

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

Phase 0 exploratory clinical trials: literature review 2006-2009

Marie-Quitterie Picat^{1,4}, Nadine Houédé², Emmanuel Chamorey³, Simone Mathoulin-Pélissier⁴

¹ Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement, Université Bordeaux Segalen, bâtiment ISPED, case 11, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France
<marie-quitterie.picat@isped.u-bordeaux2.fr>

² Institut Bergonié, Centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux, Département d'oncologie médicale, 33076 Bordeaux Cedex, France

³ Centre régional de lutte contre le cancer de Nice, Centre Antoine-Lacassagne, Unité de biostatistique et d'épidémiologie, 06189 Nice Cedex 2, France

⁴ Institut Bergonié, Centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux, centre de traitement de données et CIC-EC7 Inserm, 33076 Bordeaux Cedex, France

Article reçu le 10 août 2010,

accepté le 26 janvier 2011

Tirés à part : M.-Q. Picat

Pour citer cet article : Picat MQ, Houédé N, Chamorey E, Mathoulin-Pélissier S. Essais cliniques exploratoires de phase 0 : état de la littérature 2006-2009. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 753-759.
doi : 10.1684/bdc.2011.1394.

Résumé. Actuellement, en cancérologie, une nouvelle molécule n'a que 5 % de chances d'intégrer le marché du médicament. Une des actions identifiées pour pallier à ce problème serait de réaliser des essais cliniques exploratoires dits de phase 0, conduits avant les essais de phase 1 d'escalade de doses et de recherche de toxicité. Les essais de phase 0 constituent une première administration de la molécule à l'homme, à doses faibles, sur un nombre réduit de patients et sur une période courte. Les objectifs sont de valider les hypothèses précliniques et d'acquies des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettant de mieux justifier le rationnel scientifique des études. Nous nous sommes intéressés au développement actuel de ces essais de phase 0 et à leur utilité pour le développement de nouvelles molécules en cancérologie. Pour cela, nous avons fait une synthèse de la littérature de 2006 à 2009, pour mieux préciser la logique de ces essais de phase 0 et les questions relatives à leur mise en place. Une trentaine d'articles relatifs sur les essais de phase 0 a été publiée. Les champs concernés sont la cancérologie et la pharmacologie. Les essais de phase 0 sont abordés dans la littérature de manière théorique, selon le point de vue de l'académique, de l'industrie pharmaceutique et du patient. Si les essais cliniques exploratoires de phase 0 constituent une perspective d'avenir pour le développement de thérapeutiques ciblées contre le cancer, les applications cliniques de ces essais nécessitent d'être précisées. ▲

Abstract. Currently in oncology a novel agent entering development has only 5% chance of making it to commercial use. One of the ways to mitigate this problem would be to conduct exploratory or 'phase 0' clinical trials, conducted before phase 1 dose-escalation safety and tolerance studies. These phase 0 studies are a first administration of the novel agent to humans, at limited doses, on a small number of patients and over a short period. The objectives are to validate preclinical development and to acquire pharmacokinetic and pharmacodynamic data in order to better justify the scientific rational. In this article, we focus on phase 0 trials and their usefulness for the development of new drugs in oncology. We performed a literature review of questions related to phase 0 trials in articles published during 2006 to 2009. Thirty articles on phase 0 clinical trials have been published. The affected fields are oncology and pharmacology. Phase 0 clinical trials are discussed in the literature in terms of theoretical issues and from academic, pharmaceutical industry and patient point of views. If phase 0 clinical trials are a future prospect for drug development against cancer, the clinical applications of these trials need to be specified. ▲

Mots clés : essai clinique exploratoire, phase 0, développement de médicaments, cancérologie, pharmacologie

Key words : exploratory clinical trial, phase 0, drug development, oncology, pharmacology

Introduction

Le développement de nouveaux médicaments est un processus complexe, long et coûteux. La séquence conventionnelle d'études précliniques chez l'animal, puis cliniques chez l'homme peut durer de 10 à 15 ans avec des coûts qui ne cessent d'augmenter [1]. Actuellement, un nouveau médicament entrant dans un processus de phase 1 n'a que 8 % de chances d'intégrer le marché du médicament.

Pour les traitements anticancéreux, ce taux de succès n'est que de 5 % [2]. Les échecs tardifs en phase 3, liés à un ratio bénéfice/risque défavorable, entraînent une perte de temps et de ressources non négligeables. Pour les thérapeutiques moléculaires ciblées, les échecs sont plus précoces, en phase 1, liés à l'impossibilité de définir la dose et le schéma d'administration optimaux de ces nouvelles molécules.

Dans ce contexte, le développement d'outils destinés à faire le lien entre les découvertes de nouvelles molécules par les scientifiques et les premières applications médicales chez l'homme était nécessaire [3, 4]. Une des actions identifiées pour répondre à ce problème serait de développer des essais cliniques exploratoires, dits de phase 0, proposés comme étape intermédiaire entre les études précliniques et les études de phase 1. Ce concept a été développé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2006 [2], et par l'European Medicines Agency (EMA) en 2007 [5]. L'objectif était d'acquiescer précocement les informations nécessaires permettant de décider ou non de la poursuite du développement d'un nouveau médicament. Le concept d'essai clinique de phase 0 est donc un concept récent. Nous nous sommes intéressés au développement actuel et aux questions relatives à la mise en place de ces essais cliniques de phase 0.

Définition des essais de phase 0

Il s'agit d'un nouveau type d'essai clinique, très précoce, constituant la première administration de la molécule chez l'homme (« *first-in-man trial* »). Le nombre de patients est restreint (en principe moins de 30), et les durées de traitements sont courtes (en principe moins de sept jours). Pour éviter la survenue de toxicité, les doses administrées de la molécule à l'étude sont faibles [6], toujours inférieures à la dose sans effet toxique (*no observable adverse effect level*), souvent utilisée pour le calcul de base de la première dose d'administration chez l'homme.

Ces études très spécifiques de phase 0, actuellement menées aux États-Unis, se situent donc entre les études de toxicologie animale et le classique essai de phase 1 de recherche de toxicologie humaine. Les patients sont soumis à un ensemble de tests (paramètres pharmacologiques, biomarqueurs, biopsies, imageries...), dans le but d'établir la preuve du concept d'efficacité biologique de la molécule avant ses premiers tests en phase 1 de toxicologie et de recherche de doses.

D'un point de vue de l'industrie pharmaceutique, ces essais de phase 0 présenteraient l'avantage de pouvoir sélectionner plus rapidement les molécules, avec peu de patients et une quantité limitée de principe actif [7].

État de la littérature sur les essais de phase 0

Nous avons fait une recherche de la littérature sur ces essais cliniques de phase 0 dans le moteur de recherche *PubMed*, pour la période de 2006 à 2009. Fin 2009, il n'existait pas de Mesh term référencé pour les essais de phase 0. Les termes recherchés dans les sections « Titre », « Résumé » et « Textes » des publications étaient les suivants : « *phase 0 (clinical) trial(s)* », « *phase 0 study/studies* », « *phase 0 first-in-human clinical trial* », « *exploratory trial(s)* », « *early clinical trial* ».

Presque une trentaine d'articles relatifs à ces essais a été publiée, avec un intérêt croissant depuis 2006 (un article en 2006, cinq en 2007, 11 en 2008 et 11 en 2009). Les champs concernés par la publication d'articles sur les essais cliniques de phase 0 sont la cancérologie et la pharmacologie. Les principales revues de publication sont en particulier le *Clinical Cancer Research*, le *Journal of Clinical Oncology* ou l'*European Journal of Cancer*.

Cependant, il est nécessaire de souligner que si l'intérêt pour ces essais est croissant, les aspects abordés dans la littérature sont principalement théoriques, selon le point de vue de l'académique, de l'industrie pharmaceutique et du patient.

Objectifs et apports des essais de phase 0

Objectifs des essais de phase 0

L'intérêt potentiel des essais cliniques de phase 0 réside dans l'acquisition très précoce de données pharmaco-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978983>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978983>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)