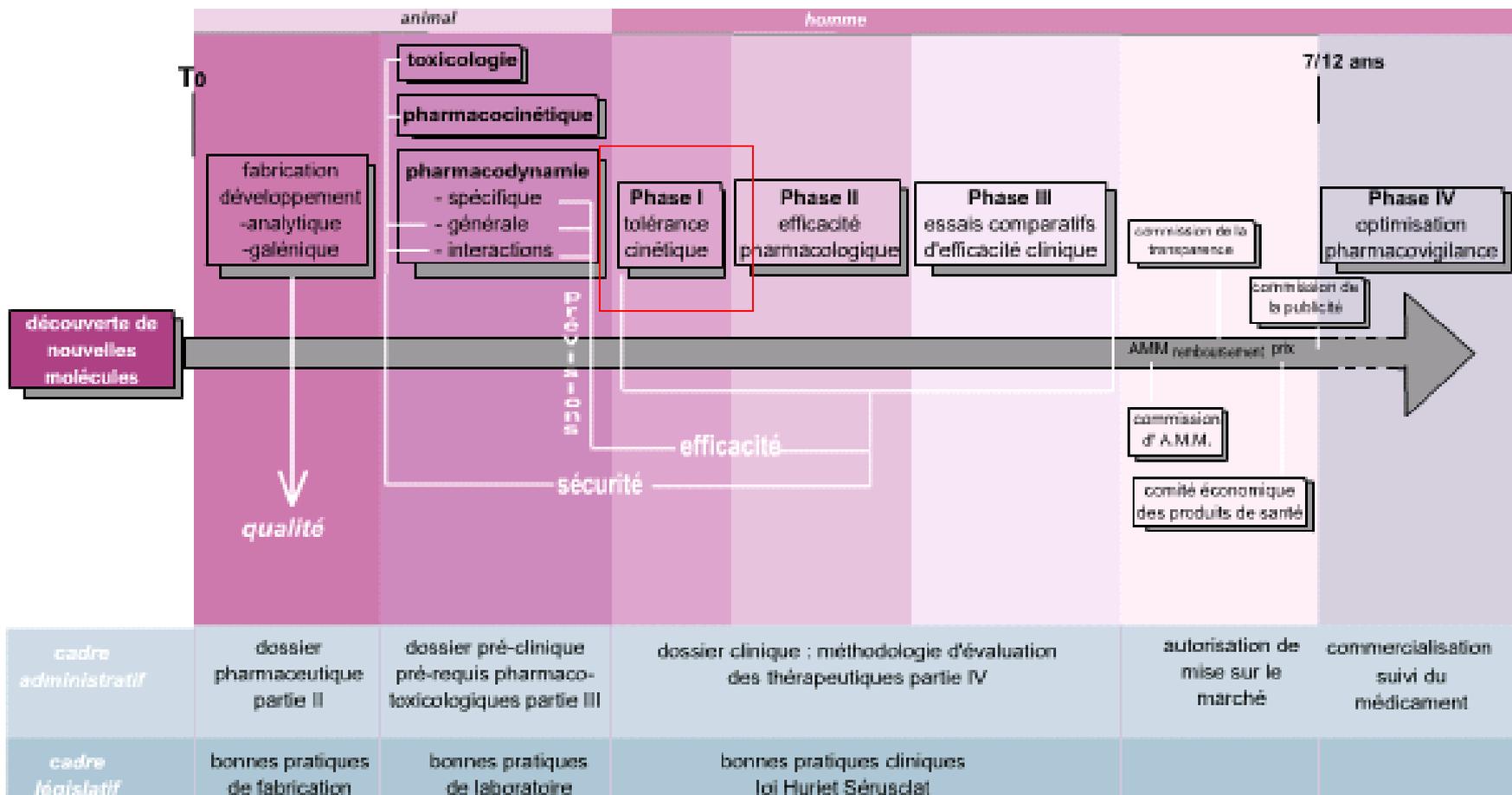


# **Développement du médicament**

## **Phase I**

**2023-2024**



# **Pré requis: Informations nécessaires avant première administration à l'homme**

Toxicité aiguë (dose unique)/chronique (doses répétées)

Fonction de reproduction

Mutagénèse

Cancérogénèse

Pharmacodynamie (modèles animaux in vivo , in vitro)

PK animale

# Phase I

- 1<sup>ère</sup> administration à un être humain (homme le plus souvent)
- volontaires sains sauf cancérologie
- nombre limité de sujets / étude

# Objectifs de la phase 1

*Médicament → Organisme*

1) **Tolérance clinique et biologique**

2) **Pharmacodynamie**

(mécanisme d'action pharmacologique mesurable de façon non invasive)

*Organisme → Médicament*

3) **Pharmacocinétique**

⇒ doses uniques et dose réitérée

# **1) Tolérance**

- Volontaires sains ou patients volontaires ?
- Quelle première dose administrée ? Pourquoi ?
- Quelle progression de dose ?
- Quelle dose maximale dans cette progression ?
- doses uniques et/ou dose réitérée ?
- Quel délai entre les doses uniques ?
- Quelle durée pour les expositions réitérées ?

# Volontaires sains ou patients volontaires ?

- fonction du risque de toxicité possible (court et long terme)
- volontaires sains + + +
- cancérologie :
  - patients volontaires + + +
    - Patients hospitalisés atteints de cancer en phase avancée
    - Résistants aux traitements conventionnels
    - Sans risque d'interaction médicamenteuse
    - Fonctions hépatiques et rénales satisfaisantes
  - volontaires sains rarement (thérapie ciblée avec effets indésirables limités)

Ex : inhibiteurs tyrosine kinase

# 1<sup>ère</sup> dose administrée ?

→ sécurité + + + + : dose très faible

→ pas de formule standard

→ fonction données du dossier pharmacologique et toxicologique animal

→ pouvoir justifier le choix de la première dose ( rappel de l'Afssaps 09/2006)



**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.**

⇒ 1<sup>ère</sup> dose ne doit entraîner aucun effet toxique détectable à court terme

Comment définir cette dose ?

➤ effets observés chez l'animal

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level

Espèce animale avec métabolisme proche homme et qui répond à l'activité pharmacologique du médicament si possible

➤ Facteur de sécurité

**1<sup>ère</sup> dose administrée = Estimation de  
la Dose Humaine NOAEL / facteur de  
sécurité**

*le facteur de sécurité  $\geq 10$*

# Facteur de sécurité

> 10 si au moins 1 des facteurs :

- faible valeur prédictive des modèles pré cliniques PD ou toxicologique (Ex: nouvelle classe thérapeutique)
- organes cibles identifiés en toxicologie
- relation PK-PD inconnue chez l'animal ou du type tout ou rien
- faible marge de sécurité entre concentrations toxiques et efficaces chez l'animal
- PK non linéaire
- 1 seule voie métabolique

# Estimation de la Dose Humaine

Table 1: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area			
Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m <sup>2</sup> , Multiply by $k_m$	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED <sup>a</sup> in mg/kg, Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	---	---
Child (20 kg) <sup>b</sup>	25	---	---
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys <sup>c</sup>	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

Algorithme à partir NOAEL (FDA 07/2005 : Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers)

# Biothérapies (Ac)

- Réactions allergiques
- « orages »  
cytokiniques

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

## Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P.,  
Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A.,  
Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltsis, M.D., Ph.D.

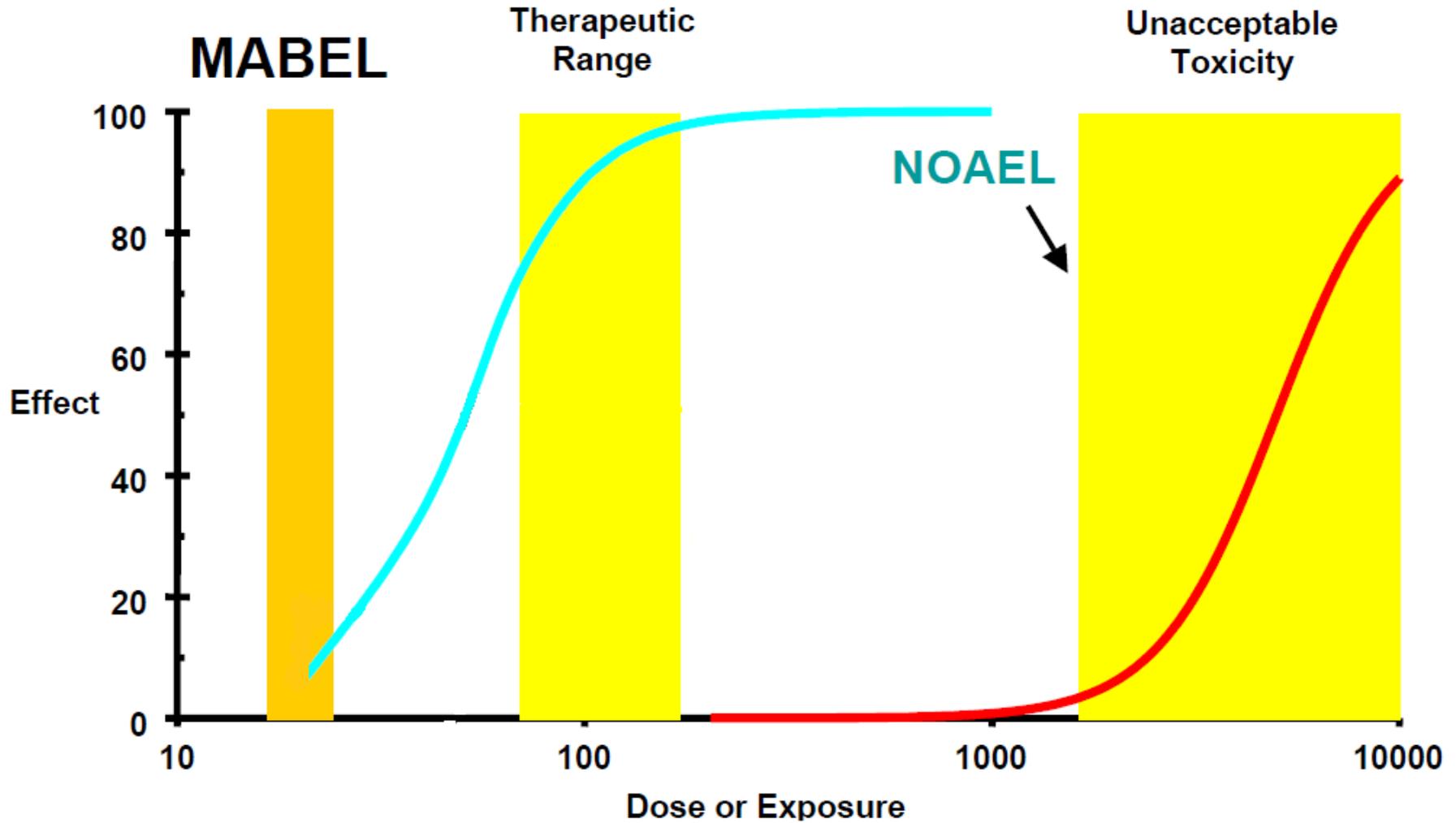
SUMMARY

Six healthy young male volunteers at a contract research organization were enrolled in the first phase 1 clinical trial of TGN1412, a novel superagonist anti-CD28 monoclonal antibody that directly stimulates T cells. Within 90 minutes after receiving a single intravenous dose of the drug, all six volunteers had a systemic inflammatory response characterized by a rapid induction of proinflammatory cytokines and accompanied by headache, myalgias, nausea, diarrhea, erythema, vasodilatation, and hypotension. Within 12 to 16 hours after infusion, they became critically ill, with pulmonary infiltrates and lung injury, renal failure, and disseminated intravascular coagulation. Severe and unexpected depletion of lymphocytes and monocytes occurred within 24 hours after infusion. All six patients were transferred to the care of the authors at an intensive care unit at a public hospital, where they received intensive cardiopulmonary support (including dialysis), high-dose methylprednisolone, and an anti-interleukin-2 receptor antagonist antibody. Prolonged cardiovascular shock and acute respiratory distress syndrome developed in two patients, who required intensive organ support for 8 and 16 days. Despite evidence of the multiple cytokine-release syndrome, all six patients survived. Documentation of the clinical course occurring over the 30 days after infusion offers insight into the systemic inflammatory response syndrome in the absence of contaminating pathogens, endotoxin, or underlying disease.

- TGN 1412 = Ac humanisé anti CD-28
- Phase I , 6 volontaires sains
- « orage cytokinique » : relargage massif TNF  $\alpha$  et autres cytokines – étiologie ? (liaison Ac aux CD-28 des lymphocytes T ou activation d'autres cellules effectrices ?)
- défaillance multiviscérale chez les 6 sujets
- Non anticipé dans les essais pré cliniques

⇒ Limites des modèles pré cliniques pour les Ac

# MABEL = the anticipated dose level leading to a Minimal Biological Effect Level in humans



# MABEL

- MABEL = the anticipated dose level leading to a minimal biological effect level in humans

- données in vitro ( affinité récepteur, concentration-effet modèle cellulaire...)
- données in vivo animal ( PK)



Modélisation PK-PD



MABEL

# Quelle progression de dose ?

- Passage à la dose supérieure sur des critères de tolérance clinique ou para clinique
  - signes cliniques
  - modification de paramètres biologiques
  - modification de paramètres électrocardiographiques...
- Vitesse de progression fonction des risques identifiés en préclinique , des données de toxicocinétique ( rapport entre les AUC chez l'homme à la 1ere dose et les AUC de la NOAEL chez l'animal):

progression arithmétique :  $\text{dose } 2 = \text{dose } 1 + r$

progression géométrique :  $\text{dose } 2 = \text{dose } 1 \times r$

$r =$  raison constante ou décroissante



L'ANSM

S'informer

Décisions

Activités

Dossiers

Publications

Services

Déclarer un effet indésirable

Produits de santé

Accueil > S'informer > Points d'inform... > La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information 

## S'informer

&gt; Actualité

 Points d'information

&gt; Points d'information

 Informations de sécurité

 Communiqués

 Travaux de l'Agence  
Européenne des Médicaments  
(EMA)

 Répertoire des  
médicaments

 Autorisation et déclaration  
des activités relatives aux  
MPUP

 Base de données des  
établissements  
pharmaceutiques

 Déclaration de ventes  
annuelles

 Déclaration des codes LPP

[← précédent](#)

## La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information

15/01/2016



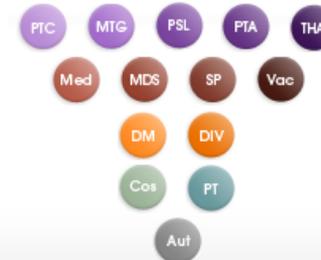
L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée le 14 janvier 2016 d'effets graves observés chez des volontaires sains inclus dans un essai clinique. Ces effets ont conduit à l'hospitalisation de 6 d'entre eux, dont un en réanimation en état de mort cérébrale.

Il s'agit d'un événement exceptionnel. L'essai clinique de phase I, conduit par la société BIOTRIAL pour le compte du laboratoire BIAL, a été immédiatement interrompu. Il est par ailleurs demandé à l'ensemble des volontaires de cet essai de contacter le 02 99 28 24 47 pour des examens complémentaires.

L'essai clinique a été autorisé le 26 juin dernier par l'ANSM et reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest VI (Brest) le 3 juillet 2015.

Il se déroulait uniquement dans le centre clinique de BIOTRIAL de Rennes. La molécule étudiée, aux propriétés potentiellement antalgiques, agit sur un neurotransmetteur endogène. L'essai était composé de deux phases initiales pour lesquelles aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. La troisième phase visait à une administration en doses multiples.

L'apparition des effets indésirables graves a eu lieu lors de l'administration de la dose testée la plus élevée chez 6 volontaires.



- Loi Huriet – Sérusclat modifiée en 2004 et 2006
  - Révision directive européenne 2001/20/CE :  
règlement européen adopté le 16/04/2014 (  
applicable en 2018, abrogé 2022)
  - Loi Jardé texte de loi 2012 et 2016 (décret  
16/11/2016) application à partir du 17/11/2017
- ⇒ règlement européen 536/2014 entre en vigueur  
31/01/2022

# Repenser escalade des doses:

## ANSM 31/03/2016

« Dorénavant, les promoteurs devront disposer des données de pharmacocinétique (PK) et les analyser en lien notamment avec les données de vigilance de l'essai, le cas échéant, pour décider du passage d'un palier de dose au suivant dans les études d'administration d'une dose unique de médicament expérimental (single administration dose, SAD) ou d'une dose répétée (multiple administration dose, MAD) ainsi que pour le passage de la SAD à la MAD »

# Quelle dose maximale dans cette progression ?

**Dose limiting toxicity (DLT)** = dose correspondant à des effets toxiques « acceptables » et réversibles qui limitent la progression de dose

**Maximum tolerated dose (MTD)** = dose maximale tolérée:

dose à laquelle un nombre pré défini de sujet (habituellement 2 sur 6) souffre du DLT → dose recommandée pour la phase II  $<$  MTD

# Doses uniques et/ou dose réitérée ?

- d'abord : doses uniques
- délai entre chaque administration suffisant pour assurer l'élimination complète du médicament et suivre l'apparition des éventuelles effets indésirables
- puis : dose réitérée , courte période en général (état d'équilibre) :  $\approx 7$  jours

## **2) Pharmacodynamie**

- étude concernant effet pharmacologique recherché
- possible si le mécanisme d'action pharmacologique est connu et mesurable chez l'homme sain de façon non invasive
- aide pour prédire chez les patients (phase II) les doses nécessaires pour obtenir l'effet pharmacologique recherché (Relation PK-PD )

## **3) Pharmacocinétique**

- Quelle voie d'administration ?
- Combien de temps le médicament est présent dans l'organisme

demi-vie élimination ( $t_{1/2}$ ):

⇒ Quel rythme d'administration

⇒ Délai nécessaire pour atteindre équilibre des C<sub>ss</sub>

- Comment le médicament est-il métabolisé et éliminé de l'organisme ? ⇒ clairance rénale , clairance hépatique (CYP450...?, UGT ...?)

- PK linéaire :  $\uparrow$  dose  $\Leftrightarrow$   $\uparrow$  proportionnelle  
SSC (surface sous la courbe) = AUC (area under the curve)



Peut conditionner escalade de dose pour  
atteindre concentration efficace définies  
dans des modèles pré cliniques

- Les concentrations actives dans les modèles  
pré cliniques sont elles atteintes in vivo ?



Arrêt développement médicament si les  
concentrations efficaces ne sont pas atteintes ?

- (Effets de covariables « intrinsèques »)

- sexe

- age

- poids

- (fonction rénale)

- (fonction hépatique)

- origine ethnique, génotype

⇒ PK population: pool de données( + phase II,III)

- (Effets de covariables « extrinsèques » (in vitro , in vivo) - interactions médicamenteuses PK prévisibles ?)
- Effet des médicaments inducteurs du CYP3A4 sur la PK du médicament
- Effet des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 sur la PK du médicament
- Effet des médicaments inhibiteurs P-gp sur la PK du médicament
- Effets des médicaments anti acides sur la PK du médicament (per os)...
- Effet de l'alimentation si per os

# Etudes Pharmacocinétiques

- étude de **linéarité** après administration des doses uniques croissantes du médicament
- étude de **bioéquivalence** des différentes formes galéniques du médicament (génériques)
- étude d'un **polymorphisme génétique** du métabolisme du médicament chez l'homme
- étude des effets de l'**alimentation** sur la résorption digestive du médicament
- étude d'interactions PK médicamenteuses

# Linéarité

**Table II.** Summary of pharmacokinetic parameters following single oral doses of ZD1839 in healthy male volunteers (n = 4 per dose except for 3mg dose)

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (µg/L) <sup>a</sup>	t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	AUC <sub>24</sub> (µg • h/L) <sup>a</sup>	Renal excretion (% dose) <sup>c</sup>
1	<LOQ	NC	NC	0.10 (0.07-0.15)
3	NC	5.0 [n = 1]	NC	0.10 (0.03-0.13) [n = 3]
10	2.6 (1.5-4.2)	5.5 (5.0-7.0)	34.9 (22.2-53.0)	0.3 (0.14-0.51)
25	6.8 (4.0, 11.8) [n = 2]	5.0 (3.0, 7.0) [n = 2]	78.8 (52.5, 118) [n = 2]	0.11 (0.03-0.21)
50	13.1 (9.4-16.8)	5.5 (5.0-7.0)	171.6 (97.6-246.4)	0.16 (0.09-0.32)
75	24.9 (15.8-33.3)	5.0 (5.0-5.0)	291.9 (179.9-392)	0.15 (0.08-0.18)

a Geometric means (range).

b Medians (range).

c Arithmetic means (range).

AUC<sub>24</sub> = area under the plasma concentration–time curve from time zero to 24 hours; C<sub>max</sub> = peak plasma concentration; LOQ = limit of quantification (0.5 µg/L); NC = not calculated; t<sub>max</sub> = time to C<sub>max</sub>.

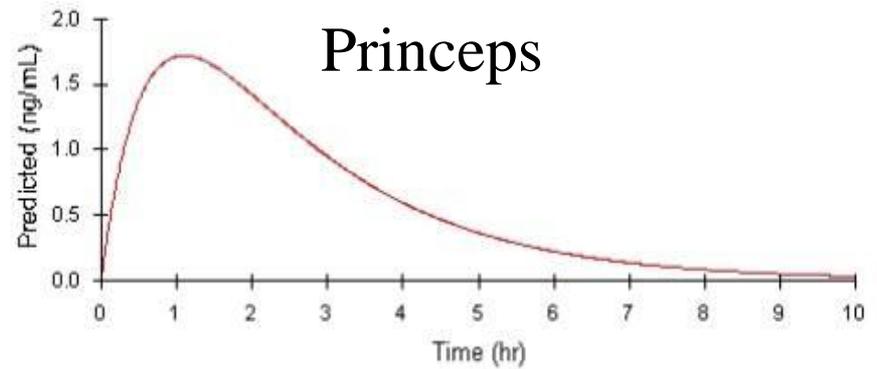
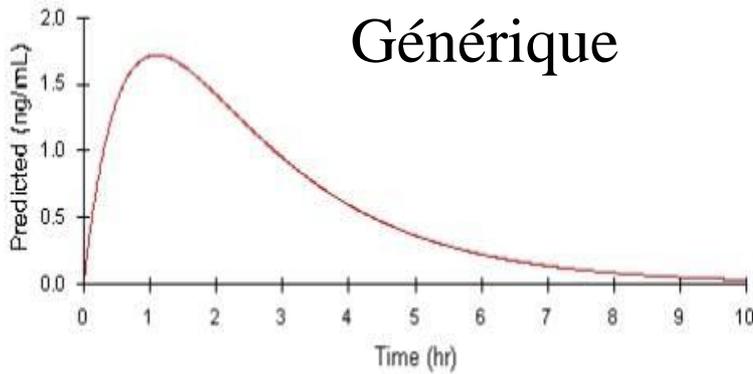
T max = cste

T1/2 élimination = cste

Cmax et AUC augmentation proportionnelle à la dose

Dose en mg	Coeff	Cmax mesuré	C max théorique	AUC mesuré	AUC théorique
10		2.6		34.9	
25	X 2.5	6.8	6.5	78.8	87.45
50	X 2	13.1	13.6	157.6	171.6
75	X 1.5	24.9	19.65	257.4	291.9

# **Bioéquivalence**



Période 1

AUC 1

Cmax 1

Période 2

AUC 2

Cmax 2

Paramètres  
exposition

Rapports  $AUC\ 1 / AUC\ 2$  et  $C_{max}\ 1 / C_{max}\ 2$  pour chaque patient

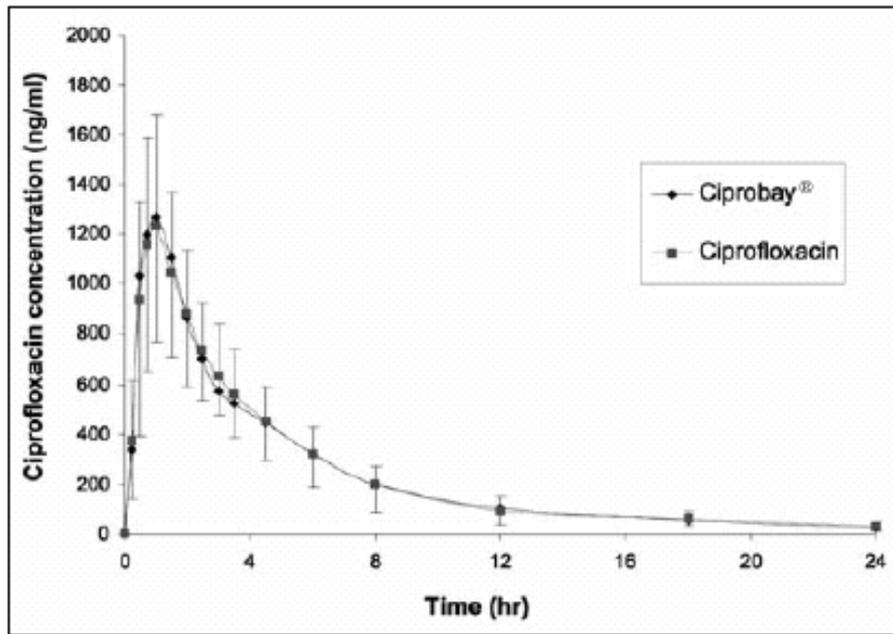
⇒ Bioéquivalence si intervalle de confiance à 90% du rapport médicament testé / médicament référence (en échelle logarithmique) pour SSC et Cmax entre 0.80 et 1.25

⇒ Médicament faible index thérapeutique : [0.90-1.111]

# **Bioequivalence evaluation of two different formulations of ciprofloxacin tablets in healthy volunteers**

Hassan Y, Alfadly S O, Azmin M N, Peh K K, Tan T F Y, Noorizan A A, Ismail O

- Dose unique (500 mg per os de ciprofloxacine)
- Randomisé, cross over, 2 périodes , double aveugle
- Wash out: 2 semaines entre chaque période
- N = 24



**Fig. 1** Graph shows mean ( $\pm$  SD) plasma concentration of ciprofloxacin 500 mg tablets after oral administration of single dose of Ciprobay® and ciprofloxacin to 24 healthy human volunteers.

**Table III. 90% confidence interval for the ratios test/reference of  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{max}$  values (log-transformed).**

Parameter	90% confidence interval	Point estimate
$AUC_{0-\infty}$	0.95–1.07	1.02
$C_{max}$	0.90–1.07	1.05

↑  
Inclus 0,8-1,25

Volunteer	Ciprobay®				Ciprofloxacin			
	$AUC_{0-\infty}$ (h.µg/ml)	$C_{max}$ (µg/m)	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (h.µg/ml)	$C_{max}$ (µg/ml)	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
Mean	5.57	1.44	1.08	3.45	5.59	1.39	1.11	3.36
SD	1.70	0.46	0.61	1.60	1.62	0.38	0.49	1.77

$AUC_{0-\infty}$ : total area under the plasma concentration-time curve;  $C_{max}$ : maximum plasma concentration;  $t_{1/2}$ : elimination half-life;  $t_{max}$ : time to reach  $C_{max}$ .

⇒ bioéquivalence

- Volontaires sains (sauf exception) , 18-55 ans , BMI 18,5-30 Kg/m<sup>2</sup>, 2 sexes (sauf exception) , non fumeur ( si fumeur sujet identifié et conséquences discutées), aucun alcool ou stupéfiants
  - N = minimum 12 (Table de Diletti)
  - Cross over : 1 dose unique princeps et 1 dose unique générique ( beaucoup plus rarement dose réitérée) , ordre tiré au sort et équilibré
  - Aucun traitement associé, conditions alimentation et d'activité standardisées
- limiter la variabilité interindividuelle et favoriser la mise en évidence d'une éventuelle différence entre les 2 formes

# **Etude d'un polymorphisme génétique**

# **Adaptation de posologie nécessaire en fonction du polymorphisme ?**

- Particulièrement pour médicament 1 voie métabolique principale touchée par un polymorphisme génétique  
⇒ Impact du polymorphisme sur la PK
- Comparaison de la PK dans des catégories de volontaires sains préalablement phénotypé

# Exemple

- raltegravir : anti intégrase (VIH)
- métabolisme principalement par UGT 1A1
- Polymorphisme génétique UGT 1A1 :  
élimination du raltégravir modifiée en  
fonction du polymorphisme ?

# Polymorphisme UGT 1A1

- Allèle sauvage = 6 répétitions TA (dans le promoteur)

UGT1A1 \*1/\*1

<5% des sujets : hyperbilirubinémie ( $\geq 2.0$  mg/dl)

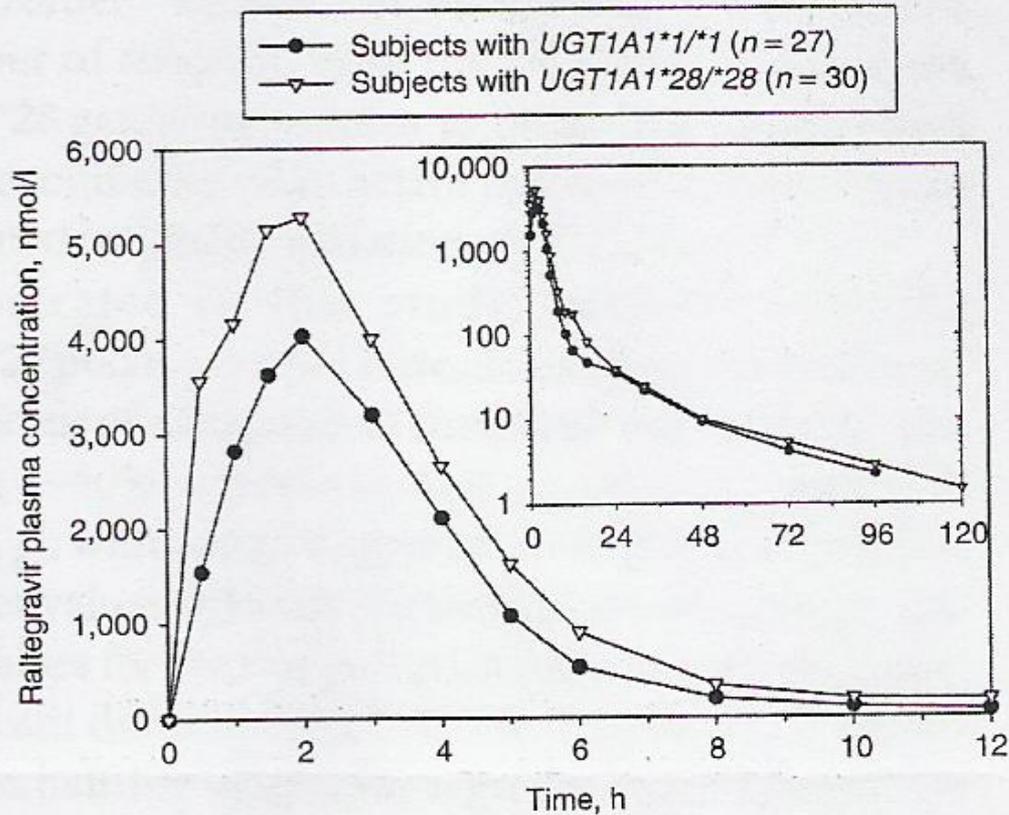
- UGT1A1\*28 /\* 28 = insertion d'un TA (7 TA dans le promoteur)

11% des sujets: (TA)<sub>7</sub>/(TA)<sub>7</sub>

43% des sujets: hyperbilirubinémie (syndrome de Gilbert): ↓ activité UGT 1 A1 (≈ 30% activité normale)

- UGT1A1\*1 /\* 28

12% des sujets: hyperbilirubinémie



**Figure 1** Arithmetic mean raltegravir plasma concentration profiles following the administration of single oral doses of 400-mg raltegravir to healthy subjects with the *UGT1A1*\*28/\*28 (n = 30) or *UGT1A1*\*1/1 (n = 27) genotype (inset = semilog scale).

# **Effet de l'alimentation sur l'absorption du médicament**

# Exemple

- felodipine et jus de pamplemousse
- Point de départ : *Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. Bailey et al Clin Invest Med. 1989;12:357-62*
  - éthanol + felodipine vs eau + felodipine
  - cross over, double aveugle
  - (eau ou éthanol) + jus de pamplemousse (masquage du goût)

⇒ Effet hémodynamique ↑ par éthanol

⇒ Pas de différence PK felodipine entre les 2 groupes

⇒ Dans les 2 groupes concentration ↑ ↑ ↑ par rapport aux concentrations habituellement mesurées

- *Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression J Clin Invest. 1997 ;99:2545-53.*

N= 10

J4 = PK (felodipine 10 + eau)

J0

J6 : PK (felodipine 10 + jus  
de pamplemousse)

J11:PK (felodipine 10 mg)

← jus de pamplemousse 3x/j →

J-3 à J0 : pas  
pamplemousse

← régime diététique identique pour N=10 (sauf pour le  
nombre de calories) pour assurer aucune perte ou gain de  
poids →

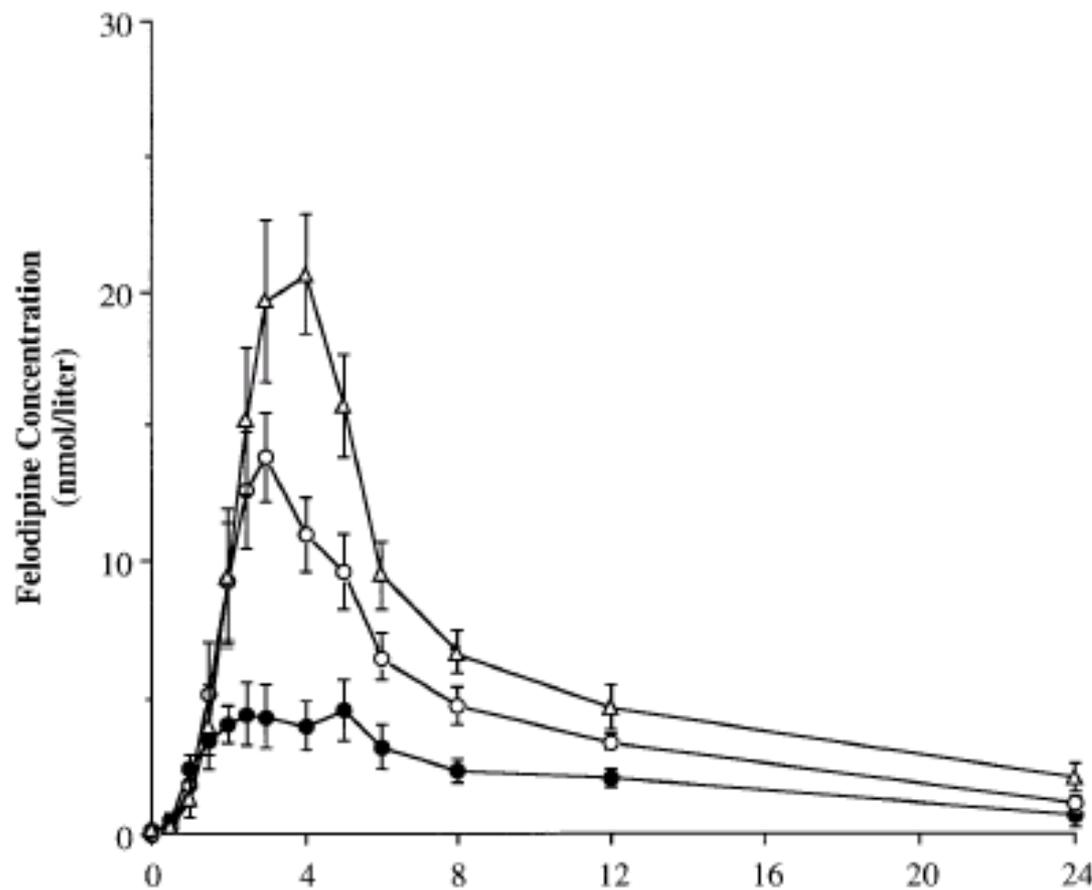
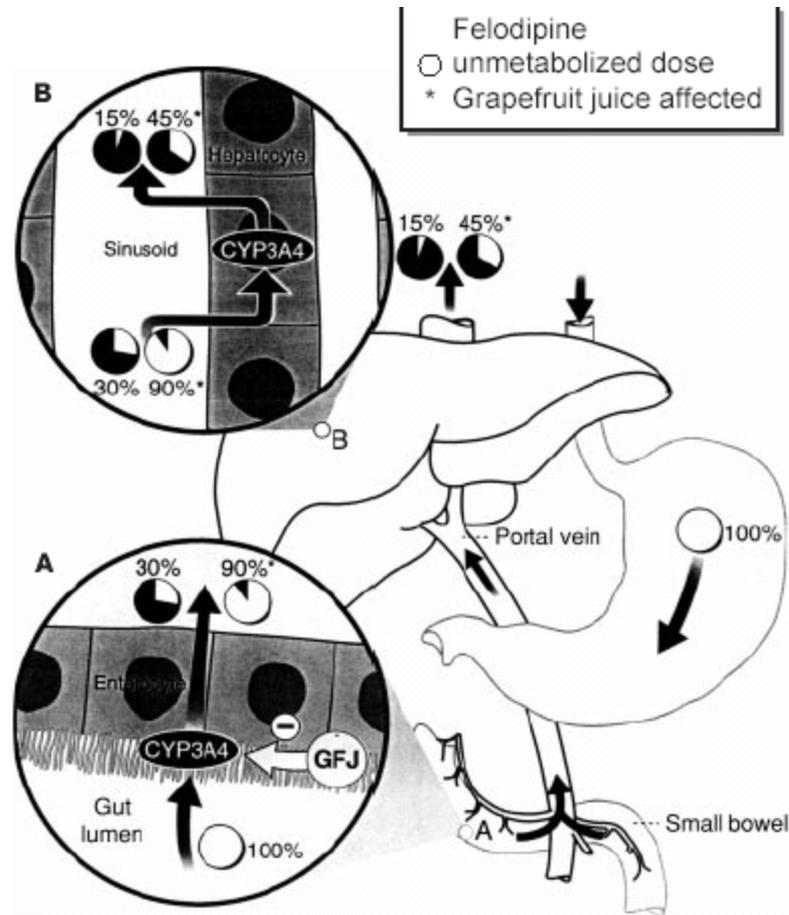


Figure 5. Effect of grapefruit juice on mean felodipine plasma concentrations. Felodipine plasma concentrations were measured after the oral administration of 10 mg felodipine with either water (●), after the first 8-oz glass of grapefruit juice (○), or after 5 d of thrice daily administration of grapefruit juice (△).

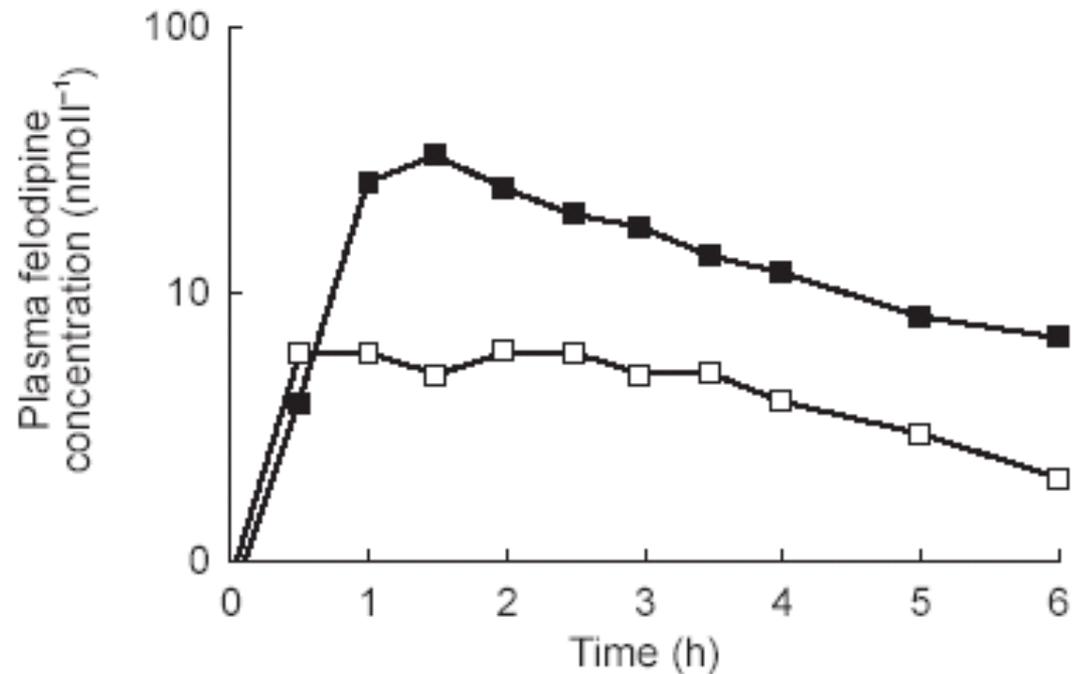
Table II. Felodipine Oral Pharmacokinetic Parameters

Treatment	$C_{max}$ nmol/liter	$C_{max}$ coefficient of variation	AUC nmol·h/liter	AUC coefficient of variation
Water	5.5±3.4	61%	35.3±21.6	61%
Acute grapefruit juice	17.9±3.3*	18% <sup>‡</sup>	76.4±15.6*	20% <sup>‡</sup>
Chronic grapefruit juice	23.9±8.53 <sup>§</sup>	36% <sup>‡</sup>	109.8±35.3 <sup>  </sup>	32% <sup>‡</sup>

All values±SD.  $C_{max}$ , peak blood concentration. \* $P = 0.0001$  compared with felodipine given with water. <sup>‡</sup> $P < 0.05$  compared with felodipine given with water. <sup>§</sup> $P = 0.044$  compared with felodipine given with a single glass of grapefruit juice. <sup>||</sup> $P = 0.0023$  compared with felodipine given with a single glass of grapefruit juice.



**Figure 2** Sequential presystemic felodipine metabolism by CYP3A4 in apical enterocytes of the small bowel (A) and the hepatocytes of the liver (B) in the absence and presence of grapefruit juice. The percent of unmetabolized felodipine is presented before and after passage through the gut wall and the liver. Grapefruit juice selectively inactivated CYP3A4 in apical enterocytes.



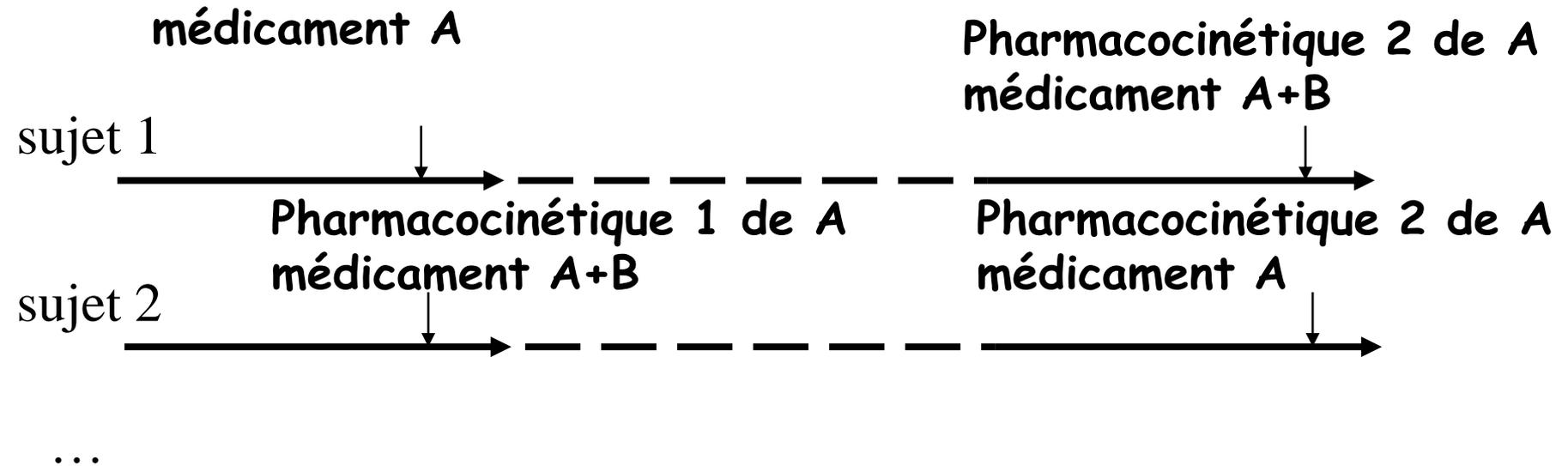
**Figure 1** Plasma felodipine concentration-time profile from the pilot study in which the effect of grapefruit juice was evaluated in one of the authors (DGB). Felodipine 5 mg regular tablet was administered with 350 ml double-strength grapefruit juice (■) or water (□).

C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub> modifié , t<sub>1/2</sub> identique

⇒ « Down regulation » activité CYP3A4 de la paroi intestinale par jus de pamplemousse

# Interactions pharmacocinétiques

- $n \approx 10-20$
- Exemple : effet du médicament B sur PK de A
- cross over , ouvert, randomisé



# **Principes méthodologiques**

- Sélection des volontaires sains
- Structures d'accueil
- Éléments à préciser dans protocole

# Sélection des volontaires sains

- « **sains** » = s'assurer que le sujet n'est pas différent de la **norme** des sujets de même âge et de même sexe vivant dans les mêmes conditions géographiques, diététiques...
  - ⇒ Examen clinique et contrôles biologiques
  - ⇒ Recherche ATCD pathologiques personnels et familiaux
  - ⇒ Recherche prise inopinée médicaments ou toxiques (contrôles si nécessaires)
- « **volontaires** » = s'assurer qu'aucune pression n'est exercée en vue de participer à un essai clinique ( libre arbitre respecté)

- sujets informés objectifs, contraintes , risques (remise document informatif au sujet) + avis du Comité de Protection des Personnes transmis
- Signature formulaire de consentement
- Informer peut se retirer à tout moment de l'étude
- Inscription Fichier National :

⇒géré par la DGS, alimenté par les investigateurs

⇒Non dépassement plafond annuel indemnités

⇒Respect de la période d'exclusion

# Structures d'accueil

Autorisation par ministère de la santé d'effectuer des essais cliniques de première administration à l'Homme et des essais cliniques interventionnels sur volontaires sains. (visite ARS):

- Locaux adaptés aux essais de phase I proches d'un service de réanimation
- Personnel médical et paramédical compétent dans le domaine des essais réalisés
- Matériel nécessaire aux essais ainsi que le matériel de réanimation vérifié
- Procédures opératoires pour assurer sécurité:
  - évaluer pour chaque recherche le risque prévisible
  - préciser rôle pharmacologue et réanimateur
  - organiser la surveillance (modalités de garde , procédure d'urgence...)

# Conclusions

- Indispensable pour mise en route phase II
- Etude de tolérance : limiter la gamme de doses au sein desquelles seront recherchées les doses thérapeutiques efficaces en phase II chez des patients
- Etude PD ( si mécanisme d'action a pu être identifié et étudié): peut permettre de prédire les doses et les concentrations plasmatiques permettant l'obtention d'un effet thérapeutique

- Etude PK:
  - optimiser voie d'administration
  - optimiser les intervalles de dose
  - information sur la linéarité de la PK : nécessaire pour savoir si augmentation de la posologie en phase II permet d'augmenter proportionnellement l'exposition

# **EN FIN DE PHASE I**

**On connaît :**

**Gamme des doses du médicament bien tolérées chez l'homme et chez la femme sains**

**Cinétique du médicament et ses effets chez l'homme sain**

**Métabolisme du médicament dans l'organisme humain**

**Mais on ne sait pas si :**

- **Il s'agit d'un médicament (pas de mesure d'effets thérapeutiques chez l'homme sain)**
- **La cinétique sera perturbée ou non par la pathologie chez les malades**
- **La tolérance du médicament sera la même chez les malades que chez les sujets sains**