



17<sup>èmes</sup> Journées des Statisticiens  
des Centres de Lutte contre le Cancer  
4<sup>ème</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique

# Essais cliniques de phase 0 : état de la littérature 2006 - 2009

Q Picat, N Houédé, E Chamorey, S Mathoulin-Pélissier

27 mai 2010

# Contexte

---

- Développement de nouveaux médicaments complexe, long et couteux (10 à 15 ans)
- 5 % de succès pour un traitement anticancéreux d'intégrer le marché du médicament
  - ✓ Nombre élevé d'échecs en phase 3
    - Rapport bénéfice/risque défavorable
  - ✓ Phase 1 non optimale pour les thérapeutiques dites ciblées

# Définition

---

- Food and Drug Administration 2006
  - ✓ Promouvoir et accélérer le développement de nouveaux médicaments
- Essais cliniques exploratoires de phase 0
  - ✓ Conduits précocement en phase 1
  - ✓ 1<sup>ère</sup> administration à l'homme
  - ✓ Exposition à une nouvelle molécule à doses réduites
  - ✓ Nombre de patients restreints (< 30)
  - ✓ Durée courte (< 7 jours)

# Etat de la littérature

## Recherche (1/2)

---

- Période 2006 – 2009
- Moteur de recherche PubMed
- Termes recherchés
  - ✓ Sections "Titre", "Résumé", "Texte"
  - ✓ Phase 0 (clinical) trial, phase 0 study, phase 0 first-in-human clinical trial, exploratory trial, early clinical trial
- Pas de Mesh Terms référencés

# Etat de la littérature

## Résultats (2/2)

- Presque une trentaine d'articles depuis 2006
  - ✓ 1 en 2006, 5 en 2007, 11 en 2008, 11 en 2009
- **Aspects théoriques abordés uniquement**
  - ✓ Aspects scientifiques, industriels, éthiques
- Champs concernés
  - ✓ Cancérologie, pharmacologie
- **1 seul essai d'application clinique publié\***

\* Kummar S *et al.* J Clin Oncol 2009;27(16):2705-11

# Objectifs des essais de phase 0\*

- Valider les hypothèses précliniques
  - ✓ Décrire l'effet de la molécule sur les cibles tumorales
- Sélectionner la molécule la plus pertinente selon des critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques objectifs
- Apporter des éléments dans le choix des doses initiales à tester en phase 1

\* Murgo AJ *et al.* Clin Cancer Res 2008;14(12):3675-82

# Phase 0 versus phase 1

- Pas d'objectif de recherche de dose maximale tolérée
- Administration de microdoses
  - ✓ Pas de risque toxicologique à priori
  - ✓ Pas de bénéfice thérapeutique possible
- Phase 0
  - ✓ Interface phase préclinique - phase 1
  - ✓ Etape intermédiaire d'aide à la décision pour rejeter précocement les molécules non adaptées

# Modalités de mise en œuvre

---

---

- Réglementation (bonnes pratiques cliniques)
- Protocole, note d'information, consentement
- Aspects méthodologiques
  - ✓ Faibles effectifs, effets limités des molécules
- Aspects éthiques
  - ✓ Possibilité de gestes invasifs (biopsies)
  - ✓ Pas de bénéfice thérapeutique possible



# Situation en France

- Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique de Giens 2008
  
  - Synthèse de la table ronde
    - ✓ Pré-requis minimums acceptables en termes de qualité pharmaceutique et données animales
    - ✓ Protection des personnes : prioritaire
      - Personnes vulnérables non concernées par ces essais
      - Soumission conseillée à l'AFSSAPS et au CPP
- Essais de phase 0 possibles en France

# Discussion

---

---

- Quelles molécules réellement concernées ?
- Quel pourcentage de molécules rejetées à tort ?
- Quels patients concernés ?
- Les essais de phase 0 vont-ils permettre d'aller plus vite que le processus traditionnel dans le développement de nouvelles molécules?

# Conclusion

## sur les essais de phase 0

---

---

- Perspective d'avenir pour le développement de thérapies ciblées contre le cancer
  - ✓ Intérêt scientifique
    - Acquisition de données pertinentes sur la distribution du médicament et la cible thérapeutique
  - ✓ Intérêt économique
    - Présélection de molécules à fort potentiel innovant
- Concept attrayant mais encore théorique
  - ✓ Nécessité de mieux définir les molécules et patients concernés pour en préciser les applications cliniques

---

---

**Merci de votre attention**