

Essais de phase I

Introduction

Les essais de phase I correspondent généralement aux premières études réalisées sur les humains. Il s'agit habituellement d'études de pharmacologie humaine. Avant le début des essais de phase I, le médicament est rigoureusement et exhaustivement testé au cours d'études animales et de laboratoire ; aussi appelées essais non-cliniques.

Questions clés relatives aux essais de phase I

Les études de phase I visent à répondre aux questions suivantes par rapport à un nouveau médicament :

- Le médicament est-il sûr pour les humains ? À quels niveaux ? (Tolérance)
- Quelle est l'action de l'organisme sur le médicament ? (Données pharmacocinétiques (PK))
- Quelle est l'action du médicament sur l'organisme ? (Données pharmacodynamiques (PD))
- Quelles interactions existent à ce niveau ? (Interactions avec d'autres médicaments, interactions alimentaires, etc.)
- Le médicament est-il actif ?

Caractéristiques des essais de phase I

Localisation

Les essais cliniques de phase I sont souvent menés dans des

cliniques dédiées, où les participants font l'objet d'une observation par du personnel expérimenté à temps complet. Les premiers essais chez l'humain sont de préférence réalisés dans un site unique, doté de toutes les dispositions de sécurité permettant de faire face aux effets indésirables graves imprévus. Ces dispositions de sécurité incluent notamment l'accès immédiat à l'équipement et au personnel nécessaires en cas d'extrême urgence, ainsi que la présence d'une unité de soins intensifs. Ces dispositions sont stipulées dans le document « Ligne directrice sur les stratégies pour identifier et atténuer les risques pour les premiers essais cliniques chez les humains avec des médicaments expérimentaux » (Londres, 19 juillet 2007, réf. EMEA/CHMP/SWP/28367/07).

Participants

Les essais de phase I sont habituellement réalisés auprès de volontaires sains, l'objectif étant généralement non thérapeutique. Un nombre limité d'essais de phase I est mené auprès de ces patients, car certains médicaments expérimentaux (tels que les traitements anticancéreux) sont trop toxiques pour être administrés à des sujets sains.

Compensation

Les participants aux essais de phase I sont susceptibles de recevoir un dédommagement, conformément à la législation locale. La compensation financière reçue par les participants ne doit jamais être liée au risque, et le montant de la rémunération doit être validé par un comité d'éthique et figurer dans le formulaire de consentement éclairé signé par les participants avant le début de l'étude.

Risque

Malgré l'exhaustivité et la rigueur des essais non cliniques, les potentiels effets indésirables sur l'homme du médicament expérimental ne peuvent pas être totalement connus avant les premiers essais chez l'humain. Du fait de cette incertitude,

les essais de phase I peuvent présenter des risques importants. Le risque potentiel est identifié à partir des modèles animaux, de la précédente exposition des humains à des médicaments ayant des modes d'action proches, de la nature de la cible et de bien d'autres considérations.

Atténuation des risques liés aux essais de phase I

Des risques importants peuvent être associés à la participation à des essais de phase I. L'Agence européenne des médicaments a émis des directives relatives à l'identification et à l'atténuation des risques chez les participants aux premiers essais chez l'humain. (EMA/CHMP/SWP/28367/07)

Facteurs clés à prendre en compte pour atténuer les risques :

- Population de l'étude
- Sites d'essai
- Première dose
- Voie et vitesse d'administration
- Nombre de participants par dose (cohorte)
- Séquence et intervalle entre les doses des participants d'une même cohorte
- Augmentation progressive des doses
- Cohorte de transition vers la dose supérieure
- Règles d'arrêt
- Dose maximum tolérée (DMT)

Aspects qualitatifs

Tous les médicaments expérimentaux sont soumis aux mêmes exigences de caractérisation physico-chimique, d'activité biologique ainsi que de caractérisation biologique des produits biologiques. Les attributs qualitatifs ne devraient pas, en eux-mêmes, être sources de risque pour les premiers essais chez l'humain. Toutefois, ces attributs doivent être

pris en compte dans l'évaluation des risques qui précède tout premier essai chez l'humain.

Points spécifiques à prendre en considération :

- Détermination d'une dose de départ sûre (concentration et activité)
- Qualification du matériel utilisé
- Fiabilité des très faibles doses

A2-5.03.2-V1.1