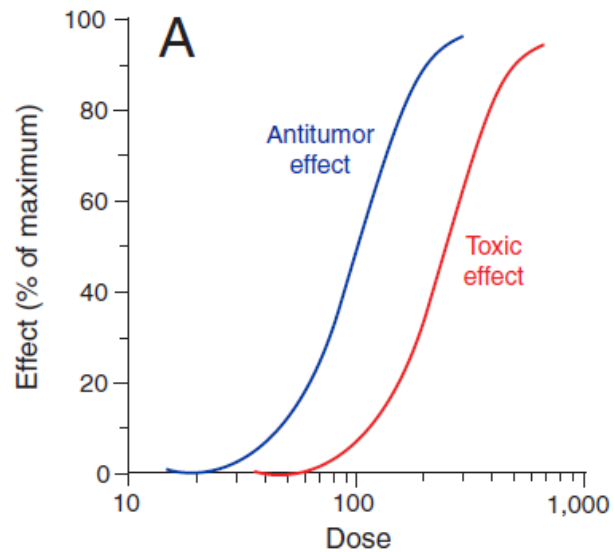


Figure 10 - Courbes doses-réponses hypothétiques et effets toxiques des agents cytotoxiques d'après E. Fox (63)

Par conséquent, les études cliniques des agents cytotoxiques sont réalisées chez des patients qui ont peu ou pas d'alternative thérapeutique. Ces patients peuvent être prétraités, avoir une maladie localement avancée ou métastatique, ou encore une tumeur résistante. Les agents cytotoxiques expérimentaux sont intégrés à la stratégie thérapeutique en plus des traitements déjà disponibles. Par ailleurs, les méthodes élaborées avec les chimiothérapies évoluent pour s'adapter aux nouvelles thérapies. Des approches sont étudiées pour améliorer la conduite de ces études cliniques, réduire le nombre de patients traités à des doses infra thérapeutiques et optimiser l'information obtenue durant ces études.

4.1.3 LES NOUVELLES THERAPIES

Pendant longtemps les classifications des cancers reposaient uniquement sur des critères histologiques. L'examen anatomopathologique des tumeurs correspond à l'étude macroscopique et microscopique de la tumeur. Cette évaluation permet de définir le type et le grade histologique de la tumeur. Les tumeurs sont ainsi classées en fonction de l'organe dont elles dérivent puis en fonction de critères histologiques communs. Le progrès des connaissances en biologie des tumeurs au cours des vingt dernières années conduit aujourd'hui à établir de nouvelles classifications en fonction des anomalies moléculaires retrouvées dans les tumeurs. Ces anomalies permettent de définir un certain nombre de cibles (récepteurs ou facteurs de croissance par exemple) jouant un rôle dans le développement des cancers et des métastases. Une même cible thérapeutique peut être commune à plusieurs localisations tumorales différentes et une même localisation tumorale peut être subdivisée en plusieurs sous-types en fonction des anomalies moléculaires retrouvées. De nouveaux traitements spécifiques de ces cibles ont été développés, il s'agit des thérapies ciblées (64)(65).

Le développement de ces thérapies ciblées induit un changement de paradigme dans la façon de sélectionner et d'élaborer les futurs médicaments en oncologie. Les thérapeutiques ciblées sont considérées comme des thérapies cytostatiques et non cytotoxiques comme les chimiothérapies. Elles ralentissent ou arrêtent la croissance

tumorale en modifiant la biologie de la tumeur ou en modulant la réponse de l'hôte. Elles sont par conséquent moins toxiques du fait de leur action spécifique sur une cible.

Dans ce contexte, il est nécessaire de développer de nouveaux modèles animaux prédictifs pour les études précliniques ainsi que de nouvelles méthodes pour les études cliniques précoces de façon à adapter le traitement à la biologie de la tumeur.

Aujourd'hui, le traitement phare de nombreux cancers continue d'être la chimiothérapie, en association avec d'autres médicaments et/ou avec de la radiothérapie, de la chirurgie. La chimiothérapie a largement démontré son efficacité dans la guérison des cancers et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients, mais au prix d'une importante toxicité. Seule la méthodologie des études cliniques FIM des thérapies cytotoxiques sera détaillée ici.

4.2 LES DONNEES PRECLINIQUES DISPONIBLES AVANT UNE ETUDE FIM

Avant toute investigation chez l'homme, certains prérequis chez l'animal sont exigés par les autorités de santé (47)(66).

Ces études précliniques visent notamment à renseigner :

- La pharmacocinétique du produit d'investigation : les niveaux de concentrations sanguines ainsi que les caractéristiques d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination
- La pharmacodynamie du produit d'investigation : les effets du produit sur l'organisme, comme par exemple détailler l'interaction entre le produit et sa cible
- Le profil de toxicité : détermination d'une plage de doses toxiques et des organes cibles, définition de la dose létale chez 10% des rongeurs (DL10)
- Le profil de sécurité : détermination des doses sans effet toxique observable (NOAEL) et conduite des études toxico-cinétiques qui définissent les toxicités en fonction de l'exposition au produit d'investigation.

Les études toxicologiques précliniques sont réalisées chez un rongeur et un non rongeur. Cependant, elles sont aujourd'hui, de plus en plus réalisées par l'intermédiaire de modélisations. La toxicité doit être la plus limitée possible. Cependant, pour ces indications cancérologiques, une toxicité plus importante restera acceptable à condition que le rapport bénéfice/risque demeure positif.

4.2.1 MODELES ANIMAUX

La variété, la complexité des cancers, ainsi que leur incidence élevée rendent l'utilisation de modèles animaux cruciale pour comprendre comment se développent les cancers (interactions entre les gènes et les facteurs environnementaux, mécanismes de croissance et de dissémination) et pour améliorer les stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques (67)(68).

L'utilisation des modèles animaux se fait selon la règle des 3R :

- Réduire le nombre d'animaux en expérimentation : si le remplacement n'est pas possible, limiter l'utilisation d'animaux aux expériences essentielles et réduire le nombre d'animaux au minimum.

- Raffiner la méthodologie utilisée, ce qui implique la notion de points limites (critères d'interruption) afin de réduire la souffrance animale.
- Remplacer les modèles animaux chaque fois que cela est possible, par des modèles *in vitro* ou "*in silico*" (modèles mathématiques, bio-informatique). Cependant, dans l'état actuel des connaissances, ces méthodes sont la plupart du temps des méthodes complémentaires d'un projet global quand elles ne constituent pas en soi un objet de recherche.

L'espèce animale la plus couramment utilisée comme modèle en oncologie est la souris commune : *Mus musculus*. Sa petite taille, sa grande fécondité, son coût de production et d'entretien relativement peu élevé en font un animal de choix. Le génome de la souris peut être séquencé et de nombreux outils permettent de le manipuler, notamment par transgénèse ou mutagénèse ciblée. Différentes souches de souris sont couramment utilisées en fonction de leurs caractéristiques, comme les souris immunocompétentes ou immunodéprimées.

Les modèles tumoraux disponibles pour étudier la cancérogenèse sont les suivants (69):

- **Modèles syngéniques** : une tumeur provenant d'un animal est greffée à un autre animal de même espèce. Souvent il s'agit de souris auxquelles on injecte une suspension cellulaire. Ce sont généralement des tumeurs chimio-induites. Elles sont provoquées par l'exposition des animaux de laboratoire à des substances cancérogènes. Le « fond génétique » est le même entre l'hôte et la tumeur.
- **Modèles xénogénétiques** : les cellules ou les fragments utilisés pour la greffe proviennent de tumeurs humaines et impliquent l'utilisation d'animaux immunodéprimés. L'histopathologie reflète alors mieux la tumeur originale du patient. Elles permettent de modéliser les différentes étapes du processus métastatique.
 - o Greffes sous-cutanées : il s'agit d'une greffe de cellules ou de tissu cancéreux réalisée en sous-cutané sur un site qui ne correspond pas à celui de la tumeur d'origine. Ceci permet le suivi de la croissance de la tumeur.
 - o Greffes orthotopiques : c'est une greffe de cellules ou de tissu cancéreux réalisée sur un site correspondant à celui de la tumeur d'origine. Par exemple, des cellules de glioblastome sont injectées dans le cerveau, ou un fragment d'adénocarcinome colique est transplanté sur le colon ou le caecum. La tumeur va ainsi se développer dans un environnement approprié.
- **Modèles transgéniques** : des cellules sont transfectées³ à des souris immunocompétentes ou immunodéprimées. Cette approche permet de mettre clairement en évidence le rôle d'un gène particulier dans la cancérogenèse et ainsi d'identifier l'histoire naturelle du développement tumoral.
 - o La transgénèse classique ou additive correspond aux lignées OGM (organisme génétiquement modifié) dans lesquelles un fragment d'acide

³ Transfection : processus de transfert de gènes, c'est-à-dire l'introduction de matériel génétique exogène dans des cellules eucaryotes cultivées *in vitro*.

désoxyribonucléique (ADN) est intégré de manière stable dans le génome de la souris, qui le transmet à sa descendance.

- o La transgénèse ciblée ou recombinaison homologue correspond aux lignées OGM portant une modification génétique préalablement choisie – modification de gènes.

Ces modèles tumoraux sont choisis à partir des études *in vitro* et en fonction de la cible thérapeutique. Avant toute étude chez l'animal, il faut s'assurer que des méthodes alternatives n'existent pas, s'assurer que le nombre d'animaux par groupe est adéquat pour quantifier les effets du produit et que tout est mis en œuvre pour limiter au maximum le stress et la souffrance de l'animal. Afin de s'assurer qu'un modèle est le plus adapté, il convient de se poser certaines questions comme : peut-on atteindre au niveau plasmatique la concentration active *in vitro* ? Est-ce que le principe actif atteint la tumeur ? A-t-on une activité *in vivo* ? Quels sont les effets secondaires ? Quel est l'index thérapeutique ?

4.3 LE CHOIX DES DOSES DANS L'ETUDE FIM

4.3.1 LA PREMIERE DOSE

L'étude FIM est initiée par une dose de principe actif faible pour laquelle aucune toxicité sérieuse n'est attendue chez le patient. La détermination de celle-ci est issue des données obtenues durant les études précliniques chez l'animal. Le ratio entre la dose pharmacologiquement active et la première dose toxique doit être le plus grand possible. Ce qui signifie qu'à la première dose il est peu probable d'observer une réponse au traitement expérimental. Il va ensuite servir de base pour établir l'index thérapeutique chez l'homme. Cependant, par définition, la dose minimale efficace des médicaments à marge thérapeutique étroite est très proche de la dose toxique pour l'organisme.

Il existe plusieurs méthodes pour définir cette dose. Le plus généralement, le premier niveau de dose qui est administré correspond à la DL10 chez la Souris, dose qui a entraîné la mort de 10% des souris testées. Une autre possibilité est de prendre une dose correspondante au 1/3 de la première dose toxique (soit la première toxicité significative de grade supérieur ou égal à 2 ou toute toxicité d'organe) chez le chien.

Les études sur plusieurs espèces animales sont indispensables pour assurer la sécurité du patient. La dose choisie, que ce soit 1/10ème de la dose létale (DL10) chez la Souris ou le 1/3 de la première dose toxique chez le Chien, est corrigée par le rapport du poids et de la surface corporelle (m²). Le facteur de conversion Km permet une conversion de la dose de mg/kg en une dose de mg/m². C'est une valeur unique et propre à chaque espèce selon le poids corporel réel. Le Km est égal à 3 pour la Souris et 37 pour l'homme adulte (70).

L'équation d'évaluation de la dose initiale est le suivant :

$$\text{Dose initiale (homme)} = \left(\frac{1}{10} \right) \times DL10_{(souris)} \times \left(\frac{Km_{\text{Homme}}}{Km_{\text{Souris}}} \right)$$

4.3.2 LA DOSE MAXIMALE

En cancérologie, la dose maximale des études de phase I correspond à la dose maximale tolérée, en anglais, *Maximal Tolerated Dose* (MTD). Cette dose est la dose la plus efficace qui peut être administrée aux patients avec une tolérance jugée acceptable (71)(72).

La MTD est déterminée par la **toxicité dose-limitante** (TDL), considérée comme critère de jugement principal de ces études cliniques en phase I. Les TDL sont des événements indésirables observés, liés au médicament et inacceptables en raison de leur gravité et/ou irréversibilité. Ces toxicités connues ou attendues doivent être soigneusement décrites au début de l'étude et sont spécifiques au protocole. La TDL représente la dose supérieure aux toxicités considérées comme acceptables ; la MTD. Ces toxicités « acceptables » peuvent atteindre des niveaux parfois élevés en oncologie. En effet, on peut estimer que la toxicité est une mesure indirecte de l'efficacité potentielle. Par exemple, dans le cas d'une chimiothérapie, si une alopécie est observée ceci signifie que le produit d'investigation est bien distribué dans l'organisme, donc actif sur les cellules à renouvellement rapide et sera par conséquent actif sur les cellules tumorales.

La sévérité des événements indésirables est habituellement cotée selon la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), publié par le *National Cancer Institut*. Cet outil est indispensable aux investigateurs afin de standardiser l'évaluation des EI. La sévérité des événements est gradée de 1 à 5, le grade 5 étant le décès.

- **Grade 1 : Événements indésirables légers**
Ce sont des symptômes légers, seulement diagnostiqués à l'examen clinique ou ne nécessitant pas de traitement.
- **Grade 2 : Événements indésirables modérés**
Événement nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif, ou un événement interférant avec les activités de la vie quotidienne.
- **Grade 3 : Événements indésirables graves**
Événement nécessitant une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation, invalidant ou interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- **Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital**
Événement nécessitant une prise en charge d'urgence.
- **Grade 5 : Menant au décès du sujet**

La corrélation entre l'événement et le médicament expérimental est établie par l'investigateur. Cela est complexe dû à la connaissance incertaine des mécanismes d'action et à la progression sous-jacente de la maladie qui peut induire des symptômes similaires aux effets indésirables du traitement. Dans ces études de phase I, une réunion est organisée dès la survenue d'un événement indésirable grave dont le lien avec le médicament est incertain. Les investigateurs décident ensemble ou non d'associer l'événement au traitement et de considérer l'événement comme une TDL.

4.4 LES OBJECTIFS D'UNE ETUDE FIM

Ces études en phase I ont pour objectif principal de déterminer la dose à recommander pour les phases II (en anglais, *Recommended Phase 2 Dose*, RP2D). Pour les médicaments cytotoxiques, la dose maximale tolérée (MTD) est recherchée pour définir la RP2D. Elle correspond généralement à la dose administrée au palier immédiatement inférieur pour

lequel la MTD a été obtenue. Cette dose recommandée est considérée comme étant la dose thérapeutique (73).

Il est admis qu'il existe une relation monotone et croissante entre la dose et la toxicité d'une part, et la dose et l'efficacité d'autre part. Ceci définit le paradigme "le Plus est le mieux" (*More is better*) ; c'est-à-dire plus la dose est élevée, plus elle est supposée efficace, mais également supposée plus toxique. Cette relation permet de définir deux seuils : un seuil en dessous duquel le traitement est peu toxique mais inefficace, et un seuil au-dessus duquel le traitement est efficace mais trop toxique (Figure 8) ; les études de phase I cherchent donc à identifier la ou les doses situées entre ces deux seuils.

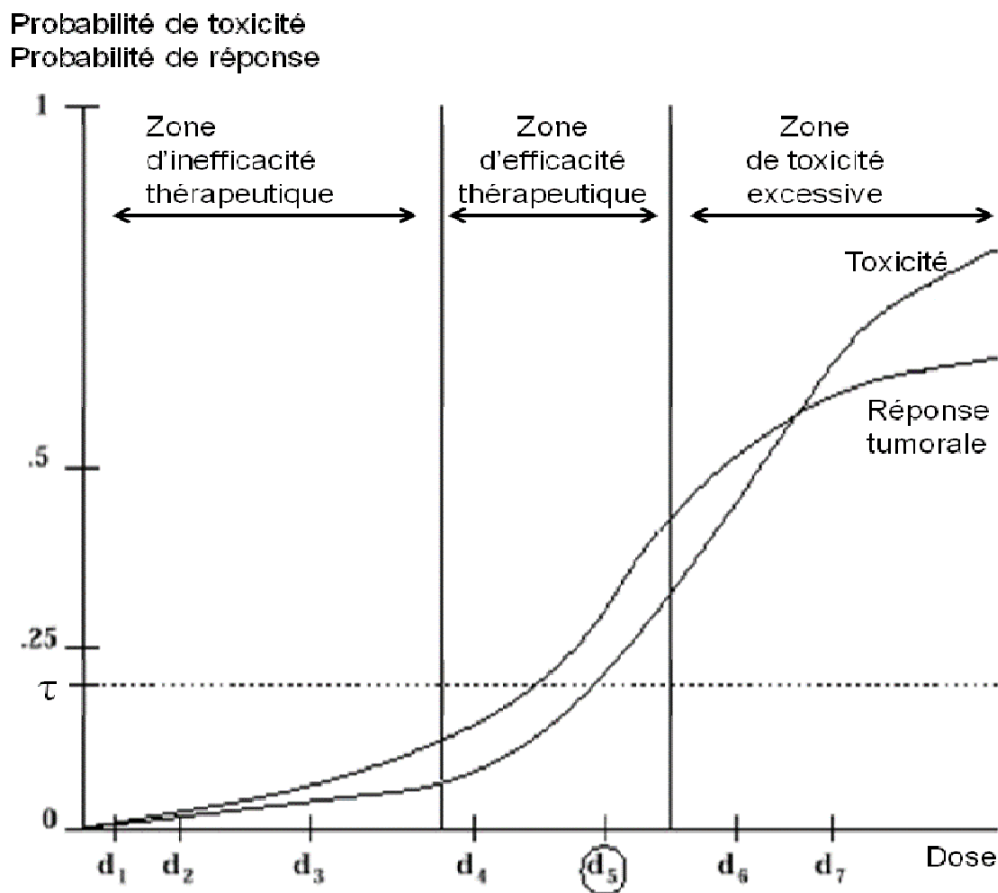


Figure 7: Relations dose-toxicité et dose-efficacité typiques d'une chimiothérapie - τ correspond à un taux de toxicité de 20 % (ligne pointillée).

Les objectifs secondaires des études en phase I sont :

- Etablir le profil de tolérance du produit d'investigation : toxicités rencontrées, réversibilité ou non de ces toxicités, etc.
- Obtenir des données de PK du médicament expérimental telles que sa biodisponibilité, ses clairances, ses biotransformations et son excrétion, et données de PD afin de prédire la relation PK/PD
- Définir un schéma d'administration

- Obtenir des éléments d'information sur l'activité/efficacité potentielle du produit.

4.5 LES CARACTERISTIQUES DES ETUDES FIM

L'approche utilisée pour ces études FIM, conduites chez un petit groupe de patients, est différente de celle détaillée pour les molécules non cytotoxiques conduites chez les volontaires sains (partie 3). L'étude randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle est la méthode la plus fiable et la plus objective car moins sujette aux biais. Cependant, en oncologie les méthodologies d'escalade de doses et la population cible de ces études ne permettent pas d'utiliser ces méthodologies d'études.

Les études FIM des molécules cytotoxiques en oncologie sont essentiellement des études non-randomisées, non contrôlées et en ouvert.

4.5.1 ETUDE NON RANDOMISEE

Au cours de ces études FIM nous recherchons la dose recommandée avec une faible connaissance de l'ensemble des toxicités, le recrutement des patients est donc réalisé avec précaution et de manière séquentielle (un par un) pour ne pas exposer trop de patients en même temps à une potentielle toxicité. Il n'y a donc pas de randomisation des patients dans les études en phase I.

4.5.2 ETUDE EN OUVERT

Lorsque l'étude est conduite en ouvert, cela signifie que le patient, l'investigateur et toutes les personnes impliquées dans l'étude connaissent la nature du traitement. Les chimiothérapies sont des thérapies lourdes qui nécessitent le plus souvent plusieurs jours d'hospitalisation avec une équipe de soignants formés sur le produit d'investigation et le schéma d'administration, il est donc difficile de mener une telle étude autrement qu'en ouvert.

4.5.3 ETUDE « NON CONTROLEE »

Par définition, une étude contrôlée implique au minimum un premier groupe de patients recevant le médicament expérimental et un second groupe comparateur recevant soit un placebo, soit un traitement de référence.

En oncologie, l'utilisation de placebo est impossible ; par définition, un placebo est un médicament sans principe actif et donc sans efficacité pharmacologique or, tout patient doit recevoir un traitement. De plus, le traitement de référence ne peut pas être un élément comparateur dans ces études car les patients en sont résistants, par définition de la population cible section 4.5.4. La mise en place d'un groupe comparateur recevant un placebo ou un traitement de référence est donc irréalisable dans ces études FIM.

4.5.4 LA POPULATION CIBLE

En oncologie, à la différence des autres aires thérapeutiques, les sujets inclus dans les études de phase I sont des **patients** porteurs de tous types de tumeurs solides ou hématologiques ayant échappé aux thérapeutiques disponibles, ou des patients atteints de tumeurs pour lesquelles il n'existe aucun traitement efficace. Ces patients acceptent de participer à l'étude d'un nouveau médicament souvent comme dernier espoir de traitement, ce qui suscite des discussions d'un point de vue éthique (74). Les patients doivent tout de même avoir une probabilité de survie supérieure à 8-12 semaines pour

pouvoir observer l'effet avec un fonctionnement approprié de l'organe. Cette évaluation pronostique est toujours beaucoup plus incertaine qu'on ne l'imagine et donc peut être démentie dans un sens ou dans l'autre. Le patient devra être en mesure de comprendre et signer le formulaire de consentement éclairé par écrit et donc disposé et capable de se conformer aux exigences de l'étude.

Le soignant a avant tout une obligation de soin, notamment en apaisant la souffrance et la douleur du patient, de respect envers sa dignité et de prendre en compte ses intérêts, tout en assurant le développement du progrès thérapeutique. Ces impératifs peuvent être en conflit et nécessitent un protocole complet et précis ainsi qu'une information donnée aux patients la plus transparente possible.

Les études de phase I sont réalisées sur de petites cohortes, entre 15 et 30 patients. Le nombre de patients varie selon les méthodes d'escalade de doses détaillées en section 4.6.

4.5.5 LA DUREE DE L'ETUDE

La durée de l'étude pour chaque patient comprend :

1. Une période pour évaluer son éligibilité allant jusqu'à 3 semaines,
2. Une période d'administration du médicament expérimental d'au moins 1 cycle de traitement. Un cycle est la période comprenant les jours d'administration du traitement (par exemple, un cycle de 28 jours) puis il est suivi d'une période de repos pendant laquelle le traitement n'est pas délivré. Le traitement de chimiothérapie comprend généralement plusieurs cycles.
3. Une visite de fin de traitement au moins 30 jours après la dernière administration du médicament expérimental (ou jusqu'à ce que le patient reçoive une autre thérapie anticancéreuse),
4. Une période de suivi plus ou moins longue pour approfondir les données de sécurité et de survie des patients.

Le médicament expérimental dans ces études peut continuer à être administré jusqu'à ce qu'il soit empêché par une toxicité, une progression de la maladie, un décès, sur demande du patient, ou pour toute autre raison nécessitant l'arrêt du traitement. De manière générale, le patient peut continuer de bénéficier du traitement pendant 1 an, tout en continuant les examens définis dans le protocole. Ces patients seront suivis au moins jusqu'à 30 jours après la dernière administration du traitement et les informations suivantes seront recueillies : détails des administrations du produit d'investigation, événements indésirables liés au produit, tout EI graves.

4.6 L'ESCALADE DE DOSES

Après avoir déterminé la dose initiale de l'étude, des paliers de dose vont être fixés. Il s'agit de l'escalade de doses (72).

De nombreuses méthodologies ont été proposées pour les études FIM en oncologie. Leurs caractéristiques communes sont de débiter en incluant les premiers patients à une dose raisonnablement basse, de définir des règles d'escalade de doses en fonction des toxicités observées parmi les données collectées des patients précédents. L'extrapolation des données toxicologiques et PK de l'animal à l'homme ainsi que la

variabilité des effets toxiques d'une même dose d'un malade à l'autre représentent des obstacles importants pour définir la meilleure méthodologie.

La méthode la plus ancienne et plus utilisée est basée sur un schéma d'escalade de doses algorithmique, le schéma « 3+3 ». Par la suite de nouvelles méthodes ont été développées comme les méthodes d'escalade de doses guidées pharmacologiquement, statistiquement ou encore les méthodes par titration accélérée. Nous présenterons les 2 principales méthodes basées sur le critère principal de jugement : la survenue de TDL au cours d'une fenêtre d'observation donnée (le premier ou les deux premiers cycles de traitement dans la majorité des cas).

4.6.1 METHODE CLASSIQUE 3+3

La méthode 3+3 ou modèle de Fibonacci est basée sur une suite issue d'un problème que s'est posé Fibonacci, un mathématicien italien dans les années 1200 : « Combien de couples de lapins obtiendrons-nous à la fin de l'année si, commençant avec un couple, chacun des couples produisait chaque mois un nouveau couple, lequel deviendrait productif au second mois de son existence ? » La réponse a été donnée par la séquence où chaque nombre est la somme des deux précédents : 0,1, $1 + 0 = 1$, $1 + 1 = 2$, $1 + 2 = 3$, $3 + 2 = 5$, $5 + 3 = 8$, etc. Cependant, en oncologie, plus on monte en paliers, plus l'écart s'agrandit et plus on risque des toxicités et ce, d'autant que l'on s'approche de la MTD. Cette problématique a mené à redéfinir cette suite nommée « suite de Fibonacci modifiée ». L'écart des paliers élevés a été diminué de sorte à réduire le risque de toxicité (Tableau 1).

Ainsi, cette méthode consiste à inclure au minimum trois patients par palier de dose et à utiliser, en théorie, la suite de Fibonacci modifiée pour déterminer les paliers de doses suivants. L'escalade de doses est réalisée inter patients et aucune escalade n'est autorisée intra patients.

Tableau I - Escalade de doses suivant la suite de Fibonacci et la suite modifiée, compte tenu d'une dose de départ de 1 mg/m² (75)

Palier	Série de Fibonacci		Série de Fibonacci modifiée	
	Dose (mg/m ²)	% d'augmentation	Dose (mg/m ²)	% d'augmentation
1	1	-	1	-
2	2	100	2	100
3	3	50	3,3	67
4	5	67	5	50
5	8	60	7	40
6	13	63	9	33
7	21	62	12	33
8	34	62	16	33

Il convient ensuite de déterminer le nombre de patients qui vont recevoir le traitement à chaque palier de dose. Classiquement, des cohortes de 3 patients (voire 6) sont impliquées à chaque palier de dose. Le passage à un niveau de dose supérieure ne peut se faire qu'après un temps d'observation des patients suffisamment long pour permettre de détecter les effets toxiques aigus du produit. Ce temps est déterminé d'après les résultats des études précliniques et les schémas d'administration utilisés.

Les règles suivies pour cette méthode sont les suivantes (figure 9) :

Pour un palier de dose i

- Si aucun des 3 patients ne présente de TDL au premier cycle, 3 nouveaux patients sont inclus dans l'étude en passant au palier de dose supérieure $i+1$.
- Si 1 patient sur les 3 présente une TDL au premier cycle, 3 patients supplémentaires sont inclus à ce même palier de dose.
 - o Si aucun des 3 patients supplémentaires ne présente de toxicité, l'escalade de doses reprend et 3 nouveaux patients sont inclus au palier de dose supérieure $i+1$.
 - o Si 1 ou plusieurs des 3 patients supplémentaires présentent une toxicité alors l'escalade de doses est stoppée et ce palier est considéré comme étant la MTD.
- Si 2 ou 3 patients présentent une TDL alors l'escalade de doses est stoppée, et ce palier est considéré comme étant la MTD. La RP2D qui sera utilisée par les études de phase II sera la dose du palier $i-1$. Quelques patients supplémentaires peuvent être inclus à ce palier afin d'avoir une population d'environ 9-12 patients traités à la dose $i-1$.

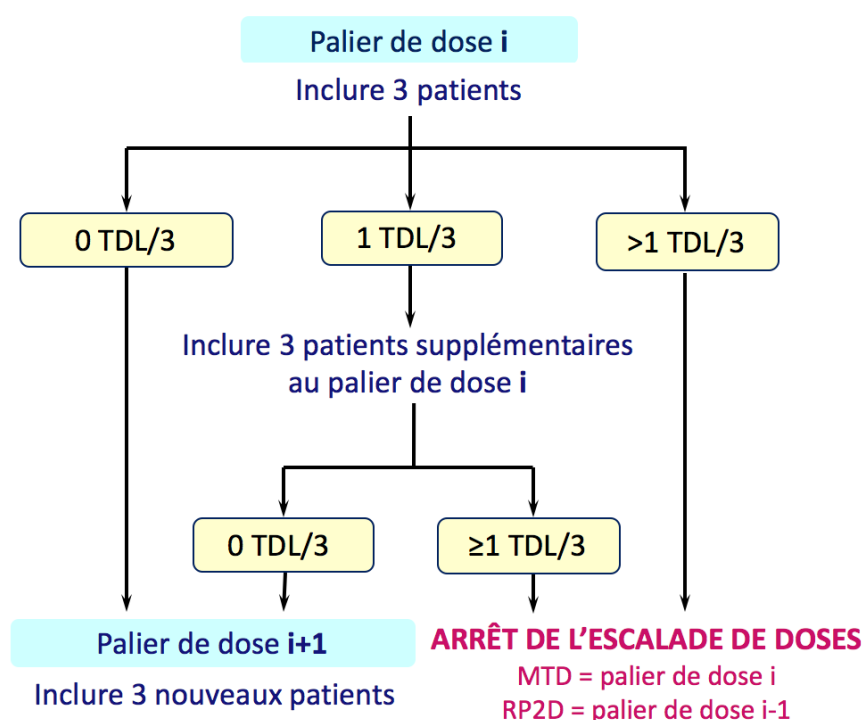


Figure 8 : Logigramme d'escalade de doses de la méthode classique

Dans ce schéma, la dose recommandée (RP2D) à l'issue de l'étude est habituellement le palier de dose inférieur à celui pour lequel l'escalade de dose a été stoppée.

Pour les études multicentriques, la décision du passage au palier de dose supérieure est prise conjointement par les investigateurs et le promoteur lors d'une réunion qui se tient lorsque les patients ont terminé leur premier cycle ou un autre cycle selon les protocoles.

Ce schéma traditionnel est relativement conservateur car il a démontré avec l'expérience qu'il présentait peu de risques pour les patients. Ce schéma est également apprécié des investigateurs car il est simple à mettre en œuvre.

Il présente tout de même quelques inconvénients, d'ordre éthique tout d'abord car il nécessite l'inclusion de patients à des doses non thérapeutiques, notamment quand la dose de départ est loin de la dose maximale tolérée. L'escalade de doses est interdite intra-patient, un patient inclus au premier palier avec une dose non thérapeutique recevra toujours cette dose. La lenteur de l'escalade de doses ainsi que l'interruption des inclusions, en attendant que les trois patients d'un palier soient évalués pour la TDL, sont également reprochées à ce schéma. Il est également possible de ne jamais atteindre la MTD, ou alors avec un manque de précision. Les pourcentages de survenue d'un événement toxique sont calculés sur seulement 3 patients d'une cohorte, ce qui n'est pas recevable statistiquement et peut expliquer pourquoi beaucoup de doses maximales administrées ont été modifiées dans de nombreuses études (75).

4.6.2 METHODE PAR REEVALUATION CONTINUE

La méthode par réévaluation continue, en anglais *Continual reassessment method* (CRM) a été développée en 1990 par J. O'Quigley (76) pour tenter de palier les principales limites des méthodes d'escalade de doses algorithmiques.

Elle est la plus connue des approches bayésiennes car elle constitue un tournant majeur dans les schémas de recherche de dose en oncologie et a été largement publiée. Les méthodes « bayésiennes » sont des méthodes statistiques dans lesquelles le modèle prévisionnel est corrigé en temps réel à partir des données observées. Le but est d'augmenter l'efficacité de l'étude et de réduire le nombre de patients nécessaire à l'obtention de conclusions fiables.

Dans ce type de modèle adaptatif, on utilise les connaissances acquises avec les données observées pour estimer les probabilités suivantes. En d'autres termes, le niveau de dose suivant est réajusté en fonction des toxicités observées chez les patients du palier de dose précédente. Contrairement aux schémas algorithmiques, la probabilité de toxicité ciblée est explicitement fixée (71)(76).

La méthode CRM originale est basée sur les deux points essentiels suivants :

- La réalisation d'une courbe dose-toxicité à priori (modélisation théorique)
- Le choix d'un taux de toxicité souhaité ou acceptable

La première étape va donc consister à réaliser une courbe dose-toxicité à priori, qui est une modélisation théorique issue des données précliniques obtenues chez l'animal, éventuellement issues d'autres études de phase I déjà disponibles et de l'expérience des experts des agents anticancéreux de la même classe. Cette courbe représente la probabilité de survenue d'une toxicité, ou bien de la fréquence de survenue de cette toxicité, en fonction de la dose. Il s'agit d'un modèle mathématique dont le paramétrage complexe est à définir et requiert l'assistance d'un biostatisticien. Ce modèle est ajusté au fil de l'étude, c'est-à-dire après obtention des données de toxicité de chaque patient pour chaque palier de dose.

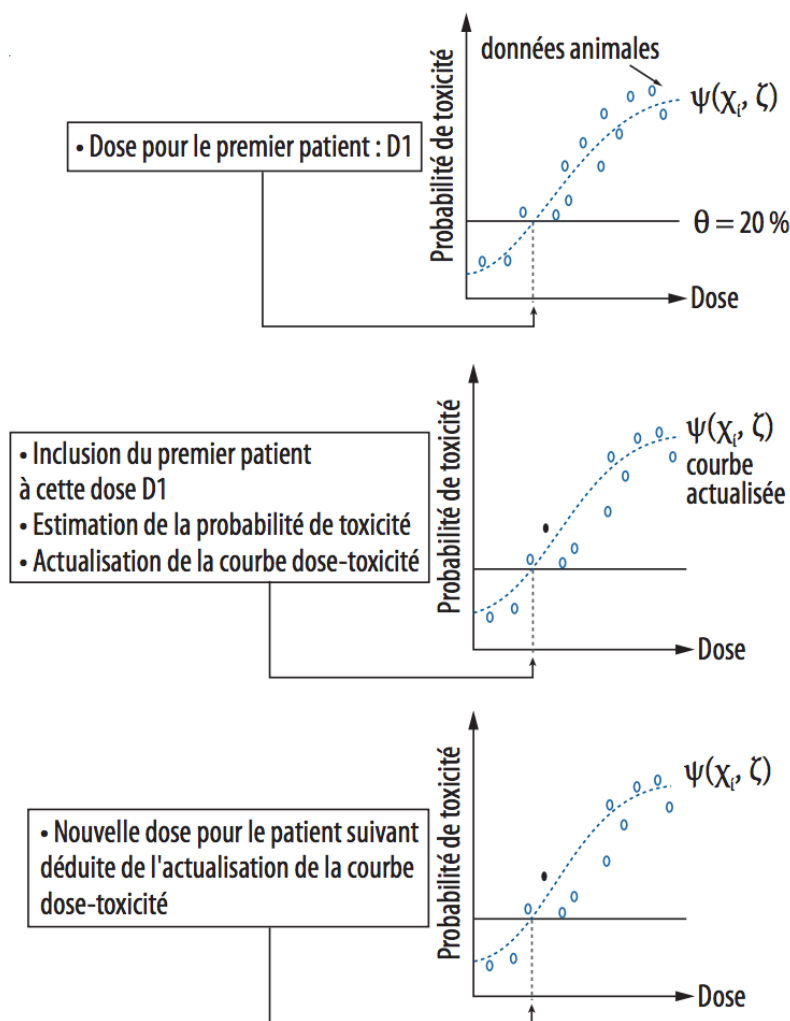


Figure 9: Méthode CRM: évaluation séquentielle et actualisation - θ correspond à la dose de départ fixée à 20%, Ψ correspond à la fonction qui permet de modéliser la probabilité de toxicité (75)

Plus la dose augmente, plus la probabilité de TDL augmente.

La dose de départ est déterminée à partir de cette courbe comme celle correspondant à une probabilité prédéfinie de toxicité acceptable, considérée comme une hypothèse de la MTD. De manière générale, le taux de toxicité souhaité est fixé à 20%. Ce pourcentage peut varier en fonction de la gravité de la toxicité encourue. S'il s'agit de traitements destinés à être administrés au long cours, le taux cible est alors inférieur, de l'ordre de 10 à 20%.

Il est prévu dans cette méthode de n'inclure qu'un seul patient par niveau de dose. Les toxicités induites chez ce patient sont ensuite recueillies, ainsi que les données d'efficacité et de PK. Les connaissances sur la relation dose/toxicité sont remises à jour et une nouvelle courbe dose / toxicité est établie en intégrant ces nouveaux éléments. La dose peut aussi bien être augmentée que diminuée, cela peut être utile dans les associations où la toxicité est plus difficile à prévoir. Plus le nombre de patients inclus dans l'étude est important, plus le modèle s'affinera (figure 11).

Cette méthode qui est supérieure aux méthodologies traditionnelles puisqu'elle prend en compte les données acquises avec les patients inclus dans l'étude, présente des avantages et des inconvénients :

Avantages :

- Augmentation du nombre de patients traités à la dose efficace et donc diminution du nombre de patients exposés à des doses infra thérapeutiques.
- Augmentation de la précision de la MTD et du taux de toxicité et donc estimation de la RP2D de manière plus précise.

Inconvénients :

- Risque de toxicité plus élevé car des écarts très importants entre les paliers de dose peuvent survenir et la première dose étudiée expose à un risque élevé de toxicité.
- Un seul patient est traité à chaque niveau de dose ce qui peut poser des problèmes s'il existe une variabilité interindividuelle importante.
- Méthodologie difficile d'un point de vue compréhension en raison de sa complexité mathématique et statistique. Ce qui engendre une réticence des investigateurs à utiliser cette méthodologie, des difficultés pour expliquer le déroulement de l'étude aux patients et l'implication d'un statisticien tout au long de la conduite de l'étude.

En raison de ces inconvénients, des variantes de cette méthodologie et des recommandations de différents auteurs sont apparues dans le but de réduire le risque d'exposer les patients à des doses supérieures à la MTD. Ces recommandations portent notamment sur le choix de la dose de départ, qui correspond à la dose la plus basse dérivée des données animales, sur le nombre de patients (jusqu'à 3) inclus par palier de dose, ou bien encore proposent que des phases d'expansion soient réalisées à la dose recommandée (77).

Plusieurs règles d'arrêt ont là aussi été proposées initialement par O'Quigley en 1990 (76) puis des variantes ont été apportées au fil des années par O'Quigley et Reiner en 1998 (78), Zohar et Chevret en 2001 (79), Garret-Mayer en 2006 (80).

Parmi les règles d'arrêt les plus courantes, on trouve les suivantes :

- Quand un nombre total fixe de patients inclus, par exemple 30 patients sont atteints (O'Quigley and Reiner 1998)
- Lorsqu'il existe une probabilité élevée que le niveau de dose atteint soit la dose recommandée (O'Quigley and Reiner 1998)
- Lorsqu'un nombre suffisant de patients ont été traités consécutivement à la même dose, par exemple 10 patients, sans présenter de TDL (Zohar and Chevret 2001)
- Lorsque la précision prédéfinie de la probabilité de toxicité est atteinte sur un palier de dose (Zohar and Chevret 2001)

De nombreuses variations ont été publiées et discutées dans la littérature statistique, mais peu de conseils pratiques ont été fournis pour définir les paramètres de

conception et mettre en œuvre la CRM. En conséquence, le modèle classique 3+3 demeure la méthode de l'escalade de doses la plus utilisée encore aujourd'hui.

4.7 ÉVALUATION DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

4.7.1 INNOCUITE ET TOLERANCE

L'objectif principal d'une étude de Phase I est d'établir, sur la base de la TDL liée au traitement, la MTD du produit d'investigation lorsqu'il est administré tel que défini dans le protocole. La sécurité est donc le critère principal d'évaluation qui est évaluée de manière permanente durant l'étude. Le profil de sécurité est estimé à partir des résultats de l'examen physique, des tests de laboratoire, des tests spécifiques (par exemple : pulmonaires, oculaires) et des rapports d'évènements indésirables.

Les TDL sont définies dès la rédaction du protocole et sont généralement évaluées sur une fenêtre d'un à deux cycles de traitement. La définition des TDL regroupe des évènements indésirables graves hématologiques et cliniques, comme par exemple les EI suivants :

- Neutropénie de Grade 4 pendant 7 jours consécutifs ou plus
- Thrombocytopénie de Grade 4
- Saignement nécessitant une transfusion avec une thrombocytopénie de Grade 3
- Réaction à la perfusion (si administration en IV) de Grade 4 ou de Grade 3 si non résolue dans les 24 heures et qui a nécessité un arrêt d'administration du traitement
- Vomissements de Grade 4 ou nausées et vomissements de grade 3 non résolus dans les 48 heures malgré un traitement antiémétique
- Tout évènement indésirable clinique non hématologique de Grade ≥ 3
- Toute anomalie de laboratoire de Grade ≥ 3
- Toute toxicité liée au produit d'investigation entraînant une interruption du traitement de plus de 2 semaines

La durée d'évolution de l'EI, sa réversibilité et les interruptions de traitement sont parfois également intégrées. Les TDL liées au produit d'investigation sont considérées comme un évènement indésirable nécessitant une surveillance spécifique. En tant que tel, les investigateurs doivent les signaler dans les 24 heures maximum après en avoir eu connaissance.

Chacune des TDL déclarée est examinée par un Comité d'étude. Toute toxicité que l'investigateur ou le promoteur détermine comme « dose-limitante », quel que soit le grade, peut être considérée comme une TDL. Les décisions d'escalade ou de diminution de doses sont basées sur l'évaluation de ces TDL liées au traitement de l'étude.

Au-delà des TDL, un profil de sécurité est déterminé au cours de ces études afin d'évaluer la toxicité du nouvel agent thérapeutique. Ce profil est basé sur l'incidence, la gravité et la nature cumulative des évènements indésirables survenus pendant le traitement (en anglais, *Treatment emergent adverse events*). Ils sont définis comme des EI signalés au cours de la période de traitement.

Des examens cliniques, des mesures de laboratoire, des examens spécifiques au produit d'investigation et à l'indication sont réalisés lors des visites qui permettent de compléter le profil de sécurité en cas d'anomalie observée.

4.7.2 PHARMACOCINETIQUE

L'évaluation de la pharmacocinétique d'un produit cytotoxique et d'un produit non-cytotoxique sont globalement les mêmes. Les résultats, quant à eux sont différents.

La pharmacocinétique des anticancéreux conventionnels peut être complexe, la cytotoxicité est proportionnelle à la durée totale d'exposition (l'aire sous la courbe, AUC) et non au pic plasmatique du produit d'investigation (C_{max}). Le nombre d'interactions individuelles entre le traitement cytotoxique et les molécules cibles, indispensable pour tuer une seule cellule, peut être considérable. Par exemple, on estime qu'un million de molécules de cisplatine doivent se lier à l'ADN d'une seule cellule pour la tuer (81).

La relation entre la dose et l'exposition est ainsi évaluée. Les paramètres suivants sont calculés : la concentration maximale, l'aire sous la courbe, la demi-vie plasmatique, la clairance, le volume de distribution à l'état d'équilibre, et les rapports d'accumulation.

Le volume de distribution traduit l'intensité de la diffusion du médicament dans l'organisme. Il est utilisé pour déterminer la dose permettant d'obtenir une concentration plasmatique donnée en administration intraveineuse directe (52).

Dans leur grande majorité, les médicaments anticancéreux de type « chimiothérapie » sont administrés par voie parentérale. Lors de l'administration répétée d'un médicament ou d'une perfusion continue, la demi-vie détermine le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre, obtenu au bout de 5 demi-vies à partir de la première administration (52) (figure 12).

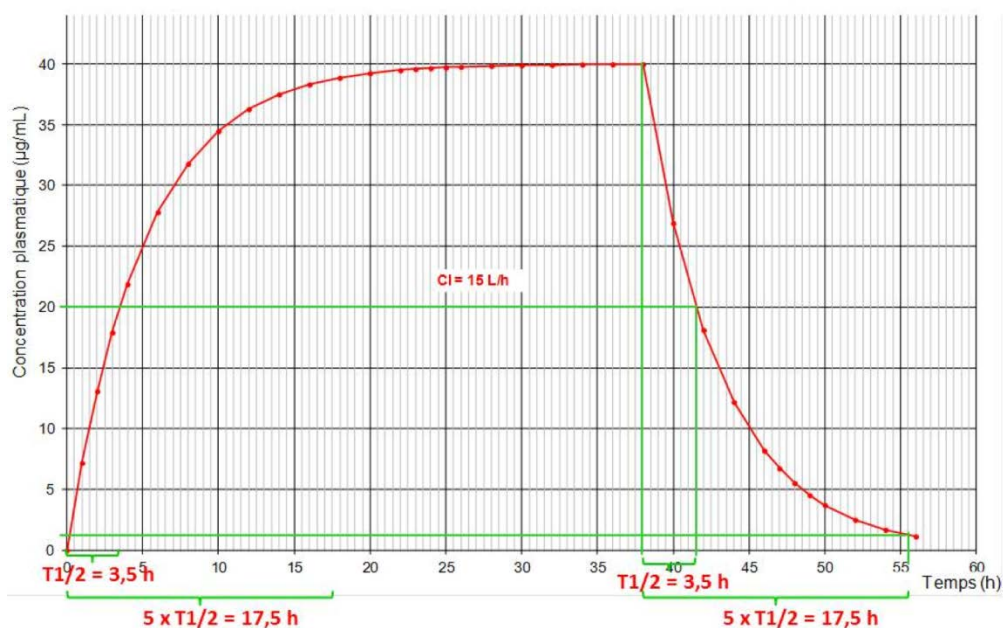


Figure 10: Notion d'équilibre pharmacocinétique, cas de la perfusion continue (52)

A l'échelle individuelle, la modification de la demi-vie a des conséquences directes sur le délai d'obtention de l'état d'équilibre, l'intervalle d'administration entre deux prises ou le temps nécessaire à l'élimination totale du médicament. Elle doit être prise en compte pour l'adaptation de posologie, particulièrement si l'intervalle thérapeutique est étroit (52).

4.7.3 PHARMACODYNAMIE ET ACTIVITE

Contrairement aux études FIM conduites chez des volontaires sains, la démonstration de l'efficacité (l'activité anti-tumorale) est un des objectifs en oncologie. Bien que ce ne soit pas l'objectif principal d'une étude FIM, tant les patients que les cliniciens aspirent à des bénéfices cliniques en participant à ces études. La majorité des médicaments approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) a d'ores et déjà montré une activité anti-tumorale lors de leurs phases précoces d'évaluation clinique (82).

L'étude de la littérature dans le domaine de la cancérologie montre qu'un bénéfice thérapeutique peut survenir tôt dans le développement. Les spécialistes sont partagés sur sa fréquence et son importance. Quelques investigateurs considèrent qu'un bénéfice pourrait parfois être obtenu chez près de 15% des malades aux doses les plus élevées (83). Ces études peuvent alors fournir une preuve précoce de réponse au traitement. Le critère de jugement utilisé pour répondre à cet objectif est la réponse tumorale. Il existe une codification de celle-ci *Response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST (84).

Au cours de l'étude, selon le protocole, l'évaluation tumorale est réalisée selon une terminologie précise. Les lésions tumorales/ganglions lymphatiques sont catégorisées mesurables ou non mesurables, pour ensuite définir les réponses tumorales. Sont considérées comme mesurables, les lésions tumorales $\geq 10\text{mm}$ ou les ganglions lymphatiques malins $\geq 15\text{mm}$, par exemple, lésions osseuses ou lésions kystiques. A l'inverse, les lésions non mesurables sont toutes les autres lésions tumorales $< 10\text{mm}$ ou les ganglions lymphatiques malins $< 15\text{mm}$.

Pour évaluer une réponse objective ou une future progression, il est nécessaire d'estimer la charge tumorale lors des examens préliminaires, lors de la première visite. Le résultat est utilisé comme référence pour les mesures ultérieures. Lorsque la réponse tumorale est le critère principal d'évaluation, seuls les patients avec des lésions mesurables peuvent être inclus dans l'étude. Une maladie mesurable est définie par la présence d'au moins 1 lésion mesurable. Dans les études où le critère principal d'évaluation est la progression de la tumeur (par exemple le temps de progression ou la proportion de progression à une date fixe), le protocole doit spécifier si les patients ayant une maladie non mesurable sont également éligibles.

La même méthode d'évaluation et la même technique doivent être utilisées pour caractériser les lésions identifiées et déclarées lors des examens de référence à la première visite et pendant le suivi. L'évaluation fondée sur l'imagerie (radio thoracique, CT-scan, IRM, endoscopie, marqueurs, histologie, etc.) est toujours préférée à l'examen clinique, à moins que la ou les lésions suivies ne puissent être imagées.

Les critères relatifs à la réponse tumorale sont les suivants :

- Pour les lésions cibles, on parle de :
 - **Réponse complète (RC)** : s'il y a disparition complète de toutes les lésions cibles et normalisation de la concentration des marqueurs tumoraux

- **Réponse partielle (RP)** : s'il y a une diminution de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles $\geq 30\%$
- **Maladie stable (MS)** : s'il n'y a pas une réduction de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles suffisantes pour parler de réponse partielle ou s'il n'y a pas d'augmentation de celle-ci suffisante pour parler de maladie progressive.
- **Maladie progressive (MP)** : s'il y a une augmentation de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles $\geq 20\%$ ou s'il y a apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions
- Pour les lésions non-cibles, on parle de :
 - **Réponse complète (RC)** : s'il y a disparation complète de toutes les lésions non-cibles et normalisation de la concentration des marqueurs tumoraux
 - **Réponse incomplète ou maladie stable (MS)** : s'il y a persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et/ou une concentration des marqueurs tumoraux au-dessus des valeurs normales
 - **Maladie progressive (MP)** : s'il y a apparition de nouvelles lésions et/ou progression indiscutable des lésions non cibles existantes

Une évaluation globale des réponses tumorales qui sont recueillies au cours de l'étude, est faite une fois que toutes les données du patient sont connues, à la fin de l'étude. Selon les protocoles, une confirmation de la RC ou RP peut être requise ou non.

La détermination de la meilleure réponse globale pour des études où la confirmation n'est pas requise est définie comme la meilleure des réponses évaluées à toutes les visites définies dans le protocole. Par exemple, pour un patient avec une MS à la première évaluation, une RP à la seconde et une RP maintenue à la troisième évaluation, la meilleure réponse globale sera RP. Cependant, lorsque la détermination de la meilleure réponse globale pour des études où la confirmation est requise, les RC ou RP ne peuvent être revendiquées que si les critères pour chacun d'eux sont à nouveaux remplis lors d'une seconde évaluation à un moment ultérieur, spécifié dans le protocole (généralement 4 semaines plus tard).

4.8 CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES

4.8.1 LE LIEU DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE

Les chimiothérapies doivent être administrées dans des structures spécialisées comme les hôpitaux, par des équipes soignantes formées à ce type de traitement contrairement aux études FIM conduites chez les volontaires sains pour des pathologies hors oncologie. D'une manière générale, ces médicaments peuvent induire des toxicités tout au long du cheminement du médicament cytotoxique dans le service de l'hôpital, de son arrivée à l'élimination des déchets.

Ces études peuvent être multicentriques, conduites dans des services spécialisés de plusieurs hôpitaux. Des études de faisabilité et une visite de sélection sont réalisées en amont afin de s'assurer que l'hôpital possède le matériel requis, un potentiel plan de recrutement et une équipe soignante disponible. Les hôpitaux sont alors sélectionnés pour réaliser cette étude.

Depuis 2010, des « centres labellisés de phase précoce » (CLIP) ont été créés. Il s'agit de centres investigateurs spécialisés dans les études précoces de nouveaux médicaments, provenant de laboratoires pharmaceutiques, de sociétés, de biotechnologies, mais également de laboratoires académiques. Ils conçoivent et mènent les études de phase précoce dans le respect des règles de protection des patients et des exigences de la réglementation internationale. Ces centres sont aussi contrôlés régulièrement par des audits. Ils bénéficient d'un soutien logistique et financier de l'Institut national du cancer en vue de se hisser au plus haut niveau international de qualité dans la réalisation d'études cliniques de phase précoce. Au total, depuis 2010, 9 972 patients ont été inclus et 671 nouvelles études ont été réalisées par les CLIP (85).

4.8.2 COMPENSATION DES PATIENTS

Selon le Code de la Santé Publique, Art. L. 1121-11, la recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui se prêtent à une étude clinique, hormis le remboursement des frais exposés. Différentes dispositions en matière de compensation s'appliquent aux études de volontaires sains et aux études de patients volontaires.

Les patients volontaires en cancérologie pour les études de phase I sont régis par les mêmes principes que les Phases II, III et IV. Les directives applicables sont désormais intégrées dans un document de 2014 intitulé *“ABPI Guidelines on compensation for injury resulting from participation in sponsored clinical research”*.

La nature de la politique de compensation doit être clairement définie dans le formulaire d'information du patient et dans le formulaire de consentement. Les sujets sont invités à demander des explications de tout aspect qui n'est pas clair pour eux (47).

4.8.3 ENJEUX ETHIQUES

La phase I en oncologie est celle qui soulève le plus de questions éthiques. Ceci tient à deux caractéristiques majeures :

- Les sujets participants à ces études sont des sujets malades, des patients avec l'espoir d'obtenir une réponse thérapeutique relativement faible
- Les principes actifs à l'étude sont très toxiques et n'ont pas fait preuve de leur efficacité

De là, plusieurs points critiques en découlent et une littérature abondante discute de ces aspects éthiques :

- Le rapport bénéfice/risque pour les patients :

D'une part, les patients inclus aux doses les plus basses ont une probabilité d'efficacité thérapeutique basse et d'autre part, les patients traités aux doses plus élevées ont un risque plus élevé de présenter des toxicités graves. Des méta-analyses d'études concernant des anticancéreux en phase I ont montré des taux de réponses de l'ordre de 10% avec une majorité de réponses partielles (7,5%) et 3,1% de réponses complètes. Le risque principal pour le patient est le décès dû à des toxicités liées au produit d'investigation, de l'ordre de 0,5%. Ces données montrent également des différences selon qu'il s'agit d'études concernant un nouvel agent anticancéreux testé seul (taux de réponse de 4,4%), d'études concernant plusieurs agents en association (taux de réponse de 11,7%) ou d'études concernant des associations incluant au moins un médicament

ayant été approuvé par la FDA (taux de réponse 16,4%) (86). Cependant, ces chiffres restent très controversés. Le rapport bénéfice/risque reste difficile à appréhender puisqu'il n'existe pas de standard pour le définir (87).

- Les doses infra-thérapeutiques :

D'après les différentes méthodologies utilisées, on devine aisément qu'un certain nombre de patients ne recevront pas une dose thérapeutique efficace de médicament. Dès lors le bénéfice que peut attendre le patient est réduit. Chacune des nouvelles méthodologies est développée afin de palier à cette limite et ainsi, minimiser le nombre de patients inclus et tenter d'atteindre la dose thérapeutique plus rapidement.

- La qualité de vie du patient :

Dans le cadre précis de ces études, là encore les points de vue divergent. Il est indiscutable que le patient participant à ce type d'étude soit exposé à des effets toxiques plus ou moins importants qui vont dégrader sa qualité de vie. Cependant, une synthèse d'études montre que le fait de participer à une phase I améliore la qualité de vie, alors que d'autres patients reçoivent des soins palliatifs (88). L'argument est que le patient se sent moins « abandonné » en raison de la présence médicale et soignante mais également par l'espoir d'une rémission et enfin par le sentiment d'être utile pour les futurs patients atteints de cancer.

- L'approche médicale et la perception du patient :

L'objectif de ces études est d'évaluer la tolérance et la toxicité d'un nouveau médicament sans rechercher directement un bénéfice thérapeutique chez le malade qui y participe. La quantité et la qualité de l'information que le patient reçoit (via le consentement et par le médecin investigateur) sont source de débats au sein des comités d'éthique. Selon l'avis du comité consultatif national d'éthique, l'EMA se limite à exiger que « l'information donnée précise qu'il s'agit d'une recherche et que le patient soit averti du fait qu'aucun bénéfice clinique n'est prévu ». De ce fait, la qualité et la véracité de l'information qui sont données au malade sur l'incertitude de tout bénéfice, la possibilité d'effets indésirables et leurs risques éventuels sont extrêmement variables (83). Il y a ainsi pour le médecin un conflit de devoir entre l'obligation de soin et le souci de la recherche médicale. Plusieurs études ont cherché à évaluer si l'information et le consentement éclairé sont réellement possibles (88)(89). Les difficultés de compréhension des participants sont en effet majeures, dans les études chez l'adulte comme dans les études pédiatriques (90)(91)(92), avec des problèmes de compréhension des objectifs de l'étude chez 2/3 des sujets environ. Le protocole doit comporter une information très claire de ce que doit être la note d'information pour ce type d'étude (71).

Au vu des données précédentes, les nouvelles méthodologies et recommandations doivent permettre de répondre aux contraintes existantes comme : limiter le nombre de patients inclus dans ces études en raison des risques toxiques et des doses infra-thérapeutiques, maximiser la précision des RD2P, diminuer la durée des études afin de pouvoir tester plus de molécules et donc de donner accès aux nouvelles thérapeutiques éventuelles le plus rapidement possible pour les patients.

5 LA SÉCURITÉ DES PARTICIPANTS AUX ÉTUDES FIM

Des milliers d'études cliniques FIM ont été réalisées au cours des dix dernières années avec de rares événements indésirables graves (93)(94). Avant leur initiation, chacune des études cliniques a subi une analyse détaillée de la sécurité à la fois de la part de l'établissement de recherche clinique local et de celle de l'autorité réglementaire nationale.

Cependant l'évènement récent dans l'étude clinique FIM BIA-102474-101 conduite à Rennes, montre certaines limites de ce procédé. Cette étude FIM n'avait pas été considérée à haut risque, bien que critiquée pour ne pas traiter les sujets de manière séquentielle au sein et entre les cohortes - comme recommandé par l'EMA pour les composés à haut risque après la catastrophe de l'étude clinique FIM, TeGenero en 2006 à Londres. Même si les données mises à disposition étaient complètes et précises, et qu'une enquête plus poussée n'a révélé aucun signe alarmant non déclaré, cette étude a entraîné de sérieuses conséquences pour la gestion des études cliniques FIM en cours et futures. Tous les documents des études précliniques et les données cliniques recueillies au cours de cette étude ont été mis à disposition des autorités compétentes afin que des leçons puissent être tirées. Néanmoins, les textes actuels recommandent que, pour toute initiation d'étude FIM, les données pharmacologiques du médicament expérimental ainsi que les rapports complets des études précliniques de toxicité soient soumis et approuvés. L'administration des doses de manière séquentielle avec des délais plus longs entre les sujets et les cohortes doit également être établis dans le protocole, en particulier si des effets indésirables tardifs sont prévisibles. L'utilisation des données PK et PD individuelles doit permettre de guider l'escalade de doses. Un processus d'évaluation systématique des risques avait été proposé après l'essai TeGenero (95) et devrait être appliqué systématiquement à tous les essais portant sur de nouveaux composés.

5.1 RAPPELS DES PRINCIPAUX EVENEMENTS :

5.1.1 LONDRES, 13 MARS 2006

Six volontaires ont été hospitalisés en mars 2006 en soins intensifs dans un hôpital de Londres suite à une réaction inflammatoire sévère lors d'une étude clinique de phase I d'un nouveau traitement contre la leucémie, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques. Les effets ont été observés quelques minutes après la première injection de la première dose définie à partir des données précliniques, 500 fois plus petite que celle retrouvée sans danger (NOAEL) dans les études précliniques. Si cinq d'entre eux sont sortis sans séquelle de l'hôpital, il a fallu amputer les orteils et certaines phalanges du dernier sujet. Cet accident avait alors déjà initié le débat sur la sécurité de ce type d'essai (96).

Le médicament testé avait été développé par la société TeGenero basée en Allemagne, et fabriqué par Boehringer Ingelheim. Une autre société, Parexel International Corporation basée aux Etats-Unis, était chargée de mener l'étude clinique. C'était un anticorps monoclonal anti-CD28 immunomodulateur humanisé agoniste. Un anticorps

monoclonal est une immunoglobuline thérapeutique dirigée spécifiquement contre un antigène donné. Il a été produit, de façon industrielle, par une seule et même lignée de plasmocytes, cellules productrices d'anticorps.

Les tests précliniques conventionnels de sécurité tels que : *in vitro* sur des globules blancs humains et *in vivo* chez des primates non-humains avaient permis d'obtenir l'accord des autorités réglementaires britanniques et allemandes pour la première étude de phase I. Il avait été décidé de mener cette étude sur des volontaires sains car les sujets exempts de maladie ont des récepteurs CD28 comparables à ceux des patients ayant la maladie, comme dans le cas de l'arthrite rhumatoïde ou du lymphome à cellules B. En outre, la sécurité immunologique devait être plus sûre chez les sujets sains que chez des patients avec une maladie préexistante. Sur la base des études précliniques de toxicité à doses répétées chez le singe cynomolgus, la NOAEL était estimée à 50 mg/kg par semaine pendant au moins quatre semaines consécutives. En tenant compte des directives de la FDA, de l'approche MABEL et des critères de sécurité pour définir la première dose sans danger, une dose de 0,1 mg/kg avait été décidée comme premier palier de dose. Cette étude était contrôlée versus placebo en double aveugle.

Après cette catastrophe inattendue, l'autorité compétente du Royaume-Uni, *Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) a ouvert une enquête sur les procédures et l'éthique de l'étude. Ils ont conclu que les réactions graves étaient dues à un effet biologique inattendu du médicament expérimental. Cependant, certaines anomalies ont été constatées dans la conduite de l'étude : un mauvais suivi des dossiers médicaux, la qualification inadéquate du médecin, une insuffisance dans la garantie d'assurance du promoteur et l'échec dans la prise en charge de soins médicaux précoces. Dans la brochure du médicament expérimental, aucune citation mentionnée ne soutient l'homologie à 100% du récepteur CD28 entre les espèces de primates utilisées lors des études précliniques et les humains. Les médicaments présentant une certaine innocuité et efficacité dans les modèles animaux précliniques peuvent présenter des propriétés pharmacologiques très différentes lors de l'administration à l'homme (97). Les modèles précliniques adéquats pour prédire efficacement le comportement du médicament chez l'humain seront donc essentiels avant toute étude clinique. Plus tard, le *British Journal of Medicine* et d'autres revues demandèrent une enquête plus critique et indépendante des autorités. Lors de l'administration du produit au dernier sujet, le premier sujet avait déjà commencé à montrer des effets indésirables. En dépit de cette observation, le sixième sujet était toujours infusé. De plus, le lieu de l'essai n'était pas un hôpital, mais une unité louée par Paraxel, ce qui retardait le diagnostic rapide et la prise en charge des sujets affectés (96).

5.1.2 RENNES, 14 JANVIER 2016

Des effets indésirables graves ont été observés à Rennes le 14 janvier 2016 chez des volontaires sains inclus dans une étude clinique de phase I d'un nouveau traitement destiné à des pathologies neurologiques et psychiatriques. Ces effets ont conduit à l'hospitalisation de 6 d'entre eux, dont un en réanimation en état de mort cérébrale. L'étude clinique avait été autorisée le 26 juin 2015 par l'ANSM et avait reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest VI (Brest) le 3 juillet 2015. L'étude a démarrée le 9 juillet 2015 dans les locaux de BIOTRIAL, un établissement privé autorisé et spécialisé dans la réalisation d'études cliniques.

La molécule étudiée, BIA-102474-101, aux propriétés potentiellement antalgiques, agit sur un neurotransmetteur endogène. Elle appartient à la famille chimique des inhibiteurs de la FAAH (sigle anglais pour l'hydrolase des amides d'acides gras). Le mode d'action de ces composés aboutit à augmenter la concentration des récepteurs cannabinoïdes sécrétés naturellement par l'organisme. L'étude prévoyait d'inclure 128 volontaires sains, hommes et femmes, âgés de 18 à 55 ans. Elle était composée de manière standard de deux phases initiales, une escalade de doses uniques croissantes (8 paliers de dose) et une étude évaluant l'effet nourriture, puis d'une troisième phase, une escalade de doses répétées croissantes (4 paliers de dose - 10 jours de traitement). Au moment de l'évènement, 90 personnes avaient déjà reçu cette molécule à des doses variables pour lesquelles aucun effet indésirable grave n'avait été rapporté. La troisième phase a débuté au moment où la dernière dose de l'escalade de doses uniques était administrée. L'étude de l'effet nourriture a eu lieu en parallèle du début de l'escalade de doses répétée. L'apparition des effets indésirables graves a eu lieu lors de la cinquième administration de la dose testée au cinquième palier de dose chez 6 volontaires (98).

L'autorité compétente française (ANSM) a suspendu cette étude dès le lendemain de la connaissance des évènements. Elle a également, sans délai, lancé une procédure d'inspection technique de la société BIOTRIAL, visant notamment à vérifier le respect des procédures réglementaires et des BPC. L'inspection générale des affaires sociales (IGAS) a été également saisie pour une inspection sur le site.

Le 19 avril 2016, l'ANSM a rendu public le rapport final de son comité d'experts qui conclut que l'accident survenu apparaît être « *clairement lié à la molécule testée* » et que « *l'hypothèse à ce jour la plus vraisemblable est celle d'une toxicité propre de la molécule* ». Mais le comité scientifique attire également l'attention sur des incohérences dans le protocole de l'étude clinique : « *Le mode de progression des doses apparaît clairement problématique car trop brutal en fin de progression alors que le bon sens aurait plaidé pour l'inverse* ». Par ailleurs, ils incriminent les doses administrées : « *On observe chez les volontaires qu'environ 50% d'inhibition est obtenue pour une dose de 0,25 mg et pratiquement 100% pour une dose de 5 mg* ». Un constat soulevant de nombreuses questions quant aux comprimés de 50 mg reçus par les volontaires : « *Ceci aurait été encore plus problématique pour la dernière dose prévue initialement, soit 100 mg* ».

L'IGAS ne remet pas en cause l'autorisation de l'étude, qui a causé un mort, mais critique les modalités de sa conduite alors que la méthodologie qui a été utilisée est courante dans le développement clinique précoce des médicaments (99). Le rapport pointe le manque d'information des volontaires alors que le consentement éclairé avait été approuvé par le comité de protection des personnes. L'IGAS estime que la responsabilité de BIOTRIAL est engagée sur le choix de conduire la dose de 50 mg de la cinquième cohorte dans la phase de l'escalade de doses répétée, insuffisamment précautionneux aux yeux de la mission et de trois manquements majeurs lors de la gestion de crise :

- La poursuite de l'administration du produit aux volontaires de la cinquième cohorte après les premiers signes cliniques,
- Le manquement à son devoir d'information des autres volontaires de la cinquième cohorte sur le fait nouveau et l'absence de recherche de confirmation de leur consentement à la poursuite de leur engagement dans la recherche compte tenu de sa gravité,
- Le retard de l'information à l'autorité sanitaire.

Si ces évènements sont des tragédies, ils en sont pour autant rarissimes. Il est par conséquent primordial de comprendre les causes de la survenue de ces évènements graves et de reconsidérer le cadre de protection des volontaires sains lors des études de première administration à l'homme. Ces évènements d'une gravité inédite ouvrent de nouvelles perspectives qui nécessitent d'être appréciées à la lumière du cadre actuel des études de phase I, des enjeux de la protection des personnes qui s'y prêtent et du développement des recherches biomédicales.

5.2 NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LES ETUDES CLINIQUES

PRECOCES CHEZ L'HOMME

La sécurité des volontaires est l'axe principal des mises à jour et discussions issues des évènements passés (100). La sécurité ne doit pas être compromise devant l'intérêt de la vitesse d'acquisition des données ou pour des raisons logistiques. À la suite des évènements marquants, l'EMA et tous les acteurs de la recherche clinique ont modifié certains points dans la conception et la conduite de ces études de phase I afin d'assurer une sécurité optimale pour le volontaire sain ou patient se prêtant à une étude FIM.

L'EMA a réagi en publiant le 19 juillet 2007 et mis en application le 9 Septembre 2007 une mise à jour des recommandations européennes des stratégies d'identification et d'atténuation des risques pour les premières études cliniques chez l'homme avec des médicaments expérimentaux, en anglais « *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human with investigational medicinal products* » (101). Ce texte est destiné à aider les promoteurs dans la transition du développement non-clinique au développement clinique précoce. Il identifie les facteurs influençant le risque pour les nouveaux médicaments expérimentaux et prend en compte les aspects qualitatifs, les stratégies d'études non-cliniques et cliniques et la conception des premières études cliniques chez l'homme. Des stratégies d'atténuation et de gestion des risques sont proposées, y compris le calcul de la dose initiale à utiliser chez l'homme, l'escalade de doses et la conduite des études FIM.

Suite à l'évènement exceptionnel survenu à Rennes, l'EMA a de nouveau réagi avec une nouvelle révision des recommandations européennes qui entrera en vigueur le 1^{er} février 2018. La version provisoire est en ligne sur le site de l'EMA, disponible au grand public ainsi qu'un aperçu des commentaires reçus lors de la consultation publique du document publié le 27 septembre 2017 (101). Ce texte aborde les problématiques non-cliniques à examiner avant la première administration d'un médicament expérimental chez l'homme. Il traite également de la conception et de la conduite des études FIM et notamment de la phase de l'escalade de doses uniques croissantes chez les volontaires sains.

Les principales mesures d'atténuation des risques appropriées lors de la conception et la conduite d'une étude FIM sont les suivantes :

Le choix de la population :

Les facteurs à considérer lors du choix de la population sont la sécurité, les droits et le bien-être des volontaires, qu'il s'agisse de patients ou de sujets en bonne santé, et la valeur de ce qui peut être appris de l'étude clinique pour la recherche. Le choix de la population est justifié par le promoteur au cas par cas. Plusieurs facteurs cliniques sont

à considérer dans la décision d'une étude conduite chez des volontaires sains ou patients :

- Si les toxicités attendues et risques associés peuvent soutenir l'inclusion de volontaires sains
- La présence de la cible thérapeutique chez les volontaires sains ou les patients
- Une plus grande variabilité de la PK, PD et toxicités chez les patients
- Les différences potentielles entre les volontaires sains et le groupe cible de patients (effet des comorbidités)
- Les interactions possibles avec le mode de vie des sujets, par exemple le tabagisme, la consommation d'alcool et de drogues
- La prise de médicament concomitant qui peut induire des réactions indésirables et des interactions et rendre difficile l'interprétation des résultats
- La capacité d'un patient à bénéficier d'autres thérapeutiques ou interventions
- La fenêtre thérapeutique prédite du médicament expérimental
- Les facteurs liés aux populations particulières notamment l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le génotype

Si l'étude est conduite chez des volontaires sains, les principaux critères d'inclusion et d'exclusion doivent également respecter un ensemble approprié d'évaluation approfondie des signes vitaux (pression artérielle), des ECG, des valeurs de laboratoire et d'autres évaluations cliniques qui doivent se situer dans les limites normales.

L'estimation de la première dose :

Chez les volontaires sains, la NOAEL sert de point de départ pour déterminer la première dose la plus sûre chez l'homme. Cette NOAEL est ensuite adaptée à l'homme sur la base d'une modélisation des données PK/PD et/ou en utilisant des facteurs allométriques. Les informations de l'activité PD des études pharmacologiques non-cliniques permettent quant à elle de déterminer la dose de départ à partir de l'approche MABEL. Les paliers de doses successifs devront encadrer la dose pharmacologique déterminée chez l'animal au moins jusqu'à la dose thérapeutique anticipée chez l'homme. Un ou deux paliers de doses supplémentaires pourront être évalués pour confirmer la réponse pharmacodynamique, et vérifier l'atteinte d'un plateau de réponse. Cette escalade de doses est bien entendue limitée par la tolérance et par l'exposition (AUC et Cmax) observées à la NOAEL de l'espèce animale la plus sensible utilisée pour le choix de la première dose.

La sélection de la dose de départ chez les patients en oncologie suit toujours la même approche depuis des années, guidée par les recommandations de l'ICH S9 : *Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals*. L'objectif est de sélectionner une dose qui aurait des effets pharmacologiques et qui est raisonnablement sécuritaire à utiliser. La dose de départ doit être scientifiquement justifiée en utilisant toutes les données non-cliniques disponibles (PK, PD et toxicité) et sa sélection selon l'approche commune qui consiste à fixer une dose de départ à 1/10 de la dose sévèrement toxique chez 10% des rongeurs.

La dose maximale :

La nouvelle recommandation de l'EMA modifie l'approche méthodologique utilisée dans le passé. Les études FIM avaient pour objectif principal de déterminer la dose maximale

tolérée (MTD). Cela est considéré dorénavant comme non-éthique chez les volontaires sains suite à l'accident du BIA 10-2474 à Rennes. Un niveau d'exposition maximum doit être défini à travers une dose qui ne devra pas être dépassée. Cette dose doit être justifiée sur la base de toutes les données cliniques et non-cliniques disponibles, incluant la PK, PD, les résultats des études de toxicité, les prédictions par modélisation de l'exposition à la dose thérapeutique attendue et la saturation de la cible.

La dose maximale n'est donc plus basée sur un critère de tolérance. L'exposition PK et la réponse PD sont les deux éléments qui définiront la dose maximum. Une réponse PD satisfaisante chez le sujet sain n'est cependant pas toujours observable. Les sujets sains expriment peu ou pas certaines cibles thérapeutiques, les systèmes de régulation sont dynamiques. La dose maximum sera dans ce cas moins informative. Une étape intermédiaire avec la phase II (chez le patient) sera alors nécessaire pour confirmer, chez des patients, les observations faites chez les sujets sains (phase Ib). Il y aura une nouvelle étude à doses croissantes sûres afin d'évaluer la réponse PD et l'efficacité potentielle d'une dose.

Les précautions à appliquer entre les sujets d'une cohorte :

Lors de l'escalade de doses uniques chez les volontaires sains, l'administration initiale ne doit plus avoir lieu en même temps chez l'ensemble des volontaires d'une même cohorte mais de manière séquentielle stricte, en respectant un intervalle d'observation suffisant. C'est-à-dire que deux patients d'une cohorte vont d'abord recevoir simultanément le médicament expérimental pour un, et le placebo pour l'autre, c'est le principe des sujets « sentinelles ». Il doit y avoir une période de temps adéquate entre l'administration de cette première dose chez les sentinelles et les autres sujets de la cohorte afin d'observer les réactions et effets indésirables. La durée de cette période d'observation dépend des propriétés du médicament expérimental et de l'interprétation des données disponibles incluant les données non-cliniques et cliniques de toxicité, PK et PD (en général 5 demi-vies d'élimination du médicament). A la fin de cette période d'observation, toutes les données disponibles issues des sujets sentinelles sont analysées afin de valider l'administration des produits au reste des sujets de la cohorte tout en respectant des règles d'arrêt définies au protocole pour empêcher l'administration de la dose aux sujets restant de la cohorte si une de ces règles est rencontrée.

Cette approche s'applique également maintenant à tout palier de l'escalade de doses comme par exemple lorsque l'on s'approche du niveau de saturation de la cible ou de la marge d'exposition limite de la NOAEL non-clinique. Cela permet ainsi de réduire les risques associés à l'exposition simultanée de tous les sujets d'une cohorte tel que cela a été le cas lors de l'accident à Londres.

Les précautions à appliquer entre les cohortes de l'escalade de doses :

L'administration de la dose supérieure à la cohorte suivante ne doit pas avoir lieu avant que les sujets de la cohorte précédente n'aient été tous administrés et que les données PK, PD et tolérance soient toutes analysées. En effet, la décision du passage au palier supérieur n'est plus uniquement prise à partir des données de vigilance mais se fait également avec le soutien systématique d'une analyse des données PK et PD. L'analyse des données des cohortes précédentes doit également être prise en compte de manière cumulative pour favoriser une meilleure décision. Les données PK et PD sont donc

dorénavant collectées en continu. Cela permet notamment de s'assurer que l'équivalent de la NOAEL chez l'animal ne risque pas d'être atteint ou dépassé selon les prédictions des modèles PK et PD.

La période de temps entre les cohortes doit être définie sur la base des données non-cliniques et cliniques de PK et PD et, le cas échéant, par des données provenant de médicaments de la même classe thérapeutique. Cette période pourra être allongée dans le cas de données émergentes significatives. Au contraire, une diminution de ce temps de révision pour passer au palier de dose supérieur nécessitera une modification substantielle du protocole par amendement.

Les règles d'arrêt :

Les règles d'arrêt sont définies pour chacune des situations suivantes lors d'une étude FIM :

- L'arrêt définitif de l'escalade de doses et la fin de l'étude ;
- L'arrêt pour un sujet individuel, à tout moment de l'étude ;
- L'arrêt au sein d'une cohorte lorsque la dose est administrée de manière séquentielle, qui correspond à la situation des sujets sentinelles ;
- L'arrêt à chaque nouveau palier de dose

Des règles d'arrêt peuvent être mises en place séparément pour chacune des situations ci-dessus ou il peut également être approprié d'utiliser les mêmes pour plusieurs situations.

Les règles d'arrêt pour les volontaires sains devront inclure, mais pas se limiter à :

- Un EIG potentiellement lié à l'administration du médicament expérimental chez un sujet ;
- Un EI « modéré » potentiellement lié à l'administration du médicament expérimental chez deux sujets de la même cohorte ;
- Les paramètres PK d'exposition clinique maximale (C_{max} ou AUC). La comparaison des expositions non-cliniques et cliniques doit être basée sur l'exposition clinique maximale individuelle d'un seul sujet d'une cohorte et non sur l'exposition clinique moyenne de l'ensemble d'une cohorte.
- Les paramètres PD du médicament expérimental (par exemple : mode d'action, structure chimique ou autres), dès lors que l'objectif PD est atteint.

Ces critères de tolérance, PK et PD sont basés sur une revue des données en continue tout au long de l'étude.

Chacune des mesures citées ci-dessus doit apparaître lors de la rédaction du protocole. Celui-ci décrit la stratégie de gestion des risques, y compris un plan spécifique pour surveiller et gérer les événements indésirables ainsi que les procédures et les responsabilités de chacun pour modifier ou arrêter l'étude si nécessaire. S'il existe un protocole intégré (par exemple étude en doses uniques croissantes suivit d'une étude en doses répétées croissantes), il devra y avoir une décision à un point de temps prédéfini pour passer à la partie suivante.

Traditionnellement, les études cliniques FIM chez les volontaires étaient associées à une étude de doses uniques croissantes qui était suivie par une étude à doses multiples

croissantes. Depuis lors, l'intégration des données non-cliniques disponibles avant la première administration chez l'homme et des données PK, PD et de sécurité qui apparaissent au cours d'une étude a évolué. Par conséquent, la pratique consiste à effectuer des études de phase I précoces qui combinent différentes parties d'études, c'est-à-dire, combiner les études à doses uniques croissantes à celles à doses multiples croissantes et aux études évaluant l'effet nourriture. Ces protocoles intégrés induisent que les données collectées dans les phases précédentes doivent être analysées et évaluées dans un délai limité défini dans le protocole au préalable avant de prendre une décision sur la conduite de l'étape suivante. Dans le cas de ces protocoles, la phase à doses uniques croissantes est considérée comme la première partie de l'étude et doit être terminée et analysée avant de procéder à la phase de doses multiples croissantes. Cependant, la partie évaluant l'effet nourriture peut être réalisée en parallèle de la phase de doses répétées tant que la fourchette de doses étudiées couvre une potentielle augmentation de l'exposition due à l'effet nourriture.

5.3 TABLEAU COMPARATIF DES CARACTERISTIQUES DES ETUDES CLINIQUES FIM EN ONCOLOGIE ET HORS ONCOLOGIE DONT CELLES IMPACTEES PAR LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'EMA

Le tableau suivant (tableau II) résume les différences détaillées précédemment des caractéristiques des études FIM en oncologie et hors oncologie. Les caractéristiques impactées par la nouvelle réglementation sont apposées d'un astérisque.

Tableau II - Tableau comparatif des caractéristiques des études cliniques FIM en oncologie et hors oncologie dont celles impactées par les nouvelles recommandations de l'EMA

Caractéristiques	FIM chez des VS - hors oncologie	FIM chez des patients - Oncologie
Le médicament expérimental	Non cytotoxique	Cytotoxique
La population	Sujets en bonne santé	Patients ayant échappé aux thérapeutiques disponibles
Recrutement	Relativement simple et rapide	Complexe et Lent
Préclinique	- Modèles animaux dans une espèce pertinente - Etude de toxicité sur un rongeur et un non rongeur	- A partir de modèles animaux sur un rongeur et un non rongeur - Etude de toxicité sur un rongeur et un non rongeur
Choix de la première dose	- Méthode PK (allométrie) - Méthode basée sur la dose (NOAEL) - MABEL (PD)* - Dose thérapeutique prévue*	10% de la dose létale chez la souris (DL10)
Choix de la dose maximale	Reposant sur les données de PK et PD (<NOAEL de l'animal)*	Sera déterminée par les toxicités (tolérance) doses limitantes au cours de l'étude

Objectifs	- Évaluer la tolérance et l'innocuité - Déterminer la dose recommandée pour les études de phase II - Évaluer les paramètres PK/PD	- Évaluer la tolérance et l'innocuité - Déterminer la dose recommandée pour les études de phase II/phase III - Évaluer les paramètres PK/PD - L'activité potentielle du produit
Randomisation	Oui	Non
Double aveugle	Oui	Non (Ouvert)
Contrôlé	Par placebo en général	Non
Multi/mono centrique	Monocentrique (préféré)	Mono ou Multicentrique A l'international
Effectifs	Entre 40 et 56 : cohorte de 8 sujets dont 6 actifs et 2 placebo	Maximum 30 patients
Durée de suivi	Environ 5 demi-vies du médicament expérimental + suivi à distance	Tant que le patient bénéficie du traitement (temps de traitement et temps de suivi plus long)
Escalade de doses	Doses uniques croissantes : De 5 à 7 paliers de doses Sujets sentinelles à chaque cohorte*	- Méthode classique 3+3 - Méthode par réévaluation continue (CRM)
Règles d'arrêt	- Tolérance, 1 sujet sous traitement actif présentant un évènement limitant la dose - Palier proche de l'exposition à la NOAEL de l'animal* - Critère d'évaluation PD atteint* - Décision de l'investigateur et/ou du sujet	- Fin d'inclusion (Nombre total de patients atteints) - Probabilité élevée d'être à la dose recommandée MTD - Progression de la maladie - Taux de toxicité limitant la dose atteint - Décision de l'investigateur et/ou du patient
Évaluation du médicament expérimental	Sécurité du produit (EI, ECG, lab) Paramètres PK Paramètre PD*	Identification des TDL définies dans le protocole Paramètres PK Paramètre PD Critère de réponse
Lieu de la recherche	Unité dédiées : CIC dans le domaine public et des CRO dans le domaine privé - proche d'une unité de soins intensifs	Hôpital ou structure spécialisée pour administrer une chimiothérapie (Centres, services de phase 1 d'excellence possédant un agrément) Labellisation des CLIP
Indemnisation des sujets	Oui – limité à 4500€/an	Non
Recensement des participants	Fichier National des volontaires sains en France	Non Applicable
Bénéfice direct pour le patient	Aucun attendu	Probabilité de prolonger l'espérance de vie du patient ou obtenir une meilleure qualité de

		vie
Risque	Ne doit présenter aucun risque prévisible sérieux pour la santé	Toxicité du principe actif acceptable pour des sujets malades ; ne mettant pas en jeu le pronostic vital
Éthique	Rapport bénéfice/risque = Négatif Le risque est mesuré et atténué par les procédures d'étude	Rapport bénéfice/risque : Positif
Comités d'études	- « Safety board » (L'investigateur, l'équipe du sponsor : médicale, pharmacovigilance, PK et +/- expert externe) - Comité externe possible	- « Safety board » - « Study Committee » (Les investigateurs de chaque site + équipe du sponsor (médicale, pharmacovigilance, PK, TEM) - Comité externe possible

CONCLUSION

Les études de phase I représentent la première phase du développement clinique des médicaments. Les données disponibles pour la transition animal-homme comprennent de nombreuses études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie et d'efficacité dans des modèles *in vivo* et *in vitro*. La tolérance, la pharmacocinétique, les courbes doses-réponses sont autant de paramètres pris en compte lors de cette transition. Tous supportent la suite du développement de la molécule et l'investissement dans les études cliniques d'enregistrement du médicament. La phase I a une position particulière car elle fait suite aux études chez l'animal. Ces études ne sont pas non plus réduites uniquement au début du développement clinique car elles supportent l'enregistrement du médicament tout au long de son développement et sont conduites dès que l'on s'intéresse à une problématique hors efficacité thérapeutique.

Les études « First in Man » comportent par nature un certain niveau de risque, dû au manque de connaissance du produit. Ces études sont particulièrement réglementées et les accidents graves sont fort heureusement rarissimes au regard du nombre d'études conduites (102). Les méthodologies appliquées sont donc scientifiquement et réglementairement contraignantes pour assurer une sécurité totale des sujets sains ou patients qui se prêtent à la recherche. Les réglementations européennes, américaines et internationales vont toujours dans le même sens, la sécurité des participants. Tous les cas graves sont suivis d'une analyse scientifique très approfondie impliquant les parties prenantes d'un essai clinique (investigateurs, autorités, sociétés savantes, promoteurs de recherches) afin de réviser et améliorer la méthodologie des études cliniques précoces.

Ce travail a été entrepris à la suite de la tragédie qui a eu lieu à Rennes en janvier 2016. Mon intérêt pour les phases I est issu de mon expérience en tant que chef de projet d'une étude clinique de phase I en oncologie. Les études de phase I en oncologie sont indépendantes de celles conduites chez les volontaires sains pour des pathologies hors oncologie. Elles sont mises en place de manière différente, selon des protocoles très différents, dans des lieux différents et par des équipes médicales différentes, mais répondant toutes aux bonnes pratiques cliniques. L'analyse de plusieurs protocoles d'études FIM m'a permis d'exposer les différences majeures de ces deux grandes approches méthodologiques, initialement guidées par le choix de la population cible.

La question suivante est largement posée pour les études FIM chez les volontaires sains et qui a repris tout son sens à la suite de la récente catastrophe : faut-il réellement tester le potentiel futur médicament d'abord chez des sujets en bonne santé ou directement chez des patients, comme c'est le cas en oncologie ? Le calcul bénéfice/risque est défavorable au sujet sain car, en terme de risque supposé comparable, il ne peut, par définition, pas profiter d'un nouveau traitement. Mais on ne sait pas non plus si le nouveau produit sera efficace chez des patients ce qui altère aussi la balance bénéfice-risque. La prise de risque n'est pas comparable aux patients cancéreux qui sont inclus dans ces études comme « dernier espoir ». Le choix adéquat de la population à étudier doit absolument reposer sur des motifs solides comme cela est décrit dans les recommandations internationales.

Les recommandations internationales pour le développement précoce des médicaments offrent aujourd'hui un niveau de sécurité inégalé. Toutes les disciplines du

développement clinique du médicament sont systématiquement impliquées à tous les stades d'une étude. La pharmacocinétique en est un élément clé, et soutient les observations cliniques et pharmacodynamiques. Une place majeure est déjà prise par la pharmacométrie (103), qui dès les études cliniques FIM, fournit, grâce à la puissance des ordinateurs, un support important de simulations de réponses et d'exposition. La pharmacométrie réunit l'analyse des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, puis utilise la modélisation et des simulations pour donner un aperçu de la relation dose-effet-concentration afin de définir la dose optimale pour les études cliniques (104). Les autorités de santé acceptent déjà des données provenant d'études simulées selon des modèles biomathématiques solides pour supporter un enregistrement de médicament. Certaines approches pouvant même se substituer à certaines études cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Recherche et développement - Le cycle de vie du médicament - LEEM [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/recherche-developpement-0>
2. Le Code de Nuremberg - d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5 [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: http://www.frqsc.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5
3. Déclaration d'Helsinki de L'AMM. Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. Consultable sur www.frqsc.gouv.qc.ca [Internet]. [cité 15 juill 2016]. Disponible sur: http://www.frqsc.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Declaration_Helsinki_2013.pdf/bbd74fa1-a232-40d6-9468-cf405129d1d8
4. Loi Huriet [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: http://cpp.idf.7.bicetre.free.fr/textes/loi_huriet.html
5. ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf
6. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
7. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
8. Recherche biomédicale en France : Révision globale du dispositif législatif en août 2004 [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: http://www.medcost.fr/html/essais_cliniques/essais_es/mag_29/lois2004.htm
9. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
10. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012.
11. ANSM - publication d'un nouveau règlement européen - Point d'Information : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information>
12. Nouveau Règlement européen sur les essais cliniques (suite) [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20140923NouveauReglementEssaisCliniques.pdf>
13. RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 16 avril 2014 - relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf
14. Research C for DE and. Investigational New Drug (IND) Application [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm>
15. Goussard C. Éthique dans les essais cliniques: Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. médecine/sciences. août 2007;23(8-9):777-81.
16. Comité consultatif nationale d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé - CCNE [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis079.pdf>
17. Comités d'éthique de recherche (comités de protection de la personne) [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais->

- cliniques/comites-dethique-de-recherche-comites-de-protection-de-la-personne/
18. Code de la santé publique - Article L5121-1-1. Code de la santé publique.
 19. LEEM. De l'idée au produit: Génèse d'un médicament [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.bmsfrance.fr/recherche-et-developpement/BMS-pipeline/PublishingImages/idee_au_produit.jpg
 20. De la conception du médicament à son développement : l'indispensable chimie d'après la conférence de Fernando Albericio - chimie_77.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.mediachimie.org/sites/default/files/chimie_77.pdf
 21. ICH M3 (R2): Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002941.pdf
 22. Pocock SJ. Clinical Trials: A Practical Approach. John Wiley & Sons; 2013. 280 p.
 23. McCarthy M, Kockler DR. Oxford American Handbook of Clinical Pharmacy - Chapter 7. Oxford University Press; 2009. 837 p.
 24. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
 25. La biodisponibilité et son évaluation [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://physiologie.envt.fr/wp-content/uploads/2007/03/La_biodisponibilite_et_son_evaluation.pdf
 26. Canada S, Canada S. Avis – L'adoption pour l'ICH ligne directrice : Évaluation clinique de la prolongation de l'intervalle QT/QTc et de l'effet pro-arythmique des médicaments non antiarythmiques – ICH thème E14 [Internet]. aem. 2005 [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-evaluation-clinique-risque-allongement-intervalle-effet-proarythmique-associe-medicaments-non-antiarythmiques.html>
 27. Reigner BG, Blesch K. Estimating the starting dose for entry into humans: principles and practice. Eur J Clin Pharmacol. févr 2002;57(12):835-45.
 28. Demande initiale d'AMM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/(offset)/1)
 29. Thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie. Analyse rétrospective sur le choix de première dose administrée à l'homme en phase I. Delphine IBGHI; 2004.
 30. Safety Considerations in Phase 1 Trials [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/training/clinicalinvestigatortrainingcourse/ucm337229.pdf>
 31. Bonate PL, Howard D. Critique of Prospective Allometric Scaling: Does the Emperor Have Clothes? J Clin Pharmacol. avril 2000;40(4):335-40.
 32. Boxenbaum H, DiLea C. First-Time-in-Human Dose Selection: Allometric Thoughts and Perspectives. J Clin Pharmacol. 1 oct 1995;35(10):957-66.
 33. Guidance for Industry - Estimation the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>
 34. Guideline on Requirements for First-in-Man Clinical Trials for Potential High-Risk Medicinal Products - Jul 2007 [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002989.pdf
 35. Determination of the starting dose in the first in human [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153257/pdf/dddt-10-4005.pdf>
 36. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products - Feb 2018 [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/07/WC50023218

6.pdf

37. Pocock SJ. Clinical Trials: A Practical Approach. John Wiley & Sons; 2013. 280 p.
38. John Douglas. Objectives of clinical phase 1 studies [Internet]. Santé & Médecine présenté à; 06:49:31 UTC [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/LotusLabs/objectives-of-clinical-phase-1-studies>
39. Whitehead J, Zhou Y, Stallard N, Todd S, Whitehead A. Learning from previous responses in phase I dose-escalation studies. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2001;52(1):1-7.
40. Misra S. Randomized double blind placebo control studies, the “Gold Standard” in intervention based studies. *Indian J Sex Transm Dis*. 2012;33(2):131-4.
41. Statistical issues in randomised controlled trials: a narrative synthesis [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: https://ac.els-cdn.com/S2221169115303671/1-s2.0-S2221169115303671-main.pdf?_tid=ac8c3e04-b58b-11e7-93cd-00000aab0f26&acdnat=1508499897_5b9ef1dbedca34e8b3ed12d59e4e432f
42. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *The Lancet*. 10 mars 2012;379(9819):895-904.
43. Lachin JM, Matts JP, Wei LJ. Randomization in clinical trials: Conclusions and recommendations. *Control Clin Trials*. 1 déc 1988;9(4):365-74.
44. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
45. Haour F. Mechanisms of the Placebo Effect and of Conditioning. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(4):195-200.
46. Halstenson CE, Shamp T, Gargano MA, Walsh RM, Patchen ML. Two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation phase 1 studies evaluating BTH1677, a 1, 3–1,6 beta glucan pathogen associated molecular pattern, in healthy volunteer subjects. *Invest New Drugs*. 2016;34:202-15.
47. guidelines abpi phase 1 clinical trials [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Documents/guidelines_phase1_clinical_trials.pdf
48. Sibille M, Patat A, Caplain H, Donazzolo Y. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2010;70(5):736-48.
49. Code de la santé publique | Legifrance - Sous-section 1 : Vigilance [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006196156&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
50. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers August 2005 [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05d0155/05D-0155_emc-000002-02.pdf
51. Overview of Pharmacokinetics - Clinical Pharmacology - Merck Manuals Professional Edition [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/overview-of-pharmacokinetics>
52. Devenir normal du médicament dans l’organisme [Internet]. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. [cité 3 août 2016]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/38-quantification-du-devenir-des-concentrations-plasmatiques>
53. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1 sept 2007;64(3):292-303.
54. Pharmacocinétique et variabilité de réponse au médicament [Internet]. [cité 19 oct 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique-et-variabilite-de-reponse-au-medicament>
55. Overview of Pharmacodynamics - Clinical Pharmacology [Internet]. Merck Manuals Professional Edition. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur:

<http://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/overview-of-pharmacodynamics>

56. Peck CC, Barr WH, Benet LZ, Collins J, Desjardins RE, Furst DE, et al. Opportunities for integration of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicokinetics in rational drug development. *J Pharm Sci.* 1 juin 1992;81(6):605-10.
57. Stopping Rules in First Entry into Human studies- Patat Alain - 2011 [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.agah.eu/fileadmin/_migrated/content_uploads/Patat_Alain_Yes_Donazzolo_Stopping_Rules__APA__BERLIN__2_.pdf
58. Article L1121-2 du code de la santé publique. Code de la santé publique.
59. Thèse d'exercice - Environnement réglementaire et qualité des essais cliniques coesmétiques en France - Arnela Kasum 2016 [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01259688/document>
60. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août, 2004.
61. Kernbaum S, Collectif, Grunfeld J-P. Dictionnaire de médecine Flammarion. 8e édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2008. 1133 p.
62. Tranchand B, Chabaud S, Colomban O, Dussart S, Pérol D. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie. *Lett Pharmacol.* 2008;22(3):98–110.
63. Fox E, Curt GA, Balis FM. Clinical Trial Design for Target-Based Therapy. *The Oncologist.* 10 janv 2002;7(5):401-9.
64. Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogenèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2006;93(4):5-16.
65. Penel N, Saleron J, Lansiaux A, Clisant S, Adenis A, Fournier C, et al. Particularités méthodologiques des études cliniques appliquées à l'évaluation des thérapeutiques ciblées. *Bull Cancer (Paris).* 1 févr 2008;95(2):185-90.
66. NB ABPI First in Human Studies JAN 2011 - First in Human Studies [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Documents/First%20in%20Human%20Studies.pdf>
67. Denayer T, Stöhr T, Van Roy M. Animal models in translational medicine: Validation and prediction. *New Horiz Transl Med.* sept 2014;2(1):5-11.
68. Martic-Kehl MI, Schubiger PA, Mannhold R, Kubinyi H, Folkers G. Animal Models for Human Cancer: Discovery and Development of Novel Therapeutics. John Wiley & Sons; 2016. 274 p.
69. Modèles animaux en cancérologie - Modèles animaux en cancérologie [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.canceropole-gso.org/download/fichiers/3472/Mod%C3%A8les+animaux+en+canc%C3%A9rologie+%28Canc%C3%A9p%C3%B4le+du+Grand+Sud-Ouest%29-DIFF.pdf>
70. Arbusk SG. Workshop on phase I study design. Ninth NCI/EORTC New Drug Development Symposium, Amsterdam, March 12, 1996. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 1996;7(6):567-73.
71. de Bazignan AD. Essais cliniques de recherche de dose en oncologie: d'un schéma d'essai permettant l'inclusion continue à l'utilisation des données longitudinales de toxicité. Université Paris Sud-Paris XI; 2014.
72. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 20 mai 2009;101(10):708-20.
73. Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
74. Miller M. PHASE I CANCER TRIALS: A Collusion of Misunderstanding. *Hastings Cent Rep.* 8 juill 2000;30(4):34-43.
75. Tranchand B, Chabaud S, Colomban O, Dussart S, Pérol D. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie. *Lett Pharmacol.* 2008;22(3):98–110.
76. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: a practical design for phase 1

clinical trials in cancer. *Biometrics*. mars 1990;46(1):33-48.

77. Essais précoces non comparatifs: principes et calcul du nombre de sujets nécessaire. Sylvie Chabaud [Internet]. [cité 3 août 2016]. Disponible sur: https://secteur-sante.univ-grenoble-alpes.fr/system/files/Sante/Seminaire_Recherche_Clinique/2014/4-chabaud_seminaire-rc.pdf

78. O'QUIGLEY J, Reiner E. A stopping rule for the continual reassessment method. *Biometrika*. 1998;85(3):741-748.

79. Zohar S, Chevret S. The continual reassessment method: comparison of Bayesian stopping rules for dose-ranging studies. *Stat Med*. 15 oct 2001;20(19):2827-43.

80. Garrett-Mayer E. The continual reassessment method for dose-finding studies: a tutorial. *Clin Trials*. 1 févr 2006;3(1):57-71.

81. Page CP. Pharmacologie intégrée. De Boeck Supérieur; 1999. 622 p.

82. Chalret du Rieu Q. Apport de la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) dans l'analyse des effets thrombopénisants des médicaments anticancéreux. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2014.

83. AVIS du CCNE N° 73 Essais de phase I en cancérologie [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis073.pdf>

84. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.

85. Institut national du cancer rapport scientifique 2015-2016 [Internet]. [cité 1 nov 2017]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/content/download/183154/2417128/file/Institut_national_du_cancer_rapport_scientifique_2015_2016_mel_20170131.pdf

86. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, et al. Risks and Benefits of Phase 1 Oncology Trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med*. 3 mars 2005;352(9):895-904.

87. Kurzrock R, Benjamin RS. Risks and benefits of phase 1 oncology trials, revisited. *N Engl J Med*. 3 mars 2005;352(9):930-2.

88. Agrawal M, Emanuel EJ. Ethics of phase 1 oncology studies: reexamining the arguments and data. *JAMA*. 27 août 2003;290(8):1075-82.

89. Anderson JA, Kimmelman J. Are phase 1 trials therapeutic? Risk, ethics, and division of labor. *Bioethics*. mars 2014;28(3):138-46.

90. Daugherty CK, Banik DM, Janish L, Ratain MJ. Quantitative analysis of ethical issues in phase I trials: a survey interview of 144 advanced cancer patients. *IRB*. juin 2000;22(3):6-14.

91. Cousino MK, Zyzanski SJ, Yamokoski AD, Hazen RA, Baker JN, Noll RB, et al. Communicating and Understanding the Purpose of Pediatric Phase I Cancer Trials. *J Clin Oncol*. 10 déc 2012;30(35):4367-72.

92. Pentz RD, White M, Harvey RD, Farmer ZL, Liu Y, Lewis C, et al. Therapeutic misconception, misestimation, and optimism in participants enrolled in phase 1 trials. *Cancer*. 15 sept 2012;118(18):4571-8.

93. Eddleston M, Cohen AF, Webb DJ. Implications of the BIA-102474-101 study for review of first-into-human clinical trials: Implications of the BIA-102474-101 clinical trial for review of first-into-human clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2016;81(4):582-6.

94. Kimmelman J. The secret realm of phase I trials in healthy volunteers. *BMJ*. 26 juin 2015;350(jun26 5):h3444-h3444.

95. Kenter M, Cohen A. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *The Lancet*. 14 oct 2006;368(9544):1387-91.

96. Attarwala H. TGN1412: From Discovery to Disaster. *J Young Pharm JYP*. 2010;2(3):332-6.

97. Lang PJ, Davis M, Öhman A. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord*. 2 déc 2000;61(3):137-59.

98. La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information->

Points-d-information/La-survenue-d-effets-graves-ayant-entraine-l-hospitalisation-de-6-patients-dont-un-en-etat-de-mort-cerebrale-a-conduit-a-l-arret-premature-d-un-essai-clinique-du-laboratoire-BIAL-Point-d-information

99. Inspection générale des affaires sociales - TOME 1 RAPPORT DEFINITIF Mai 2016 [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2016-012R_TOME_1_RAPPORT_DEFINITIF_23-05_.pdf
100. Van den Bogert CA, Cohen AF. Need for a proactive and structured approach to risk analysis when designing phase I trials. *BMJ*. 22 juill 2015;h3899.
101. Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products - updqtes 2007 [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf
102. Emanuel EJ, Bedarida G, Macci K, Gabler NB, Rid A, Wendler D. Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. *BMJ*. 26 juin 2015;350(jun26 2):h3271-h3271.
103. Trivedi A, Lee RE, Meibohm B. Applications of Pharmacometrics in the Clinical Development and Pharmacotherapy of Anti-Infectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. mars 2013 [cité 2 nov 2017];6(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809903/>
104. Standing JF. Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2017;83(2):247-54.
105. Sanofi regulatory. Regulatory of clinical trials - sartup activities - Clinical trial application.
106. Carlson S, GRAS GRAS. Notifier's name and Address: CJ Cheiljedang, Inc. 2011;

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple du contenu d'un dossier de demande d'autorisation au sein de l'Union Européenne (105)

1- Core information	2 - IMPD	3 - Member states specific information
1.1 Core information – general - Cover letter* - EU CTA form pdf & xml format** - List of competent authorities (to which the CTA form has been submitted)** - Receipt of confirmation of EudraCT number** - Letters of Authorisation (LoAs)* - Scientific advice (if applicable)	2.3 Quality data - Drug substance - Drug product, placebo, comparator - Adventitious agents safety evaluation - Excipients - Supporting report for biologics (DS, DP) - Literature reference,...	3.1 Subject related WSI
1.2 Core information – Clinical Trial information - Protocol - Investigator's Brochure	2.4 Nonclinical Overview 2.5 Clinical Overview 2.6 Non Clinical Written Summaries (WS) - Pharmacology WS - Pharmacokinetics WS - Toxicology WS	3.2 Protocol related - TDF - Outline of all active trials with the same IMP*
	2.7 Clinical Summary - Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods - Summary of Clinical Pharmacology Studies - Summary of Clinical Efficacy - Summary of Clinical Safety	3.3 Investigational medicinal product related GMP certificates, Certificate of analysis, TSE certificates, Copy of the manufacturer/importer authorization, example label in the national language, viral safety studies...
	2.8 Benefits & Risks Assessment	

* If EEA countries involved

* Prepared by CTA-RM corporate

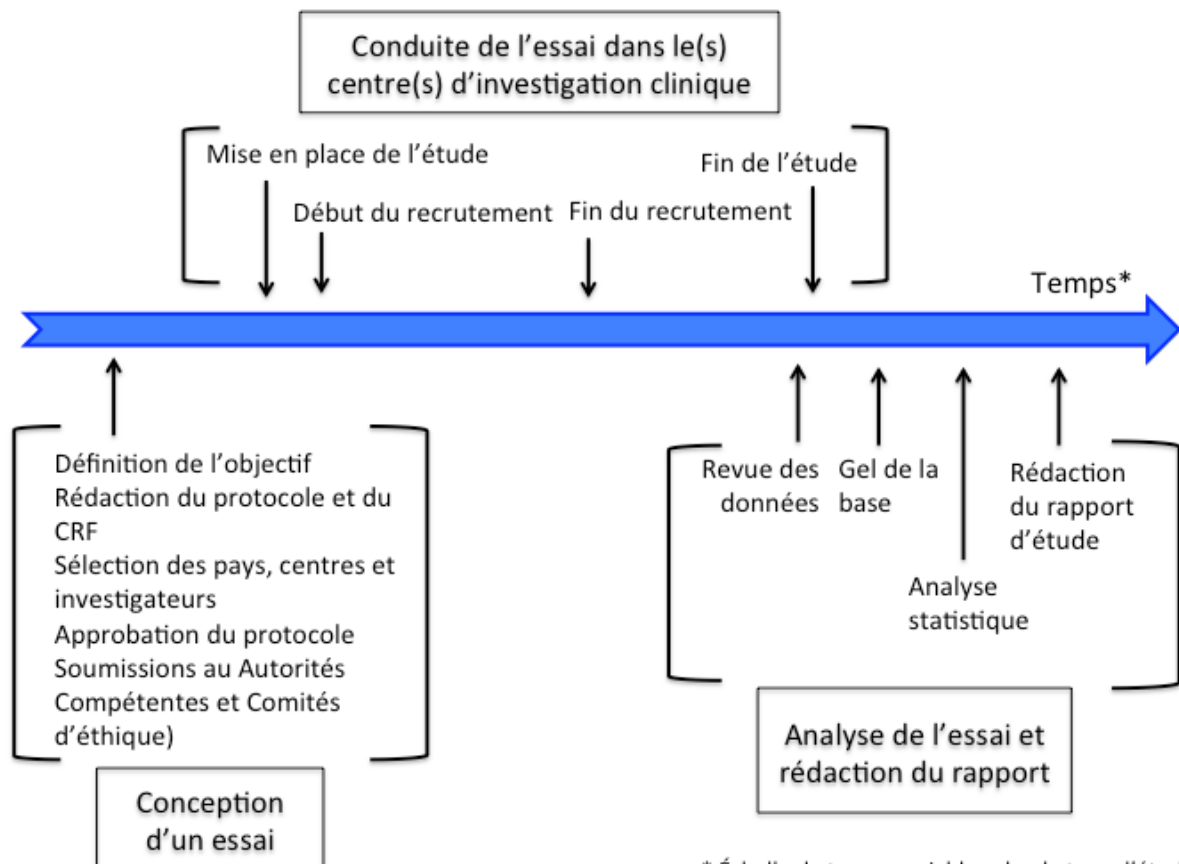
* Prepared by Regulatory Manager

Annexe 2 : Les différentes phases de l'expérimentation clinique



Types d'étude cliniques (Phase)	Objectifs	Caractéristiques
Phase I	- Recherche de toxicité - Choix des doses pour la phase II	- Faible taille d'échantillon - Volontaires sains ou patients (molécules cytotoxiques) - Centres spécialisés (agrément) - Etude sans bénéfice direct - Ouvert - Durée brève
Phase II	- Recherche d'activité PD - Recherche de la dose optimale - Définition des propriétés PK et PD du produit - Interactions (médicament/alimentation) - Pharmacogénétique	- IIa : Volontaires sains - IIb : Patients - Faible taille d'échantillon (100-500) - Établissements médicaux et cabinets privés - Multi dose - Durée brève
Phase III	- Confirmation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi - Étude comparative thérapeutique	- Grands échantillons (1000-5000) - Patients - Établissements médicaux et cabinets privés - Mono ou multicentrique - En double aveugle - Comparatif (1 ou 2 posologies versus placebo ou produit de référence) - Durée longue
Phase IV	- Pharmacovigilance (surveillance de la sécurité d'emploi) - Nouvelle indication - Pharmaco épidémiologie - Etude physio pharmacologique - Pharmaco économie	- Très grands échantillons - Évaluation à long terme - Données en situation réelle

Annexe 3 : Chronologie d'une étude clinique



Annexe 4 : Tableaux des facteurs de conversion et les diviseurs recommandés comme standard de la FDA (106)

Table 3: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area						
Species	Reference Body Weight (kg)	Working Weight Range ^a (kg)	Body Surface Area (m ²)	To Convert Dose in mg/kg to Dose in mg/m ² Multiply by k _m	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED ^b in mg/kg, Either	
					Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	60	---	1.62	37	---	---
Child ^c	20	---	0.80	25	---	---
Mouse	0.020	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
Hamster	0.080	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
Rat	0.150	0.080-0.270	0.025	6	6.2	0.162
Ferret	0.300	0.160-0.540	0.043	7	5.3	0.189
Guinea pig	0.400	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
Rabbit	1.8	0.9-3.0	0.15	12	3.1	0.324
Dog	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
Primates:						
Monkeys ^d	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
Marmoset	0.350	0.140-0.720	0.06	6	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.600	0.290-0.970	0.09	7	5.3	0.189
Baboon	12	7-23	0.60	20	1.8	0.541
Micro-pig	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
Mini-pig	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

^a For animal weights within the specified ranges, the HED for a 60 kg human calculated using the standard k_m value will not vary more than ±20 percent from the HED calculated using a k_m value based on the exact animal weight.

^b Assumes 60 kg human. For species not listed or for weights outside the standard ranges, human equivalent dose can be calculated from the formula: HED = animal dose in mg/kg x (animal weight in kg/human weight in kg)^{0.33}.

^c The k_m value is provided for reference only since healthy children will rarely be volunteers for phase 1 trials.

^d For example, cynomolgus, rhesus, and stump-tail.

Annexe 5 : Club Phase 1 - Proposition d'une classification des événements indésirables cliniques fréquents par grade, intégrant les classifications FDA et NIH (48)

Intensity	Grade 1*	Grade 2*	Grade 3*
General definition	Does not interfere with activity	Interferes with activity, no treatment except paracetamol	Prevents daily activity or requires treatment
Headache	Transient	Several hours but less <12 h. Interferes with activity, no treatment except paracetamol	>12 h, presence during the night Prevents daily activity or requires treatment
FDA headache	No interference with activity	Repeated use of non-narcotic pain reliever >24 h or some interference with activity	Significant; any use of narcotic pain reliever or prevents daily activity
NIH headache	Symptoms causing no or minimal interferences with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interferences with usual social and functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social and functional activities
Pain (whatever the location)	Transient	Several hours but less <12 h. Interferes with activity, no treatment except paracetamol	>12 h, presence during the night Prevents daily activity or requires treatment
FDA (Myalgia)	Does not interfere with activity	Interferes with activity	Significant; prevents daily activity
NIH (Myalgia)	Muscle pain causing no or minimal interferences with usual social and functional activities	Muscle pain causing greater than minimal interferences with usual social and functional activities	Muscle pain causing inability to perform usual social and functional activities
Fatigue	Does not interfere with usual and social activities	Interferes with usual and social activity, no treatment	Prevents daily usual and social activity or requires treatment
FDA fatigue	Does not interfere with activity	Interferes with activity	Significant; prevents daily activity
NIH fatigue (or malaise)	Symptoms causing no or minimal interferences with usual social and functional activities	Symptoms causing greater than minimal interferences with usual social and functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social and functional activities
Cognitive disturbances	Does not interfere with usual and social activities	Interferes with usual and social activity, no treatment	Prevents daily usual and social activity or requires treatment
Concentration or memory disorder	Does not interfere with usual and social activities	Interferes with usual and social activity, no treatment	Prevents daily usual and social activity or requires treatment
Confusion or disorientation or attention disorder	Does not interfere with usual and social activities	Interferes with usual and social activity, no treatment	Prevents daily usual and social activity or requires treatment
Somnolence/drowsiness	Does not interfere with usual and social activities	Interferes with usual and social activity, no treatment	Prevents daily usual and social activity or requires treatment
Dizziness or disequilibrium or vertigo or light headiness	Does not interfere with usual and social activities	Interferes with usual and social activity, no treatment	Prevents daily usual and social activity or requires treatment
Malaise/syncope†	Does not interfere with activity	Interferes with activity, no treatment	Syncope†, or prevents daily activity, or requires treatment
Nausea‡	Keep normal intake	Intake significantly decreased	No intake. Requires treatment
Vomiting	1 episode	2 to 4 episodes/day, or 2/day x 2 days	>4 episodes per day, or 2 or more per day prolonged on several days
Diarrhoea	Increase of 2–3 stools/day over normal pre-study flow	Increase of 4–5 stools/day or moderate cramping	Increase of 6–8 or severe cramping or incontinence or requires i.v. fluid replacement
FDA Nausea/vomiting	No interference with activity or 1–2 episodes	Some interference with activities or >2 episodes/24 h	Prevents daily activity or requires outpatient i.v. hydration
FDA diarrhoea	2–3 loose stools or <400 g per day	4–5 loose stools or 400–800 g per day	6 or more watery stools or >800 g per day or requires outpatient i.v. hydration
NIH Nausea	Transient (<24 h) or intermittent with no or minimal interference with normal intake	Persistent nausea resulting in decreased oral intake for 24–48 h	Minimal oral intake for >48 h or aggressive rehydration (i.v. fluids)
NIH vomiting	Transient or intermittent vomiting with no or minimal interference with normal intake	Frequent episodes of vomiting with no or mild dehydration	Persistent vomiting resulting in orthostatic hypotension or aggressive rehydration indicated (e.g. i.v. fluids)
NIH diarrhoea	Transient or intermittent episodes of unformed stools or increase of < or = 3 stools over baseline per 24 h period	Persistent episodes of unformed watery stools or increase of 4–6 stools over baseline per 24 h period	Bloody diarrhoea or increase of = or >7 stools per 24-hour period or i.v. fluid replacement indicated
Muco-cutaneous AE (excluding local reaction to topical or injected compound)	Transient erythema or pruritus	Rash (limited)	Rash (extensive), vesiculation, dry or moist desquamation, or ulceration.

*Modulation and upgrading based on number of episodes and/or duration of symptoms and/or significant associated general effects. †See definition from European Society of Cardiology: 'Transient self-limited loss of consciousness' [22]. ‡The same criteria are applicable to dyspepsia, heartburn.

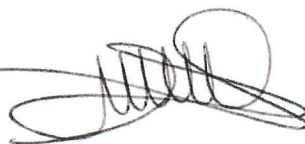
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)Alice VIGNAS.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

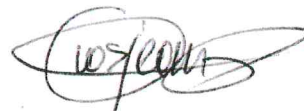
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

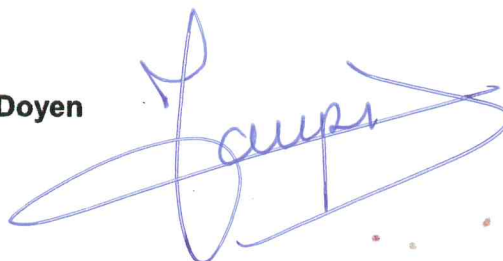
Le(s) Directeur(s) de Thèse : Philippe GROSJEAN



Tours, le : 02/11/1962

Vu et Transmis :

Le Doyen



**MÉTHODOLOGIES DES ÉTUDES CLINIQUES DE PREMIÈRE ADMINISTRATION
CHEZ L'HOMME DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS :
COMPARAISON DES APPROCHES EN ONCOLOGIE ET HORS ONCOLOGIE**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La phase I du développement clinique des médicaments commence par une étude nommée « First In Man » (FIM) qui consiste en la première administration du médicament expérimental à l'homme. Elle fait immédiatement suite aux expérimentations précliniques. Elle a pour objectif d'évaluer la tolérance et le profil pharmacocinétique (PK) et le profil pharmacodynamique (PD) du médicament expérimental.

Une distinction fondamentale dans la méthodologie des études de phase I précoces apparaît selon le caractère cytotoxique ou non de la molécule étudiée et comprend le choix de la population de l'étude, de la dose initiale et des schémas d'études ainsi que l'évaluation de la tolérance et des profils PK et PD du médicament expérimental.

Il existe nombres d'articles dans la littérature faisant référence aux spécificités de la première administration du médicament expérimental chez l'homme dans les différents axes thérapeutiques. Ce travail a pour objectif de rassembler et d'exposer les différences majeures des méthodologies du développement clinique précoce des molécules cytotoxiques en oncologie et des molécules non cytotoxiques hors oncologie.

Au cours des dernières années, la survenue d'évènements rarissimes a poussé les différents acteurs du développement clinique précoce des médicaments à faire évoluer les recommandations. La révision des recommandations Européennes a pour but d'assister les acteurs du développement clinique précoce des médicaments lors de la transition préclinique-clinique en identifiant les facteurs de risque. Ce document considère les aspects de qualité, les stratégies d'évaluation clinique et préclinique, les méthodologies et la conduite des essais FIM.

MOTS-CLÉS : Développement clinique, phase I, Patients, Volontaires sains, Toxicité, Recommandations européennes

JURY

PRESIDENT : M. Bruno GIRAudeau, Professeur, Praticien Hospitalier, UFR Pharmacie TOURS
MEMBRES : Mme. Émilie VIERRON, Maître de conférences, UFR Pharmacie TOURS
M. Philippe GROSJEAN, Directeur d'investigations cliniques, Sanofi R&D
Mme. Laetitia CARLES, Pharmacien, Clinical Trial Operation Manager, Sanofi R&D
Mme. Laurine BODEY, Pharmacien, Officine

THÈSE SOUTENUE LE 7 DÉCEMBRE 2017, U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TOURS « Philippe MAUPAS », Salle des Actes