

DELMOTTE Amandine

Université de Lille
Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
Master Ingénierie de la Santé

ESSAIS CLINIQUES ET THERAPIES CIBLEES EN FRANCE

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de master
Sous la direction de Madame le Docteur Dumont Cyrielle

Année universitaire 2017 – 2018
Master Ingénierie de la Santé – Parcours Recherche Clinique

COMPOSITION DE JURY :

- **Président de jury** : Monsieur le Docteur Lambert Marc,
Praticien Hospitalier Pôle oncologique, CHRU Lille.
- **Directeur de mémoire** : Madame la Docteur Dumont Cyrielle,
Maître de conférences, enseignant-chercheur, Université de Lille.
- **3^{ème} membre de jury** : Monsieur le Docteur Samier Julien,
Team Leader, Bayer Healthcare SAS, Loos.

DATE DE LA SOUTENANCE :
Mardi 11 Septembre 2018 à 10h00

Remerciements

Avant de commencer ce mémoire, je tiens à remercier l'ensemble des personnes m'ayant aidée et soutenue tout au long de la réalisation de ce travail qui clôture mes cinq années d'études universitaires.

Mes remerciements s'adressent tout d'abord au Professeur Alain Durocher, responsable de la spécialité Recherche Clinique et au Docteur Marc Lambert, président de jury de ce mémoire pour leurs conseils lors du choix de ce sujet.

Je tiens à remercier, Madame Dumont, directrice de mémoire et également enseignante au sein même de l'ILIS, pour l'écoute et l'aide qu'elle a pu m'apporter tout au long de ce mémoire ainsi que pour ses précieux conseils qui ont alimenté ma réflexion.

Je remercie également Monsieur Dao Phan, responsable des opérations cliniques du laboratoire Bayer, structure dans laquelle j'ai réalisé mon année d'alternance ainsi que Monsieur Julien Samier, manager de l'équipe dans laquelle j'ai été intégré, pour leur accueil et la confiance qu'il ont su m'accorder lors de mon année en contrat de professionnalisation.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur Bruguet Alexandre et Madame Emmanuelle Schott-Fona, tuteurs durant les premiers mois de mon alternance, pour leur partage d'expérience ainsi que leur formation.

Enfin, je remercie vivement toute l'équipe des opérations cliniques de Bayer qui m'a intégrée très rapidement et avec qui j'ai pu m'enrichir tant professionnellement que personnellement.

Sommaire

Liste des abréviations	
Introduction	1
I. Contexte des thérapies ciblées dans le traitement des cancers en France	4
II. Limites et enjeux des thérapies ciblées	20
III. Développement de l'accès des thérapies ciblées à une population plus large en France et perspectives d'avenir.	37
Conclusion	51
Bibliographie	53
Table des figures	61
Table des tableaux	61
Table des matières	62
Table des annexes	63

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADNtc : Acide DésoxyriboNucléique tumoral circulant

ADNC : Acide DésoxyriboNucléique circulant

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARN : Acide RiboNucléique

ATP : Adénosine-TriphosPhate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCR : Breakpoint Cluster Region / Région de point de rupture

CLIPP : Centres Labellisés de Phase Précocce

CPNPC : Cancer du Poumon Non à Petites Cellules

DMT : Dose Maximale Tolérée

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations / Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor / Récepteur du Facteur de Croissance Epidermique

EMA : European Medicines Agency / Agence Européenne des Médicaments

EMAC : Equipe Mobile d'Appui en Cancérologie

FDA : Food and Drug Administration

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 / Récepteur 2 du Facteur de Croissance Epidermique Humain

INCa : Institut National du Cancer

InVS : Institut de Veille Sanitaire

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase / Protéine Kinase activée par un mitogène

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SPRING : Survival Prolongation by INnovative Genomics

T2A : Tarification à l'Activité

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor / Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire

Introduction

Selon les données globales d'épidémiologie de l'Institut National du Cancer (INCa), le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2017 était de 399 500 (214 000 hommes et 185 500 femmes) et celui de décès par cancer de 150 000 (84 000 hommes et 66 000 femmes) [1].

Dans un contexte où la médecine connaît de grands progrès, l'incidence, tous cancers confondus, chez l'homme comme chez la femme, a considérablement augmenté entre 1980 et 2012 (respectivement +107,6 % et +111,4 % selon les données de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)). Cependant, la mortalité a, quant à elle, diminué grâce notamment à un diagnostic plus précoce et à une amélioration des pratiques médicales. Cette augmentation de l'incidence peut s'expliquer par une meilleure détection des cancers et donc une augmentation du nombre de cas diagnostiqués. Mais, cela s'explique également en grande partie par l'accroissement de la population ainsi que par son vieillissement (la majorité des cas de cancers survenant chez les sujets âgés). Néanmoins, le cancer reste la première cause de mortalité en France [2].

Afin d'améliorer la survie des patients, la mise à disposition de nouveaux traitements plus efficaces et avec une tolérance acceptable reste une solution indispensable. C'est ainsi, qu'en parallèle des chimiothérapies conventionnelles, les avancées scientifiques ont permis l'émergence de nouvelles catégories de molécules : les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Plus de 70 nouveaux anticancéreux ont été autorisés au cours des 5 dernières années avec une proportion importante de thérapies ciblées [3]. En 2015 l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : *European Medicines Agency*) et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), agence réglementaire française, avaient autorisé 43 thérapies ciblées dans le traitement du cancer. Un médicament anticancéreux sur quatre appartenait à la classe des thérapies ciblées en 2015 [4].

Selon la définition de l'INCa : *«Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont*

des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux)» [4]. Elles entrent dans le cadre de la médecine de précision et constituent actuellement le domaine thérapeutique le plus actif en termes d'innovations thérapeutiques [5]. Environ 90% d'entre elles sont utilisées pour le traitement des cancers et elles représentent près de 80% des nouvelles AMM en cancérologie [6].

En France, le développement majeur des thérapies ciblées a été accompagné et soutenu par les différents Plans Cancer et par un engagement particulier de l'INCa, notamment au travers de la mise en place de 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. C'est ainsi que le Plan Cancer 2014-2019 prévoit des actions en faveur de la méthodologie d'évaluation des médicaments anticancéreux, l'encadrement de leur bon usage ainsi que des ajustements organisationnels pour améliorer la prise en charge des patients et leur proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Cependant, bien que ces thérapies soient utilisées dans plusieurs types de cancers, elles s'adressent encore à une minorité de patients et certaines localisations tumorales ne bénéficient pas de ces traitements. En effet, elles sont principalement indiquées pour les patients en rechute des différents traitements disponibles dans leur pathologie et pour lesquels les options thérapeutiques se réduisent. Elles ne remplacent pas les traitements déjà en place, qui permettent actuellement de guérir un cancer sur deux, mais viennent compléter l'arsenal thérapeutique existant. L'une des alternatives est alors la possibilité d'être inclus dans un essai clinique de thérapies ciblées afin d'offrir au patient une chance de tester une molécule innovante et une chance de rémission face à la maladie.

Des évolutions sont donc nécessaires pour élargir le champ d'action des thérapies ciblées à une population plus large. C'est le cas notamment des personnes atteintes de tumeurs du système nerveux central ou des cancers bronchiques à petites cellules pour lesquels aucune thérapie ciblée n'est à ce jour développée.

Préalablement au travail de rédaction de ce mémoire, j'ai créé et diffusé un questionnaire électronique s'intéressant aux thérapies ciblées dans la recherche clinique [Annexe I]. Ce questionnaire avait pour but d'aborder tous les différents items de ce mémoire et d'obtenir les opinions des différents professionnels de santé travaillant en recherche clinique.

Ce questionnaire comprenait 12 questions, à choix multiples et ouvertes, et sa complétion durait une dizaine de minutes. Il a été diffusé à des investigateurs et co-investigateurs d'études cliniques en cancérologie (tous types d'indications) travaillant avec des médicaments de thérapies ciblées, à des infirmiers/ères de recherche clinique, à des

attachés de recherche clinique travaillant en investigation mais également en promotion des essais cliniques, à des radiologues ainsi qu'à des pharmaciens. Les contacts ont été trouvés grâce aux listes de professionnels de santé travaillant avec Bayer mais également par une recherche de professeurs renommés pour leur recherche. 345 professionnels ont été identifiés et ont donc été contactés pour participer à ce questionnaire. Sur ces 345 personnes, 92 personnes ont répondu, soit un taux de réponse d'environ 27% dont 33% de professeurs, docteurs, 53,2% d'attachés de recherche cliniques hospitaliers et promoteurs et 13,8% appartenant aux autres catégories de professionnels de santé. Environ la moitié des répondants ont déjà participé à plus de 10 essais cliniques de thérapies ciblées (47,6%), le reste ayant participé à 1 à 10 essais (30,5% entre 1 et 5 essais et 22% entre 6 et 10 essais). Enfin, ce questionnaire a été diffusé pendant une durée d'un mois de Mars à Avril 2018. Les résultats obtenus ont été utilisés pour appuyer les propos développés tout au long de ce mémoire et sont disponibles en Annexe I.

Ce mémoire s'est constitué autour du sujet suivant : «Essais cliniques et thérapies ciblées en France» et les points développés s'articuleront autour de la problématique suivante : «Quelles sont les spécificités et limites des thérapies ciblées et comment étendre leur accès à une population plus large ?». Ce mémoire a été réalisé grâce à une analyse des données de la littérature et des réponses des professionnels de santé de la recherche clinique à un questionnaire électronique [Annexe I].

Je commencerai par présenter le contexte dans lequel les thérapies ciblées ont émergé en France et dans lequel elles continuent de se développer. Ensuite, après une présentation de ces thérapies, leurs spécificités et leurs indications dans la population générale, je m'intéresserai aux limites et enjeux engendrés par ces thérapies dans la recherche clinique en oncologie ainsi qu'à la question du coût économique. Enfin j'exposerai les solutions et recommandations pour élargir l'accès de ces thérapies à une population plus large et je terminerai par les perspectives d'évolution dans un futur proche et éloigné.

I. Contexte des thérapies ciblées dans le traitement des cancers en France

1. Définition et place des thérapies ciblées par rapport aux autres traitements anticancéreux

Le concept de thérapie ciblée est dérivé de l'idée d'une «formule magique», d'abord élaborée par Paul Erlich à la fin des années 1800, lorsqu'il décrit un produit chimique capable de cibler spécifiquement les micro-organismes [6]. Un siècle plus tard, les progrès de la biologie moléculaire ont contribué à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents liés à l'initiation, à la promotion et à la progression du cancer. En conséquence, des anticorps monoclonaux et des petites molécules ont été développés. Ces médicaments interfèrent avec une cible moléculaire spécifique (typiquement une protéine) impliquée dans la croissance et la progression des tumeurs et sont devenus une partie importante de l'arsenal anticancéreux.

Nous sommes dans l'ère de l'innovation thérapeutique avec de plus en plus de progrès médicaux visant à diagnostiquer plus précocement les maladies, allonger l'espérance de vie mais surtout apporter un confort aux patients grâce à une offre de soin personnalisée. C'est ainsi que les thérapies ciblées ont vu le jour, à un moment où l'arsenal thérapeutique se trouvait limité et était représenté en grande partie par les chimiothérapies conventionnelles pour lesquelles les activités de recherche et développement tendaient à s'épuiser. Ces thérapies s'inscrivent dans une démarche de médecine de précision, médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs.

Avant de s'intéresser aux thérapies ciblées à proprement parler, il me paraissait judicieux de définir, en amont, ce qu'était une cellule tumorale ainsi que ses caractéristiques.

Selon la définition du LEEM (organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France) : *«Un cancer (ou tumeur maligne) englobe un groupe de maladies caractérisées par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales. Les nouvelles cellules résultantes, dites « cancéreuses », peuvent former une tumeur maligne ou se propager à travers le corps. Toutes ces cellules dérivent d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment»* [3].

A la différence des chimiothérapies conventionnelles qui ont pour objectif de détruire toutes les cellules (cellules saines et cellules cancéreuses) qui se multiplient à un rythme soutenu, les thérapies ciblées sont élaborées afin de bloquer les réactions responsables du développement cancéreux.

Selon leur nature et leur mode d'action, ces molécules vont s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale pouvant inclure la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou la radiothérapie voire même la chirurgie. Lorsque l'on couple une thérapie ciblée à un autre traitement anticancéreux, le but est d'obtenir un effet de synergie des deux médicaments. Les différentes possibilités de schémas thérapeutiques deviennent nombreuses et le profil biologique de chaque tumeur oriente la décision thérapeutique vers un traitement de plus en plus personnalisé. Ces nouveaux médicaments ont donc pour objectif de répondre à deux nécessités: gagner en efficacité et perdre en toxicité.

Les médicaments anticancéreux sont répartis en 4 catégories [Annexe II]:

- les radio-pharmaceutiques,
- les chimiothérapies conventionnelles,
- les immunothérapies,
- et les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques dont les thérapies ciblées et l'hormonothérapie font partie.

Selon l'INCa, au sein de l'arsenal thérapeutique regroupant tous les médicaments anticancéreux (selon les catégories définies précédemment), les thérapies ciblées représentaient en 2015, 24% des médicaments disposant d'une AMM en cancérologie (figure 1).

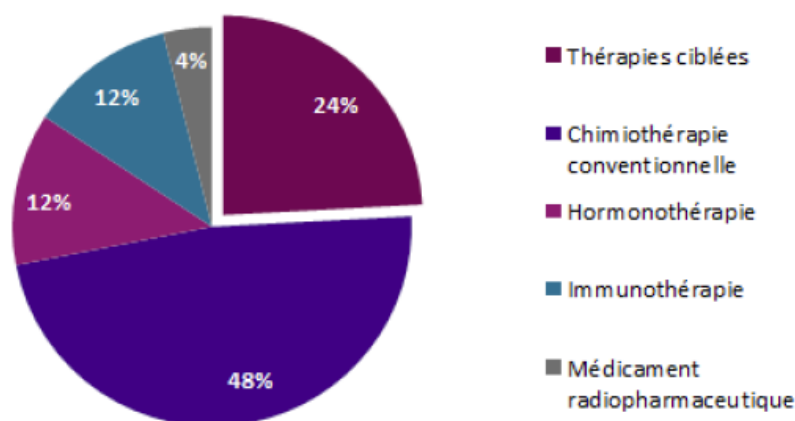


Figure 1 : Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer en 2015 [4]

Nous savons que 62% des thérapies ciblées sont utilisées en monothérapie (en particulier les inhibiteurs de protéine kinase). Cependant, il est possible de les combiner avec d'autres thérapies lorsqu'elles ont démontré une efficacité supérieure au traitement de référence utilisé seul [4].

Voici quelques exemples d'associations :

- l'association d'une thérapie ciblée à une chimiothérapie cytotoxique avec le *bévacizumab*¹ associé à un doublet de sels de platine en première ligne de traitement des cancers du poumon non à petites cellules non-épidermoïdes avancés [7].
- L'association de thérapies ciblées entre elles avec le *trastuzumab*² associé au *lapatinib*³ dans les cancers du sein HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) positifs métastatiques [8].
- L'association d'une thérapie ciblée et d'une hormonothérapie avec l'*évérolimus*⁴ associé à l'*exémestane*⁵ dans les cancers du sein avec un récepteur hormonal positif avancé [9].
- Et l'association d'une thérapie ciblée et d'une immunothérapie spécifique avec l'*idécalisib*⁶ associé au *rituximab*⁷ pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique [10].

2. Spécificités et mode d'action des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des molécules hétérogènes ciblant les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement. Leur action consiste à bloquer la transmission de certaines informations au sein des cellules qui les conduisent à se diviser et à proliférer de façon anarchique. Les thérapies ciblées peuvent agir à différents niveaux de la cellule, sur les facteurs de croissance, sur les messagers déclenchant la transmission d'informations au sein d'une cellule, sur leurs récepteurs permettant le transfert d'information à l'intérieur de la cellule ou sur des éléments intérieur des cellules (figure 2) [11].

¹ Le *bévacizumab* est un anticorps anti VEGF (facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse).

² Le *trastuzumab* est un anticorps dirigé contre le récepteur HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain).

³ Le *lapatinib* est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2).

⁴ L'*évérolimus* est un agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase.

⁵ L'*exémestane* est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase.

⁶ L'*idécalisib* est un inhibiteur sélectif de l'enzyme PI3K-delta.

⁷ Le *rituximab* est un anticorps se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures.

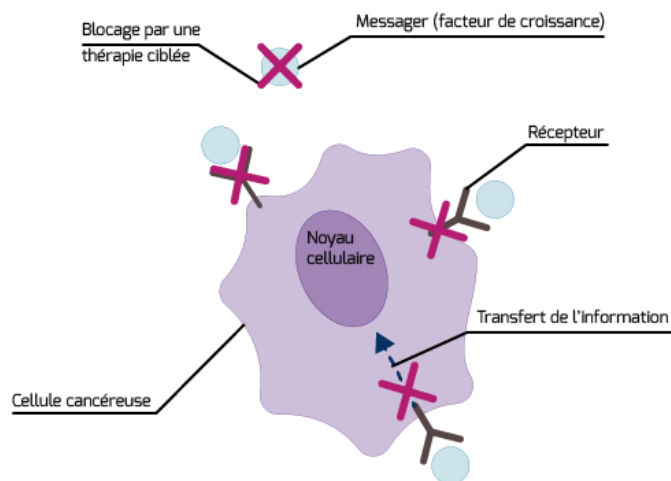


Figure 2 : Les différents modes d'action des thérapies ciblées [11]

Le principal enjeu de la décision thérapeutique est de déterminer, pour chaque patient, les réactions devant être ciblées par la/les thérapie(s) sans agresser les cellules saines. A l'inverse des molécules de chimiothérapies standards qui sont cytotoxiques, molécules engendrant la mort cellulaire, les thérapies ciblées sont des molécules cytostatiques, elles bloquent la prolifération des cellules tumorales en préservant au maximum les cellules saines [12]. Cela implique au préalable une meilleure connaissance des anomalies structurales de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) présentes dans chaque type histologique de cancer. C'est suite à ce constat que les thérapies ciblées ont nécessité le développement de techniques et structures pour répondre à une demande de soin personnalisée.

a. Tests de biomarqueurs déterminant l'accès à des thérapies ciblées

La prescription de ces traitements par les oncologues, spécialistes ou pathologistes est guidée par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient et donc, le plus souvent, par la présence d'un biomarqueur. Selon la définition proposée par le National Institute of Health, un biomarqueur se réfère à «une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique» [13].

La recherche de biomarqueur est effectuée grâce aux tests de génétique moléculaire, autrement dits tests compagnons. Grâce à un échantillon de matériel tumoral (obtenu par biopsie) du patient nous pouvons dresser le profil génomique de la tumeur et ainsi sélectionner, par l'identification d'un marqueur prédictif, les patients susceptibles de recevoir un bénéfice d'une thérapie dite.

A contrario, si les cibles visées par la thérapie sont absentes de la tumeur, il est inutile de donner le traitement car il n'aurait aucune efficacité et pourrait se révéler toxique. Ces analyses préalables permettent donc d'éviter des traitements superflus. Ceci explique que, pour un "même" cancer, deux personnes puissent recevoir des traitements différents.

Cependant, démontrer le caractère prédictif du biomarqueur équivaut à démontrer l'utilité clinique du test l'identifiant, c'est-à-dire l'aptitude du test à améliorer le devenir clinique des patients en aidant à la prise de décision dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique. C'est ce niveau de validation qui doit être atteint pour que le test puisse être qualifié de test compagnon et la thérapie de ciblée [14]. À titre d'exemple, le *vemurafenib* et le *dabrafenib*, inhibiteurs du gène *BRAF*, ne peuvent être prescrits qu'aux patients présentant un mélanome métastatique porteur de certaines mutations de ce gène [15]. Ainsi si un biomarqueur est identifié dans la tumeur, le patient se verra proposer la thérapie dirigée contre celui-ci. Dans un autre cas de figure, si une anomalie est détectée mais qu'aucune thérapie ne possède d'AMM, un essai clinique avec une thérapie ciblant cette anomalie pourra être proposé au patient. A l'inverse, si aucun biomarqueur donnant accès à un traitement n'est identifié, un traitement approprié à la pathologie et à son stade sera proposé. Il pourra s'agir d'une thérapie ciblée pour laquelle il n'existe pas de biomarqueurs, d'un traitement d'immunothérapie spécifique ou encore d'une chimiothérapie conventionnelle. Un essai clinique testant un nouveau traitement pourra également être proposé selon les cas [16].

L'une des questions de mon questionnaire sur les thérapies ciblées était la suivante : « *Avant la phase de screening, certaines études incluent une phase de pré-screening, selon vous, quel est le délai acceptable entre le pré-screening du patient et le screening?* ». Pour 32,5% des répondants le délai acceptable est de moins de 7 jours, pour 58,8% il se situe entre 7 et 14 jours et pour les 8,8% restants celui-ci est de 14 jours [Annexe I]. Selon le quatrième rapport au Président de la République, publié en février 2018, le délai médian pour réaliser un test de biomarqueur est de 18 jours [17]. Le développement des technologies et des plateformes de génétiques moléculaires permet et permettra encore plus à l'avenir de réduire ce délai de résultat concernant le taux de réponse aux biomarqueurs. En effet, il est nécessaire d'obtenir la réponse de surexpression du biomarqueur rapidement car les études incluant ce type de test s'adressent généralement à des patients en rechute ou ayant une maladie métastatique. Il est donc primordial de leur proposer une alternative thérapeutique très rapidement car

nous pouvons imaginer le délai d'attente interminable pour ces patients en attente de verdict et d'espoir.

b. Plateformes de génétique moléculaire

Le développement de ces innovations thérapeutiques requiert la constitution de plateformes de diagnostic explorant avec une plus grande profondeur les anomalies moléculaires de chaque patient individuellement. L'organisation de réunions de concertation pluridisciplinaires moléculaire permettant d'intégrer ces données au contexte clinique et global du patient et requérant la contribution croissante des bio-informaticiens est également requise.

Ces tests de génétique moléculaire sont réalisés par les 28 plateformes de génétique moléculaire réparties sur tout le territoire français [Annexe III]. Elles sont à l'origine d'une initiative de l'INCa et du ministère de la santé en 2006 et permettent de réaliser les tests moléculaires pour l'ensemble des patients d'une région donnée, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge. Aujourd'hui, plus de la moitié des thérapies ciblées autorisées disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription dans une partie ou dans la totalité de leurs indications autorisées.

La France est le seul pays européen à avoir installé un réseau académique de 28 plateformes de génétique moléculaire de diagnostic. Selon l'INCa, en 2016, les plateformes de génétique moléculaire des cancers ont réalisé 140 000 tests déterminants l'accès à une thérapie ciblée pour 83 000 patients. En particulier, plus de 28 000 patients avec un cancer du poumon ont bénéficié d'une recherche de mutation d'EGFR⁸, 22 000 patients avec un cancer colorectal ont eu accès au test RAS⁹ et une recherche de mutation de BRAF¹⁰ a été effectuée pour 5 000 patients atteints d'un mélanome [4].

c. Nouveaux designs d'essais cliniques en oncologie

L'action 5.6 du Plan Cancer 2014-2019 vise à adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées [17]. En effet, face à ces nouvelles thérapies, la recherche clinique a dû adapter les designs d'essais cliniques en proposant des essais guidés par la génomique, les essais de type «*Basket*» et «*Umbrella*» [Annexe IV].

⁸ EGFR est un récepteur transmembranaire de type tyrosine-kinase, membre d'une famille de quatre protéines structurellement apparentées.

⁹ Les protéines Ras font partie de la chaîne de signalisation cellulaire du récepteur-enzyme à activité tyrosine kinase. Ce récepteur est activé par l'EGF, un facteur de croissance épidermique.

¹⁰ La protéine B-Raf est impliquée dans l'envoi des signaux qui déterminent la croissance des cellules.

Les essais de type «*Basket*» concernent une molécule pour plusieurs indications. Les différents types de maladie peuvent être traités par la même approche car ils présentent le même défaut moléculaire ou génétique. Ces essais offrent ainsi la possibilité d'élargir les indications de prescription d'un médicament en cas d'efficacité démontrée dans un nouveau type de cancer ou, au contraire, de constater ou de confirmer l'absence d'intérêt de ce traitement dans une ou plusieurs autres localisations tumorales. Dans ce cadre, l'INCa, avec le soutien de l'ANSM et de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, a lancé le programme AcSé en 2013 qui, dans le cadre d'essais cliniques, propose aux patients des thérapies ciblées pour lesquelles une indication est déjà approuvée dans une autre localisation.

Les essais de type «*Umbrella*» concernent, quant à eux, une indication pour plusieurs molécules visant différentes cibles. Les patients vont être orientés dans différents sous-groupes en fonction des mutations qui affectent leurs cellules tumorales. Ces essais s'adaptent à la rareté des altérations moléculaires dans une localisation donnée mais également à la possibilité qu'elles soient présentes dans différents types de cancer. Ainsi, dans ces essais, un même médicament peut être étudié pour des cancers de localisations différentes mais avec la même anomalie biologique.

En référence aux résultats obtenus dans mon questionnaire sur les thérapies ciblées, sur les 92 répondants, 57,5% pensent que les designs d'études de thérapies ciblées ne sont pas nécessairement plus complexes que les essais expérimentaux de chimiothérapies «classiques» [Annexe I]. L'objectif de ces essais est d'accélérer le développement des médicaments anticancéreux en réduisant l'étape de «screening» qui peut être fastidieuse lorsque l'altération moléculaire recherchée est rare, ce qui est bien compris par les professionnels de santé. Grâce à la génétique moléculaire, nous ne recherchons plus une seule altération mais plusieurs altérations moléculaires pouvant être bloquées par une ou plusieurs thérapies ciblées. Ainsi la probabilité pour un patient que soit identifiée une altération moléculaire associée à son cancer et qu'on lui propose un traitement expérimental spécifiquement adaptée à cette altération est augmentée.

d. Evolution dans les designs des différentes phases d'essais cliniques en oncologie

Les designs des différentes phases des essais cliniques en oncologie ont également connu une évolution. Dans ce paragraphe, je comparerai les essais traditionnels en oncologie, de la phase I à la phase III avec les nouveaux essais en oncologie développés en particulier pour les essais de thérapies ciblées.

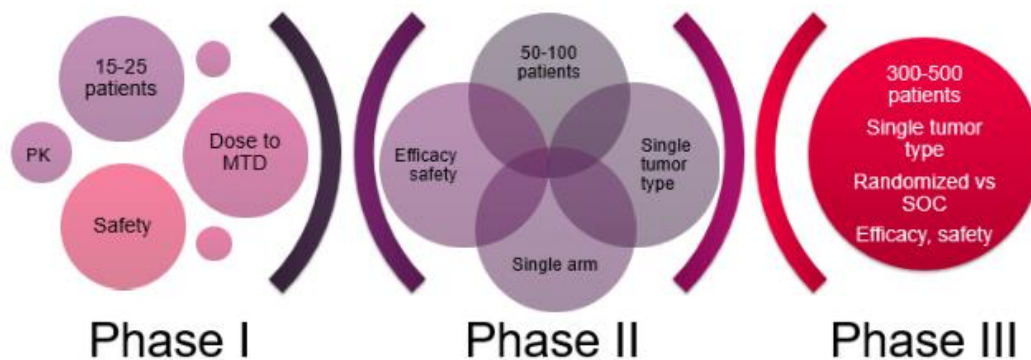


Figure 3 : Les essais « traditionnels » en oncologie [18]

Les essais de phase I en oncologie sont les essais de première administration à l'Homme qui commencent avec un petit nombre de patients (15-25) dans un type de cancer donné et qui sont focalisés sur la sécurité d'emploi du produit en visant à définir la Dose Maximale Tolérée (DMT). Pour cela des analyses de pharmacodynamie et pharmacocinétique du médicament sont nécessaires. Si les résultats de l'essai de phase I sont favorables, le médicament à l'étude passe en phase II en vue d'établir le profil de sécurité grâce aux données d'efficacité. Auparavant, il s'agissait souvent d'un bras unique qu'on comparait aux données historiques. Ensuite, si le critère d'efficacité était respecté, il évoluait vers une étude randomisée de phase III à plus grande échelle, souvent comparée au traitement standard (figure 3).

Inconvénient de ce modèle : le médicament testé pouvait être efficace seulement sur certains sous-types de cancer. Si le sous-type était dans une petite partie de la population de patients qui exprimaient des cibles moléculaires spécifiques alors ils étaient les seuls à pouvoir bénéficier des effets du médicament. C'est alors que le critère d'efficacité de l'étude n'était pas totalement atteint et que le médicament n'était plus développé ou approuvé pour une autorisation de mise sur le marché. Cela signifiait la perte d'un médicament potentiellement efficace pour certains patients.

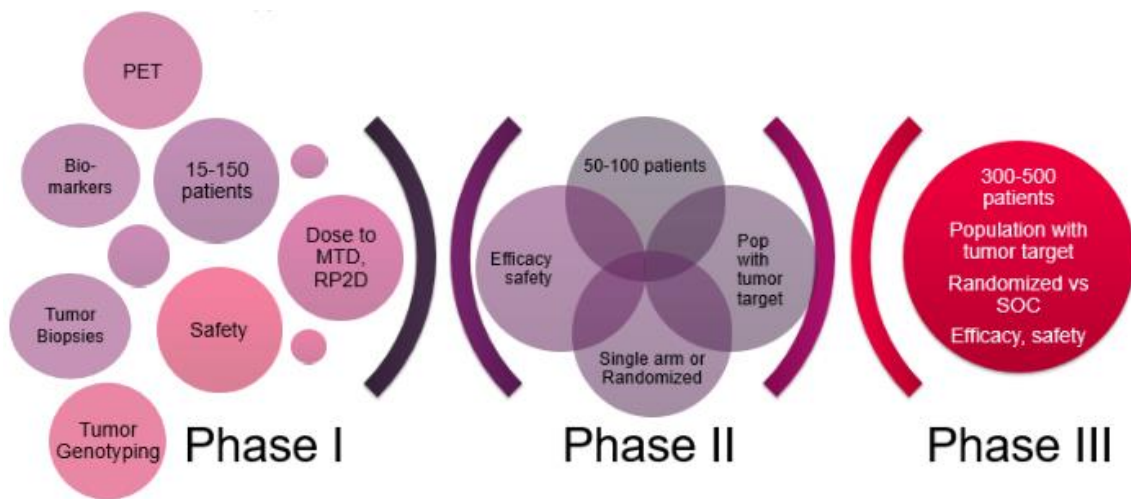


Figure 4 : Les essais de thérapies ciblées [18]

Les essais en oncologie sont aujourd'hui plus ciblés dès le début. Les essais de phase I commencent habituellement à nouveau avec un petit nombre de patients (15-40) pour définir la DMT. Puis les études se poursuivent et évoluent vers une partie d'extension de l'essai clinique qui peut augmenter le nombre de patients jusqu'à environ 100 et qui permet de rechercher des signes initiaux d'efficacité dans les types spécifiques de tumeurs cancéreuses. Des recherches plus approfondies sont effectuées pour définir la population de patients qui tirerait le meilleur bénéfice du traitement étudié à un stade plus précoce grâce notamment à l'établissement du profil génotypique de la tumeur, aux analyses moléculaires des biopsies tumorales ainsi qu'aux tests de biomarqueurs (figure 4). Dorénavant, les types de tumeurs connus pour avoir des expressions moléculaires spécifiques élevées sont choisis et ainsi plus d'un type de cancer peuvent être examinés. Des cohortes spécifiques à chaque niveau d'expression de biomarqueurs peuvent alors être créées pour les essais de thérapies ciblées.

Cette méthode fournit des données plus robustes que les designs d'essais de phase I utilisés auparavant, et permet de faciliter l'avancement d'une étude en phase II. Les études de phase II sont alors mises en place pour une population de patients qui ont plus de chance de montrer un bénéfice clinique et donc une plus grande probabilité d'atteindre son objectif d'efficacité. Cette évolution permet ainsi d'éliminer les médicaments non efficaces plus tôt et d'économiser du temps et des ressources.

Dans les essais cliniques en oncologie hors thérapies ciblées, les essais de phase I sont similaires à la différence qu'aucune recherche de biomarqueur n'est effectuée afin de cibler la thérapie. Seule une confirmation histologique de la tumeur via une biopsie est demandée.

Ensuite lorsque la molécule de chimiothérapie est testée en phase II, celle-ci est comparée soit à un placebo soit à une autre chimiothérapie possédant une AMM dans une population présentant les mêmes caractéristiques histologiques tumorales. Puis la phase III permettra de tester la molécule et d'obtenir les résultats de l'étude sur une population de patients plus nombreux.

Concernant les opinions des professionnels de santé interrogés dans le cadre de mon questionnaire, plus de la moitié (62,8%) pensent que les critères d'inclusion et d'exclusion sont plus nombreux pour un essai de thérapie ciblée que pour un essai de thérapie classique (pour une pathologie donnée) [Annexe I]. Les essais de thérapies ciblées possèdent, de façon générale, les mêmes critères que les essais de chimiothérapies classiques. La seule différence serait l'ajout de critères plus restrictifs en raison du caractère innovant de ces molécules et du peu de recul que l'on a sur les effets à longs termes par exemple.

3. Indications des thérapies ciblées pour la population française

a. Caractéristiques des cellules tumorales

Les caractéristiques du cancer comprennent six capacités biologiques acquises au cours des étapes de son développement. La cellule cancéreuse possède différents mécanismes pour survivre et proliférer tels que le maintien de la signalisation proliférative (*sustaining proliferative signaling*), l'évitement des inhibiteurs de croissance (*evading growth suppressors*), la résistance à l'apoptose (*resisting cell death*), la possibilité de réplication infinie (*enabling replicative immortality*), l'angiogenèse (*inducing angiogenesis*) et le phénotype invasif et métastatique (*activating invasion & metastasis*). Sous-jacentes à ces caractéristiques se trouvent l'instabilité génomique et les mutations (*genome instability & mutation*) qui favorisent de multiples fonctions caractéristiques. Les progrès conceptuels au cours de ces dernières années ont ajouté deux caractéristiques émergentes : la dérégulation du métabolisme énergétique (*deregulating cellular energetics*) et l'échappement à la réponse immunitaire (*avoiding immune destruction*) (figure 5) [19].

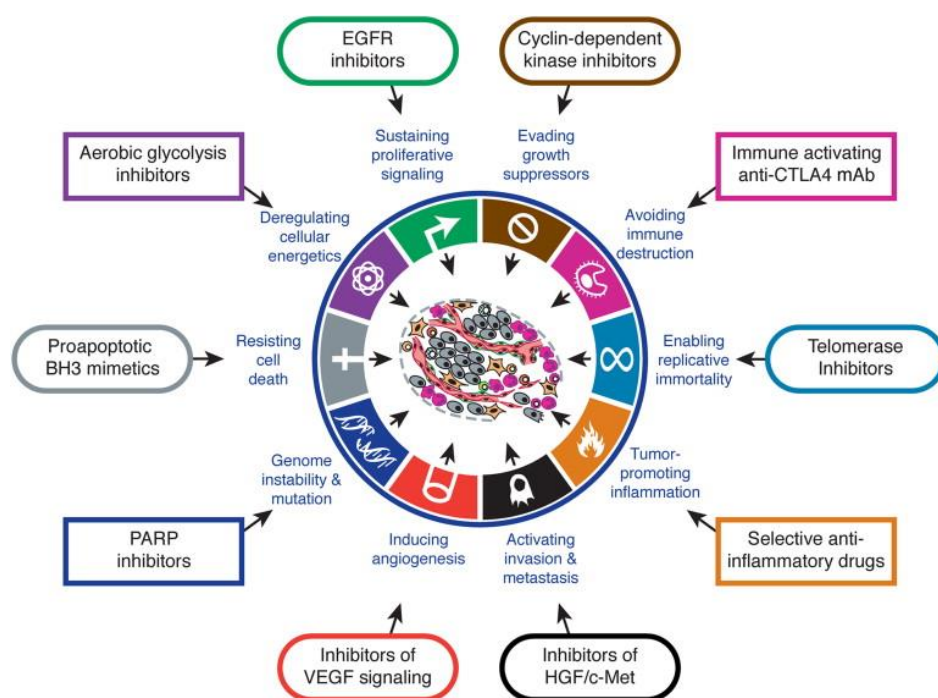


Figure 5 : Mécanismes de survie tumorale associés aux marqueurs de la cellule cancéreuse et à leurs cibles thérapeutiques [19]

En plus des cellules cancéreuses, les tumeurs présentent une autre dimension de complexité: elles contiennent un répertoire de cellules recrutées ostensiblement normales qui contribuent à l'acquisition de traits distinctifs en créant le microenvironnement tumoral. Selon la définition du National Cancer Institute : «*Le microenvironnement tumoral est constitué de cellules normales, molécules et vaisseaux sanguins qui entourent et nourrissent une cellule tumorale. Une tumeur peut changer son microenvironnement, et le microenvironnement peut affecter la façon dont une tumeur se développe et se propage*» [20].

L'arsenal thérapeutique des thérapies ciblées peut être catégorisé en fonction de leurs effets respectifs sur une ou plusieurs capacités caractéristiques. La plupart des médicaments contre le cancer ciblant spécifiquement une caractéristique ont été dirigés vers des cibles moléculaires spécifiques. Cette spécificité d'action a été considérée comme une vertu car elle présente une activité inhibitrice vis-à-vis d'une cible tout en ayant, en principe, relativement moins d'effets hors cible donc moins de toxicité non spécifique. Cependant, les réponses cliniques qui en ont résulté ont généralement été transitoires, suivies de rechutes presque inévitables.

Une interprétation de ce fait, étayée par des preuves expérimentales croissantes, est que, chacune des capacités des caractéristiques de base est régulée par des voies de signalisation partiellement redondantes.

Par conséquent, un agent thérapeutique ciblé inhibant une voie clé dans une tumeur peut ne pas complètement bloquer une capacité caractéristique, permettant à certaines cellules cancéreuses de survivre avec une fonction résiduelle jusqu'à ce qu'elles ou leur progéniture s'adaptent finalement à la pression sélective imposée par la thérapie appliquée. Une telle adaptation, qui peut être réalisée par mutation, reprogrammation épigénétique ou remodelage du microenvironnement stromal, peut rétablir la capacité fonctionnelle, permettant une nouvelle croissance tumorale et une rechute clinique. Étant donné que le nombre de voies de signalisation parallèles supportant une caractéristique donnée doit être limité, il peut devenir possible de cibler toutes ces voies de soutien de manière thérapeutique, empêchant ainsi le développement d'une résistance adaptative [19].

b. Types de médicaments utilisés dans les thérapies ciblées

Les médicaments utilisés en tant que thérapies ciblées se déclinent sous différentes catégories suivant leur mode d'action. Nous pouvons les classer en deux grandes catégories : les inhibiteurs intracellulaires (inhibiteurs de protéines kinases par exemple) et les inhibiteurs extracellulaires (anticorps monoclonaux par exemple). Selon l'INCa, en 2015, 20 mécanismes oncogéniques étaient bloqués par une ou plusieurs thérapies ciblées.

❖ Inhibiteurs extracellulaires

Les inhibiteurs extracellulaires comptent parmi eux les anticorps monoclonaux dont les médicaments agissant au niveau des récepteurs membranaires, des facteurs de croissance et des voies de signalisation. Leur effet peut être l'activation de la mort cellulaire, le blocage d'une voie aboutissant à la prolifération ou l'inhibition de la vascularisation tumorale.

Par exemple, les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique (EGFR) peuvent être bloqués par des anticorps monoclonaux ou par des petites molécules interférant avec les voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire. Les médicaments antiangiogéniques interfèrent avec la néovascularisation par blocage des récepteurs au Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire (VEGF). Les molécules principales sont *le bévacizumab* et *le sorafénib* (décrits précédemment) [21].

❖ Inhibiteurs intracellulaires

Les inhibiteurs intracellulaires comptent parmi eux, les médicaments agissant au niveau des protéines kinases (tyrosine et sérine/thréonine kinases) et jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Lorsque les protéines kinases sont activées par des signaux, elles vont par l'intermédiaire de la phosphorylation (transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice), activer à leur tour leurs cibles. Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intracytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire.

Contrairement aux anticorps monoclonaux, la majorité des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ne sont pas spécifiques d'une unique cible mais comportent un spectre d'inhibition plus ou moins large. Ce sont des enzymes qui se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Par voie de conséquence, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire (figure 6).

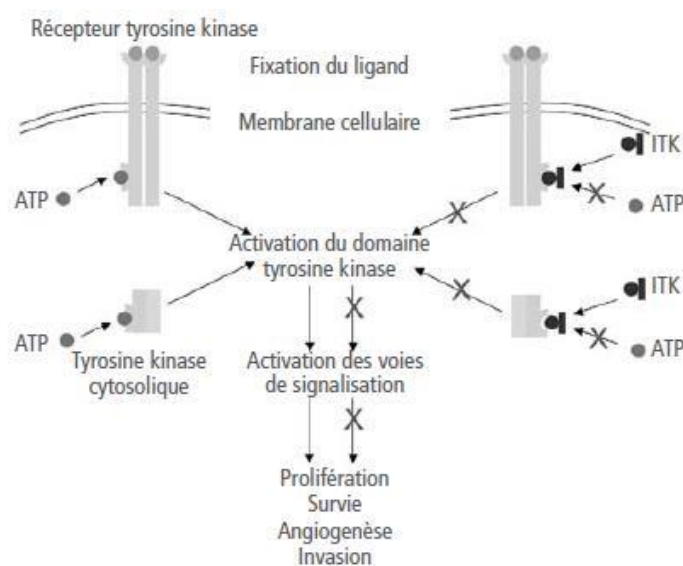


Figure 6 : Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase [22]

Dans les tumeurs solides, les ITK induisent également une inhibition de l'angiogenèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants) et de la diffusion métastatique.

L'inhibition des protéines kinases est devenue, tout naturellement, l'un des premiers choix dans le développement des stratégies ciblées contre les maladies néoplasiques.

L'*imatinib* a été le premier inhibiteur de kinase à avoir eu l'AMM en 2001 [4]. Il cible la protéine recombinante BCR (Breakpoint Cluster Region)-ABL (Abelson) responsable du phénotype tumoral de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Le gène de fusion BCR-ABL code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine kinase dérégulée qui active divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire. La protéine BCR est un intermédiaire de la signalisation cellulaire et la protéine ABL un régulateur de la croissance de la cellule. Cette protéine recombinée joue un rôle dans la genèse de la LMC et est ciblée par *l'imatinib*, le *bosutinib*, le *dasatinib* et le *nilotinib*.

Maintenant que les caractéristiques du développement tumoral et les différents inhibiteurs ont été présentés, je vais m'intéresser aux différentes cibles potentielles pour ces thérapies.

c. Recherche de cibles potentielles pour ces thérapies

Le pourcentage de patients pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée varie beaucoup selon les pathologies. Selon l'INCa, en 2015, 16 localisations en oncologie solide étaient concernées par les thérapies ciblées ainsi que les hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes, sachant que plusieurs thérapies ciblées peuvent être autorisées dans le traitement d'un même type de cancer. Fin 2015, 18 localisations tumorales étaient visées par une ou plusieurs thérapies ciblées, et aujourd'hui ce nombre ne cesse de croître grâce aux progrès de la médecine. Le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du rein, les hémopathies malignes (néoplasies myéloïdes et lymphoïdes) et le cancer du sein sont les localisations disposant actuellement du plus grand nombre de thérapies ciblées autorisées pour leur traitement. Au total, presque une centaine d'indications thérapeutiques existent en pratique pour les 43 médicaments de la classe [23].

Dans la LMC, 95% des patients présentant la translocation BCR-ABL peuvent prétendre à un traitement ciblant cette anomalie. Cette proportion de patients est élevée comparée à d'autres indications où les thérapies ciblées développées à ce jour sont peu nombreuses. C'est le cas notamment des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) où les anomalies identifiées sont les suivantes :

- 11% des patients présentent une mutation de l'EGFR (à noter qu'au premier semestre de 2010, 7554 tests compagnons avaient été réalisés, contre 1269 en 2008, soit une augmentation considérable de 6 fois le nombre initial : figure 7),
- 3% une translocation du gène ALK

- et 1,5% une translocation du gène ROS1.

Tous les patients ayant ce type de mutation peuvent avoir accès à une thérapie ciblée. En revanche, pour les autres (représentant environ 85% des patients restants) certaines anomalies moléculaires ne sont pas encore connues ou ne disposent pas de traitement ciblé et pour celles qui ont été découvertes, les traitements les ciblant sont encore en phase d'essais cliniques.

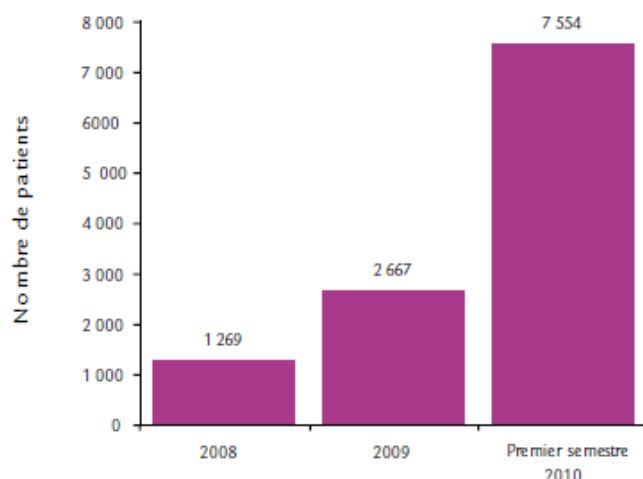


Figure 7 : Evolution du nombre de recherches de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon entre 2008 et 2010 [24]

Des approches pour identifier des cibles potentielles sont actuellement étudiées. La première consiste à comparer les quantités de protéines individuelles dans les cellules cancéreuses avec celles des cellules normales. Les protéines qui sont présentes dans les cellules cancéreuses mais pas dans les cellules normales ou qui sont plus abondantes dans les cellules cancéreuses seraient des cibles potentielles, surtout si elles sont connues pour être impliquées dans la croissance cellulaire ou la survie. Un exemple d'une telle cible exprimée différemment est la protéine du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER-2). HER-2 est exprimée à des niveaux élevés sur la surface de certaines cellules cancéreuses. Plusieurs traitements ciblés sont dirigés contre elle, dont *le trastuzumab*, qui est approuvé pour traiter certains cancers du sein et de l'estomac surexprimant cette protéine.

La seconde approche consiste à déterminer si les cellules cancéreuses produisent des protéines mutantes (altérées) qui favorisent la progression du cancer. Par exemple, la protéine de signalisation de croissance cellulaire BRAF est présente sous une forme modifiée (BRAF V600E) dans de nombreux mélanomes. *Le vémurafénib* cible cette forme mutante de la protéine BRAF et est approuvé pour traiter les patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique contenant cette protéine altérée.

Enfin, les chercheurs recherchent également des anomalies dans les chromosomes qui sont présents dans les cellules cancéreuses mais pas dans les cellules normales. Parfois, ces anomalies chromosomiques entraînent la création d'un gène de fusion (un gène qui incorpore des parties de deux gènes différents) dont le produit, appelé protéine de fusion, peut favoriser le développement du cancer. De telles protéines de fusion sont des cibles potentielles pour des thérapies ciblées contre le cancer. Par exemple, le *mésylate d'imatinib* cible la protéine de fusion BCR-ABL.

Enfin, le verdict est sans appel concernant la question suivante posée aux professionnels de santé: *«Si, pour une pathologie donnée, le patient a le choix entre un essai de thérapie ciblée et un essai de chimiothérapie «classique» sans thérapie ciblée, la plupart du temps, lequel choisit-il ?»*. La majorité des personnes interrogées (83,7%) ont répondu «un essai de thérapie ciblée» [Annexe I].

Ainsi, les essais de thérapies ciblées sont de plus en plus connus par l'opinion publique et les médecins de plus en plus formés à cela. De plus, ces essais représentent un véritable espoir pour ces patients en échec thérapeutique et pour lesquels les traitements standards n'ont pas démontré d'efficacité sur le long terme.

II. Limites et enjeux des thérapies ciblées

1. Limites des thérapies ciblées

a. Limites des tests de biomarqueurs

Avec l'avènement des technologies moléculaires à haut débit, plusieurs études de médecine de précision sont actuellement en cours. Ces études incluent des programmes de criblage moléculaire et des essais cliniques de thérapie ciblée. L'objectif des essais cliniques prospectifs de médecine de précision est d'évaluer l'utilité clinique du profil moléculaire de la tumeur et de déterminer si la sélection du traitement basée sur ces altérations produit des résultats supérieurs par rapport au traitement non sélectionné [25].

Selon le Professeur Blay, responsable du département de cancérologie médicale et directeur du pôle des sciences cliniques du Centre Léon Bérard à Lyon, la première étude publiée qui s'est intéressée à l'intérêt clinique de la médecine de précision est l'essai SHIVA, promu par l'Institut Curie. Cet essai s'est intéressé aux patients ayant des cancers avancés et pour lesquels une biopsie systématique était pratiquée pour l'une des lésions métastatiques. Environ 200 patients ont été randomisés entre un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire donnée et un traitement considéré comme standard par l'investigateur comme la chimiothérapie. L'objectif principal de cette étude était la supériorité du bras expérimental par rapport au bras de référence. Cependant cet objectif n'a pas été démontré et les résultats du bras expérimental sont similaires à ceux du bras empirique [26] [27].

De fait, ces études de screening moléculaire ne permettent pas de confirmer que le traitement ciblé est sans bénéfice chez les patients ne présentant pas d'anomalie moléculaire. Une étude utilisant ce plan expérimental et qui aurait des résultats positifs ne permettrait pas de conclure de la supériorité des résultats du bras expérimental (tests moléculaires guidant un traitement ciblé) par rapport au bras de référence (chimiothérapie standard) chez tous les patients. Seul un plan expérimental avec une double randomisation des stratégies thérapeutiques comparées (une dans chaque sous-population identifiée par son statut positif ou négatif pour la présence d'une anomalie moléculaire) pourrait permettre d'établir ou d'infirmer une différence et de confirmer que la sélection des patients par le biais d'une stratégie basée sur la biologie moléculaire est cliniquement utile.

Ce résultat d'étude clinique surprenant peut être expliqué par plusieurs raisons. A ce jour, seules des altérations moléculaires uniques sont utilisées pour piloter la sélection du traitement, soit un algorithme de traitement unidimensionnel. En effet, le nombre restreint de molécules accessibles dans ces études cliniques spécifiques ne permet généralement pas d'avoir, pour chaque patient, une proposition de traitement « personnalisé ». Dans cette étude, un quart des patients présentait plusieurs anomalies moléculaires, mais une seule cible était choisie pour le traitement expérimental. L'une des alternatives seraient l'utilisation d'un algorithme de traitement multidimensionnel, prenant en compte différentes altérations moléculaires coexistantes chez un même patient. Cependant, à ce jour, aucun algorithme de traitement multidimensionnel n'a été prouvé efficace. La recherche en biologie, biostatistique et bioinformatique sera essentielle pour les améliorer, en utilisant des approches de biologie des systèmes, ainsi que la validation fonctionnelle dans les études précliniques [25] [27].

Une autre raison à ce résultat d'étude est que la connaissance des cancers reste très imparfaite. Nous pouvons citer pour exemple, le cas des cancers du poumon. En 2016, 47% des différents types de cancers du poumon ne possédaient aucun biomarqueur connu. Ce chiffre est éloquent, surtout lorsque nous savons que le cancer du poumon est la deuxième cause de décès par cancer en France et dans le monde et que la survie à cinq ans n'est que de 14% [28].

Dans le cadre de la sélection des patients via un test compagnon, les résultats de l'étude décrite ci-après, mesurant les taux de réponse des thérapies ciblées, reflètent les arguments cités ci-dessus.

b. Taux de réponse des thérapies ciblées

Le taux de réponse constitue généralement un critère intermédiaire d'évaluation de l'activité des traitements anticancéreux et de leur efficacité. Le taux de réponse permet d'estimer l'apport thérapeutique d'un traitement pour un individu donné indépendamment des lignes ultérieures de traitement et de son espérance de vie. Dans l'exemple suivant, toutes les thérapies ciblées prises en compte dans cette étude ont reçu un avis favorable de l'EMA entre 2010 et 2015.

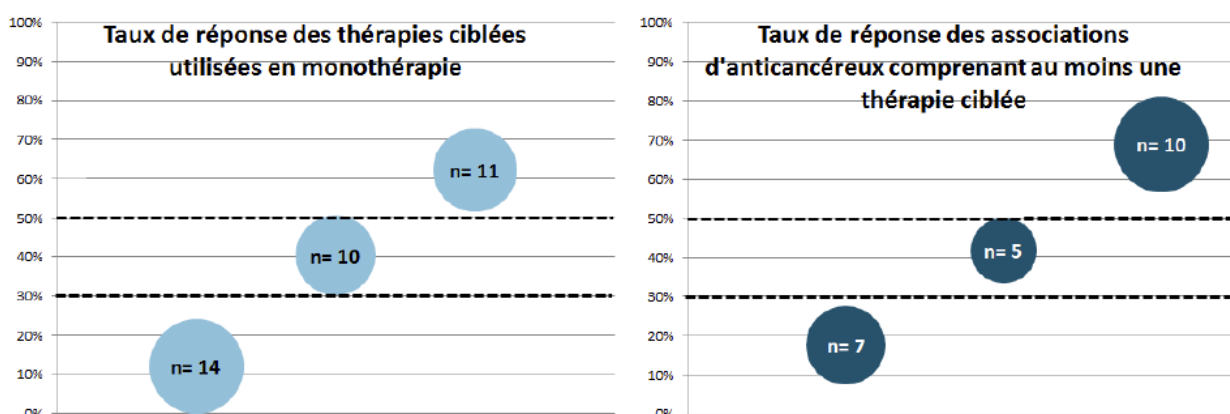


Figure 8 : Taux de réponse évalués dans les essais pivots de thérapie ciblée en monothérapie (à gauche) ou de thérapie ciblée en association à un ou plusieurs médicaments anticancéreux (à droite) [4].

Les taux de réponse ont été classés dans trois catégories définies *a priori* : « taux de réponse < 30% », « taux de réponse compris entre 30 et 50 % » et « taux de réponse > 50% ». Le nombre d'essais pivots associé est indiqué à l'intérieur des bulles (figure 8).

Parmi les 35 essais pivots ayant évalué une thérapie ciblée en monothérapie, les taux de réponses rapportés étaient supérieurs à 50% dans 11/35 essais et parmi les 22 essais pivots ayant évalué une thérapie ciblée en association avec un ou plusieurs médicaments anticancéreux, les taux de réponses rapportés étaient supérieurs à 50% dans 10/22 essais [4]. L'une des limites des thérapies ciblées observée ici, est que fin 2015, aucune thérapie n'avait obtenu un taux de réponse égal ou proche de 100%, y compris lorsque la population était ciblée par un test compagnon. Le postulat est que les tests compagnons permettraient de sélectionner les patients pour lesquels la molécule ciblerait une mutation présente dans la tumeur et donc qu'un résultat négatif du test permettrait de prédire une absence de réponse. Ici nous démontrons qu'un résultat positif ne permet pas de garantir avec certitude une réponse au traitement.

c. Effets secondaires des thérapies ciblées

Bien que non directement cytotoxiques et dont l'action est spécifiquement dirigée contre les mécanismes oncogéniques, les thérapies ciblées ne sont pas dénuées d'effets indésirables et certains sont potentiellement sévères. De par leur principe d'action, elles ont l'avantage de ne pas provoquer certains effets secondaires connus des chimiothérapies classiques tels que la perte des cheveux. Cependant, les médicaments de thérapies ciblées peuvent induire certains effets plus ou moins sévères.

Lorsque j'ai demandé aux professionnels de santé leur avis concernant la tolérance des thérapies ciblées par les patients, la majorité (69,7%) pensent que les traitements innovants de thérapies ciblées sont globalement mieux tolérés que les traitements conventionnels de chimiothérapies [Annexe I].

Certaines thérapies ciblées peuvent inhiber plusieurs cibles simultanément, y compris les récepteurs cellulaires ou les protéines de transduction du signal, entraînant un risque plus élevé de toxicité [29]. De plus, du fait de leur formulation orale, on s'attend à ce que les ITK à petites molécules présentent plus de symptômes gastro-intestinaux. Nous savons également que le risque d'effets secondaires inhabituels est plus grand lorsque ces thérapies sont utilisées en association avec une chimiothérapie cytotoxique conventionnelle ou lorsque les anticorps monoclonaux sont combinés avec des ITK à petites molécules [30]. Dans la suite de cette partie, plusieurs exemples montreront certains effets indésirables mais aussi des effets paradoxalement bénéfiques chez certains patients.

Les effets indésirables observés avec ce type de médicament peuvent être d'un type différent de ceux habituellement rencontrés avec les cytotoxiques et concernent de nombreux systèmes d'organes. Il peut s'agir d'effets cardiovasculaires, ophtalmiques, cutanés, pulmonaires, hématologiques... En effet, le profil d'effets indésirables des thérapies ciblées dépend en partie des voies pharmacologiques sur lesquelles elles agissent [31]. Il existe des «effets classes» communs à tous les agents d'une même classe pharmacothérapeutique dont la sévérité et la fréquence varient en fonction de la molécule prescrite. Par exemple : tous les ITK ciblant la protéine de fusion BCR-ABL sont potentiellement associés à une rétention hydrique, à des effets digestifs, à des douleurs musculo-tendineuses, à des éruptions cutanées... De plus, au sein d'une même classe, d'autres effets sont plus spécifiques d'une molécule. Par exemple, au sein des ITK ciblant BCR-ABL : le *ponatinib* peut être associé à une hypertension artérielle du fait de son activité anti-angiogénique [4].

Je présenterai, dans la suite de cette partie, différents effets indésirables en lien avec des molécules spécifiques.

❖ **Toxicité cutanée et récepteur EGFR**

Le premier exemple, décrit ci-après, est celui de la toxicité cutanée. La plupart des effets secondaires sont directement liés à la cible moléculaire des tissus normaux inhibés ou modulés par le médicament ciblé. Ceci explique pourquoi nous observons un phénomène de toxicité cutanée avec les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), tels que *l'erlotinib*, *le géfitinib*, *le panitumumab* et *le cetuximab*, couramment utilisés dans le cancer colorectal et le cancer du poumon avancés [32].

Dans la peau, l'EGFR et ses ligands sont impliqués dans le cycle de maturation des kératinocytes. Nous savons également que les cellules cutanées normales contiennent une certaine quantité d'EGFR et les médicaments qui ciblent ou bloquent ce récepteur peuvent donc affecter ces cellules normales. Lorsqu'ils sont actifs, ils désactivent le signal pour que les cellules de la peau se développent normalement et provoquent une rétention hydrique [33]. Ainsi, à la suite de l'inhibition de ce récepteur, une éruption cutanée est observée chez la plupart des patients traités avec cette famille d'agents anti-EGFR [32].

❖ **Syndrome main-pied et protéines VEGF**

Un autre exemple est celui des médicaments appelés inhibiteurs de l'angiogenèse ciblant les protéines du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Le *bevacizumab* est l'un de ces médicaments. Les protéines VEGF aident les tumeurs à se développer et à maintenir l'irrigation sanguine et semblent également importantes pour les très petits vaisseaux sanguins des mains et des pieds. En effet, le blocage de ces protéines entraîne des dommages dans ces minuscules vaisseaux sanguins qui peuvent causer le syndrome main-pied [33].

❖ **Paradoxe des effets secondaires chez certains patients**

Cependant pour certains patients, les effets secondaires déclenchés par certaines thérapies ciblées sont « bénéfiques ». Cela peut sembler paradoxal, mais, selon une étude, pour des patients développant une éruption acnéiforme (éruptions cutanées ressemblant à l'acné) et traités par les inhibiteurs de la transduction du signal, *erlotinib* ou *géfitinib*, ciblant l'EGRF, ceux-ci ont mieux réagi à ces médicaments que les patients qui ne développaient pas l'éruption cutanée [34]. Cependant, des études complémentaires s'avèrent nécessaires pour identifier les patients susceptibles de développer une éruption cutanée. De plus, il est probable qu'une escalade de dose provoquant une éruption

cutanée améliorerait l'efficacité du traitement. Cette éruption serait contrôlée par des stéroïdes afin qu'elle n'atteigne pas un grade sévère affectant la sécurité du patient. C'est ce qu'ont voulu étudier l'équipe de Bret Wacker, Directeur de biostatistique à l'OSI Pharmaceuticals, Inc [35] car des preuves ont émergé ces dernières années pour suggérer que l'incidence et la sévérité des éruptions cutanées sont positivement corrélées avec les résultats du traitement chez les patients recevant l'*erlotinib*.

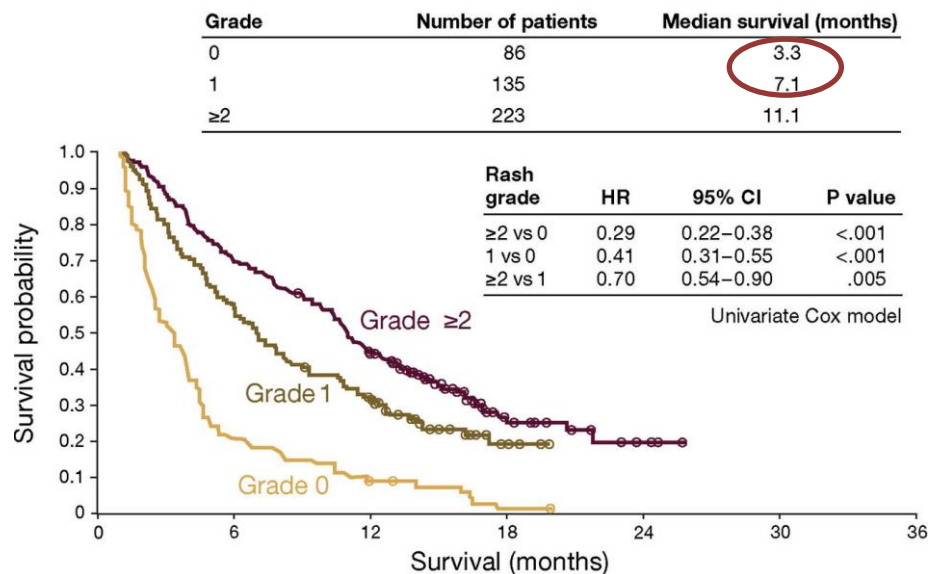


Figure 9 : Relation entre éruption cutanée, sévérité et survie dans l'étude BR.21 [36].

Parmi les 727 patients de l'étude du cancer du poumon (BR.21) et dans le groupe traités par *Tarceva* (*erlotinib*), 485 patients ont reçu le traitement et parmi eux, 15% ont développé une éruption cutanée, dont la majorité était de grade 2 (les éruptions d'étude graduées de 1, relativement doux, à 4, sévère). Les chercheurs ont constaté qu'il existait une corrélation entre la présence d'une éruption et la survie globale, sans progression des patients. De plus, cette corrélation est augmentée avec le grade de l'éruption. Pour preuve, les patients traités par *Tarceva* n'ayant pas développé une éruption cutanée ont survécu à une médiane de 3,3 mois, comparativement à 7,1 mois pour ceux ayant eu une éruption cutanée de grade 1, et 11,1 mois pour les patients ayant eu une éruption cutanée plus sévère (de grade 2) (Figure 9) [35].

Nous pouvons donc constater que les effets indésirables dus au caractère ciblé de ces traitements peuvent présenter un caractère paradoxalement bénéfique même si le plus souvent ces effets affectent la qualité de vie des patients. Cependant, des traitements préventifs peuvent être prescrits afin de limiter leurs dommages. Enfin ces effets sont généralement temporaires et disparaissent à la fin du traitement.

d. Phénomènes de résistance des thérapies ciblées

Lorsque le corps est confronté à la prise d'un traitement au long cours, celui-ci peut développer des mécanismes de résistance au traitement. En effet, le corps a tendance à s'habituer à l'agent thérapeutique et se défend contre celui-ci. Deux caractéristiques interviennent face à la question de résistance aux traitements anticancéreux : les caractéristiques de la tumeur et des cellules cancéreuses ainsi que le terrain génétique du malade. D'autres caractéristiques peuvent également intervenir : les variations pharmacocinétiques intra et interindividuelles.

En cancérologie, on parle de résistance lorsque la cellule non détruite, a conservé toutes ses capacités de prolifération et l'évaluation de la résistance s'effectue souvent par rapport aux phénomènes de cytotoxicité [37]. Ainsi, on peut caractériser la résistance de deux façons : la résistance dite « primaire » au traitement et la résistance dite « secondaire » ou « acquise » au traitement.

La première concerne les patients pour lesquels la thérapie prescrite se révélera inefficace avant même qu'elle ait été administrée. La seconde, quant à elle, concerne les patients en traitement avec une certaine thérapie qui s'avèrera inefficace à un moment donné durant le protocole de traitement. La maladie réapparaîtra ou progressera après quelques semaines, mois ou années de traitement car la thérapie ne sera plus assez efficace pour contrer la maladie. Cela peut s'expliquer par l'acquisition d'une nouvelle mutation dans l'ADN des cellules tumorales ou par l'acquisition d'une autre voie de signalisation permettant aux cellules tumorales de proliférer via un autre chemin et donc indépendamment de la cible du médicament [38].

Afin de diminuer ces résistances et de faire en sorte que notre traitement soit efficace le plus longtemps possible, une analyse de celles-ci devient nécessaire. Cependant, deux phénomènes rendent cette analyse complexe : l'hétérogénéité inter-tumorale et intra-tumorale. Le phénomène d'hétérogénéité inter-tumorale se définit par le fait que : *«des tumeurs chez deux patients n'ont pas les mêmes caractéristiques génétiques et peuvent différer par exemple par l'expression d'une aberration moléculaire»* [4]. Le phénomène d'hétérogénéité intra-tumorale, quant à lui, se définit par le fait que : *«toutes les cellules cancéreuses chez un même patient n'ont pas les mêmes caractéristiques génétiques et sont en constante évolution»* [4]. Pour un même patient, une métastase peut également présenter des anomalies différentes de la tumeur primaire ou d'une autre métastase.

Il existe 2 niveaux d'hétérogénéité intra-tumorale :

- l'hétérogénéité spatiale se définissant comme : *«des cellules cancéreuses pouvant avoir des caractéristiques différentes en fonction de la zone tumorale considérée (par exemple entre un site métastatique et le site primitif)»* ;
- et l'hétérogénéité temporelle se définissant comme : *«les caractéristiques des cellules cancéreuses différant en fonction du moment d'observation (par exemple entre le diagnostic initial et une rechute de la maladie)»*. [4]

Cette hétérogénéité intra-tumorale a fait l'objet d'études dont l'une a été menée par l'équipe de Charles Swanton (*London Research Institute, Cancer Research UK*, Londres, Royaume-Uni). Son équipe a cherché à savoir si une seule biopsie était suffisante pour identifier les altérations moléculaires caractérisant une tumeur. Quatre patients ont été inclus dans cette étude. La conclusion tirée est que le prélèvement d'une seule biopsie ne permet d'identifier qu'une fraction des mutations mises en évidence par l'analyse de l'ensemble de la tumeur car, sur les 128 mutations détectées dans l'ensemble des échantillons de la tumeur, 66 à 69% ne sont pas retrouvées si l'analyse ne porte que sur un seul échantillon. Cela engendrerait alors des prédictions erronées en termes de stratégie thérapeutique car nous nous basons alors sur le profil transcriptionnel défini à partir du seul échantillon et non à partir d'éventuelles autres types de mutations présentes ailleurs sur la tumeur [39].

Dans une autre étude menée par le laboratoire de chirurgie hépatobiliaire et de nutrition de Ralf Weiskirchen, l'hétérogénéité intratumorale a été prouvée chez 23 patients atteints de carcinome hépatocellulaire sans prétraitement médical (analyse de 120 zones tumorales au total). Il a été démontré que celle-ci peut contribuer à l'échec du traitement et à la résistance aux médicaments chez ces patients. Outre la variabilité observée chez les patients, une étude récente a systématiquement caractérisé l'hétérogénéité intratumorale du carcinome hépatocellulaire en ce qui concerne la morphologie, le phénotype immunitaire et le statut mutationnel au sein de deux gènes (CTNNB1 et TP53). Seuls trois patients présentaient des tumeurs homogènes dépourvues de l'hétérogénéité intratumorale morphologique et immuno-histochimique. Cela implique également que dans le développement de nouveaux médicaments ou la définition de cibles thérapeutiques, l'apparition d'une hétérogénéité intratumorale dans le carcinome hépatocellulaire doit être envisagée ainsi que dans toutes les autres tumeurs de manière générale [40].

Pour contrer cette limite d'hétérogénéité, l'une des perspectives d'évolution serait la détection de l'ADN tumoral circulant à partir de prélèvement sanguins (biopsies dites liquides) afin d'avoir de nouvelles modalités de détection des biomarqueurs.

De plus, cette hétérogénéité tumorale possède de lourdes conséquences d'efficacité du traitement. C'est pourquoi de nombreuses thérapies ciblées commencent à être prescrites en association pour essayer de trouver la meilleure combinaison afin de cibler toutes les cellules tumorales et de pallier les phénomènes de résistance.

Une autre perspective d'amélioration au phénomène de résistance serait le développement de molécules, dites de nouvelle génération. Ces molécules seraient développées dans le but d'augmenter la quantité d'effet, d'améliorer le profil de toxicités ou de dépasser des résistances acquises avec les molécules de première génération. Au sein de la classe des inhibiteurs de l'EGFR, l'*erlotinib* est le traitement «first in class» (médicament donné en première intention), le *gefitinib* est un «me too» de l'*erlotinib* (médicament possédant une molécule modifiée mais présentant un mode d'action similaire). Enfin, l'*osimertinib* est un inhibiteur de l'EGFR de nouvelle génération capable de dépasser une résistance acquise.

2. Enjeux des thérapies ciblées

a. Thérapies ciblées et virage ambulatoire grâce au per-os

Jusqu'à présent, en France, la prise en charge en oncologie, s'effectuait essentiellement dans des structures hospitalières publiques et privées. Cette prise en charge se voit évoluer et son organisation modifiée par l'émergence de nombreux traitements dont la voie d'administration orale leur permet d'être pris à domicile. Ainsi, les patients restent beaucoup moins dans la sphère d'influence de l'hôpital, pourtant en charge de la prescription médicamenteuse, connaissant et maîtrisant la plupart des effets secondaires et adaptant les dosages.

Le nombre de patients prenant un traitement anticancéreux administré par voie orale n'a cessé d'augmenter depuis une quinzaine d'années. Les projections prévoient que d'ici à 2020, la proportion de traitements médicamenteux par voie orale pourrait même passer des 25 % actuels à 50 % [41]. 77 anticancéreux par voie orale disposent actuellement d'une AMM. Il s'agit majoritairement de thérapies ciblées (30 %) et de chimiothérapies conventionnelles (29 %) (Figure 10) [42].

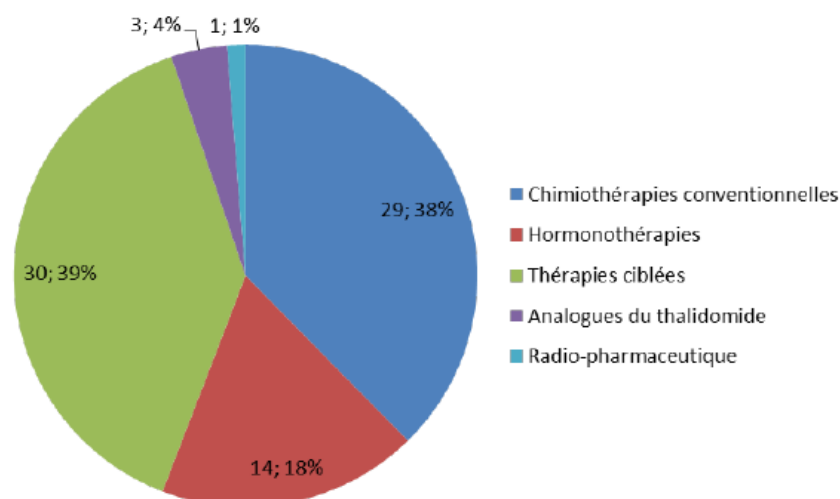


Figure 10 : Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique [42].

Certaines étapes du suivi du patient doivent donc être revues et adaptées, telle que la primo prescription, la dispensation du traitement, le suivi de sa maladie et de ses complications, les effets indésirables attendus et inattendus et le suivi après traitement. Nous avons encore peu de recul sur l'utilisation de ces thérapies pas voie orale en raison de la population encore trop ciblée éligibles à ces traitements, pouvant alors engendrée une moins bonne prise en charge des effets indésirables relatifs à ces thérapies innovantes comparée à la prise en charge des effets secondaires des chimiothérapies conventionnelles.

Parmi les nouveaux traitements anticancéreux autorisés depuis 2010, plus de la moitié sont des traitements administrés par voie orale (principalement des thérapies ciblées). Une vague d'autorisations de nouveaux traitements oraux a été observée entre 2012 et 2014 mais malgré cela, en 2015, le nombre d'AMM octroyé aux chimiothérapies injectables a été plus élevé que le nombre d'AMM octroyé aux traitements oraux (figure 11). Notons qu'une partie de ces traitements injectables sont des immunothérapies et notamment des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire [42].

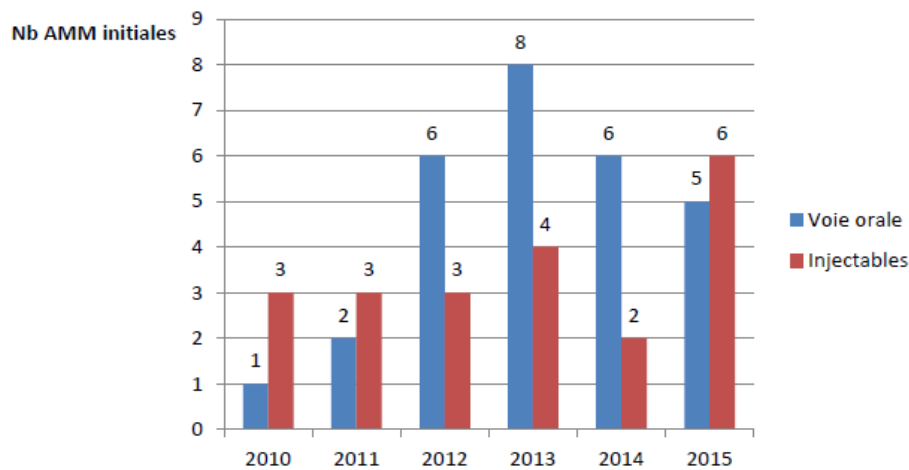


Figure 11 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015 [42].

Cette décision de voie d'administration orale a été prise dans un but d'amélioration de la qualité de vie des patients. En effet, le fait de prendre un traitement oral leur permet de rester à leur domicile et de ne pas se rendre en milieu hospitalier comme pour les administrations de chimiothérapies. Il s'agit donc maintenant de former les professionnels de santé qui vont être amenés à intervenir plus largement dans la prise en charge du patient tels que les médecins généralistes, les biologistes des laboratoires de ville, les infirmiers à domicile, les pharmaciens d'officine, etc.

La question qui se pose alors est de savoir qui contacter en cas de problème médical. Pour les pouvoirs publics et d'après le Plan Cancer 2014-2019, c'est le médecin généraliste, professionnel de premier recours, qui doit être au cœur de la prise en charge des patients cancéreux, mais ce n'est pas la réalité de terrain. En effet, c'est à nouveau l'oncologue et sa structure de soins qui se chargent de la plus grande partie de la prise en charge.

L'objectif 3 du Plan Cancer 2014-2019 a été l'une des mesures développées en faveur de l'éducation des professionnels de santé à ce nouveau mode de prescription. Il consiste à accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques dont la sécurisation de l'utilisation des chimiothérapies orales [43]. En ce sens un soutien financier a été accordé fin 2016 et début d'année 2017 aux établissements de santé pour organiser dans de bonnes conditions la consultation de primo prescription de chimiothérapie orale [17].

Pour exemple, selon le quatrième rapport au Président de la République, publié en Février 2018, en Guadeloupe, une équipe mobile d'appui en cancérologie (EMAC) permet d'améliorer la coordination des soins ville-hôpital. Les professionnels engagés (infirmiers, assistants sociaux, psychologues, gestionnaires médico-administratifs parcours, sentinelles de proximité) y déploient leur expertise sur le terrain face aux situations complexes sur la base d'un programme dit d'onco-vigilances s'intéressant par exemple au suivi des parcours complexes [17].

Enfin, avec l'arrivée croissante sur le marché de traitements oraux qui se prennent à domicile, les questions d'adhésion thérapeutique et d'observance représentent des enjeux majeurs, en plus de l'éducation des professionnels de santé. En effet, contrairement à une prise par voie intraveineuse où l'observance est de 100 % (puisque ce sont les acteurs de la prise en charge qui ont pour mission d'injecter le produit), les prises orales reposent sur les patients eux-mêmes. Elles demandent donc une plus grande autonomie d'où l'importance de l'adhésion thérapeutique afin d'assurer l'observance la plus optimale possible. Et pour conséquences, les coûts liés à la santé en France sont très importants. Il est donc important de prendre des mesures afin de les réduire ou du moins, de ne pas les augmenter davantage.

b. Enjeu économique des thérapies ciblées

La question fondamentale du développement des thérapies ciblées est celle du coût économique et cela représente un véritable enjeu. Ces quinze dernières années, un peu plus d'une quarantaine de molécules ayant une activité anti tumorale ont été mises sur le marché, offrant de nouvelles possibilités de prise en charge thérapeutique pour les patients. Les thérapies ciblées représentent un tiers des nouvelles molécules disponibles mais ces nouvelles thérapies ayant un mode d'action ciblé sont très coûteuses.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque dans l'évaluation d'un médicament anticancéreux est d'une importance capitale. Puisque les cancers sont associés à un pronostic fatal en cas de non traitement des patients, des effets indésirables très graves (pouvant conduire au décès du patient) sont parfois acceptés face à un bénéfice thérapeutique pouvant se limiter à quelques semaines de survie supplémentaires. Des patients atteints de mélanome malin, du cancer du poumon non à petites cellules ou du cancer du pancréas, cancers à progression très rapide, ont pu se retrouver dans ces situations paradoxales. Face à l'absence de solution thérapeutique éprouvée (en dehors de la chirurgie permettant l'exérèse des cellules cancéreuses), la situation d'échec curatif est difficilement

soutenable. La question qui se pose alors est de savoir quel prix la société est prête à accorder à deux mois de survie additionnelle ? Autrement dit, dans un contexte où les contraintes économiques, auxquelles les systèmes de santé doivent faire face, ont un poids considérable, l'une des questions qui se pose est la suivante : est-ce que le bénéfice thérapeutique obtenu justifierait l'utilisation de ces molécules onéreuses ?

Cette question représente un véritable enjeu de santé publique et a déjà fait l'objet de plusieurs polémiques dont celle de la signature d'une pétition à l'initiative de la ligue contre le cancer, en 2016, avec l'ouverture d'un vrai débat citoyen sur le prix des médicaments et pour une équité d'accès aux médicaments innovants.

❖ **Impact économique des tests de biomarqueurs**

Certaines de ces thérapies sont prescrites suite à un test de biomarqueur révélateur des caractéristiques biologiques de la tumeur. Ces tests visent à améliorer la prise en charge des patients tout en maîtrisant les coûts dans le but d'éviter une prescription inutile. Ces tests permettraient également d'augmenter la réponse au traitement qui serait mieux adapté aux caractéristiques tumorales du patient. En ce sens, l'action 6.1 du Plan cancer 2014-2019 vise à faire évoluer le dispositif d'oncogénétique et l'action 6.2 vise à conforter l'accès aux tests moléculaires [43].

D'un point de vue économique, si un test de biomarqueur aboutit à un meilleur ciblage thérapeutique, alors son coût, préalable à la prescription d'un médicament, pourrait être compensé par la baisse des coûts de prise en charge des patients pour le traitement de leur maladie pendant plusieurs mois. Mais ceci suppose que le coût du test soit faible comparé au coût engendré par le traitement. En garantissant une nette amélioration de l'efficacité chez les patients ciblés, ces tests permettraient par ailleurs d'optimiser les rapports coût-efficacité, assurant ainsi la pertinence économique de leur diffusion [44].

De plus, l'espérance de vie et le développement de maladies dont les cancers tendant à augmenter, cela engendre une augmentation des coûts par année de vie gagnée. Hors ces innovations mobilisent un nombre de ressources croissant en termes de recherche & développement (dont les essais cliniques) ainsi qu'en termes de suivi après leur AMM, pour des gains, certes statistiquement significatifs dans les essais cliniques, mais limités en termes de survie additionnelle [44].

Prenons comme exemple le cancer du poumon et deux thérapies ciblant la mutation EGFR: *le gefitinib et l'erlotinib*. Le coût des tests de génétique moléculaire pour l'EGFR chez les patients atteints de cancer du poumon est de 1,7 millions d'euros. Pour 16 722

patients testés, 15 000 personnes ont répondu négativement et donc 1 724 sont positifs à la mutation. Le coût de traitement pour un patient est de 4 600€, grâce aux tests moléculaires, 15 000 personnes ont donc été épargnées de traitement thérapeutique ciblé inefficace, ce qui représente une économie de 69 millions d'euros [45].

De plus, nous pouvons constater, grâce à la figure 12, que la médiane de survie sans progression (PFS) des patients négatifs aux tests de biomarqueur, donc ne possédant pas la mutation EGFR, traités sous gefinitib était de 8 semaines alors que celle des patients positifs aux tests, donc possédant la mutation, et traités par gefinitinib possédaient une médiane de survie sans progression de 38 semaines [45].

Cancer	Drug	Biomarker	% patients with mutation	Nb of tested patients	Nb of spared prescriptions	Median PFS for non responders	Cost of treatment/patient	Spared cost	Public fundings allocated for the provision of the test
Lung cancer	gefinitinib	EGFR mutation	10,3 %	16 724	15 000	8 weeks	4 600 €	€69 M	€1,7 M
	erlotinib				15 000	8 weeks	4 600 €		

Tableau 1 : Impact économique des tests moléculaires [45]

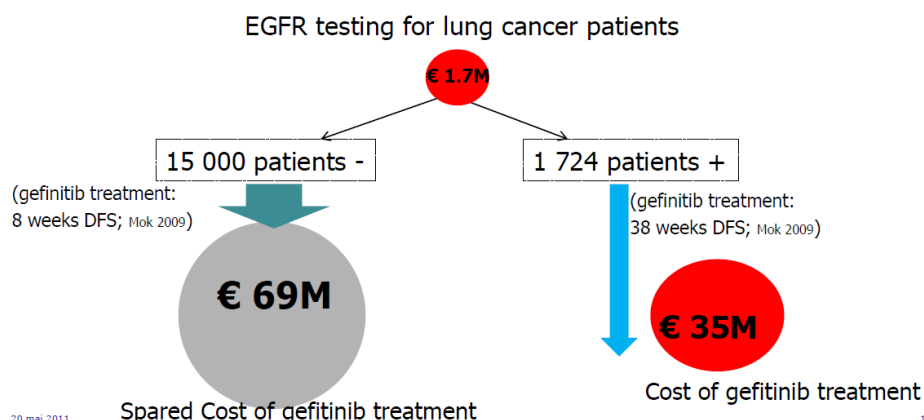


Figure 12 : Cout du test EGFR chez des patients atteints de cancer du poumon [45]

Ainsi nous pouvons évaluer l'impact économique et les coûts économisés grâce aux tests de biomarqueurs pour les patients atteints de cancers du poumon et présentant une mutation EGFR en 2009. Une dépense de 1,7 millions pour le test des 16 724 personnes à la mutation EGFR additionnée au coût de traitement des 1 724 patients présentant la mutation (soit 7,9 millions), soit une dépense totale de 9,6 millions d'euros. Ceci représente une économie considérable comparée aux 69 millions d'euros qui auraient été dépensés pour les patients négatifs à la mutation qui auraient été traités par l'un de ces traitements qui se serait avéré inefficace et donc inutile.

❖ Coût des anticancéreux et des thérapies ciblées

Une étude américaine a récemment estimé que le montant annuel des dépenses liées au traitement du cancer aux États-Unis devrait atteindre 158 milliards de dollars en 2020, sur la base du seul effet du vieillissement de la population, soit une augmentation de 27% par rapport à 2010. En intégrant l'effet de l'augmentation du coût des innovations diagnostiques et thérapeutiques, cette augmentation pourrait atteindre 39% [46].

En France, l'INCa confirme cette tendance générale : la croissance des dépenses en médicaments anticancéreux est forte et continue. Leur coût représente 57% du coût total des médicaments innovants pris en charge en sus des forfaits de la tarification à l'activité (T2A). Entre 2004 et 2007, nous avons pu observer une augmentation de plus de 200% des dépenses de thérapies moléculaires ciblées, et, en 2009, ces médicaments représentaient plus de la moitié des dépenses, pour la deuxième année consécutive (figure 13). Cette forte croissance peut s'expliquer par deux phénomènes concomitants : l'usage croissant des molécules dites d'ancienne génération (utilisées chez plus de malades, dans de nouvelles indications, pour des durées prolongées) et l'accélération très importante de l'usage de médicaments dits « de biothérapie » ou « innovants » qui constituent aujourd'hui une part croissante des dépenses globales d'anticancéreux. Enfin, en 2010, cette part s'élevait à plus de 61% des dépenses globales d'anticancéreux avec parmi les cinq molécules anticancéreuses les plus prescrites, quatre thérapies ciblées : le *bévacizumab*, le *rituximab*, le *trastuzumab* et le *cétuximab* concentrant 60 % des dépenses des médicaments anticancéreux [24].

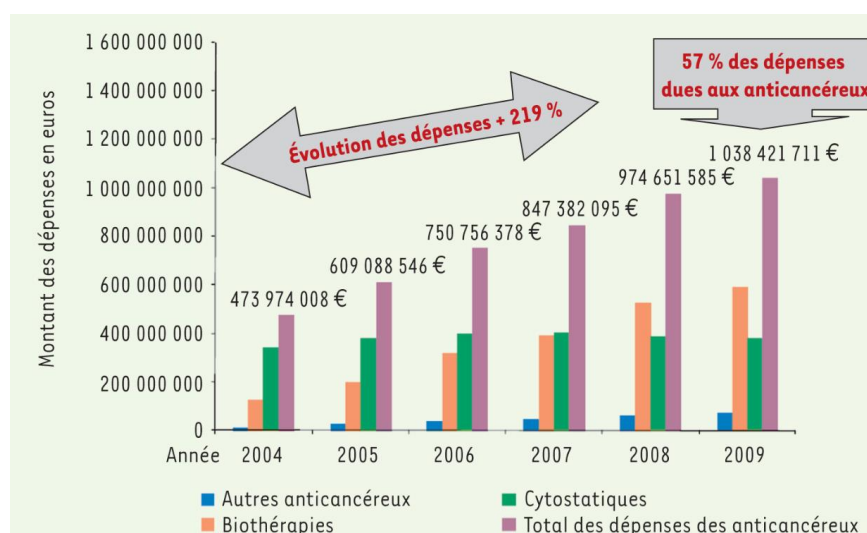


Figure 13 : Dépenses (en €) dues au coût des médicaments de la liste en sus et des prestations d'hospitalisations, par catégorie d'anticancéreux [44]

« En France, les médicaments anticancéreux représentent aujourd'hui une dépense de 3,2 milliards d'euros par an. », note l'Institut Curie. Pris en charge actuellement à 100%, les médicaments constituent à eux seuls 20% des dépenses de l'Assurance-maladie consacrées à la prise en charge des cancers (16,1 milliards d'euros) [47]. Nous pouvons constater que la part des dépenses de remboursement des thérapies ciblées de 2010 à 2013 est plus de 2 fois supérieure à celle des cytotoxiques (figure 14).

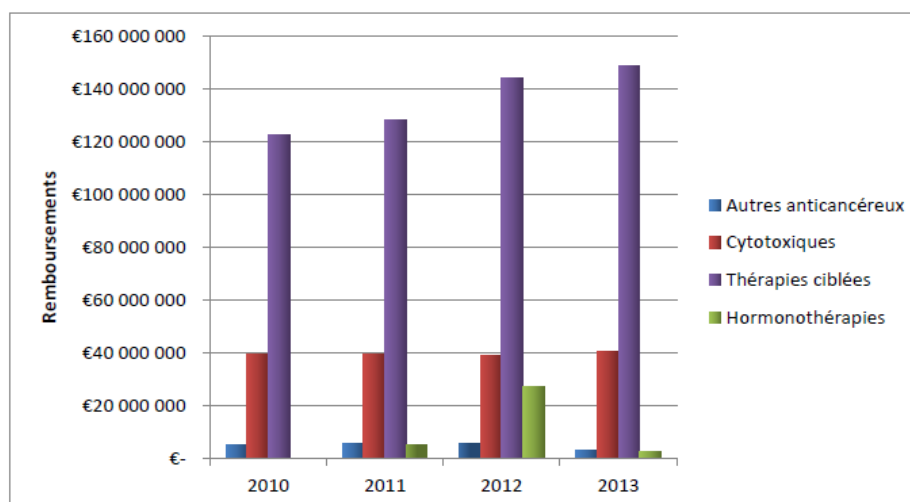


Figure 14 : Répartition de la somme des montants remboursés par l'assurance maladie par classe pharmacologique d'anticancéreux rétrocédés de 2010 à 2013 [24].

Et la tendance à la hausse du prix des traitements n'est pas près de s'inverser. Puisque d'après le Conseil économique, social et environnemental, «un surcoût lié aux nouveaux traitements anticancéreux de 1 à 1,2 milliards d'euros par an est attendu » [48].

En effet les coûts des derniers-nés des traitements innovants (thérapies ciblées, immunothérapie...) contre le cancer explosent. Le coût moyen d'une thérapie ciblée par an et par patient est d'environ 50 000€ [47]. Donc, comme le souligne, le Pr Thierry Philip, président de l'Institut Curie, "Le risque de voir s'installer des inégalités entre les patients touchés par le cancer n'a pas disparu, au contraire. Le prix des nouveaux médicaments continue d'augmenter, de sorte qu'arrivera forcément le moment où l'accès de tous les patients aux anti-cancéreux innovants ne sera plus possible. Il est encore temps d'éviter une situation qui posera un grave problème éthique." [47]

En conséquence, d'après l'OCDE, ces prix élevés menacent l'accès aux soins, l'efficience et la soutenabilité des dépenses pour les Etats. En France, les dépenses engendrées par les traitements anticancéreux impactent le budget de l'Assurance-maladie et est à même de fragiliser et de remettre en cause l'égalité d'accès à l'innovation à l'ensemble des

citoyens. Un problème d'autant plus prégnant que le cancer, première cause de mortalité en France, comptabilise chaque année plus de 380 000 nouveaux cas diagnostiqués [48].

c. Développement de la communication au sujet des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées représentent une nouvelle classe de médicament ainsi qu'une nouvelle façon de se soigner. Pour cela, les personnes touchées doivent être informées et éduquées. En effet, les patients et leur entourage, comme les professionnels de santé, doivent recevoir la bonne information afin d'utiliser ces thérapies de manière optimale. Plusieurs questions se posent alors : Quelle information leur donner au sujet de ces thérapies ? A-t-on assez de recul concernant les bénéfices et risques de certaines molécules ? Comment leur expliquer ? Comment expliquer à un patient que son test de biomarqueur est négatif et qu'il se trouve sans possibilité thérapeutique ? Quelle est la suite de la prise en charge ?

C'est autant de questions qui nous amènent à devoir élargir la communication à ce sujet pour que chacun puisse en connaître les réponses et puisse partager autour de ce sujet car l'éducation thérapeutique c'est également cela, le partage entre les patients, le partage entre les patients et association de malades, et surtout avec un acteur principal, le prescripteur, relai d'information important pour les patients.

Par quels moyens optimiser la communication au sujet des thérapies ciblées ? Par l'intermédiaire, par exemple, de supports d'information, tels que les dépliants concentrant un nombre important d'informations capitales sur un petit support, facile à transporter et présenté clairement, ou par l'intermédiaires de courtes vidéos. La qualité de la relation entre médecins et patients et la communication entre eux sont également des éléments primordiaux. Ils permettent l'installation d'une relation de confiance, le déploiement d'une décision partagée, si le patient le souhaite, et favorisent l'adhésion thérapeutique.

III. Développement de l'accès des thérapies ciblées à une population plus large en France et perspectives d'avenir

1. Dispositifs d'accès aux innovations et thérapies ciblées

L'objectif 5 du Plan Cancer 2014-2019 visant à accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients devrait permettre un accès facilité aux médicaments innovants et découle du constat suivant : deux thérapies sur trois ont concerné chacune moins de 2000 personnes en 2014. Les thérapies ciblées disponibles (possédant une AMM) concernent actuellement un nombre limité de patients. De plus, leurs indications visent très souvent des situations avancées de la maladie, et pour preuve 50% concernent la 1^{ère} ligne des stades avancés ou métastatiques et 44% des stades avancés ou métastatiques chez des patients en échec d'au moins un traitement antérieur [4]. Il est à noter qu'à ce jour, des localisations tumorales ne bénéficient pas de ces traitements, pourtant en forte croissance, nous pouvons citer pour exemple les tumeurs du système nerveux central ou les cancers bronchiques à petites cellules pour lesquels aucune altération moléculaire ne peut être ciblée. L'une des actions envisagée par le Plan Cancer est de prévoir un financement renforcé de l'innovation pharmaceutique. En ce sens, un fonds de financement de l'innovation pharmaceutique a été créé [17]. C'est dans ce cadre que les centres labellisés de phase précoce (CLIPP) proposent des essais thérapeutiques de phase I et II afin de permettre aux patients de bénéficier d'un accès précoce aux molécules innovantes. Cependant ces essais s'adressent encore à un nombre limité de patients, dans peu de centres investigateurs ouverts et sont souvent restreints à un seul type de cancer.

L'une des solutions pour faciliter l'accès des patients à l'innovation mais aussi accélérer son émergence est celles des dispositifs réglementaires mis en place par l'ANSM en dehors des essais thérapeutiques. Ces dispositifs encadrent et sécurisent l'utilisation des médicaments avant l'obtention de l'AMM ou en dehors des indications validées par l'AMM. Il s'agit de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (de cohorte ou nominative) et de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Trois conditions doivent être respectées pour que l'ANSM autorise ces dispositifs :

- il faut qu'il y ait un besoin thérapeutique car ces spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,
- aucun traitement approprié n'est disponible sur le marché,

- et le rapport efficacité/sécurité du médicament doit être présumé favorable au vu des données disponibles [49].

L'ATU de cohorte s'applique aux médicaments non commercialisés et pas encore prescriptibles par les professionnels de santé. Celui-ci peut être dispensé à un groupe ou sous-groupe de patients pour lesquels aucun traitement approprié à sa maladie n'est disponible. Ce médicament est délivré à la demande du titulaire des droits d'exploitation et disposant ou s'étant engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. Des données de suivi et de surveillance du médicament sont recueillies sur un groupe de patients en vue de sa commercialisation [49]. L'ATU nominative s'adresse, quant à elle, à un seul patient, ne pouvant participer à un protocole d'essai clinique. Dans ce cas, le médicament est délivré sur demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur.

Le troisième dispositif est la RTU et s'applique à un médicament qui a déjà obtenu une AMM dans une indication donnée et est potentiellement déjà commercialisé. Le médicament est ainsi délivré au patient pour une autre indication que celle autorisée en raison d'un bénéfice/risque anticipé favorable. Cela entraîne la collecte de données d'efficacité, de sécurité et d'utilisation du médicament grâce à l'élaboration de protocole de suivi des patients. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable [50]. Il est important de souligner que les ATU ou RTU ne peuvent se substituer à un essai clinique, seul dispositif destiné à apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament [51].

Selon le quatrième rapport au Président de la République, publié en février 2018, l'effort budgétaire consacré aux établissements de santé pour les ATU est important : 395 millions d'euros en 2016, multiplication par 14 entre 2013 et 2016 [17].

Afin de développer l'accès aux innovations thérapeutiques dont les thérapies ciblées, hors AMM, plus d'ATU et de RTU devraient être octroyées. Ceci d'autant plus que ces thérapies font l'objet de surveillance et d'évaluation strictes et que le délai entre le début d'ATU et l'obtention d'AMM est relativement court. Selon l'INCa, le délai moyen est d'environ 160 jours entre l'obtention de l'ATU de cohorte et l'AMM [4].

2. Programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé)

Face à cette évolution des thérapies ciblées et dans le but d'étendre leur accès à une population plus large, un programme novateur d'accès sécurisé a été lancé en juin 2013 par l'INCa. Ce programme a été réalisé en accord avec l'ANSM et s'inscrit dans le cadre des dispositifs mis en place dans le but d'accélérer l'accès à ces innovations. En effet, il permet à des patients d'accéder précocement à des traitements de façon sécurisée, en dehors de leurs indications validées par l'ANSM. Il se décline en différents essais cliniques de phase II. Un essai de phase II permet une première évaluation de l'efficacité de la molécule sur la maladie, du dosage optimal, ainsi que du rapport efficacité/tolérance. Il permettra alors d'étudier l'intérêt de ces molécules innovantes chez des patients atteints de cancers de différents types cytologiques ou histologiques présentant l'anomalie ciblée en l'absence d'AMM dans cette indication, d'essai clinique de développement, d'ATU de cohorte ou de RTU [50]. Les résultats cliniques des deux essais en cours étant novateurs, un nouvel essai dédié aux enfants et adolescents a été lancé en juin 2016 (AcSé-ESMART) [52].

❖ Essais cliniques du programme AcSé

Selon le site de l'INCa, chaque essai concerne entre 200 et 500 patients, selon la fréquence de l'anomalie ciblée dans les différents types de cancers. Ce programme vise aussi à renforcer les interactions entre les structures de recherche publiques et les laboratoires, développeurs de molécules. Pour information, les laboratoires participants mettent à disposition le médicament et le distribuent gratuitement pendant toute la durée des essais. Ces essais doivent permettre de déterminer dans quelles nouvelles indications le médicament étudié devrait être développé par le laboratoire si des signes d'efficacité probants sont observés. A l'inverse, ils permettront d'éviter des essais thérapeutiques inutiles si aucun signe d'efficacité n'est observé dans certaines des tumeurs étudiées [52]. Tous les essais du programme AcSé possèdent une étape de recherche d'anomalies moléculaires préalablement au traitement par thérapies ciblées. L'annexe V présente une fiche de prescription de recherche d'anomalies moléculaires pour le programme AcSé. La fiche est séparée en deux parties : la première devant être complétée par le médecin prescripteur et la seconde devant être complétée par le pathologiste. En plus de cette fiche doivent être joints, le bloc tumoral, la lame de fixation et le compte rendu anapathologique.

Le premier essai clinique du programme s'intéresse au *crizotinib*, médicament anticancéreux d'administration orale, aujourd'hui commercialisé sous le nom de *Xalkori*® par le laboratoire Pfizer. Ce médicament cible les altérations moléculaires touchant les gènes ALK¹¹, MET¹² et ROS1¹³, gènes communs à plus de 20 cancers différents. Il possède une AMM dans le cancer du poumon avec translocation activatrice du gène ALK [52]. En décembre 2014, l'essai AcSé crizotinib était ouvert aux inclusions de patients dans 150 hôpitaux, centres de lutte contre le cancer et cliniques. Plus de 4 000 patients ont pu bénéficier d'une analyse de leur tumeur et une altération moléculaire a été retrouvée pour environ 100 d'entre eux. Le recrutement est particulièrement actif chez les patients atteints d'un cancer du poumon avec une anomalie de ROS1 ou MET (54 patients inclus fin 2014) et d'un cancer colorectal avec une anomalie de MET (14 patients) [53] [54].

Le deuxième essai du programme a été lancé fin 2014 et s'intéresse au *vemurafenib*, médicament anti-cancéreux d'administration orale réservé aux patients adultes atteints d'un mélanome (porteurs des mutations V600 du gène BRAF), aujourd'hui commercialisé sous le nom de *Zelboraf*® par le laboratoire Roche. Il agit en bloquant la protéine BRAF qui se retrouve suractivée spécifiquement dans les cellules cancéreuses lorsque la mutation est présente. Par exemple, pour la mutation activatrice V600E du gène BRAF, l'étude VE-BASKET a exploré l'activité du *vemurafenib* chez des patients ayant des tumeurs autres que des mélanomes. Des réponses sont observées chez des patients porteurs de cancers bronchiques, d'histiocytose langerhansienne, de maladie d'Erdheim-Chester, de cancers de la thyroïde, de cholangiocarcinome de sarcomes et d'adénocarcinome de l'ovaire. Cela représente donc un véritable espoir pour les patients atteints de ces pathologies.

Le troisième essai du programme, AcSé-ESMART, a été lancé en juin 2016 et est entièrement dédié aux enfants et aux adolescents. Il s'agit du premier essai clinique de phase précoce de ce genre en oncologie pédiatrique. Il a pour objectif d'évaluer la faisabilité et la pertinence clinique de l'administration de 10 traitements innovants, thérapies ciblées et immunothérapies, seules ou en association sur la base des anomalies moléculaires identifiées dans les tumeurs des enfants, des adolescents et des jeunes

¹¹ Le gène ALK (Anaplastic lymphoma kinase) code pour un récepteur à activité tyrosine kinase et est préférentiellement exprimé dans le système nerveux central et périphérique.

¹² MET est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, dont le ligand est le facteur de croissance hépatocytaire (HGF).

¹³ ROS1 code pour un récepteur tyrosine kinase avec une similarité structurelle à la protéine ALK et appartient à la sous-famille de gènes de récepteurs de l'insuline tyrosine kinase.

adultes qui sont en échec thérapeutique ou en récurrence. Depuis son ouverture, l'essai a inclus 75 jeunes patients en France. Toujours dans un but d'expansion de ces thérapies ciblées à une population plus nombreuse et afin d'élargir la portée de l'essai à plus d'enfants à travers l'Europe, AcSé-ESMART est en cours d'ouverture aux Pays-Bas, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne [55].

Enfin, deux nouveaux essais ont été lancés en Mai 2017. Ils entrent dans le cadre du programme AcSé "immunothérapie et cancers rares" et concernent 2 molécules : *le nivolumab*¹⁴ et *le pembrolizumab*¹⁵. Ces deux nouveaux essais cliniques visent à évaluer deux agents dans le traitement de certains cancers rares. Ils concernent à ce jour 11 types de cancers rares (cohortes) et devraient permettre d'inclure sur trois ans près de 550 patients atteints de cancer et en échec thérapeutique [52].

L'une des solutions pour développer l'accès aux innovations serait alors d'ouvrir les indications de prescription de ces médicaments innovants à d'autres cancers, en se basant sur le profil génétique de la tumeur (et non pas uniquement sur l'organe d'origine) comme le fait le programme AcSé. De plus, par le nombre d'essais entrant dans le cadre de ce programme, il pourrait être encore plus développé et étendu à d'autres molécules et donc d'autres indications. Le but étant de proposer une alternative thérapeutique à des patients en échec thérapeutiques et pour lesquels aucun traitement n'est efficace face à leur mutation tumorale.

Cependant ce type de programme est développé dans des structures à haute surveillance et possédant une plateforme de génétique moléculaire. Ceci représente donc une minorité d'établissements de santé (comparé aux nombre de structure de soins en France) et donc représente une limite d'accès à ce programme car les patients vivant dans des environnements isolés ou éloignés de ces centres de référence ne se voient pas avoir accès à ces thérapies innovantes. La question qui se pose alors est celle de l'habilitation des centres de soins, maisons de santé par exemple, à gérer des patients participants à des essais cliniques et donc à avoir des professionnels de santé qualifiés dans la gestion des innovations thérapeutiques (dispensation, suivi et gestion des événements de pharmacovigilance, etc.)

¹⁴ Le nivolumab est un nouvel anticorps monoclonal humain de type immunoglobine qui potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé.

¹⁵ Le pembrolizumab est un nouveau traitement d'immunothérapie indiqué chez les patients atteints d'un mélanome avancé. Il s'agit d'un nouvel anticorps monoclonal anti PD-1 qui potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales.

3. Perspectives offertes par l'association de thérapies ciblées

L'une des évolutions dans la médecine personnalisée en recherche clinique se trouve dans la combinaison de thérapies ciblées avec d'autres thérapies telles que les chimiothérapies cytotoxiques ou la combinaison de thérapies ciblées entre elles.

❖ Association de plusieurs thérapies ciblées

Pour contrer les résistances primaires ou secondaires des tumeurs aux thérapies ciblées, l'une des approches potentielles est l'association de thérapies ciblées.

Le 21 Juillet 2017, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé le lancement d'un essai clinique très prometteur à l'initiative de la fondation ARC, SPRING (Survival Prolongation by INnovative Genomics). Il s'agit du premier essai clinique mondial évaluant les bénéfices d'une trithérapie ciblée dans le traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé (IIIb) ou métastatique (IV). La phase I est actuellement en cours aux Etats-Unis [56].

Cette combinaison associe :

- un inhibiteur de tyrosine kinase qui vise la croissance vasculaire de la tumeur (sélectif des récepteurs VEGF) : *l'axitinib* ;
- un inhibiteur des kinases impliquées dans la régulation du cycle cellulaire : *le palbociclib* ;
- un agent thérapeutique appartenant à la classe des immunothérapies : *l'avelumab*.

SPRING est un essai réalisé dans le cadre du consortium international WIN2 "Worldwide Innovative Network in Cancer Personalized Medicine". WIN2 est une association française qui réunit 41 institutions dans 17 pays afin d'accélérer la recherche translationnelle et clinique, au service du patient, dans le domaine de la médecine personnalisée. Cet essai part du constat que les progrès thérapeutiques réalisés, jusqu'à ce jour, dans le domaine de la médecine de précision, n'apportent de bénéfices qu'à un nombre restreint de patients atteints de cancer du poumon :

- seuls 20% des patients présentant un CPNPC avancé ou métastatique sont éligibles aux thérapies ciblées aujourd'hui disponibles, qui visent des anomalies génomiques (EGFR, ROS, ALK, MET) alors que 80% reçoivent un traitement standard par chimiothérapie ;
- les traitements qui ciblent l'altération de gènes se heurtent à l'apparition très fréquente de résistances liées à l'hétérogénéité de la tumeur.

Afin de pallier ces écueils et de proposer une solution thérapeutique pour la majorité des patients atteints de CPNPC avancé ou métastatique, SPRING met en œuvre une stratégie qui repose sur l'amélioration de la caractérisation de la tumeur, l'association des thérapies et l'utilisation d'un algorithme afin de mieux prédire la réponse de chaque patient [56]. Grâce au mapping des principales anomalies spécifiques de la tumeur, cet algorithme attribue un score par cible thérapeutique, permettant de prédire la réponse à chaque traitement. Dans ce cadre, l'efficacité prédictive de l'algorithme sera évaluée de manière rétrospective, en comparant les résultats de l'algorithme à la réponse effective des patients à la trithérapie. La phase I, qui débute, permettra d'établir le dosage optimal du traitement grâce à l'administration de doses ascendantes à 30 patients et la phase II inclura ensuite 100 patients (avec une extension possible à 200) afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la trithérapie [56].

Prenons comme second exemple une étude récente qui a montré que l'utilisation de deux thérapies ciblant différentes parties de la voie de signalisation cellulaire altérées dans le mélanome par la mutation BRAF V600E ralentissait davantage le développement de la résistance et la progression de la maladie que l'utilisation d'une seule thérapie ciblée. Nous savons que lorsque le mélanome cutané est à son stade avancé les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses et les formes métastatiques sont résistantes aux chimiothérapies. Ainsi, l'identification des cibles moléculaires pour le diagnostic et le traitement des patients au stade métastatique est d'une importance particulière et a fait récemment l'objet d'intenses recherches dans le sens de la médecine personnalisée. La résistance au traitement par les inhibiteurs de la BRAF kinase est associée à la réactivation de la voie MAPK (mitogen-activated protein kinase). Cette voie est initiée par la liaison d'un ligand à un récepteur à activité tyrosine kinase. Dans les mélanocytes, la voie MAPK est activée par différents facteurs de croissance et stimule la prolifération cellulaire. La situation est différente dans le mélanome, où la voie MAPK est activée de façon constitutive dans la majorité des tumeurs grâce à l'acquisition d'une mutation dans l'une des protéines de la voie MAPK [57].

Pour trouver une solution à ce problème, un essai de phases I et II a été conduit. Il consistait en l'association de deux thérapies ciblées entre elles : le *dabrafenib*, un inhibiteur sélectif du gène BRAF et le *trametinib*, un inhibiteur sélectif de la kinase MAPK (MEK). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'activité pharmacocinétique et l'innocuité du *dabrafenib* oral (75 ou 150 mg deux fois par jour) et du *tramétinib* (1, 1,5 ou 2 mg par jour) chez 85 patients et ensuite assigné aléatoirement 162 patients pour

recevoir un traitement combiné avec *dabrafenib* (150 mg) plus *trametinib* (1 ou 2 mg) ou *dabrafenib* en monothérapie.

Les principaux critères d'évaluation étaient l'incidence du carcinome épidermoïde cutané, la survie sans progression du mélanome et la réponse au traitement. Le taux de réponse complète ou partielle avec la thérapie combinée était de 76%, contre 54% avec la monothérapie. Les résultats obtenus ont été favorables à l'association *dabrafenib* – *trametinib*. En effet la médiane de survie sans progression dans le groupe association était de 9,4 mois contre 5,8 mois dans le groupe monothérapie par dabrafenib (figure 15) [58].

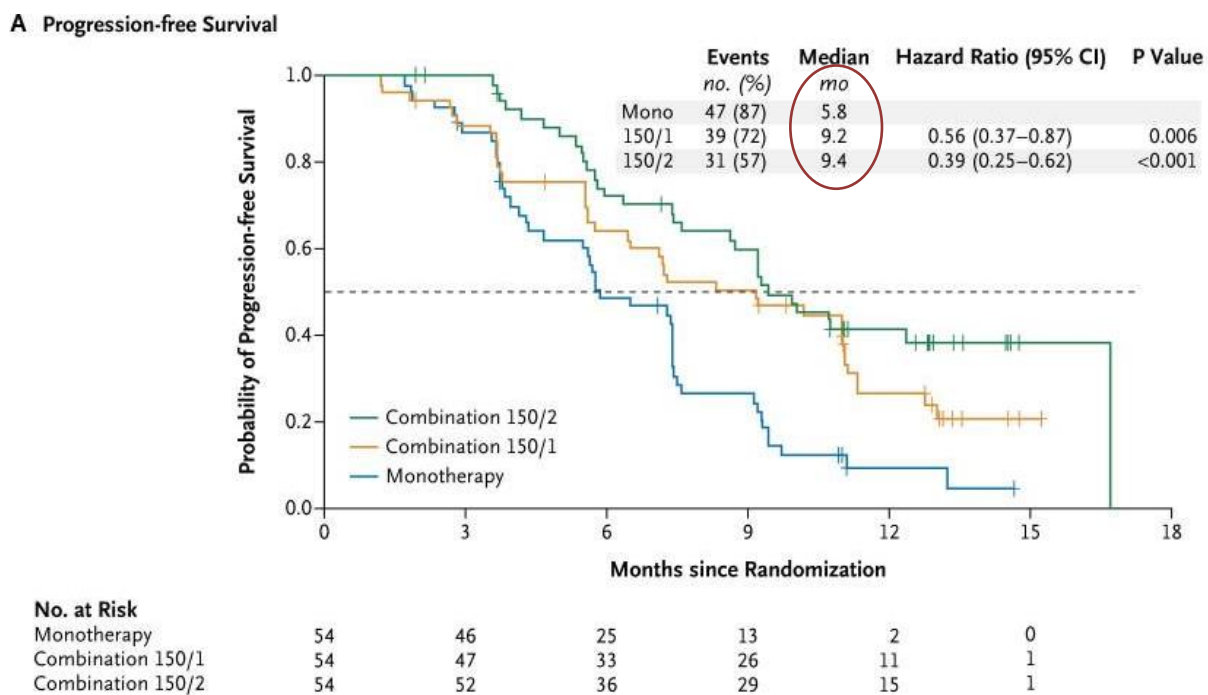


Figure 15 : Résultat de la survie sans progression obtenue suite à l'essai clinique NCT01072175 (ClinicalTrials.gov Identifier) de 2010 à 2018 [58]

En conclusion la survie sans progression a été significativement améliorée grâce à l'association de deux thérapies ciblées.

❖ Association de thérapie ciblée et de chimiothérapie standard

Une autre approche consiste à utiliser une thérapie ciblée en association avec un ou plusieurs médicaments de chimiothérapie conventionnelle. Par exemple, le traitement ciblé *trastuzumab* a été utilisé en association avec le *docétaxel*, un médicament chimiothérapeutique traditionnel, pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui surexprime la protéine HER2/neu.

Selon un article publié par le *department of drug development*, les taux de réponse, le délai de progression et la survie sont améliorés lorsque le *trastuzumab* est associé à une chimiothérapie telle que le *docetaxel* qui est un agent chimiothérapeutique hautement actif dans le cancer du sein métastatique. En effet, les résultats précliniques ont démontré une activité cytotoxique synergique lorsque le *docétaxel* et le *trastuzumab* sont combinés.

Une évaluation pilote de phase II a été menée avec du docétaxel toutes les 3 semaines plus du trastuzumab hebdomadaire. Les résultats préliminaires ont suggéré un régime actif et bien toléré. Les données d'efficacité ont indiqué un taux de réponse globalement encourageant de 45% chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique de première et de deuxième ligne. Grâce aux résultats préliminaires d'autres essais (de phase II) sur le *docétaxel* et le *trastuzumab*, les données préliminaires pour l'association de ces deux agents thérapeutiques semblent favorables du point de vue de la sécurité et de l'efficacité [59].

La connaissance des thérapies ciblées et notamment des mécanismes impliqués dans les échecs thérapeutiques s'accroît et des stratégies thérapeutiques adaptées sont maintenant autorisées pour y répondre. De plus, en cas de résistance avérée, l'association de plusieurs thérapies ciblées agissant sur la même voie de signalisation peut s'avérer être une alternative de traitement. Selon la société française de dermatologie : «*Les combinaisons sont les traitements les plus efficaces, avec un taux de réponse atteignant 70%, aussi bien pour les thérapies ciblées que pour les immunothérapies*» [60]. Le challenge est alors de trouver la combinaison la plus efficace entre les nouveaux traitements de thérapies ciblées en développement ou possédant une AMM.

4. Emergence des biopsies liquides grâce à l'ADN tumoral circulant

D'autres techniques peuvent être mises en place afin de suivre l'évolution de l'hétérogénéité intratumorale d'un patient tout au long de sa maladie. Ces techniques permettent de mieux évaluer la qualité d'une rémission complète (maladie résiduelle), de diagnostiquer précocement une ré-évolution tumorale chez les patients en rémission apparente et de dépister l'émergence de clones résistants justifiant un changement de traitement. En effet, l'évaluation de la typologie du cancer d'un patient se fait, le plus souvent, grâce à une simple biopsie à l'aiguille ou une excision chirurgicale voire même, en cas de maladie métastatique ou progressive, grâce à une ancienne biopsie archivée qui ne représente plus la maladie actuelle. Cette technique connaît des limites lorsque

l'ADN extrait est d'une qualité insuffisante, que le bloc est épuisé ou que le prélèvement n'est pas suffisamment riche en cellules cancéreuses.

L'analyse des ADN circulants, autrement dite «biopsie liquide» pourrait donc se substituer aux tests sur tissus lorsque ceux-ci ne permettent pas une analyse de la tumeur. Cette technique pourrait permettre un accès plus rapide à une thérapie ciblée grâce à l'analyse d'une simple prise de sang au lieu de passer par une analyse de génétique moléculaire sur biopsie «solide». En effet, cette biopsie d'un nouveau genre permet l'analyse de plusieurs types de biomarqueurs moléculaires tels que les cellules tumorales circulantes, l'ADN circulant libre, le micro-ARN et les exosomes à partir de sang périphérique (figure 16) [61]. Parmi ceux-ci, l'ADN tumoral circulant (ADNtc) est l'un des plus prometteurs. Cependant cette technique doit encore prouver son efficacité.

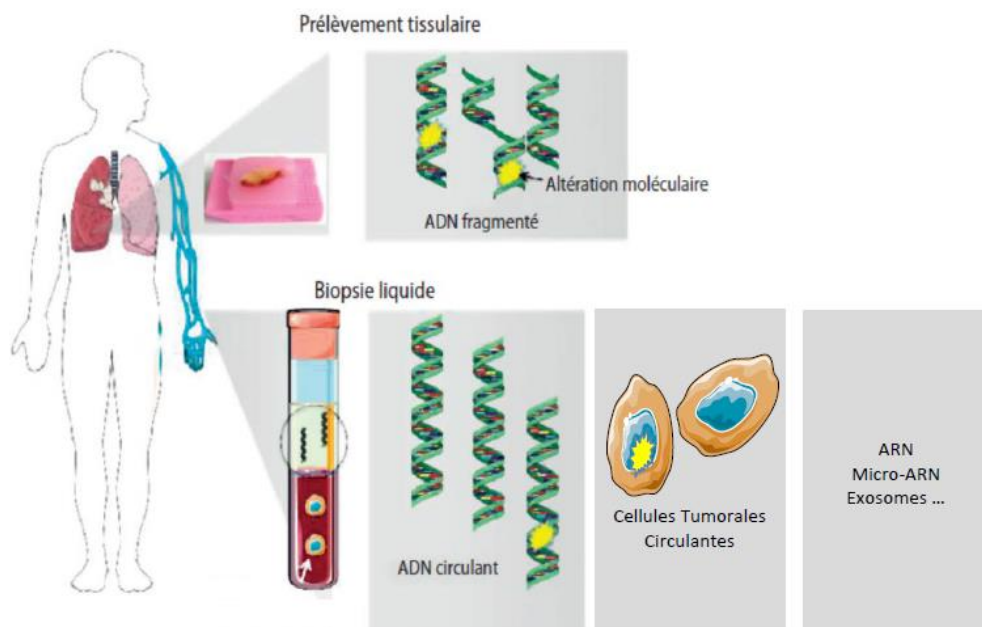


Figure 16 : Les différents types de biomarqueurs prélevés grâce à une biopsie tissulaire et liquide [62].

Plusieurs études ont testé l'efficacité de cette technique.

Une équipe d'un centre du cancer de Philadelphie a mené une étude sur les variations significatives de l'ADNtc en cours de traitement. Cette étude a été réalisée avec des patients ayant subi une chirurgie ou ayant commencé au préalable un traitement anticancéreux. Les résultats observés sont les suivants : chez les patients en progression les concentrations en ADNtc resteraient élevés ou augmenteraient alors que les patients en rémission ou au moins ayant une maladie stable auraient leurs concentrations plasmatiques stable ou diminuée. Pour illustrer ces propos : sur les 38 patients en suivi,

35 patients auraient une concentration moyenne en ADN circulants plasmatiques nettement inférieure à la concentration moyenne mesurée au moment de la chirurgie. Cette concentration deviendrait même comparable à celle mesurée dans le groupe contrôle (personnes saines) [63].

La figure 17 représente les valeurs diagnostiques et pronostiques des concentrations en ADN circulants en fonction du temps. Ces valeurs ont été obtenues grâce aux différents types de profils modélisés par les études quantitatives réalisées ces dernières années.

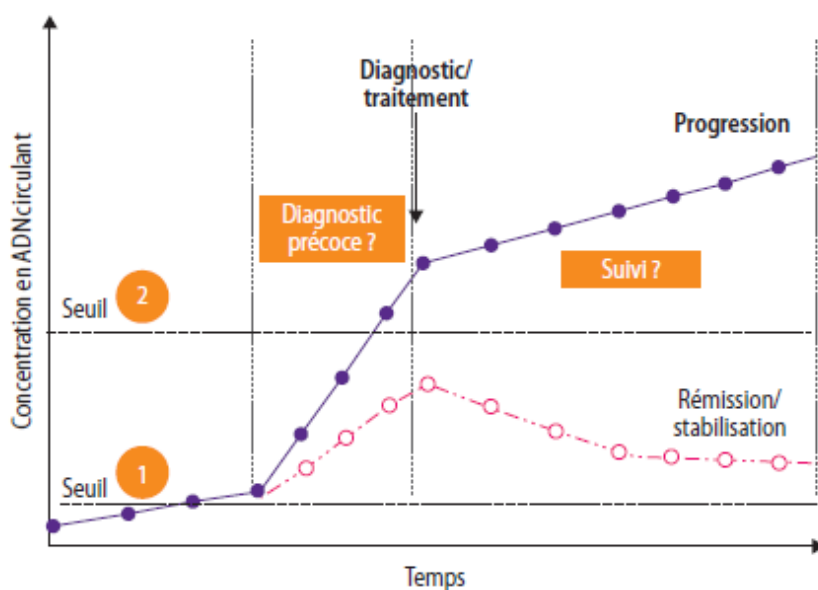


Figure 17 : Valeurs diagnostiques et pronostiques des concentrations en ADN circulants [61].

La courbe violette correspond aux concentrations en ADNc chez un patient de mauvais diagnostic et ayant progressé. La courbe rose correspond aux concentrations chez un patient de bon pronostic en stabilisation/rémission. Le seuil 1 délimite le passage d'une concentration dite normale à une concentration plasmatique pathologique en ADNc et le seuil 2 délimite les patients de bon pronostic de ceux de mauvais pronostic. Les deux lignes en pointillés verticales délimitent une période théorique pour la mise en place d'un diagnostic précoce par quantification. La zone entre le diagnostic et la progression est une zone de suivi de réponse au traitement par quantification de l'ADNc.

Nakamura et al. ont publié en 2012 un exemple concret de patient atteint de cancer bronchique non à petites cellules ayant rechuté après résection chirurgicale et présentant une altération activatrice d'EGFR (délétion de l'exon 19 – mutation T790M).

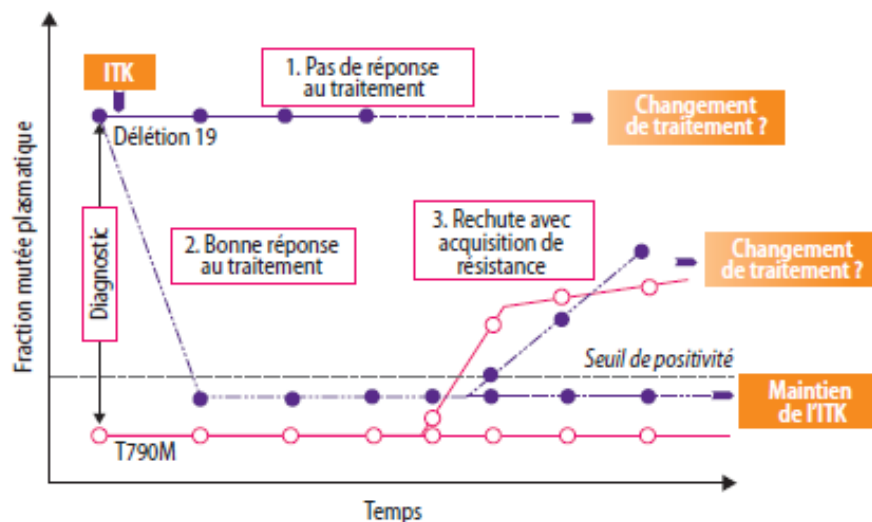


Figure 18 : Les mutations de l'EGFR sur plasma comme marqueurs de la réponse au traitement [61].

Les différents types de profils théoriques sont représentés schématiquement sur la figure 18 grâce à l'exemple du patient présentant une altération activatrice d'EGFR. Le schéma est représenté par la fraction mutée plasmatique du récepteur membranaire EGFR en fonction du temps. Cette altération est retrouvée dans le plasma au diagnostic. Le patient est traité par inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR.

Le cas numéro 1 est celui de non réponse au traitement, la délétion de l'exon 19 reste alors détectable dans des proportions équivalentes à celles de départ sur les prélèvements consécutifs. Ceci se traduit par un taux de fraction mutée plasmatique élevé sur une longue période de temps. Se pose alors la question du changement de traitement car celui pris actuellement n'est plus assez efficace et ne permet pas de contrer la mutation [61].

Le cas numéro 2 est celui de réponse au traitement. Lors du deuxième prélèvement plasmatique, la mutation activatrice n'est plus détectée. La courbe en pointillés violets représente la réponse au traitement, en effet, le taux de délétion est élevé lors du diagnostic mais diminue rapidement afin d'atteindre un seuil négatif sous traitement. Le maintien de l'ITK est alors pertinent dans ce cas car le traitement est efficace pour contrer cette mutation activatrice.

Enfin, le troisième cas illustré sur ce schéma est celui de la variation de la réponse au traitement à cause d'une résistance secondaire au traitement. Le patient répond en début de traitement, la délétion n'est donc plus détectable dans le plasma puis, quelques mois plus tard, le traitement n'est plus assez efficace et nous observons une rechute, la délétion

est donc de nouveau détectable et la mutation de résistance T790M l'est également. Ce cas est représenté par la courbe rose en ligne pleine et la courbe violette en pointillés, les lignes sont planes au début, lorsque le traitement est efficace, jusqu'au moment où elles s'élèvent rapidement pour atteindre un seuil positif de fraction mutée plasmatique [61]. La question qui se pose ici est celle du changement de traitement. En effet, comme expliqué précédemment il arrive souvent que le traitement proposé n'est plus assez efficace pour contrer une mutation, la proposition d'un traitement de nouvelle génération ou d'une association de traitements peut être dans ce cas une alternative.

Cette technique présente donc deux principaux avantages :

- l'analyse d'un large panel d'altérations moléculaires dans le plasma, qui pourrait refléter la majeure partie des anomalies tumorales d'un patient ;
- et la biopsie liquide, faite grâce à un simple prélèvement sanguin, qui allège considérablement la procédure de détection tumorale contrairement à une biopsie du site identifié. Et pour cause, les biopsies répétées chez un même patient ne sont pas toujours techniquement possibles et elles ne sont pas sans risque. De plus leur répétition dans le temps est rarement acceptée par le patient.

Les stratégies d'essais cliniques pour interroger l'hétérogénéité intratumorale sont difficiles, et pour que les chercheurs comprennent mieux ces complexités moléculaires, il faudrait non seulement la participation active des patients désireux de subir des examens répétés, mais aussi l'engagement collaboratif des cliniciens et des scientifiques.

5. Simulation du modèle thérapeutique et algorithmes de décision

Au long terme et lorsque nous aurons récolté suffisamment d'informations relatives aux types de mutations tumorales, les programmes de screening moléculaire, coûteux et relativement complexes, laisseront leur place à des programmes informatiques. L'une des solutions proposées pour un accès des thérapies ciblées à une population plus large serait donc celle de la simulation du modèle thérapeutique. Nous nous servirons des bases de données cliniques et de différents algorithmes pour déterminer le profil génétique des patients et prédire leurs mutations. Ces algorithmes pourraient constituer une aide à la décision thérapeutique. Ils seraient modélisés à partir de données de la littérature mais également à partir des résultats obtenus en vie réelle chez d'autres patients nécessitant, de fait, un développement des bases clinico-biologiques.

Selon François Gueyffier, chef du Service de Pharmacologie Clinique des Hospices Civils de Lyon : «la modélisation permet d'agrèger un ensemble de connaissances, selon une

structure et des règles déterminées. Elle permet l'étude du comportement de systèmes plus ou moins complexes par des simulations. Elle devient reconnue pour l'évaluation thérapeutique des médicaments et dispositifs médicaux, de leur conception à la prescription. Elle suit une démarche scientifique et fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques. Le couplage de modèles à des populations virtuelles permet de rendre des résultats réalistes à l'échelle de populations et de tester des stratégies diagnostiques ou thérapeutiques, ainsi que les conséquences liées à la transposition des résultats d'essais cliniques» [64].

Les enjeux de cette médecine basée sur les données existantes touchent principalement trois acteurs socio-économiques de notre société : le patient, demandeur de traitement et bénéficiant des dernières innovations, la sécurité sociale et les mutuelles, mettant à disposition leurs bases de données et demandeurs de réduction des coûts, et enfin, les sociétés de recherche clinique qui voient en cette future évolution une opportunité de développement. A termes, la recherche clinique prendra une autre tournure, et tendra vers les simulations de modèles thérapeutiques et d'essais cliniques en tant que techniques émergentes pour l'aide au développement de combinaison de thérapies ciblées ou de thérapies ciblées et de chimiothérapies cytotoxiques et l'exploration des résultats d'essais cliniques. Ces approches bénéficient des progrès récents dans le domaine des modèles «*in silico*» ainsi que des progrès dans celui des modèles non linéaires à effets mixtes (modèle mathématique décrivant l'évolution des observations en fonction du temps) appliqués aux modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques. La fusion des deux approches permet la simulation de patients «virtuels» qui recevront un traitement ou un placebo. L'industrie pharmaceutique commence à implémenter cette technique pour l'optimisation des plans expérimentaux de phase II et III quand il existe un modèle pour un «biomarqueur» ou un effet clinique ; par contre l'utilisation du modèle thérapeutique «*in silico*» comme preuve du concept n'en est qu'à ses débuts. L'un des freins au développement de tels algorithmes et à cette perspective d'évolution de médecine personnalisée serait l'hétérogénéité intratumorale sur le plan génétique, complexité inhérente à la biologie des cancers. Ces solutions ne sont donc, pour l'instant, que des hypothèses et ne permettent pas de se substituer aux études cliniques dites de «vraie vie». Pour conclure, l'extension de la modélisation et la simulation en pharmacologie clinique seront développées dans le but de réduire le nombre d'échecs lors du développement d'un nouveau médicament, réduire le nombre d'études cliniques négatives en phase II et III ou encore réduire leurs durées et leurs coûts [65].

Conclusion

Les essais cliniques sont essentiels aux avancées de la recherche et à la mise sur le marché de nouveaux traitements. Il est indispensable de réaliser de tels essais sur l'Homme pour évaluer les bénéfices et risques de nouveaux traitements. Face aux évolutions en biologie moléculaire et des connaissances sur le cancer, des traitements d'un nouveau genre ont vu le jour. Il s'agit des thérapies ciblées et des immunothérapies faisant partie, toutes deux, de la médecine de précision.

Ces thérapies ciblées répondent à un besoin d'innovation dans les traitements anticancéreux, souvent toxiques et non ciblés. En effet, les thérapies ciblées, comme leur nom l'indique, sont des traitements ajustés aux caractéristiques génétiques, moléculaires et phénotypiques d'une population ou d'un individu, visant une cible précise constituée par un mécanisme moléculaire qui sous-tend la maladie. L'avantage notable de ces thérapies est la préservation des cellules saines de notre organisme qui ne sont pas détruites alors qu'elles l'auraient été avec un traitement de chimiothérapie conventionnelle.

Ces thérapies présentent plusieurs spécificités. En effet, afin de déterminer l'éligibilité des patients à une thérapie ciblée, un test de biomarqueur de la tumeur est effectué afin de savoir quel type de mutation est présent, ces thérapies visant certains types de biomarqueur. De plus, ces thérapies ont fait évoluer les designs d'études cliniques avec l'apparition des essais « basket » testant une molécule pour plusieurs indications et « umbrella » testant plusieurs molécules pour une seule indication.

Cependant, malgré le caractère innovant de ces molécules, plusieurs limites ont été soulignées. Nous pouvons prendre pour exemple la sélection des patients par le biais de la stratégie basée sur la biologie moléculaire et clinique. Cette stratégie s'intéresse à une seule altération mutationnelle. Cependant, la tumeur d'un patient peut présenter plusieurs altérations mutationnelles et donc être ciblée par plusieurs thérapies ciblées. L'une des perspectives serait l'utilisation d'algorithmes de traitements multidimensionnels et non plus unidimensionnels. Pour cela, la médecine *in silico* (ou *médecine simulée informatiquement*) est en cours de développement. Les laboratoires pharmaceutiques et autres structures de recherche et développement se préparent à une évolution en ce sens.

Une autre limite est celle des phénomènes de résistance et de la connaissance des effets indésirables sur le long terme, car malgré le caractère cytostatique et ciblé de ces thérapies, elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables.

Toutes ces raisons contribuent au fait que les thérapies ciblées s'intéressent encore à un nombre limité de patients. C'est ainsi que le Plan Cancer 2014-2019 prévoit des actions en faveur du développement de l'accès des thérapies ciblées à une population plus large en France grâce à quatre de ses 17 objectifs. L'objectif 3 consistant à accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques, l'objectif 5 ayant pour objet d'accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients, l'objectif 6 permettant de conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée au bénéfice des patients et l'objectif 7 favorisant les prises en charge globales et personnalisées. De plus, des dispositifs tels que les programmes de recherche clinique AcSé ou les ATU et RTU sont mis en place afin de proposer ces traitements à des patients en échec thérapeutique.

L'une des alternatives permettant d'étendre l'accès aux thérapies ciblées à une population plus large en France serait de changer les mœurs, c'est-à-dire de faire évoluer la recherche clinique. En ce sens, ce ne serait plus le patient qui irait vers la recherche clinique : les patients voulant avoir accès à un essai de traitement innovant se voient se déplacer vers les centres de références qui peuvent être localisés, parfois, loin de leur domicile, mais ce serait la recherche clinique qui irait vers le patient. Nous pouvons imaginer un changement dans la conduite des essais cliniques en France grâce notamment aux hospitalisations à domicile. Comme nous l'avons démontré dans ce mémoire, les traitements de thérapies ciblées se prennent, pour la plupart de façon per-os, afin de diminuer le nombre d'hospitalisations. Mais face à cet enjeu se pose la question de l'éducation thérapeutique des professionnels de santé et des patients.

Enfin, l'une des perspectives d'avenir dans l'arsenal des traitements anticancéreux est celle des traitements d'immunothérapies. La chimiothérapie conventionnelle et les thérapies ciblées cherchant à détruire, de façon directe, les cellules tumorales, l'immunothérapie agit tout autrement en stimulant, renforçant ou « éduquant » les cellules du système immunitaire, les défenses naturelles de notre corps, pour lutter contre les cellules cancéreuses.

Bibliographie

- [1] Institut National du Cancer. 2018. Données globale d'épidémiologie des cancers. Les chiffres du cancer en France. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>> (consulté le 12 Mars 2018)
- [2] Santé Publique Français. 2013. Communiqué de presse : *Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*. Disponible sur : <<http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-presse/Communiques-de-presse/2013/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>> (consulté le 12 Mars 2018)
- [3] LEEM. 2017. Innovation & Santé : Cancer. Disponible sur : <<https://www.leem.org/cancer>> (consulté le 12 Mars 2018)
- [4] FINZI J., MOREL D., & BELORGEY C. 2016. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015. Etat des lieux et enjeux, 80. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>> (consulté le 10 Mars 2018)
- [5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2012. Point d'Information. Mise à disposition de thérapies ciblées : l'ANSM mobilisée à toutes les étapes. Disponible sur : <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-de-therapies-ciblees-l-ANSM-mobilisee-a-toutes-les-etapes-Point-d-information>> (consulté le 20 Juillet 2018)
- [6] LACHAUME S. 2017. Thèse: l'accès au marché des tests compagnons, 113 p. Disponible sur : <<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01719682>> (consulté le 10 Mars 2018)
- [7] DURUISSEAU M., BESSE B., CADRANEL J., et al. 2017. Efficacité du bévacicumab associé à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement des cancers du poumon ALK-réarrangés : analyse des données de l'étude IFCT-1302 CLINALK. *Revue des maladies respiratoires*. (34) : A9-A10.
- [8] GUIU S., ADOUBI I., KOUASSI COMOE J.C., et al. 2011. Trastuzumab et lapatinib dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif. *Journal Africain du Cancer*. (3) : 128-140.

- [9] WALTER H.C., RIESEN. F. & HEID C., 2013. *Afinitor et l'exémestane doublent la survie sans progression*. Rapport spécial. Disponible sur : <http://medinfo-verlag.ch/upload/File/onko_3_2013/SR_onko_3-13_SR_Novartis_Afinitor.pdf> (consulté le 12 Avril 2018)
- [10] GAZZE G., PHARM B., SADEGHI N., et al. 2016. Nouveautés thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. *Pharmactuel*, 49 (4), 1-10.
- [11] Institut National du Cancer., 2017. Thérapies ciblées : mode d'action. *Se faire soigner : Traitements*. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>> (consulté le 12 Avril 2018)
- [12] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer., 2017. Thérapies ciblées : les enjeux. *Journal 100% Recherche* n°13. Disponible sur : <<https://www.fondation-arc.org/support-information/journal-100-recherche-13>> (consulté le 12 Avril 2018)
- [13] ATKINSON A.J., & MAGNUSON W.G., 2017. On behalf of Biomarkers Definitions Working Group. *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework* – Clin Pharmacol Ther. (69) : 89-95.
- [14] HAS. 2014. Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : annexe scientifique. 71p.
- [15] Institut National du Cancer., 2017. Médecine de précision : quel médicament, pour quel patient?. *Se faire soigner : Traitements*. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Quels-traitements-pour-quels-patients/Quel-medicament-pour-quel-patient>> (consulté le 17 Mars 2018)
- [16] Institut National du Cancer., 2017. Quelle est la place des tests moléculaires dans le parcours de soins et le choix du traitement?. *Se faire soigner : Traitements*. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Quelle-est-la-place-des-tests-moleculaires-dans-le-parcours-de-soins-et-le-choix-du-traitement>> (consulté le 22 Avril 2018)
- [17] Institut National du Cancer., 2018. 4^{ème} rapport au Président de la République. Plan Cancer 2014-2019. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Quatrieme-rapport-au-president-de-la-Republique-Fevrier-2018>> (consulté le 22 Avril 2018)

- [18] DALLAND L., SABATINI C., 2018. Working in Phase I studies slides.
- [19] HANAHAN D., WEINBERG R.A., 2011. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. (44): 646-674. Disponible sur : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230>> (consulté le 03 Mai 2018)
- [20] National Cancer Institute. Definition of tumor microenvironment. NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponible sur : < <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-microenvironment>> (consulté le 03 Mai 2018)
- [21] HUBERT P., 2006. Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs. *Bull Cancer* ; hors-série :17-24. Disponible sur : < https://www.lism.cnrs-mrs.fr/JS_files/Articles/BullCancer06.pdf> (consulté le 03 Mai 2018)
- [22] MERLIN J.L., 2008. Tyrosine kinase inhibitors in oncology. *La lettre du Cancérologue*. (17) : 334-349. Disponible sur : <<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14557.pdf>> (consulté le 03 Mai 2018)
- [23] NAU JY., 2016. « Thérapies ciblées » contre les affections cancéreuses : où va-t-on ? *Revue Médicale Suisse*. (12) : 1882-1883. Disponible sur : <<https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-537/Therapies-ciblees-contre-les-affections-cancereuses-ou-va-t-on>> (consulté le 03 Juillet 2018)
- [24] Institut National du Cancer., 2010. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. 40p.
- [25] LE TOURNEAU C, KAMAL M, TSIMBERIDOU AM, et al., 2015. Treatment algorithms based on tumor molecular profiling: the essence of precision medicine trials. *Journal of National Cancer Institute*. (108) 362p. Disponible sur : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598514>> (consulté le 03 Mai 2018)
- [26] MASSARD C, HOLLEBECQUE A, ROSSELINI S, et al., 2015. Enriching phase I trials with molecular alterations: Interim analysis of 708 patients enrolled in the MOSCATO 01 trial. *Ann Oncol* ; 26 (suppl 2).
- [27] BLAY J-Y, TREDAN O, & PEROL D., 2017. Nouvelles perspectives en oncologie medical. *Médecine moléculaire et ses perspectives*. UM6SS Editions, *International Journal of Medicine Surgery*, (4) :60-64.
- [28] Institut National du Cancer., 2017. Les cancers en France en 2016. L'essentiel des faits et chiffres, 24p. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et->

publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2017-L-essentiel-des-faits-et-chiffres> (consulté le 03 Mai 2018)

[29] XIA W, GERARD CM, LIU L, et al., 2005. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene*;24: (41) : 6213-6221. Disponible sur : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16091755>> (consulté le 03 Mai 2018)

[30] WIDAKOWICHA C., GILBERTO DE CASTRO JR., DE AZAMBUJAA E., et al. 2007. Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers. *The Oncologist*. (12) : 1443-1455. Disponible sur : <<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/12/1443.full>> (consulté le 03 Mai 2018)

[31] Collège National de Pharmacologie Médicale., 2017. Anticancéreux : les points essentiels. Disponible sur : <<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>> (consulté le 03 Mai 2018)

[32] PETERS S., BETTICHER D., 2005. Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules. *Revue Médicale Suisse* 2009; (5): 1096-1101. Disponible sur : <<https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-204/Role-de-l-EGFR-dans-le-cancer-pulmonaire-non-a-petites-cellules>> (consulté le 06 Mai 2018)

[33] National Cancer Institute. Type of cancer treatment. Targeted therapy. Reviewed on June 25, 2018. Disponible sur : <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>> (consulté le 01 Juillet 2018)

[34] PETRELLI F, BORGONOVO K, CABIDDU M, et al., 2012. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: A literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer* ; 78(1):8-15.

[35] American Association for Cancer Research., 2007. Skin Rash Actually Signifies Better Outcomes For Pancreatic And Lung Cancer Patients. Disponible sur : <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050753>> (consulté le 11 Juin 2018)

[36] KIYOHARA Y., YAMAZAKI N., KISHI A. 2013. Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. (69). Issue 3. 463-472. Disponible sur :

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962213002156#fig1>> (consulté le 11 Juin 2018)

[37] D. Belpomme., 1991. Synthèse Diversité des mécanismes de résistance aux chimiothérapies anticancéreuses. (7) :465-472. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4387/MS_1991_5_465.pdf?sequence=1> (consulté le 01 Juillet 2018)

[38] Institut National du Cancer. Médecine de précision : les résistances aux traitements. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Resistances-aux-traitements>> (Consulté le 15 Juin 2018)

[39] BILLAUD M., 2012. L'hétérogénéité intratumorale : un obstacle darwinien à la médecine personnalisée ?. *Medicine/sciences*. (28) : 1116-9. Disponible sur : <http://www2.ujf-grenoble.fr/medecine/iab/clientzone/event/internes/event_1027.pdf> (consulté le 01 Juillet 2018)

[40] WEISKIRCHEN R. 2016. Intratumor heterogeneity, variability and plasticity: questioning the current concepts in classification and treatment of hepatocellular carcinoma. (5): 183-187. *US National Library of Medicine*. Disponible sur: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824750/>> (consulté le 18 Juin 2018)

[41] UNICANCER. La cancérologie en 2015. Disponible sur : <<http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>> (consulté le 20 Mai 2018)

[42] Institut National du Cancer., 2017. Développement des anticancéreux oraux. Projections à court, moyen et long termes. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>> (consulté le 20 Mai 2018)

[43] Institut National du Cancer., 2015. Plan cancer 2014-2019. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>> (consulté le 20 Mai 2018)

[44] MARINO P., BERTUCCI F., GONCALVES A., SEROR V. Mars 2012. Tests diagnostiques et thérapies ciblées en cancérologie. Enjeux économiques. (28) :19-23. Disponible sur : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2012/04/medsci2012281sp19/medsci2012281sp19.html> (consulté le 15 Juin 2018)

- [45] CALVO F., 2011. Personalized medicine : a nationwide initiative for an equal access to cancer treatment in France. Disponible sur : < https://ec.europa.eu/research/health/pdf/event06/13052011/fabien-calvo_en.pdf> (consulté le 15 Juin 2018)
- [46] MARIOTTO AB, YABROFF KR, SHAO Y, *et al.*, 2011. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *Journal National of Cancer Institute* ; 103 : 117–128. Disponible sur : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228314>> (consulté le 01 Juillet 2018)
- [47] GIUSTRANTI C., 2017. Observatoire Cancer : coût des traitements. Institut Curie. Disponible sur : <<https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cout-des-traitements>> (consulté le 20 Juillet 2018)
- [48] La Dépêche., 2017. Cancer : les français conscients du coût des traitements ?. Disponible sur : <<https://www.ladepeche.fr/article/2017/09/07/2640802-cancer-les-francais-conscients-du-cout-des-traitements.html>> (consulté le 01 Juillet 2018)
- [49] ANSM. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Disponible sur : <[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)> (consulté le 28 Juin 2018)
- [50] ANSM. Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)> (consulté le 28 Juin 2018)
- [51] Institut National du Cancer., 2013. Dossier de presse : Lancement du programme AcSé : Accélérer l'accès aux thérapies ciblées. Disponible sur : < http://www.unicancer.fr/sites/default/files/DP_AcSe_VF.pdf > (consulté le 02 Juin 2018)
- [52] Institut National du Cancer., 2017. Le programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé). Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Essais-cliniques-et-therapies-ciblees/L-acces-securise-aux-therapies-ciblees-AcSe>> (consulté le 15 Juin 2018)
- [53] UNICANCER. L'essai AcSé crizotinib. Disponible sur : <<http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-crizotinib>> (consulté le 15 Juin 2018)

[54] ClinicalTrials.gov. AcSé crizotinib. 5 June 2018. Disponible sur : <<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034981?term=AcS%C3%A9+crizotinib&rank=1>> (consulté le 15 Juin 2018)

[55] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer., 2018. Permettre aux enfants d'accéder aux traitements innovants : l'essai AcSé-ESMART. Disponible sur : <<https://www.fondation-arc.org/projets/permettre-aux-enfants-acceder-traitements-innovants-essai-acse-esmart>> (consulté le 15 Juin 2018)

[56] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer., 2017. Communiqué de presse : Premier essai clinique mondial d'une trithérapie ciblée dans le cancer du poumon. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2017-08/CP_SPRING_FondationARC.pdf> (consulté le 20 Juin 2018)

[57] DUMAZ N., MOURAG S., 2011. Les voies de signalisation activées dans le mélanome et les principes actuels du génotypage. *La lettre du cancérologue*. (20) n°9 : 536 :712. Disponible sur : <<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/17959.pdf>> (consulté le 20 Juin 2018)

[58] FLAHERTY KT, INFANTE JR, DAUD A, et al., 2012. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine* ; 367(18):1694-1703.

[59] BURRIS HA., 2000. Docetaxel (Taxotere) in HER-2-positive patients and in combination with trastuzumab (Herceptin). (27):19:23. Disponible sur : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10810934>> (consulté le 03 Juillet 2018)

[60] Société Française de Dermatologie., Mélanomes métastatiques : la démarche thérapeutique se dessine. Disponible sur : <<http://www.jdp2016.com/medias/content/files/melanomesmetastatiques.pdf>> (consulté le 03 Juillet 2018)

[61] A. VALLEE, M. DENIS., 2013. Cell-free circulating DNA and the management of non-small-cell lung cancer. *Correspondances en onco-théranostic*. (2) n°4 : 174-179. Disponible sur : <<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20306.pdf>> (consulté le 03 Juillet 2018)

[62] F. ESCANDE, C. DESCARPRENTRIES, C. VERMAUT., 2017. Recherche de mutations EGFR sur ADN circulant chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). CHRU de Lille. Disponible sur : <<http://biologiepathologie.chru->

lille.fr/catalogue-analyses/mutations_EGFR_sur_ADN_circulant.pdf> (consulté le 03 Juillet 2018)

[63] SOZZI G, CONTE D, MARIANI L et al., 2001. Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Cancer Research* ; 61 : 4675-8. Disponible sur : <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/12/4675.long>> (consulté le 03 Juillet 2018)

[64] GUEYFFIER F, BRUN STRANG C, BERDEAUX G, et al., 2012. Apport de la modélisation et des populations virtuelles pour transposer les résultats des essais cliniques à la vie réelle et éclairer la décision publique. (67), issue 4 : 359-366. Disponible sur : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716308514>> (consulté le 08 Juillet 2018)

[65] GIRARD P, CUCHERAT M, GUEZ D., 2004. Simulation des essais cliniques dans le développement des médicaments. (59), issue 3 : 287-295. Disponible sur : <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716302013?via%3Dihub>> (consulté le 08 Juillet 2018)

[66] Institut National du Cancer., 2018. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation. Disponible sur : <<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>> (consulté le 22 Avril 2018)

[67] Institut National du Cancer., 2017. Prescription de recherche d'anomalies moléculaires pour le programme AcSé – tumeurs solides. Disponible sur : < <https://oncocentre.org/wp-content/uploads/Fiche-prescription-AcS%C3%A9-Tumeurs-solides-v12-octobre-2017.pdf>> (consulté le 22 Avril 2018)

Table des figures

Figure 1 : Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer en 2015 [4].....	5
Figure 2 : Les différents modes d'action des thérapies ciblées [11].....	7
Figure 3 : Les essais « traditionnels » en oncologie [18]	11
Figure 4 : Les essais de thérapies ciblées [18]	12
Figure 5 : Mécanismes de survie tumorale associés aux marqueurs de la cellule cancéreuse et à leurs cibles thérapeutiques [19].....	14
Figure 6 : Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase [22].....	16
Figure 7 : Evolution du nombre de recherches de mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon entre 2008 et 2010 [24].....	18
Figure 8 : Taux de réponse évalués dans les essais pivots de thérapie ciblée en monothérapie (à gauche) ou de thérapie ciblée en association à un ou plusieurs médicaments anticancéreux (à droite) [4].	22
Figure 9 : Relation entre éruption cutanée, sévérité et survie dans l'étude BR.21 [36].	25
Figure 10 : Répartition des anticancéreux par voie orale en fonction de leur classe pharmacologique [42].	29
Figure 11 : Comparaison du nombre d'AMM initiales octroyées à des anticancéreux par voie orale et à des anticancéreux injectables sur la période 2010-2015 [42].....	30
Figure 12 : Cout du test EGFR chez des patients atteints de cancer du poumon [45].....	33
Figure 13 : Dépenses (en €) dues au coût des médicaments de la liste en sus et des prestations d'hospitalisations, par catégorie d'anticancéreux [44]	34
Figure 14 : Répartition de la somme des montants remboursés par l'assurance maladie par classe pharmacologique d'anticancéreux rétrocédés de 2010 à 2013 [24].	35
Figure 15 : Résultat de la survie sans progression obtenue suite à l'essai clinique NCT01072175 (ClinicalTrials.gov Identifier) de 2010 à 2018 [58].....	44
Figure 16 : Les différents types de biomarqueurs prélevés grâce à une biopsie tissulaire et liquide [62].	46
Figure 17 : Valeurs diagnostiques et pronostiques des concentrations en ADN circulants [61].....	47
Figure 18 : Les mutations de l'EGFR sur plasma comme marqueurs de la réponse au traitement [61].....	48

Table des tableaux

Tableau 1 : Impact économique des tests moléculaires [44].....	33
---	----

Table des matières

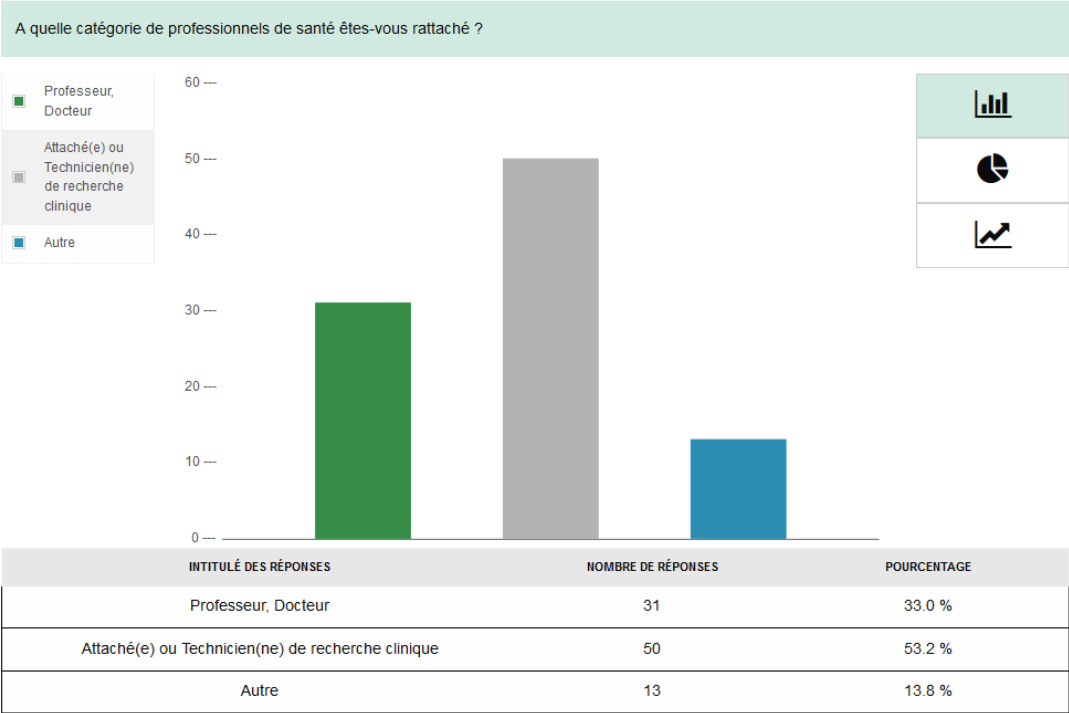
Remerciements.....	1
Sommaire	2
Liste des abréviations	3
Introduction	1
I. Contexte des thérapies ciblées dans le traitement des cancers en France	4
1. Définition et place des thérapies ciblées par rapport aux autres traitements anticancéreux.....	4
2. Spécificités et mode d'action des thérapies ciblées.....	6
3. Indications des thérapies ciblées pour la population française	13
II. Limites et enjeux des thérapies ciblées	20
1. Limites des thérapies ciblées.....	20
2. Enjeux des thérapies ciblées	28
III. Développement de l'accès des thérapies ciblées à une population plus large en France et perspectives d'avenir	37
1. Dispositifs d'accès aux innovations et thérapies ciblées.....	37
2. Programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé).....	39
3. Perspectives offertes par l'association de thérapies ciblées.....	42
4. Emergence des biopsies liquides grâce à l'ADN tumoral circulant	45
5. Simulation du modèle thérapeutique et algorithmes de décision	49
Conclusion	51
Bibliographie	53
Table des figures	61
Table des tableaux	61
Table des matières	62
Table des annexes	63

Table des annexes

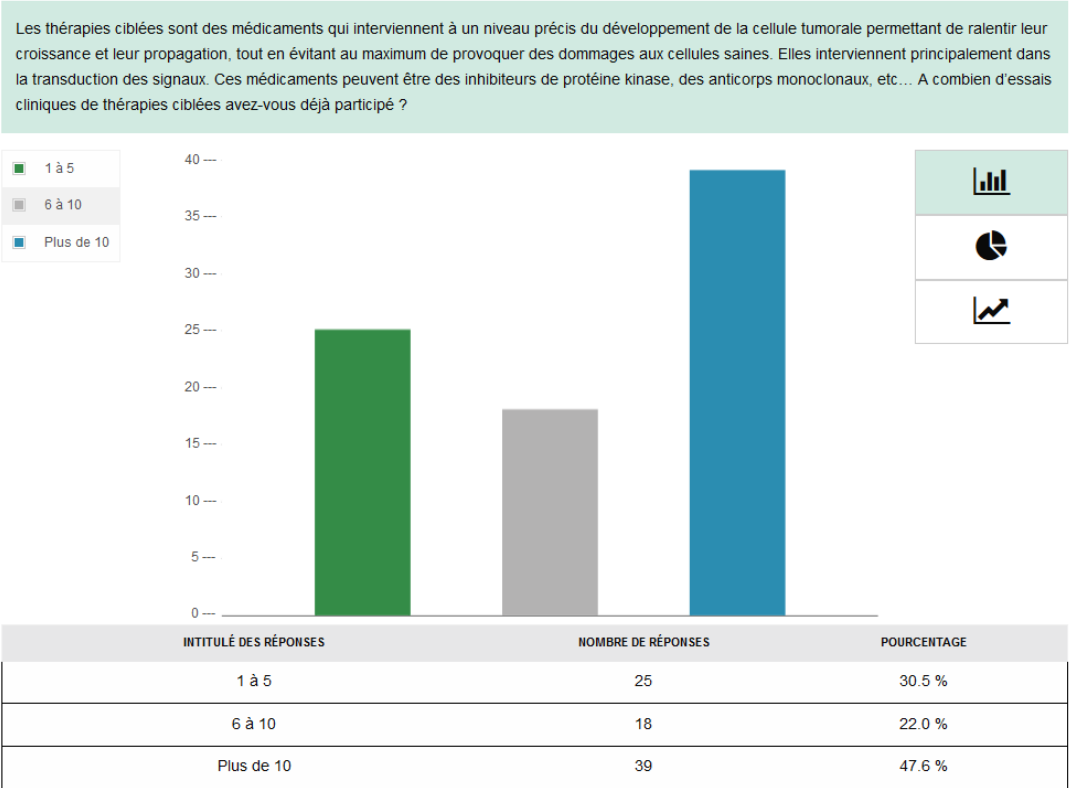
Sommaire	2
Annexe I : Résultats des réponses des professionnels de santé au questionnaire de mémoire de fin d'étude sur les thérapies ciblées en recherche clinique	64
Annexe II : Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa) [4]	73
Annexe III : Répartition des 28 plateformes de génétique moléculaire [66]	74
Annexe IV : Les essais de type « <i>basket</i> » et « <i>umbrella</i> » [4]	75
Annexe V : Fiche de PRESCRIPTION DE RECHERCHE D'ANOMALIES MOLECULAIRES POUR LE PROGRAMME AcSé [67]	75

Annexe I : Résultats des réponses des professionnels de santé au questionnaire de mémoire de fin d'étude sur les thérapies ciblées en recherche clinique

Question 1

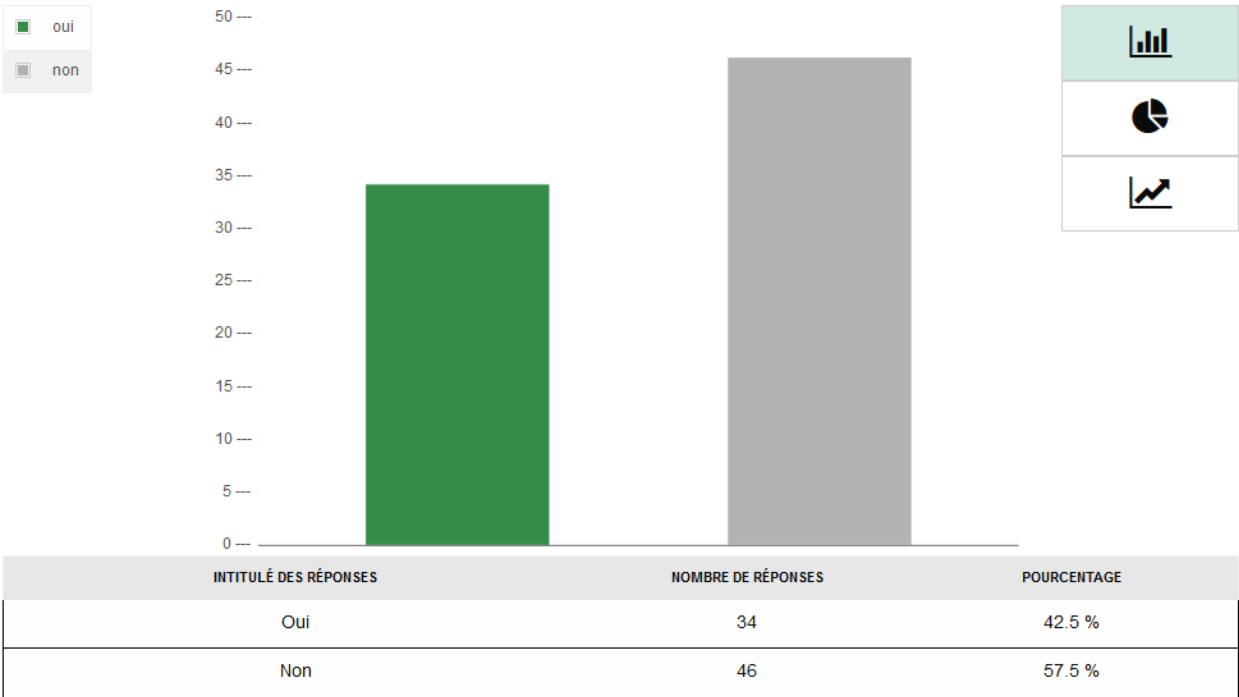


Question 2



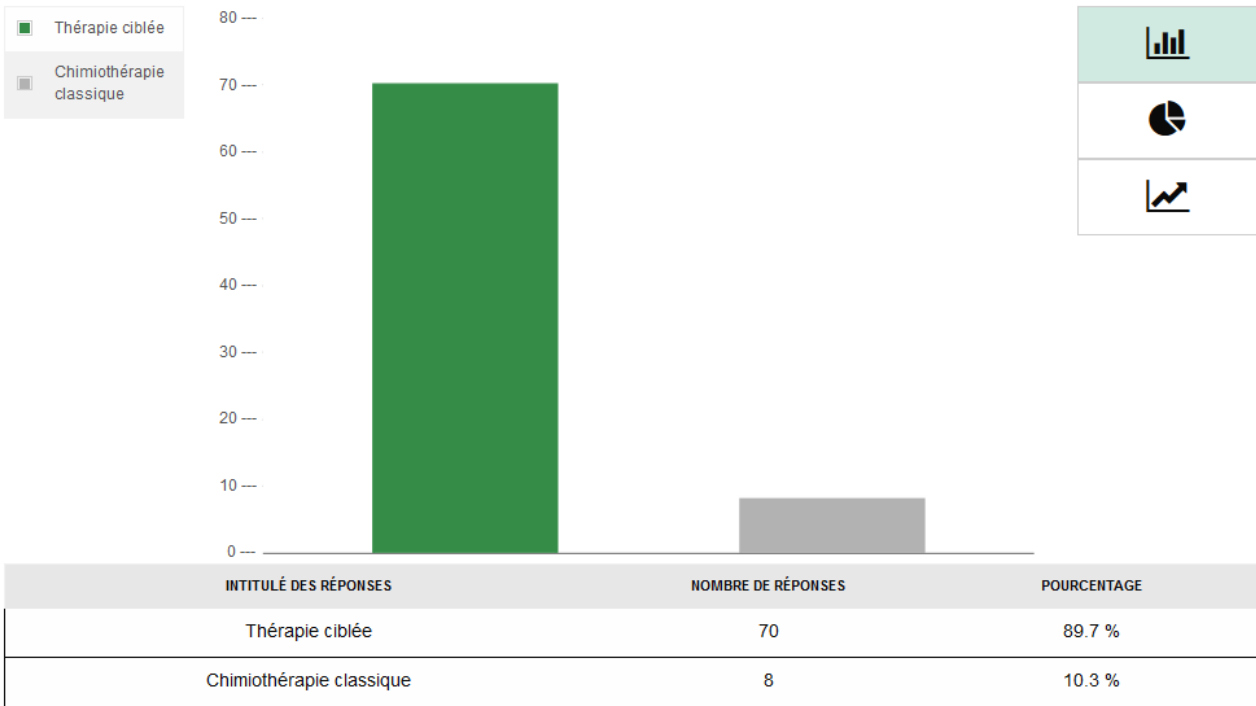
Question 3

Selon vous, les designs d'études des essais de thérapies ciblées sont-ils plus complexes que les essais expérimentaux de chimiothérapies « classiques » ?



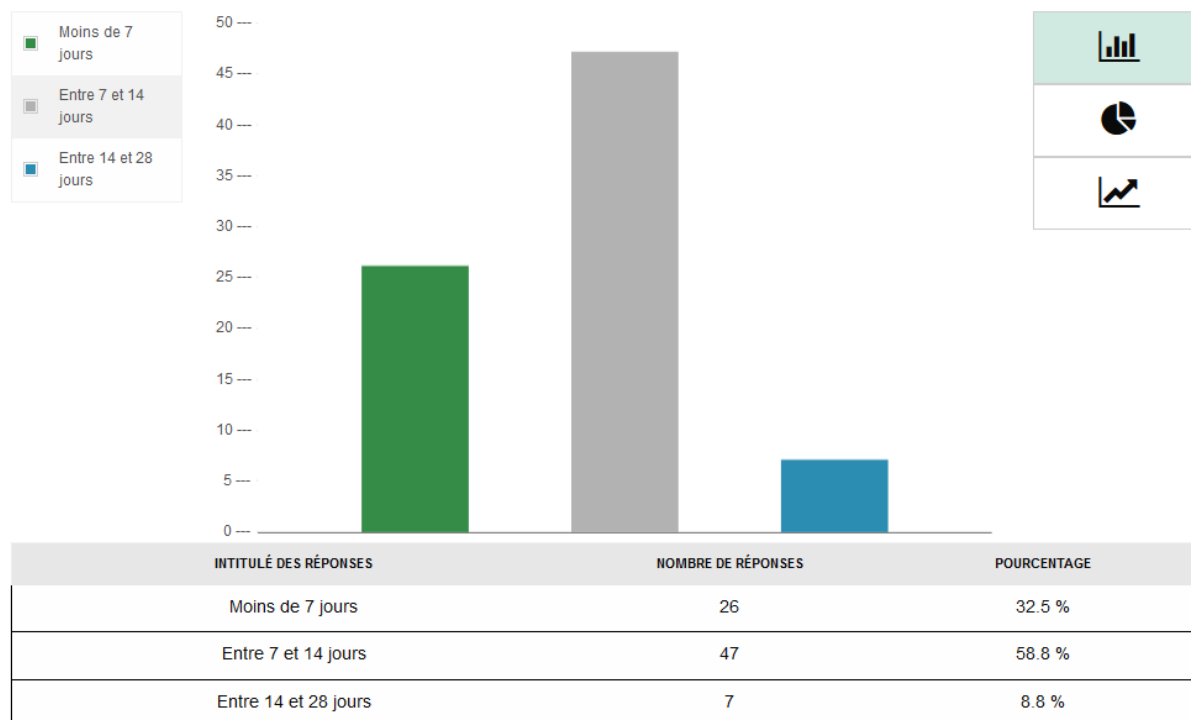
Question 4

Si, pour une pathologie donnée, le patient a le choix entre un essai de thérapie ciblée et un essai de chimiothérapie « classique » sans thérapie ciblée, la plupart du temps, lequel choisit-il ?



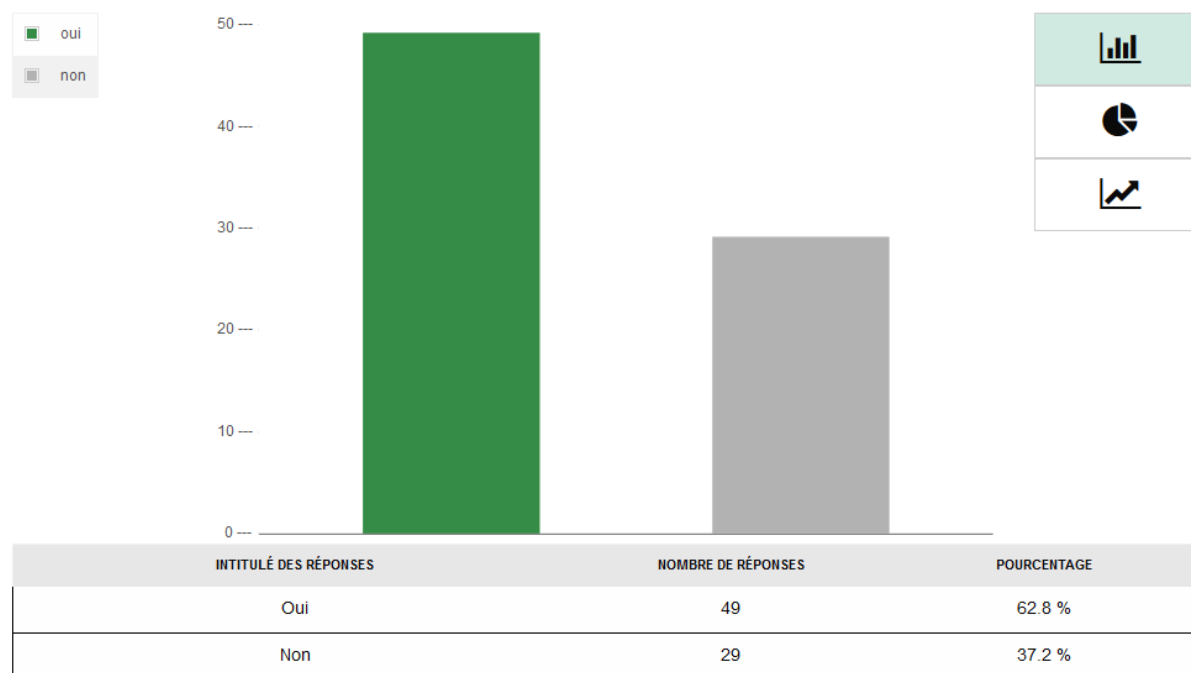
Question 5

Avant la phase de screening, certaines études incluent une phase de pré-screening (test de génétique moléculaire à la protéine cible). Selon vous, quel est le délai acceptable entre le pré-screening du patient et le screening ?



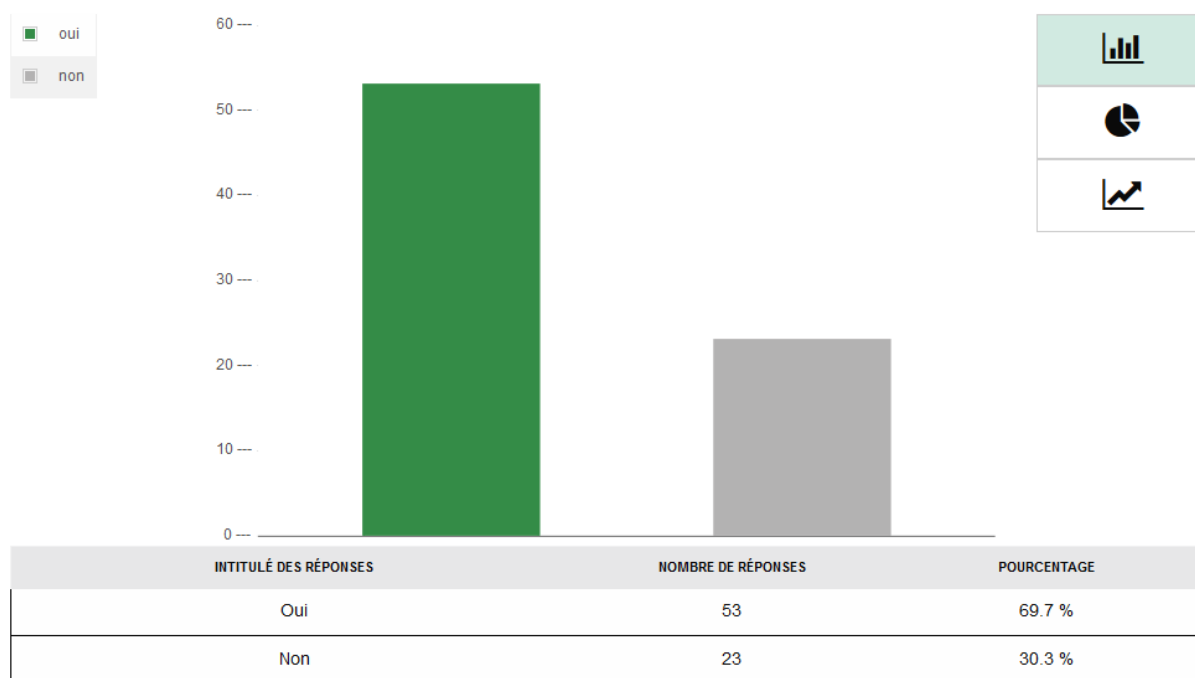
Question 6

Pensez-vous que les critères d'inclusion et d'exclusion soient plus nombreux pour un essai de thérapie ciblée comparé à un essai de chimiothérapie « classique » pour une pathologie donnée ?



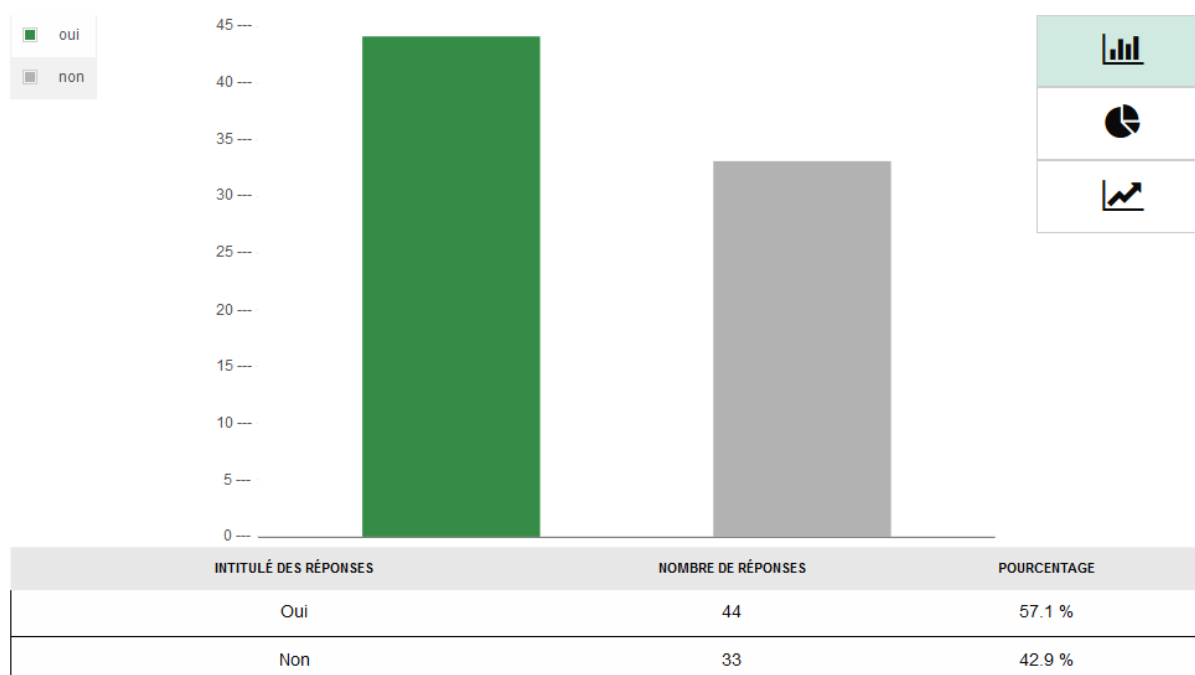
Question 7

En terme de tolérance, les thérapies ciblées sont-elles, globalement, mieux tolérées par les patients que les chimiothérapies « classiques » ?



Question 8

Ces essais vous demandent-ils plus de temps dans votre travail ?



❖ **Raison de la charge supplémentaire de travail des essais de thérapies ciblées :**

57,1% des professionnels, soit un peu plus de la moitié disent que ces essais innovants leur prennent plus de temps dans leur travail. Ce pourcentage n'est pas aussi élevé que le pourcentage attendu. Cela pourrait être expliqué par une formation des médecins à ces thérapies par les promoteurs d'essais cliniques ainsi que par une demande d'innovation dans les essais en oncologie, à un moment où le développement des chimiothérapies classiques vient à stagner.

Les raisons évoquées sont les suivantes :

- L'étape de screening moléculaire (tests compagnons) centralisé demande une procédure de désarchivage de bloc tumoral, d'envoi de ce bloc au laboratoire centralisé et donc nécessite une démarche administrative supplémentaire et le contact d'autres services ou hôpitaux.
- Le fait que l'on teste des molécules innovantes nécessite la formation et l'implication d'autres spécialistes que les oncologues et radiologues car ces molécules présentent de nouvelles toxicités. Ainsi, de plus en plus d'ophtalmologues, de dermatologues, d'endocrinologues, cardiologues... sont impliquées lors de ces études. Cela demande une coordination et communication entre ces différents professionnels.
- Généralement les traitements de thérapies ciblées sont données aux patients jusqu'à progression de leur maladie contrairement aux chimiothérapies classiques où, pour la plupart, elles sont limitées dans le temps (par exemple jusqu'à 6 mois de traitement). Ainsi, cela engendre un suivi plus long du patient.
- Lorsque l'on parle de molécules innovantes, on parle également de données de pharmacologie. En effet, de nombreux tests de pharmacocinétique et pharmacodynamie sont demandés par les protocoles d'essais cliniques dans le but de recueillir le plus de données de stabilité. Cela demande des formations et procédures supplémentaires pour les infirmiers de recherche clinique ainsi que pour les attachés de recherche clinique hospitaliers. En effet, ils doivent être formés aux spécificités de ces molécules.
- Etant dans une ère où les patients sont de plus en plus informés par les procédures de recours en cas de problème et de plus en plus éduqués concernant la recherche clinique, les promoteurs sont de plus en plus exigeants concernant la traçabilité des documents sources et les démarches administratives ainsi que dans le suivi des événements indésirables et indésirables graves.

- En radiologie par exemple, certaines études n'utilisent pas l'évaluation par Recist 1.1 mais des formes plus complexes type iRecist.

Les 42,9% de répondants jugeant que les essais de thérapies ciblées ne leur prennent pas nécessairement plus de temps dans leur travail quotidien, ont appuyés leurs opinions par les raisons suivantes : généralement les patients traités présentent moins de toxicité avec une thérapie ciblée qu'avec une chimiothérapie conventionnelle donc moins d'évènements indésirables à déclarer et ainsi moins de traitements concomitants. De plus, il a été déclaré que la gestion de la diminution des doses est généralement moins complexe.

Question 10

Selon vous, les thérapies ciblées sont-elles prometteuses ? Pourquoi ?

A cette question, plusieurs réponses ont été apportées :

- Il semblerait que ces thérapies présenteraient une certaine efficacité et une toxicité tolérable comparée à celle des chimiothérapies cytotoxiques.
- Généralement ces thérapies sont plus « facile » d'administration, ex de l'administration per-os.
- Ces thérapies présentent moins de contraintes pour les patients.
- Ces thérapies font partie de la médecine personnalisée : les tests de génétique moléculaire représentent une véritable avancée scientifique dans la compréhension des mécanismes de mutations tumorales : sélection des patients pouvant obtenir une réponse selon leur profil génétique, chaque thérapie étant associée à un ou plusieurs biomarqueur.
- Ces thérapies se veulent être plus adaptées à la pathologie du patient et donc plus efficaces.
- Au vu des résultats des essais cliniques ces thérapies seraient prometteuses.
- Certains patients retrouvent une qualité de vie « normale » sur du long terme selon les données de PFS (progression free survival) et OS (overall survival)
- Des rémissions complètes sont observées dans certains cas sur des formes de cancer pour lesquels il n'y avait pas de solution thérapeutique. La question de la durée de la rémission reste à prouver car nous n'avons que peu de recul sur ces thérapies.
- Elles peuvent être combinées à des traitements de chimiothérapies conventionnelles.
- Ce sont des nouvelles molécules délivrant de l'espoir.
- Concernant la tolérance, les patients qui ont eu une chimiothérapie cytotoxique suivie d'une thérapie ciblée, choisiraient à nouveau le traitement par thérapie ciblée. En pratique

les molécules de chimiothérapie classique représentent moins de 5% des médicaments en développement en cancérologie, tout le reste correspond à des thérapies ciblées (ciblant la cellule elle-même, ou le système immunitaire...) La question semble tranchée.

Cependant, pour certains professionnels de santé, ces thérapies ne seraient pas prometteuses en raison de :

- L'arrivée des immunothérapies.
- Le fait qu'elles correspondent à un nombre très limité de patients.
- Leur coût élevé.
- La question des effets secondaires tardifs qui se pose.
- La question des interactions médicamenteuses qui se pose.

Question 11

Selon vous, quelles sont les limites des designs d'études de thérapies ciblées ?

- Le temps d'attente de la phase de pré-screening.
- Les résultats obtenus ne sont pas forcément identiques aux résultats dans la vraie vie du fait de la sélection importante pour être inclus dans un essai thérapeutique par des centres experts.
- Le financement de ces molécules par les promoteurs d'essais cliniques.
- Le coût financier de ces traitements.
- Les critères d'éligibilité restrictifs.
- Le délai d'attente pour les relectures centralisées pour la recherche de mutation.
- La présence de la cible. Ces thérapies sont donc limitées à certaines formes de cancers.
- Il manque souvent la possibilité d'optimiser la réponse en faisant une combinaison (par exemple rajouter un autre agent au bout de 6 à 12 mois si réponse insuffisante)
- Les premières injections sont parfois compliquées à programmer (patient à hospitaliser pour risque d'effets secondaires, infirmières à prévoir pour les prises de constantes rapprochées +/- PK) pour certaines études les suivis IDEs (en particulier les prises de constantes) continuent d'être lourds même après plusieurs injections réalisées sans problème.
- Le nombre insuffisant d'essais en pédiatrie.
- La contrainte de l'anomalie "ciblable" alors que les thérapeutiques ciblées, comme les autres médicaments, peuvent peut-être être efficaces sur certaines tumeurs ne présentant pas la cible. Nous savons tous que ces médicaments ne ciblent pas les cellules

cancéreuses ... ils ciblent un mécanisme biologique, souvent commun à d'autres processus biologiques.

- Certaines modalités d'administration ne sont pas compatibles avec la pratique courante (impensable de demander à un patient de venir à l'hôpital une fois par semaine, 3 semaines sur 4, jusqu'à progression...)
- L'avènement de l'immunothérapie vient parfois en concurrence avec ces études de thérapies ciblées.
- Ces études requièrent parfois beaucoup de pharmacocinétique/pharmacodynamique centralisé.
- Le design est parfois basé sur une hypothèse biologique dérivée de modèles peu fiable. Paradoxalement, une approche plus empirique pourrait dans certain cas aider.
- Dans les études d'association, la toxicité additive de certaines classes de médicaments semble mal appréhendée par les promoteurs industriels. Ceci-dit le design s'est considérablement amélioré sur les 10 dernières années.

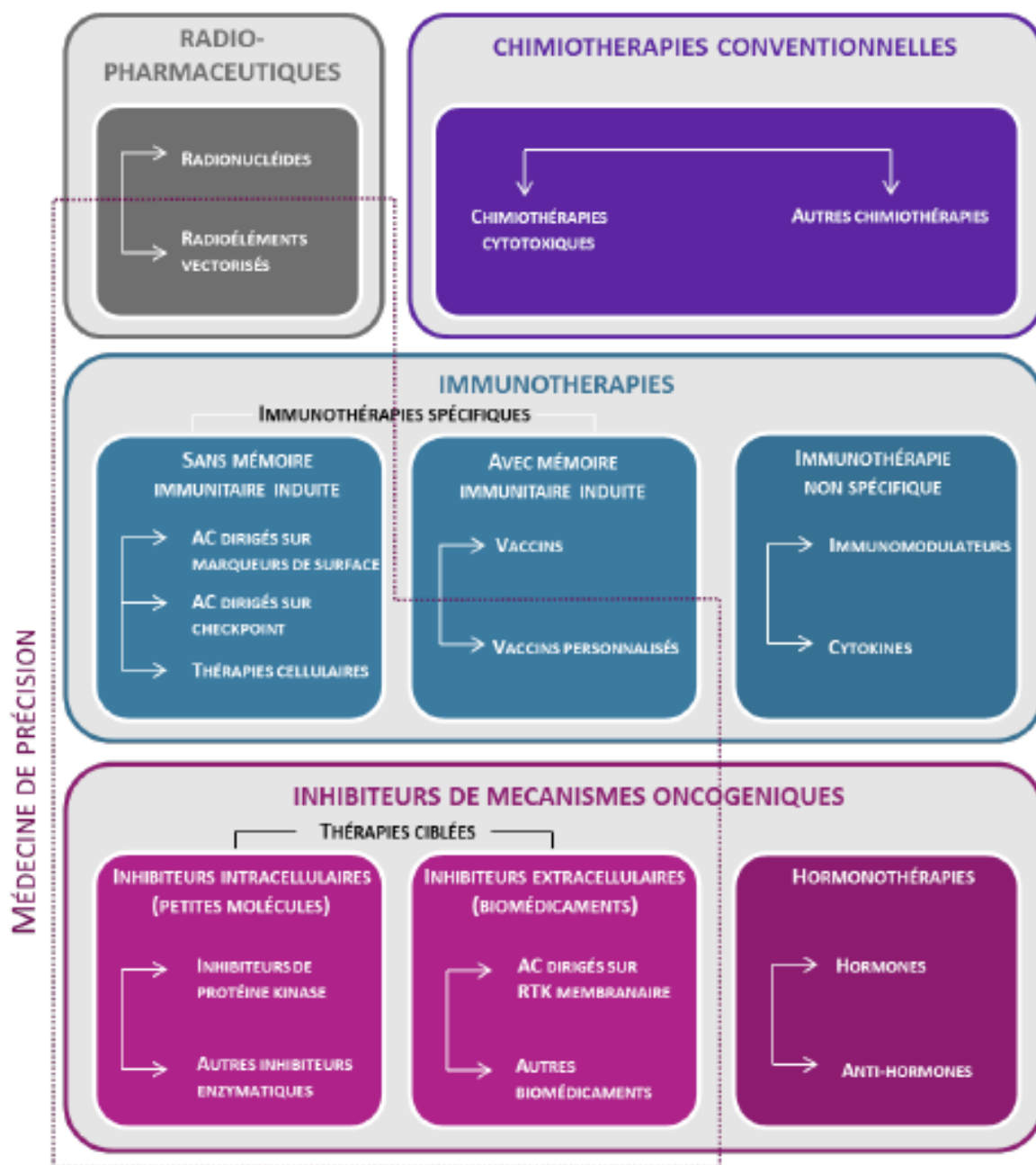
Question 12

Quels axes d'amélioration des designs d'études de thérapies ciblées suggèreriez-vous ?

- Moins de procédures comme des bilans cardiaques.
- Moins de visites (comme pour les PK).
- Des études de phase 3 plus proches de la vraie vie.
- association à d'autres thérapies.
- Anticiper les pré-screening.
- Simplifier les visites (le rythme des évaluations tumorales en particulier) après 12 mois de traitement.
- Prendre les résultats locaux pour les mutations et ne pas les refaire en centralisé lorsqu'ils sont déjà disponibles.
- Pouvoir réaliser les typages moléculaires à n'importe quel moment de la prise en charge du patient même si la thérapie ciblée est à donner en 4e ligne par exemple.
- Moins contraignants sur le plan logistique et administratif.
- Rendre les essais ouverts à plus de patients.
- La gestion des effets secondaires suivis à domicile.
- Une des grandes améliorations est la diffusion des marqueurs des cibles dans les établissements de soins ce qui permettrait de faire un pré screening systématique.

- Favoriser les associations de traitement (immunothérapie et thérapies ciblées par exemple).
- Accélérer l'accès à la pédiatrie, en investissant vraiment dans cette classe d'âge.
- Associer d'autres médicaments ensemble lorsque la monothérapie est décevante.
- Systématiser l'utilisation d'essai "basket" afin d'élargir la population de patients visés par l'étude et permettre des analyses statistiques des résultats plus robustes.
- Pouvoir proposer des alternatives aux patients pré-screen failure.
- Intégration d'une phase d'apprentissage du biomarqueur dans les phase 1/phase 2: c'est à dire comparer un groupe biomarqueur positif et un groupe biomarqueur négatif.

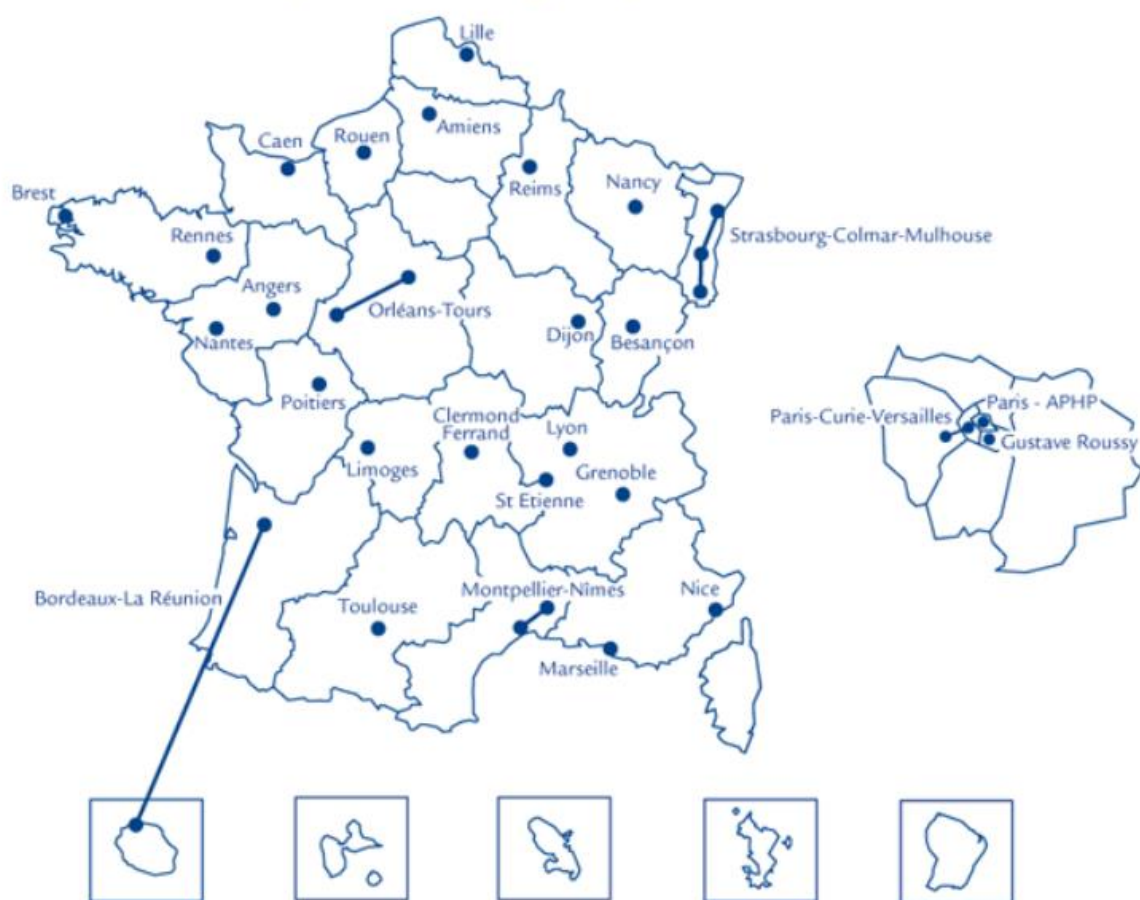
Annexe II : Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa) [4]



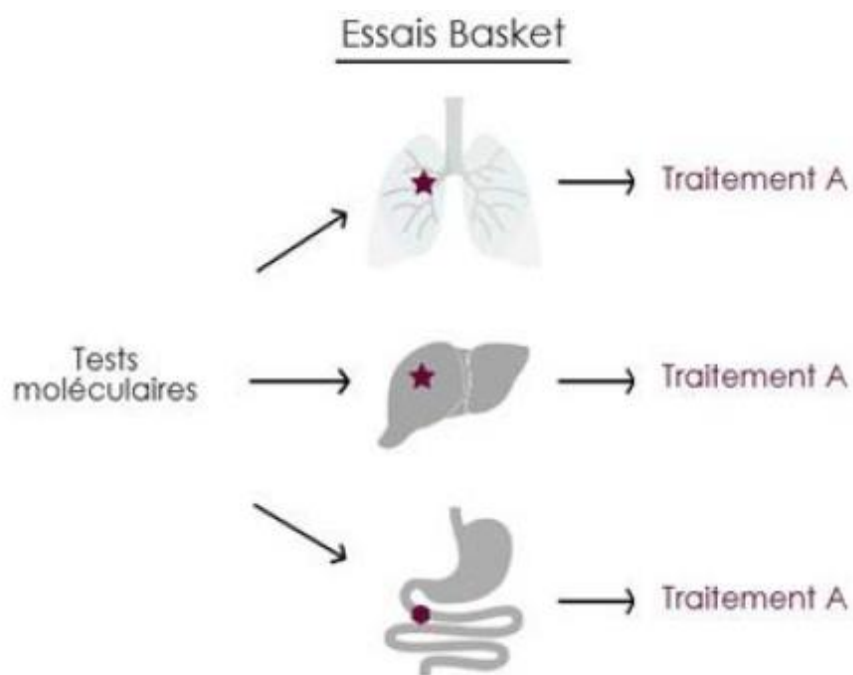
Abréviations : AC : anticorps ; RTK : récepteur tyrosine kinase

Annexe III : Répartition des 28 plateformes de génétique moléculaire [66]

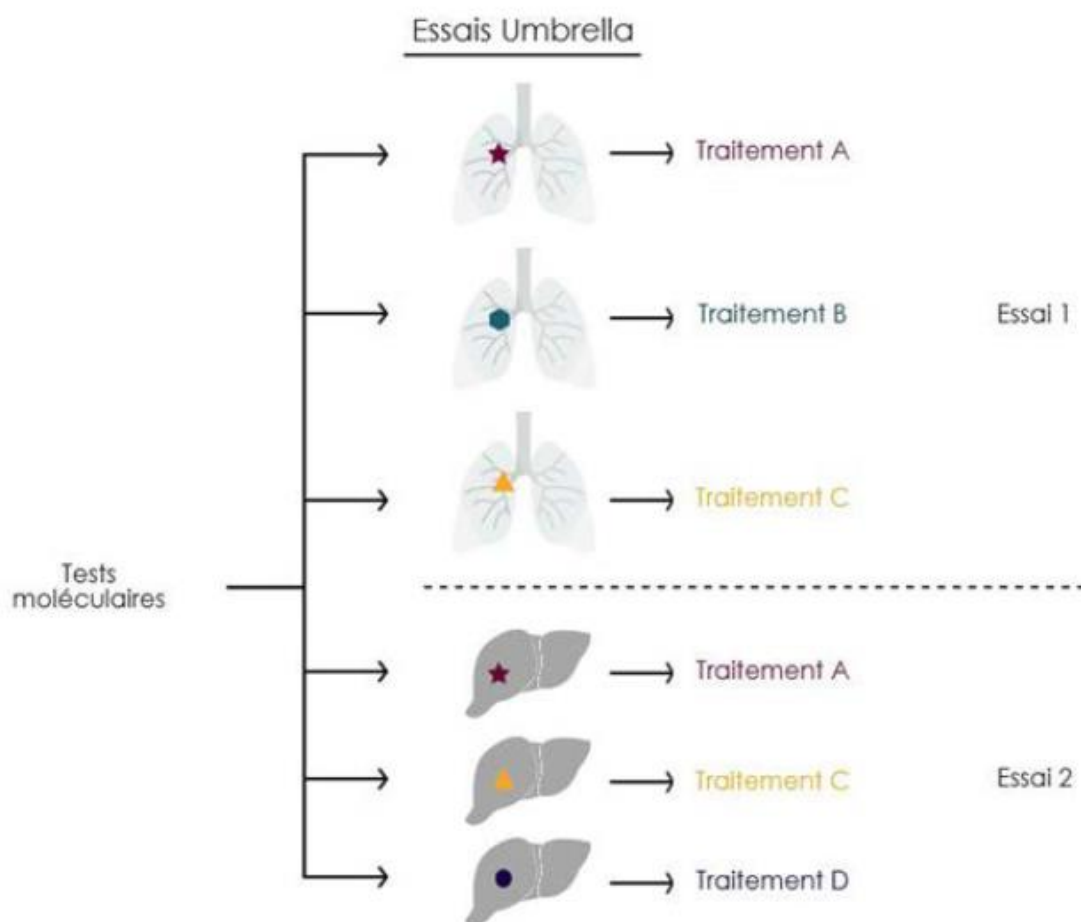
Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers



Annexe IV : Les essais de type «basket» et «umbrella» [4]



Un seul traitement visant une ou plusieurs cibles dans différentes tumeurs



Plusieurs traitements visant différentes cibles dans une même localisation

**Annexe V : Fiche de PRESCRIPTION DE RECHERCHE D'ANOMALIES
MOLECULAIRES POUR LE PROGRAMME AcSé [67]**

TUMEURS SOLIDES

**Le programme AcSé s'adresse à des patients en situation d'échec thérapeutique
à compléter par le médecin prescripteur et à transmettre au pathologiste**

Identification MEDECIN PRESCRIPTEUR <i>(ou tampon)</i>	Identification PATIENT <i>(ou étiquette)</i>
Nom et coordonnées :	Nom :
	Nom de Jeune fille :
	Prénom :
Tél :	Date de naissance :
Fax :	Age : ☐ > 18 ans ☐ < 18 ans
Signature :	Sexe : ☐ Femme ☐ Homme

Localisation tumorale : ● cohorte ouverte dans AcSé crizotinib ● cohorte ouverte dans AcSé vemurafenib
● cohorte MSI ouverte dans AcSé Nivolumab

- ☐ Cholangiocarcinome et ● ●
cancer des voies biliaires
☐ Endomètre ●
☐ Estomac ● ●
☐ GIST ●
☐ Histiocytoses - adultes ●
☐ Intestin grêle ●

- ☐ Œsophage - adénoK ● ●
☐ Ovaire ● ●
☐ Prostate ●
☐ Sarcomes ●
☐ Thyroïde ●
☐ Tumeur Myofibroblastique
Inflammatoire ●

- ☐ Vessie et voies urinaires ● ●
☐ Glioblastome > 18 ans si : ●
- IDH normal et histone H3 normal entre 18 et 40 ans
- suspicion de déficience MMR (syndrome de Lynch, CMMRD)
- glioblastome opéré après traitement alkylant.

☐ Patient au stade avancé ou métastatique

Date de la prescription :

À compléter par le pathologiste et à transmettre à la plateforme de génétique moléculaire

Identification du Laboratoire d'anatomie pathologie <i>(Nom et coordonnées)</i>	Date du prélèvement :
	Type histologique :
	Matériel envoyé : ☐ Tumeur primitive ☐ Métastase (préciser) :
	Type de prélèvement : ☐ Pièce opératoire ☐ Biopsie ☐ Autre (préciser) :
	Type de fixateur utilisé : ☐ Formol ☐ Autre, préciser :
	Référence du bloc envoyé :
	Date d'envoi à la plateforme :

Joindre le double du CR anapath, le bloc et la lame HES

ESSAIS CLINIQUES ET THERAPIES CIBLEES EN FRANCE

On les appelle les «**thérapies ciblées**», ces nouvelles molécules répondant à un besoin de **médecine personnalisée** par leur action sélective, présentant une meilleure efficacité et une tolérance acceptable comparée aux traitements de chimiothérapies cytotoxiques. C'est dans les années 2000 que les premières thérapies ciblées ont été autorisées et en 2015 on comptait 43 thérapies ciblées autorisées en Europe et en France dans le traitement du **cancer**. Avec le développement de ces thérapies, de nouvelles méthodologies en **recherche clinique** ont vu le jour, tels que des tests de génétique moléculaire et des nouveaux designs d'essais cliniques. A travers les résultats obtenus grâce à un questionnaire diffusé aux professionnels de santé de la recherche clinique, plusieurs limites et enjeux ont été soulignés tout au long de ce mémoire. Certains aspects, notamment économiques, méthodologiques et biologiques limitent le **développement** de ces thérapies à une population plus large en France. En effet, les thérapies ciblées n'ont pas encore démontré leur efficacité dans tous les types de tumeurs et pour certaines mutations aucune thérapie n'existe à ce jour. Une réflexion autour de ces enjeux et limites a permis d'apporter des évolutions potentielles afin de développer et faciliter l'**accès** à ces thérapies en France. Le Plan Cancer 2014-2019, par exemple, a adapté ses objectifs en intégrant le développement et la facilité d'accès de ces thérapies ciblées à une population plus large. Nous pouvons citer pour exemple les dispositifs d'accès aux innovations et thérapies ciblées : les Autorisations ou les Recommandations Temporaires d'Utilisation ou le programme AcSé visant à déterminer dans quelles nouvelles indications une thérapie ciblée peut être développée.

Mots clefs : thérapies ciblées, médecine personnalisée, cancer, recherche clinique, développement, accès.

CLINICAL TRIALS AND TARGETED THERAPIES IN FRANCE

They are called «**targeted therapies**», these new molecules answering to a **personalized medicine** need by their selective action, presenting a better efficacy and an acceptable tolerability compared to cytotoxic chemotherapy treatments. It was in the 2000's that the first targeted therapies were authorized and in 2015 there were 43 targeted therapies authorized in Europe and in France for the treatment of **cancer**. With the development of these therapies, new methodologies in **clinical research** have emerged, such as molecular genetic tests and new clinical trials designs. Through the results of a questionnaire distributed to clinical research health professionals, several limits and issues were highlighted throughout this dissertation. Some aspects, particularly economic, methodological and biological, limit the **development** of these therapies to a wider population in France. Indeed, targeted therapies have not yet proven effectiveness in all types of tumors and for some mutations no therapy exists to this day. A reflection on these issues and limits has led to potential changes to develop and facilitate **access** to these therapies in France. The 2014-2019 Cancer Plan, for example, adapted its objectives by integrating the development and facilitate access of these targeted therapies to a larger population. We can quote, for example, the access systems to innovations and targeted therapies: Authorizations or Temporary Use Guidelines or the AcSé program to determine in which new indications a targeted therapy can be developed.

Key words: targeted therapies, personalized medicine, cancer, clinical research, development, access.