Réglage de la dose sur les premiers sujets humains

Introduction

La progression d'essais non cliniques à des études cliniques humaines est une étape importante dans le développement d'un médicament. Avant de passer à cette étape, les données précédentes doivent être examinées et des décisions prudentes doivent être prises – et pas seulement pour la première dose à administrer aux patients.

Pour de nombreux médicaments innovants, une estimation d'une dose de départ sûre est suffisante. Toutefois, une telle estimation peut ne pas être suffisamment prédictive de réactions indésirables graves pour certains composés candidats. Les facteurs de risque et les mesures d'atténuation doivent être évalués et discutés avant qu'un essai clinique sur des sujets humains ne commence ; ces facteurs de risque devraient être considérés sur une base médicament par médicament.

Facteurs de risque

Facteurs de risque qui pourraient porter sur le mode d'action du médicament. Il est donc pertinent d'évaluer :

- L'exposition humaine aux substances connexes,
- la structure du médicament, **et**
- les éléments de preuve de toxicité potentielle provenant des modèles animaux.

D'autres considérations liées aux risques comprennent :

- la nature de la cible,

- l’intensité, **et**
- la relation dose-réponse.

Il existe certains facteurs de risque qui pourraient nécessiter une attention spéciale. Par exemple :

- les voies métaboliques,
- les différences génétiques dans les espèces animales concernées ainsi que sur les humains.

Considérations en établissant la première dose chez l’humain

La dose clinique de départ dépend de divers facteurs, dont la pharmacodynamique, les aspects particuliers de la substance et la conception proposée des essais cliniques. D’autres facteurs importants à considérer lorsque la première dose chez l’humain est établie comprennent :

- Toutes les données non cliniques pertinentes, dont
  - Les études dose-réponse pharmacologiques,
  - Le profil pharmacologique/toxicologique, **et**
  - Les études pharmaco-cinétiques.
- Le Niveau sans Effet Secondaire Observé (NSESO)
  - Le niveau d’exposition d’un organisme pour lequel il n’y a aucune augmentation significative de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires. C’est l’information la plus importante pour l’examen.

Approches pour le réglage des doses

Il y a deux approches classiques d’estimation de la première dose chez l’humain dans les essais cliniques de Phase I :

1. Fondée sur le NSESO (Niveau sans Effet Secondaire Observé) établie dans les études de toxicité et en

prenant en considération la croissance individuelle, la première dose humaine peut être déterminée avec l'application du facteur d'innocuité pertinent.

2. Dans le cas de nombreux médicaments dérivés de la biotechnologie, et lorsque les facteurs de risque ont été identifiés, la première dose chez l'humain est établie en utilisant la norme du Niveau d'Effet Biologique Minimal Anticipé (NEBMA) et l'application du facteur d'innocuité pertinent. Pour estimer le NEBMA, toutes les données non-cliniques disponibles sont prises en considération.

Le facteur d'innocuité est défini en tenant compte des critères de risques, tels que la nouveauté de l'ingrédient actif, sa toxicité biologique, son mode d'action, le degré de spécificité de l'espèce et la réponse-dose.

Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) a émis une directive en 2007, comprenant des stratégies pour identifier et atténuer les risques pour les premiers essais cliniques chez les humains avec des médicaments expérimentaux à haut risque.[1]

Réglage des doses dans les essais cliniques exploratoires

L'accès précoce à des données humaines peut améliorer la connaissance de la physiologie/pharmacologie humaine, les connaissances caractéristiques du composé d'un candidat et la pertinence de la cible thérapeutique pour la maladie. Le concept d' « Essais cliniques exploratoires » (Phase 0) a été élaboré pour répondre à ce besoin. Les essais exploratoires constituent des approches différentes de celles des essais cliniques traditionnels : Ces essais doivent être effectués avant ou au début de la Phase I, ils impliquent une exposition humaine limitée, ils n'ont pas de visée thérapeutique et ne

sont pas destinés à examiner la tolérance clinique.

En tant que tels, les essais cliniques exploratoires pourraient être initiés sans assistance clinique différente ; dans de tels cas, les facteurs considérés lors de l'estimation du démarrage clinique (et maximales) peuvent différer.

[glossary_exclude]Autres ressources

- Agence Européenne des Médicaments (2023). *Avis scientifiques et assistance protocole*. Extrait de, le 18 février 2024 https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-advice-and-protocol-assistance#ema-inpage-item-63019
- Conférence Internationale sur l'Harmonisation (2009). *Directives sur les études d'innocuité non cliniques pour la conduite d'essais cliniques et l'autorisation de commercialisation pour les produits pharmaceutiques. M3(R2). Étape 4* Genève : L'ICH. Extrait de, 28 juillet 2015, https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2__Guideline.pdf
- Instituts Nationaux de la Santé (2015). *Principes et lignes directrices pour les rapports de recherches pré-cliniques*. Bethesda, MD : Les NIH. Extrait de, le 28 juillet 2015 http://www.nih.gov/about/reporting-preclinical-research.htm
- Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). *EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-

first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf[/glossary_exclude]

[glossary_exclude]Références

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). *EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf[/glossary_exclude]

Pièces jointes

- Présentation : développement non clinique
  Size: 621,510 bytes, Format: .pptx
  Présentation d’aspects du développement non-clinique, dont ses objectifs, ses activités d’arrière-plan et les différents types d’études non cliniques.

A2-2.02.6-V1.2