

Rencontres Nationales de Pharmacologie
Clinique de Giens XXIV / Table Ronde no 2

**Essais cliniques exploratoires :
quelles modalités de mise en oeuvre,
recommandations de mise en oeuvre,
champ d'application, cadre réglementaire ?**

2008

Coordinateur: Chantal Belorgey

Modérateurs: Gisèle Pickering, Alain Francillon

Position du problème: pourquoi les essais exploratoires?

- **10%** des nouvelles molécules (NME) qui passent en phase clinique (5% des molécules en oncologie) sont finalement mises sur le marché.
- La sélection précoce permet de se focaliser sur les molécules les plus prometteuses et permettre la mise à disposition rapides des innovations thérapeutiques majeures auprès des soignants et des patients.
- Les études cliniques exploratoires visent à **répondre très précocement aux questions critiques** concernant une molécule avant de commencer un projet de développement.

Références

- **Guidance to the conduct of exploratory trials in Belgium.** Working Document Federal Agency for Medicines and Health Products www.afmps.be
- Concept paper on the development of a CHMP guideline on the non-clinical requirements to support early phase I clinical trials with pharmaceutical compounds. EMEA/CHMP/SWP/91850/2006
- **ICH Topic M3 (R2) Note for guidance on non-clinical safety studies for the clinical trial application for pharmaceutical compounds. CHMP/ICH//286/95 July 2008** (draft en consultation). international expert meeting on Exploratory clinical trial application and microdosing. 15 Sept 2007. BfArM (Germany) on paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. EMEA/CHMP/SWP/2599/02/Rev1 ce for Industry, Investigators and Reviewers on Exploratory IND Studies. FDA, January 2006 gies to identify and mitigate risks for First-in-Human clinical trials with investigational medicinal products. ical trials with investigational medicinal products. **EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (19 July 2007).** Marchetti and J H M Schellens. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation ug development in relation to Phase 0 trials. *British Journal of Cancer* (2007) 97, 577-581. -2008; 1412), 3657-3697.

ESSAIS EXPLORATOIRES: de quoi parle t'on ?

- Les essais exploratoires sont des essais cliniques conduits **précocement en phase 1**, avant l'escalade de dose et les études de tolérance et sécurité d'emploi.
- Ces essais sont une première administration chez l'Homme.
- Ils n'ont **pas de but thérapeutique ou diagnostique**. Ils ne visent pas la recherche de la **dose maximale tolérée (MTD)**.
- Les études exploratoires **ne remplacent pas** la phase I.
- Ils doivent inclure un **nombre limité** de patients ou sujets sains, exposés à une nouvelle substance à **dose réduite** et **pendant une courte période**
- **Compte tenu de pré-requis moins exigeants**, les essais exploratoires ne peuvent se substituer à la phase I.

ESSAIS EXPLORATOIRES

Limites fixées par la Table ronde

1. Les essais exploratoires ne concernent pas les produits qui présentent des facteurs de risque en raison:

- de leur mode d'action
- de la nature de la cible
- des caractéristiques des modèles animaux

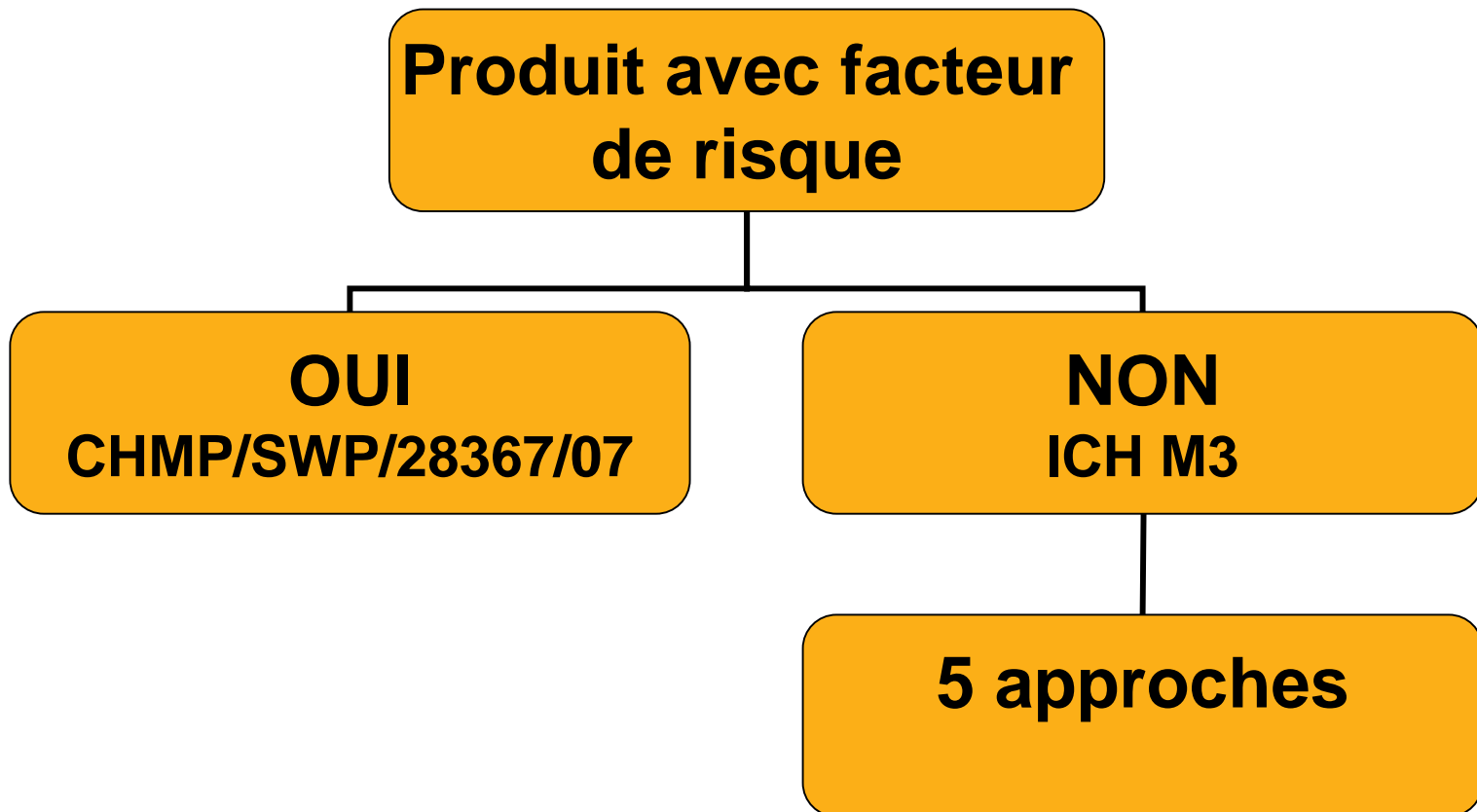
cf Guidance on strategies to identify and mitigate risks for First-in-Human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (19 July 2007)

2. Le recours aux essais exploratoires n'est justifié que si le rapport bénéfice/ risque chez l'animal est élevé.

3. Les produits de thérapie cellulaire et génique n'ont pas été examinés par la table ronde.

4. Les Populations vulnérables de façon générale ne sont pas concernées....

Les 5 Approches de ICH M3



Les 5 Approches de ICH M3

Approche 1	Microdose max 100 µg	Microdoses
Approche 2	Microdose max 5x100 µg	
Approche 3	dose unique pharmacologique	Doses pharmaco
Approche 4	dose unique ou répétée jusqu'à 14 jours	
Approche 5		

Approche		DOSES	OBJECTIF
1	microdose	total $\leq 100 \mu\text{g}$ qui peut être divisé en 5 doses maximum ET dose totale $\leq 1/100^{\text{ème}}$ NOAEL ET $\leq 1/100^{\text{th}}$ dose pharm active	Receptor occupancy, biodistribution
2	microdose	dose totale cumulée $\leq 500\mu\text{g}$, maximum de 5 administrations ET chaque dose $\leq 100 \mu\text{g}$ ET chaque dose $< 1/100^{\text{ème}}$ NOAEL et $< 1/100^{\text{ème}}$ dose pharm active	
3	dose unique	jusqu'à dose infrathérapeutique ou thérapeutique avec dose maximale de $1/2$ NOAEL ??? Ratio à définir selon contexte safety pharm	Activité pharmaco ou PK
4	dose unique ou répétée jusqu'à 14 jours	première dose $< 1/50^{\text{ème}}$ NOAEL; dose maximum en fonction de l'existence ou non d'une toxicité dans les 2 espèces testées.	Activité pharmaco ou PK ou PK/PD
5	dose unique ou répétée jusqu'à 14 jours	première dose $< 1/50^{\text{ème}}$ NOAEL; dose maximum en fonction de l'exposition au NOAEL dans les 2 espèces	

Approche		PRECLINIQUE	Commentaires du groupe
1	Micro dose	single dose tox / 1 espèce	Concerne les microdoses (selon déf EMEA) mais possibilité de diviser 5 administrations. La Toxicocinétique est par définition GLP (valable pour les 5 approches)
2	Micro dose	7 jours tox /1 espèce	Toxicité par voie IV et voie d'administration clinique ou seulement voie clinique. . Génotoxicité: si SAR positif, faire Ames.
3	dose unique	single dose tox / 2 espèces + genotoxicité	FDA 1996 sans consensus ICH à l'époque de la version actuelle de M3 (R1) Objectif PK/PD en dose unique Limite 1/2 NOAEL <u>inacceptable</u> car domaine de la phase I. Le groupe n'est PAS d'accord en l'état. Discussion: limite ratio max à définir selon contexte safety pharm = approche 4
4	dose unique ou répétée jusqu'à 14 jours	2 semaines tox / 2 espèces + genotoxicité+ safety pharmaco + PK	Proposition EFPIA non adoptée par l'Europe en attente de ICH M3 D'abord la single dose avant la dose répétée Cinétique animale détaillée indispensable pour pouvoir extrapoler les AUCs
5	dose unique ou répétée jusqu'à 14 jours	2 semaines tox / 2 espèces+ genotoxicité + safety pharmaco	Cette approche existe déjà depuis 2006 (FDA « exploratory IND ») Ce modèle implique une activité pharmacologique pour une dose éloignée de la dose toxique

Les 5 Approches de ICH M3

Reflexion du Groupe: approches 3 à 5 si produit destiné à traiter une pathologie sévère ou rare ou avec un besoin médical important

Recommandations IMPD Qualité - Hors produits biologiques

Cahier des charges : produit en quantité faible, dose infime, administration courte durée, échelle laboratoire mais substance caractérisée, formulation minimale

- Informations pour une Micro-dose (approches 1 et 2 - ICH M3)

Substance active

- caractérisation à partir des données de recherche
- schéma de synthèse échelle laboratoire
- impuretés (qualification par les essais précliniques ou purification: analyse de risque)
- méthodes de contrôle adaptées
- description des aspects critiques de la stabilité

Produit fini : Non stérile vs Stérile

- analyse de compatibilité, adsorption sur le matériel
- validation de la stérilisation : opérations ds environnement qualifié, autoclavage de préférence (sinon autre moyen approprié)
- description des aspects critiques de la stabilité, contrôle avant/après utilisation

- Autres approches : cf pré-requis Phase I

- **Recommandations en terme de Bonnes Pratiques de Fabrication**

- Il est nécessaire de développer des pré-requis Qualité plus flexibles pour les essais exploratoires
- Les locaux et équipements doivent être adaptés, les matières premières et intermédiaires de synthèse décrits, la substance active et le produit fini caractérisés; la documentation des procédés doit être conservée par le promoteur

Recommandation : Bonnes Pratiques de Préparation

Lieux de recherche pour les essais exploratoires

- Autorisation des lieux :

- . mêmes conditions que pour la phase I
- . Certains essais peuvent nécessiter une capacité technique adaptée
- . Si multicentrique, justifier et organiser la coordination en temps réel
- . qualification de l'investigateur, implication d'un pharmacologue

- . il est rappelé que les CPP valident l'adéquation du centre avec l'essai envisagé.

- **justification de la fréquence des administrations (intervalles entre les sujets, périodes de wash-out, nombre de sujets administrés le même jour...) cf first in Human FIH**
- **Pas d'administration simultanée.**
- **Pas d'administration successive de plusieurs IMPs chez le même patient/sujet dans le même essai exploratoire sauf justification au cas par cas.**

cf Guidance on strategies to identify and mitigate risks for First-in-Human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (19 July 2007)

- **Idem phase I**
- **Notion d'absence d'objectif thérapeutique**
- **Absence de bénéfice individuel**
- **Niveau de risque (FIM) en fonction de l'approche (1 à 5)**

Critères d'arrêt de l'essai clinique

Arrêt dès que l'objectif est atteint

Arrêt s'il apparaît que l'on ne pourra pas atteindre le résultat attendu pré-défini dans le protocole

Microdoses (approche 1 ou 2): aucune manifestation d'intolérance n'est acceptable

Autres approches (3 à 5): critères d'arrêt phase I définis dans le protocole (cf guidelines phase I) y compris toute manifestation clinique ou paraclinique différente de l'objectif poursuivi.

PREPARATION /AUTORISATION DE L'ESSAI

Qualification de l'essai en étude exploratoire : cette qualification devra clairement être mentionnée dans le protocole et la demande d'autorisation.

Justification: un essai exploratoire est réalisé si c'est une étape justifiée, utile dans le développement d'un produit dans le respect des pré-requis.

Dialogue avec l'Afssaps

Pré-soumission conseillée pour les approches 3 à 5

Soumission CPP

**Essai classique (Phase I précoce)
Discussion avec l'investigateur**

Populations

Sujet sain ou patient: Expliciter le choix cf FIH

Nombre de sujets/patients: Nombre limité

Oncologie

Pas de cas particulier (traité précédemment)

Rappel: les molécules concernées en onco sont celles avec une large marge efficacité /toxicité (ex: non cytotoxiques)

Pédiatrie

D'une façon générale, les essais exploratoires ne s'appliquent pas en pédiatrie sauf exception dûment justifiée

Populations vulnérables

Les essais exploratoires ne s'appliquent pas aux populations vulnérables

Radiopharmaceutiques

Pour le produit froid: cf supra

Pour le marquage: cf réglementation française (nécessite des autorisations administratives spécifiques)

Validité des critères de jugement et des méthodes utilisés dans ces essais

Il s'agit d'un pré-requis.

D'une manière générale, les méthodes analytiques du critère de jugement doivent être pertinentes.

L'utilisation de critères de jugement validés (en termes de répétabilité, sensibilité, variabilité, robustesse ...).

Plusieurs auteurs du National Cancer Institute recommandent ainsi l'utilisation de deux tests différents pour évaluer le mécanisme d'action d'un produit sur une cible.

Cette recommandation semble raisonnable, notamment lorsque la relation PK/PD n'a pas encore été recherchée / en l'absence de relation...

Conclusions

Les essais exploratoires sont possibles en France.

Le groupe a proposé des conditions d'applications de ICH M3 (ouverture mais prudence !)

L'AFSSAPS recommande une présoumission pour les essais de type 3 à 5 (recherche d'activité pharmacologique).

BACK-UP

Phase I conventionnelle versus exploratoire

	Phase I	
	conventionnelle	Exploratoire Approche 5
Principe actif kg	1- 3	0.1 - 0.3
Préclinique	9 – 12 études 220 rongeurs 38 non rongeurs 12 – 18 mois	5 – 6 études 170 rongeurs 6 non rongeurs 6 – 12 mois
Avantages	Organes cibles en tox MTD clinique Progression directement en Phase II	Evaluation des candidats sur leur PK – PD Quantité de principe actif Aide à la décision
Inconvénients	Quantité de principe actif Délai pour décision	MTD non déterminée Délai pour passer en Phase II

Exploratory Clinical Studies

Clinical:		Non clinical:			Commentaires Afssaps
Dose to be Administered	Start and Maximum Doses	Pharmacology	General Toxicity Studies	Genotoxicity / Other	
<p>Approach 1: Total dose $\leq 100 \mu\text{g}$; maximum of 5 administrations (no inter-dose interval limitations) AND Total dose $\leq 1/100\text{th}$ NOAEL and $\leq 1/100\text{th}$ pharmacologically active dose (scaled on mg/kg for i.v. and mg/m² for oral)*</p>	<p>Maximal and starting doses can be the same but not exceed $100 \mu\text{g}$</p>	<p>In vitro target/receptor profiling should be conducted Appropriate characterization of pharmacology in a pharmacodynamically relevant species should be available to support human dose selection.</p>	<p>Extended single dose toxicity study a in one species, usually rodent, by intended route of administration with toxicokinetic profile or via the i.v. route. A limit dose of 10 mg/kg in rats (~6000 times the $100 \mu\text{g}$ clinical dose on a mg/ kg comparison basis) can be used.</p>	<p>Genotoxicity studies are generally not conducted, but any studies or SAR assessments conducted should be included in the clinical trial application. For highly radioactive agents, appropriate pharmacokinetics and dosimetry estimates should be submitted</p>	<p>Concerne les microdoses (selon déf EMEA) mais possibilité de diviser 5 administrations *Dose la plus basse des 2 La Toxicocinétique est par définition GLP</p>

Exploratory Clinical Studies

Clinical:		Non clinical:			Commentaires Afssaps
Dose to be Administered	Start and Maximum Doses	Pharmacology	General Toxicity Studies	Genotoxicity / Other	
<p>Approach 2: Total cumulative dose $\leq 500 \mu\text{g}$, maximum of 5 administrations with a washout between doses (6 or more actual or predicted half-lives) AND each dose $\leq 100 \mu\text{g}$ AND each dose $< 1/100\text{th}$ of the NOAEL and $< 1/100\text{th}$ of the pharmacologically active dose</p>	<p>Maximal daily and starting doses can be the same, but not exceed $100 \mu\text{g}$</p>	<p>In vitro target/receptor profiling should be conducted Appropriate characterization of pharmacology in a pharmacodynamically relevant species should be available to support human dose selection.</p>	<p>7 day toxicology study in one species, usually rodent, by i.v. route or intended route of administration, with toxicokinetics, haematology, clinical chemistry, necropsy data and histopathology. A limit dose of 10 mg/kg in rats (~ 6000 times the $100 \mu\text{g}$ clinical dose) can be used.</p>	<p>Genotoxicity studies are generally not conducted, if SAR assessments are negative. No genotoxicity assay is recommended for PET ligands. For highly radioactive agents, appropriate pharmacokinetics and dosimetry estimates should be submitted</p>	<p>. Nouveau . Toxicité par voie IV et voie d'administration clinique ou seulement voie clinique. . Genotoxicité: si SAR positif, faire Ames. Toxicité par voie IV et voie d'administration clinique ou seulement voie clinique. . Genotoxicité: si SAR positif, faire Ames. La Toxicocinétique est par définition GLP</p>

Exploratory Clinical Studies

Clinical:		Non clinical:			Commentaires Afssaps
Dose to be Administered	Start and Maximum Doses	Pharmacology	General Toxicity Studies	Genotoxicity / Other	
<p>Approach 3 Single sub-therapeutic or intended therapeutic dose</p>	<p>Starting dose should be based on the types of toxicity findings observed in the most sensitive species and a consideration of the pharmacologically active dose. Regional guidance concerning starting dose selection, as available, should be consulted. Maximum dose can be that yielding up to ½ NOAEL exposure in the more sensitive species, in cases where any relevant toxicity observed in animals is anticipated to be monitorable and reversible in human.</p>	<p>Appropriate characterization of pharmacology in a pharmacodynamically relevant species should be available to support human dose selection. Core battery of safety pharmacology</p>	<p>Extended single dose toxicity studies in both the rodent and non-rodent by intended clinical route of administration with toxicokinetics, haematology, clinical chemistry, necropsy data and histopathology. For this situation the top dose should be MTD, MFD or limit dose (see Note 1).</p>	<p>Ames assay (or appropriate alternative assay)</p>	<p>FDA 1996 sans consensus ICH à l'époque de la version actuelle de M3 (R1) Objectif PK/PD en dose unique Limite ½ NOAEL inacceptable car domaine de la phase I PAS D'ACCORD en l'état</p> <p>Discussion: limite max 1/50 NOAEL = approche 4</p>

Exploratory Clinical Studies

Clinical:		Non clinical:			Commentaires Afssaps
Dose to be Administered	Start and Maximum Doses	Pharmacology	General Toxicity Studies	Genotoxicity / Other	
<p>Approach 4: Single or repeated dose (up to 14 days) exploratory studies into the therapeutic range but not intended to evaluate clinical maximum tolerated dose</p>	<p>Starting dose predicted exposures should not exceed 1/50th the NOAEL in the more sensitive species on a mg/m2 basis. Regional guidance, as available, should be consulted. With toxicity in both species, the maximum clinical dose should be based on standard risk assessment considering the nature, severity, monitorability of the nonclinical findings, but typically would not exceed the lowest NOAEL AUC. Without toxicity in both species, clinical dosing up to 1/10th the lower exposure in either species at the highest dose tested in the animal is recommended. When only one species demonstrates toxicity, the maximum clinical dose would be based on the lower of the above two paradigms.</p>	<p>Core safety pharmacology battery using doses similar to those used for the toxicity studies.</p>	<p>Standard 2-week repeated dose toxicity studies in rodent and non-rodent where dose selection is based on exposure multiples of anticipated clinical AUC at maximum dose.</p>	<p>Ames assay(or appropriate alternative assay) and an assay for clastogenicity</p>	<p>Proposition EFPIA non adoptée par l'Europe en attente de ICH M3</p> <p>D'abord la single dose avant la dose répétée</p> <p>Cinétique animale détaillée indispensable pour pouvoir extrapoler les AUCs</p>

Exploratory Clinical Studies

Clinical:		Non clinical:			Commentaires Afssaps
Dose to be Administered	Start and Maximum Doses	Pharmacology	General Toxicity Studies	Genotoxicity / Other	
<p>Approach 5: Single or repeated dose up to duration of dosing in non-rodent up to maximum of 14 days; into therapeutic range but not intended to evaluate clinical maximum tolerated dose.</p>	<p>Starting dose predicted exposures should not exceed 1/50th the NOAEL in the more sensitive species on a mg/m² basis. Regional guidance, as available, should be consulted. The maximum exposure in human should not be higher than the AUC at NOAEL in the non-rodent species or than ½ the AUC at the NOAEL in the rodent species, which ever is lower.</p>	<p>Core battery of safety pharmacology</p>	<p>Standard 2-week repeated dose toxicity study in rodent (with justification of the rodent as an appropriate species). Confirmatory study in non-rodent (n=3) at rodent NOAEL exposure with duration of a minimum of 3 days and at least the intended clinical study duration.</p>	<p>Ames assay (or appropriate alternative assay) and an assay for clastogenicity</p>	<p>FDA « exploratory IND »</p> <p>Cette approche existe déjà depuis 2006</p> <p>Ce modèle implique activité pharmacologique pour une dose éloignée de la dose toxique</p>