

# Essais cliniques précoces : enjeux éthiques particuliers à considérer par les CER

**Vincent Lajoie**

Conseiller en éthique de la recherche  
Centre Universitaire de Santé McGill

# Objectifs

- Dresser un portrait des différents types d'essais cliniques précoces (ECP).
- Décrire les enjeux à soulever lors de l'évaluation d'un essai clinique précoce.
- Présenter un cas fictif d'évaluation d'essai clinique précoce.

# Conflits d'intérêts

**Aucun conflit d'intérêts à déclarer**

# Agenda :

1. La place de l'ECP dans le continuum du développement clinique
2. Les différents types d'ECP
3. Considérations propres aux ECP dans l'évaluation du risque et du bénéfice
4. Considérations sur le choix de doses dans certains ECP
5. Un cas d'espèce : première chez l'humain avec cohortes d'expansion
6. Alors, qu'est-ce que l'on regarde?
7. Amusons-nous un peu : un cas fictif

# Modèles animaux (pré-clinique) :

- Pharmacodynamique
- Pharmacocinétique
- Pharmacologie innocuité (dose-réponse)
- Génotoxicité
- Détermination de doses
- Toxicité doses multiples
- Immunotoxicité, phototoxicité, potentiel de dépendance

# Les phases d'essais cliniques

- Phase 0 : exploratoire, micro-dose
- **Phase 1 : escalade de doses unique ou multiples, ADME, interactions, etc.**
- Phase 2 : innocuité, efficacité préliminaire
- Phase 3 : efficacité, innocuité, QoL (2 études pivots)
- Phase 4: post-commercialisation, registres

# Les différents types d'ECP

- Ascension de dose unique (première chez l'humain (FIH)) - SAD
- Ascension de doses multiples (FIH ou non) – MAD
- **Ascension de doses multiples avec cohortes d'expansion (FIH ou non)**
- Doses unique/multiples – interaction avec la nourriture (« food-drug effect »)
- Doses unique/multiples – interactions médicamenteuses (« drug-drug interaction » ou DDI)

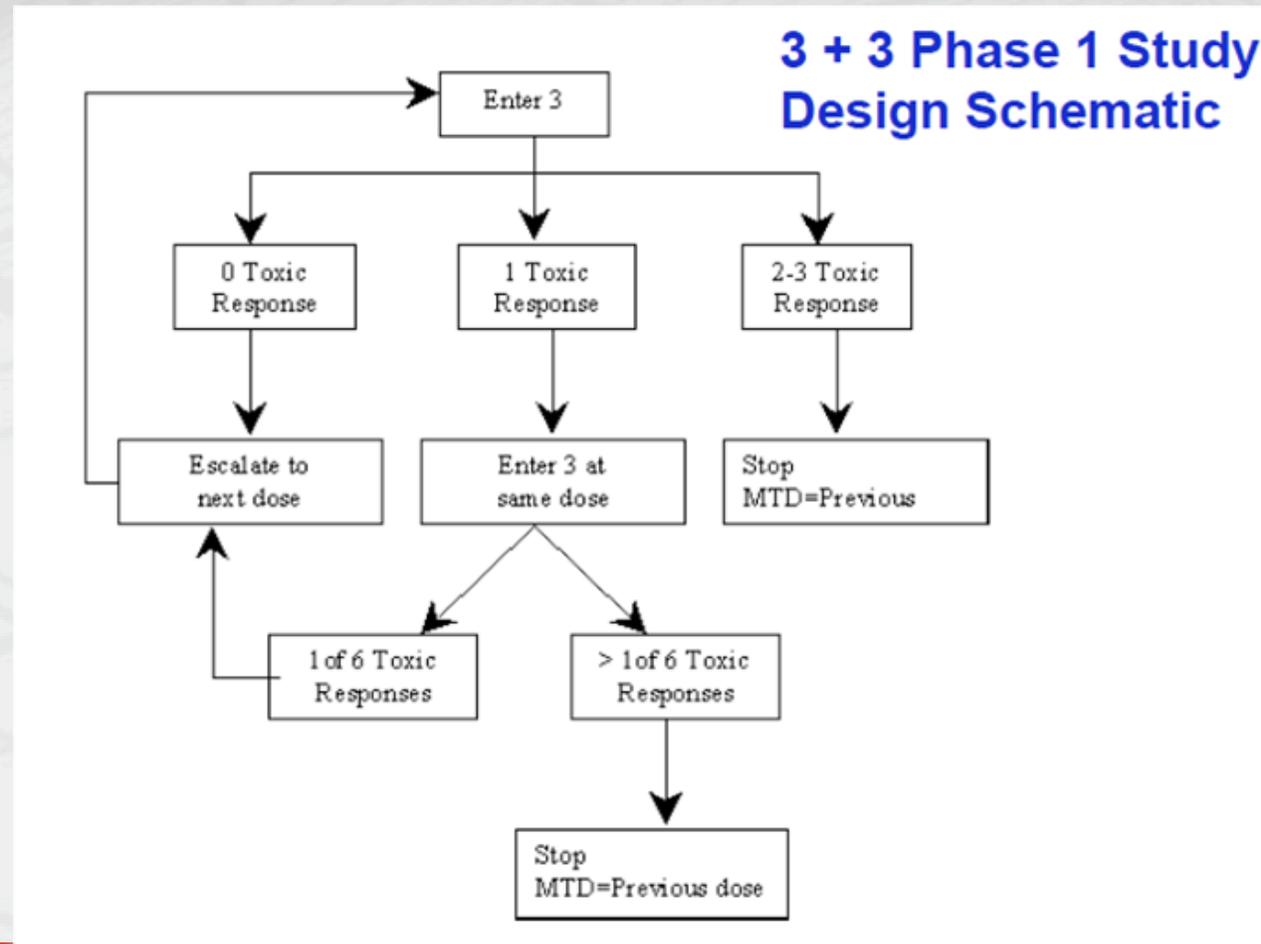
# Les différents types d'ECP

Dans cette présentation, on fera surtout référence aux ECP en oncologie, auprès de participants malades, et non de volontaires sains.

# Considérations sur le choix de doses dans certains ECP

- **Modèles animaux :**
  - NOAEL : No Observed Adverse Effect Level
  - MABEL: Minimal Anticipated Biological Effect Level
  - Animal Maximum Tolerated Dose (MTD)
  - Highest non-severely toxic dose (HNSTD)
- **Essais cliniques:**
  - Équivalent NOAEL/MABEL par échelonnage allométrique pour commencer
  - Escalade de dose 3+3 jusqu'à MTD humaine (2 DTL/4+ participants) par incréments de +/-100% allant en diminuant
  - MTD humaine = "Recommended Phase 2 Dose" (RP2D)
- **Immunomodulateurs:**
  - La transition vers l'humain est plus complexe

# Détermination de la MTD par cohorte 3+3



Source:  
<http://onbiostatistics.blogspot.com/2015/01/phase-i-dose-escalation-study-design-3.html>

# Considérations propres aux ECP dans l'évaluation du risque et du bénéfice (1)

- **Les points cardinaux de l'évaluation du risque/bénéfice :**
  - la nature du produit évalué et son « paysage »
  - le dossier pré-clinique
  - les procédures à risque élevé (biopsies)
  - l'opérationnalisation du projet/la prise de décisions
  - la sélection de la population visée

# Considérations propres aux ECP dans l'évaluation du risque et du bénéfice (2)

- Nature du produit étudié :
  - Nouveau mécanisme d'action (MoA) ?
  - Profil d'innocuité d'agents avec même MoA :
    - sévérité
    - variabilité
    - prévisibilité
- Sélection des doses choisies

# Considérations propres aux ECP dans l'évaluation du risque et du bénéfice (3)

- **Le dossier pré-clinique :**
  - Toxicité
  - Choix des modèles retenus (espèce, xénogreffe, etc...)
  - Robustesse des résultats d'affinité de cibles et de biomarqueurs
  - Détermination de (pas nécessairement tous): NOAEL, MABEL, MTD, HNSTD
- **Les procédures à risque élevé :**
  - Site de la procédure (pas toujours connu)
  - Calendrier des procédures (et celui du consentement)
- **Gestion ultérieure des échantillons en phase d'analyse et de conservation**

# Considérations propres aux ECP dans l'évaluation du risque et du bénéfice (4)

- l'opérationnalisation du projet/la prise de décisions :
  - Le temps constitue une dimension primordiale
  - La soumission doit permettre de reconstituer le cours des événements à venir
  - Qui décidera de l'escalade de dose, selon quels critères? Quand? Et les cohortes?
  - Constitution de Comité(s)?
  - S'il y a lieu, rôle du CRO
- Considérations multicentriques (installations)

# Considérations propres aux ECP dans l'évaluation du risque et du bénéfice (5)

- la sélection de la population visée :
  - Dosages sentinelles
  - Aucune autre option de traitement (FIH)
  - Statut fonctionnel adéquat p/r au profil d'innocuité
  - Aptitude à consentir
- Consentement particulièrement transparent p/r à la méprise thérapeutique
- Dose à recevoir vs évolution du projet

# Un cas d'espèce : première chez l'humain avec cohortes d'expansion (1)

- FDA Guidance Document publié en août 2018
- Définition/déroulement :
  - Phase 1 : ascension de dose, généralement par cohortes de 3+3
  - Détermination de la dose recommandée en phase 2 (RP2D)
  - Ouverture de 3+ cohortes avec RP2D poursuivant des objectifs distincts tels que :
    - valeur prédictive de biomarqueurs (biopsies)
    - combinaison(s) avec agents homologués ou non
    - calendriers ou doses
    - sites/types de tumeur
    - cohorte pédiatrique

# Un cas d'espèce : première chez l'humain avec cohortes d'expansion (2)

- Projets complexes et à risque élevé
  - Opérations locales (pharmacie, unité de recherche, USI, etc...)
  - Processus des décisions charnières et de leur communication
  - Lourde gestion de dossiers (nombre de FIC vs cohortes multiples)
- Transparence avec le CER (information à jour)

# Alors, qu'est-ce que l'on regarde? (1)

- Le temps : reconstituer le cours des événements passés :
  - Les versions du protocole
  - La/les versions de la brochure de l'investigateur (BI) et les doses
  - Chronologie des correspondances du commanditaire
  - L'information sur le produit semble-t-elle à jour?
  - Quelle est l'état de la progression actuelle du projet?
    - phase 1 : MTD?
    - phase 2 : documentation RP2D

## Alors, qu'est-ce que l'on regarde? (2)

- La gouvernance de l'ECP :
  - La rigueur du protocole et de la BI
  - Qui décide quoi et quand, critères de décisions clairs
- Rôle du CRO s'il y a lieu (décisions charnières?)

# Alors, qu'est-ce que l'on regarde? (3)

- La qualité du dépôt
- L'implication locale :
  - Le chercheur participe-t-il à la phase d'escalade de dose de l'ECP?
  - À quelle cohorte d'expansion participe-t-il?
- Adéquation des installations et des équipes locales (support USI au besoin)
- Population visée
- Processus de consentement et méprise thérapeutique

# Alors, qu'est-ce que l'on regarde? (4)

- Population visée
- Processus de consentement :
  - Méprise thérapeutique
  - Éviter de référer à la notion de *traitement* à l'étude
  - Sous-dosage ou surdosage selon l'étape du projet
  - Volet continuité du consentement et nouvelles informations disponibles

# Alors, où est-ce que l'on regarde (1)?

- Brochure de l'investigateur :
  - Historique, s'il y a lieu. Date de la version déposée
  - Toxicologie : s'il y a un signal particulier d'innocuité
  - Pk/Pd : paramètres linéaires/prévisibles
  - Sommaire de l'expérience pré-clinique
  - Expérience clinique : est-ce à jour?
  - « Reference Safety Information » si elle existe

# Alors, où est-ce que l'on regarde (2)?

- Protocole :
  - Historique, s'il y a lieu
  - Sommaire de l'expérience pré-clinique (encore)
  - Rationnelle (lien avec pré-clinique)
  - Objectifs souvent translationnels (recherche biomarqueurs, etc.)
  - Critères admissibilité, DLT, MTD, RP2D clairs
  - Processus d'escalade de dose, de passage à la phase 2, d'ouverture de cohortes clairs et réalistes
  - Dosages sentinelles

# Amusons-nous un peu : un cas fictif

- ECP 1<sup>e</sup> chez l'humain (FIH) avec escalade de dose et 5 cohortes d'expansion
- Nouveau mécanisme d'action (cible connue, agent sélectif)
- Participation aux cohortes d'expansion seulement
- Devis complexe
- Dépôt incomplet?

# Amusons-nous un peu : Exemple d'un devis complexe

- Dose initiale 15% de HNSTD de modèles animaux
- Phase 1 accélérée : escalade de dose 100% intra-participant chez un seul participant ad DLT
- Phase 1 standard : escalade de dose 3+3 standard Fibonacci modifié (66%, 50%, 40%, 35%) à partir de DLT -1
- Phase 2 : cohortes d'expansion avec RP2D :
  - Tumeur type 1 monothérapie 4<sup>e</sup> ligne
  - Tumeur type 1 combinaison avec platine 2<sup>e</sup> ligne
  - Tumeur type 1 monothérapie 2<sup>e</sup> ligne
  - Tumeurs solides monothérapie biopsies sériées
  - Tumeur type 2 combinaison 2<sup>e</sup> ligne

# Amusons-nous un peu : dépôt incomplet?

- Protocole version 4 sans historique disponible
- Brochure de l'investigateur datée d'il y a 18 mois
- Pas de documentation de la décision de détermination de la RP2D
- Pas de documentation de la DLT ayant mené à MTD pourtant au FIC
- 7 formulaires de consentement X 2 langues (!)

# Amusons-nous un peu : un cas fictif

	Q1 2018	Q2 2018	Q3 2018	Q4 2018	Q1 2019	Q2 2019	Q3 2019
Protocole						v4 (05-2019)	
Brochure	V1 (01-2018)						
Phase 1		début					
RP2D							
Phase 2							



CER

# Amusons-nous un peu : recommandations CER

- Historique du protocole
- Mise à jour recrutement:
  - Phase 1 complétée/MTD atteinte ? Quelles ont été les DLT manifestées
  - La RP2D a-t-elle été déterminée ? Si oui fournir la communication aux chercheurs
  - La phase 2 est-elle commencée? Quelle(s) cohorte(s)?
- Mise à jour sur le produit depuis la dernière brochure
- Mise à jour des FIC selon réponses ci-haut, au besoin

# Amusons-nous un peu : un cas fictif

	Q1 2018	Q2 2018	Q3 2018	Q4 2018	Q1 2019	Q2 2019	Q3 2019
Protocole	v1 (01-2018)		v2 (08-2018)		v3 (03-2019)	v4 (05-2019)	
Brochure	v1 (01-2018)						v2(08-2019)
Phase 1		début			fin		
RP2D					Oui (DL5)		
Phase 2						début	



CER

# Références

- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products (EMA février 2018)
- Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics: Guidance for Industry (FDA août 2018)
- Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma 2016; 7:27-31.
- Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (ICH S6(R1))
- Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (ICH S9(Step 4))
- EPTC2-2018, section 11.2

# **Merci – Discussion**

