

Clémence BOCQUET

Université de Lille 2

Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master Healthcare Business & Recherche Clinique, spécialité Recherche Clinique

Les difficultés engendrées par les spécificités des études de phases précoces en cancérologie

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

Sous la direction de Monsieur Alexandre WALLARD

Composition du jury :

Président de jury : Monsieur Marc LAMBERT

Directeur de Mémoire : Monsieur Alexandre WALLARD

3^{ème} membre du jury : Madame Eve LEFEBVRE

Année universitaire 2017 – 2018

Date de soutenance : 09 Octobre 2018

Table des matières

Table des matières	1
Table des illustrations.....	2
Remerciements	3
Abréviations.....	4
I. Introduction.....	5
1) La place des essais de phase I en recherche clinique	5
2) Les débuts de la Recherche Clinique de phases précoces	7
3) L'exemple d'une étude de Phase I	8
I. Les spécificités de la Recherche Clinique de Phase 1	11
1) Spécificités réglementaires.....	11
a. La réglementation Française pour la soumission des essais cliniques	11
b. Les spécificités réglementaires de la Phase 1	12
2) Les objectifs propres aux essais de phases précoces.....	14
3) Spécificités dans le schéma des études.....	14
a. La méthode de Fibonacci ou le schéma « 3 + 3 ».....	15
b. La méthode d'escalade accélérée.....	17
c. La méthode par réévaluation continue (CRM).....	18
II. Les difficultés engendrées par les spécificités des phases précoces	18
1) Les échecs d'inclusion.....	18
a. Les échecs d'inclusion dus aux spécificités de l'étude	19
b. Les échecs d'inclusion liés aux patients.....	20
2) Des enjeux éthiques	21
a. Les objectifs d'une étude de phase précoce	21
b. Les biais de compréhension possibles.....	22
c. L'équipoise clinique.....	24
III. Une révolution est en marche	25

1) L'explosion des Big data.....	25
a. Définition	25
b. L'utilisation des Big Data en Recherche Clinique.....	27
c. Les challenges liés aux Big Data	29
d. Pistes d'exploitation des Big Data	30
2. Le développement de la médecine personnalisée	31
a. Définitions	31
b. Les difficultés initialement identifiées	33
c. Les perspectives des thérapies ciblées dans les phases précoces et leurs enjeux	34
Conclusion.....	38
IV. Annexes.....	43
1) Annexe 1 – Les critères d'éligibilité de l'étude X.	43
V. Bibliographie.....	49

Table des illustrations

Figure 1 : Comment se déroule le développement d'un médicament ?	5
Figure 2 - Schéma de l'étude X du laboratoire Bayer	10
Figure 3 - Les différents schémas des essais cliniques	15
Figure 4 - Le schéma classique des études de phase I : La méthode Fibonacci.....	16
Figure 5 - Calendrier des visites de l'étude X.....	20
Figure 6 - Balance dose / effet des médicaments.....	22
Figure 7 - Les modes d'action des thérapies ciblées	32
Figure 8 - Les impacts possibles de la combinaison de deux thérapies ciblées sur la tumeur	35

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier le **Professeur Durocher** et **Monsieur Denayer**, pour m'avoir permis de suivre la formation enseignée à ILIS. Ces 5 années m'ont permis de développer mes connaissances dans le domaine passionnant qu'est la Recherche Clinique et de débiter une vie professionnelle dans des conditions idéales.

Monsieur Wallard, je vous remercie chaleureusement pour la qualité de la formation que vous nous avez donnée tout au long de ce Master, qui m'a permis, outre le fait de prendre confiance en moi, à l'oral et en anglais, de développer de solides connaissances, principalement dans le domaine de la recherche clinique en industrie.

Plus généralement, je tiens à remercier l'ensemble des professeurs et des intervenants d'ILIS, ainsi que l'ensemble des personnes qui ont accepté de m'accompagner et de me faire confiance au cours de mes différents stages, chacun d'entre vous a contribué à me former à ce métier qui me passionne.

Pascal, je te remercie de m'avoir accueillie au sein de Bayer pour mon contrat de professionnalisation. Cette année passée avec vous tous a réellement été passionnante pour moi, tant au niveau professionnel qu'au niveau de mon épanouissement au sein de l'équipe.

Eve, un grand merci pour m'avoir accompagnée tout au long de cette année, pour m'avoir fait confiance, pour avoir été aussi disponible, pour avoir répondu à toutes mes questions ... Merci également pour tes conseils tout au long de la rédaction ce mémoire et pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Elise, pour avoir accepté d'être ma « marraine » pour cette année, pour tous tes conseils, pour toutes les connaissances que tu as pu me transmettre au cours de ces nombreuses visites sur centre, toujours avec le sourire et de façon tellement bienveillante, un grand MERCI !

Je ne peux pas terminer sans remercier chaleureusement l'ensemble de mes collègues au sein de Bayer. Chacun d'entre vous a contribué à mon intégration au sein de cette entreprise. Votre sympathie, vos conseils, vos sourires, votre aide à chaque interrogation que j'avais, m'ont permis de m'épanouir pleinement dans les tâches qui m'ont été confiées.

Abréviations

ADC : Antibody Drug Conjugate – Conjugué anticorps – médicament

AMA : American Medical Association – Association médicale Américaine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide RiboNucléique

CeNGEPS : Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CLIP² : Centre Labellisé de Phase Précoce

CLM : Country Lead Monitor = Chef de projet

CRM : Méthode par réévaluation continue

CPP : Comité de Protection des Personnes

DMT : Dose Maximale Tolérée

EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal products = Agence Européenne pour l'évaluation des produits de santé

FDA : Food and Drug Administration, l'équivalent de l'ANSM aux Etats-Unis

INCa : Institut National du Cancer

PK : Pharmacocinétique

LYSA : The Lymphoma Study Association – L'association des études cliniques sur le lymphome

TDL : Toxicité Dose Limitante

I. Introduction

1) La place des essais de phase I en recherche clinique

Les essais cliniques sont une étape obligatoire avant que tout médicament ne soit autorisé à être mis sur le marché. Selon la définition de l'ANSM, « un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. »

Avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, ce dernier passe par différentes phases d'essai clinique :

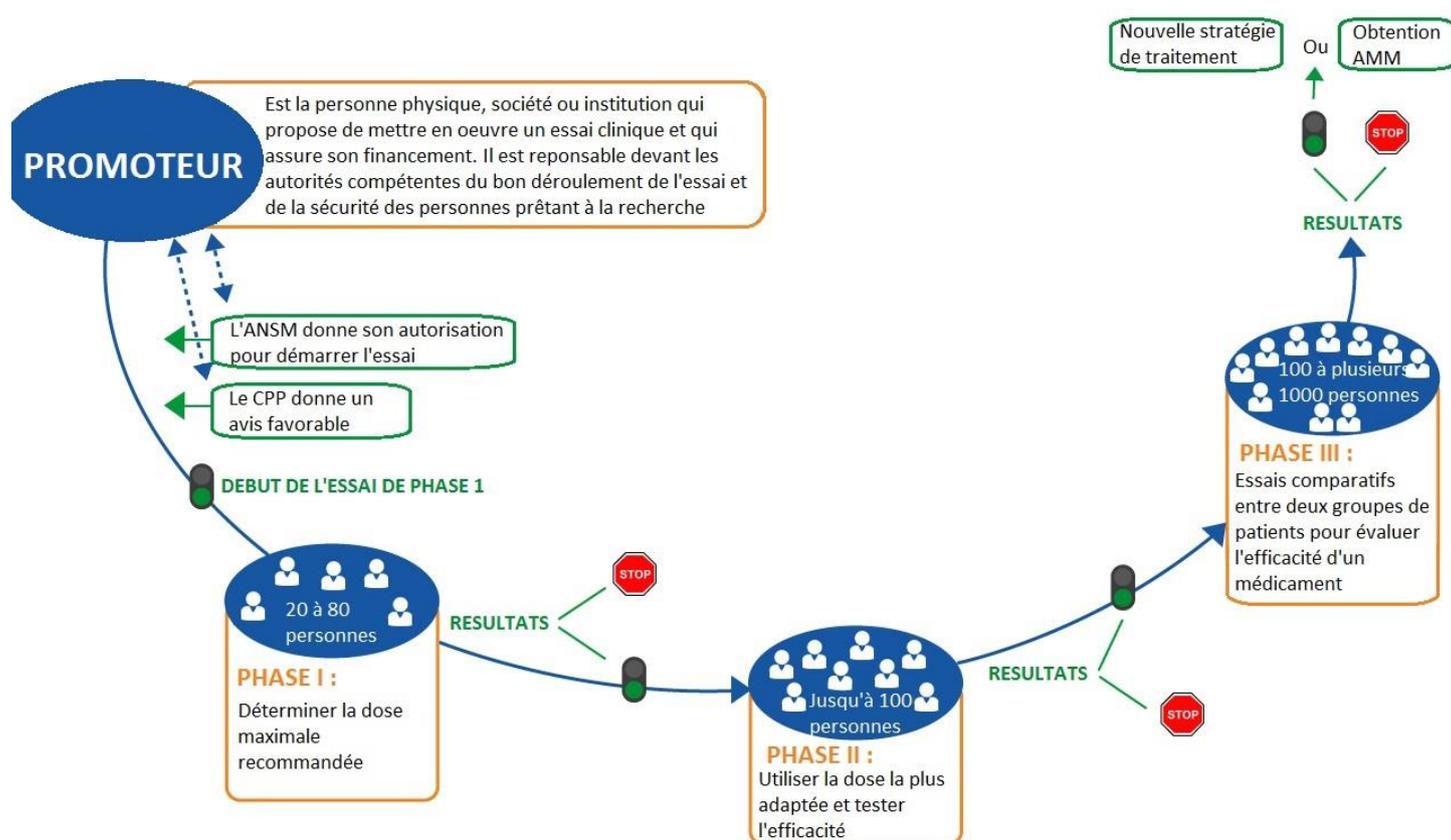


Figure 1 : Comment se déroule le développement d'un médicament ?¹

¹ Les essais cliniques et le comité de patient. La ligue contre le cancer [En ligne] Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques> Page consultée le 02 Août 2018

- **La phase I**, qui correspond :
 - Soit au moment où le médicament est administré pour la première fois à l'Homme (First In Man),
 - Soit à l'administration du médicament pour une nouvelle indication ou pour une nouvelle population donnée. Par exemple, le Regorafenib est un médicament actuellement autorisé pour le traitement de certains cancers digestifs, mais il fait aujourd'hui l'objet d'un essai de phase I chez Bayer pour le traitement de tumeurs solides chez les enfants.
- **La phase II** a pour objectif de déterminer la dose idéale du traitement à administrer au patient ainsi que d'étudier le fonctionnement du médicament dans l'organisme selon les doses administrées (pharmacocinétique).
- **La phase III** est généralement menée sur un grand nombre de patient, et a pour objectif de confirmer l'efficacité du médicament. Ces études sont souvent randomisées selon 2 groupes de traitement : le premier groupe reçoit le traitement à l'étude, alors que le second reçoit soit un placebo, soit le traitement de référence pour l'indication donnée (on note également que souvent, ces essais sont menés en double aveugle, ce qui signifie que ni le médecin, ni le patient ne savent quel traitement est administré). Outre l'efficacité, on évalue également les données de sécurité et le ratio bénéfice-risque du médicament.

A l'issue de ces différentes étapes de recherche et selon les résultats, le médicament peut alors être autorisé à être mis sur le marché. Après la mise sur le marché d'un médicament, ce dernier peut faire l'objet d'un essai qu'on appelle de phase IV qui a pour objectif de déterminer le devenir du médicament dans des conditions de « vie réelle » (et qui peut permettre de découvrir de nouveaux effets indésirables rares, inattendus, ou des bénéfices supplémentaires qui n'avaient pas été observés au cours des phases précédentes).

Au cours de ce mémoire, nous allons nous intéresser aux essais cliniques de phase I. Les essais de phase I sont généralement menés sur des sujets volontaires sains, ou, dans le cas de la cancérologie, sur laquelle nous allons nous concentrer, sur des malades pour lesquels il n'existe plus d'alternative thérapeutique (ou qui refusent les solutions qui leur sont proposées).

Les essais cliniques de phase I sont la première étape pour permettre l'innovation thérapeutique et l'accès à de nouveaux traitements pour le patient. Malgré leur importance

capitale dans le développement de nouveaux médicaments, ils sont difficiles à mener et font l'objet de nombreux débats.

D'une part, les contraintes réglementaires, les nombreux critères d'éligibilité qui amenuisent le nombre de patients potentiels ainsi que la complexité des études qui requièrent un monitoring important, rendent difficiles le recrutement et la conduction des essais de phases précoces. De plus, les résultats d'un essai de phase I peuvent ne se voir qu'au bout de nombreuses années, ce qui peut être dans un premier temps décourageant pour les équipes investigatrices.

D'autre part, les essais cliniques n'ont pas bonne réputation dans l'opinion générale. On n'entend en effet parler de la recherche clinique dans la presse ou à la télévision que lors d'un scandale, alors qu'il est important de rappeler qu'avant qu'un médicament ne soit autorisé à être mis sur le marché, il doit impérativement faire l'objet d'essais cliniques. Cette étape est donc indispensable, mais on ne parle que trop peu des essais qui ont des résultats prometteurs, ou qui ont permis l'innovation et la mise à disposition de meilleures thérapies aux patients.

Les essais cliniques de phase I, bien qu'ils soient indispensables à l'innovation thérapeutique, ont donc des particularités que n'ont pas les essais cliniques de phase II à IV. Ces spécificités peuvent engendrer différentes difficultés dans la conduite des essais de phases précoces, ce qui nous amène à poser une problématique à laquelle nous allons tâcher de réfléchir tout au long de ce mémoire :

Comment faire face aux difficultés engendrées par les spécificités des essais de Phase 1 en oncologie ?

Ce travail sera divisé en plusieurs parties. Dans un premier temps nous nous appuierons sur un essai de phase I du Laboratoire Bayer pour aborder les particularités des essais de phases précoces par rapport aux autres phases de développement du médicament. Puis, nous réfléchirons sur les complications que peuvent engendrer ces spécificités. Pour terminer, nous réfléchirons à des solutions pour pallier ces difficultés.

2) Les débuts de la Recherche Clinique de phases précoces

Le développement des essais cliniques de phase 1 a débuté en 1937 aux Etats-Unis, lorsque le laboratoire Massengill a décidé de commercialiser une nouvelle formulation de sulfanilamide. Cet antibiotique était à l'époque communément utilisé lors d'infections et se présentait généralement sous la forme de comprimés ou de poudre.

Un représentant de Massengill a émis l'idée que ce médicament se vendrait mieux sous forme liquide. C'est alors de cette manière que les chimistes du laboratoire ont découvert que le sulfanilamide était soluble dans l'éthylène glycol et qu'il était possible de développer une forme liquide de cet antibiotique.

Après avoir passé les contrôles qualité (sur l'apparence et le goût du traitement), le sulfanilamide liquide a été massivement commercialisé. S'en est alors suivie une importante vague de décès que l'AMA (American Medical Association) a fini par imputer à la nouvelle formulation du médicament et plus précisément à l'éthylène glycol. Suite à ces drames, la FDA a lancé une grande campagne de rappel des traitements qui avaient été distribués, mais trop tard ... Plus de 100 personnes étaient déjà mortes à cause de la nouvelle formulation de l'antibiotique.

A la suite de ce scandale, qui aurait facilement pu être évité grâce notamment à des tests pré-cliniques qui auraient montré la toxicité de l'éthylène glycol, la FDA a obtenu une mission plus élargie. En effet, à partir de 1938, les laboratoires pharmaceutiques ont été obligés de fournir des données de sécurité sur leur médicament à la FDA, qui a alors eu la responsabilité de donner son accord pour la mise sur le marché des médicaments, mais surtout, celle de vérifier que la réalisation de l'essai a été soumise à une autorisation préalable des autorités de santé afin de vérifier que la balance bénéfice risque est favorable.

3) L'exemple d'une étude de Phase I

Au cours de ce mémoire, nous allons prendre pour exemple l'étude X, une étude de phase 1 promue par le Laboratoire Bayer, au sein duquel j'ai eu l'opportunité de réaliser mon contrat de professionnalisation au cours de cette année de Master 2. Il semblait donc important d'en expliquer le design et les objectifs avant de développer le sujet.

L'étude X met en jeu deux médicaments :

- **L'Anetumab Ravnansine**, le traitement expérimental de cette étude, est un ADC (Antibody Drug Conjugate), c'est à dire un anticorps, coupé à un poison du fuseau, qui a pour fonction de cibler une cellule tumorale et de vectoriser un agent cytotoxique. L'Anetumab Ravnansine a montré un signal clinique fort et précoce d'activité anti-tumorale chez des patients atteints de mésothéliomes avancés dans une précédente étude. Pour l'étude X, l'objectif est de cibler les cellules exprimant la mésothéline afin d'inhiber leur croissance. L'Anetumab Ravnansine contient un

toxophore cytotoxique (substance toxique), le DMA4, responsable de certains des effets indésirables observés dans des études réalisées précédemment et qui pourrait, selon les données *in vitro* disponibles, être métabolisé par des enzymes, le CYP3A4 et le CYP2D6. D'autre part, le DMA4 est une Glycoprotéine P puissante, qui provoque un phénomène de résistance aux médicaments. Un effet des inhibiteurs et des inducteurs de CYP3A4 et de Glycoprotéine P sur l'Anetumab Ravnansine est donc possible. C'est là qu'intervient l'Itraconazole.

- **L'Itraconazole** est un antifongique qui a des propriétés inhibitrices du CYP3A4 et de la Glycoprotéine P. Autrement dit, l'Itraconazole pourrait inhiber le phénomène de résistance de l'Anetumab Ravnansine sur l'Homme et pourrait également réduire les effets indésirables de l'Anetumab Ravnansine, notamment l'épithéliopathie cornéenne.

Ces données justifient donc l'objectif de l'étude, qui est d'évaluer l'effet de l'Itraconazole sur la pharmacocinétique de l'Anetumab Ravnansine administré en monothérapie et conjointement avec l'Itraconazole, chez des patients qui présentent une tumeur solide exprimant la mésothéline.

Abordons maintenant le design de l'étude. Il est prévu de traiter environ 48 patients dans cette étude, afin d'obtenir un nombre de 34 patients évaluable, nécessaire pour que les analyses statistiques soient significatives. Ce rationnel a été estimé en prenant en compte la complexité du calendrier de l'étude (qui pourrait amener des patients à se retirer) et l'avancée de la maladie des patients qui augmente le risque d'arrêts prématurés.

L'identification de patients potentiellement éligible pour participer à un essai clinique s'appelle le pré-screening. Lorsqu'un patient est identifié par l'équipe du centre investigateur, le médecin peut lui proposer de participer à cet essai. Si le patient donne son consentement, la période de pré-screening s'achève et commence alors l'étape du screening, pendant laquelle seront vérifiés tous les critères d'éligibilité de l'étude, afin de voir si le patient peut effectivement recevoir le traitement à l'étude. Le consentement est nécessaire avant cette période de screening, car aucune procédure de l'étude ne doit être réalisée avant que le patient n'ait donné son consentement écrit, et pour vérifier chaque critère d'inclusion, il est possible que le patient doive subir des examens médicaux, prise de sang, biopsie etc. dans le cadre de l'essai. Si tous les critères d'éligibilité de l'étude sont respectés, le patient peut débiter le traitement à l'essai. Dans le cas contraire, il sera considéré comme screen failure (échec d'inclusion).

Concernant les différentes périodes de l'étude, elles se déroulent, pour l'étude X, comme décrit ci-dessous :

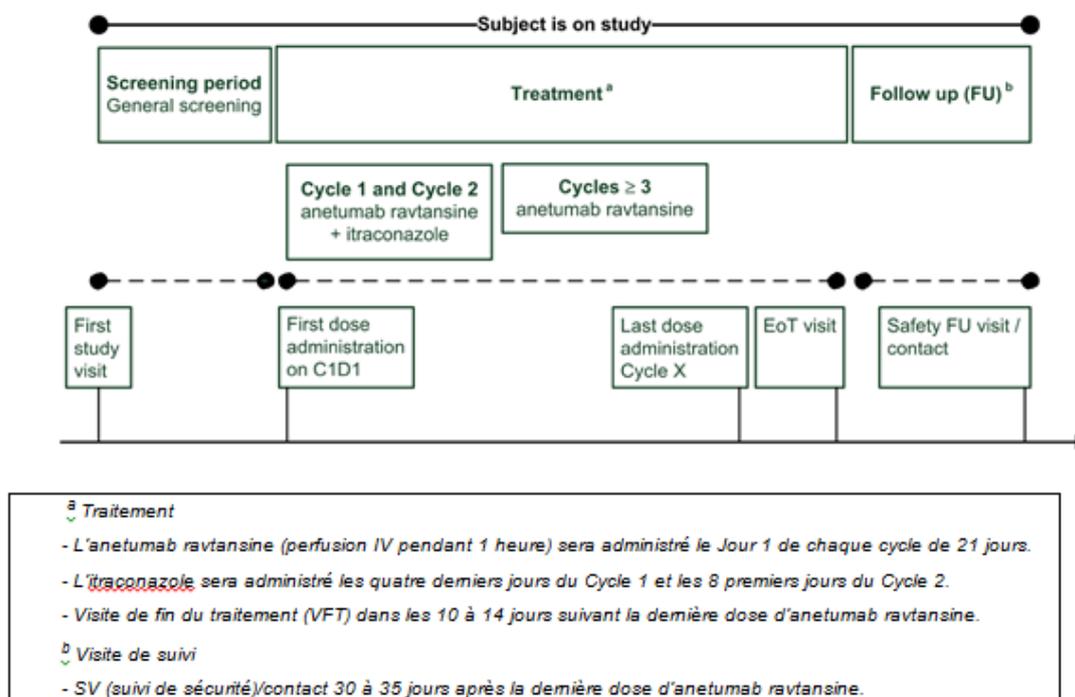


Figure 2 - Schéma de l'étude X du laboratoire Bayer²

Il est à noter que la durée maximale de screening pour cette étude sera de 28 jours. Au cours de la période de traitement, composée de cycles de 21 jours, le patients recevra de l'Anetumab Ravtansine et de l'Itraconazole pendant les 2 premiers cycles, puis de l'Anetumab Ravtansine en monothérapie pendant les cycles suivants jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité nécessitant la sortie d'étude ou tout autre évènement impliquant la sortie d'étude du patient, au jugement de l'investigateur. Lorsque la période de traitement sera terminée, le patient entrera alors dans une période de suivi, au cours de laquelle l'état de santé du patient sera évalué.

Outre les venues du patient pour l'administration de son traitement, des visites sont également prévues au cours des différents cycles, notamment pour évaluer les toxicités éventuelles du traitement ou pour réaliser des examens dans le cadre du protocole.

Après avoir détaillé le contexte actuel de la Recherche Clinique en France et décrit le protocole de l'étude X, qui illustre bien les spécificités de la Recherche Clinique de phase précoce et les difficultés qu'elles peuvent engendrer, et qui sera donc un parfait

² Protocole de l'étude
10

exemple pour ce travail, nous allons pouvoir déterminer dans une première partie en quoi la Recherche Clinique de Phase 1 engendre des procédures particulières.

I. Les spécificités de la Recherche Clinique de Phase 1

1) Spécificités réglementaires

a. La réglementation Française pour la soumission des essais cliniques

La loi Huriet-Sérusclat, renforcée par la directive Européenne 2001 / 20 / EC ainsi que les European Guidance permettent de poser un cadre pour les promoteurs sur les démarches à réaliser auprès des comités d'éthique et de l'ANSM afin d'obtenir l'autorisation de mettre en place un essai clinique.

Dans un premier temps, le promoteur doit demander un numéro EudraCT pour son étude. EudraCT est, d'après la définition de l'ANSM « une base de données de tous les essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments dans la communauté Européenne, soumis en France aux CPP et à l'ANSM. » Chaque essai clinique doit disposer d'un numéro EudraCT qui lui est propre et qui sera utilisé dans tous les documents de l'étude (c'est pourquoi le demander est la première chose que fait le promoteur).

Ensuite, l'équipe qui s'occupe de la soumission des essais cliniques rédige les documents nécessaires à la soumission du projet. Lorsque le dossier de l'étude est prêt, le CLM (Country Lead Monitor, le représentant de l'essai clinique dans un pays) l'envoie au CPP pendant que l'équipe des affaires réglementaires l'envoie à l'ANSM.

Si, au cours de l'essai clinique, un évènement susceptible d'affecter la sécurité des patients survient, le promoteur se doit de prendre des mesures de sécurité urgentes, afin de minimiser le risque encouru et de garder une balance bénéfice-risque favorable pour le patient. Ces mesures peuvent être prises avant d'en informer les autorités compétentes, qui doivent néanmoins être prévenues au plus vite. Ces évènements, selon leur gravité, sont susceptibles d'entraîner un arrêt temporaire ou définitif de l'essai clinique.

A la fin de l'essai clinique, lorsque cela se déroule normalement, une notification de fin d'étude doit être envoyée au CPP et à l'ANSM dans les 90 jours après la fin de la recherche (qui correspond à la dernière visite du dernier patient de l'étude). Pour fini, un

résumé des résultats de la recherche doit également être adressé au CPP et à l'ANSM dans un délai maximum d'un an après la fin de la recherche.

b. Les spécificités réglementaires de la Phase 1

Les CLIP²

Dans le but d'atteindre les plus hauts standards de qualité dans la gestion des essais cliniques de phases précoces, l'INCa (l'Institut National du Cancer) a créé les CLIP² (Centres Labellisés de Phase Précoce) en 2010.

Afin de soutenir ce projet, des institutions telles que le CeNGEPS (Centre national de gestion des essais de produits de santé), l'institut Lilly et les industries de santé ont appuyé financièrement l'ANSM pour la création des CLIP².

Il existe aujourd'hui 16 centres investigateurs spécialisés dans la recherche clinique de phase I en France, afin de couvrir la majorité du territoire. Certains d'entre eux ont également une activité en oncologie pédiatrique, des pathologies qui étaient auparavant peu présentes dans ce type de recherches. Les équipes investigatrices des CLIP² mènent à la fois des essais industriels (promus par un laboratoire pharmaceutique) et institutionnels (élaborés par des promoteurs académiques, tels qu'un médecin, ou un CHRU).

Les CLIP² ont pour objectif, outre le fait d'accroître la qualité des essais cliniques en ayant des règles strictes notamment sur la sécurité du patient et la qualité des données, de valoriser la recherche clinique. D'autre part, ils ont également pour objectif de couvrir la majorité du territoire Français afin de permettre à l'ensemble de la population de pouvoir bénéficier de thérapies innovantes par le biais d'études de phases précoces.

On remarque d'ailleurs que depuis la mise en place des CLIP², le nombre d'essais cliniques ouverts et le nombre de patients inclus est en constante augmentation (+ 88% pour le nombre d'essais et +153% pour le nombre de patients inclus entre 2010 et 2016). Ces centres ont donc un impact particulièrement positif pour l'attractivité de la Recherche Clinique Française.

Le renforcement des mesures de vigilance

En janvier 2016, la recherche clinique et plus précisément les essais de phases précoces ont fait les titres des journaux, suite au scandale de l'essai clinique du laboratoire Biotrial, à Rennes. En quelques mots, il s'agissait d'un essai de phase I, visant

à évaluer la dose maximale tolérée du BIA 10-2474 chez des volontaires sains. Cette molécule a pour propriété d'augmenter le taux de cannabinoïdes présents naturellement dans l'organisme et était testée en tant qu'analgésique et anti-inflammatoire. Le design de cette étude visait à administrer 5 doses croissantes de BIA 10-2474 successivement à 5 groupes de 8 volontaires. L'essai s'est déroulé sans effets indésirables jusqu'à l'administration de la molécule au 5e groupe, au cours de laquelle un volontaire est hospitalisé. Le lendemain, les 7 autres volontaires du groupe reçoivent néanmoins à nouveau la molécule. L'état du patient hospitalisé s'aggrave et il est finalement déclaré en état de mort cérébrale. A la suite de cet évènement, 5 autres volontaires seront hospitalisés avant que l'essai clinique ne soit arrêté prématurément.

Suite à « l'accident de Rennes », de nouvelles mesures ont été introduites dans la réglementation afin d'être préparé à prendre en charge de façon précoce tout fait nouveau ou tout évènement indésirable grave. En effet, un fait nouveau est désormais défini comme tout évènement susceptible d'entraîner une réévaluation des bénéfices et des risques de la molécule. A noter également que tout évènement indésirable grave dans les essais de phases précoces menés sur les volontaires sains constitue également un fait nouveau. D'autre part, des mesures plus drastiques ont été prises pour la déclaration des évènements indésirables et des faits nouveaux aux autorités.

Pour finir, les conditions d'autorisations des CLIP² ont été également renforcées : les autorisations ne sont aujourd'hui délivrées que pour 3 ans, contre 7 auparavant.

La cellule « essais cliniques phases précoces » de l'ANSM

Depuis le 18 décembre 2017, l'ANSM a mis en place une cellule dédiée aux essais de phases précoces. Cette évolution intervient dans le prolongement du plan d'actions annoncé par la Ministre de la santé suite aux évènements de l'étude de phase 1 de Rennes, que nous avons précédemment abordé.

Cette cellule est organisée dans la Direction des Politiques d'autorisation et d'innovation de l'ANSM, qui est spécialisée dans les essais de phases précoces. Elle est chargée de l'instruction à la fois des essais cliniques qui portent sur un médicament administré pour la première fois à l'Homme, mais également des essais qui ont pour objectif de renforcer la connaissance sur une molécule des profils de tolérance, de sécurité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. A noter tout de même que les essais portant sur les produits de thérapie génique et cellulaire, tissus, organes et cellules

ainsi que les vaccins et dispositifs médicaux ne seront pas pris en charge par la cellule « essais cliniques phases précoces » de l'ANSM.

Il existe donc aujourd'hui à l'ANSM une équipe spécialisée dans les phases précoces, qui s'occupe de l'ensemble des autorisations de ce type de recherche. Cela permet, outre une expertise renforcée, de réduire les délais administratifs dans les procédures d'autorisation des essais de phases précoces.

2) Les objectifs propres aux essais de phases précoces

Les essais de phase I se distinguent également des autres types d'essais par leurs objectifs. En effet, les objectifs de phase I ne sont pas d'évaluer l'efficacité de la molécule, mais de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de ce nouveau traitement et de s'assurer de la sécurité du patient. Nous verrons ainsi que ces objectifs peuvent engendrer des challenges dans la mesure où il est parfois difficile d'expliquer à un patient pour lequel il n'existe pas de solution curative à sa pathologie que la meilleure de ses options est de participer à un essai clinique de phase précoce, que sa participation aidera les futurs patients mais qu'il est peu probable qu'elle le soigne.

Le fait que ces essais évaluent la dose et la sécurité d'une nouvelle molécule sur les patients implique que les designs des essais de phases précoces sont également spécifiques, afin de maîtriser l'ensemble des risques et de pouvoir réagir très rapidement en cas de toxicité.

3) Spécificités dans le schéma des études

De façon générale, les phases chaque phase d'un essai clinique présente un schéma qui lui est propre.

Comme simplifié dans le schéma ci-dessous, en phase II a, le traitement est administré dans un simple bras puis comparé à un taux de réponse théorique, en dessous duquel on considèrera que la molécule n'est pas efficace. Si les résultats des essais de phase IIa s'avèrent concluants, les études de phases IIb puis III peuvent débuter. Dans ce type d'études, le traitement à l'étude est comparé au traitement de référence pour l'indication visée. A noter tout de même que s'il n'existe aucun traitement de référence, le médicament à l'essai sera comparé à un placebo. A l'issue de la phase III, si le traitement démontre un bénéfice en terme d'efficacité, ainsi qu'un rapport bénéfice / risque favorable, le laboratoire pourra déposer un dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) à l'ANSM. Après la commercialisation de la molécule s'ensuit généralement des études

appelées « post AMM » ou de phase IV, qui permettent d'évaluer le médicament dans des conditions de vie réelle.

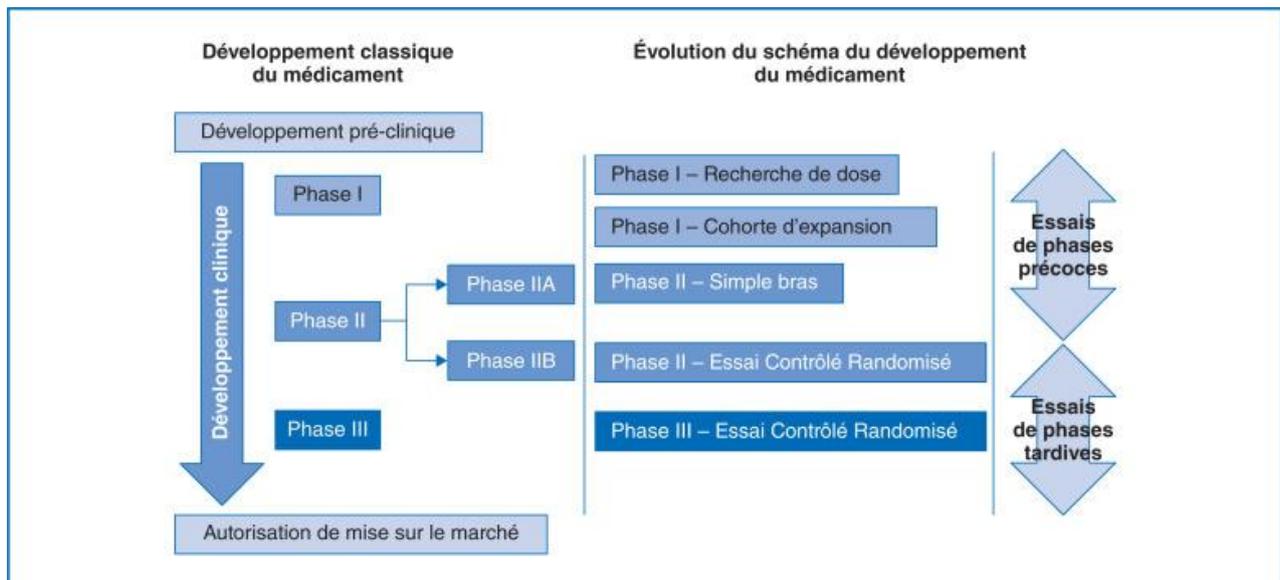


Figure 3 - Les différents schémas des essais cliniques³

En ce qui concerne les essais de phases précoces, ce sont des recherches pour lesquelles il existe aujourd'hui de nombreux schémas possibles.

a. La méthode de Fibonacci ou le schéma « 3 + 3 »

Ce schéma est le schéma classique, qui a été le plus communément utilisé lors de la réalisation d'essais précoces et qui implique la participation de cohortes de trois patients généralement.

En pratique, une première cohorte reçoit une faible dose du traitement à l'essai, puis les données de ces patients sont analysées avant qu'une autre cohorte de patients ne reçoive une dose plus élevée de traitement. Lorsqu'aucune Toxicité Dose Limitante (TDL) n'est survenue dans ce groupe de trois patients, on continue l'escalade. Lorsqu'une TDL est survenue chez au moins 1 patient, on met en place une nouvelle cohorte de 3 patients à la même dose de traitement. Pour finir, si on observe une TDL chez au moins 2 des patients, on arrête l'escalade de dose. La dose optimale choisie est alors généralement la dose inférieure à celle ayant provoqué l'arrêt de l'escalade. Ce design classique est parfaitement illustré de façon simplifiée dans le schéma ci-dessous :

³ Créquit P., Canellas A., Rozensztajn N., Ruppert AM., Fallet V., Lavolé A., Wislez M. & Cadranel J., 2017. Les essais cliniques en oncologie thoracique à l'ère de la médecine de précision : comment les réaliser en pratique ? *Revue des maladies respiratoires actualités*, volume 9, issue 2, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187712031730068X>> Page consultée le 07 Apr 2018

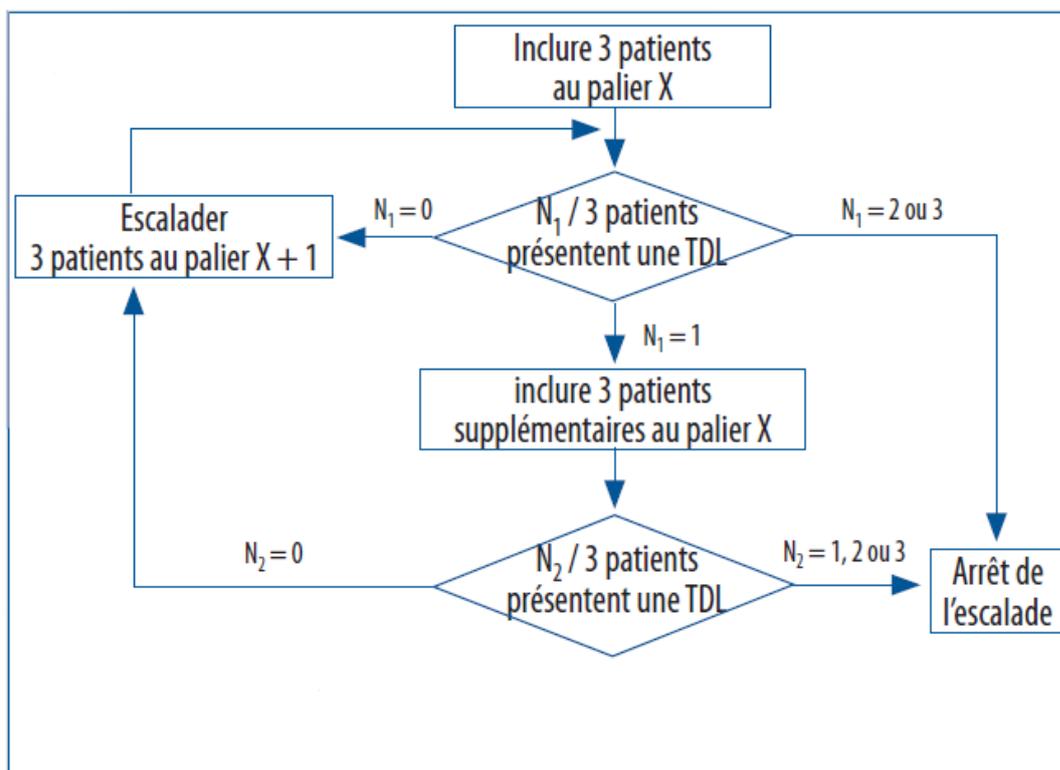


Figure 4 - Le schéma classique des études de phase I : La méthode Fibonacci⁴

Ce schéma place au centre de l'attention la sécurité du patient mais pose néanmoins des problèmes éthiques. En effet, les premières cohortes de patients recevront une dose de traitement trop faible pour être efficace. De plus, les derniers patients recevront une dose plus forte, qui présentera potentiellement un risque de toxicité, et donc un enjeu de sécurité pour le patient.

D'autre part, ce schéma peut également engendrer une question liée aux périodes pendant lesquelles les données des patients sont analysées. En effet, au cours de ces périodes d'analyse, les patients potentiels ne peuvent être inclus dans l'essai alors que cette solution est généralement la seule qui peut leur être offerte, même si, comme évoqué plus tôt, les essais de phases I n'ont pas pour objectif l'évaluation de l'efficacité.

Pour finir, ce type de schéma pose également un problème de fiabilité. Il permet en effet de déterminer la DMT (Dose Maximale Tolérée) du traitement, mais cette dose a été déterminée avec un nombre très faible de patients. Il existe donc encore à la fin de ces essais de phase I une forte probabilité d'erreur concernant la DMT, qui pourra néanmoins être adaptée au cours des phases suivantes (en phase 2 notamment).

⁴ Tranchand B., Chabaud S., Colombari O., Dussart S. & Pérol D., 2008. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie. *La lettre du Pharmacologue* – vol. 22, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14564.pdf>> Page consultée le 07 Juin 2018

Pour pallier ces difficultés, les analyses de ces essais sont réalisés le plus rapidement possible afin de pouvoir augmenter la dose rapidement tout en s'assurant de la sécurité du patient, qui reste la priorité, et de trouver une dose qui sera efficace sans être toxique au plus vite, pour qu'un maximum de patients puisse en bénéficier.

De nouvelles études de phases précoces, qui utilisent des designs innovants, sont de plus en plus régulièrement développées afin de pallier les difficultés induites par le modèle classique « 3 + 3 ». Ces nouveaux designs utilisent toujours une dose de départ très faible afin de ne pas faire courir de risque de toxicité au patient, mais ils ont pour objectif d'accroître l'efficacité du développement des thérapies innovantes.

b. La méthode d'escalade accélérée

Dans ce schéma d'étude, un seul patient sera d'abord inclus par palier. S'il ne présente pas de toxicité supérieure ou égale à un grade 2, on inclut un autre patient en doublant la dose. Dès qu'une toxicité au minimum de grade 2 survient chez un patient, on inclut trois autres patients à ce palier, puis la suite de l'étude se déroule de la même façon que le design classique en 3 + 3.

Dans le schéma « 3 + 3 », les patients qui entrent dans les premiers paliers recevront toujours une dose de traitement infra thérapeutique, qui ne sera pas suffisamment concentrée pour être efficace pour la maladie du patient. L'escalade de dose accélérée permet de réduire le nombre de patients traités à une dose infra thérapeutique et se déroule comme suit : si à un palier donné, le patient ne présente pas de toxicité, ou uniquement des toxicités de grade 1, ce même patient sera traité au palier suivant qui lui permettra de recevoir une dose de traitement plus élevée. S'il présente des toxicités de grade 2, il restera au même palier et s'il présente des toxicités supérieures à un grade 2, il redescendra au palier précédent (ou sortira de l'étude s'il s'agissait déjà du 1^{er} palier).

La méthode d'escalade accélérée permet ainsi de diminuer significativement le nombre de patients qui reçoivent des doses de traitement infra thérapeutiques et accroît également les chances des patients d'observer une réponse au traitement, espoir qui était peu probable avec le schéma classique « 3 + 3 », comme évoqué précédemment. Cependant, cette méthode augmente également le risque de survenue de toxicités chez le patient, dans la mesure où on augmente la dose rapidement dans ce type de design.

c. La méthode par réévaluation continue (CRM)

La méthode par réévaluation continue est la plus connue et la plus utilisée des méthodes Bayésiennes, qui sont en quelques mots des méthodes qui permettent d'utiliser les informations disponibles sur un sujet et de les actualiser grâce à de nouvelles recherches afin d'accroître nos connaissances sur ce sujet.

La CRM utilise les résultats obtenus lors des phases précliniques chez l'animal. Elle établit une courbe dose-toxicité qui permet d'évaluer la probabilité de survenue d'une toxicité en fonction de la dose administrée au patient en utilisant les données disponibles concernant la toxicité chez l'animal. Après avoir construit cette courbe, la dose initiale est déterminée en fonction de la probabilité de survenue d'une toxicité inacceptable et le premier patient est inclus. Les analyses du premier patient permettent d'adapter la dose avant d'inclure le patient suivant. On répète alors ce procédé jusqu'à obtenir une dose stable.

Cette méthode permet alors de diminuer significativement le nombre de patients traités à une dose infra thérapeutique. Cependant, elle présente certaines limites. Dans un premier temps, le risque que des patients présentent des toxicités est ici plus élevé dans la mesure où la dose administrée est plus élevée dès le début de l'étude. Cependant, la principale limite de la CRM présente aujourd'hui est logistique. En effet, elle nécessite un biostatisticien et des moyens de calcul élaboré afin de pouvoir être mise en place correctement, c'est pourquoi elle est encore peu utilisée de nos jours. C'est pourtant une solution qui mérite d'être envisagée dans la mesure où elle offre de réels avantages comparée à la méthode de Fibonacci, communément utilisée aujourd'hui.

II. Les difficultés engendrées par les spécificités des phases précoces

1) Les échecs d'inclusion

Dans un premier temps, expliquons en quelques mots le concept d'échec d'inclusion, appelé également « screen failure ». Lorsqu'un patient potentiellement éligible donne son consentement pour participer à un essai clinique, il entre dans une période de screening, au cours de laquelle on vérifie qu'il répond à tous les critères d'éligibilité de l'étude, pour des raisons évidentes de sécurité. Il arrive parfois que certains critères ne soient pas remplis : le patient est alors considéré comme « screen failure » et ne peut pas participer à

la recherche. La période de screening est indispensable pour avoir une population de patients participant à l'étude homogène, décrite par les critères d'éligibilité de l'étude.

Au cours d'un essai de phase I, on observe 24.6%⁵ d'échec d'inclusion, un taux particulièrement élevé. Ce taux est principalement dû à l'état de santé du patient ou aux exigences de l'étude. En effet, on a observé que les principales causes d'échec d'inclusion des patients pour un essai de phase I sont les résultats des analyses qui ne répondent pas aux normes imposées par le protocole (résultats de laboratoire, biopsies, imagerie etc.), le développement d'une maladie concomitante exclue par les exigences de l'étude et le retrait du patient après avoir dans un premier temps donné son consentement.

a. Les échecs d'inclusion dus aux spécificités de l'étude

Les protocoles des essais de phases précoces sont complexes et demandent aux patients de répondre à divers critères d'éligibilité qui compliquent le recrutement.

En effet, comme évoqué plus tôt, les résultats des analyses biologiques représentent l'une des principales causes d'échec d'inclusion dans les études de phases précoces. Les protocoles requièrent généralement que le patient ait de bons résultats biologiques, qui correspondent, pour chaque analyse, aux normes exigées par le protocole. En effet, en prenant l'exemple l'étude X, on remarque que les exigences sont nombreuses, ce qui engendre de nombreux échecs d'inclusion des patients, dans la mesure où il arrive souvent qu'un de ces résultats n'entre pas dans les normes exigées (cf annexe 1)

D'autre part, certains protocoles demandent la preuve de la surexpression d'une protéine, ce qui complique également le recrutement et engendre d'autres échecs d'inclusion. Par exemple, l'anetumab ravtansine, le traitement expérimental de l'étude X, a montré un signal fort d'activité anti-tumorale chez les patients atteints de mésothéliomes. Pour cette étude, on suppose que ce traitement peut avoir un bénéfice clinique chez les patients qui expriment la mésothéline. C'est la raison pour laquelle l'expression de la mésothéline est un critère d'inclusion de cette étude, ce qui engendre des échecs d'inclusion chez les patients dont le corps n'exprime pas cette protéine.

Pour finir, les patients qui participent à des essais de phases précoces en oncologie sont généralement des patients qui présentent une maladie avancée, pour lesquels il

⁵ Mckane A., Sima C., Ramanathan R.K., Jameson G., Mast C., White E., Fleck S., Downhour M., Von Hoff D.D. & Weiss G.J., 2012. Determinants of patient screen failures in Phase 1 clinical trials. *Investigational New Drugs, Volume 31, Issue 3*, [En ligne] Disponible sur : <<https://rd.springer.com/article/10.1007/s10637-012-9894-7>> Page consultée le 07 Janvier 2018

n'existe plus d'alternative thérapeutique. Leur condition engendre ainsi un risque accru de développer un problème médical concomitant au cours de la période de screening, les obligeant à prendre des traitements supplémentaires qui peuvent être exclus par le protocole de l'étude. Ces patients présentent également un risque de voir leur maladie progresser au cours du screening, les empêchant ainsi de participer à l'étude.

b. Les échecs d'inclusion liés aux patients

Les spécificités du protocole sont les principales raisons qui font qu'un patient est considéré comme « screen failure » pour l'étude, mais ce ne sont pas les seules. En effet, la décision du patient peut également en être la cause. Dans ce cas-là, les patients donnent leur consentement puis sont amenés à le retirer, pour différentes raisons.

Dans un premier temps, la distance entre le lieu d'habitation du patient et le lieu où il est soigné peut être un frein. En effet, les essais de phases précoces contraignent généralement le patient à se déplacer souvent sur le site dans lequel il est soigné dans le cadre de l'étude. Prenons à nouveau l'exemple de l'étude X :

Screening	Dans les 28 jours	
	Dans la journée avant le début de traitement	Hospitalisation (ECG sur 11 heures)
Cycle1	Jour 1	Hospitalisation (ECG sur 11 heures + PK sur 10h)
	Jour 2	À voir selon situation
	Jour 3	
	Jour 8	
	Jour 15	
	Jour 21	Hospitalisation (ECG sur 11 heures)
Cycle 2	Jour 1	Hospitalisation (ECG sur 11 heures+ PK sur 10h)
	Jour 2	À voir selon situation
	Jour 3	
	Jour 8	
	Jour 15	
Cycle 3	Jour 1	Hospitalisation (ECG sur 11 heures+ PK sur 10h)
	Jour 8	
	Jour 15	
Cycle ≥ 4	Jour 1	
Fin de traitement	10 à 14 jours après le dernière dose	
suivi	30 à 35 jours après la dernière dose	

Figure 5 - Calendrier des visites de l'étude X⁶

Pendant les trois premiers cycles qui durent chacun 21 jours, le patient doit venir très régulièrement sur centre, soit pour l'administration du traitement, soit pour réaliser des analyses spécifiques à l'étude. Cette fréquence se réduit à partir des cycles suivants mais

⁶ Protocole de l'étude
20

peut facilement être décourageante. Par exemple, pour le premier cycle, les patients doivent venir sur centre au J1, au J2, au J3, au J8, au J15 et au J21, ce qui peut vite paraître compliqué pour des patients gravement malades, affaiblis ou qui habitent à une distance importante du lieu où ils sont soignés. Il est important de préciser également que l'endroit dans lequel ils sont pris en charge habituellement n'est peut-être pas habilité à participer à la recherche et que pour pouvoir participer, ils doivent faire plus de trajet afin d'être traité dans un CLIP².

Certains patients peuvent finalement décider de prendre un traitement déjà mis sur le marché. Ils peuvent en effet être plus rassurés par ce type de prise en charge, même si, comme évoqué plus tôt, il peut ne s'agir que de traitements palliatifs ou des symptômes dans la mesure où ils n'ont souvent, en oncologie, plus d'alternative thérapeutique.

2) Des enjeux éthiques

a. Les objectifs d'une étude de phase précoce

Avant de pouvoir aborder plus en détails les débats éthiques que peuvent engendrer les essais cliniques de phases précoces, revoyons les objectifs et les schémas de ces études, qui en sont l'une des causes principales.

Les essais de phases précoces ont pour objectif principal de déterminer la DMT chez l'Homme d'une molécule qui s'est avérée efficace au cours des tests précliniques. Le nombre de patients inclus est généralement faible, de l'ordre d'une trentaine. Pour répondre à l'objectif, on utilise pour commencer une dose très faible de traitement (généralement, 10 fois moins concentrée que la dose létale), pour ne pas mettre en danger les patients, qu'on augmente progressivement en suivant de très près les paramètres pharmacocinétiques et les toxicités des patients, afin toujours d'assurer leur sécurité.

Au cours de ces essais, on essaie donc de trouver la balance entre une dose qui ne permettra pas à la molécule d'être efficace et une concentration qui serait dangereuse pour le patient.

Relation Dose / Effet

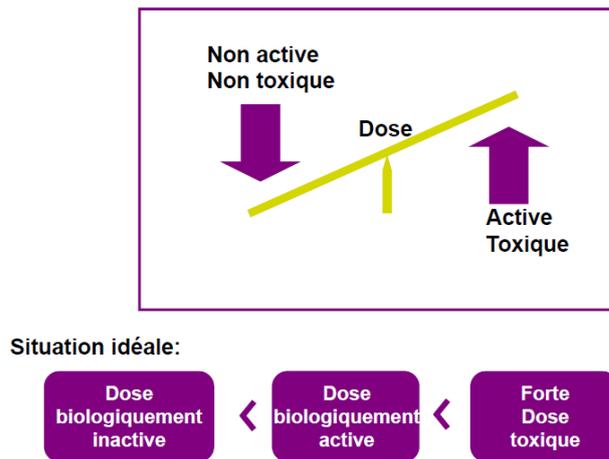


Figure 6 - Balance dose / effet des médicaments⁷

Dans ce type d'études, le bénéfice individuel attendu est faible. Le taux de réponse tumorale des patients participant à une étude de phase I est en effet de 6%⁸. C'est la raison pour laquelle tous les patients participant à ce type d'études (hormis lorsqu'il s'agit de volontaires sains, dans des domaines différents de la cancérologie) sont en échec thérapeutique, afin d'éviter toute perte de chances. L'enjeu est ici de collecter un maximum d'informations rapidement et avec le moins de patients possibles, afin de déterminer au plus vite la dose optimale de la molécule et de pouvoir commencer les recherches qui permettront d'évaluer l'efficacité du traitement.

Cependant, nous allons voir que bien que l'évaluation de l'efficacité n'est pas l'objectif ici, les patients expriment des attentes qui peuvent s'avérer trop importantes lorsqu'ils participent à un essai de phase précoce, ce qui pose des problèmes éthiques.

b. Les biais de compréhension possibles

Les essais de phase I comportent un risque important de biais de compréhension. Les objectifs des essais de phase 1 ne sont pas liés à l'efficacité, et il est peu probable qu'un patient en retire des bénéfices cliniques directs, cependant, on remarque une mauvaise

⁷ Houede N. ., Phase 1 : Modèles cliniques et questions d'éthique. *Faculté de médecine Montpellier-Nîmes*, [En ligne] Disponible sur : <http://www.canceropole-gso.org/download/fichiers/3473/Houede_Phase+I_DIFF.pdf> Page consultée le 08 Mai 2018

⁸ Mahipal A. & Nguyen D., 2014. Risks and Benefits of Phase 1 Clinical Trial Participation. *Cancer control*, vol. 21, [En ligne] Disponible sur : <<https://moffitt.org/media/1304/193.pdf>> Page consultée le 19 Septembre 2018

compréhension de ces enjeux chez les patients qui participent à un essai de phase précoce.

En oncologie, les patients qui participent à des essais de phase I sont généralement en situation d'échec thérapeutique. Les patients expriment alors un espoir trop important vis-à-vis des résultats que pourraient avoir l'essai clinique sur leur santé.

On peut alors imaginer que la conversation avec son médecin ne permet pas au patient de prendre une décision rationnelle. Les patients reçoivent en effet une information orale et écrite de l'étude, mais cette dernière ne leur permettrait pas d'avoir une compréhension claire de l'objectif de l'essai. Tous les patients en confiance en leur médecin et en la médecine et peuvent facilement être convaincus qu'un traitement qui, potentiellement, pourrait ne pas être efficace ne peut pas leur être donné. D'autre part, certains patients, tout en sachant qu'ils peuvent refuser de participer à l'essai clinique proposé par leur médecin, peuvent avoir l'impression de ne pas avoir de choix, en regard des précédentes lignes de traitement qui ont échoué, de la sévérité de la maladie, et ainsi accepter de participer à l'essai afin d'avoir une raison de garder espoir dans une situation difficile.

De nombreuses recherches publiées à ce sujet démontrent que dans les essais de phase 1, le patient n'a pas une compréhension exhaustive des différents aspects de l'étude, que ce soit au niveau de ses objectifs ou des différents examens, procédures et visites supplémentaires qu'elle implique.

Afin de pouvoir réfléchir aux raisons qui engendrent ces biais de compréhension, nous pouvons nous pencher sur les facteurs qui permettent aux patients de prendre leur décision. Parmi ces différents éléments, on retrouve à la fois des facteurs personnels et des facteurs sociaux. Au niveau personnel, le patient prend en compte le type de médicament à l'essai ainsi que le fait que sa participation pourrait améliorer son moral et sa qualité de vie, dans la mesure où le patient se sent unique, reçoit une attention ainsi que des soins particuliers. Au niveau social, l'influence des proches et l'influence de la conversation avec le médecin peuvent pousser le patient à accepter cet essai clinique, peut-être pour de mauvaises raisons.

Ainsi, la décision que prend le patient de participer à un essai clinique de phase précoce résulte de différents facteurs. Cependant, lorsque le patient choisit d'accepter de participer à ce type d'essai, il nourrit généralement un espoir trop important vis-à-vis de l'efficacité que pourrait avoir ce nouveau traitement sur sa maladie. Ce biais de

compréhension est un réel enjeu éthique pour la recherche clinique et il devient urgent de réfléchir à des solutions, particulièrement au niveau de la communication, afin de pallier ce problème.

c. L'équipoise clinique

Dans les essais cliniques, excepté les études de phases précoces, le ratio entre la plus-value sociale et scientifique ainsi que le ratio bénéfice risque sont évalués, d'un point de vue éthique, afin de garantir l'équipoise clinique. L'équipoise correspond au fait que le médecin doit proposer à son patient la meilleure solution thérapeutique pour lui. Dans cette optique, les essais cliniques permettent de comparer le traitement à l'essai au traitement de référence (ou à un placebo s'il n'en existe pas) et ainsi de déterminer quelle est la meilleure solution thérapeutique pour le patient. Dans le cadre de l'équipoise clinique, le lancement d'un essai comparatif doit respecter deux principes :

- Il doit exister un désaccord entre les professionnels de la santé sur le meilleur traitement pour le patient.
- L'essai clinique doit susciter un réel espoir de mettre d'accord l'ensemble des praticiens sur la meilleure conduite à tenir pour la prise en charge du patient.

Cependant, dans les essais de phase I, il est difficile de respecter cette equipoise dans la mesure où ces essais ne sont pas des essais comparatifs, qu'il n'existe que très peu de données disponibles sur les traitements de ce type de recherche, et qu'il est donc difficile d'en évaluer le bénéfice clinique. Il est cependant indispensable, même si on ne peut garantir d'efficacité thérapeutique dans les phases I, de s'assurer tout du moins que le patient ne perde pas de chance en participant à un essai précoce.

Face à cette equipoise clinique dans les essais de phase I, un autre problème se pose, celui du caractère général de ces essais, notamment le fait que pour le même terme, soit des volontaires sains soit des patients malades peuvent être impliqués. Dans le cas des volontaires sains, la question de l'équipoise n'est pas la même dans la mesure où on n'attend pas de bénéfice thérapeutique pour des personnes en bonne santé. Cet enjeu éthique se pose donc principalement dans le cas des essais impliquant des patients et si on trouve un moyen d'assurer l'équipoise dans les essais de phase 1, ne faudrait-il pas requalifier les essais impliquant des volontaires sains ? (globalement, l'ensemble des essais de phases précoces, excepté en cancérologie).

III. Une révolution est en marche

Les essais de phases précoces sont indispensables au développement de nouvelles thérapies. Cependant, comme nous l'avons vu tout au long de ce mémoire, ils comprennent de nombreuses spécificités, qui impliquent des difficultés dans leur conduite ainsi que des débats éthiques. Il est alors important de se pencher sur la question de l'avenir des essais de phases précoces, afin de faire perdurer ces recherches, indispensables à l'innovation, tout en mettant en œuvre des actions permettant de diminuer leurs faiblesses, en plaçant toujours au centre de l'attention la sécurité et la qualité de vie du patient.

Dans cette optique d'amélioration de la conduite des essais de phases précoces, une révolution pourrait bien avoir lieu dans les prochaines années, principalement grâce au développement exponentiel des Big Data et des thérapies ciblées...

1) L'explosion des Big data

a. Définition

Aujourd'hui déjà, grâce aux progrès technologiques, de plus en plus de données sont stockées de façon électronique. Ainsi, tout ce qu'on fait laisse une trace, tous les appareils que nous utilisons au quotidien, smartphones ou montres connectées, mais également certains de nos appareils électroménagers, récoltent des données, qui ne sont néanmoins pas utilisables tant que quelqu'un ne les a pas analysées. D'autre part ces données sont en effet intéressantes pour chaque personne, de façon individuelle, afin par exemple d'améliorer notre mode de vie, mais si on rassemble toutes les informations de l'ensemble des individus, on rend possible la réflexion en tant que communauté et le changement des cultures.

La quantité d'informations recueillies en temps réel est donc de plus en plus importante. On parle alors de Big Data (données massives), qui permettent d'avoir une source inépuisable d'informations à exploiter, dans la mesure où de nouvelles données sont chaque jour disponibles. Les Big Data sont l'amorce d'une révolution qui est sur le point de changer notre vie, à tous points de vue. En effet, l'augmentation exponentielle de ces données disponibles représente la possibilité, si on les exploite correctement, d'obtenir des réponses à de nombreuses questions et la solution à diverses difficultés.

Dans le domaine de la santé, on parle principalement des données relatives aux patients, leurs données médicales, leurs antécédents médicaux, les traitements pris, leurs résultats d'analyses, d'examens ... Ces données, si elles sont analysées et exploitées correctement, peuvent permettre d'améliorer considérablement la prise en charge et la qualité de vie des patients.

Même si l'on n'utilisait pas encore le terme de Big Data, l'exploitation des données a déjà permis de grandes évolutions dans le domaine de la santé. Prenons l'exemple du génotype. Selon l'Inserm⁹, 10 ans ont été nécessaires pour obtenir la première séquence du génome humain, en 2003. Aujourd'hui, de nombreux génotypes ont été recueillis, analysés, étudiés, et les données en résultant enregistrées, ce qui explique qu'une seule journée est désormais suffisante afin d'obtenir un génotype humain, grâce aux informations déjà disponibles. Cette connaissance accrue des gènes a un réel intérêt dans la prise en charge des patients. En effet on peut désormais déterminer la probabilité qu'a un patient de développer telle ou telle maladie : on sait par exemple que les gènes BRCA augmentent considérablement le risque pour une patiente de développer un cancer du sein. Aujourd'hui, il est courant de réaliser des tests sur ces gènes pour des femmes dont une personne de l'entourage a développé un cancer du sein jeune ou présente la surexpression d'un gène BRCA. S'il s'avère que les résultats sont positifs, ces femmes seront suivies davantage et plus précocement, afin d'être prises en charge au plus vite si des cellules cancéreuses apparaissent. A noter que les chances de survie d'une patiente présentant un cancer du sein de stade 0 ou 1 sont aujourd'hui proches de 100%, ce qui nous montre l'importance d'un dépistage précoce.

Même si les chercheurs ont déjà commencé l'utilisation des Big Data afin d'améliorer notre compréhension du corps humain, l'exploitation des données est pour le moment loin d'être exhaustive. Prenons l'exemple des moniteurs qui permettent de recueillir en temps réel les constantes d'un patient, telles que la fréquence cardiaque ou la tension artérielle. Aujourd'hui, ces données sont récoltées régulièrement, toutes les heures ou toutes les deux heures, par un membre de l'équipe médicale. Le problème avec cette procédure est que de nombreuses données recueillies par le moniteur sont perdues. En analysant l'ensemble des informations produites par ces moniteurs, on pourrait déceler d'infimes changements dans les constantes qui permettraient de détecter une anomalie ou

⁹ Big data en santé, des défis techniques, humains et éthiques à relever. Inserm, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/big-data-en-sante>> Page consultée le 03 Août 2018

une pathologie, et ainsi de réagir précocement avant même que des signes physiques aient fait leur apparition. Cela permettrait de diminuer le risque de complications et s'ancrerait dans cette stratégie d'axer la prise en charge des patients sur la prévention, davantage encore que sur le soin, avant même que la maladie ne soit présente.

Nous avons donc vu que l'exploitation des Big Data pouvait servir la prise en charge des patients, mais on peut également réfléchir à la façon dont ces avancées pourraient servir la recherche clinique en général et les phases précoces en particulier, afin d'accélérer le développement de thérapies innovantes. En effet, grâce aux Big Data, et à la quantité astronomique d'informations déjà à notre disposition, nous sommes aujourd'hui capables de construire une « personne virtuelle » et de comprendre ce que l'avenir lui réserve, ce qui pourrait être le point de départ de l'utilisation des Big Data en Recherche Clinique.

b. L'utilisation des Big Data en Recherche Clinique

Aujourd'hui, en recherche clinique, on recueille les données de patients qui participent à des essais, généralement de façon prospective. Il y a fort à parier que dans les prochaines années, les Big Data prendront une place prépondérante au sein de la recherche clinique, afin d'accélérer le développement d'un médicament, en réduisant les coûts, tout en gardant le même degré de fiabilité. Reste néanmoins à savoir sous quelle forme et à quel point cela va impacter les métiers de la recherche clinique.

Les essais observationnels sont régulièrement rétrospectifs et utilisent donc beaucoup plus de données que les essais interventionnels, limités notamment par les nombreux critères d'éligibilité des études et les procédures supplémentaires qu'elles impliquent.

C'est en partant de ce constat que nous avons supposé qu'en utilisant les données déjà collectées sur les patients lorsqu'un essai est mis en place, comme cela est fait pour les études observationnelles, on pourrait déterminer des zones de risques pour les patients éligibles à l'essai, pour ainsi les surveiller davantage sur ces points précis et accroître leur sécurité. Comme nous l'avons vu précédemment, l'objectif principal d'un essai de phase précoce est d'évaluer la sécurité d'un médicament. L'utilisation des Big Data dans les essais de phase 1 n'a pas pour objectif de remplacer la participation des patients, dans la mesure où il n'existe pas encore de données sur le médicament à l'étude, mais l'idée est d'utiliser les données déjà disponibles sur la pathologie en question

afin de déterminer les facteurs de risque des patients, leur sensibilité à tel ou tel évènement indésirable et ainsi les prévenir plus efficacement. L'utilisation des Big Data permettrait en outre de réduire le coût non négligeable de l'évaluation des risques pour un essai. Le laboratoire Covance estime en effet que le coût de la planification afin de réduire les risques d'un essai clinique est actuellement de l'ordre de 20 à 30%¹⁰.

D'autre part, en utilisant les données des essais cliniques réalisés précédemment sur la même pathologie, on pourrait également prédire avec plus de facilités les difficultés de recrutement, les raisons des potentiels retraits ainsi que les possibles déviations impliquées par l'étude.

Pour finir, les résultats des essais cliniques peuvent être biaisés par le faible nombre de patients qui y participent. En effet, il arrive parfois que les résultats d'un essai soient positifs et qu'au fil du développement du médicament, dans les essais de phase II, III ou même dans les essais post-AMM, on se rende compte que ces résultats étaient en fait des « faux-positifs ». Le fait d'utiliser des données déjà disponibles pour la conduite des essais cliniques pourrait ainsi permettre de diminuer ce risque de biais au niveau des résultats des études. En utilisant les Big Data, on pourrait donc arrêter plus rapidement le développement d'une molécule si l'on remarque que le résultat des premiers essais est négatif, ce qui permettrait un gain de temps et d'argent pour les promoteurs, dans la mesure où l'on pourrait éviter la mise en place des essais randomisés si les résultats des essais de phases précoces ne sont pas satisfaisants.

L'utilisation des Big Data pourrait donc permettre l'amélioration de la conduite des essais cliniques, une meilleure détermination des risques potentiels sur les patients et des difficultés opérationnelles ainsi que la réduction des potentielles erreurs dans les résultats des essais.

L'objectif de l'utilisation des données déjà disponibles n'est pas de remplacer les essais cliniques ni de supprimer la participation des patients au développement des nouvelles molécules, qui reste indispensable. Cependant, les Big Data pourraient être un réel support aux études interventionnelles en accélérant le développement des nouveaux médicaments tout en diminuant leur coût, en plaçant toujours le patient au centre des préoccupations. Les Big Data sont néanmoins un nouveau concept, que ce soit en

¹⁰ Covance Inc., 2016. Utiliser le Big Data pour améliorer la performance des essais cliniques. *Covance – solutions made real* [En ligne] Disponible sur : <<https://fr.covance.com/sdblog/2016/06/leveraging-big-data-improve-clinical-trial-performance.html>> Page consultée le 17 Mai 2018

recherche clinique ou dans n'importe quel domaine, qui implique de nouveaux challenges ...

c. Les challenges liés aux Big Data

Les Big Data représentent donc une réelle opportunité de révolutionner la recherche clinique, mais ils impliquent certains challenges.

Dans un premier temps, les données sont aujourd'hui stockées sous divers formats et sont donc difficilement analysables conjointement, dans un même système. Si effectivement, les Big Data finissent par faire partie du quotidien en recherche clinique, il faudra harmoniser ces données, leurs formats, afin de les exploiter de façon optimale, ce qui représente un travail conséquent de la part de l'ensemble des acteurs qui recueillent ces données.

D'autre part, le travail sur ces données est chronophage, que ce soit au niveau de leur génération, de leur recueil, de leur organisation ou de leur traitement, et nécessite des méthodes statistiques sophistiquées. Cela implique donc de disposer de personnes expertes pour ces nouvelles tâches. De nouvelles formations pourraient donc apparaître avec l'émergence des Big Data et avec elles, de nouveaux métiers. Cette évolution sera également difficile à mettre en place si les industries pharmaceutiques ne s'associent pas avec les géants du web afin de gérer les bases de données. On note d'ailleurs que ces associations ont déjà eu lieu, entre Sanofi et Google par exemple, pour développer une lentille qui permet de mesurer le glucose et ainsi améliorer la qualité de vie des personnes souffrant de diabète.

Pour finir, les Big Data posent également des questions éthiques. En effet, l'exploitation des données pourraient être faites à visée néfaste, à l'insu des personnes. Cependant, dans le cas de la recherche clinique et comme pour n'importe quel essai mené sur la personne humaine, le recueil et l'exploitation des données médicales, même s'ils sont faits de façon anonyme, feront l'objet d'un consentement éclairé et écrit du patient.

Les Big Data sont donc une formidable opportunité pour l'avancée de la médecine, même si des progrès restent encore à faire afin de perfectionner ces nouvelles techniques.

d. Pistes d'exploitation des Big Data

Nous avons vu que les Big Data allaient transformer la recherche clinique, mais on ne sait pas encore de quelle manière ces changements vont s'opérer. Il pourrait alors être intéressant de proposer des stratégies potentielles pour comprendre concrètement comment les Big Data pourraient servir la recherche clinique.

Pour commencer, l'exploitation des données pourrait permettre d'envisager un patient virtuel. En effet, on pourrait imaginer que la quantité de données récoltées chez les patients souffrant d'une maladie précise, que ce soit leurs données médicales, leurs analyses, leurs toxicités récurrentes en réaction à différents médicaments etc. soit exploitée afin d'identifier des similitudes. A partir de là, on pourrait alors en premier lieu tester les nouvelles molécules sur ces patients virtuels, et analyser la façon dont ils réagissent afin d'anticiper les toxicités possibles avant même que les essais cliniques sur des patients réels ne soient menés.

D'autre part, après les premières investigations sur des patients virtuels, on peut également imaginer une transformation des essais sur de réels patients. Par exemple, on peut imaginer une « maison hôpital », afin d'éviter les trop fréquents déplacements des patients, un problème qu'on a évoqué précédemment. Concrètement, des capteurs pourraient être apposés sur le patient, récoltant en temps réel l'ensemble de ses constantes. Une infirmière de recherche clinique pourrait alors elle-même se déplacer pour l'administration du médicament, et les données récoltées par les capteurs pourraient également être directement transférées dans le CRF de l'étude, ce qui permettrait alors d'optimiser le temps de la SC pour la complétion du CRF, tout en évitant les potentielles discordances entre les données du CRF et les données sources.

Les différentes stratégies d'exploitation des Big Data en recherche clinique engendreront forcément des évolutions dans le métier d'ARC. Dans un premier temps, si on imagine le patient virtuel, l'ARC devra se perfectionner en data management et dans les logiciels associés à cette nouvelle technologie afin de s'assurer de la qualité des données. D'autre part, si la « maison hôpital » se met réellement en place, la vérification de la qualité et de l'exactitude des données évoluera, dans la mesure où les données pourraient être récoltées automatiquement. Des tâches supplémentaires pourraient néanmoins être allouées à l'ARC, comme la gestion ou l'installation des différents logiciels, capteurs, dispositifs dans les maisons des patients.

Ces différentes stratégies pourraient alors améliorer la conduite d'essais, en diminuant par exemple le nombre d'essais nécessaires sur diverses molécules avant d'aboutir à une stratégie thérapeutique efficace, si ces molécules sont évaluées sur ces patients « virtuels », technique qu'on appelle *in silico*, grâce aux données informatiques qui seront déjà disponibles. De plus, ces stratégies pourraient également pallier certaines difficultés aujourd'hui observées dans les essais cliniques, telles que les échecs d'inclusions liés au patient et plus précisément dus à la lourdeur des procédures et à la distance entre le lieu d'habitation du patient et le lieu où il est soigné.

Outre les évolutions dans la conduite des essais cliniques, qui pourraient se manifester de différentes manières, nous allons maintenant voir que les Big Data peuvent aussi servir les thérapies ciblées, un autre axe de développement important dans l'amélioration des essais cliniques de phases précoces.

2. Le développement de la médecine personnalisée

a. Définitions

Le cancer n'est en réalité pas une maladie unique mais correspond à un ensemble de pathologies, pour lesquelles il se développe de plus en plus de thérapies ciblées.

En quelques mots, le développement d'un cancer résulte d'une cellule anormale, qui se multiplie et prolifère de façon anarchique, en accumulant les erreurs au niveau de l'ADN de ces cellules. Généralement, une succession d'erreur est nécessaire pour qu'une tumeur se développe et que ces cellules deviennent cancéreuses. C'est d'ailleurs pour cela qu'il s'écoule généralement plusieurs mois, voire plusieurs années, pour qu'une tumeur se développe à partir de cellules anormales, qui sont en temps normal détruites par l'organisme.

Le traitement standard des cancers, quel qu'en soit le type, a été historiquement composé de chirurgie, de radiothérapie, ainsi que de chimiothérapies, avec tous les effets indésirables et les toxicités qu'elles impliquent. Depuis quelques années cependant, la médecine personnalisée s'est développée, grâce aux thérapies ciblées. Ces thérapies ont pour fonction de bloquer le développement des cellules tumorales, à différents niveaux de leur croissance, selon les molécules, comme le montre le schéma ci-dessous :

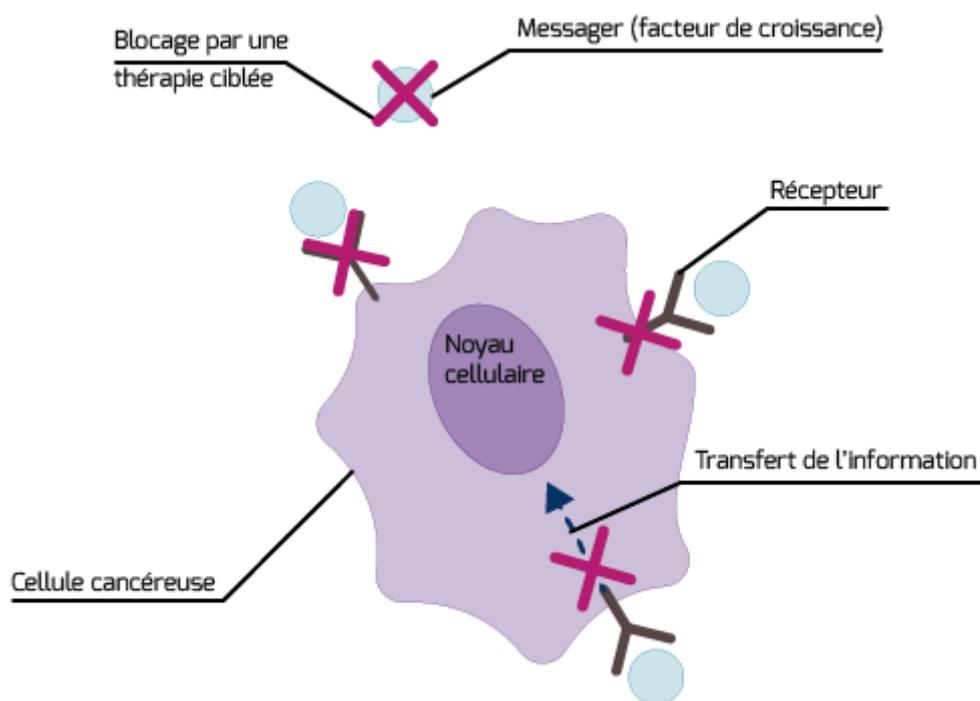


Figure 7 - Les modes d'action des thérapies ciblées¹¹

De haut en bas sur le schéma ci-dessus, les thérapies ciblées peuvent ainsi :

- Bloquer la croissance des cellules tumorales, en arrêtant les facteurs de croissance (qui transmettent les informations à l'intérieur de la cellule), avant même que ces derniers n'atteignent les récepteurs de la cellule
- Bloquer les récepteurs de la cellule, afin que l'information ne soit pas transmise par les facteurs de croissance
- Ou empêcher que les informations des messagers n'atteignent le noyau de la cellule, où se trouve son ADN, afin d'empêcher que ce dernier ne subisse d'autres modifications.

Quand la molécule se lie directement au messager ou au récepteur, il s'agit d'anticorps. Quand cette dernière agit à l'intérieur de la cellule, avant que les messagers n'atteignent le noyau, on parle d'inhibiteur enzymatique.

Pour finir, lorsque la tumeur est déjà suffisamment développée, de nouveaux réseaux sanguins, différents des vaisseaux normaux, se créent, afin d'alimenter la tumeur.

¹¹ Thérapies ciblées : modes d'action. *Institut National du Cancer*, [En ligne] Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action> > Page consultée le 23 Juillet 2018

De nouvelles molécules se sont alors développées, afin d'empêcher la formation de ces vaisseaux sanguins : il s'agit d'antiangiogéniques.

L'objectif de ces thérapies ciblées est, comme leur nom l'indique, d'attaquer spécifiquement les cellules tumorales, contrairement aux autres prises en charge standard évoquées précédemment, qui attaquent également les cellules et les tissus sains qui entourent la tumeur.

Afin de soigner un patient atteint d'un cancer, il est donc intéressant de croiser ses données biologiques, cliniques ainsi que les informations sur son environnement, afin de développer des thérapies ciblées qui seront spécifiques à sa tumeur. La quantité de ces données a explosé ces dernières années grâce à la technologie, c'est ainsi que les Big Data sont un outil précieux afin de développer la médecine personnalisée, en utilisant les données déjà disponibles et utiles pour le développement des protocoles d'essais de thérapie ciblée. Plus on développera les Big Data, plus on pourra alors perfectionner cette médecine personnalisée et les thérapies ciblées.

b. Les difficultés initialement identifiées

Les thérapies ciblées se développent depuis quelques années en recherche clinique, même si elles représentent une minorité dans l'ensemble des molécules testées. Dans les premiers essais cliniques impliquant des thérapies ciblées, une seule molécule était généralement à l'étude. Cependant, même si les premiers résultats étaient encourageants, de nombreux traitements ciblés ont vu leur développement stoppé car ces molécules ne montraient pas de taux de survie suffisants utilisés seuls, à cause de résistances au traitement chez les patients, qu'elles soient « innées », ou acquises, après que le traitement ait initialement été efficace.

D'autre part, au début des thérapies ciblées, après des résultats prometteurs en pré-clinique, on observait des résistances aux traitements au cours de leur développement clinique, à cause de mutations génétiques chez certains patients, ou à cause de l'absence de surexpression d'un gène. Aujourd'hui, les essais cliniques développés désormais sur une thérapie ciblée impliquent généralement dans les critères d'inclusion un test génétique sur le patient, qui détermine sa potentielle inclusion, afin de réduire le risque d'inefficacité du traitement : le traitement n'est alors plus ciblé sur l'histologie ou le site de la tumeur, mais sur la présence ou non de marqueurs génétiques. Les traitements personnalisés peuvent donc cibler différents cancers, dans différentes régions du corps.

Une probable évolution dans la médecine personnalisée en recherche clinique se trouve désormais dans la combinaison de thérapies ciblées avec d'autres approches telles que la chimiothérapie ou avec d'autres traitements ciblés, mais cette dernière implique de nombreux challenges.

c. Les perspectives des thérapies ciblées dans les phases précoces et leurs enjeux

Comme nous l'avons dit précédemment, les thérapies ciblées se développent en ce moment en recherche clinique, mais il est probable que leur conduite évolue dans les prochaines années et que ces traitements deviennent des standards, au même titre que la chimiothérapie par exemple.

Dans cette optique, il est possible que les essais cliniques de phases précoces impliquent de plus en plus la combinaison de thérapies ciblées. Cela implique alors un challenge important : trouver la meilleure stratégie de traitement possible pour le patient, et donc trouver la combinaison de traitements ciblés, à la fois la plus efficace possible, mais également la moins toxique pour le patient.

Trouver la combinaison la plus efficace

Les combinaisons de traitements ciblés peuvent avoir 4 efficacités différentes sur la tumeur :

- Soit la combinaison des deux thérapies engendre la disparition totale de la tumeur : on parle de **léthalité synthétique**
- Soit la combinaison des deux thérapies est plus efficace que l'addition de l'efficacité des thérapies prises individuellement : c'est la **synergie**
- Soit la combinaison des deux thérapies est aussi efficace que l'addition de l'efficacité des thérapies prises individuellement : on parle alors **d'additivité**
- Pour finir, la combinaison des deux thérapies est moins efficace que l'addition des deux thérapies prises individuellement, mais plus efficace que l'utilisation d'une seule de ces deux thérapies : on parle **d'antagonisme**

L'évaluation de l'efficacité des combinaisons peut être schématisée de la manière suivante :

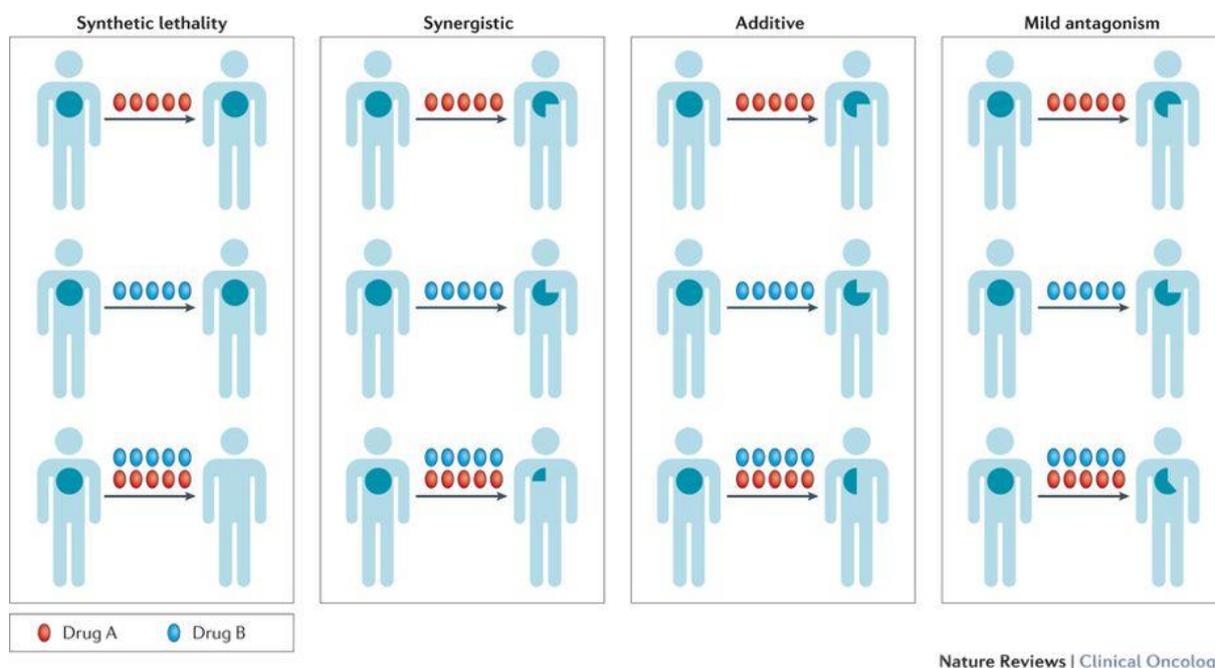


Figure 8 - Les impacts possibles de la combinaison de deux thérapies ciblées sur la tumeur¹²

Aujourd'hui, l'antagonisme et l'additivité sont les efficacités les plus fréquemment observées sur les quelques essais déjà existants qui combinent deux thérapies ciblées. L'objectif pour les futurs essais cliniques de phases précoces qui seront développés est de trouver une combinaison qui permette une efficacité plus proche de la synergie, voire de la létalité synthétique.

Pour cela, le challenge est de trouver la combinaison la plus efficace entre les nombreux traitements ciblés en développement ou actuellement sur le marché. Différentes options sont alors envisageables pour permettre de trouver cette meilleure combinaison.

Dans un premier temps, on pourrait s'appuyer sur des approches basées sur les systèmes déjà existants. En quelques mots, il s'agit d'utiliser la liste des thérapies ciblées ayant déjà obtenu une AMM par la FDA (Food and Drug Administration), l'équivalent de l'ANSM aux Etats-Unis, ou en cours de développement. A partir de cette liste, on peut réaliser des combinaisons de médicaments *in vitro* afin de rechercher la létalité synthétique d'une tumeur. On ne peut cependant pas tester l'ensemble des combinaisons possibles. En effet, si on prend l'exemple uniquement des cancers solides, 84 thérapies

¹² Clinical impact of drug combinations on the tumour. *Nature reviews – clinical oncology*, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.96/figures/1>> Page consultée le 23 Juillet 2018

ciblées sont actuellement approuvées par la FDA¹³, ce qui correspond à un total de 3486 combinaisons potentielles de deux thérapies. Il serait donc bien trop long et trop fastidieux de tester *in vitro* l'ensemble des thérapies actuellement sur le marché ou en développement et ce pour tous les types de cancers. L'enjeu ici est donc de développer des moyens d'évaluer par des moyens techniques les meilleures combinaisons de traitements possibles avant même de réaliser les tests pré-cliniques, en évaluant les gènes à cibler par exemple. Ces moyens pourraient impliquer des méthodes biologiques qui s'appuient sur des données déjà disponibles (Big Data), afin d'émettre des hypothèses sur les possibles résistances ainsi que sur les combinaisons qui seraient potentiellement susceptibles d'induire une létalité synthétique. Il est néanmoins important de préciser que traduire des hypothèses qui se basent sur les Big Data en combinaisons de thérapies ciblées efficaces représente un réel challenge et que des tests pré-cliniques et le développement par la suite d'études de phase précoces seront toujours nécessaires.

Une seconde approche possible implique l'ARN (Acide RiboNucléique), qui permet l'expression des gènes dans les cellules. Cette méthode utilise les thérapies ciblées qui, utilisées seules, ont été efficaces *in vitro* mais font face à des résistances lorsqu'elles sont prises par l'Homme, à cause de mutations génétiques. L'idée ici est d'analyser l'ARN afin d'identifier des altérations génétiques susceptibles d'être responsables des résistances au traitement. Ces altérations deviennent alors de nouvelles cibles pour une thérapie ciblée, utilisée conjointement avec celle qui n'était pas efficace chez l'Homme quand utilisée seule.

Pour finir et comme troisième méthode permettant de déterminer quelles combinaisons de thérapies ciblées seraient les plus optimales, on pourrait utiliser des échantillons tumoraux prélevés chez les patients, lors par exemple de biopsies. En effet, il existe des bases recensant les différentes lignées cellulaires et mutations génétiques possibles pour une tumeur définie, mais ces répertoires sont sensiblement différents des cellules humaines. Des médecins travaillent ainsi pour tester des combinaisons de traitement directement sur les échantillons tumoraux, afin d'être capable de prendre en compte dans leurs investigations la complexité biologique des tissus humain et d'avoir une meilleure compréhension de la raison pour laquelle certains traitements induisent des

¹³ Richard G. & Abramson MD., 2018. Overview of targeted therapies for cancer. My cancer genome – genetically informed cancer medicine, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>> Page consultée le 24 Juillet 2018

résistances chez les patient. Cette avancée n'empêche cependant pas la réalisation postérieure d'essais cliniques.

Diverses recherches sont donc effectuées sur les thérapies ciblées afin de trouver la meilleure approche possible, en combinant deux traitements, pour soigner les patients. Trouver le traitement le plus efficace possible représente donc un réel challenge, d'autant plus que si le traitement se révèle efficace au cours des essais pré-cliniques, il faut également s'assurer de sa sécurité pour le patient ...

La sécurité du patient, toujours au cœur des préoccupations

Le fait de combiner deux thérapies ciblées accroît l'efficacité de la prise en charge, mais implique également des risques plus importants pour le patient de développer des toxicités, liées à chacune des thérapies, mais également à la combinaison des deux, qui peut engendrer des toxicités supplémentaires et inattendues. Il faut alors trouver la dose idéale pour chacun des médicaments dans ce type de prise en charge, ce qui s'avère être une difficulté dans la mesure où la dose du médicament au sein du médicament peut potentiellement être différente de celle à laquelle le médicament a été autorisé pour être utilisé en monothérapie. Par ailleurs, ces doses ne peuvent aujourd'hui pas être déterminées en pré-clinique, d'où l'intérêt de développer des essais de phases précoces pour cette nouvelle prise en charge, en utilisant l'escalade de dose : il n'existe pas dans la littérature de données concernant les combinaisons de traitements ciblés, c'est pourquoi on ne peut pas utiliser, dans ce cas, les Big Data pour prévoir les potentiels effets indésirables de cette combinaison. Cependant, dans la mesure où deux médicaments sont évalués en même temps, le schéma de l'essai ne peut pas être le même que dans les phases précoces traditionnelles. Deux schémas sont alors possibles. On considère alors qu'on a un médicament 1 et un médicament B :

- Le médicament A est donné à la même dose que celle à laquelle il a été approuvé en monothérapie. On réalise alors l'escalade de dose sur le médicament B, jusqu'à trouver la dose maximale tolérée pour la combinaison
- Les deux médicaments sont administrés à la dose pour laquelle ils ont obtenu l'AMM en monothérapie, mais c'est la fréquence de la prise qui va être modifiée. Ici, on donne le médicament A à la fréquence indiquée en monothérapie, et le médicament B seulement une fois par semaine. Si la tolérance est bonne, on augmente la fréquence d'administration du médicament B, jusqu'à obtenir la dose maximale tolérée.

D'autre part, ces nouvelles thérapies impliquent également une surveillance particulière de la pharmacocinétique (PK) chez les patients. La pharmacocinétique correspond à l'étude du médicament dans l'organisme. De la même manière que pour les toxicités, même si on connaît les paramètres PK des médicaments utilisés en monothérapie, il n'existe pas encore de données concernant les interactions médicamenteuses de ces derniers lorsqu'ils sont utilisés conjointement, d'où l'intérêt d'une surveillance particulière des paramètres PK au cours du développement du médicament.

Ces avancées permettraient alors d'inclure les thérapies ciblées dans la prise en charge standard des patients atteints de cancers, au même titre que la chimiothérapie, et ainsi éviter, quand c'est possible, ce traitement cytotoxique qui engendre des effets indésirables conséquents chez les patients. Cependant, il reste encore beaucoup de travail à accomplir pour trouver la meilleure manière d'obtenir des combinaisons de traitement qui permettent la létalité synthétique de la tumeur, tout en assurant la sécurité du patient. D'autre part, ces nouvelles techniques permettraient d'aider la recherche clinique de phase précoce, en accroissant son efficacité, dans la mesure où davantage d'hypothèses auront été éliminées en pré-clinique, mais en aucun cas elles n'ont pour visée de supprimer les essais cliniques de phase I, qui restent indispensables dans le développement d'un médicament. Ils sont en effet aujourd'hui le seul moyen d'attester de la sécurité et de l'efficacité *in vivo*, chez l'Homme.

Conclusion

Dans l'histoire du développement des médicaments, différents scandales ont eu lieu avant que ne se mette en place une réglementation stricte et définie. Aujourd'hui, avant qu'un médicament ne soit autorisé à être mis sur le marché, il doit faire l'objet de différents essais cliniques afin d'étudier son devenir dans l'organisme et son efficacité, généralement par rapport aux traitements standards, mais également pour déterminer la dose optimale de ce médicament et s'assurer de sa sécurité dans l'organisme des patients : ce sont les objectifs des essais de phases précoces, qui ont fait l'objet de ce travail. Ces essais sont ainsi indispensables dans le développement d'un médicament, mais les essais de phase I ont des spécificités qui peuvent les rendre difficiles à mener.

En effet, les essais de phases précoces doivent suivre, en plus du cadre réglementaire propre à l'ensemble des essais cliniques, des spécificités strictes : Les centres investigateurs des essais de phase I sont appelés CLIP² et doivent être habilités à mener

ce type d'essais. D'autre part, depuis décembre 2017, tous les essais de phases précoces sont gérés au niveau réglementaire par une cellule spécialisée à l'ANSM.

Outre ces spécificités réglementaires, les essais de phase I présentent également d'autres particularités, que ce soit au niveau de leurs objectifs, qui ne sont pas d'évaluer l'efficacité du traitement mais sa sécurité pour le patient ainsi que sa dose optimale, supérieure à la dose infrathérapeutique mais inférieure à la dose engendrant de trop fortes toxicités chez le patient. Ces objectifs impliquent également des designs spécifiques dans les essais de phases précoces. En effet, ces essais incluent un nombre faible de patients, traités à des doses croissantes, jusqu'à trouver la dose la plus adaptée et pouvoir poursuivre le développement de la molécule. De nouveaux designs sont aujourd'hui développés afin de réduire le nombre de patients traités à une dose infrathérapeutique.

Ces nombreuses spécificités dans la conduite d'essais de phases précoces impliquent des difficultés qui leur sont propres. D'une part, les échecs d'inclusion des patients dans les essais de phases précoces sont particulièrement élevés, de l'ordre de 25%. Les échecs d'inclusion peuvent être dus aux spécificités de l'étude : les critères d'inclusion de l'étude impliquent des analyses biologiques satisfaisantes, or, les patients qui participent à ce type d'essai ont généralement une maladie avancée, avec des analyses biologiques altérées, qui parfois, ne permettent pas au patient de participer à l'étude. De plus, les essais de phases précoces impliquent parfois que certains gènes soient surexprimés afin de pouvoir participer à l'étude, ce qui complique également le recrutement. Les échecs d'inclusion peuvent également être liés aux patients, qui peuvent, après avoir donné leur consentement, finalement refuser de participer à l'étude, à cause des protocoles trop lourds, des procédures supplémentaires à réaliser, de la fréquence des visites, d'autant plus si le patient habite loin du centre dans lequel est menée la recherche. D'autre part, il existe également des challenges éthiques dans la conduite d'essais de phases précoces, principalement en lien avec les objectifs des essais de phase I. Bien que ces objectifs soient expliqués aux patients, il arrive souvent que leur compréhension ne soit pas complète. En effet, les patients potentiels sont, en cancérologie, généralement en situation d'échec thérapeutique, ce qui peut expliquer qu'ils nourrissent des espoirs trop importants vis-à-vis des résultats de leur participation à un essai de phase I. Concernant les enjeux éthiques, on peut également mentionner l'équipoise clinique : le médecin doit donner au patient la meilleure solution thérapeutique possible. L'équipoise est évaluée dans les essais cliniques, hormis pour les phases précoces, dans la mesure où ces essais ne sont pas comparatifs et qu'on ne connaît pas encore l'efficacité de la molécule. Il faut alors au

moins s'assurer que le patient ne perde pas de chances en participant à un essai de phase précoce.

Sans les essais de phase I et sans les nombreux patients qui ont accepté de prendre le risque de participer à ces recherches, le progrès scientifique ne serait pas tel qu'il est aujourd'hui et des milliers de patients n'auraient pas pu bénéficier des traitements innovants qui se développent grâce à la recherche et n'auraient pas pu être sauvés. La recherche clinique en général et les essais de phases précoces sont donc essentiels au développement du progrès médical. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les essais de phase I impliquent de nombreuses spécificités, qu'elles soient réglementaires ou au niveau de la conduite de la recherche, qui engendrent certaines difficultés, auxquelles il faut pallier, mais de grands espoirs sont aujourd'hui possibles sur l'évolution des essais cliniques de phases précoces.

Une révolution est ainsi en marche, grâce aux Big Data, qui correspondent à la masse de données concernant le patient stockées chaque jour. En effet, même si l'objectif à terme n'est pas de remplacer les patients participant aux essais de phase 1 par les données déjà disponibles, les Big Data pourraient permettre d'améliorer la conduite des essais de phases précoces. L'utilisation des données des patients ayant présenté la pathologie visée par le protocole de l'essai pourrait en effet permettre d'anticiper les risques et les potentiels effets indésirables, mais également de voir précocement si le rapport bénéfice-risque d'une molécule n'est pas à la hauteur des attentes et ainsi éviter les « faux-positifs » et arrêter plus rapidement le développement d'un nouveau traitement s'il n'est pas efficace ou s'il engendre trop de toxicités. Les Big Data sont donc un outil qui pourrait permettre un réel changement dans la conduite des essais cliniques, mais cet outil reste à perfectionner : les données, stockées sous divers formats, nécessitent d'être harmonisées afin de pouvoir être exploitées conjointement, et des personnes doivent être formées afin d'être expertes dans l'analyse des Big Data, qui peut vite devenir chronophage. Pour finir, l'exploitation des données doit également rentrer dans un cadre réglementaire strict afin d'éviter tout abus et impliquer la signature d'un consentement éclairé au patient, au même titre que pour un essai clinique classique.

L'utilisation des Big Data pourrait également servir une nouvelle stratégie de prise en charge des patients, la médecine personnalisée, avec les thérapies ciblées, qui permettent de bloquer le développement des cellules tumorales. En effet, les Big Data permettront de définir plus rapidement et plus efficacement les gènes à cibler par ces nouveaux

traitements, grâce aux données des patients, déjà disponibles. Concernant les thérapies ciblées, il y a fort à parier qu'à l'avenir, la recherche s'axera sur le couplage de deux thérapies ciblées, afin de rechercher la létalité synthétique (la mort de la tumeur). Le challenge sera alors de trouver la meilleure combinaison possible de deux traitements ciblés, qu'ils soient individuellement déjà autorisés sur le marché ou qu'ils soient en développement. Différentes approches sont alors possibles : dans un premier temps, on pourrait évaluer *in vitro* les combinaisons des différents traitements, mais cela implique un nombre considérable de possibilités d'autant plus qu'on n'évitera alors pas les potentielles résistances lorsque les traitements feront l'objet d'essais cliniques chez l'Homme. Une autre approche consisterait à comprendre les résistances *in vivo* d'une thérapie ciblée et les altérations génétiques qui en sont responsables, afin de trouver un traitement qui cible ces altérations et donc évite cette résistance. Pour finir, on pourrait également utiliser les échantillons tumoraux afin d'évaluer les combinaisons possibles, ce qui permettrait de réduire le nombre d'essais cliniques, tout en évitant les possibles résistances. Quelle que soit la manière dont les thérapies ciblées se développeront, le patient devra toujours être au cœur des préoccupations, avec une surveillance accrue des paramètres pharmacocinétiques et des effets indésirables, dans la mesure où la combinaison des thérapies ciblées pourra induire des toxicités différentes de celles observées lors de la prise des traitements en monothérapie.

Ces différentes possibilités d'avenir pour la recherche sont réellement prometteuses et pourraient réellement servir le développement des médicaments, mais il est néanmoins important de préciser qu'en aucun cas, elles n'ont pour visée de remplacer les essais cliniques de phases précoces.

Nous avons donc, au cours de ce mémoire, pu nous intéresser aux spécificités des essais de phases précoces, ainsi qu'aux difficultés qu'elles engendrent, avant de réfléchir à la façon dont les essais de phase I évolueront dans le futur. Il pourrait alors être intéressant de se pencher plus précisément sur les essais cliniques de phases précoces en oncopédiatrie. En effet, ce type d'essais comporte également des spécificités supplémentaires, de par leur population. Par exemple, les consentements ne sont pas donnés par le patient lui-même, mais par ses parents, dans un cadre où les explications données par le médecin sont encore plus difficiles, dans des situations de cancers métastatiques ou d'échec thérapeutique chez des enfants. Cela implique des problèmes de compréhension, d'espoirs trop importants, de parents désarmés face à la pathologie de leur enfant. D'autre part, les schémas de phases précoces chez les enfants impliquent

également des enjeux éthiques, dans la mesure où les différents paliers des études doivent être analysés avant de passer au palier suivant. Pendant cette analyse, les patients ne peuvent être inclus, ce qui est un réel enjeu dans une situation où les patients n'ont pas d'autre solution thérapeutique. Une solution existe peut-être pour réduire ces temps au cours desquels aucune inclusion n'est possible : le rolling 6. Cette méthode innovante permet d'inclure, dans certaines conditions, jusqu'à 6 patients en même temps dans l'étude, et ainsi de réduire les délais dans les essais de phase I en oncopédiatrie, sans accroître le risque de toxicités.



- (6) Subjects must have a life expectancy of at least 12 weeks.
- (7) Subjects must have Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1.
- (8) Subjects must have adequate bone marrow function as assessed by the following laboratory test results:
 - a. Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL or ≥ 5.6 mmol/L
 - b. Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ or $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grade ≤ 1)
 - c. Platelet count $\geq 100,000/\text{mm}^3$ or $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ (CTCAE Grade ≤ 1)
- (9) Subjects must have adequate renal function, as assessed by the estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min per 1.73 m^2 (CTCAE Grade ≤ 1) calculated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation (Section 16.4).
 - At the investigator's discretion, an eGFR result < 60 mL/min per 1.73 m^2 may be verified by measurement of creatinine clearance (CLcr) based on the 24-hour urine collection. Subjects with CLcr ≥ 60 mL/min (CTCAE Grade ≤ 1) will be eligible irrespective of the eGFR result.
- (10) Subjects must have adequate hepatic function, as assessed by the following laboratory test results:
 - a. Total bilirubin ≤ 1.5 times the upper limit of normal (ULN). Subjects with Gilbert's Syndrome or other benign congenital hyperbilirubinemia may be eligible at the investigator's discretion.
 - b. Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) ≤ 3.0 times ULN (CTCAE Grade ≤ 1) in subjects without liver metastases or ≤ 5.0 times ULN (CTCAE Grade ≤ 2) in subjects with liver metastases.
 - c. The size of the baseline tumor burden in the liver would not interfere with causal assessment of treatment-emergent hepatotoxicity, at the investigator's discretion.
- (11) Subjects must have adequate coagulation, as assessed by the following laboratory test results:
 - a. International normalized ratio (INR) or prothrombin time (PT) ≤ 1.5 times ULN (CTCAE Grade ≤ 1)
 - b. Partial thromboplastin time (PTT) ≤ 1.5 times ULN (CTCAE Grade ≤ 1)
 - c. Subjects on chronic anticoagulation therapy started > 2 weeks before the start of anetumab ravtansine may be allowed to participate if PT or INR and PTT test results are stable at the level compatible with acceptable benefit-risk ratio at the investigator's discretion.
- (12) Subjects must have normal or clinically insignificant ECG at screening with waveform morphology compatible with ECG interval measurement. Subjects with mild sinus arrhythmia and infrequent premature ventricular contractions may be eligible at the investigator's discretion in consultation with the sponsor.
- (13) Women of childbearing potential (WOCBP) must have a negative serum beta human chorionic gonadotropin (β -HCG) pregnancy test obtained within 3 days before the start of anetumab ravtansine.

	<ul style="list-style-type: none"> • Women not of childbearing potential are female subjects who are postmenopausal or permanently sterilized (e.g., tubal occlusion, hysterectomy, bilateral salpingectomy).² <p>(14) WOCBP and fertile men must agree to use adequate contraception when sexually active. This applies from the time period between signing of the informed consent until at least 6 months after the last administration of the last study drug. For all male patients, prior to treatment, advice should be sought for conserving sperm due to the chance of irreversible infertility as a consequence of treatment. Genetic consultation is recommended if the patient wishes to have children after ending treatment. The investigator or a designated associate should advise the subject how to achieve highly effective birth control. Highly effective (failure rate of less than 1% per year) contraception methods include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combined (estrogen and progesterone containing: oral, intravaginal, transdermal) and progesterone-only (oral, injectable, implantable) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation. • Intra-uterine device (IUD) or intrauterine hormone-releasing system (IUS). • Bilateral tubal occlusion or vasectomized partner (provided that partner is the sole sexual partner and has received medical assessment of the surgical success). • Sexual abstinence (reliability to be evaluated in relation to the duration of the clinical trial and the preferred and usual lifestyle of the patient). <p>Male patients with a female partner of childbearing potential must use a condom and ensure that an additional form of contraception is also used during treatment and until 6 months after last study drug administration. Note: a woman is considered WOCBP, i.e. fertile, following menarche and until becoming postmenopausal unless permanently sterile. Permanent sterilization methods include but are not limited to hysterectomy, bilateral salpingectomy and bilateral oophorectomy. A postmenopausal state is defined as no menses for 12 months without an alternative medical cause. A high follicle stimulating hormone (FSH) level in the postmenopausal range may be used to confirm a postmenopausal state in women not using hormonal contraception or hormonal replacement therapy. A man is considered fertile after puberty unless permanently sterile by bilateral orchiectomy.³</p> <p><u>Exclusion criteria</u></p> <p>Medical and surgical history</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Subjects who have a previous or concurrent cancer that is distinct in primary site or histology from the cancer being evaluated in this study, except cervical carcinoma in situ, treated basal cell carcinoma, superficial noninvasive bladder tumors or any previous cancer curatively treated ≥ 3 years before the start of anetumab ravtansine. (2) Subjects who have new or progressive brain or meningeal or spinal metastases.⁴
--	--

² Women of reproductive potential changed to WOCBP via Amendment 4.

³ Inclusion criterion (14) clarified and expanded via Amendment 4.

⁴ Sentence regarding requirement of CT or MRI scan to exclude new or progressive metastases deleted via Amendment 4.

	<p>Subjects who have a history of brain or meningeal or spinal metastases are eligible if all of the following apply:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subject has completed definitive therapy >3 months before the start of anetumab ravtansine. • Subject has no evidence of the growth of brain or meningeal or spinal metastases on an imaging test performed within 4 weeks before the start of anetumab ravtansine. • Subject is clinically stable with respect to the brain or meningeal or spinal metastases at the start of anetumab ravtansine. • Subject is not undergoing acute steroid therapy or taper (chronic steroid therapy is acceptable if the dose is stable for at least 1 month before and following screening radiographic studies). <p>(3) Subjects who have a history or current evidence of biliary cirrhosis.</p> <p>(4) Subjects who have a history or current evidence of malignant biliary obstruction unless the bile flow to the gastrointestinal tract is maintained by a fully operational biliary stent. The investigator should carefully assess whether the tumor progression in the liver during the study could interfere with causal attribution of treatment-emergent hepatotoxicity.</p> <p><i>Exclusion criterion removed</i>⁵</p> <p>(5) Subjects who have a history or current evidence of bleeding disorder, i.e., any hemorrhage / bleeding event of CTCAE Grade ≥ 2 within 4 weeks before the start of anetumab ravtansine.</p> <p>(6) Subjects who have a history or current evidence of uncontrolled cardiovascular disease including but not limited to the following conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Congestive heart failure of New York Heart Association (NYHA) class \geq II. b. Unstable angina (symptoms of angina at rest) or new-onset angina within <3 months before the start of anetumab ravtansine. c. Arterial thrombosis, deep vein thrombosis, or pulmonary embolism within <3 months before the start of anetumab ravtansine. d. Myocardial infarction or stroke within <3 months before the start of anetumab ravtansine. e. Pericarditis (any CTCAE grade), pericardial effusion (CTCAE Grade ≥ 2), non-malignant pleural effusion (CTCAE Grade ≥ 2) or malignant pleural effusion (CTCAE Grade 3).⁶ f. Cardiac arrhythmia requiring anti-arrhythmic therapy. g. Personal or family history of long QT syndrome (LQTS) <p>(7) Subjects who have a left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%, as assessed by multigated acquisition (MUGA) scan or echocardiogram performed at screening.</p>
--	--

⁵ Exclusion criterion (5) removed (related to subjects with biliary obstruction and biliary stent) and subsequent numbering updated via Amendment 4.

⁶ Grades defined for non-malignant or malignant pleural effusion via Amendment 4.

	<p>(8) Subjects who have a corrected QT interval using Fridericia's formula (QTcF) >450 ms and a heart rate \geq100 beats per minute (bpm) or \leq45 bpm on the triplicate ECG at screening. In case the QTcF interval or heart rate is outside the eligibility criteria, the screening ECG may be repeated twice in the 2-hour period; the screening ECG may be repeated once within the 28-day screening window.</p> <p>(9) Subjects who have a flattened, notched or biphasic T-wave or abnormal U-wave on the screening ECG assessment.</p> <p>(10) Subjects who have a history or current evidence of uncontrolled hypertension defined as systolic blood pressure >150 mmHg or diastolic blood pressure >95 mmHg at screening despite optimal medical management.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjects who have a history of mild to moderate hypertension are eligible at the investigator's discretion if the hypertension is adequately controlled by antihypertensive treatment used at a stable dose for at least 2 weeks before the start of anetumab ravtansine. • In case blood pressure is outside the eligibility criteria in subjects without a history of mild to moderate hypertension, the screening blood pressure measurement may be repeated once within the 28-day screening window. <p>(11) Subjects who are poor CYP2D6 metabolizers based on the screening test for genetic polymorphisms in CYP2D6 metabolizing capacity.</p> <p>(12) Women who are pregnant or breast-feeding.</p> <p>(13) Subjects who have had a major surgery or significant trauma within 4 weeks before the start of anetumab ravtansine.</p> <p>(14) Subjects who have had significant gastrointestinal resection or any other condition potentially leading to inadequate absorption of orally administered drug.</p> <p>(15) Subjects who have had solid organ or bone marrow transplantation.</p> <p>(16) Subjects who have a history of hypersensitivity to either of the study drugs or their excipients, or a history of severe hypersensitivity to any other antigen.</p> <p>(17) Subjects who have a history or current evidence of human immunodeficiency virus (HIV) infection.</p> <p>(18) Subjects who have active hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection requiring treatment. Subjects with chronic HBV or HCV infection may be eligible at the investigator's discretion if the subject is considered non-infectious based on serological markers.</p> <p>(19) Subjects who have an active infection of CTCAE Grade \geq2 that is clinically serious in the investigator's opinion.</p> <p>(20) Subjects with a non-healing serious wound, ulcer, or bone fracture unrelated to the primary tumor.</p> <p>(21) Subjects with corneal epitheliopathy or any eye disorder that may predispose the subjects to drug-induced corneal epitheliopathy, or may interfere with diagnosis of treatment-emergent corneal epitheliopathy at the investigator's discretion in consultation with an ophthalmologist. Subjects with mild resolved corneal scarring or mild blurry vision, either age-related or due to ocular or systemic disorder (e.g. compensated diabetes, mild cataracts, mild uncorrected refraction abnormality, mild allergy or irritation) may be eligible at the investigator's discretion in</p>
--	---

	<p>planned itraconazole regimen) or strong CYP3A4 inducers (Section 16.1.2) within 2 weeks before the start of anetumab ravtansine until the EoT visit.</p> <p>(33) Use of strong cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) inhibitors (e.g., bupropion, fluoxetine, paroxetine and quinidine) within 2 weeks before the start of anetumab ravtansine until the end of cycle in which anetumab ravtansine and itraconazole are co-administered (Cycle 2). These agents should be used with caution from that point until the EoT visit.</p> <p>(34) Subjects who have previously received anetumab ravtansine (BAY 94-9343).</p> <p>(35) Subjects who have a recent history (within 4 weeks before the start of anetumab ravtansine) of abusing alcohol, prescription or illicit drugs or of medical, psychological, or social conditions that may interfere with the subject's compliance in this study.</p> <p>(36) Subjects who have a close affiliation with the investigational site (e.g., a close relative of the investigator) or a dependent person (e.g., employee or student of the investigational site).</p> <p>(37) Any other condition that, in the opinion of the investigator, is unstable or could jeopardize the safety of the subjects and their compliance during the study.</p>
<p>Study design</p>	<p>This is a Phase I, multi-center, open-label, non-randomized, uncontrolled, 2-part sequential drug-drug interaction (DDI) study to assess the effect of the CYP3A4 and P-gp inhibitor itraconazole on the PK of anetumab ravtansine and to assess the ECG effects, safety and immunogenicity of anetumab ravtansine given as a single agent and together with itraconazole in subjects with advanced solid cancers.</p>
<p>Methodology – amended</p>	<p>A treatment cycle in this study is defined as a period of 21 days.</p> <p>Study periods</p> <p>The “on-study “ period for subjects comprises:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening period: lasting up to a maximum of 28 days before Cycle 1, Day 1 (C1D1) <ul style="list-style-type: none"> - If deemed necessary by the investigator, general screening will include central analysis of the mesothelin expression in the archival tumor tissue. • Treatment period <ul style="list-style-type: none"> – Anetumab ravtansine plus itraconazole <ul style="list-style-type: none"> ○ Part 1 (Cycle 1 + Cycle 2) ○ Part 2 (Cycle 1 + Cycle 2) – Anetumab ravtansine <ul style="list-style-type: none"> ○ Continuous treatment (Cycles ≥3) – End-of-treatment (EoT) visit 10-14 days after the last dose of anetumab ravtansine • Follow-up period <ul style="list-style-type: none"> – Safety follow-up (FU) 30-35 days after last dose of anetumab ravtansine; the FU assessments can be done as clinic visit (recommended) or by phone call (if subject cannot attend the clinic visit or has started a new anticancer treatment or a new study).

V. Bibliographie

1. Abramson R., 2018. Overview of targeted therapies for Cancer. *My cancer genome*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>> Page consultée le 24 Juillet 2018
2. Al-Lazikani B., Banerji U. & Workman P., 2012. Combinatorial drug therapy for cancer in the post-genomic era. *Nature biotechnology*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.nature.com/articles/nbt.2284>> Page consultée le 25 Juillet 2018
3. Agrawal M. & Ezekiel J.E., 2003. Ethics of Phase 1 Oncology Studies. *JAMA Network*, [En ligne] Disponible sur : <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/197181>> Page consultée le 12 Janvier 2018
4. Mahipal A. & Nguyen D., 2014. Risks and Benefits of Phase 1 Clinical Trial Participation. *Cancer control*, vol. 21, [En ligne] Disponible sur : <<https://moffitt.org/media/1304/193.pdf>> Page consultée le 19 Septembre 2018
5. Big data en santé, des défis techniques, humains et éthiques à relever. *Inserm*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/big-data-en-sante>> Page consultée le 03 Août 2018
6. Bleichner O., 2015. Notre soutien à la recherche, thérapie ciblée : une révolution médicale ? *La ligue contre le cancer*, [En ligne] Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/article/28456_therapie-ciblee-une-revolution-medicale> Page consultée le 23 Jul 2018
7. Clinical impact of drug combinations on the tumour. *Nature reviews – clinical oncology*, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.96/figures/1>> Page consultée le 23 Juillet 2018
8. Comité de patients en recherche clinique en cancérologie de la ligue contre le cancer. *La Ligue Contre le Cancer*, [En ligne] Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/article/37912_le-comite-de-patients-pour-la-recherche-clinique> Page consultée le 01 juin 2018.
9. Conférence de presse « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale » 28 Février 2017, *Les Entreprises du Médicament*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf>> Page consultée le 10 Août 2018
10. Covance Inc., 2016. Utiliser le Big Data pour améliorer la performance des essais cliniques. *Covance – solutions made real* [En ligne] Disponible sur : <<https://fr.covance.com/sdblog/2016/06/leveraging-big-data-improve-clinical-trial-performance.html>> Page consultée le 17 Mai 2018

11. Créquit P., Canellas A., Rozensztajn N., Ruppert AM., Fallet V., Lavolé A., Wislez M. & Cadranel J., 2017. Les essais cliniques en oncologie thoracique à l'ère de la médecine de précision : comment les réaliser en pratique ? *Revue des maladies respiratoires actualités, volume 9, issue 2*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187712031730068X>> Page consultée le 07 Apr 2018
12. Demlova R., Obermannova R., Valik D. & Vyzula R., 2012. Phase I trial in oncology theory and practice. *Regional Centre for Applied Molecular Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/23581025>> Page consultée le 08 avril 2018
13. Dubov A., 2014. Moral justification of Phase 1 oncology trials. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy – Volume 28*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/24813655>> Page consultée le 05 Février 2018
14. Ekert H., 2012. Can phase I cancer research studies in children be justified on ethical grounds? *Journal of Medical Ethics*, [En ligne] Disponible sur : <<http://jme.bmj.com.doc-distant.univ-lille2.fr/content/39/6/407.long>> Page consultée le 18 mai 2018.
15. Eustache S., 2016. Big data : Pourquoi l'industrie pharmaceutique va devoir changer. *L'usine digitale*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.usine-digitale.fr/editorial/big-data-pourquoi-l-industrie-pharmaceutique-va-devoir-changer.N388910>> Page consultée le 13 Juillet 2018
16. Fabre A., 2015. Les essais cliniques en cancérologie pédiatrique : état des lieux, nouvelle réglementation européenne et perspectives. *Université Toulouse III*, [En ligne] Disponible sur : <<http://thesesante.ups-tlse.fr/898/1/2015TOU2036.pdf>> Page consultée le 05 juin 2018.
17. Fallowfield LJ., Solis-Trapala I. & Jenkins VA., 2012. Evaluation of an educational program to improve communication with patients about early-phase trial participation. *The Oncologist*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/22382459>> Page consultée le 08 Juin 2018
18. Fenster A., 2012. L'élixir de sulfanilamide. *Agence Science Presse*, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2012/10/15/lelixir-sulfanilamide>> Page consultée le 23 mai 2018.
19. Godsken T., Nygren P., Nordin K., Hansson M. & Kihlbom U., 2013. Phase 1 clinical trials in end-stage cancer : patient understanding of trial premises and motives for participation. *Springer*, [En ligne] Disponible sur <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/23864288>> Page consultée le 13 Février 2018

20. Guetarni F. & Andrieu S. Données cliniques et big data. Girci soho, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.girci-soho.fr/content/donn%C3%A9es-cliniques-big-data>> Page consultée le 06 Juillet 2018
21. Henon C., Lissa D., Paoletti X., Thibault C., Le Tourneau C., Lanoy E., Hollebecque A., Massard C., Soria JC. & Postel-Vinay S., 2017. Patient-reported tolerability of adverse events in phase 1 trials. *BMJ Journals*, [En ligne] Disponible sur : <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/28761740](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/28761740)> Page consultée le 17 Mai 2018
22. Houede N., Phase 1 : Modèles cliniques et questions d'éthique. *Faculté de médecine Montpellier-Nîmes*, [En ligne] Disponible sur : <http://www.canceropole-gso.org/download/fichiers/3473/Houede_Phase+I_DIFF.pdf> Page consultée le 08 Mai 2018
23. Italiano A, Massard C, Bahleda R, Vataire AL, Deutsch E, Magne N, Pignon JP, Vassal G, Armand JP & Soria JC., 2008. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. *Annals of Oncology, Volume 19*, [En ligne] Disponible sur : <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/18042834?dopt=Abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/18042834?dopt=Abstract)> Page consultée le 06 Juin 2018
24. Les essais cliniques et le comité de patient. La ligue contre le cancer [En ligne] Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques> Page consultée le 02 Août 2018
25. Lopez J. & Banerji U., 2017. Combine and conquer : challenges for targeted therapy combinations in early phase trials. *Nature reviews*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.96>> Page consultée le 23 Juillet 2018
26. Mahipal A. & Nguyen D., 2014. Risks and benefits of Phase 1 Clinical Trial Participation. *SAGE journals*, [En ligne] Disponible sur : <[http://journals.sagepub.com.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/pdf/10.1177/107327481402100303](http://journals.sagepub.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/pdf/10.1177/107327481402100303)> Page consultée le 23 mai 2018.
27. Mckane A., Sima C., Ramanathan R.K., Jameson G., Mast C., White E., Fleck S., Downhour M., Von Hoff D.D. & Weiss G.J., 2012. Determinants of patient screen failures in Phase 1 clinical trials. *Investigational New Drugs, Volume 31, Issue 3*, [En ligne] Disponible sur <<https://rd.springer.com/article/10.1007/s10637-012-9894-7>> Page consultée le 07 Janvier 2018
28. Mayo S., Matuszak M., Schipper M., Jolly S., Hayman J. & Ten Haken R., 2017. Big Data in Designing Clinical Trials : opportunities and challenges. *Frontiers in oncology*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00187/full>> Page consultée le 12 Juillet 2018

29. Marty V., 2017. Situation alarmante des délais administratifs imprévisibles dans le processus d'autorisation des essais cliniques en phase précoce. *AFCROs, les entreprises de la recherche clinique*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.afcros.com/fr/presse/331-situation-alarmante-des-delais-administratifs-imprevisibles-dans-le-processus-d-autorisation-des-essais-cliniques-en-phase-precoce>> Page consultée le 30 Juillet 2018
30. Obtenir le numéro EudraCT. *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*, [En ligne] Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/(offset)/3)> Page consultée le 22 Mai 2018.
31. Penel N., 2016. Phase 1 of clinical trial: The issue of dose-escalating. *Bulletin du cancer*, [En ligne] Disponible sur : <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov.doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/27312351](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/27312351)> Page consultée le 12 Avril 2018
32. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? *Institut National du Cancer*, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Qu-est-ce-qu-une-therapie-ciblee>> Page consultée le 23 Juillet 2018
33. Richard G. & Abramson MD., 2018. Overview of targeted therapies for cancer. My cancer genome – genetically informed cancer medicine, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>> Page consultée le 24 Juillet 2018
34. Rouby P., Hollebecque A., Bahleda R., Deutsch E., Gomez-Rocca C., Angevin E., De La Motte Rouge T., Soria JC. & Dauchy S., 2015. Communication en oncologie dans le cadre d'essais thérapeutiques de phase I : mise en œuvre d'une évaluation d'un programme de formation. *Bulletin du Cancer*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www-sciencedirect-com.doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S0007455114000216?via%3Dihub#bib0060>> Page consultée le 20 Juin 2018
35. Thérapies ciblées : modes d'action. *Institut National du Cancer*, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>> Page consultée le 23 Juillet 2018
36. Thiébaud R., Hejblum B. & Richert L., 2014. L'analyse des « Big Data » en recherche clinique. *Revue d'épidémiologie et de santé publique volume 62, n°1*, [En ligne] Disponible sur : <<http://www.em-consulte.com/en/article/868054>> Page consultée le 12 Juillet 2018
37. Tranchand B., Chabaud S., Colomban O., Dussart S. & Pérol D., 2008. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie. *La lettre du Pharmacologue – vol. 22*, [En ligne]

Disponible sur : <<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14564.pdf>> Page consultée le 07 Juin 2018

38. Xing F., Persaud Y., Pratilas C., Taylor B., Janakiraman M., She QB., Gallardo H., Liu C., Merghoub T., Hefter B., Dolgalev I., Viale A., Heguy A., De Stanchina E., Cobrinik D., Bollag G., Wolchok J., Houghton A & Solit D. 2012. Concurrent loss of the PTEN and RB1 tumor suppressors attenuates RAF dependence in melanomas harboring BRAF. *Nature*, [En ligne] Disponible sur : <<https://www.nature.com/articles/onc2011250>> Page consultée le 25 Juillet 2018

Clémence BOCQUET

LES DIFFICULTES ENGENDREES PAR LES SPECIFICITES DES PHASES PRECOCES EN CANCEROLOGIE.

La recherche clinique est indispensable afin de permettre le développement de nouveaux traitements ou de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces et qui permettent l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les **essais de phases précoces** sont la première étape des essais cliniques.

Bien que ces essais soient d'une extrême importance pour le bon développement d'un médicament, ils présentent des **spécificités** qui engendrent des difficultés dans leur conduite. En effet, les essais de phases précoces présentent à la fois des spécificités réglementaires, des spécificités aux niveaux de leurs objectifs, mais également des schémas de ce type d'essais. Ces particularités entraînent des complexités dans la conduite des essais, notamment des difficultés de recrutement et des **enjeux** éthiques.

Aujourd'hui, une **révolution** est en marche pour pallier ces différentes difficultés. En effet, grâce aux avancées technologiques, la recherche clinique de phases précoces va pouvoir évoluer. D'une part, le développement des **Big Data**, ces milliards de données recueillies auprès des patients, va permettre d'accélérer le développement des médicaments, en utilisant les données déjà disponibles. D'autre part et pour finir, la médecine personnalisée se développe de plus en plus, et il est probable que dans le futur, des essais de phase 1 se mettront en place afin de trouver la meilleure combinaison possible de deux **thérapies ciblées**, en fonction du type de tumeur des patients. Ces différentes opportunités, même si elles impliquent de nombreux challenges, permettront donc à terme d'améliorer la recherche clinique de phase précoce.

Mots clés : **Essais de phases précoces, spécificités, enjeux, révolution, Big Data, thérapies ciblées**

DIFFICULTIES CAUSED BY EARLY STAGES CLINICAL TRIALS SPECIFICITIES IN ONCOLOGY.

Clinical research is essential to allow the development of new treatments or new therapeutic strategies more efficient and which allow a better life quality for patients. **Early phases** are the first step of clinical trials.

Despite the fact that these trials are really important for the development of a new drug, they have **specificities** which create difficulties in the project management. Indeed, early phases trials have, at the same time, specific regulations, and specifications regarding their objectives and their designs. Difficulties in the trial management are mainly due to these characteristics and include recruitment and ethics **issues**.

Today, a **revolution** is on the move in order to tackle these difficulties. Indeed, thanks to technological advances, early phases clinical research will evolve. On the one hand, **Big Data** development, with these billions of data collected on patients, will allow drug development acceleration, by using data which is already available. On the other hand, personalized medicine is increasingly growing and it is likely that, in the future, early phases trials will be implemented in order to find the best **targeted therapies** combination depending on the patient tumor. These different opportunities, even if they involve many challenges, will allow early phases clinical trials improvement.

Key words: **Early phases, specificities, issues, revolution, Big Data, targeted therapies**