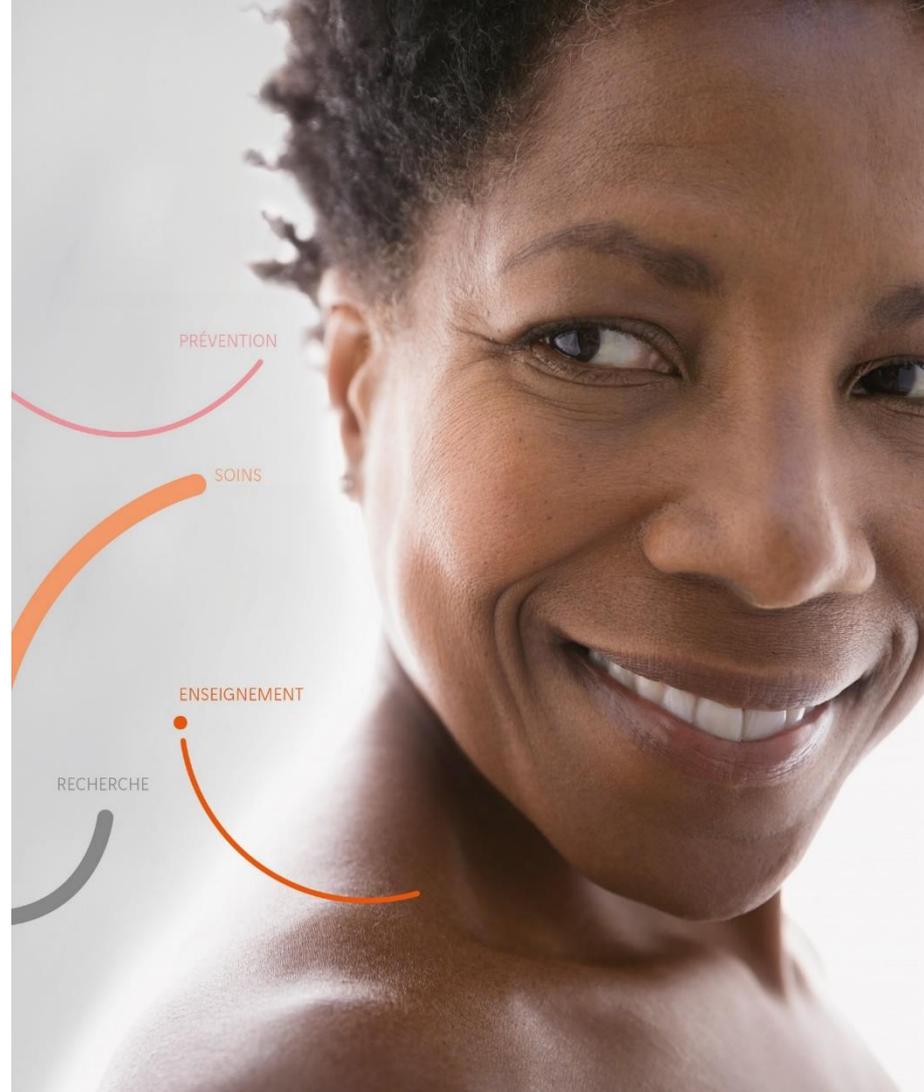
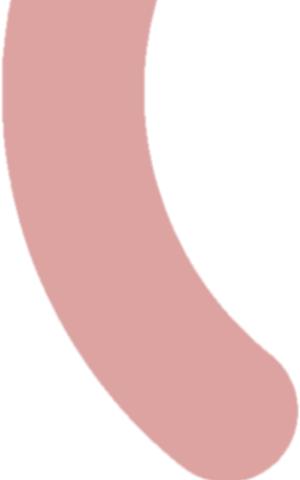


ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE: INTÉRÊTS ET CONTRAINTES

DR MARIE ROBERT

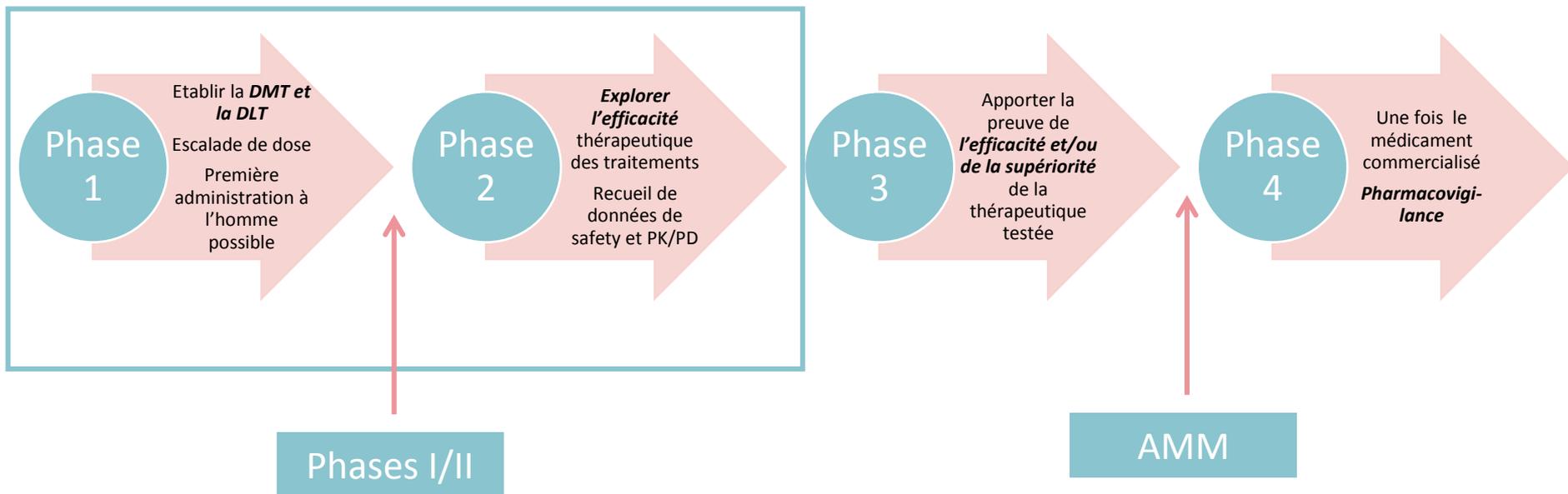




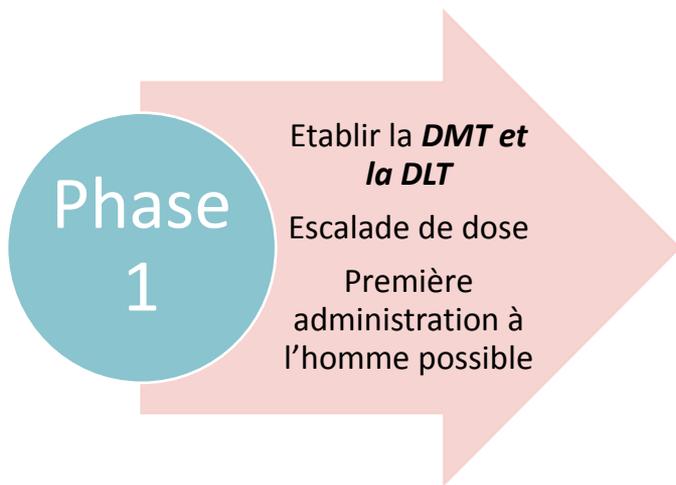
1

RAPPELS

DÉFINITIONS

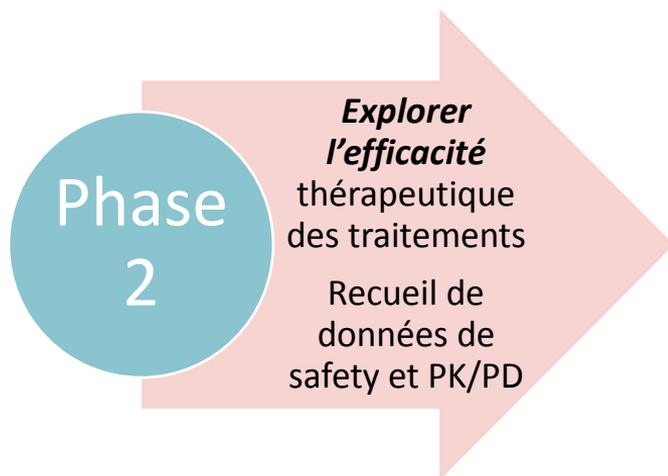


DÉFINITIONS



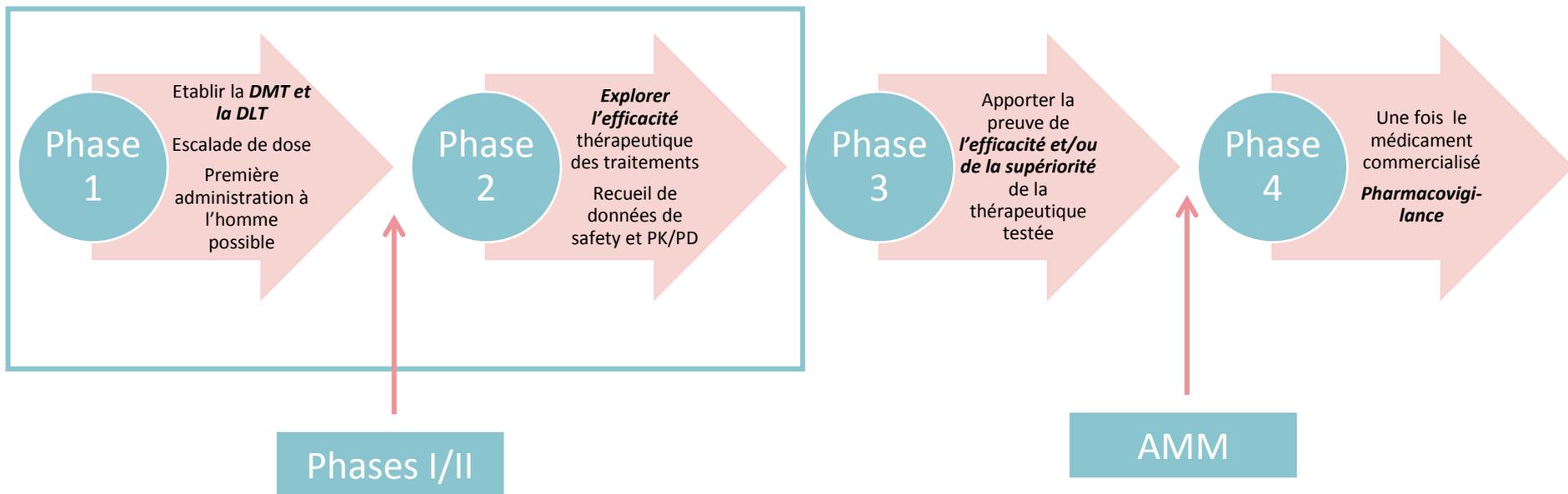
- Volontaires sains (sauf onco-hématologie,VIH...)
- Déterminer la dose recommandée pour les phases II
- Escalade de doses
- Dose limitante toxique
- Dose maximale tolérée

DÉFINITIONS



- **Go/no-go**
- **Inclusion d'un petit nombre de patients**
- **Arrêt précoce en cas d'inefficacité**
- **Critère de jugement d'efficacité évaluable à court terme**
- **Safety**

DÉFINITIONS



DÉFINITIONS

ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

Premier stade d'évaluation d'un nouveau médicament chez l'homme

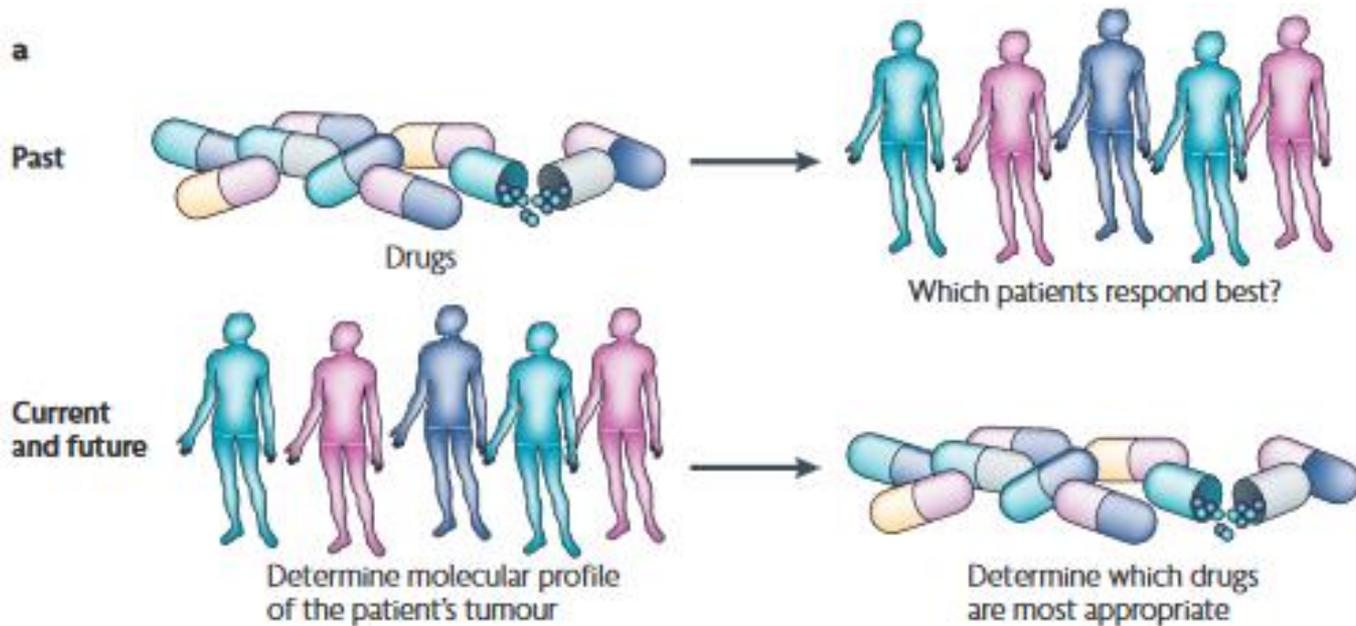
Objectifs:

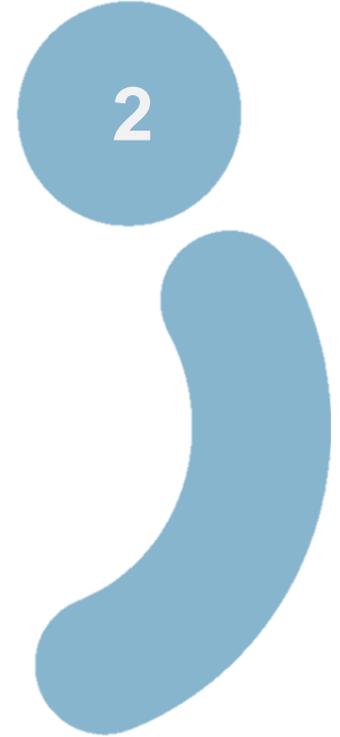
- évaluer la sécurité d'utilisation de nouvelles molécules ou modalités d'administration (ex: injections intra tumorales), ou nouvelles techniques de traitement
- étudier les effets indésirables chez l'homme et les signes d'activité clinique
- étudier le devenir dans l'organisme des molécules

En France, 72% des essais thérapeutiques de phase précoce dans le champ de l'onco-hématologie.

MÉTHODOLOGIE

ÉVOLUTION DE L'APPROCHE TRADITIONNELLE

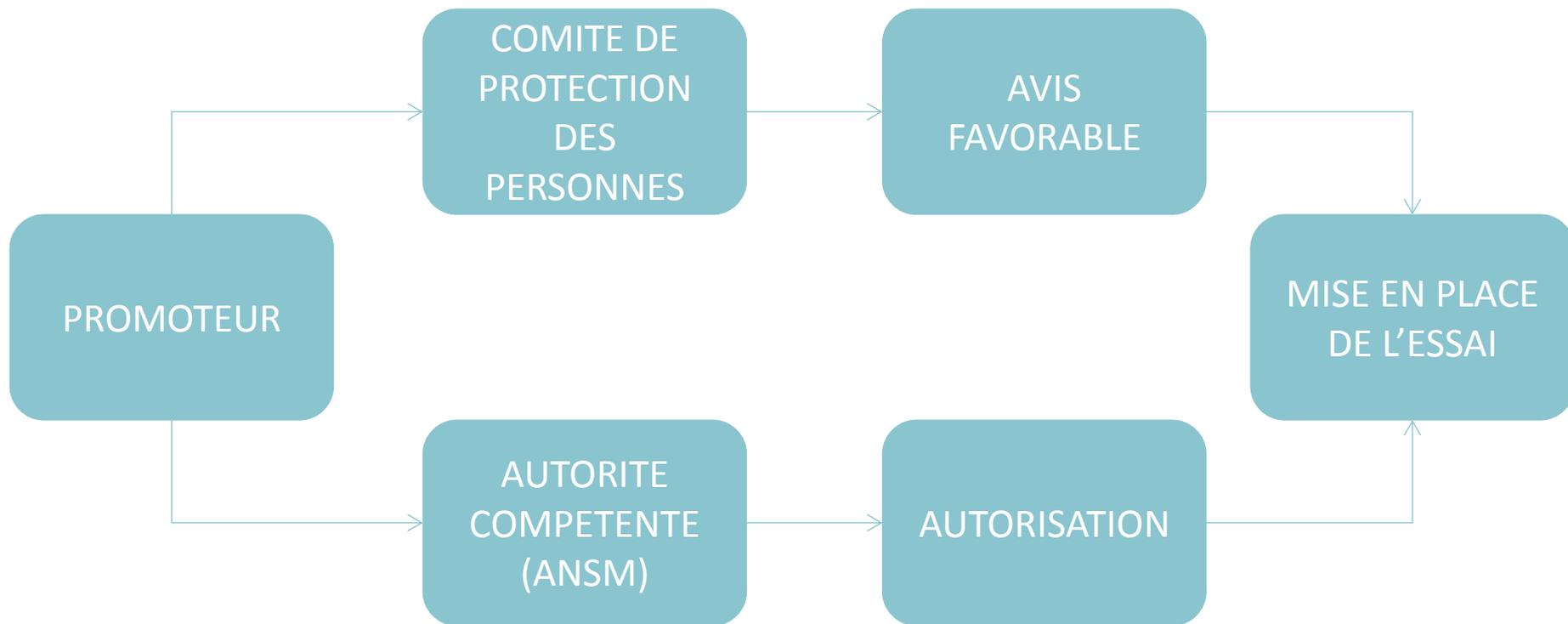




CONTRAINTES DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE

POUR LES PROMOTEURS/CENTRES

PROCÉDURE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI DE PHASE PRÉCOCE



RÈGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

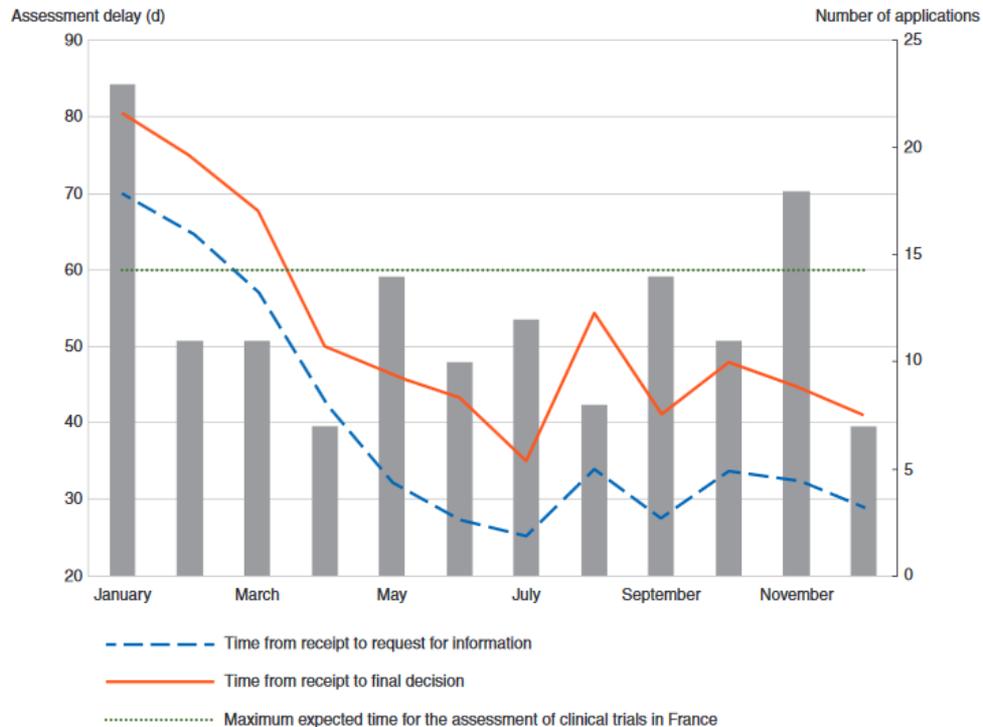
CONTEXTE

- Règlement européen du médicament n° 536/2014 => phase pilote
- Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux Recherches Impliquant la Personne Humaine => tirage au sort des CPPs
- Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la Convention Unique => mise en place
- Accident mortel lors d'un essai clinique à Rennes en 2016 => nouvelle organisation en place depuis 2017 (nouvelles recommandations de l'EMA pour les essais de première administration à l'homme)

Augmentation des délais dans l'obtention des autorisations réglementaires

PROCÉDURE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI DE PHASE PRÉCOCE

DÉLAIS DE MISE EN PLACE EN FRANCE EN 2018



PROCÉDURE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI DE PHASE PRÉCOCE

DÉLAIS DE MISE EN PLACE EN FRANCE



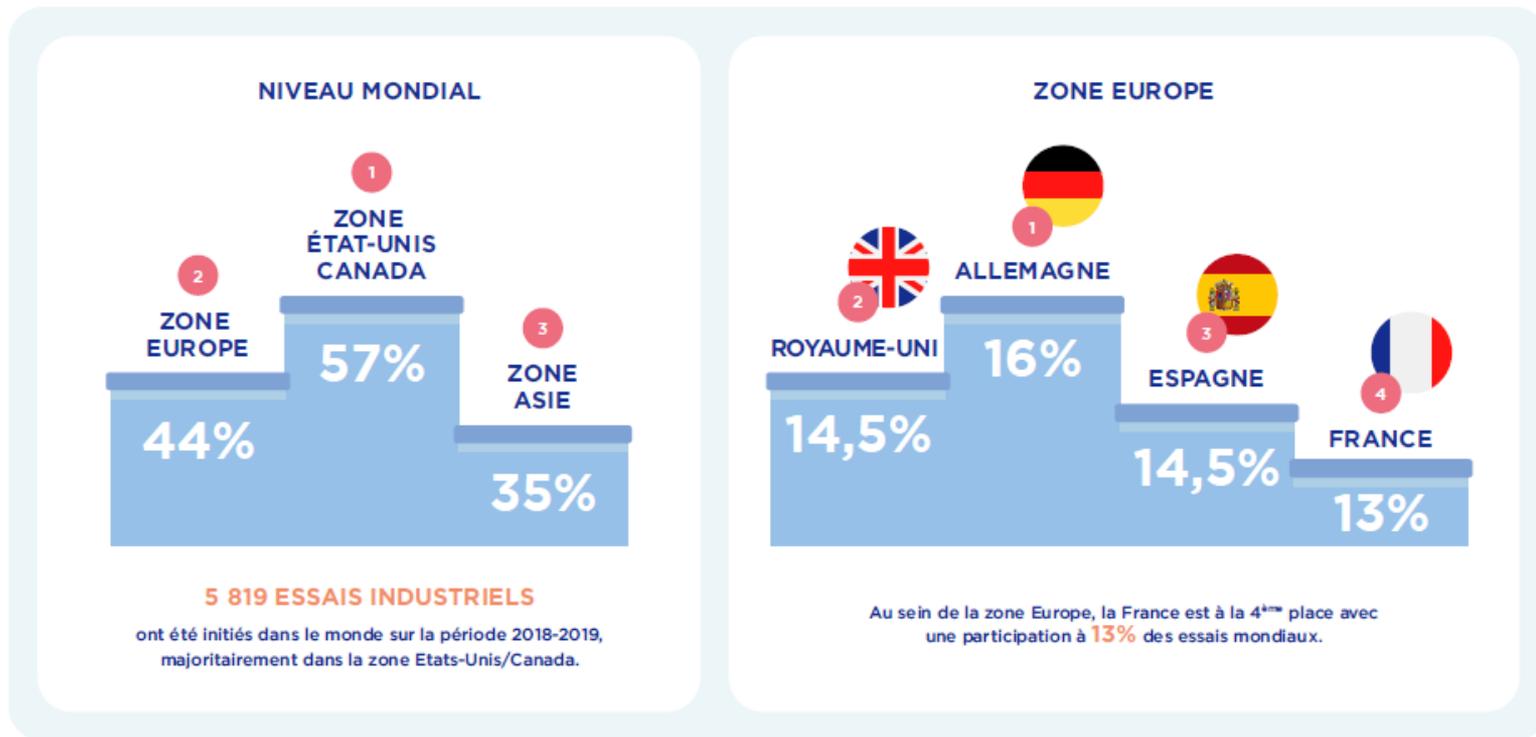
Mais 21 jours seulement pour un essai Covid (en 2020)



Espagne: 189 jours
Europe: 139 jours

ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

POSITION DE LA FRANCE DANS LE CONTEXTE INTERNATIONAL



ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

POSITION DE LA FRANCE DANS LE CONTEXTE INTERNATIONAL

N=5 784 (100%)	1 ^{er}	2 ^{ème}	3 ^{ème}	4 ^{ème}	5 ^{ème}
Phases 1 et phases 1/2 N=2 569 (44 %)	Royaume-Uni (10 %)	Allemand (8 %)	Belgique (6 %)	Espagne (6 %)	France (5 %)
Phases 2 et phases 2/3 N=1 517 (26 %)	Espagne (19 %)	Allemagne (17 %)	Royaume-Uni (17 %)	France (15 %)	Italie (13 %)
Phase 3 N=1 427 (25 %)	Espagne (27 %)	Allemagne (26 %)	Royaume-Uni (25 %)	France (24 %)	Italie (24 %)
Phase 4 N=271 (5 %)	Espagne (10 %)	Allemagne (9 %)	Royaume-Uni (9 %)	France (8 %)	Italie (8 %)

5^{ème} rang européen pour les essais de phases précoces

2^{ème} rang européen en onco-hématologie

	1 ^{er}	2 ^{ème}	3 ^{ème}	4 ^{ème}	5 ^{ème}
Cancers (solides et liquides) N=1 554	Espagne (22 %)	France (19 %)	Italie (15 %)	Royaume-Uni (15 %)	Allemagne (13 %)
Maladies de la peau et du tissu conjonctif N=398	Allemagne (30 %)	Pologne (19 %)	Espagne (15 %)	Royaume-Uni (14 %)	France (14 %)
Maladies métaboliques et nutritionnelles N=386	Allemagne (18 %)	Royaume-Uni (14 %)	Espagne (11 %)	France (9 %)	Italie (9 %)
Maladies du système nerveux N=259	Espagne (18 %)	Allemagne (16 %)	Royaume-Uni (15 %)	Italie (15 %)	France (14 %)
Maladies cardiaques et cardiovasculaires N=229	Royaume-Uni (18 %)	Allemagne (14 %)	France (12 %)	Espagne (11 %)	Italie (11 %)
Maladies du système digestif N=209	Allemagne (20 %)	Royaume-Uni (18 %)	Espagne (16 %)	Pologne (15 %)	France (14 %)
Maladies respiratoires N=176	Royaume-Uni (29 %)	Allemagne (24 %)	Espagne (14 %)	France (14 %)	Pologne (11 %)
Urinary Tract, Sexual Organs, and Pregnancy Conditions N=176	Allemagne (18 %)	Royaume-Uni (17 %)	France (13 %)	Espagne (12 %)	Italie (11 %)
Maladies de l'appareil urogénital N=173	Pologne (21 %)	Royaume-Uni (19 %)	Espagne (18 %)	Allemagne (15 %)	Russie (15 %)

RÈGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

- **Obligations:**

- Soumission préalable du protocole à un comité de protection des personnes
- Soumission préalable du protocole à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé
- Déclaration auprès de la CNIL de la constitution d'un fichier de collecte des données
- Enregistrement de l'essai sur clinicaltrials.gov recommandé
- Enregistrement de l'essai auprès de l'EudraCT (numéro d'enregistrement nécessaire au dépôt d'AMM)
- Souscription par le promoteur d'une assurance
- Fourniture gratuite par le promoteur de tous les médicaments
- Prise en charge financière des fournitures et des examens demandés pour le protocole

- Délivrance d'une information claire et complète -> **consentement écrit libre et éclairé**

UNITÉS DÉDIÉES AUX ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

Autorisation de lieu nécessaire; en cancérologie, labellisation des centres d'essais cliniques de phase précoce = unités CLIP2

A proximité d'une unité de soins intensifs

Equipe formée et entraînée (médicale et paramédicale):

- Aux essais de phase 1
- A l'évaluation de la toxicité du traitement
- Aux essais demandant une surveillance particulière
- Aux essais impliquant la réalisation de plusieurs points de pharmacocinétique par tranche de 24 heures

UNITÉS DÉDIÉES AUX ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

Matériel nécessaire au sein de la structure:

Centrifugeuses

Congélateurs -20°C et -80°C

Salle de monitoring

...

Complexité croissante des essais thérapeutiques précoces: temps ARC et IRC nécessaire supérieur à un essai de phase 3

UNITÉS DÉDIÉES AUX ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE: EXEMPLE DE L'ICO



Unité de jour : 8 lits pour traitements en IV

Ambulatoire : capacité de 15 patients/jour



Equipe soignante : 5 oncologues médicaux & 6 infirmiers de recherche

Support : 1 chef de projet et 4 ARC dédiés

1 Unité de Soins Intensifs sur site



Centre de ressources Biologiques : 1 responsable & 5 techniciens de laboratoires dédiés à la RC

Pharmacie : 2 pharmaciens dédiés EC, 2 assistants et 1 interne formé à la RC



UNITÉS DÉDIÉES AUX ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

EXEMPLE DE « FEUILLE DE ROUTE D'UNE IDE »

ETIQUETTE PATIENT

N° Thésaurus : XXXXX	ARC : Tel :
CYCLE : C1 J2	DATE :

Modalités de TTT :

- C1 J1 : Carboplatine seul
- C1 J2 : X+Y
- De C2 J1 à C6 J1 : Carboplatine + X+Y



TEMPS	CONSTANTES TA-TT-T ² -FR	PK	HEURE PREVUE	HEURE REELLE
Pré-dose X	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... %	x (Pk pré dose Y à faire en même temps)	... H H ...
Début de X sur 1h			... H H ...
15' après début perf	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
30' après début perf	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
45' après début perf	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
EOI X	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... % Attendre 1H après début Y		... H H ...
+15' post X		x	... H H ...
+30' post X	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+1h post X + Pré dose Y	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
Début de Y sur 1h30			... H H ...
15' après début perf	TA : ... / ... TT : ... T ² : ... C ² : ... FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...

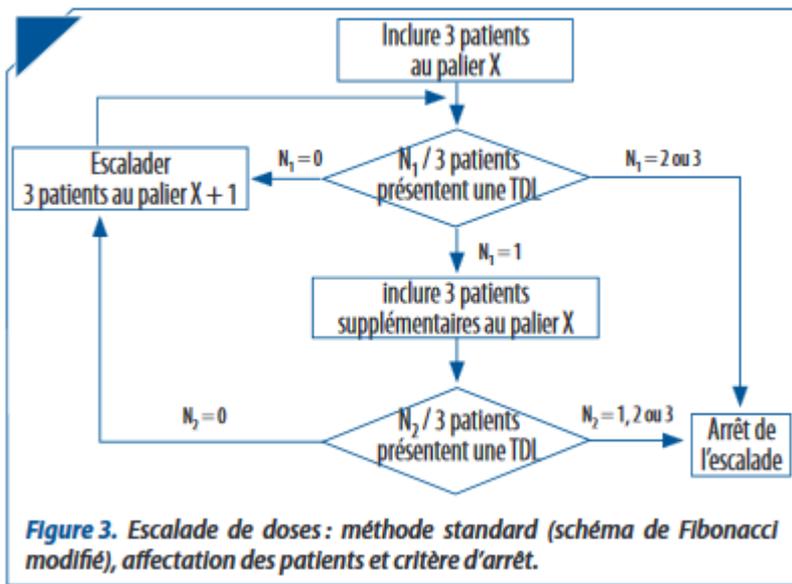
UNITÉS DÉDIÉES AUX ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

EXEMPLE DE « FEUILLE DE ROUTE D'UNE IDE »

TEMPS	CONSTANTES TA-TT-T [°] -FR	PK	HEURE PREVUE	HEURE REELLE
30' après début perf	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
45' après début perf	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+2h (+/-15') post X		x	... H H ...
1h après début perf	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
1h15 après début perf	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
EOI Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+15' post Y		x	... H H ...
+30' post Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+1h post Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+4h (+/-30') post X		x	... H H ...
+1h30 post Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+2h post Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %	x	... H H ...
+2h30 post Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+3h post Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...
+3h30 post Y	TA : ... / ... TT ₀₀₀ T [°] : ... C [°] FR : ... SaO2 : ... %		... H H ...

PHASE 1

SÉLECTION DE LA DOSE



Les agences réglementaires pointent du doigt un rationnel insuffisant dans la sélection de la dose

Limites de la DMT:

- probablement inadaptée aux agents non cytotoxiques en onco-hématologie
- DLT peut apparaître après les premiers cycles
- DMT surestimée dans de nombreux essais de phase 1 testant des thérapies ciblées; meilleur exemple: anticorps monoclonaux

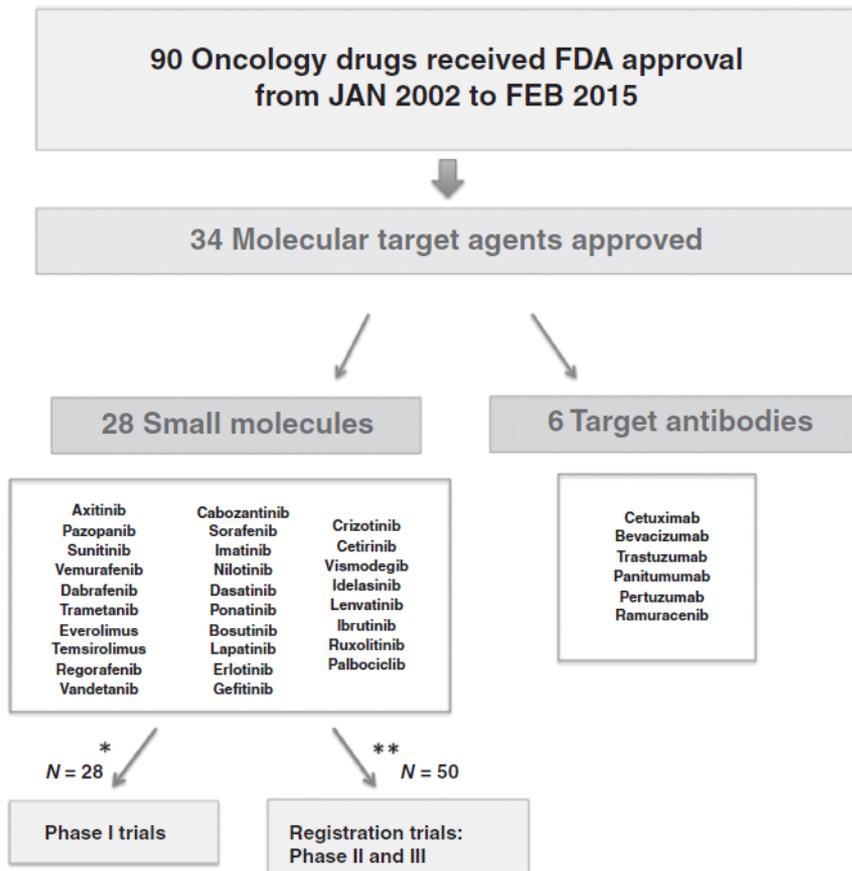
Une mauvaise sélection de la dose = échec d'environ 15% des essais de phase 3

PHASE 1

SÉLECTION DE LA DOSE

- Dans les essais de phase 3: augmentation signification des EI de grade 3-4 avec les inhibiteurs de tyrosine kinase versus les anticorps monoclonaux [40% versus 27%; $p=0.038$]

- Taux d'arrêt des traitements: 9%



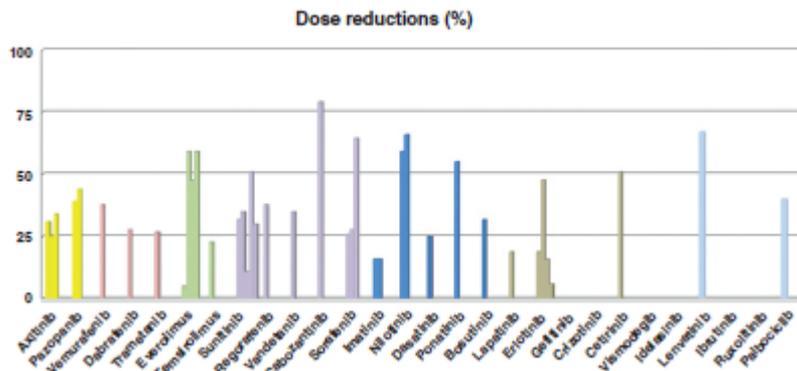
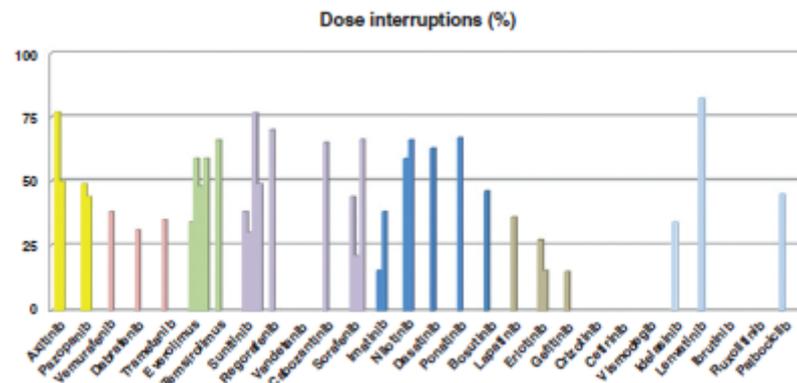
PHASE 1

SÉLECTION DE LA DOSE

45% des patients traités dans des essais de phase III par inhibiteurs de tyrosine kinase ont eu besoin d'une modification de dose pour toxicité

Incidence d'EI de grade 3-4 plus élevée dans les essais de phase III de combinaisons versus monothérapie (64% versus 37%; $p=0,001$)

Important car inhibiteurs de tyrosine kinase souvent utilisés en combinaison pour majorer l'efficacité



PHASE 1

SÉLECTION DE LA DOSE: COMMENT DÉCIDER

4 points à prendre en compte

1- Pharmacocinétique

Relation entre l'exposition au traitement et pharmacocinétique

2- Pharmacodynamie

Corrélation entre l'exposition au traitement et activité biologique

3- Sécurité du patient

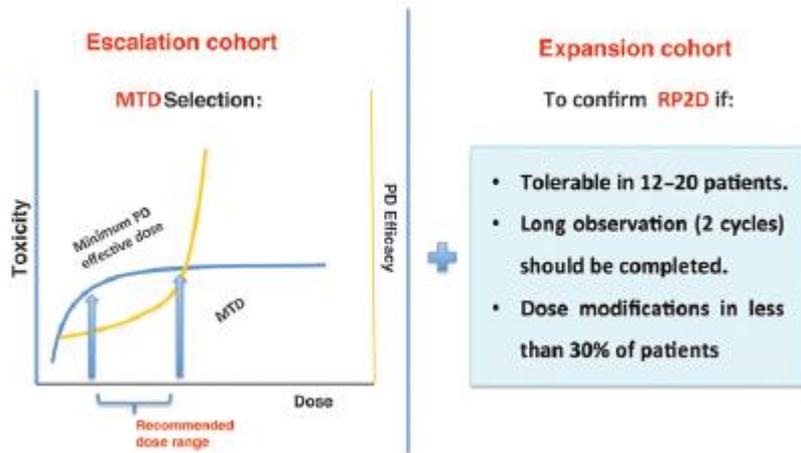
Relation entre l'exposition au traitement et toxicité

4- Efficacité

Relation entre l'exposition au traitement et l'activité clinique

PHASE 1

SÉLECTION DE LA DOSE: COMMENT DÉCIDER



Si >30% des patients de la cohorte d'expansion ont nécessité des modifications de dose pour toxicité
-> dose considérée comme non tolérée

PHASE 1

SÉLECTION DE LA DOSE: COMMENT DÉCIDER

Evaluer la dose-effet pour chaque étape

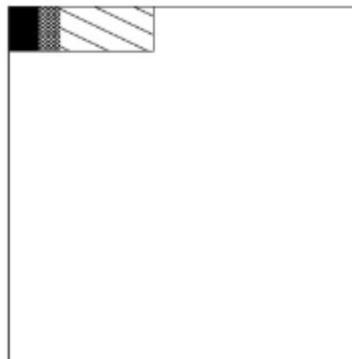
Tenir compte des toxicités de grade équivalent à une DLT qui surviennent au-delà du cycle 1

Si aucune MTD n'est identifiée ou si phénomène de saturation observé au dessus d'une certaine dose en pharmacodynamie et pharmacocinétique, dose recommandée à définir de préférence grâce aux études de PK/PD; +/- dose fixe

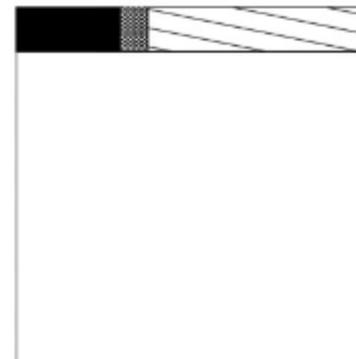
PROPORTION DE TRAITEMENTS APPROUVÉS APRÈS UNE ÉTUDE DE PHASE 1

Trial characteristics	No. (%)
Median trial size, No. of patients	26
Trial start year	
2005	116 (11.6)
2006	151 (15.1)
2007	150 (15.0)
2008	148 (14.8)
2009	182 (18.2)
2010	253 (25.3)
Sponsorship	
Nonindustry	479 (47.9)
Industry	521 (52.1)
Type of therapy	
Monotherapy: 1 drug	489 (48.9)
Combination: ≥ 2 drugs	511 (51.1)
Approval status	
Previously approved	557 (55.7)
Novel treatment	443 (44.3)
Biomarker enrichment	
Yes	90 (9.0)
No	910 (91.0)
Cancer indication	
Hematological	187 (18.7)
Solid tumor	78.6 (78.6)
Both	27 (2.7)
Drug class	
Cytotoxic	173 (17.3)
Targeted	637 (63.7)
Immunotherapy	131 (13.1)
Other	59 (5.9)
Drug characteristics	
No. of unique drugs or drug combinations	922
Type of therapy	
Monotherapy (1 drug)	403 (43.7)
Combination (≥ 2 drugs)	519 (56.3)
Approval status	
Previously approved	526 (57.0)
Novel treatment	396 (43.0)
Drug class	
Cytotoxic	158 (17.1)
Targeted	576 (62.5)
Immunotherapy	129 (14.0)
Other	59 (6.4)
No. of indications tested	
Mixed	448 (44.8)
Single	552 (55.2)

FDA Approval



NCCN Guidelines



 = 500 patients (this box is equal to 1/64 the size of the figure)

 dose-matched, indication-matched, ultimately approved

 indication-matched, ultimately approved (not dose-matched)

 ultimately approved (not dose-matched, not indication-matched)

PROPORTION DE MOLÉCULES OBTENANT UNE AMM

Nombre croissant de molécules en développement

Mais nombre moyen de molécules obtenant une autorisation de mise sur le marché en déclin

Environ 1 molécule sur 10 obtient l'autorisation de mise sur le marché

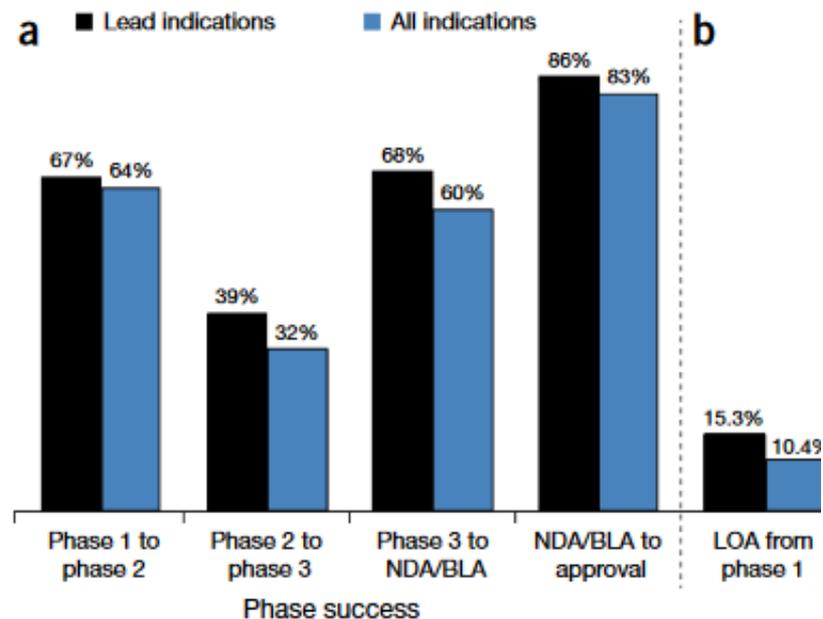


Figure 1 Phase success and LOA rates. (a) Phase success rates for lead and all indications. The rates represent the probability that a drug will successfully advance to the next phase. (b) LOA from phase 1 for lead and all indications. Rates denote the probability of FDA approval for drugs in phase 1 development.

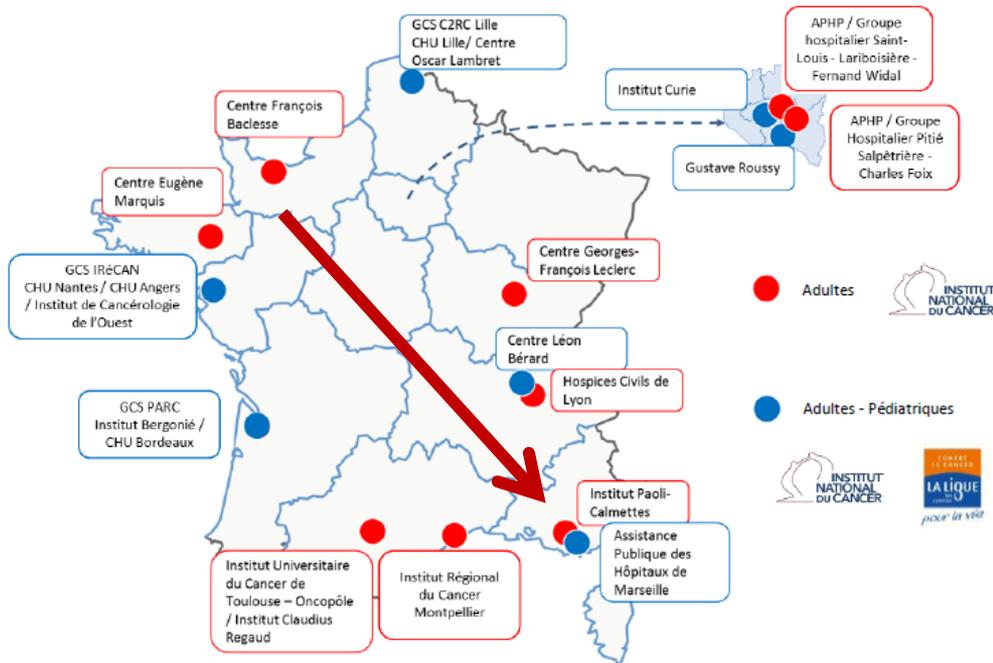
POUR LES PATIENTS

DISPARITÉS D'ACCÈS AUX ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

EXEMPLE DE L'ONCOLOGIE: RÉPARTITION DES CLIP2 SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS

Objectifs des CLIP2:

- Faciliter la **mise à disposition des nouveaux médicaments** pour les patients, en s'appuyant sur un réseau organisé capable de proposer à l'ensemble des patients en France l'accès à des essais cliniques de phase précoce
- Renforcer la **visibilité et l'attractivité de la recherche clinique** française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger
- Améliorer la **qualité des essais cliniques de phase précoce** adulte et pédiatrique en France et en **augmenter le nombre**
- **Valoriser la recherche clinique académique** en évaluant les molécules dans des indications non couvertes par les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques
- Proposer des **essais cliniques de phase précoce aux patients identifiés dans les programmes de criblage moléculaire.**



DISPARITÉS D'ACCÈS AUX ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

EXEMPLE DE L'ONCOLOGIE: RÉPARTITION DES ESSAIS AU SEIN DES CLIP2 SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS

Figure 6 : Évolution du nombre de nouveaux essais par type de phase - 2010-2012

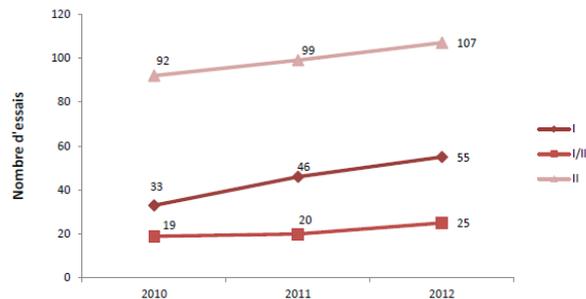
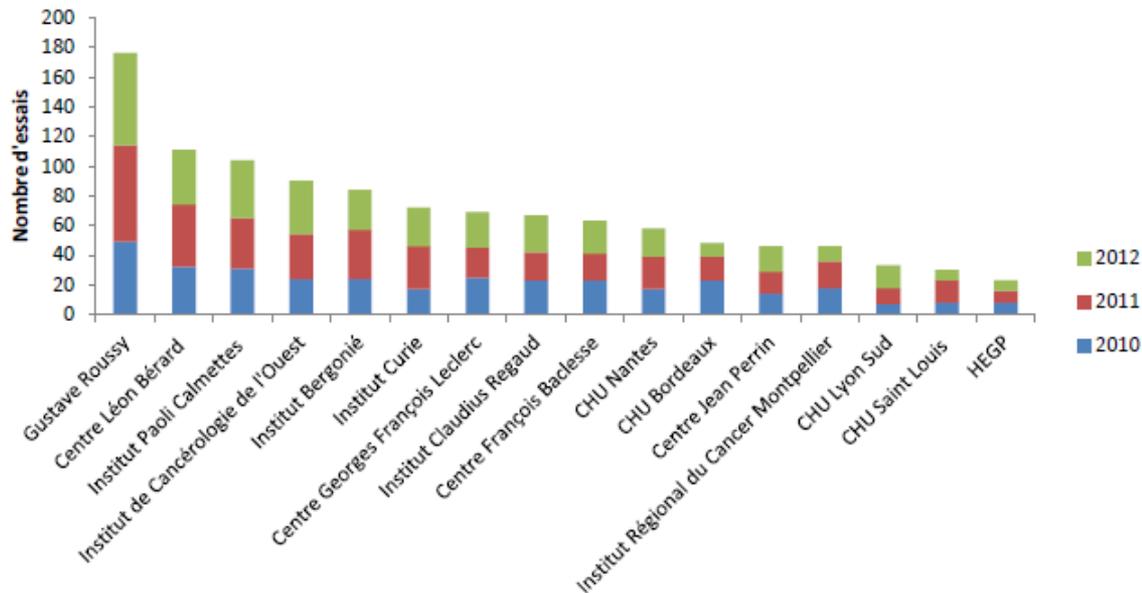
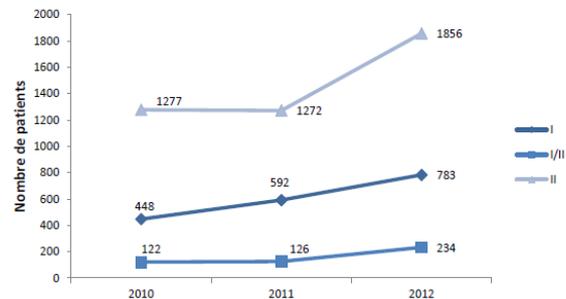


Figure 7 : Évolution du nombre d'inclusions par type de phase - 2010-2012



ETUDES DE PHASE I

QU'EST CE QUE CELA VEUT DIRE POUR NOS PATIENTS?

Ce que l'on veut:

Détermination de la dose/toxicité

Analyse de PK

Analyse de PD

Ce que l'on obtient:

Données sur la molécule, sa toxicité

Ce que l'on demande à nos patients:

Exposition à un risque de toxicité

Du temps au sein de l'hôpital pour des bilans biologiques itératifs

Subir des examens non utiles pour son diagnostic ou son traitement

Ce que le patient obtient:



QUEL RISQUE POUR NOS PATIENTS?

0,67%
chimiothérapies
0,07%
immunothérapies

0,49%

Table 1. Rates of Response to Treatment in Phase 1 Oncology Trials.

Trial	No. of Trials	No. of Patients Assessed for Response	Rate of Response			
			Overall Response (Complete and Partial)	Complete Response	Partial Response	Stable Disease and Less-Than-Partial Response
Total	460	10,402	10.6	3.1	7.5	34.1*
Cytotoxic chemotherapy						
One investigational agent	92	2,341	4.4	1.5	2.9	40.8
Multiple investigational agents	12	273	11.7	1.5	10.3	27.5
Combination of investigational and FDA-approved agents	88	2,251	16.4	5.6	10.8	31.3†
FDA-approved agents only	29	792	27.4	8.0	19.4	27.2‡
Immunomodulator						
One investigational agent	13	203	11.3	3.0	8.4	35.5
Multiple investigational agents	28	651	6.9	2.2	4.8	22.3†
Combination of investigational and FDA-approved agents	19	392	26.0	5.6	20.4	26.7‡
Receptor or signal transduction						
One investigational agent	51	1,347	3.2	0.7	2.5	39.3
Multiple investigational agents	7	81	7.4	1.2	6.2	27.2
Combination of investigational and FDA-approved agents	61	935	11.7	2.1	9.5	37.4
Antiangiogenesis						
One investigational agent	15	335	3.9	0.6	3.3	31.0
Combination of investigational and FDA-approved agents	9	135	14.8	5.2	9.6	37.0
Gene transfer						
One investigational agent	7	89	3.4	0	3.4	30.3
Combination of investigational and FDA-approved agents	1	3	0	0	0	0
Vaccine						
One investigational agent	15	265	3.4	3.0	0.4	24.9
Multiple investigational agents	7	198	1.0	1.0	0	35.4
Combination of investigational and FDA-approved agents	6	111	5.4	2.7	2.7	19.8

Table 2. Deaths from Toxic Events in Phase 1 Oncology Trials.

Trial	No. of Trials	No. of Patients Assessed for Toxic Events	Deaths from Toxic Events [‡]
			no. (%)
Total	460	11,935	58 (0.49)
Cytotoxic chemotherapy			
One investigational agent	92	2,621	15 (0.57)
Multiple investigational agents	12	305	2 (0.66)
Combination of investigational and FDA-approved agents	88	2,594	20 (0.77)
FDA-approved agents only	29	925	6 (0.65)
Immunomodulator			
One investigational agent	13	235	0
Multiple investigational agents	28	730	1 (0.14)
Combination of investigational and FDA-approved agents	19	443	0
Receptor or signal transduction			
One investigational agent	51	1,565	3 (0.19)
Multiple investigational agents	7	99	2 (2.02)
Combination of investigational and FDA-approved agents	61	1,081	8 (0.74)
Antiangiogenesis			
One investigational agent	15	402	0
Combination of investigational and FDA-approved agents	9	171	1 (0.58)
Gene transfer			
One investigational agent	7	107	0
Combination of investigational and FDA-approved agents	1	5	0
Vaccine			
One investigational agent	15	297	0
Multiple investigational agents	7	218	0
Combination of investigational and FDA-approved agents	6	137	0

QUEL RISQUE POUR NOS PATIENTS?

14,3%

Table 3. Grade 4 Toxic Events in Phase 1 Oncology Trials.

Trial	No. of Trials	No. of Patients Assessed for Toxic Events	Patients with a Grade 4 Toxic Event %	Average No. of Grade 4 Toxic Events per Patient
Total	168	3465	14.3	1.9
Cytotoxic chemotherapy				
One investigational agent	20	408	15.0	1.6
Multiple investigational agents	3	23	4.3	2.0
Combination of investigational and FDA-approved agents	17	475	14.5	1.8
FDA-approved agents only	3	159	34.0	2.4
Immunomodulator				
One investigational agent	2	43	2.3	1.0
Multiple investigational agents	10	207	9.7	2.2
Combination of investigational and FDA-approved agents	5	101	4.0	1.8
Receptor or signal transduction				
One investigational agent	29	839	13.0	1.7
Multiple investigational agents	6	67	19.4	2.0
Combination of investigational and FDA-approved agents	51	752	18.1	2.0
Antiangiogenesis				
One investigational agent	9	143	5.6	1.6
Combination of investigational and FDA-approved agents	6	101	17.8	1.8
Gene transfer				
One investigational agent	1	26	11.5	1.7
Combination of investigational and FDA-approved agents	1	5	0	0
Vaccine				
One investigational agent	3	20	0	0
Multiple investigational agents	2	96	0	0

QUEL RISQUE POUR NOS PATIENTS?

QUID DES ESSAIS DE PREMIÈRE ADMINISTRATION À L'HOMME

Table 4. Response Rates and Deaths from Toxic Events in Phase 1 Oncology Trials Involving the First Use of an Agent in Humans.

Trial	No. of Trials	No. of Patients Assessed for Response	Overall Response Rate* %	No. of Patients Assessed for Toxic Events	Deaths from Toxic Events† no. (%)
Total					
First use of an agent in humans	117	3164	4.8	3498	9 (0.26)
All other trials	343	7238	13.1	8437	49 (0.58)
Cytotoxic chemotherapy					
First use of an agent in humans	43	1298	5.0	1422	7 (0.49)
All other trials	178	4359	15.0	5023	36 (0.72)
Immunomodulator					
First use of an agent in humans	16	404	7.4	431	1 (0.23)
All other trials	44	842	16.6	977	0
Receptor or signal transduction					
First use of an agent in humans	27	742	3.8	853	1 (0.12)
All other trials	92	1621	8.0	1892	12 (0.63)
Antiangiogenesis					
First use of an agent in humans	8	200	7.0	228	0
All other trials	16	270	7.0	345	1 (0.29)
Gene transfer					
First use of an agent in humans	0	0	0	0	0
All other trials	8	92	3.3	112	0
Vaccine					
First use of an agent in humans	23	520	3.1	564	0
All other trials	5	54	1.9	88	0

QUEL BÉNÉFICE CLINIQUE ATTENDU POUR LES PATIENTS?

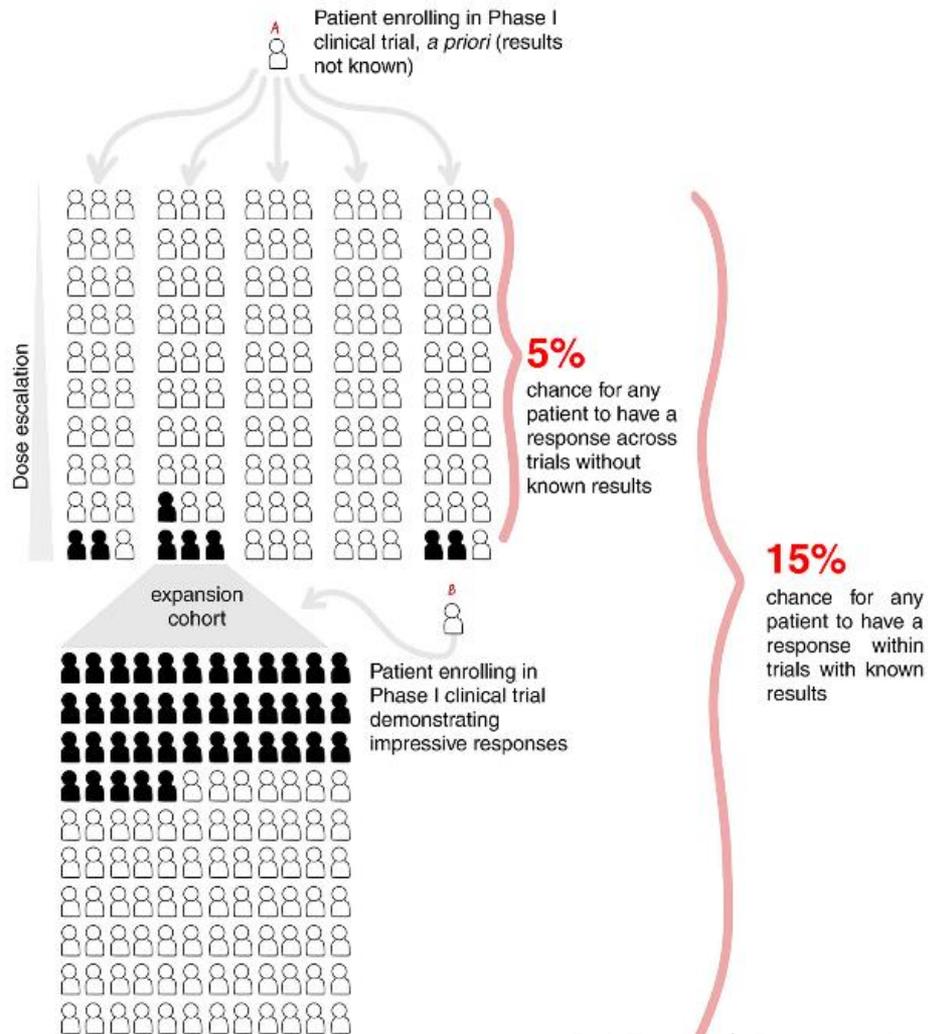
Phase I trials and therapeutic intent in the age of precision oncology: What is a patient's chance of response?

Derrick L. Tao ^a, Thomas Kartika ^a, Audrey Tran ^b, Vinay Prasad ^{c,*}

Méta analyse d'essais de phase 1 d'escalade de dose +/- avec cohorte d'expansion

Taux de réponse globale entre 2% et 19%

Taux de réponse médian 4,1%



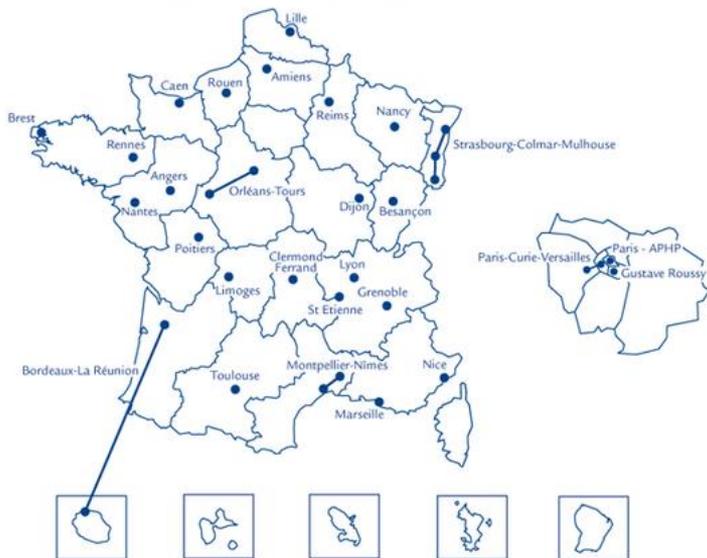
INTÉRÊTS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE

4

ACCÈS À L'INNOVATION

EXEMPLE DU PROGRAMME ACSÉ: PHASE 2

Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers



**Altérations ALK,
MET, RON et ROS 1**

**Mutation BRAF
V600E.**

**Screening
moléculaire et
immunologique**

AcSé crizotinib

246 patients inclus

AcSé vemurafenib

204 patients inclus

AcSé eSMART

110 enfants inclus

AcSé nivolumab

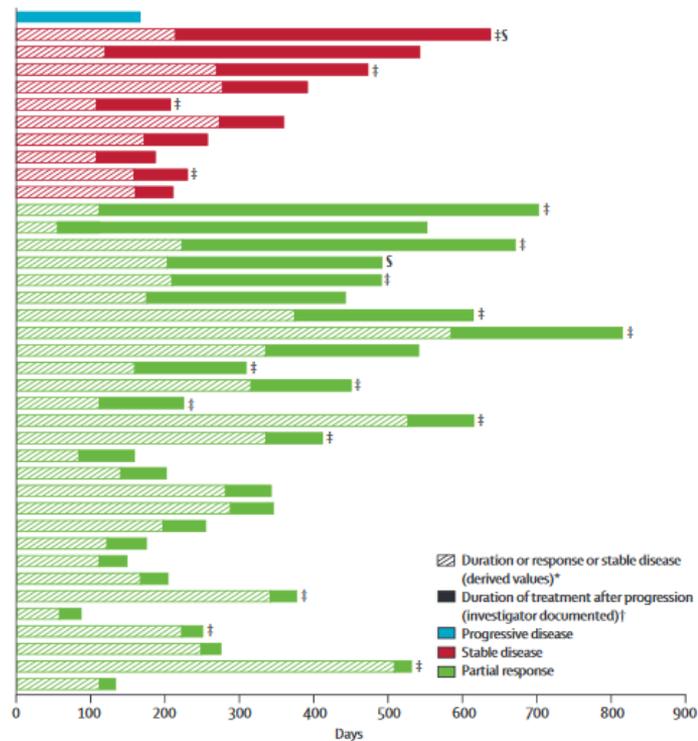
194 patients inclus

**AcSé
pembrolizumab**

158 patients inclus

ACCÈS À L'INNOVATION

BÉNÉFICE CLINIQUE: EXEMPLES DU CRIZOTINIB ET DU PEMBROLIZUMAB



Crizotinib chez les patients atteints de CBNPC ALK+

Taux de réponse objective anti-tumorale 60%!!

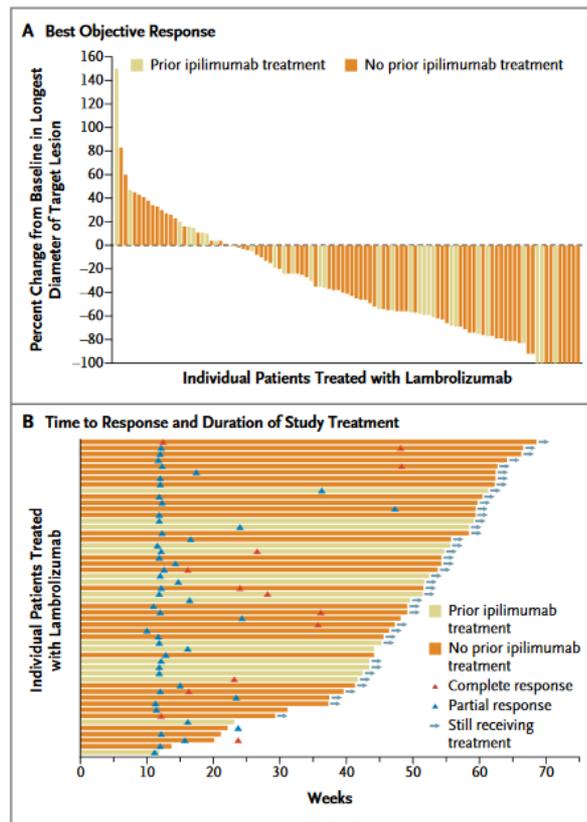
Survie globale estimée 75%!

Chez des patients qui avaient reçus pour 1/3 d'entre eux ≥ 3 lignes antérieures

ACCÈS À L'INNOVATION

BÉNÉFICE CLINIQUE: EXEMPLES DU CRIZOTINIB ET DU PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab chez les patients atteints de mélanome métastatique
Taux de réponse objective
38%



ACCÈS A L'INNOVATION

Taux de réponse en phase 1 *entre 5 et 18%*.

Taux de réponse de certaines molécules ayant une AMM *parfois équivalent*:

- Gemcitabine dans le cancer du pancréas: taux de réponse objective de 5,4%
- Topotecan dans le cancer de l'ovaire: taux de réponse objective de 10%

Balance bénéfice-risque en amélioration:

Décès toxiques en diminution : 1% entre 1991 et 1994 versus 0,06% entre 1999 et 2002.

Différencier essais de phase 1 d'escalade de dose versus cohortes d'expansion dans phases 1 ou phases 2

BÉNÉFICE CLINIQUE

SÉLECTION DES PATIENTS

20% des patients inclus dans les essais thérapeutiques = décès dans les 90 jours suivants l'inclusion dans un essai de phase 1

Critères d'exclusion stricts

~33% des patients exclus des essais thérapeutiques

93% des patients = PS similaire à la population générale

BÉNÉFICE CLINIQUE SÉLECTION DES PATIENTS

Table 4. — MD Anderson Clinical Center Prognostic Score

Variable	Score	Relative Risk for Death
Lactate Dehydrogenase		1.74
< ULN	0	
> ULN	1	

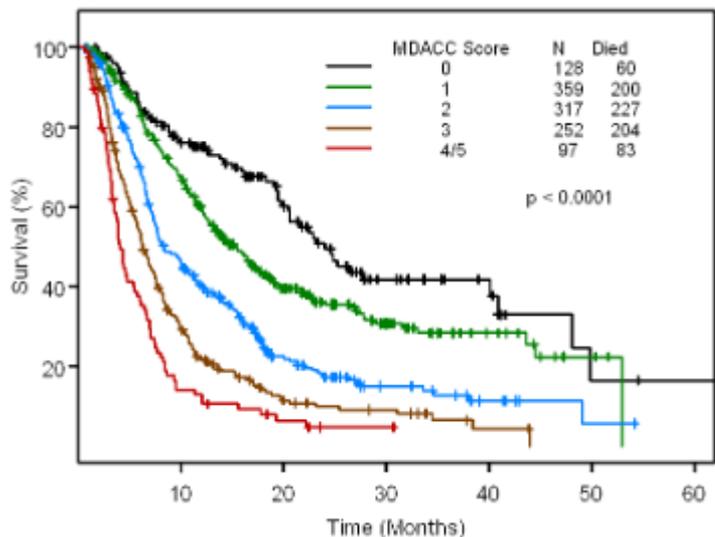
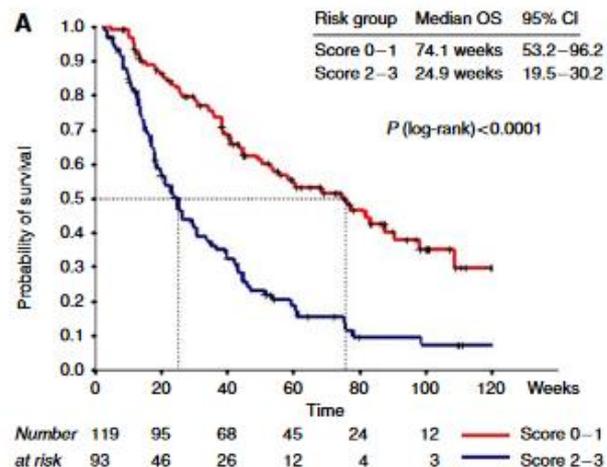


Table 3. — Royal Marsden Hospital Prognostic Score

Variable	Score	Hazard Ratio
Lactate Dehydrogenase		1.85
< ULN	0	
> ULN	1	
Albumin (g/dL)		1.83
> 3.5	0	
< 3.5	1	
Sites of Metastases		1.54
0-2	0	
> 2	1	

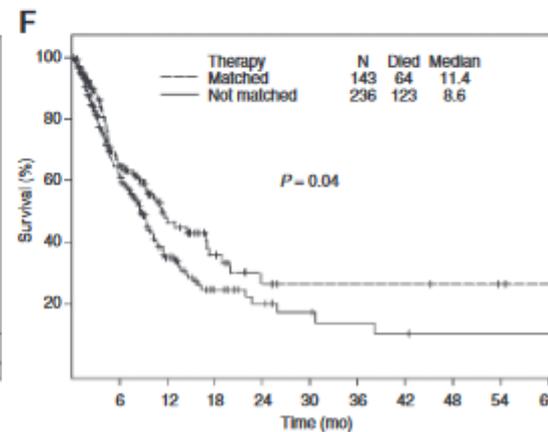
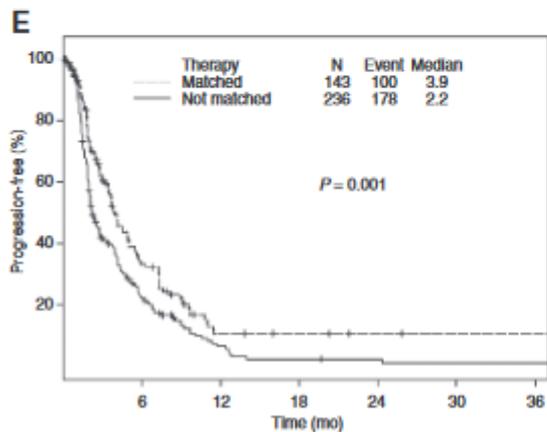
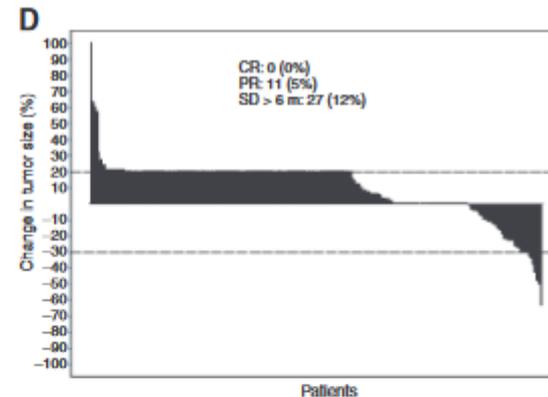
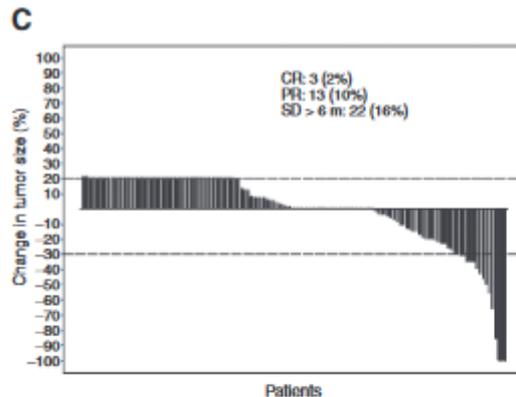


BÉNÉFICE CLINIQUE SUPÉRIEUR SI MOLÉCULE CIBLE UNE CIBLE BIOLOGIQUE

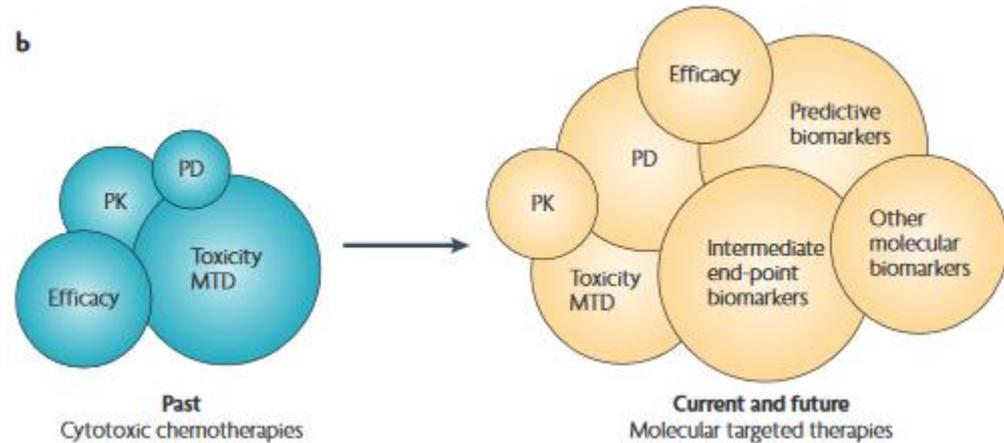
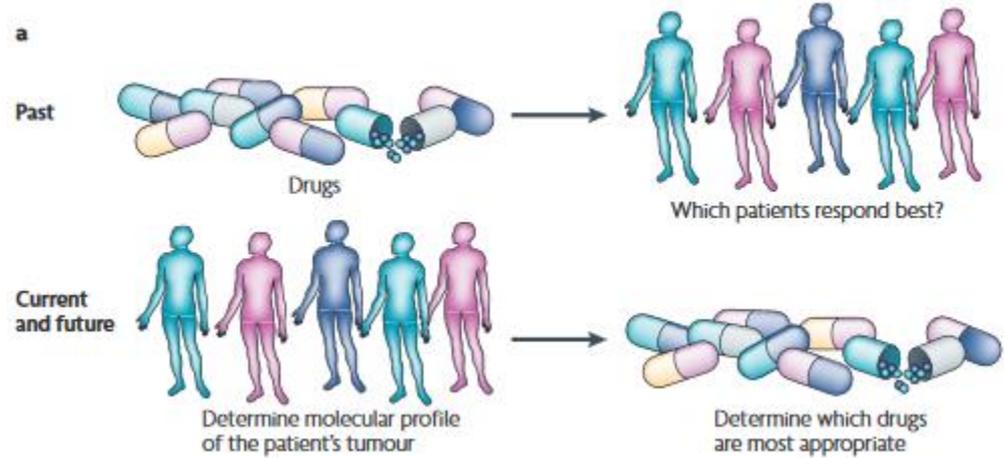
Tx de réponse objective
supérieur
(12% vs. 5%; $p < 0.0001$)

Meilleure SSP (médiane, 3.9
vs. 2.2 mois; $p=0.001$)

Meilleure survie (médiane,
11.4 vs. 8.6 mois; $p=0.04$).

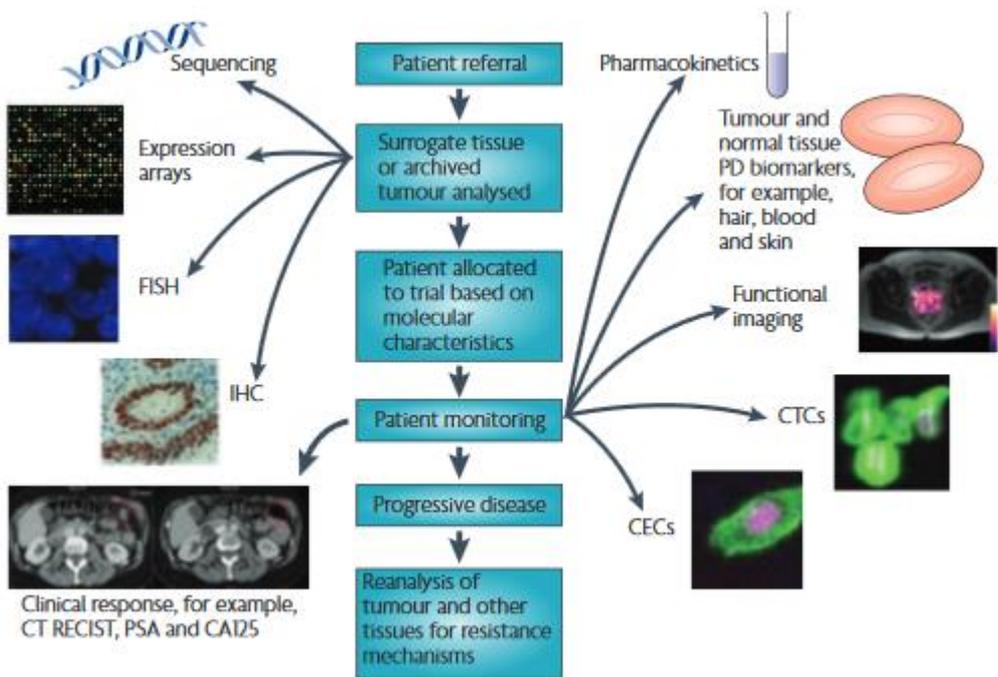


ÉVOLUTION DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

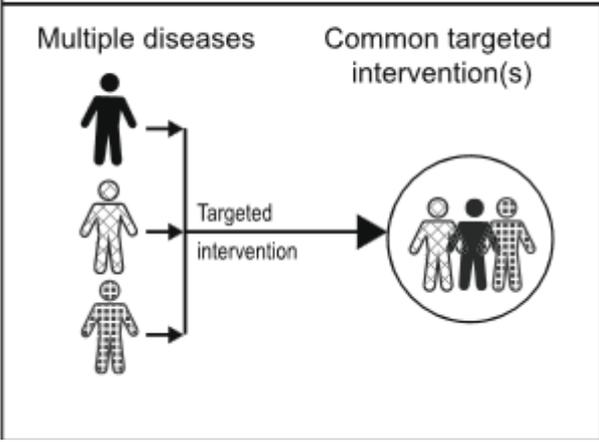


ÉVOLUTION DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

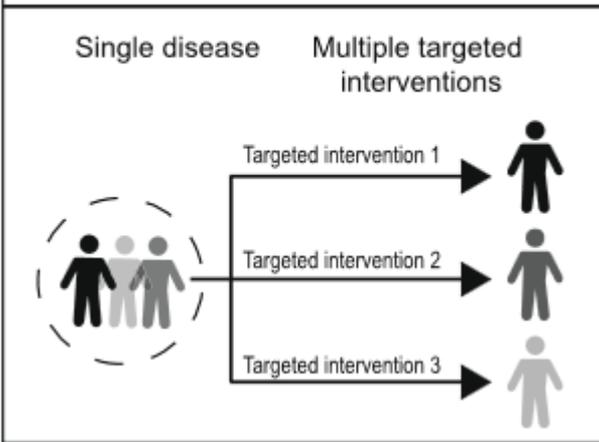
SCREENING MOLÉCULAIRE



Basket trial



Umbrella trial



ÉVOLUTION DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

-Prescription guidée par les caractéristiques moléculaires

-Réduction des prescriptions aux patients plus susceptibles d'en bénéficier

-Réduction du coût humain et financier

	Cytotoxic chemotherapy	Molecularly targeted agents	Immuno-stimulatory antibodies
Patients number	30-50 unselected patients	30-200 molecularly selected patients	100-1000 immunologically selected patients
Route of administration	IV > Oral	Oral > IV	Novel routes of administration (intra-tumoral)
Toxicity	MTD quasi-systematically reached	MTD unconstantly reached	MTD rarely reached → MAD
PK/PD - biomarkers	Traditional PK limited PD AUC	Traditional PK with potential for PK-based dose recommendation Biomarker-driven PD for target assay validation and molecular enrichment	PK and pD-based dose recommendation? repeated PD for dynamic biomarkers and immunological monitoring
Design	Traditional 3 + 3 dose-escalation design Escalation Expansion (20-30 pts)	3 + 3 dose-escalation design with large expansion cohorts in selected populations Escalation Expansion (30-300 selected pts Molecular enrichment)	Accelerated titration/adaptive design multiple parallel expansion cohorts long-term follow-up + drug rechallenge Escalation Expansion +/- immune enrichment (100-1000 pts)
Drug approval	Based on later phase 2 or 3 trials P1 → P2 → P3 Approval	Conditional of accelerated approval based on large molecularly selected expansion cohorts P1 → P2 Conditional/accelerated approval → P3 Approval	Conditional of accelerated approval based on histology and immune-biomarker selected expansion cohorts P1 → P2 Conditional/accelerated approval → P3 Approval
Drug development timeframe	10 years	5-8 years	<5 years

QUALITÉ DE VIE ET IMPACT PSYCHOLOGIQUE POUR LES PATIENTS

Etudes chez des patients inclus dans des essais de phase 1 de la qualité de vie: comparaison baseline versus après un cycle de traitement. Pas de différence significative mise en évidence.

K. Cox et al. Psychooncology 2000:

Retours positifs des patients ayant participé à une étude de phase 1:

- « déçus de sortir du protocole... » mais la majorité (21/27) accepterait de nouveau l'inclusion si était proposée.
- Altruisme/sens
- « entre des mains expertes »

K. Cox et al. Psychooncology 2000, 9: 314– 322

WE Berdel et al. Anticancer Res. 1988, 8:313-321

M. Rouanne et al. Eur. Journal of Cancer 2013, 49:431-438

RETOUR DES PATIENTS

La majorité des patients sont globalement satisfaits de participer ou d'avoir participé à un essai de phase 1 (FW Verheggen et al. *Int J Qual Health Care*. 1998, 10:319-330. B Zaric et al. *Multidiscip Respir Med*. 2011, 6: 20-27.)

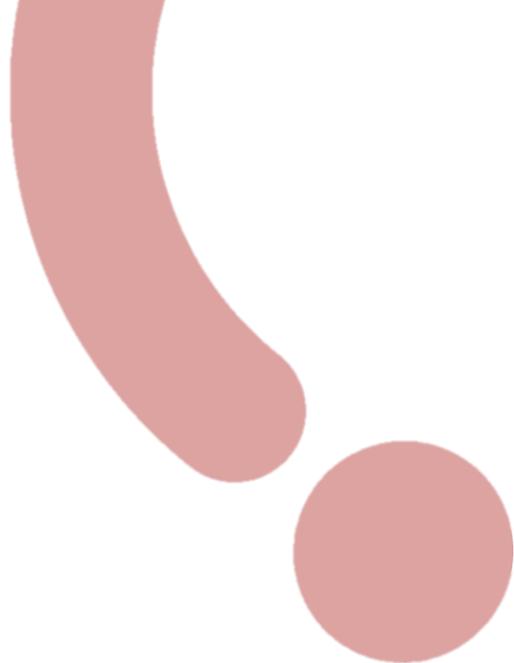
« Lourdeur » des procédures dans ces essais thérapeutiques (biopsie, bilans biologiques et consultations/hospitalisations/imageries itératives) ?

Patients plutôt satisfaits et rassurés d'avoir plus d'informations sur leur pathologie et de pouvoir « aider » à faire progresser les connaissances scientifiques (B Zaric et al. *Multidiscip Respir Med*. 2011, 6: 20-27.)

Confiance en l'équipe en charge de ces essais de phase précoce.

Patients satisfaits de savoir qu'ils peuvent contribuer à améliorer la prise en charge d'autres patients (FW Verheggen et al. *Int J Qual Health Care*. 1998, 10:319-330.)

Contrôle d'une partie de leur prise en charge (S. Moore et al. *J Adv Nurs* 33:738-747)



EN RÉSUMÉ

ESSAIS PRÉCOCES

POUR LES PATIENTS

Avantages	Inconvénients
Accès à un traitement innovant	Critères d'inclusion/d'exclusion stricts donc nombre restreint de patients inclus et peu représentatif de la population réelle
Plan de traitement et suivi rapproché pendant toute la durée de sa participation dans l'étude	Risque d'effets indésirables
Altruisme/sens	Examens et déplacements itératifs

ESSAIS PRÉCOCES POUR LES CENTRES/PROMOTEURS

Avantages	Inconvénients
Accès des patients à des traitements innovants	Concernent peu de patients
Travailler sur des molécules ou des technologies nouvelles	Objectif premier = Pas de recherche de bénéfice thérapeutique
Suivi rapproché des patients inclus permettant de détecter précocement les EI reliés au traitement	Disparité d'accès des études sur le territoire national
Collaboration avec autres centres/pays/équipes scientifiques et médicales en charge du développement des produits	Ressources humaines et matérielles Coût
Augmenter les chances de participer aux phases plus tardives de développement	Temps nécessaire
	Méthodes de détermination des doses imparfaites

MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DE PHASE PRÉCOCE: *AVANTAGES ET LIMITES*

Avantages	Inconvénients
Développement des molécules plus rapide	Logistique lourde (avant mise en place et pendant l'essai)
Découverte rapide de molécules ou combinaisons de molécules efficaces (pour les niches)	Coût humain (patients/équipes soignantes), financier et en temps avec risque si essai négatif
Permet d'être précis sur certains paramètres: toxicité, schéma de réponse ou de non réponse...	Complexité qui risque d'exclure certains patients qui pourraient bénéficier de l'essai
Comparaison des réponses/toxicités entre différents types de tumeur/de traitements antérieurs	
Amélioration de l'interprétation des données de PK/PD	

CONCLUSION

A l'origine: essais construits pour l'étude de molécules cytotoxiques: recherche dose/étude toxicité

Amélioration des connaissances précliniques -> développement des thérapies adaptées à des cibles biologiques

Aujourd'hui: design plus complexes pour majorer le bénéfice clinique des patients (cohortes d'expansion et utilisation de drogues non cytotoxiques (thérapies ciblées, immunothérapie...))

Option thérapeutique pour nos patients

Poursuite de l'amélioration de nos connaissances grâce l'inclusion de nos patients dans les essais de phase précoce

Marie.Robert@ico.unicancer.fr

MER C I