

**DIRECTION DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS  
ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES**

Département de l'Evaluation des Médicaments à Statut Particulier et des Essais Cliniques

**25 juillet 2006  
Mise à jour 5 septembre 2006**

**Essais cliniques de première administration à l'Homme, en dose unique  
d'un médicament expérimental (nouvelle substance active) :  
Choix de la première dose, de la progression de dose et protocole d'administration aux volontaires.**

## **INTRODUCTION**

Dans le cadre de la phase pilote organisée dès novembre 2003 par l'Afssaps sur les procédures d'autorisation des essais cliniques d'un médicament expérimental en phase 1, l'Afssaps avait initialement élaboré des recommandations sur le format et le contenu du dossier relatif au médicament expérimental (données de qualité, données non cliniques) pour les recherches de première administration à l'Homme (1).

Dans la description du dossier à soumettre, l'Afssaps recommandait notamment, pour une première administration à l'Homme, que soient clairement présentées les doses proposées dans l'essai clinique et leur justification.

L'évaluation menée par l'Afssaps, dans le cadre de la phase pilote, des dossiers d'essais cliniques de première administration à l'Homme d'une nouvelle substance active, et les inspections de certains essais, ont montré que les justifications du choix de la première dose à administrer et des modalités d'administration étaient insuffisantes, voire parfois inexistantes. Les modalités détaillées de la réalisation de l'essai (progression de dose et chronologie d'administration aux premiers volontaires humains recevant la nouvelle substance active), qui sont des éléments cruciaux à considérer pour cette phase du développement, ne pouvaient être correctement évaluées. Cette absence ou insuffisance de justification est retrouvée notamment dans des situations jugées potentiellement à risque lorsque, sur la base des données des études de toxicité animale, il apparaît qu'il n'y a pas de marge de sécurité connue ou que celle-ci est considérée (à ce stade de développement du produit) comme étroite.

C'est pourquoi, et compte tenu des événements récents rapportés pour des nouveaux principes actifs dont la cible pharmacologique est de haute spécificité humaine (et notamment des anticorps monoclonaux), il semble nécessaire de rappeler les éléments que le promoteur de l'essai doit avoir réunis et pris en considération dans l'élaboration du protocole de première administration, et les informations que doit contenir le dossier de demande d'essai clinique de première administration qui permettront tant au promoteur qu'à l'Afssaps d'identifier et de minimiser les risques inhérents à ce type d'essai.

Ce document propose des recommandations sur un certain nombre de points à prendre en considération dans l'élaboration du protocole d'un essai de première administration. Il est le fruit d'une série de discussions et d'échanges entre des experts pharmacologues, des responsables d'essai de première administration d'une nouvelle substance active à l'Homme, et des scientifiques l'Afssaps. Il importe de noter qu'il n'y a pas de recommandations internationales sur le sujet. Seule la FDA a publié en 2005 une note explicative sur le choix de la première dose chez le volontaire sain (2). Cependant, si la FDA propose des recommandations sur le choix de la première dose, aucune recommandation n'est faite sur le choix de la progression de dose, de la dose maximum à administrer, ni sur les informations que le protocole doit fournir spécifiquement pour ces essais.

## 1. Choix de la première dose et de la progression de dose (2, 3, 4)

Ces recommandations s'appliquent à toutes les substances actives, qu'elles soient d'origine chimique ou biologique, qui font l'objet d'une première administration à l'Homme, puisque le niveau d'incertitude impose systématiquement la prise en considération de ces éléments critiques. Toutefois elles ne s'appliquent pas aux essais cliniques portant sur les vaccins, les médicaments dérivés du sang, les produits de thérapie cellulaire ou les produits de thérapie génique, même si les principes généraux décrits ci-dessous pourraient probablement être applicables à ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés pour la première fois chez l'Homme.

La première administration à l'Homme (volontaire sain ou patient volontaire) d'une nouvelle substance active a pour objectif de procéder à une évaluation à court terme de sa sécurité d'emploi en fonction de la dose et d'établir un premier profil pharmacocinétique/pharmacodynamique.

Dans un essai de première administration, la première dose administrée de la nouvelle substance active ne doit entraîner aucun effet toxique détectable à court terme.

Dans cet objectif, la première dose sera choisie sur la base des données animales d'exposition à la nouvelle substance et notamment l'exposition obtenue à la dose sans effet toxique (c'est-à-dire la NOAEL –No Observed Adverse Effect Level-) qui aura été identifiée chez l'espèce animale pertinente la plus sensible.

Cependant il peut arriver que les effets toxiques soient dus à un effet pharmacologique exagéré pour un organe ou une fonction cible, plutôt qu'à la toxicité intrinsèque de la nouvelle substance active étudiée (par exemple : vasodilatateurs, anticoagulants, protéines recombinantes, anticorps monoclonaux, facteurs de croissance...). Dans ce cas, l'exposition obtenue à la dose sans aucun effet, c'est-à-dire à la NOEL (No Observed Effect Level) doit servir de base au calcul de la première dose chez l'Homme plutôt que l'exposition obtenue à la NOAEL. Il faut noter que dans ses recommandations, la FDA ne considère que la NOAEL

L'espèce pertinente, pour la prise en considération de la NOAEL ou de la NOEL, est celle qui, parmi les espèces animales couramment utilisées dans les études de toxicologie, présente un métabolisme de la nouvelle substance active semblable à celui de l'homme d'après les études *in vitro* du métabolisme hépatique et si possible répond à l'activité pharmacologique de la nouvelle substance active (notamment présence d'un même type de récepteur, d'effecteur ou de cascade de régulation). Ce dernier point est fondamental pour les produits issus de biotechnologie (protéines recombinantes, anticorps monoclonaux) pour lesquels il est nécessaire d'identifier au moins une espèce animale pertinente. Quand il n'y a pas d'espèce animale pertinente disponible, l'utilisation d'animaux transgéniques exprimant le récepteur ou le système de régulation humain est recommandée.

Ainsi, pour approcher la dose à utiliser en première administration à l'Homme, il faut tenir compte i) des effets observés chez l'animal en fonction de l'exposition obtenue et ii) d'un facteur de sécurité à fixer au cas par cas.

L'exposition chez l'animal peut être quantifiée par la dose de la nouvelle substance active administrée et l'estimation de la première dose chez l'Homme peut être faite par allométrie selon les recommandations de la FDA-(2). La FDA ne considère que la NOAEL.

L'exposition obtenue chez l'animal est le plus souvent quantifiée par toxicocinétique (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques, AUC) à partir des doses administrées de la substance active étudiée, des concentrations plasmatiques qui en résultent (c'est dans ce sens que le terme « exposition » ou « exposure » est le plus souvent utilisé) et de la NOEL et NOAEL obtenues.

L'estimation de la première dose chez l'Homme pourra alors être réalisée en tenant compte des paramètres pharmacocinétiques chez l'animal et l'Homme et en considérant la valeur probable de la clairance de la substance active chez l'Homme, qui peut être extrapolée à partir

- de résultats *in vitro* utilisant du matériel d'origine humaine
- des résultats *in vivo* chez l'animal

Finalement, la première dose à administrer à l'Homme pourra être calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Première Dose à administrer} = \frac{\text{estimation de la Dose humaine (d'après la NOAEL ou NOEL)}}{\text{facteur de sécurité}}$$

Le facteur de sécurité, sauf justification contraire, est  $\geq 10$ .

Ensuite, la progression des doses uniques croissantes se fait par progression géométrique ou arithmétique de raison constante ou décroissante, ou une succession des deux.

Le choix du facteur de sécurité de la première dose ( $\geq 10$ ) et de la progression de dose doit se faire en fonction des facteurs de risques identifiés à partir des données précliniques, et notamment :

- de la valeur prédictive en clinique des modèles précliniques utilisés en pharmacologie et toxicologie. Une faible valeur prédictive (nouvelle classe thérapeutique, spécificité humaine du mécanisme d'action proposé...) ou l'absence de marqueurs prédictifs de l'activité ou de la toxicité sont des facteurs de risque maximum.
- du ou des organes cibles identifiés en toxicologie.
- de la nature de la relation entre effet(s) pharmacologique(s) ou toxique(s) observés et l'exposition, l'exposition étant estimée à partir de la dose administrée chez l'animal ou mieux par les concentrations plasmatiques relevées (PK/PD). Cette relation peut être du type tout ou rien ou continu. Ne pas connaître cette relation, ou une relation tout ou rien, est un facteur de risque maximum.
- du mécanisme de l'action pharmacologique ou toxique. L'absence de connaissance ou une connaissance imprécise de ce mécanisme est un facteur de risque supplémentaire. En particulier, un mécanisme d'action nouveau, et notamment pour une nouvelle classe thérapeutique, est un facteur de risque supplémentaire.
- de la marge de sécurité exprimée par le rapport entre la dose sans effet toxique et la dose avec effet pharmacologique dans la même espèce ou le même modèle ou entre les concentrations plasmatiques (AUC) sans effet toxique et les concentrations plasmatiques (AUC) avec effet pharmacologique si les espèces sont différentes. Une marge de sécurité proche de 1 est un facteur de risque supplémentaire.
- de la nature linéaire ou non linéaire de la relation entre les concentrations plasmatiques et la dose administrée. Une pharmacocinétique non linéaire est un facteur de risque supplémentaire.
- des voies métaboliques et notamment des cytochromes impliqués. Une seule voie métabolique, pour un principe actif hautement métabolisé (clairance métabolique majoritaire) et par un seul cytochrome est un facteur de risque supplémentaire.

L'identification d'au moins un de ces facteurs de risque doit conduire à adopter un facteur de sécurité strictement supérieur à 10.

Le passage à la dose supérieure, déterminée par la progression de dose, doit se faire sur des critères de tolérance clinique. Cependant, les risques identifiés en préclinique peuvent amener à décider du passage à la dose supérieure et de la raison de la progression en prenant en compte les concentrations plasmatiques de la nouvelle substance active (ou de son métabolite principal et/ou actif si leurs concentrations sont connues chez l'animal) chez les volontaires ayant reçu la première dose, afin d'avoir une meilleure estimation de la marge de sécurité à chaque dose administrée (rapport entre les expositions mesurées par les concentrations plasmatiques chez l'espèce animale la plus sensible à la NOAEL ou la NOEL et chez l'homme à la dernière dose testée). Une marge de sécurité proche de 1 ou inférieure n'est pas obligatoirement un critère d'arrêt, mais oblige à une progression de doses plus lente. Le critère d'arrêt obligatoire est l'observation clinique ou paraclinique (par exemple : signes cliniques, modification de paramètres biologiques, électrocardiographiques...).

## 2. Protocole

Il est fortement recommandé de réaliser les essais de première administration à l'Homme dans un seul et même lieu de recherche, afin de pouvoir disposer, en temps réel des observations issues du ou des volontaires traités. Une organisation qui ferait appel à plusieurs sites doit être dûment justifiée, et le système d'information en temps réel des centres entre eux, pour permettre de communiquer et tirer profit des observations issues du ou des volontaires traités, doit être strictement détaillé.

Le protocole doit fournir les informations détaillées qui sont énoncées dans les recommandations ICH E6 relatives au contenu du protocole (5) et dans l'arrêté publié au journal officiel (6). En particulier, les informations suivantes devront être fournies et justifiées notamment en fonction des données précliniques et des facteurs de risques identifiés :

- a. Choix de mener l'essai sur des patients volontaires ou des volontaires sains, en tenant compte notamment des risques possibles à long terme.
- b. Choix de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration du médicament expérimental.
- c. Choix de la première dose administrée, de la dose maximale prévue.
- d. Choix de la progression de doses

- e. Durée de l'exposition au médicament pour une personne
- f. Paramètres d'évaluation de la tolérance et/ou de l'activité pharmacologique, en fonction notamment des données non cliniques.
- g. Modalités de surveillance et de prise en charge (y compris en cas d'urgence) des volontaires lors de leur séjour dans le lieu de recherche et lors de la période ambulatoire, le cas échéant. La durée de surveillance des volontaires sur le lieu de recherche et après leur sortie du lieu, sera notamment précisée et justifiée.

h. Modalités détaillées de la réalisation de l'essai:

Les volontaires seront répartis en groupes ou cohortes. Les volontaires du premier groupe recevront la première dose ou un placebo, les volontaires des groupes suivants recevront par groupe les doses croissantes selon la progression prévue dans le protocole ou un placebo.

Sont à préciser et justifier :

- Dans un même groupe :
  - le nombre de volontaires recevant simultanément la nouvelle substance active. Il est nécessaire, sauf justification dûment étayée, de limiter le nombre de volontaires recevant simultanément la nouvelle substance active en fonction des facteurs de risque identifiés.
  - le délai prévu entre l'administration à un volontaire et l'administration au suivant. Un délai d'observation suffisant doit être prévu entre les administrations, fonction notamment des caractéristiques du produit, des données disponibles (pharmacocinétique, pharmacodynamique) et des facteurs de risque identifiés,
  - les critères d'administration au volontaire suivant,
  - les critères d'arrêt des administrations aux volontaires non encore traités.
- Entre les groupes :
  - le délai entre la fin des administrations dans un groupe et le début des administrations dans le groupe de dose suivant. Commencer les administrations dans le groupe suivant avant d'avoir traité tous les volontaires du groupe précédant et de connaître les résultats n'est pas recommandé. Un protocole avec recouvrement des administrations entre deux groupes de doses devra être dûment justifié.
  - les critères d'administration au groupe suivant,
  - les critères de modification de la progression de dose et les critères de choix de la nouvelle progression,
  - les critères d'arrêt de la progression de dose au groupe suivant.

i. Modalités des prises de décision:

Outre la définition des critères d'arrêt de l'administration du médicament (arrêt d'une dose ; arrêt d'incrément des doses ; arrêt de la recherche pour une personne ; arrêt de l'ensemble de l'essai), la qualification (compétences) de la ou des personnes responsables de l'application des critères de surveillance et des prises de décisions qui en découlent (modification du protocole, arrêt de la progression des doses, arrêt de l'essai) doit être mentionnée, les moments où elles seront amenées à intervenir seront précisés.

Ces éléments du protocole sont critiques, et seront l'objet d'une évaluation détaillée par l'Afssaps.

En outre, sans préjuger des conditions d'autorisation des lieux de recherche qui seront définies par arrêté, il convient que dans chaque lieu soient élaborées des procédures opératoires permettant notamment d'assurer de façon optimale la sécurité des personnes en fonction du risque prévisible lié à chaque médicament et/ou à chaque protocole. Ainsi pour chaque recherche il convient d'évaluer le risque prévisible de la recherche et en fonction de ce risque :

- de préciser le rôle du pharmacologue, du réanimateur et la nécessité d'informer préalablement le réanimateur et le service des soins appropriés susceptibles d'intervenir.
- d'organiser la surveillance adaptée des sujets par le personnel médical et paramédical (modalités ; qualification du personnel ; présence permanente ou non ; modalités de garde ; procédures d'urgence...)

## Annexe

### Références :

1. Dossier portant sur les données relatives à la qualité chimique ou biologique et pharmaceutique et sur les prérequis non cliniques des médicaments expérimentaux en vue des premiers essais cliniques en phase 1 (version du 12/01/04 [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).
2. Guidance for industry and reviewers : Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA July 2005
3. Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity. CPMP/SWP/1042/99 (CPMP adopted July 2000)
4. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (ICH Topic S6). CPMP/ICH/302/95 (CPMP adopted Sept 97)
5. Note for guidance on good clinical practice (ICH topic E6). CPMP/ICH/135/95.
6. Arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation du protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.