

Pourquoi les phases précoces deviennent un levier stratégique en développement clinique

Article issu du webinaire « Early Proof, Real Confidence : Intégrer des cohortes patients dès les phases précoces pour sécuriser l'investissement »

Par Dr Lila Krebs-Drouot, Clinical Trial Manager - Eurofins Optimed

Le développement d'un médicament est un processus long, complexe et risqué. Aujourd'hui encore, près de 9 molécules sur 10 échouent entre la phase 1 et l'autorisation de mise sur le marché^[1]. Face à ce constat, une question majeure s'impose : comment mieux sécuriser les décisions dès les premières étapes du développement clinique ?

Une évolution du paradigme : des phases précoces au cœur des décisions stratégiques

Traditionnellement, les phases précoces du développement clinique (phase 1) avaient pour objectif principal d'évaluer la sécurité d'un candidat médicament. Les décisions clés étaient prises plus tardivement, notamment en phase 2 ou 3, au prix d'un coût élevé en cas d'échec.

Aujourd'hui, ce modèle évolue. Les phases précoces deviennent de véritables phases de génération d'information critique. L'objectif n'est plus seulement de démontrer la sécurité, mais de produire des données pertinentes permettant de guider les décisions stratégiques le plus tôt possible.

Ce changement s'inscrit dans un contexte marqué par :

- une pression accrue des investisseurs, en attente de preuves précoces de mécanisme d'action,
- des délais de développement de plus en plus contraints,
- une complexité biologique croissante des maladies ciblées.

Ainsi, la logique « quick win, fast fail »^[2] s'impose progressivement : réussir tôt ou échouer rapidement, afin d'éviter des investissements tardifs sur des candidats peu prometteurs.

Comprendre les causes de l'échec pour mieux les anticiper

La baisse de productivité en recherche pharmaceutique, illustrée par la « loi d'Eroom »^[3], met en évidence un problème structurel : malgré des investissements croissants, le nombre de molécules



approuvées par milliard investi ne cesse de diminuer.

Parmi les principales causes identifiées :

- une transposition imparfaite des résultats précliniques vers l'humain,
- une complexité accrue des pathologies,
- des modèles expérimentaux parfois peu prédictifs,
- des exigences réglementaires renforcées.

Dans ce contexte, le véritable enjeu n'est pas d'accumuler davantage de données, mais de générer des données plus pertinentes, plus tôt dans le développement.

L'intégration précoce des patients : un changement clé

Un des messages centraux du webinaire concerne l'intégration précoce de cohortes de patients dans les phases initiales.

Contrairement aux idées reçues, il ne s'agit pas de démontrer l'efficacité à ce stade, mais de valider le mécanisme d'action chez l'humain, en conditions réelles.

Cela permet notamment de :

- confirmer l'engagement sur la cible (target engagement),
- vérifier l'exposition au niveau des tissus pertinents,
- caractériser la relation dose-exposition-effet,
- et identifier des signaux biologiques exploitables (biomarqueurs).

Ces informations sont essentielles pour orienter le design des phases suivantes et limiter les risques d'échec tardif^[4].

Le rôle central des biomarqueurs

Les biomarqueurs jouent un rôle clé dans cette approche. Ils permettent de réduire l'incertitude mécanistique et de mieux comprendre les effets du médicament chez l'humain.

Trois types de biomarqueurs sont particulièrement stratégiques :

- **Les biomarqueurs d'engagement de la cible**, qui confirment que le médicament agit bien sur sa cible biologique.
- **Les biomarqueurs pharmacodynamiques**, qui mesurent les effets biologiques induits.
- **Les biomarqueurs de sélection**, permettant d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre au traitement – les programmes utilisant des biomarqueurs de présélection ont une LOA deux fois supérieure^[5].

[1] Thomas DW et al. Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020. BIO / Informa Pharma Intelligence / QLS Advisors, février 2021

[2] Paul SM et al. Nat Rev Drug Discov 2010;9:203-214

[3] Scannell JW et al. Nat Rev Drug Discov 2012;11:191-200

[4] Morgan P et al. Drug Discov Today 2012;17(9-10):419-424

[5] Thomas DW et al. Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011-2020. BIO / Informa Pharma Intelligence / QLS Advisors, février 2021

L'utilisation de biomarqueurs contribue également à améliorer la probabilité de succès des essais cliniques, en réduisant l'hétérogénéité des populations étudiées.

Les petites cohortes : un outil puissant de décision

L'intégration de petites cohortes de patients (souvent moins de 10 individus) dans les phases précoces constitue un levier puissant.

Ces cohortes exploratoires permettent de :

- tester rapidement des hypothèses biologiques,
- obtenir des données humaines précoces,
- prendre des décisions « go / no-go » éclairées,
- adapter le développement en continu.

L'objectif est clair : apprendre rapidement – « fast learn » – plutôt que seulement échouer vite.

Phase 0, phase 1 combinée : vers des designs plus intégrés

Le webinaire met également en lumière l'évolution des designs d'études cliniques.

La **phase 0**, formalisée par la FDA dans le cadre de l'exploratory IND, permet de réaliser des études exploratoires sur un très petit nombre de sujets, avec des doses faibles, afin de caractériser la pharmacocinétique et l'engagement de la cible.

De son côté, la **phase 1 combinée** devient une approche de plus en plus fréquente. Elle associe :

- une évaluation classique chez des volontaires sains,
- et une cohorte de patients intégrée en parallèle.

Cette évolution est explicitement reconnue par le cadre européen : la révision de la guideline first-in-human de l'EMA, applicable depuis février 2018, couvre les protocoles intégrés combinant plusieurs parties d'étude, chez volontaires sains comme chez patients. Ses implications opérationnelles ont été discutées par la communauté européenne des phases précoces au sein du forum EUFEMED^[6].

Ces designs permettent de densifier l'information générée en phase 1, sans allonger significativement le calendrier de développement, tout en augmentant fortement sa valeur stratégique.

Une exigence accrue de rigueur méthodologique

Si ces approches offrent un fort potentiel, elles nécessitent une rigueur méthodologique importante.

Parmi les éléments clés à maîtriser :

- la définition claire des objectifs (exploratoires vs confirmatoires),
- la sélection et la hiérarchisation des biomarqueurs,
- l'anticipation des adaptations possibles du protocole,

- la mise en place de plans d'analyse statistique robustes.

Un défaut d'anticipation ou une interprétation biaisée des données peut affaiblir la crédibilité scientifique du programme et compromettre sa valorisation.

Vers un nouveau standard du développement clinique

Au-delà d'une simple innovation méthodologique, cette approche tend aujourd'hui à devenir un standard du développement clinique.

En intégrant plus tôt des données humaines pertinentes, les équipes peuvent :

- réduire les risques d'échec tardif,
- améliorer la crédibilité scientifique des programmes,
- renforcer leur attractivité pour les investisseurs ou partenaires,
- optimiser la valeur globale des actifs développés.

Les phases précoces ne sont donc plus uniquement une étape de validation de la sécurité : elles deviennent un véritable **levier stratégique de création de valeur**.

Pour aller plus loin

Cet article propose une synthèse des principaux enseignements du webinaire animé par Dr Lila Krebs-Drouot.

Pour approfondir ces concepts, découvrir des exemples concrets et explorer plus en détail les stratégies de design d'études précoces, nous vous invitons à visionner le replay complet du **webinaire**.

Vous souhaitez contacter le Dr Lila Krebs-Drouot ou l'équipe commerciale d'Eurofins Optimed pour discuter d'un projet clinique ?

Contactez optimedsales@ba.eurofinseu.com, nous vous recontacterons dans les meilleurs délais.

[6] Breithaupt-Grögler K, Hardman T, de Hoon J, Donazzolo Y et al. Front Pharmacol 2019;10:398