

# Méthodologie des études de phase I

- Règlements et prérequis
- Définitions importantes
- Sujets et traitements
- Calcul de la première dose chez l'homme
- Méthodes d'escalade de dose
- Résultats de la phase I
- Exemple
- Remarques finales

# Règlementation des études de phase I

- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products  
EMA/CHMP/SWP/28367/07
- Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.  
FDA/CDER, July 2005
- Guidelines for Phase 1 Clinical Trials, 2007 edition, Association of the British Pharmaceutical Industry
- Early Stage Clinical Trial Taskforce – Joint ABPI/BIA Report, 2006
- Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man  
CPMP/EWP/205/95 Rev. 3

# Etapes pré-cliniques

- Synthèse d'une nouvelle entité chimique
- Etudes pré-cliniques :
  - In vitro : culture cellules, organe perfusé → vérification de la cible, évaluation des concentrations efficaces,...
  - Animal : efficacité, toxicité (courbes dose/toxicité), biodisponibilité, distribution dans les différents tissus, pharmacocinétique, métabolisme (molécules marquées),...
- Dépôt de la demande de recherche clinique sur une nouvelle drogue auprès des agences où sont exposés :
  - les résultats des études pré-cliniques préalables au dépôt d'une telle demande
  - les essais cliniques qu'on se propose de réaliser

# Essais de Phase I: Objectifs

- Détermination de la dose maximale tolérée (DMT)
- Détermination des profils de toxicité (qualitatifs et quantitatifs)
- Caractérisation de la toxicité dose-limitante (TDL)
- Description de la pharmacocinétique (PK)
- Existence d'une activité pharmacologique
- Recommandation de dose pour la phase II

# Essais de Phase I: Caractéristiques

- Basé sur l'idée que l'effet dépend de la dose
- Basé sur l'idée que la marge thérapeutique est plutôt étroite
- Repose sur la mise en évidence d'un effet indésirable:

Réaction nocive et non voulue à un traitement expérimental, quelle que soit la dose administrée.

- La gravité des effets indésirables est définie par un score :

0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = pronostic vital engagé, 5 = décès

# Essais de Phase I

## TDL et DMT

Toxicité Dose Limitante :

- Toute toxicité donnant un effet indésirable *irréversible* de grade  $> 2$ .
- Toute toxicité donnant un effet indésirable *réversible* de grade 4

Dose Maximale Tolérée :

- Dose qui produit une toxicité acceptable et prévisible
- Dose à laquelle la TDL a été observée chez moins de 2 sujets sur 6

# Essais de Phase I:

## Sujets concernés

- SUJETS SAINS dans le cas général
- PATIENTS en cancérologie et pour certaines thérapeutiques ciblées
- Les critères d'inclusion sont :
  - Âge : en général 18-70 ans (en évolution)
  - Bon état général (Fct rénale, hépatique, cardiaque,...) → Bilan d'inclusion
  - Pas suivi de traitement depuis un temps à définir selon les molécules (2-6 semaines)
  - Avoir signé un consentement éclairé

# Essais de Phase I

## Traitement

Il s'agit d'un protocole d'escalade de doses pour lequel il faut déterminer :

- La TDL pour cette molécule
- La dose de départ
- La méthode d'escalade de doses :
  - L'espace entre les doses (hauteur des paliers)
  - Le nombre de sujets par palier
  - L'affectation d'un sujet à un palier de dose
  - Le critère d'arrêt de l'escalade



# Choix de la dose de départ

## Méthode de la FDA (1)

Détermination de la Maximum Recommended Starting Dose (MRSD)

1. Déterminer la NOAEL (no adverse effect level)

- Dose la plus élevée qui ne produit pas plus d'AE biologiquement significatifs que dans le groupe contrôle.
- La NOAEL doit être établie dans 3 espèces dont une non-rongeur.

2. Calcul de la HED (human equivalent dose)

- $HED = NOAEL \times \text{rapport des surfaces corporelles (homme / animal)}$ .

# Choix de la dose de départ

## Méthode de la FDA (2)

### 3. Sélection de l'espèce la plus appropriée

- Choix basé sur l'ADME et l'expérience acquise dans la classe thérapeutique
- OU : espèce fournissant la HED la plus faible

### 4. Application d'une marge de sécurité: réduction de la HED

- Valeur par défaut = 10
- Valeur  $> 10$  ou  $< 10$  en fonction des connaissances pharmaco-toxico

### 5. Comparer la MRSD à la PAD (Pharmacologically Active Dose)

- Si  $PAD < MRSD$ , on peut choisir la PAD comme première dose

# Choix de la dose de départ

## Produits modifiant le système immunitaire

Le concept de NOAEL est mal adapté aux produits de biotech:

- spécificité très élevée pour leur récepteur : peu d'AE généré par des liaisons non spécifiques
- modèle animal peu fiable pour l'extrapolation des effets à l'homme

Détermination de MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level)

- remarque : MABEL = PAD
- Modéliser l'occupation des récepteurs vs dose
- OU : Tester l'effet sur des tissus humains ex-vivo (lymphocytes, ...)
- OU : Utiliser un modèle animal de pertinence démontrée
- La dose initiale choisie est inférieure à MABEL

# Choix du plan d'escalade de doses

- Méthode « standard » : Fibonacci modifié
- Méthode d'escalade accélérée
- Méthode par ré-évaluation continue (CRM)
- Méthode guidée par la pharmacocinétique
- ...

# Escalade de doses

## Méthode standard (Fibonacci modifié)

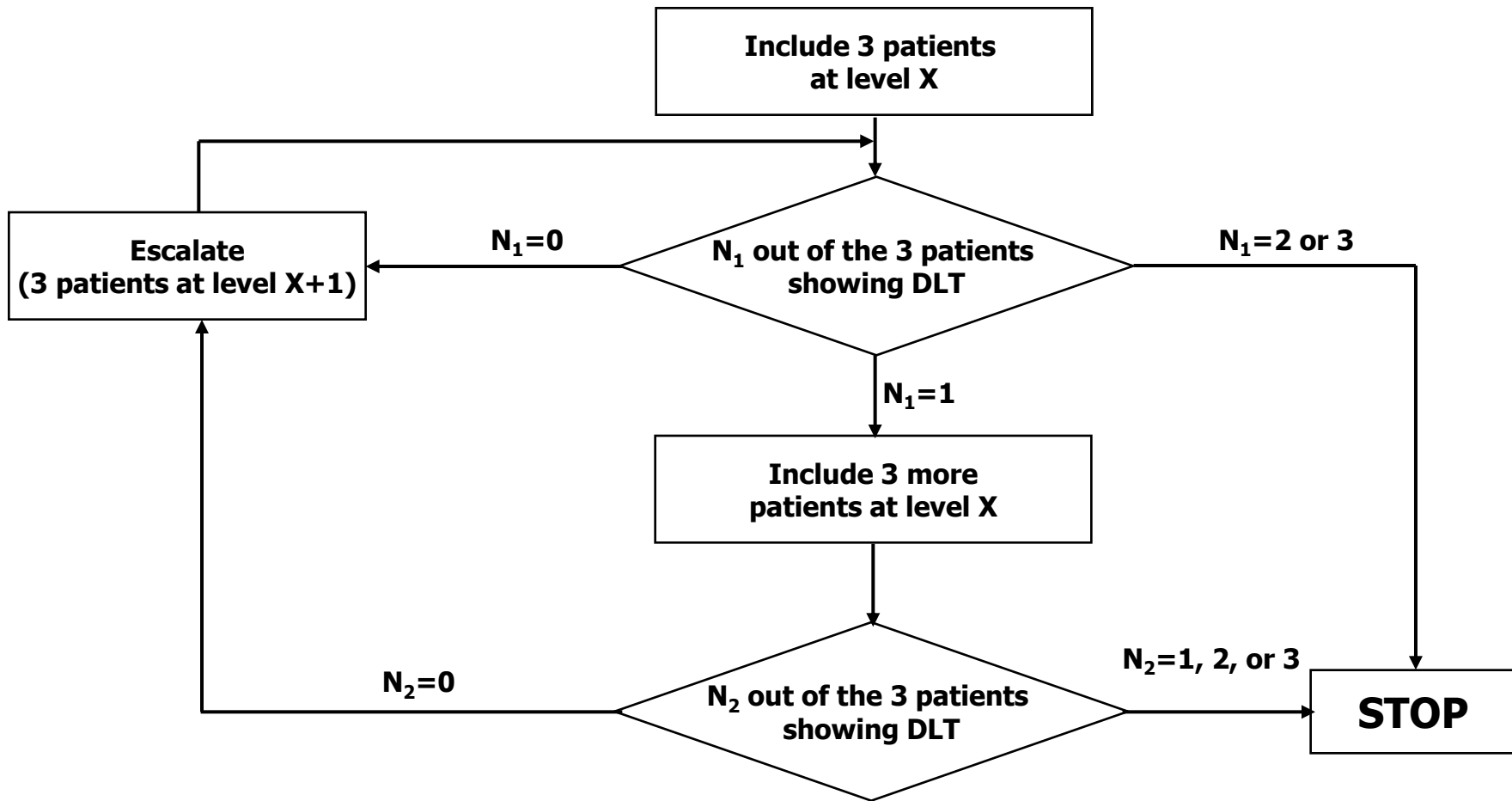
- Espace entre les doses: série de Fibonacci modifiée
- Fibonacci: chaque nb est égal à la somme des 2 précédents

N° Palier	% d'augmentation	Dose obtenue à partir d'un départ à 1 mg/m <sup>2</sup>	
		Fibonacci	Fibonacci modifié
1	-	1	1
2	100%	2	2
3	67%	3	3.3
4	50%	5	5
5	40%	8	7
6	33%	13	9
7	33%	21	12
8	33%	34	16

- 3 sujets par palier

# Fibonacci modifié

Affectation des patients et critère d'arrêt



# Fibonacci modifié

## Affectation des patients et critère d'arrêt

- Une fois l'escalade de doses arrêtée, 3 nouveaux patients sont inclus au palier de dose précédant le palier d'arrêt.
- La dose maximale tolérée (MTD) est définie comme le niveau précédant le niveau d'arrêt.
- Cette MTD est souvent la dose recommandée pour les études de phase II ultérieures.

# Fibonacci modifié

## Avantages et inconvénients

Avantage : méthode garantissant la sécurité des sujets

Inconvénients :

Nécessite l'inclusion de trop de sujets à des paliers de dose non efficaces

Essai prenant trop de temps

Possibilité de ne jamais atteindre la DMT

Manque de précision de la DMT



# Escalade de doses accélérée

## Accelerated Titration Design

- Méthode en 2 étapes
- Etape 1 :
  - Inclusion de 1 seul sujet par palier
  - Hauteur des paliers sont doublées
  - A l'apparition d'une DLT ajout de 3 à 6 sujets
- Etape 2 :
  - Procéder comme pour la méthode standard

# Escalade de doses accélérée

## Accelerated Titration Design

- Pour chaque patient l'escalade entre cures est autorisée selon la règle suivante :
  - Toxicité grade 0-1 escalade
  - Toxicité grade 2 conserver le même palier
  - Toxicité grade  $> 3$  descendre d'un palier

# Escalade de doses accélérée

## Avantages et inconvénients

- Avantages :
  - Moins de patients sous-traités
  - Descente d'un palier autorisée inter-cure, autorise continuer le traitement
  - ↑ Quantité d'information (Toxicité cumulative,...)
  - Raccourcissement de la durée de l'étude
- Inconvénients :
  - Plus agressif → nécessité de mieux définir la TDL
  - Possibilité de ne jamais atteindre la DMT

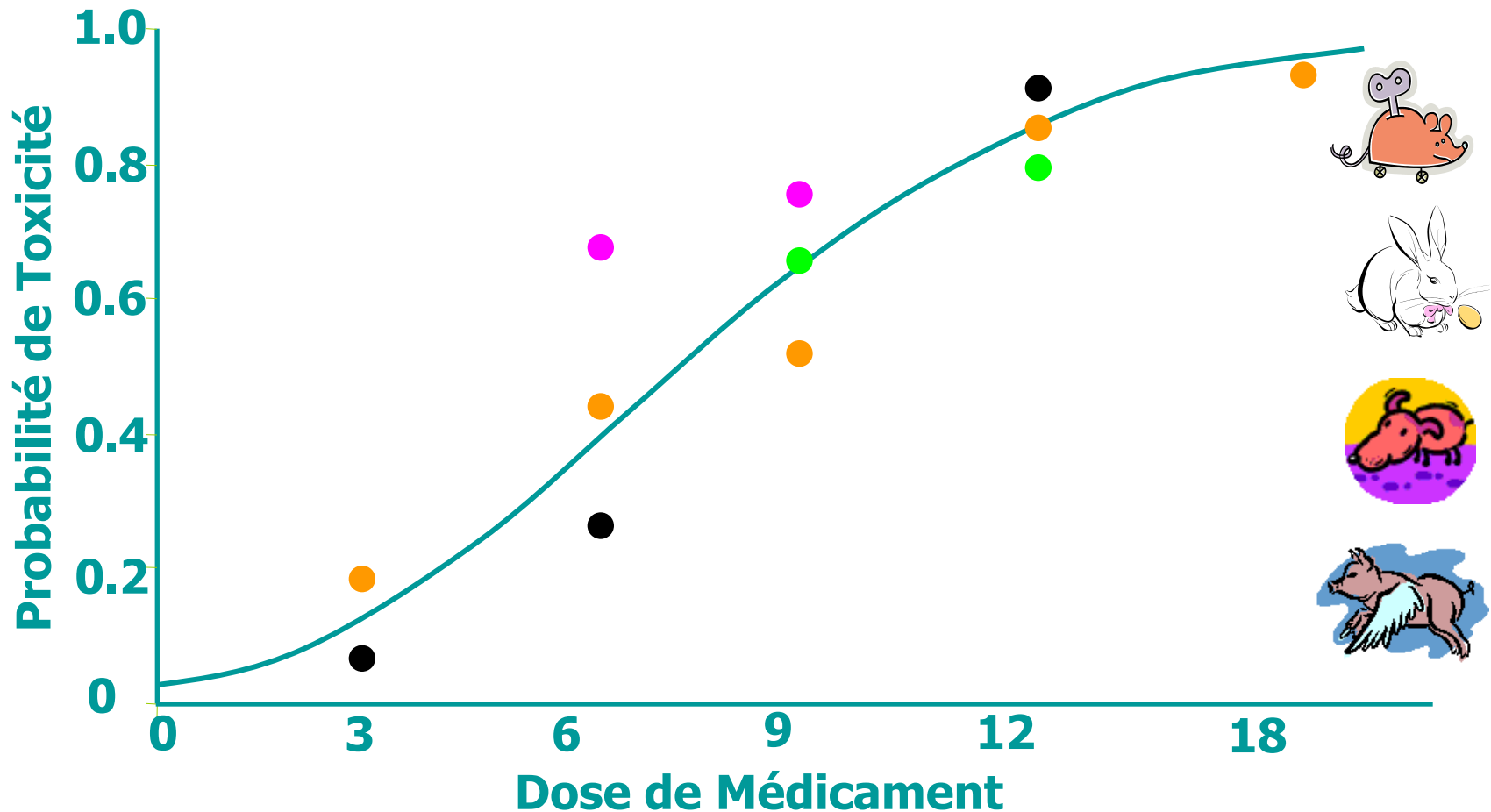
# Escalade de doses :

## Continual Reassessment Method (CRM)

- Basée sur le calcul, à chaque palier, de la probabilité de survenue d'une toxicité :
  - On part de la courbe Dose / Probabilité de toxicité établie chez l'animal

# CRM : Information de départ

Courbe Dose / Tolérance chez animal



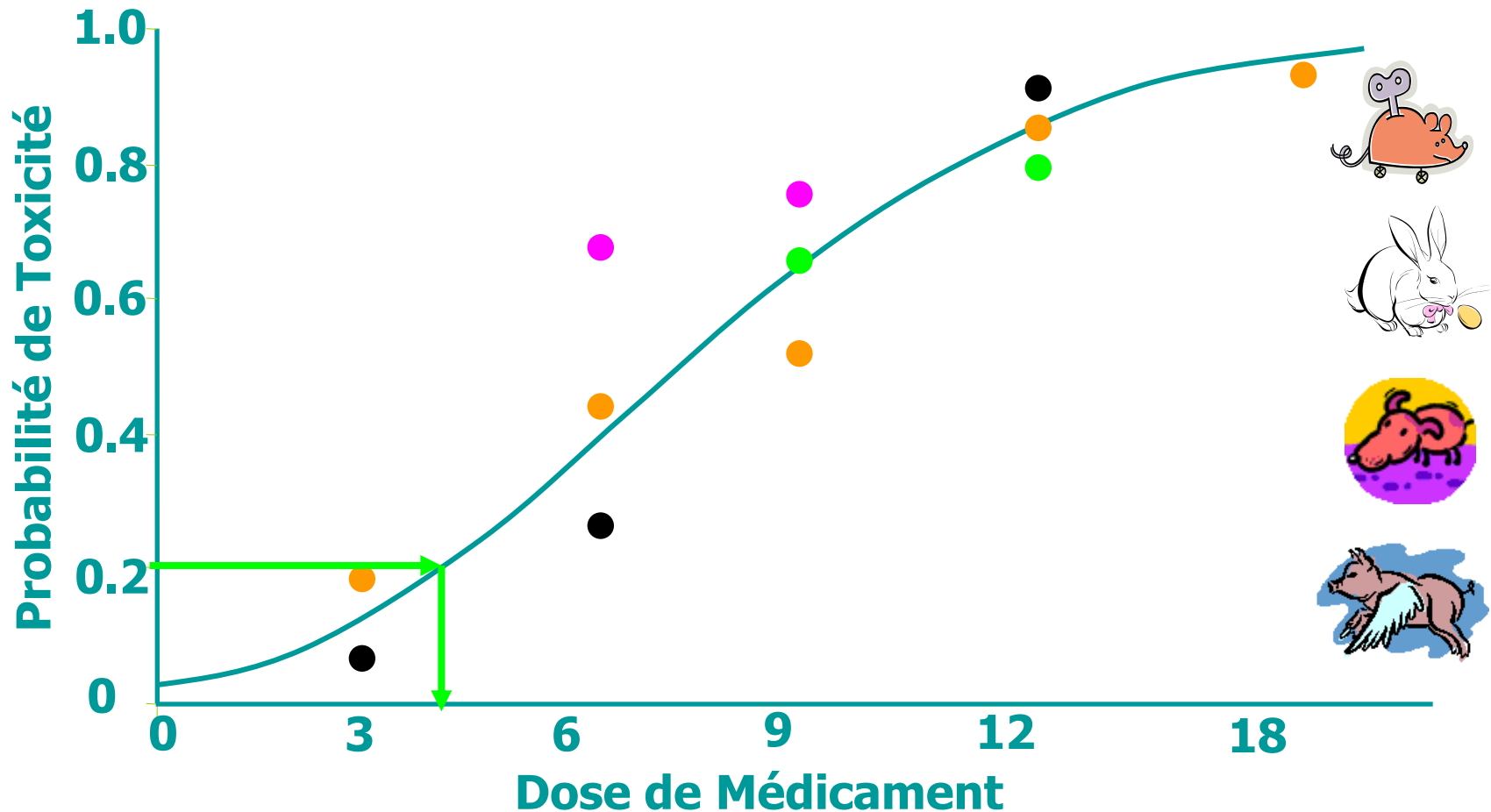
# Escalade de doses :

## Continual Reassessment Method (CRM)

- Basée sur le calcul, à chaque palier, de la probabilité de survenue d'une toxicité :
  - On part de la courbe Dose / Probabilité de toxicité établie chez l'animal
  - Le palier de démarrage est celui pour lequel on a une probabilité prédéfinie (20%) de toxicité inacceptable

# CRM : Choix de la dose de départ

Courbe Dose / Tolérance chez animal



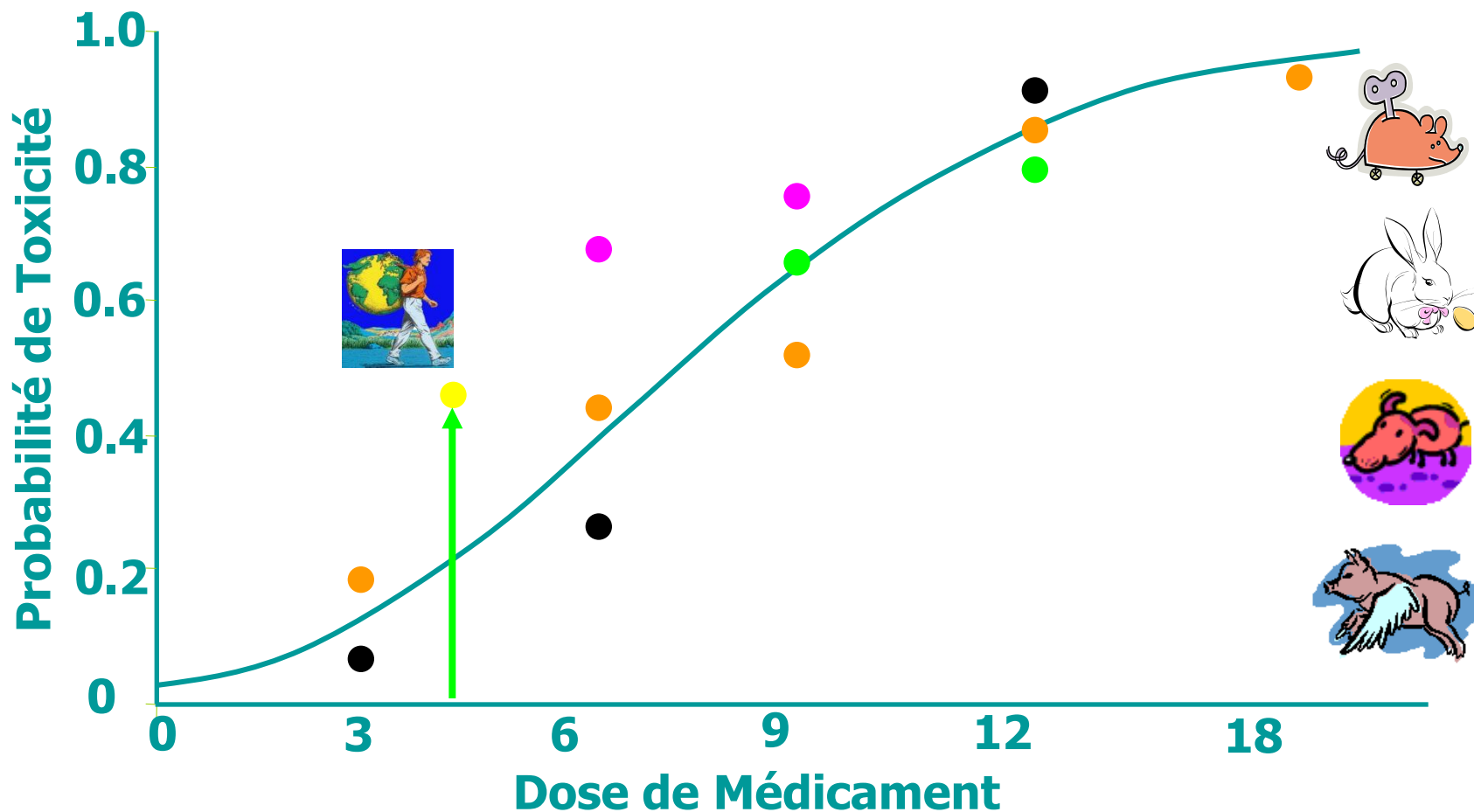
# Escalade de doses :

## Continual Reassessment Method (CRM)

- Basée sur le calcul, à chaque palier, de la probabilité de survenue d'une toxicité :
  - On part de la courbe Dose / Probabilité de toxicité établie chez l'animal
  - Le palier de démarrage est celui pour lequel on a une probabilité prédéfinie (20%) de toxicité inacceptable
  - On inclut 3 patients et on évalue la probabilité de toxicité, et on ré-ajuste la courbe Dose / Proba de toxicité

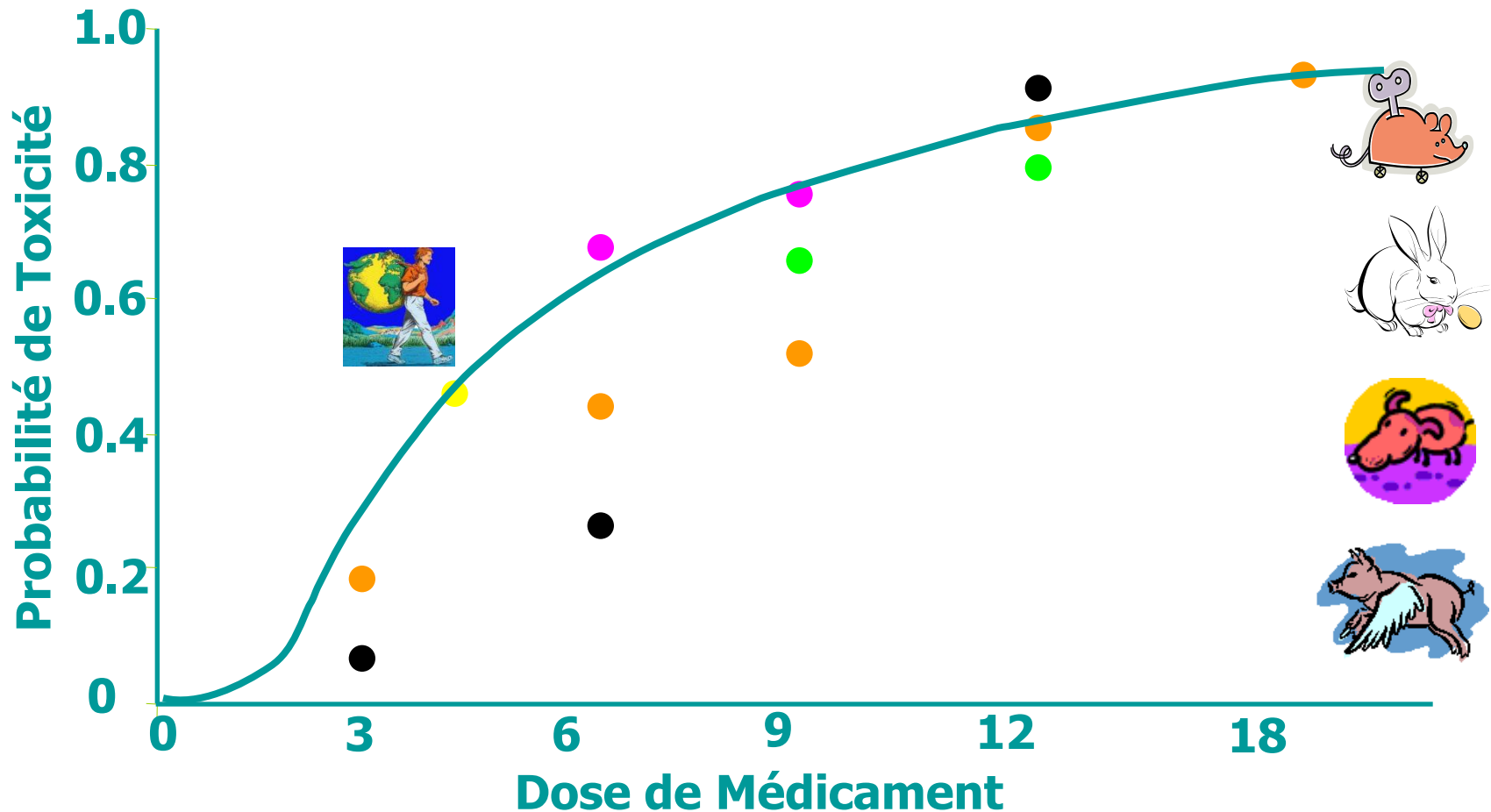


# CRM : Escalade de doses



# CRM : Escalade de doses

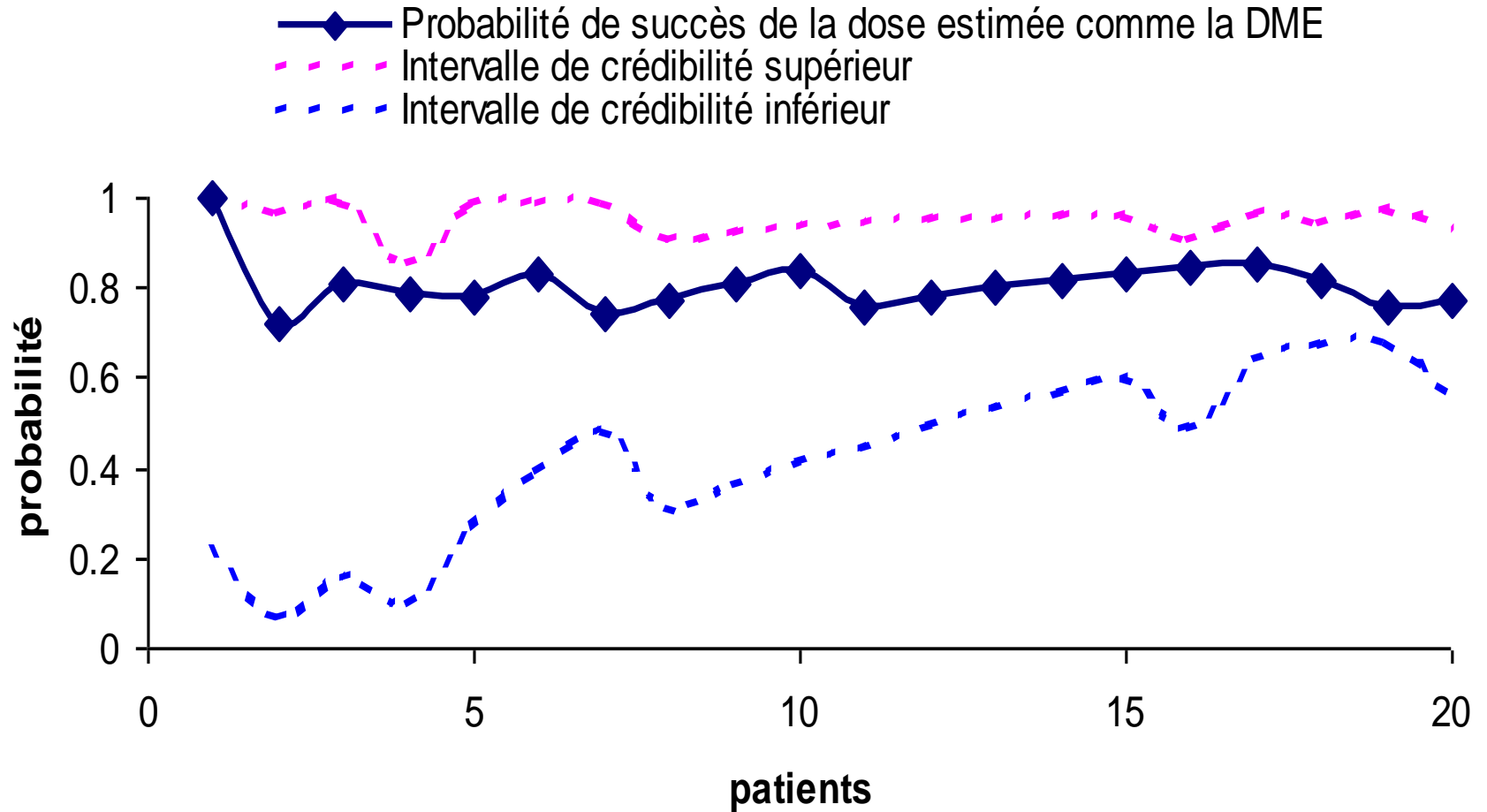
Nouvelle courbe après estimation Bayésienne



# Escalade de doses : CRM

- Basée sur le calcul, à chaque palier, de la probabilité de survenue d'une toxicité :
  - On part de la courbe Dose / Probabilité de toxicité établie chez l'animal
  - Le palier de démarrage est celui pour lequel on a une probabilité prédéfinie (20%) de toxicité inacceptable
  - On inclut 3 patients et on évalue la probabilité de toxicité, et on ré-ajuste la courbe Dose / Proba de toxicité
  - On recommence jusqu'à obtenir une dose à administrer stable

# Convergence de la CRM



# Avantages et inconvénients de la CRM

- Avantages :
  - Utilise toute l'information dont on dispose (pré-clinique, autres études)
  - Chaque sujet bénéficie des informations obtenues avec les précédents sujets
  - Moins de patients non traités
  - Obtention de la DMT avec son intervalle de confiance
- Inconvénient :
  - Nécessite statisticien et moyens de calcul élaborés

# Escalade de doses guidée par la pharmacocinétique

- Basée sur le principe que :
  - La variabilité observée entre les patients en ce qui concerne la toxicité et/ou l'efficacité est pour une grande part due à des différences dans la PK
  - Des concentrations plasmatiques identiques donnent le même effet biologique chez l'animal et chez l'homme
- On fait comme précédemment mais avec la courbe Concentration / Effet

# Essais de Phase I: Résultats

- Toxicités dose-limitantes
- Dose Maximale Tolérée
- Dose recommandée pour les phases II ultérieures
- Profils PK et Dose/Toxicité → Fenêtre thérapeutique
- Limites des essais de phase I :
  - Faible nombre de sujets → résultats à confirmer lors des essais ultérieurs
  - Suivi sur qq administrations → pb pour évaluer la toxicité à long terme

# Escalade de doses guidée par la PK :

## Exemple de la vinflunine

1. Test de la méthode par analyse des données de la vinorelbine (son analogue) pour laquelle il y avait des données *in vitro*, chez l'animal, et chez l'homme.

2. Application à la vinflunine en prospectif :

- Etudes *in vitro* → Concentrations efficaces
- Prédiction de la clairance par allométrie

$$CL = f(\text{WGT}, \text{MLP})$$

Clairance prédite : 73 L/h (IC : [39 – 108] L/h)

- Calcul de la dose pour atteindre les conc. efficaces
- Clairance observée chez les premiers patients : 59 L/h

Relation allométrique a permis d'atteindre plus rapidement la DMT



# Essais de Phase I

## Remarques finales

- La méthode d'estimation de la première dose chez l'homme est variable selon la nature du produit
- Les études *in vitro* fournissent une concentration cible
- Les études animales et les analogues connus fournissent une relation effet-concentration plasmatique
- L'escalade de dose doit être basée de préférence sur cette relation, par le biais de la CRM
- Les réponses thérapeutiques et toxiques doivent si possible être modélisées séparément puis prises en compte conjointement

# Essais de Phase I:

## Remarques finales

La modelisation PK-PD de la phase I permet:

- L'identification de non-linéarités qui font courir un risque de surexposition
- L'identification de métabolites actifs non détectés en préclinique
- Une première recherche de facteurs de risque particulier
- La simulation d'essai clinique pour préparer la phase II

# Exemple

Invest New Drugs (2014) 32:985–994

DOI 10.1007/s10637-014-0118-1

---

PHASE I STUDIES

## **Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling of abexinostat-induced thrombocytopenia across different patient populations: application for the determination of the maximum tolerated doses in both lymphoma and solid tumour patients**

Quentin Chalret du Rieu • Sylvain Fouliard •  
Mélanie White-Koning • Ioana Kloos • Etienne Chatelut •  
Marylore Chenel

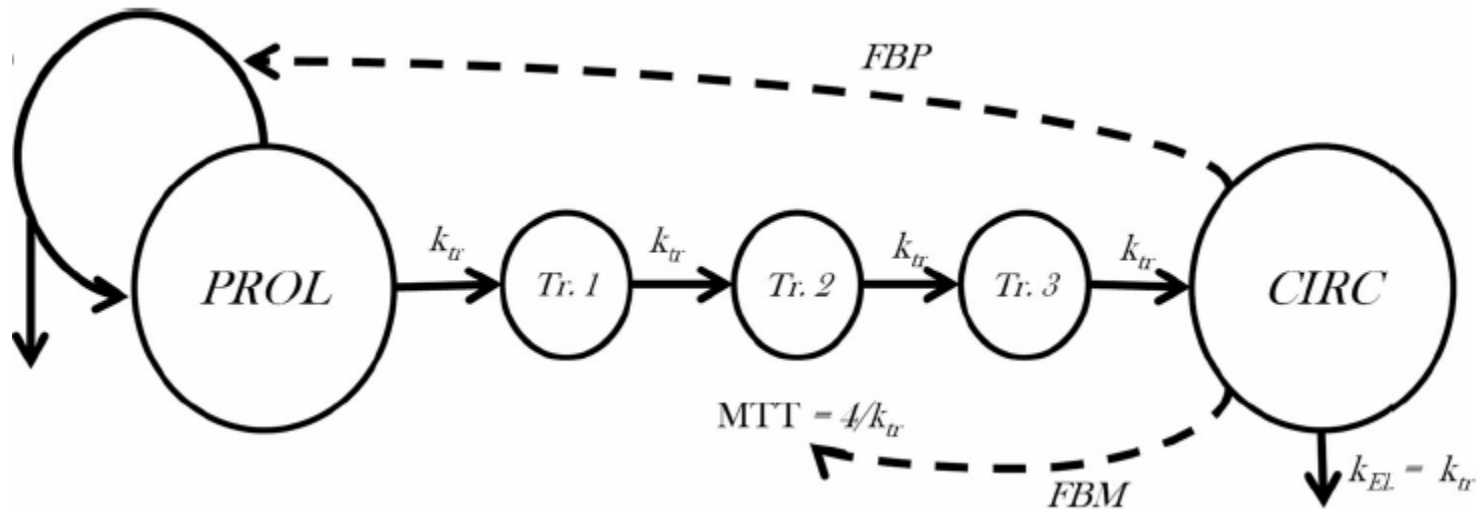
# Contexte de l'étude

- Abexinostat = thérapie ciblée = inhibiteur Histone DesACétylase
- Tox Dose Lim = thrombocytopénie
- Indications envisagées = lymphomes, tumeur solides
- Plusieurs schémas d'administration à tester

# Les schémas posologiques

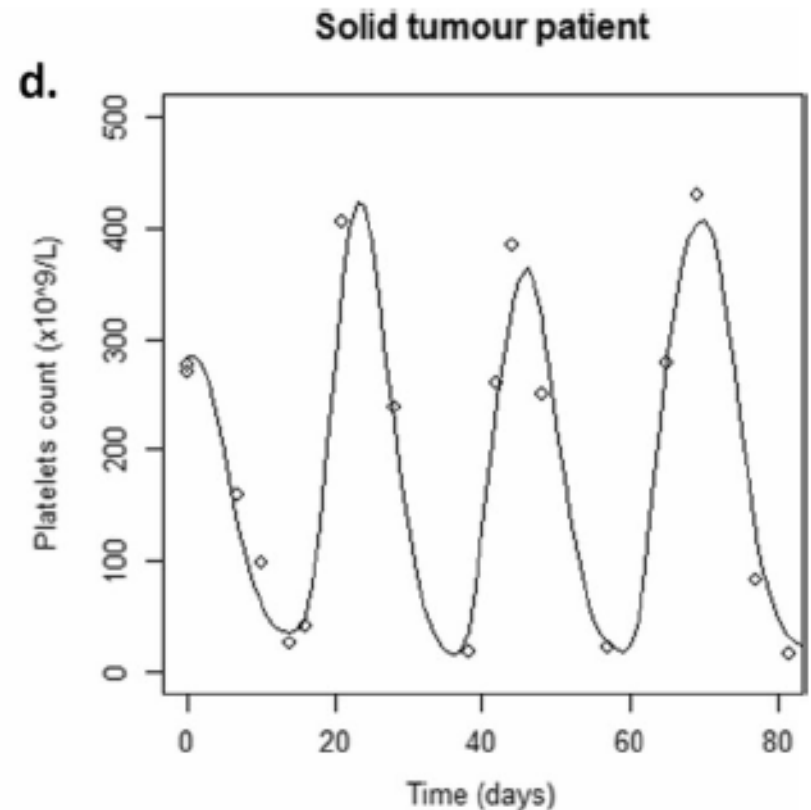
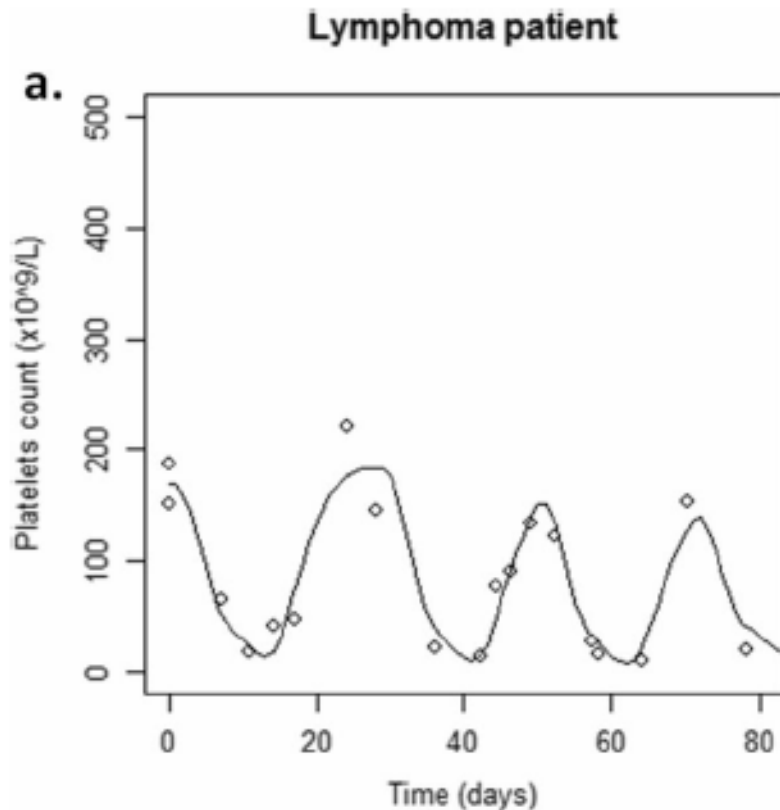
- 14ON7OFF = 14 jours ON, 7 jours OFF (cycle de 3 semaines)
- 4ON3OFF = (4 jours ON, 3 jours OFF) chaque semaine, 3 sem.
- 5ON2OFF = (5 jours ON, 2 jours OFF) chaque semaine, 2 sem. suivi de une semaine OFF.
- Schémas évalués dans 4 études de phase 1 (2 lymphomes, 2 tumeurs solides) sur 22 à 26 patients / étude.
- Les thrombocytémies sont analysées par un modèle PKPD

# Le modèle PKPD de thrombocytyémie



- *PROL* = compartiment de prolifération
- *CIRC* = compartiment circulant
- Prise en compte de la maturation et d'un rétrocontrôle
- Abexinostat inhibe la prolifération

# Profil typique des plaquettes sous traitement



- La thrombocytémie est plus forte en cas de lymphome
- Risque hémorragique élevé quand thrombopénie grade 4 ( $< 25 G/L$ )

# Model Derived Recommended Dose

- Pour 500 cohortes de 6 patients fictifs, générer le profil de thrombocytémie pour chacun des schémas posologiques, sur 3 cycles, de 20 à 500 mg/j, par paliers de 20 mg.
- La moyenne et le SD de la thrombocytémie sur 3000 valeurs sont calculés en fonction du schéma et de la dose.
- La MDRD est la dose juste en-dessous de laquelle la thrombopénie de grade 4 est observée chez 33% des patients (= 2/6).



# Model Derived Recommended Dose

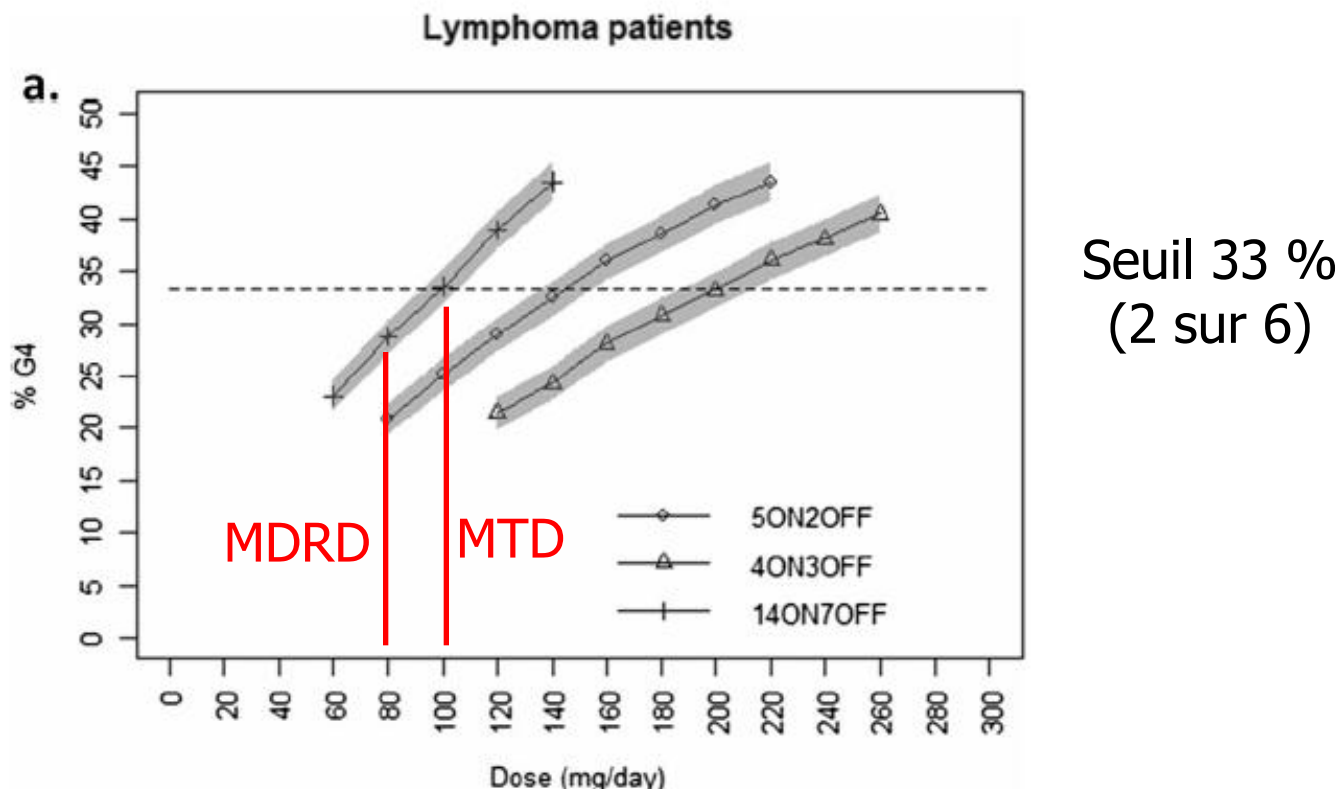
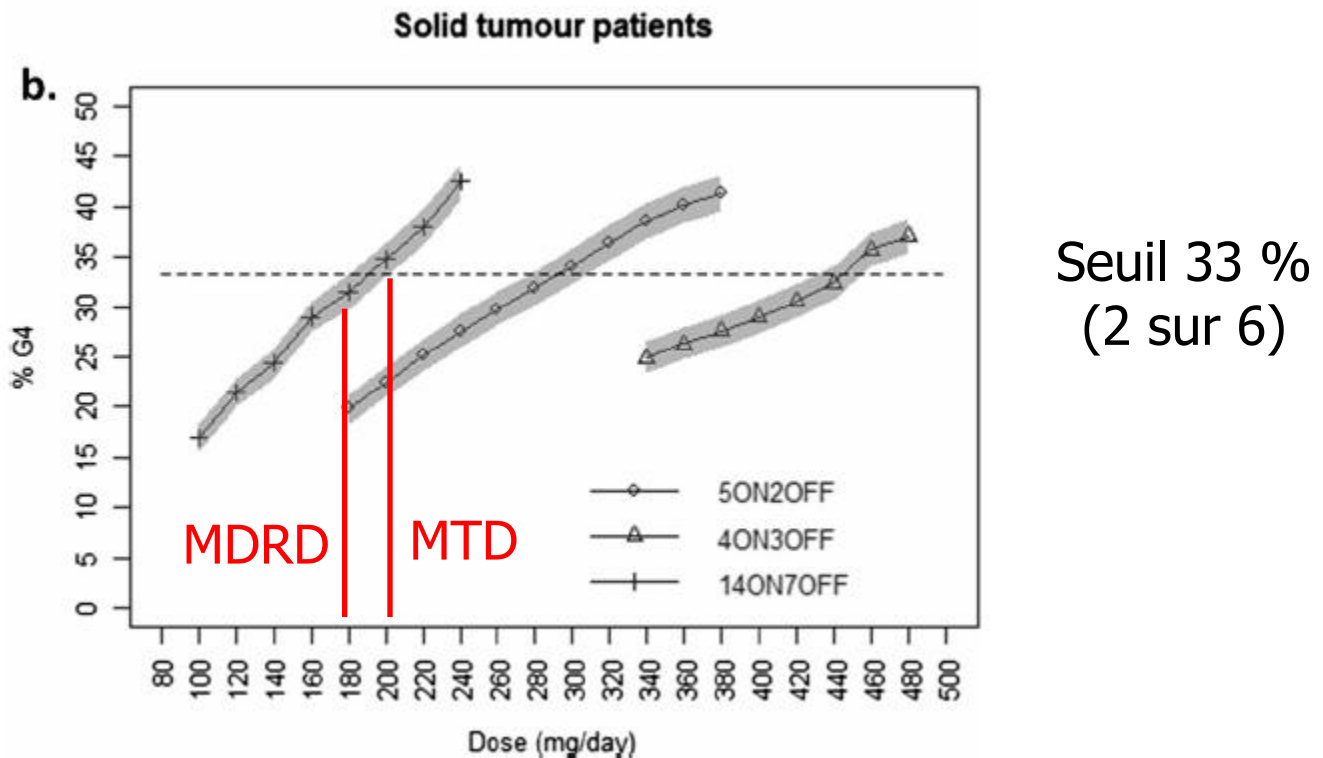


Fig. 3 Determination of the model-derived recommended doses (MRD) for both lymphoma a and solid tumour b patients. the *dashed lines* represent the threshold of 33.33 % (2/6 patients) of dose-limiting toxicity (DLT), which is a grade 4 thrombocytopenia. *open circle, triangle and dash* stand for the 5ON2OFF, 4ON3OFF and 14ON7OFF administration schedules respectively. *shaded areas* represent the 95 % prediction intervals

# Model Derived Recommended Dose



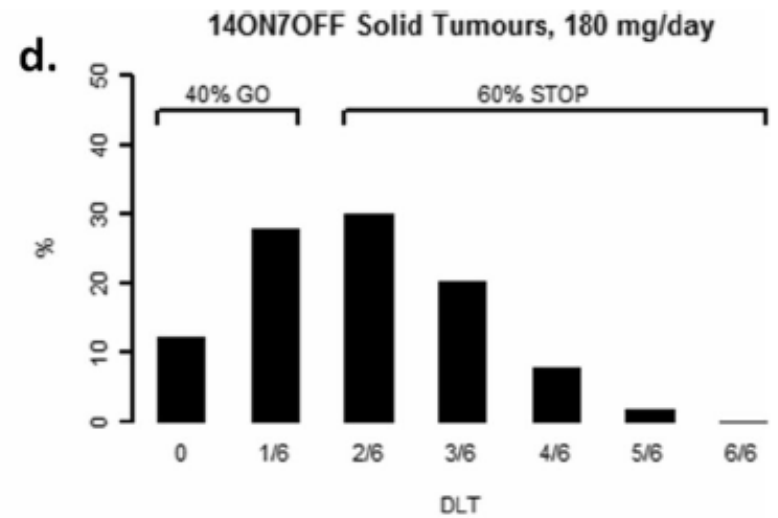
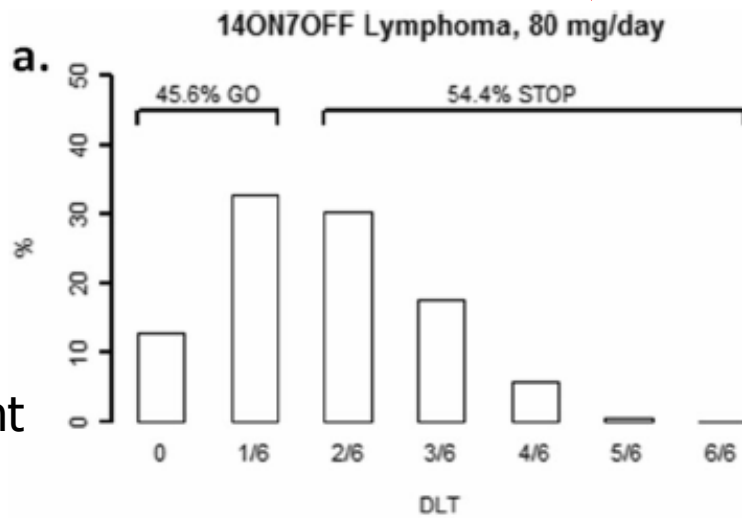
**Fig. 3** Determination of the model-derived recommended doses (MRD) for both lymphoma **a** and solid tumour **b** patients. the *dashed lines* represent the threshold of 33.33 % (2/6 patients) of dose-limiting toxicity (DLT), which is a grade 4 thrombocytopenia. *open circle, triangle and dash* stand for the 5ON2OFF, 4ON3OFF and 14ON7OFF administration schedules respectively. *shaded areas* represent the 95 % prediction intervals

# Performances de la méthode standard 3+3

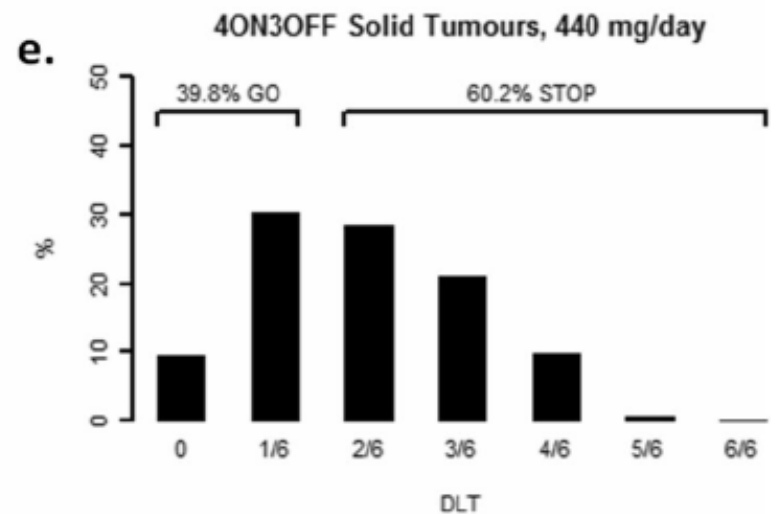
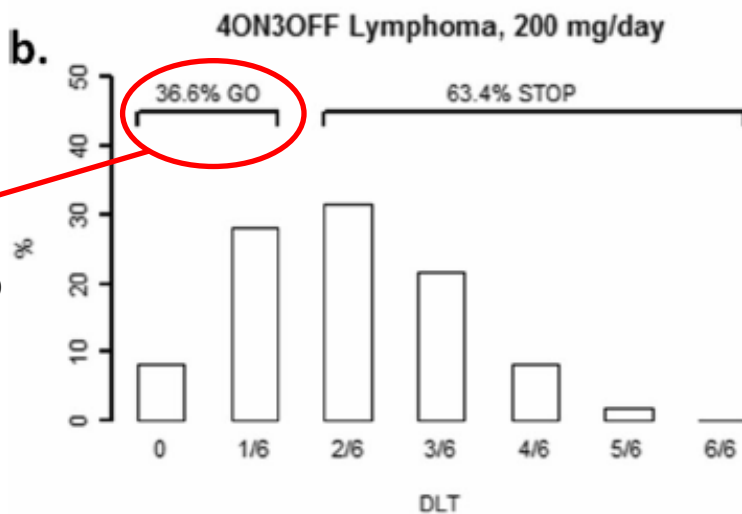
- Idéalement, à la MDRD, la méthode 3+3 devrait conduire à faire UN et UN SEUL palier de dose supplémentaire, dans 100 % des cas (= 100% de "GO").
- En raison de la variabilité PKPD, le pourcentage réel est inférieur.
- Le pourcentage de "GO" est calculé sur les 500 cohortes, simulées à la MDRD.

# Performances de la méthode standard 3+3

MDRD



Nombre de cohortes, en %, conduisant à un résultat donné 1/6, 2/6, ...



Devrait être 100 %

# Performances de la méthode standard 3+3

- La méthode standard 3+3 n'atteindrait la MDRD (supposée être la vraie valeur) que dans 40% des cas environ (car il ya 60% de STOP).
- La méthode basée sur la modélisation PKPD est potentiellement plus performante, et peut être appliquée à l'issue des essais de phase 1 pour recalculer la Model Derived Recommended Dose, qui sera testée en phase 2A.