

Université de Lille
Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)
Master d'Ingénierie de la santé
Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique

Les challenges de la mise en place des essais de thérapies ciblées en recherche clinique

Mémoire de fin d'études : 2ème année de Master

Par : Sabrina OUANOUGH

COMPOSITION DU JURY :

- **Président de jury** : Monsieur Julien DE JONCKHEERE
- **Directeur de mémoire** : Monsieur Alexandre WALLARD
- **3 ème membre de jury** : Mme Dorothée BRZYSKI

Date de soutenance : 1 Juillet 2021

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS -
42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS

REMERCIEMENTS

À tous ces intervenants:

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à Monsieur De jonckheere, à la fois Président de jury et Responsable du Master Recherche Clinique.

J'adresse aussi mes sincères remerciements à mon directeur de mémoire: Monsieur Alexandre Wallard, pour avoir accepté de m'encadrer sur ce mémoire. Je le remercie de m'avoir orienté, conseillé et guidé tout au long de ce travail.

Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble de l'équipe pédagogique de ma formation au sein de l'ILIS, professeurs et intervenants, pour avoir assuré la partie théorique de celle-ci.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à :

Toute l'équipe du Centre Oscar Lambret pour leur accueil et la confiance qu'ils m'ont accordé lors de mon contrat de professionnalisation ;

Sandra, Elodie, un grand merci pour votre partage d'expérience, disponibilité et surtout votre bonne humeur quotidienne.

Dorothee, ma collègue lors de mon premier stage en recherche clinique, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury ;

Mes chers parents, soutien indéfectible et premier, à la fois source et référence ;

L'ensemble des membres de mon jury, qui me font l'honneur d'évaluer mon travail;

Et enfin, mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leur relecture à l'accomplissement de ce travail.

SOMMAIRE

Remerciements.....	3
Sommaire	4
Liste des figures.....	5
Liste des abréviations	6
Introduction	8
Problématique	10
I-Première partie : La recherche clinique	12
A- Définition de la recherche clinique	14
B- Les différents acteurs de la recherche clinique	15
C- Les différentes phases d'un essai clinique.....	17
II –Deuxième partie : les thérapies ciblées.....	20
A - Qu'est-ce qu'un cancer ?.....	20
B - Définition des thérapies ciblées	22
C – Types et mécanismes des thérapies ciblées	23
D – Etat des lieux de la thérapie ciblée en France	29
III-Troisième partie : méthode (enquête)	38
IV-Quatrième partie : Résultats	39
1- Les challenges de la mise en place des thérapies ciblées.....	39
2- Solutions et perspectives d'avenir	51
Conclusion.....	69
Table des matières	71
Bibliographie	73
Annexes	80
Résumé.....	98

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Loi JARDE : catégories de RIPH et démarches réglementaires [17].	14
Figure 2 : différents acteurs de la recherche clinique.....	16
Figure 3 : les différentes phases d'un essai clinique [35].	17
Figure 4: Schéma du développement d' un cancer [43].	20
Figure 5: Schéma de la formation d'un cancer secondaire (métastases) [43].	21
Figure 6: Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique de l'oncologie en 2015 [8].	23
Figure 7: Représentation des différents anticorps monoclonaux (en rouge, la partie murine) [47].	24
Figure 8: mécanisme simplifié des AcM et inhibiteurs enzymatiques [53].	25
Figure 9 : Phénomène de l'angiogenèse [55].	26
Figure 10 : Action des anti-angiogéniques [58.]	27
Figure 11 : Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase [62].	29
Figure 12 : Distribution géographique des CLIPS ² (3eme labélisation 2019-2024) [64].	30
Figure 13 : Répartition des projets sélectionnés en 2019 selon la classification CSO [64].	31
Figure 14 : Nombre d'AMM octroyés pour les TC sur la période 2000- 2015 [8].	34
Figure 15: Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015) [8].	35
Figure 16 : Nombre d'indications thérapeutiques autorisées (AMM / ATU de cohorte) [8]	36
Figure 17 : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) [8].	36
Figure 18: Parts des réponses à la question: Pensez-vous que les critères d'inclusion/exclusion sont plus nombreux comparé à un essai de chimiothérapie classique.	40
Figure 19 : Parts des réponses à la question : Les thérapies ciblées demandent un temps de travail supérieur aux autres essais.....	40
Figure 20: Flowchart de visites d'une étude X	41
Figure 21 : Parts des personnes ayant répondu à la question : la voie per Os complique le suivi patient.....	43
Figure 22 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM [67].	43
Figure 23 : Voie d'administration des TC [8]	44
Figure 24 : Part des personnes ayant répondu a la question de la lenteur des délais réglementaire.....	50
Figure 25 : Part des personnes ayant répondu à la question sur les formations des arcs et médecins	52
Figure 26 : Part des personnes ayant trouvé une formation utile	52
Figure 27 : Part des personnes ayant répondu a la question des délais de biomarqueurs	58

LISTE DES ABREVIATIONS :

AcM : Anticorps Monoclonaux
AcSé : Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ATP : Adénosine-Triphosphate
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
Bcl-2 : B-cell leukemia / lymphoma-2
BCR : Breakpoint Cluster Region / Région de point de rupture
CLIP : Centres Labellisés de Phase Précoce
CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté.
CPP : Comité de Protection des Personnes
DCI : Dénomination Commune Internationale
DLT : Dose limiting toxicity / Dose Maximale Tolérée
DMP : Dossier Médical Partagé
DGOS : Direction générale de l'Offre de soins
DP : Dossier Pharmaceutique
FDA : Food and Drug Administration
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EI : Effet Indésirable
EMA : European Medicines Agency
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IAP : Inhibitor of Apoptosis Protein
INCa : Institut National du Cancer
ITCC : Innovative Therapies for Children with Cancer
ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
IV : Voie Intraveineuse
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
MTI : médicaments de Thérapie Innovante

Per os : Voie orale

PHRC-K : Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie

PLBIO : Programme libre de biologie et sciences du cancer

RBM : Risk Based Monitoring

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine

rSDV : remote Source Data Verification

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

TK : Tyrosines kinases

TRAIL : tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand

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

INTRODUCTION

Les cancers représentent en France la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme [1]. En effet, on estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cette pathologie [2], et à 157 400, le nombre de décès survenus en France en 2018 [3].

Mais si ce chiffre continue d'augmenter, à l'inverse de cette incidence, le taux de mortalité quant à lui, est en constante diminution depuis 25 ans [2].

On pourrait attribuer cette amélioration du taux de guérison aux progrès de la recherche scientifique qui a permis au fil des années, d'élaborer des traitements efficaces ainsi qu'aux méthodes de diagnostics innovantes qui permettent de diagnostiquer les cancers à un stade plus précoce, ce qui permet une meilleure prise en charge.

Plus précisément, aux développements des recherches moléculaires dès le XX^e siècle qui a contribué de manière considérable à l'approfondissement de la connaissance de l'oncogénèse [4] et a permis d'identifier des sortes de 'cibles' thérapeutiques pas connues auparavant de la communauté scientifique comme les oncogènes ou les antigènes de surface autour des cellules de l'organisme. Ces résultats ont permis par la suite, la mise au point du premier anticorps monoclonal, le RITUXIMAB¹ administrable par voie intraveineuse et utilisé en oncohématologie pour la première fois à la fin des années 1990 [5].

Après toutes ces découvertes et une dizaine d'années plus tard, la première thérapie ciblée utilisable par voie sous cutanée est autorisée officiellement avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2000 : le TRASTUZUMAB (Herceptine®) [6], un anticorps ciblant le domaine extracellulaire du récepteur HER2² dans le traitement du cancer du sein Métastatique. S'ensuit quelques mois après, L'Imatinib, une petite molécule ciblant la partie intracellulaire du récepteur BCR-ABL³ qui, elle, a été autorisée en 2001 chez des patients atteints de LMC Ph+⁴ en phase chronique [7]. Depuis, le Trastuzumab et l'Imatinib sont proposés à des stades précoces et sont devenus des traitements de référence des maladies cancéreuses dans lesquels ils sont utilisés [8]. Aujourd'hui, ces nouvelles thérapies font partie officiellement de la jeune galaxie de la « médecine de précision » et représentent une

¹ Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures

² HER2 est un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire

³ Anomalie chromosomique Philadelphie présente chez une personne atteinte de Leucémie Myéloïde Chronique

⁴ Gène de fusion menant au développement de la Leucémie Myéloïde Chronique

arme parmi l'arsenal thérapeutique, dédié à la lutte contre le cancer aux côtés de traitements déjà préexistants : les chimiothérapies classiques, radiothérapies...

Le plus gros avantage de cette innovation à contrario d'une autre classe thérapeutique comme les "chimiothérapies cytotoxiques" à qui on reproche leur manque de sélectivité, en altérant tout l'organisme, à la fois les cellules tumorales et les cellules saines, est cette notion de sélectivité et de ciblage qui préserve le reste des cellules non atteintes. C'est ainsi que la prise en charge thérapeutique des cancers est passée d'une cancérologie « d'organe » à une cancérologie dite « ciblée ou stratifiée » et qui probablement va devenir une cancérologie personnalisée dans les années à venir en adaptant une stratégie pour chaque cas spécifié.

Vingt ans après cette victoire qui a révolutionné le monde de l'oncologie et qui a, depuis, changé le pronostic de dizaines de milliers de patients, ce sont une cinquantaine de médicaments qui disposent aujourd'hui d'une AMM [9].

Aujourd'hui le secteur de la santé continue de multiplier les innovations médicales, l'amélioration exponentielle des outils de diagnostic et les recherches approfondies afin d'assurer un renouvellement rapide et continu dans le but d'offrir des traitements toujours plus efficaces et mieux tolérés par les patients. Ces recherches ne cessent de se développer. D'ailleurs l'édition 2019 du congrès de l'American Society of Clinical Oncology, a non seulement été l'occasion de vérifier, encore une fois, la vivacité de la recherche clinique, mais aussi de consolider le fait que cette dernière continue toujours de remporter des victoires méritées [10]. En effet, la plupart des essais cliniques en cours actuellement ou à venir concernent la recherche de nouvelles localisations et testent l'efficacité de ces thérapies ciblées et devraient représenter 50% de l'arsenal thérapeutique anti-tumoral d'ici quelques années [11].

Cependant, si l'on guérit aujourd'hui plus d'un cancer sur deux, c'est seulement grâce aux essais cliniques qui ont permis la mise à disposition de ces molécules. Néanmoins, ces derniers qui concernent les thérapies ciblées demeurent parfois compliqués à réaliser et les molécules parfois difficiles d'accès et ce pour d'innombrables raisons, notamment la réglementation qui régit les essais cliniques qui initient ces thérapies, les délais réglementaires, mais aussi toutes les difficultés et challenges auxquels les professionnels de la santé ainsi que les patients peuvent faire face que ça soit à l'initiation de l'étude ou lors de la conduite et du suivi.

PROBLEMATIQUE

Selon un sondage réalisé par la Fondation ARC [12], c'est la crainte d'avoir un cancer et plus précisément de ne pas guérir de celui-ci qui arrive en tête de liste avec un score de 57 % devant la maladie d'Alzheimer (19 %), le sida (8 %) et les maladies cardiovasculaires (8 %). Les sondés estiment à 72% avoir une probabilité "importante" d'en souffrir un jour dans leur vie dont 59% avec une probabilité plutôt importante [12].

Cette pathologie reste la cause n°1 des décès en France comme mentionné précédemment et les Français demeurent fatalistes quant à la progression de la science. Ils se montrent partagés sur la rapidité des progrès dans la recherche contre cette maladie. Pourtant, la recherche avance, en particulier dans le domaine de l'oncologie et de la médecine innovante.

Aujourd'hui, un grand espoir se repose sur les thérapies ciblées afin qu'elles deviennent des traitements standard accessibles à tous et rapidement. Néanmoins ce défi reste difficile à atteindre en raison des différents challenges auxquels sont confrontés les essais cliniques permettant la mise à disposition de ces molécules.

Ce mémoire est axé autour des thérapies ciblées en France dans le monde de la recherche clinique. Les points abordés permettent de répondre à la question **“Quels sont les challenges de la mise en place des essais de thérapies ciblées en France, et quelles solutions peuvent être apportées ?”** et ce, dans le but de faciliter et d'accélérer la mise en place des essais cliniques portés sur les thérapies ciblées tant sur le plan administratif qu'organisationnel, afin que toutes les parties prenantes puissent travailler sereinement et les patients bénéficier d'un suivi et d'une prise en charge optimale lors d'un essai clinique de thérapie ciblée.

En amont de sa réalisation, afin d'avoir le maximum de réponses aux questions posées, deux questionnaires ont été créés et diffusés (annexe 1 et 2) dans plusieurs structures de santé principalement au Centre Oscar Lambret, incluant différents personnels de plusieurs secteurs: investigateurs responsables des études cliniques, attachés de recherche clinique, chefs de projet etc. Ce questionnaire a pour but d'avoir la vision et les opinions du personnel directement impliqué dans ces essais sur le volet administratif ainsi que médical. Les

questionnaires comprennent une dizaine de questions, certaines ouvertes et d'autres à choix multiples.

Les réponses obtenues et les échanges directs, couplées à la revue de la littérature déjà existante des textes réglementaires et de loi française et européenne qui régissent les essais cliniques en oncologie, ont permis d'appuyer les propos développés dans ce mémoire et sa rédaction.

Dans ce document, une présentation de l'environnement dans lequel les thérapies ciblées ont vu le jour et dans lequel elles continuent d'évoluer en posant le cadre conceptuel sera faite. Puis, une brève présentation de la recherche clinique, s'en suit une définition des thérapies ciblées, leurs spécificités et leurs mécanismes ainsi qu'un état des lieux en France.

Par la suite, ce travail s'intéresse aux challenges réglementaires et organisationnels rencontrés lors de l'initiation d'un essai clinique de ces thérapies. Cette étape sera illustrée par des exemples ainsi que les réponses des questionnaires.

Enfin une exposition des solutions et perspectives d'évolution dans le but d'accélérer et simplifier la mise en place de ces thérapies lors des essais cliniques sera faite pour conclure par la suite.

I- PREMIERE PARTIE : LA RECHERCHE CLINIQUE

Au fil de l'histoire et jusqu'au siècle dernier, les recherches ont parfois conduit à des expérimentations barbares, dénuées d'éthique. Un long chemin depuis a été parcouru grâce à une prise de conscience de l'opinion publique après plusieurs témoignages de détenus lors de la seconde guerre mondiale, pour arriver à la recherche clinique telle qu'on la connaît aujourd'hui, l'un des secteurs les plus réglementés en France.

Après le code de Nuremberg⁵ qu'est le point de départ de la prise de conscience des dangers et des progrès de la science [13] et qui représente le premier document à affirmer l'importance du consentement du patient se prêtant à une étude de recherche clinique et le bon déroulement de celle-ci, puis la déclaration d'HELSINKI⁶ en 1964 qui a introduit le comité d'éthique consultatif [14], ou encore la Loi Huriet-Sérusclat⁷ qui imposait des sanctions pénales en cas de non-respect ou encore l'élaboration de la réglementation communautaire en 2001 « directive essais cliniques » [15] mise en application en France en 2006 [16] afin d'harmoniser les pratiques entre États Membres. Aujourd'hui ce domaine est parmi les plus réglementés et plus stricts en matière de sécurité et est régi en France par plusieurs textes de loi à savoir le code de la santé publique et la loi JARDE (Figure 1) [17] qui est promulguée le 05/03/2012 et entrée en application le 18/11/2016 [18].

Cette loi est restée tout ce temps sans aucun texte réglementaire d'application. Mais le décès d'un patient volontaire à Rennes dans un essai clinique testant la molécule BIA 10-2474 développée par le laboratoire portugais « Bial » en janvier 2016 [19] a amené le législateur d'une part, à modifier cette loi par une ordonnance parue en juin 2016 [20] afin de renforcer la sécurité des personnes et d'autre part, à publier, en novembre 2016, un décret permettant la mise en application rapide de la loi Jardé ainsi modifiée [21].

Cette loi apporte plusieurs précisions sur les conditions de réalisation de la recherche clinique, les démarches réglementaires à suivre en fonction du type de recherche menée, ainsi qu'une nouvelle terminologie.

⁵ Code de Nuremberg (1947) est une liste de dix critères contenue dans le jugement du procès des médecins de Nuremberg. Ces critères indiquent les conditions que doivent satisfaire les expérimentations pratiquées sur l'être humain pour être considérées comme acceptables.

⁶ La Déclaration d'Helsinki (1964) établit les principes éthiques et les obligations auxquels sont astreints ceux qui promeuvent et ceux qui réalisent une recherche biomédicale.

⁷ Loi Huriet-Sérusclat (1988) relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, elle vise à réglementer certains aspects relatifs à la bioéthique

En effet, les recherches biomédicales sont désormais renommées Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH).

On distingue trois catégories de RIPH [22] :

- **Type 1** : Recherches interventionnelles impliquant des interventions non justifiées par la prise en charge médicale habituelle [22]. Cette catégorie comporte des interventions sur les personnes et n'est pas dénuée de risques. On compte notamment parmi ces recherches, celles portant sur des médicaments ou sur les autres produits de santé mentionnés à l'article L. 5311-1 (code de la santé publique) [22].

Les interventions de cette catégorie correspondent à ce qui était défini antérieurement comme « recherches biomédicales ». Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP) [22].

- **Type 2** : Cette catégorie comprend les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales [22]. La liste des interventions autorisées est fixée par l'arrêté ministériel du 2 décembre 2016 de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique [23].

Des produits de santé peuvent être utilisés, mais doivent s'inscrire dans les conditions d'utilisation habituelles. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive...).

Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise [22].

- **Type 3** : Recherches non interventionnelles. Cette catégorie concerne les actes pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans contraintes ni risques pour le patient [22]. Il s'agit principalement des études épidémiologiques ou de recueil de données. Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise [22].

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET



Figure 1: Loi JARDE : catégories de RIPH et démarches réglementaires [17].

A- Définition de la recherche clinique

D'après L'Inserm, « la recherche clinique comprend l'ensemble des études scientifiques qui sont réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Ces recherches sont indispensables pour mieux comprendre et mieux traiter les maladies, ainsi que pour identifier les facteurs de risque potentiels, À terme, elle permet de mettre à disposition des patients de nouveaux traitements plus innovants et plus efficaces » [24].

Le but principal est de faire avancer la recherche contre le cancer ; la médecine mais aussi enrichir constamment l'arsenal thérapeutique et le panel des soins.

B- Les différents acteurs de la recherche clinique :

Le promoteur : c'est toute personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu » (art. L.1121-1 du Code de la Santé Publique) [25].

Il peut être un laboratoire, un prestataire de service, un établissement de soins etc. Il est le garant réglementaire de l'essai, il assure la mise en place, la bonne conduite et l'organisation de ce dernier selon les bonnes pratiques cliniques et la réglementation en vigueur [26].

Avant de réaliser une RIPH, le promoteur soumet le projet à une autorité compétente ainsi que l'avis d'un comité de protection des personnes (CPP) désigné de manière aléatoire parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet, dans des conditions prévues à l'article L. 1123-14 [27].

Le CPP : comité de protection des personnes. Il est défini comme un « organe indépendant, pluridisciplinaire et pluraliste, chargé de préserver les droits, la sécurité, et le bien-être des participants à un essai » [28].

En France, les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical. Depuis la circulaire du 14 juin 2006 relative à la mise en place des CPP, ils comprennent 14 membres titulaires et autant de suppléants répartis en deux collèges [29].

Le rôle du CPP est particulièrement important en ce qui concerne l'information et le consentement des personnes sollicitées pour participer: information préalable, mais également information à l'issue de l'essai [30]. La loi prévoit que la personne « a le droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé », détenues par l'investigateur, et celui d'être informée des résultats globaux de cette recherche [30].

ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Elle s'assure de la qualité et de la sécurité des produits utilisés ainsi que de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche [31].

L'investigateur : C'est une personne physique, obligatoirement un médecin pour les essais de médicament, qui les dirigent et les surveillent. Il doit justifier d'une bonne expérience [32] avec généralement des travaux de recherche.

Attachés de recherche clinique : L'ARC a pour mission de mettre en place et suivre les études cliniques promu par le promoteur, tout en garantissant la qualité des données recueillies et le respect de la réglementation auprès des investigateurs [33]. Il fait le lien entre le promoteur et le médecin investigateur et il doit conduire l'étude dans le respect des normes définies selon le protocole et les bonnes pratiques cliniques [33]. Il peut également être un ARC moniteur, dans ce cas, il appartient au côté promotionnel et sa mission principale est de monitorer et de vérifier la qualité des données recueillis et saisie dans le CRF.

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté. C'est un organisme statuant sur le traitement de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (loi juillet 1994) [34].

Tous ces organismes et personnes énoncés, en étroite collaboration (Figure 2), autorisent, assurent et garantissent la qualité de l'essai.

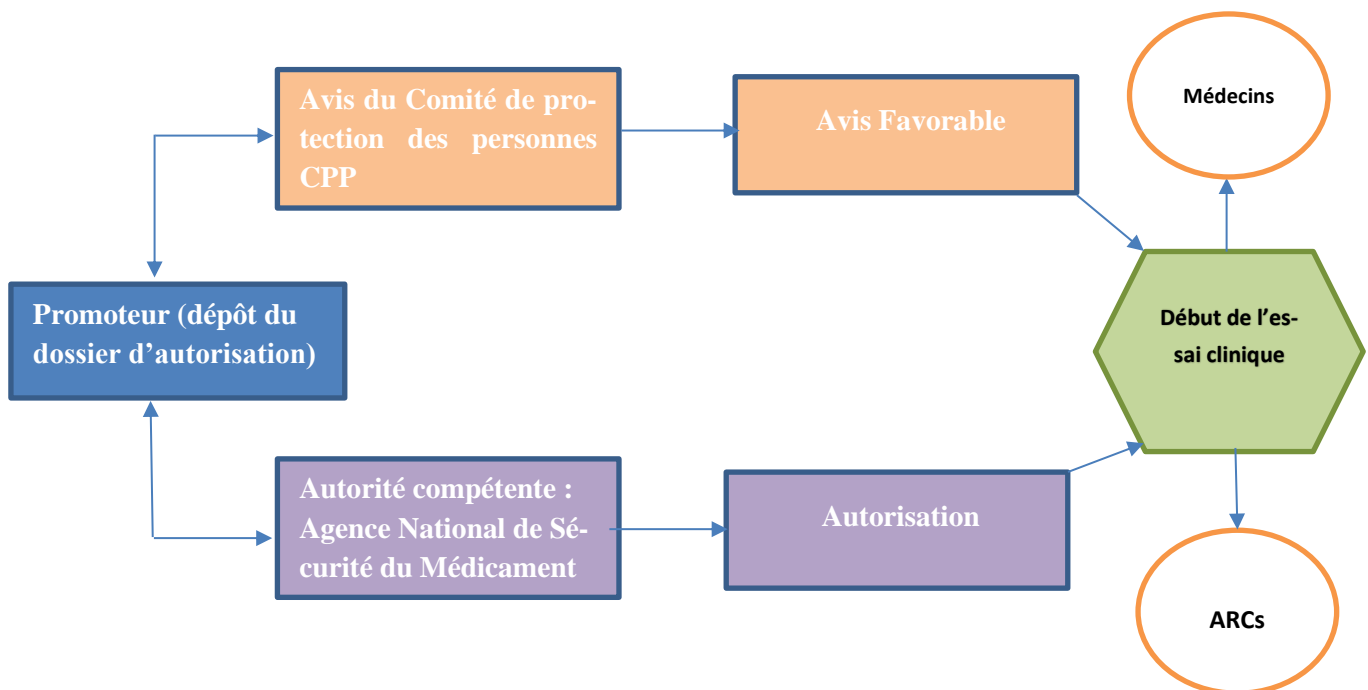


Figure 2 : Différents acteurs de la recherche clinique

C- Les différentes phases d'un essai clinique

Les essais cliniques représentent une étape obligatoire avant que tout médicament ne soit autorisé à être mis sur le marché, ces derniers passent par plusieurs phases [35] (Figure 3).

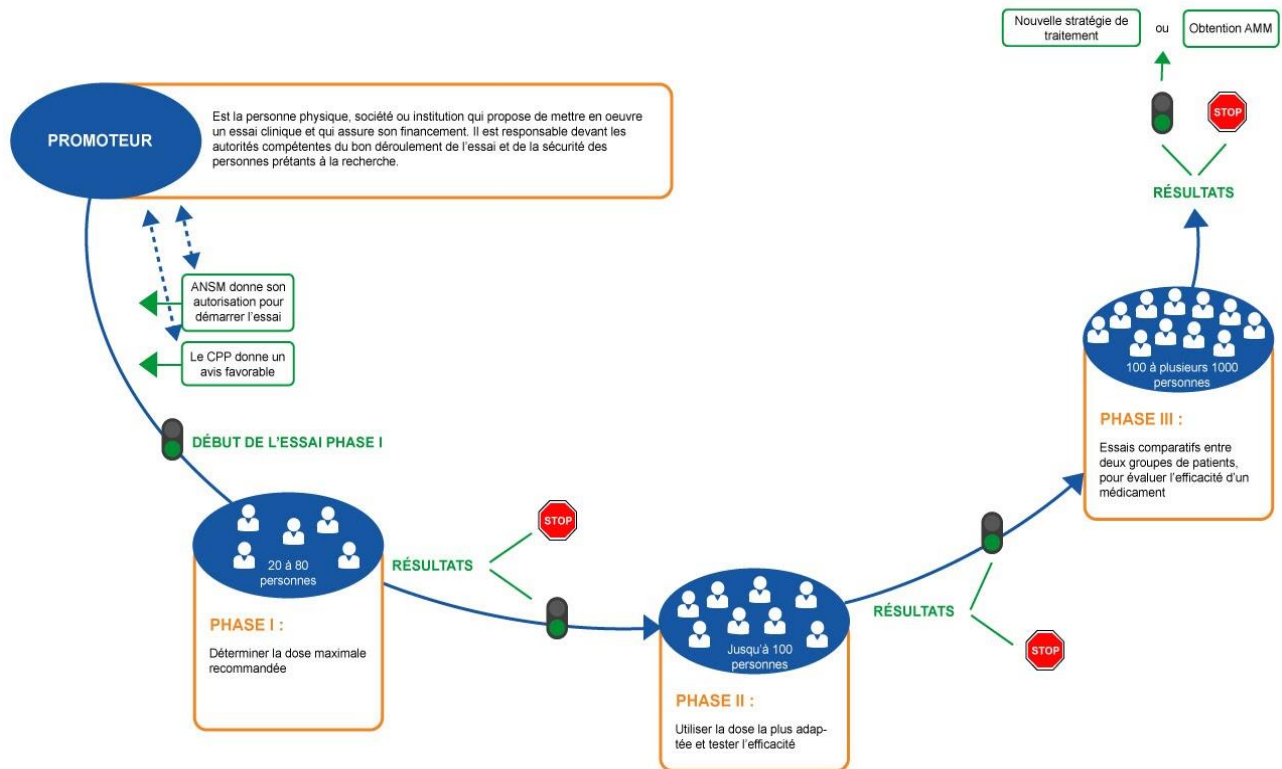


Figure 3 : les différentes phases d'un essai clinique [35].

- **La phase I :**

On peut diviser cette phase en deux catégories:

- ⇒ Soit des essais précoces dits : « First In Man » : dans ce cas ces essais correspondent à la toute première administration chez l'homme d'un nouveau médicament expérimental [35] ou ;
- ⇒ Le médicament est déjà existant, mais est administré dans le but d'identifier une nouvelle indication thérapeutique ou testé sur une nouvelle population autre que celle déjà désignée.

Par exemple, le crizotinib est une molécule utilisée initialement dans la prise en charge des cancers du poumon, aujourd'hui cette molécule a montré des bénéfices dans les

lymphomes anaplasiques, dans les sarcomes inflammatoires, ainsi que dans certains cancers gastriques chez l'enfant dans le cadre de l'essai AcSé crizotinib [36].

Ces essais sont menés dans des centres habilités et certifiés « CLIP⁸ », et sur un nombre restreint de sujets (10 à 40) généralement sains [35], sauf en oncologie où ils sont toujours réalisés chez des patients, le plus souvent en échec thérapeutique. Ils visent à cerner la toxicité du traitement afin d'obtenir des données sur la tolérance du médicament. En effet, c'est au cours de cette phase I que sera déterminée la dose maximale tolérée (Dose-limiting toxicity, DLT) sans que le patient soit assujéti des effets indésirables [35].

Ainsi, on évalue la sécurité du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance, les effets indésirables, ainsi que la dose et la fréquence d'administration; c'est ce qu'on qualifierait sous le nom de l'ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, et Élimination (Efsa)⁹ [37].

- **La phase II :**

Cette phase dure environ 2 à 3 ans et a pour objectif de déterminer la posologie idéale du traitement ou plutôt de la confirmer par rapport à la dose recommandée à l'issue de la phase I [35], le mode d'administration le plus favorable ainsi que d'étudier certains aspects de la pharmacocinétique afin de comprendre le fonctionnement du médicament dans l'organisme selon les doses administrées.

- **La phase III :**

Les essais de cette phase sont généralement menés sur un grand nombre de patients et par conséquent sont multicentriques [38]. Outre l'efficacité déjà démontrée en phase précédente, on évalue également les données de sécurité et le ratio bénéfice-risque du médicament [38].

Ces études sont souvent randomisées selon 2 groupes de traitement [39]: le premier groupe reçoit le traitement expérimental, tandis que le second reçoit soit un placebo¹⁰, soit un traitement de référence si existant.

⁸ CLIP² : centre labellisé INCa pour les phases précoces de recherche clinique

⁹ Efsa : European food safety authority

¹⁰ Placebo : Substance sans principe actif mais dont la prise peut avoir un effet psychologique bénéfique sur le patient

Ce design comparatif se repose sur l'attribution aléatoire des traitements en double ou simple aveugle [38], cela signifie que ni le patient, ni le personnel médical (dans le cas du double aveugle) ou seulement l'un des deux (dans le cas du simple aveugle) ne savent quel traitement est reçu ou administré pour le patient et ce dans le but d'éviter certains biais notamment un jugement faussé sur l'effet du produit appliqué ou administré.

⇒ **Dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM):**

A l'issue de ces différentes étapes, le laboratoire pharmaceutique titulaire de la molécule peut déposer un dossier auprès des autorités compétentes qui vont délivrer (ou non) après une instruction, une AMM au médicament testé [39].

• **Phase IV (post AMM):**

Les essais ne s'achèvent pas entièrement avec l'autorisation de mise sur le marché. Les médicaments, après leur commercialisation, continuent à faire l'objet d'un suivi strict à long terme dit post-AMM [39].

Il s'agit de la pharmacovigilance. C'est une surveillance menée à long terme sur un grand nombre de patients dans la vie « réelle ». Son but est d'identifier tout effet secondaire grave ou inattendu dû à l'administration du traitement. Elle peut également reporter des bénéfices supplémentaires qui n'avaient pas été observés et démontrés au cours des phases précédentes.

Le médicament peut également faire l'objet d'un retrait du marché (article L.5121-9 et article R. 5121-47 du CSP) [40] pour des raisons que l'ANSM juge favorable.

II – DEUXIEME PARTIE : LES THERAPIES CIBLEES

Avant de définir les thérapies ciblées qui sont des molécules censées guérir les cancers, il est indispensable de définir d'abord un cancer, comment celui-ci surgit et comment il s'étend et s'aggrave au fil du temps.

A - Qu'est-ce qu'un cancer ?

Le Cancer est un terme regroupant plusieurs maladies différentes qui peuvent atteindre toutes les parties de l'organisme de l'être humain. Globalement, ce sont des pathologies métaboliques, provoquées par un dysfonctionnement des cellules.

Selon l'INCa le cancer est une « maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégulées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne » [41]. Autrement dit, une lésion se produit dans l'ADN d'une cellule dans le corps humain, formant une cellule modifiée à partir de multiples mutations ou instabilité génétique, qui a son tour, se développe et prolifère de manière anarchique et plus au moins rapide en formant un amas cellulaire ressemblant aux cellules pathologiques [42] (Figure 4).

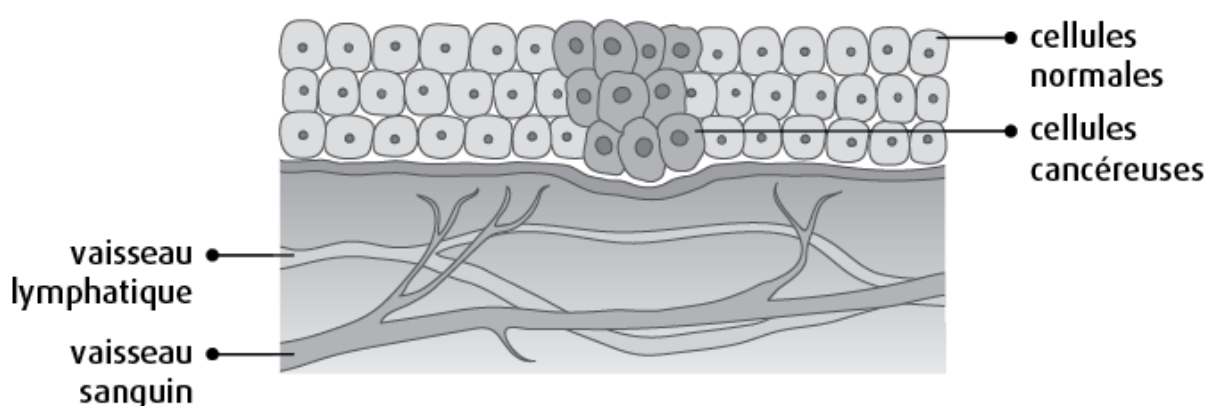


Figure 4: Schéma du développement d'un cancer [43].

A cause de cette prolifération rapide et successive, l'envahissement et la progression se fait d'abord localement, puis peut s'étendre vers un envahissement plus global [42]. Certaines

cellules cancéreuses peuvent, par échappement de leur tissu d'origine, traverser les membranes basales à travers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques ; elles vont pouvoir aller se déposer à distance dans différents autres organes pour former des colonies secondaires appelées métastases qui reproduiront le même schéma [44] (Figure 5).

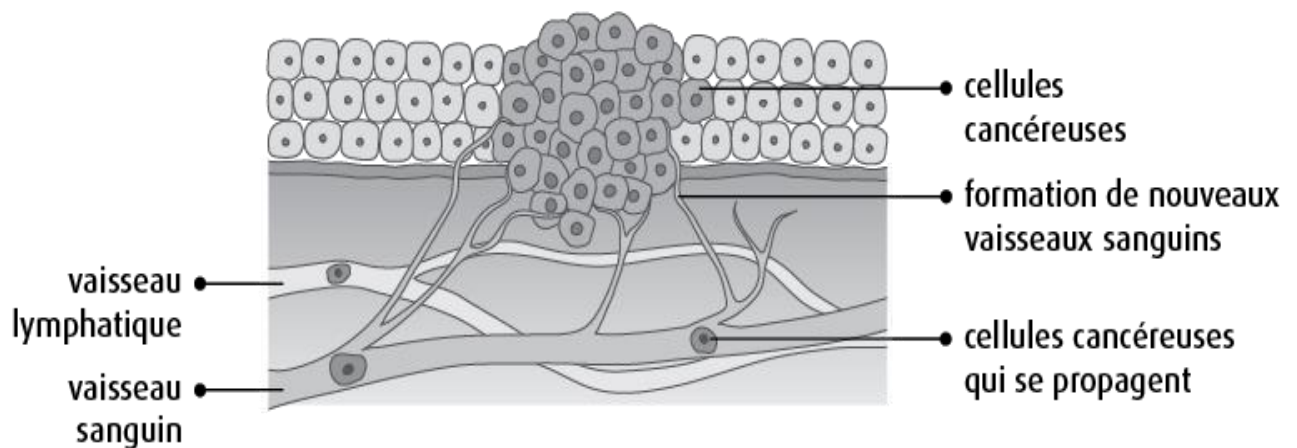


Figure 5:Schéma de la formation d'un cancer secondaire (métastases) [43].

Au fil du temps, la cancérologie a opéré un virage majeur et a connu une évolution considérable; dans le passé, on traitait des patients atteints d'un cancer du sein ou du poumon, puis on est passé à un adénocarcinome ou un carcinome épidermoïde exprimant des marqueurs bien spécifiques identifiable par immunohistochimie et aujourd'hui on traite des profils moléculaires bien spécifiques.

Dans cette quête constante d'amélioration et de perfectionnement, grâce aux avancées de la biologie moléculaire qui a grandement contribué à une meilleure compréhension des mécanismes tumoraux; les chercheurs, ont pu élargir l'arsenal thérapeutique de l'oncologie qui était alors limité aux chimiothérapies conventionnelles cytotoxiques, en mettant à disposition de nouvelles molécules qui permettent de cibler les cellules cancéreuses plus spécifiquement que ne le font les chimiothérapies conventionnelles : les thérapies ciblées.

B - Définition des thérapies ciblées

Selon l'INCa, les thérapies ciblées sont définies étant des « Traitements à l'aide de médicaments qui, selon leur cible, visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa destruction, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale » [45].

Elles représentent donc une nouvelle classe de médicaments innovants contre le cancer, dont le mécanisme d'action est différent de celui des chimiothérapies conventionnelles cytotoxiques. Car à l'inverse de ces dernières qui agissent sur tout l'organisme en bloquant la division cellulaire de toutes les cellules, les thérapies ciblées vont viser certaines cibles bien choisies selon différents mécanismes tout en épargnant le restant des cellules saines.

Être précis, efficace et spécifique, détruire la cible sans dommages collatéraux, telles pourraient être les promesses de la thérapie ciblée.

Le corps humain est un assemblage de plusieurs cellules caractéristiques avec des particularités bien définies (antigènes, récepteurs, etc.). Les cellules cancéreuses ne diffèrent pas, elles ont leurs propres caractéristiques qui les définissent et qui les rendent reconnaissables et différenciables des cellules saines. C'est sur ces spécificités que se reposent les thérapies ciblées introduites dans l'organisme pour reconnaître ces antigènes ou récepteurs et s'y fixer spécifiquement.

Ces dernières se réfèrent donc au profil moléculaire du cancer et non son type histologique ou sa localisation [46], ainsi une molécule peut agir sur une tumeur avec différentes localisations. Elles peuvent alors freiner la croissance et la diffusion de la tumeur en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses [46] grâce à différents mécanismes.

Aujourd'hui, un médicament anticancéreux avec AMM sur quatre appartient à la classe des thérapies ciblées [8] (figure 6).

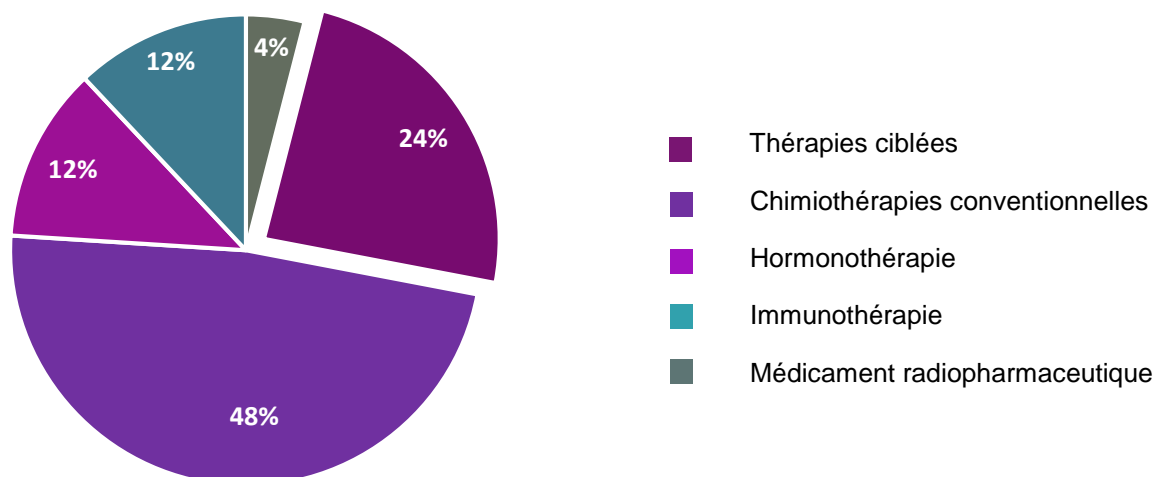


Figure 6: Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique de l'oncologie en 2015 [8].

C – Types et mécanismes des thérapies ciblées

Il existe deux sous-classes pharmacologiques majoritaires, les inhibiteurs extracellulaires (anticorps monoclonaux) et les inhibiteurs intracellulaires (inhibiteurs de protéines kinases) [47]. Les thérapies ciblées sont donc classées en deux catégories:

1- **les anticorps monoclonaux dits « -mab : monoclonal anti-body »**: ce sont de gros anticorps spécifiques synthétisés au laboratoire. Ils sont volumineux et pèsent lourd (environ 150 kDa) [48] et qui de par leur volume, seront trop gros pour traverser la bicouche phospholipidique de la membrane cytoplasmique.

Les AcM sont des immuno globulines¹¹ –immunoglobulines G1 pour la plupart– qui possèdent une structure et des fonctions similaires (mécanismes d'action, propriétés pharmacologiques) à celles des immunoglobulines endogènes [49].


Ils sont spécifiques de leur cible extracellulaire, soit un récepteur transmembranaire, soit une molécule du milieu extracellulaire (bévacicumab, Ac anti-VEGF ou aflibercept [protéine de fusion de type "VEGF trap] [51].

¹¹ Les immunoglobulines de type G constituent une classe de molécules anticorps. C'est les protéines les plus représentées dans le sérum humain, représentant environ 75% à 85% des protéines plasmatiques

Ils sont dirigés contre cette « cible », généralement des protéines qu'on appelle biomarqueurs [49]. L'anticorps va se fixer sur ce récepteur, le neutraliser ainsi stopper la prolifération des cellules tumorales grâce à la perturbation de la transduction des signaux intracellulaires. Par exemple, la liaison du bévacizumab au VEGF¹² (vascular endothelial growth factor) libre, le VEGF-A, bloque sa liaison a ses récepteurs, empêchant ainsi la cascade de transduction intracellulaire qui en résulte [50].

Il existe différents types d'anticorps monoclonaux avec différents noms et structures chimiques (Figure 7). Et suivant ces différences, ils peuvent être de plusieurs types [52] :

- Murins (suffixe -omab) : ce sont des anticorps produits chez la souris.
- Les anticorps chimériques (suffixe -ximab) : ils sont humains à 60%.
- Les anticorps humanisés (suffixe -zumab) : sont humains à 90%.
- Les anticorps humains (suffixe -umab) : sont humains à 100%. Ils ont l'avantage de limiter l'immunogénicité et diminuent le risque de synthèse d'anticorps humains anti-souris. De ce fait, le mécanisme d'action sera différent selon la nature de chaque anticorps.



Ac (mab)	100 % murins	Chimériques (~30 % murin)	Humanisés (~10 % murin)	Intégralement humanisés
Suffixe	omab	ximab	zumab	(m)umab
Ex. d'Ac en oncologie digestive	-	Cétuximab	Trastuzumab Bévacizumab Pembrolizumab	Panitumumab Ramucirumab Nivolumab

Figure 7 : Représentation des différents anticorps monoclonaux (en rouge, la partie murine) [47].

La thérapie ciblée agit donc à différents niveaux [53] (Figure 8), soit l'anticorps vient directement former une liaison avec le ligand, empêchant celui-ci de se lier au récepteur, bloquant ainsi le transfert d'information à l'intérieur de la cellule ou, le cas contraire, se lier

¹² VEGF : facteur de croissance clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse

directement au récepteur membranaire, et dans ce cas, le site de liaison et de fixation du récepteur n'est plus accessible empêchant ainsi la liaison du ligand au récepteur [53]

Enfin, une troisième piste est possible, celle des inhibiteurs enzymatiques qui viennent bloquer la transduction du signal générée par la liaison du ligand sur le récepteur [53].

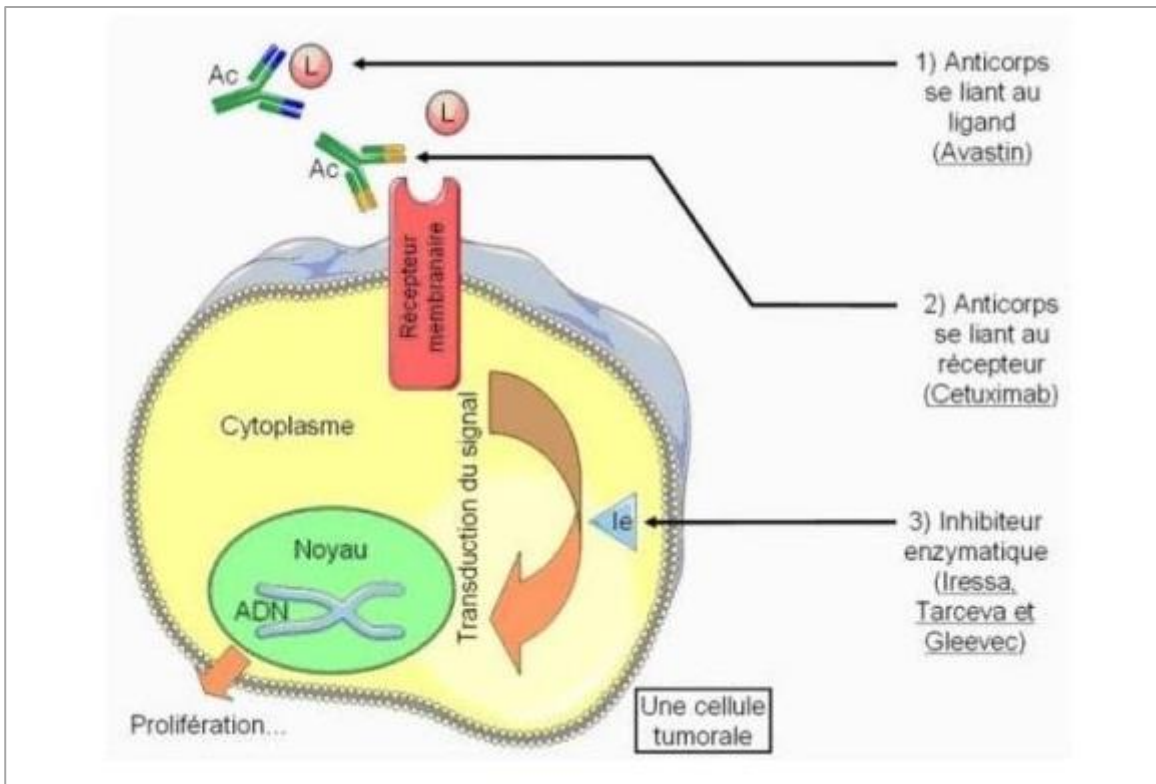


Figure 8: mécanisme simplifié des AcM et inhibiteurs enzymatiques [53].

En agissant avec les différentes manières citées ci-dessous en fonction des récepteurs spécifiques, ces médicaments peuvent :

- **Inhiber la croissance des cellules cancéreuses** : en inhibant certaines enzymes présentes dans le corps humain qui stimulent la prolifération tumorale [54]. On citera le trastuzumab appelé communément Herceptin® qui est un AcM spécialement conçu pour bloquer la protéine HER2 qui a la propriété de favoriser la croissance des cellules.

- **Traitements anti angiogénèse**: L'angiogénèse (Figure 9), correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au cours du développement et chez l'adulte [56]; les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce processus sont piratés au cours de l'angiogénèse tumorale, c'est-à-dire lors de la mise en place d'une vascularisation dédiée à l'irrigation du tissu cancéreux [56].

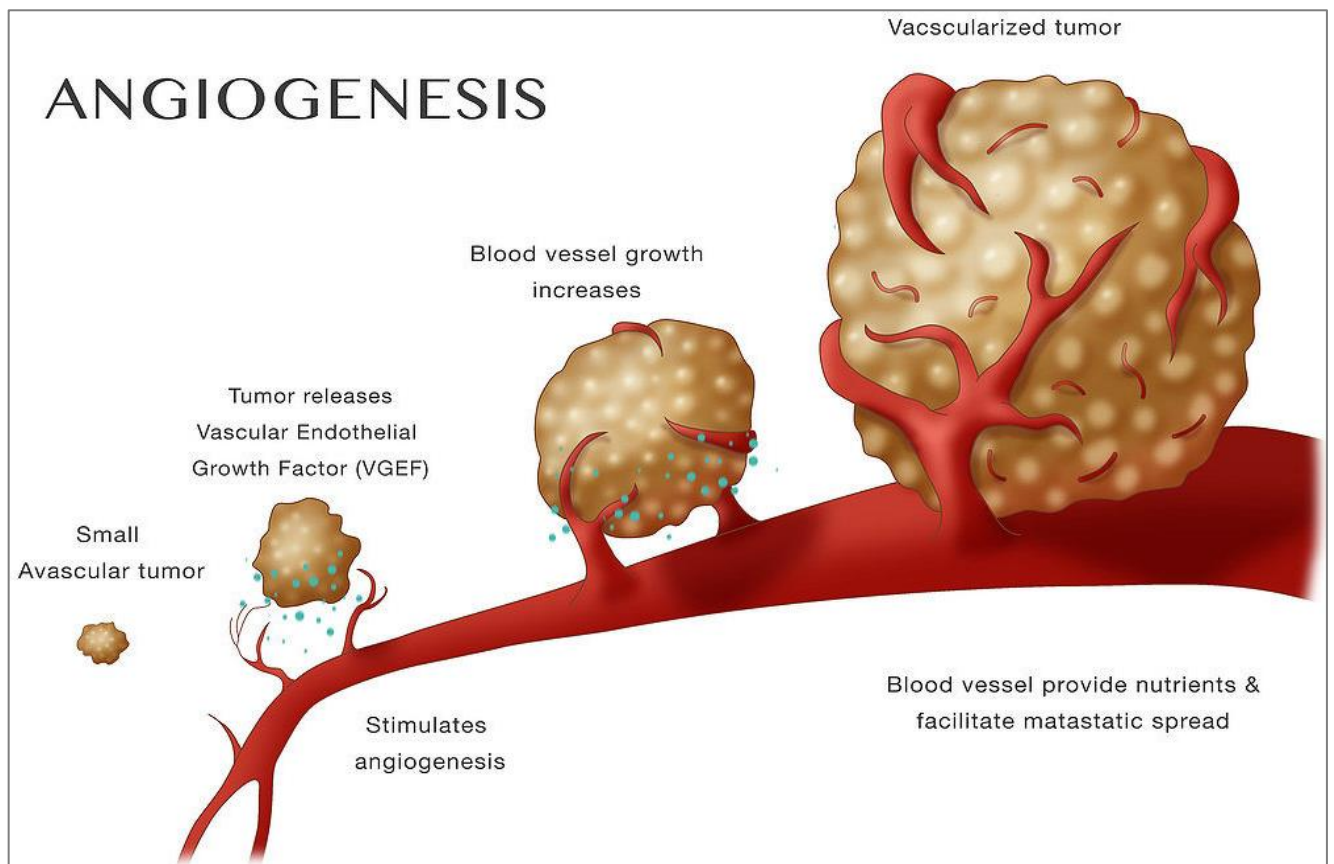


Figure 9 : Phénomène de l'angiogénèse [55].

Ces traitements anti-angiogéniques empêchent la tumeur de former son propre réseau sanguin à partir de celui déjà existant ; ce processus appelé angiogénèse est tout à fait naturel, mais la tumeur se l'approprie pour des raisons de croissance et d'évolution. Ces molécules bloquent donc l'angiogénèse tumorale en agissant sur le VEGF ou ses récepteurs (Figure 10), empêchant ainsi la formation d'un réseau sanguin et des embranchements en périphérie [57] qui contribuera à sa croissance en l'alimentant en oxygène et en sucre car les tumeurs ne peuvent pas se développer dans un milieu avec un apport énergétique faible.

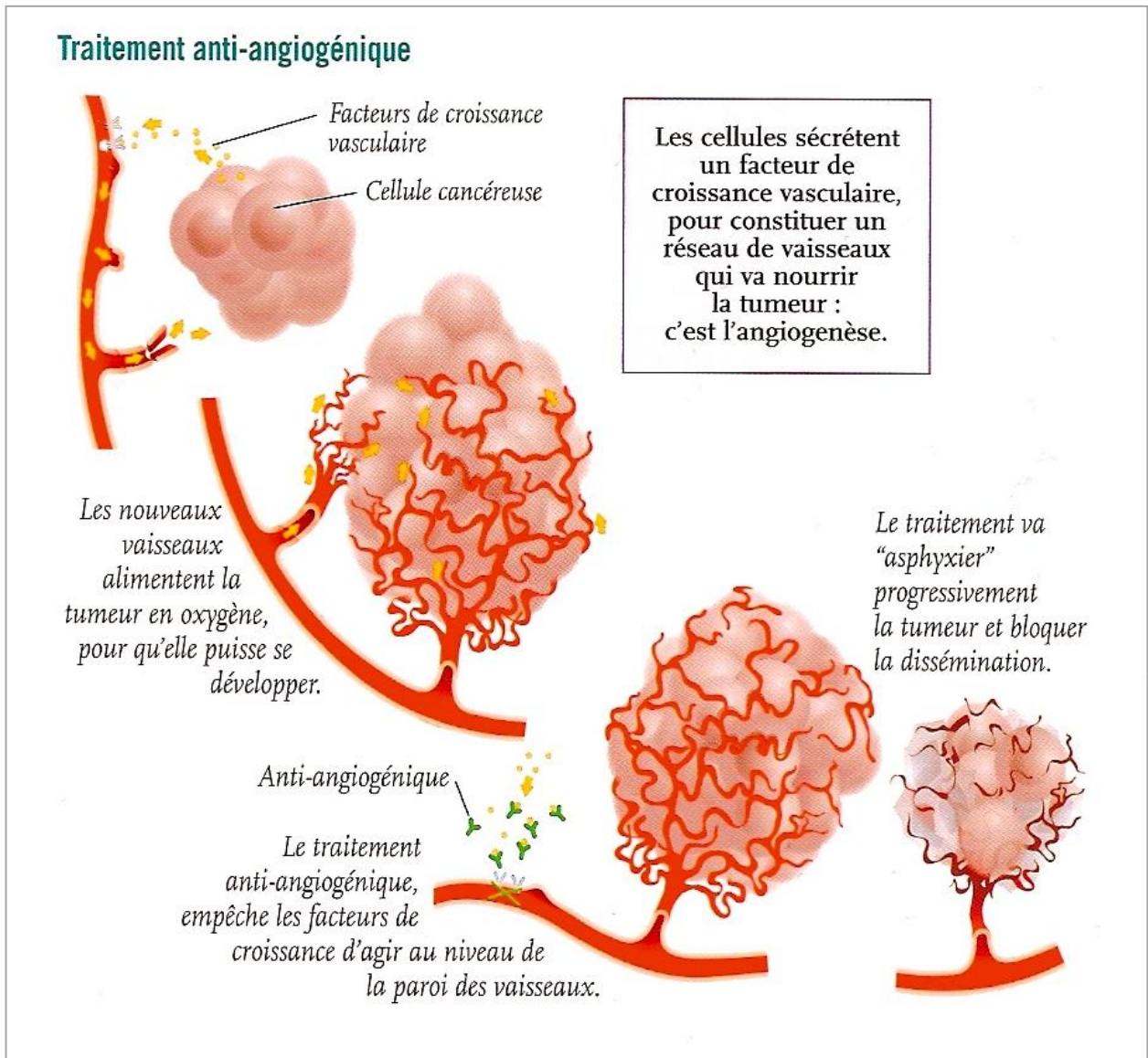


Figure 10 : Action des anti-angiogéniques [58.]

Exemple : Bevacizumab/Avastin® est un traitement antiangiogénique dont la cible est commune à différents cancers (colon, poumon, sein, ovaire) puisqu'il vise l'environnement tumoral [59].

- **Commander la mort de la cellule cancéreuse** : il s'agit de l'apoptose, l'autodestruction naturelle programmée génétiquement [60]. Ce phénomène se produit normalement au cours du développement et du vieillissement et en tant que mécanisme homéostatique pour maintenir les populations cellulaires dans les tissus mais également comme mécanisme de défense comme dans les réactions immunitaires ou lorsque les cellules sont endommagées par une maladie [60]. Ce processus garantit donc le remplacement naturel des cellules anormales (vieilles ou

pathologiques) par de nouvelles. Néanmoins, il arrive que certaines cellules cancéreuses transformées deviennent immortelles [60].

Certaines thérapies ont pour objectif de provoquer, aussi spécifiquement que possible la destruction de ces cellules et de les “forcer” à entrer en apoptose et ceci en générant de nouvelles stratégies en ciblant les inhibiteurs de la mort cellulaire comme B-cell leukemia/lymphoma-2 (Bcl-2)¹³ ou les protéines de la famille inhibitor of apoptosis protein (IAP)¹⁴ ou en activant la voie extrinsèque de l’apoptose via les récepteurs de la cytokine tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)¹⁵ [61].

2 - la seconde catégorie sont les inhibiteurs de tyrosine kinase les « -nib » : ce sont de petites molécules inhibitrices d’une classe d’enzymes qu’on appelle « tyrosines kinases (TK) ». Elles pèsent beaucoup moins lourd que les AC [48] et par conséquent sont capables de traverser la bicouche phospholipidique pour rejoindre le cytoplasme de la cellule tumorale et leur spécificité est moins étroite que les mabs.

Pour comprendre le fonctionnement de ces molécules, il faut d’abord s’intéresser à ce qu’est une kinase.

Définition des tyrosine kinases (TK) :

Les TK sont des enzymes qui jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance [62]. Elles assurent le transfert d’un groupement phosphate de l’adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire [62].

Dans le processus de l’oncogénèse, les TK activées font en sorte de bloquer l’apoptose et en même temps, activer et accélérer de manière exponentielle la prolifération des cellules tumorales. D’où l’intérêt de développer des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) pour bloquer l’activité de ces TK.

¹³ Bcl-2 : est une protéine de 239 acides aminés dont le gène est situé sur le chromosome 18 humain, elle est capable d’inhiber l’apoptose

¹⁴ IAP protéines inhibitrices de l’apoptose : sont une famille de protéines fonctionnellement et structurellement apparentées qui servent d’inhibiteurs endogènes de l’apoptose.

¹⁵ TRAIL est le nom d’une cytokine de 32 509 daltons connue pour être capable d’induire l’apoptose. Son gène est situé sur le chromosome 3 humain en position 3q26

En pratique, les ITK pénétrant à l'intérieur de la cellule cancéreuse, se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP (figure 11) et bloquent de façon spécifique l'activité tyrosine kinase d'un récepteur ou d'une protéine cytoplasmique indispensable à la transduction du signal de prolifération [63]. En conséquent, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle, la prolifération cellulaire ne peut alors plus se faire et la régulation du processus tumoral se met en place.

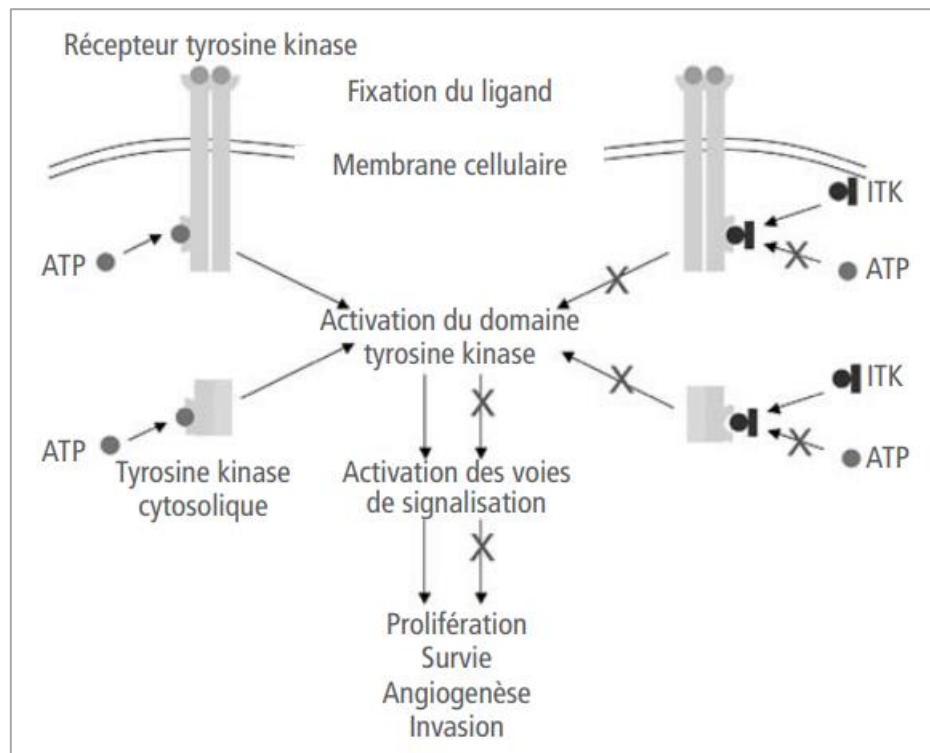


Figure 11 : Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase [62].

D – Etat des lieux de la thérapie ciblée en France :

Ces 20 dernières années et depuis la première thérapie ciblée autorisée en 2000, le secteur de la recherche en oncologie et spécialement en thérapies innovante comme les thérapies ciblées a connu d'importantes améliorations permettant à la France de renforcer ses programmes déjà mis en place et par la même occasion, d'élaborer des nouveaux.

L'INCa, dans sa démarche continue d'innovation, d'encouragement et de financement de la recherche a mis en place avec ses différents partenaires, plusieurs programmes dans le but d'élargir l'accès aux soins et de donner aux patients un accès à ces thérapeutiques dans le cadre sécurisé des essais cliniques.

La première étape étant une labellisation des centres cliniques de phase précoce (CLIP). Cette action est initiée et menée depuis 2009. Depuis, 3 générations ont vu le jour. Ainsi, 16 centres sont certifiés CLIP en 2019 (Figure 12) dont 7 avec une double labélisation grâce à leur activité pédiatrique [64].

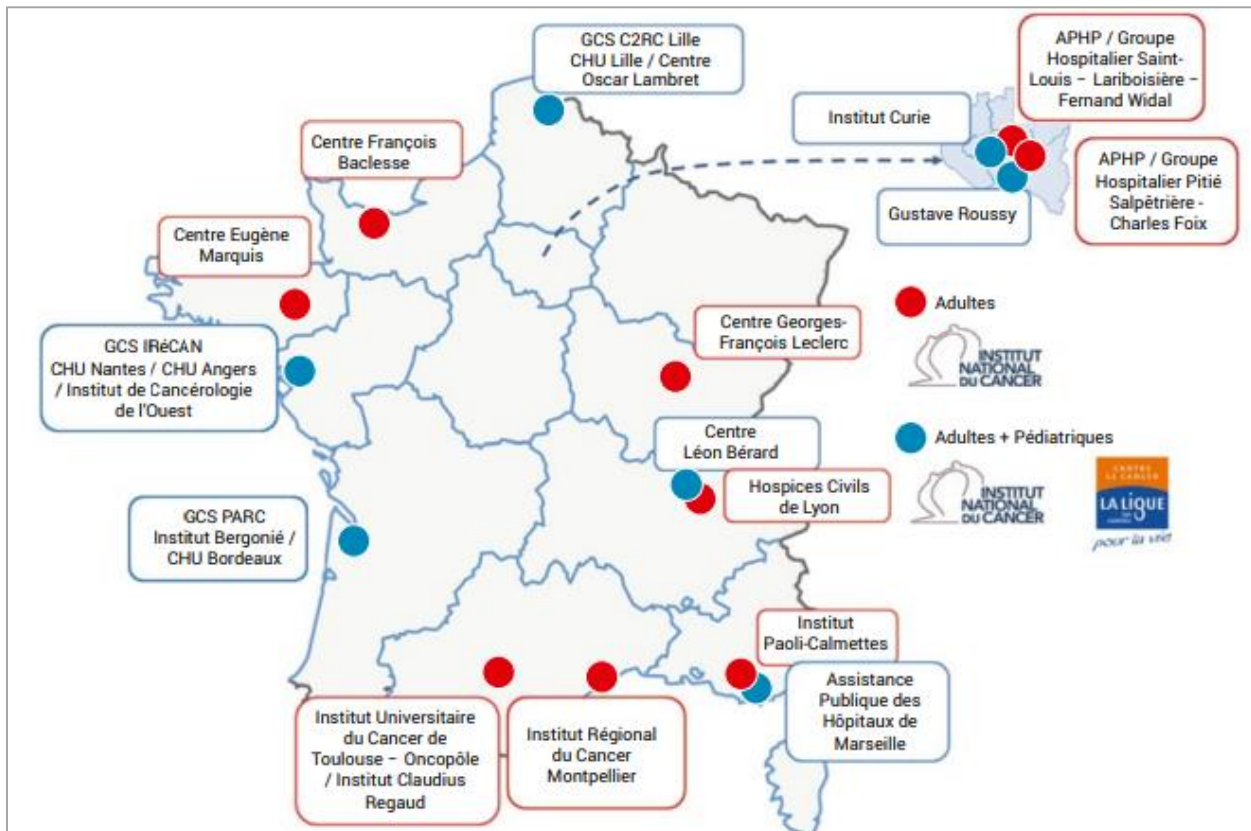


Figure 12 : Distribution géographique des CLIPS² (3eme labellisation 2019-2024) [64].

Les principaux objectifs de cette labellisation peuvent se traduire par deux points essentiels:

- L'amélioration de la qualité et de la quantité des essais cliniques de thérapies innovantes en France, notamment les thérapies ciblées,
- La valorisation de la recherche clinique académique en s'intéressant aux cibles non couvertes par les laboratoires pharmaceutiques privés afin de garantir l'équité pour tous les patients.

Ensuite, le centre a procédé à une mise à jour de ce qu'on appelle : "le Programme libre de biologie et sciences du cancer (PLBIO) [64]. Ce programme est un appel à projets libres que l'INCa a mis en place depuis 2005 et est ouvert à l'ensemble des domaines de la recherche en biologie mais également toute discipline participant à la lutte contre le cancer. Ce programme a largement contribué dans la découverte des cibles moléculaires.

En effet, l'INCa finance les projets qu'elle juge prometteurs et innovants, afin d'approfondir les connaissances sur les processus tumoraux ainsi, développer de nouveaux outils et ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques notamment les recherches sur les biomarqueurs et les mutations qui constituent le terrain d'initiation des thérapies ciblées. En 2019, 34 des 294 projets soumis ont été sélectionnés pour un financement global de 17,74 M€ [64].

La (figure 13) présente une analyse détaillée des projets retenus. On constate que plus de la moitié (66 %) des projets ont pour objectif l'amélioration de la connaissance des mécanismes biologiques et de progression tumorale. Contre 33,8 % des projets qui concernent les traitements eux même, soit en étudiant les réponses ou la résistance de ces derniers, soit en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques notamment pour élargir le panel de thérapies ciblées [64].

Il est à noter que le pourcentage de projets appartenant à cette dernière catégorie a augmenté par rapport à 2018 (10,9 % en 2018 contre 33,8 % en 2019) [64].

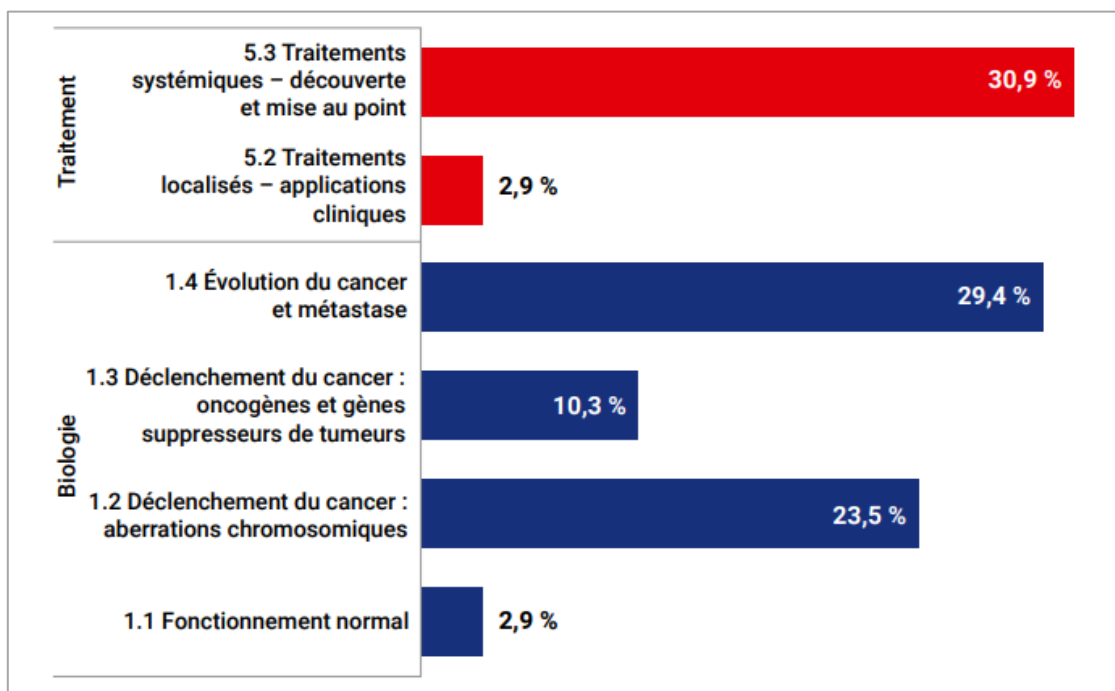


Figure 13 : Répartition des projets sélectionnés en 2019 selon la classification CSO [64].

Parmi les autres programmes de financement, on cite le Programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (PHRC-K) [64], toujours dans cette optique d'appel à projets, cette fois ci financé par le Ministère de la Santé et en accord avec le précédent plan cancer 2014-2019, les orientations du programme PHRC-K s'articulent plus précisément autour des associations médicamenteuses entre plusieurs molécules ciblées ou entre

molécules ciblées et chimiothérapie/ou radiothérapie afin de définir les meilleures associations pour le patient ainsi, optimiser la réponse thérapeutique et éviter toute perte de temps ou administration sans bénéfice thérapeutique lors d'un essai clinique.

En 2019, 174 lettres d'intention ont été soumises au programme PHRC-K et 36 projets ont été sélectionnés pour un financement global de 21,4 M€ [64].

Et enfin on a les programmes AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) [65]. Ce programme novateur est actuellement porté par l'INCa en accord avec l'ANSM depuis 2013 [65] ; c'est un programme novateur pour un accès sécurisé à des thérapies ciblées et répond à l'action 5.6 du Plan cancer dont l'objectif est « d'adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées) » [66].

L'idée est d'accélérer l'accès aux thérapies ciblées étant donné que ces molécules sont prescrites dans la plupart des cas à des patients à un stade très avancé et en échec thérapeutique pour qu'ils puissent bénéficier d'un accès rapide et sécurisé à une thérapie ciblant une anomalie moléculaire spécifique de leur tumeur et ceci en dehors des indications pour lesquelles ces thérapies ont déjà reçu des AMM. Cette approche est rendue possible grâce aux 28 plateformes génétiques moléculaires réparties en France (annexe 3) qui permettent d'assurer un diagnostic moléculaire chez les patients atteints de cancer [65].

En effet, l'inclusion d'un patient dans un essai clinique type AcSé se fait seulement après l'identification d'une altération moléculaire ciblée par le médicament sur lequel porte l'essai. Cette altération est détectée dans le cadre d'un diagnostic moléculaire et ce dernier est réalisé par l'une de ces 28 plateformes. Celles-ci centralisent les prélèvements de l'ensemble des patients français, qu'ils soient traités dans le privé ou le public [65].

5 essais sont conçus dans ce projet depuis 2013 à ce jour [64] :

- **AcSé-Crizotinib** : lancé en 2013 et fermé depuis février 2018 [64], c'est le premier essai de ce programme à démontrer l'effet du crizotinib chez les patients adultes atteints de cancer du poumon et présentant une translocation ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), dans d'autres types de cancers [64]. Depuis, 246 patients qui étaient porteurs

d'altérations moléculaires ciblées par le médicament sont traités dans plus de 20 types de cancers différents [64].

- **AcSé-Vemurafenib** : lancé en 2014 et fermé depuis avril 2019 [64]. Cet essai évalue l'efficacité du vemurafenib, indiqué dans le traitement des mélanomes chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600. Au total il y'a eu 216 patients traité dans plus de 10 types de cancers différents [64].
- **AcSé-eSMART** (European Proof-of-concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed of Refractory Tumors in children) : lancé en juillet 2016, c'est le premier et seul essai clinique dédié en sa totalité à l'oncologie pédiatrique [65]. Dans cet essai plusieurs molécules sont testés simultanément chez des enfants qui sont porteurs de cancers réfractaires ou en rechute et ceci en fonction du type moléculaire de la tumeur. Ce protocole a permis de traiter 132 enfants au sein de 10 bras d'étude et dans 30 histologies différentes [65]. Cet essai est toujours en cours, une discussion concernant l'extension est toujours d'actualité, l'objectif étant l'ouverture de centres supplémentaires pour avoir un total de 25 centres de phase 1 du réseau européen [64].
- **AcSé-Nivolumab et AcSé-Pembrolizumab** : ces deux essais ont été ouverts en 2017, leur objectif est d'évaluer deux agents anti-PD-1¹⁶ dans le traitement de certains cancers rares. Ainsi, les patients atteint d'une des pathologies concernées, peuvent être inclus et bénéficier du traitement [64].

Ils portent sur 13 cohortes de types de cancers rares et avaient comme objectif de départ l'inclusion de près de 550 patients en échec thérapeutique sur 3 ans. À ce jour, 245 et 280 patients ont été respectivement inclus dans ces deux essais [64].

Grace à tous ces financements et supports, le nombre d'AMM accordées pour les thérapies ciblées a largement augmenté sur ces dernières années (Figure 14).

Le graphique montre que deux thérapies ciblées ont été autorisées sur la période « 2000-2003 », 9 sur la période « 2004-2007 » et 4 sur la période « 2008-2011 », 26 thérapies ciblées ont obtenu une AMM sur la période « 2012-2015 » (60 % des AMM initiales

¹⁶ PD-1 : est une protéine de surface cellulaire encodée par le gène PDCD1 et exprimée notamment à la surface des lymphocytes T activés.

octroyées à des médicaments anticancéreux sur cette période l'ont été à des thérapies ciblées). Deux thérapies ciblées supplémentaires étaient par ailleurs disponibles en ATU de cohorte fin 2015 [8].

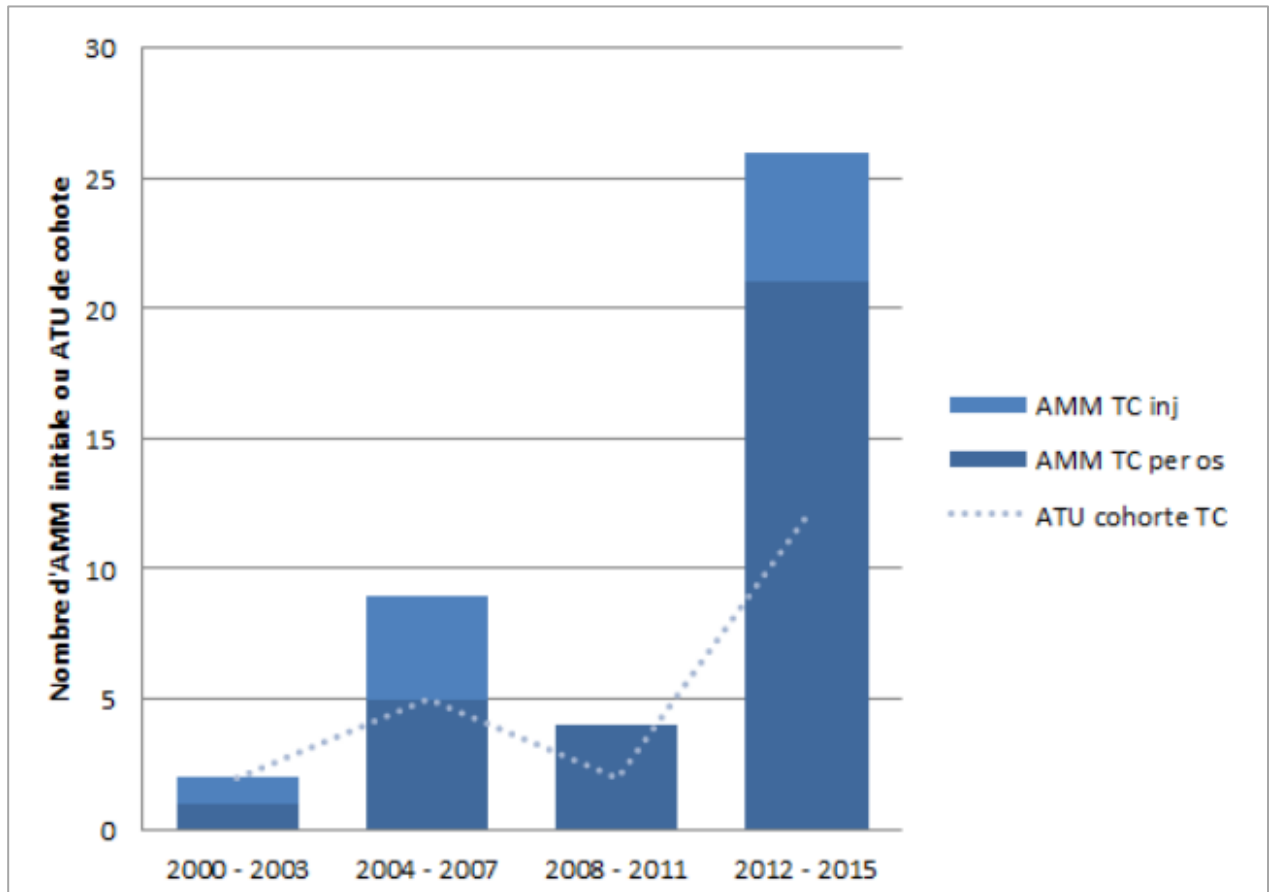


Figure 14 : Nombre d'AMM octroyés pour les TC sur la période 2000- 2015 [8].

Concernant les pathologies, les thérapies ciblées englobent un éventail de cancers avec 18 localisations tumorales différentes [8] (Figure 15) sachant que le cancer du poumon, du rein, les hémopathies malignes (néoplasies myéloïdes et lymphoïdes) et le cancer du sein sont

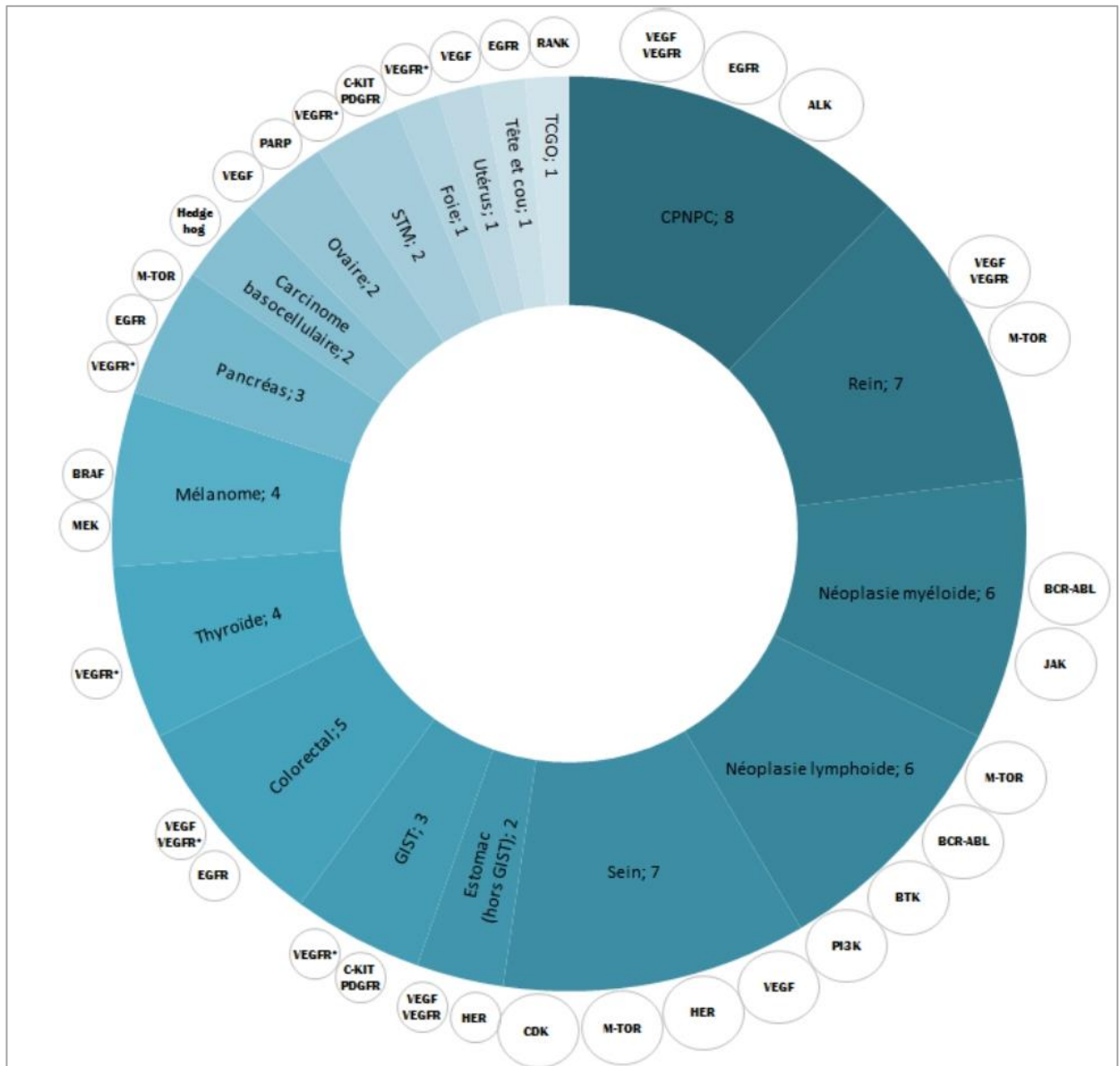


Figure 15: Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015) [8].

les pathologies de prédilection et qui disposent actuellement du plus grand nombre de thérapies ciblées autorisées pour leur traitement [8].

Le nombre d'indications enregistrées pour chaque thérapie ciblée est variable allant d'une seule indication à 9 indications (bévacicumab, imatinib, trastuzumab) [8]. Il faut noter que la majorité (22 thérapies ciblées sur 43) n'ont qu'une seule indication thérapeutique [8].

Au total, pratiquement une centaine d'indications thérapeutiques (Figure 16) et 43 médicaments de la classe (Figure 17) [8].

THÉRAPIES CIBLÉES	
INHIBITEURS INTRACELLULAIRES (PETITES MOLÉCULES)	INHIBITEURS EXTRACELLULAIRES (BIOMÉDICAMENTS)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE	AC DIRIGÉS SUR RTK MEMBRANAIRE
Afatinib ^{BM}	Cetuximab ^{BM}
Axitinib	Panitumumab ^{BM}
Osimertinib ^{BM} (ATU de cohorte)	Pertuzumab ^{BM}
Bosutinib ^{BM}	Ramucirumab
Cabozantinib	Trastuzumab ^{BM}
Ceritinib ^{BM}	Trastuzumab emtansine ^{BM}
Cobimetinib ^{BM}	
Crizotinib ^{BM}	AUTRES BIOMÉDICAMENTS
Dabrafenib ^{BM}	Aflibercept
Dasatinib ^{BM}	Bevacizumab
Erlotinib ^{BM}	Denosumab
Everolimus	
Gefitinib ^{BM}	
Ibrutinib	
Idelalisib	
Imatinib ^{BM}	
Lapatinib ^{BM}	
Lenvatinib	
Nilotinib ^{BM}	
Nintedanib	
Palbociclib (ATU de cohorte)	
Pazopanib	
Ponatinib ^{BM}	
Regorafenib	
Ruxolitinib	
Sonidégib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Temsirolimus	
Trametinib ^{BM}	
Vandetanib	
Vemurafenib ^{BM}	
Vismodégib	
AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES	
Olaparib ^{BM}	

Figure 17 : Liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) [8].

NOMBRE D'INDICATIONS AUTORISÉES FIN 2015	98
Médiane	1
Moyenne	2,25
Min	1
Max	9
Nombre de TC avec une indication thérapeutique unique	22 sur 43 thérapies

Figure 16 : Nombre d'indications thérapeutiques autorisées (AMM ou ATU de cohorte) [8].

Concernant le futur proche, engagée depuis plusieurs années dans le développement de la médecine de précision et de l'innovation, la Fondation ARC a réaffirmé en 2020 sa détermination autour de 3 grands axes de recherche [67].

⇒ Poursuivre la caractérisation des tumeurs et des métastases [67] :

Il s'agit pour les années à venir de réussir à réaliser à l'aide des avancées technologiques de notre ère, des analyses plus poussées afin d'approfondir les connaissances du processus oncologique et établir les profils moléculaires des cancers de mauvais pronostics, ainsi, éviter des screen failure par exemple qu'on pourrait potentiellement détecter en amont à l'avenir lors des essais cliniques de thérapies ciblées.

⇒ Prédire la réponse aux traitements pour mieux les adapter [67]. :

Notamment l'identification des signatures prédictives de sensibilité à une thérapie ciblée afin de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier des meilleurs effets, ainsi, éviter une perte de temps et d'argent.

⇒ Développer des méthodes diagnostiques moins invasives [67]. :

Ici il s'agit de détecter à l'aide de l'intelligence artificielle les caractéristiques des tumeurs grâce à des analyses moins invasives, moins lourde pour le patient, et plus rapide pour la personne, ainsi faciliter le suivi thérapeutique pour le médecin ainsi que l'ARC et accélérer les retours des résultats lors des essais cliniques.

III- TROISIEME PARTIE : METHODE (ENQUETE)

Ce mémoire est axé sur les challenges réglementaires et organisationnels rencontrés lors de la mise en place des études de thérapies ciblées au cours d'un essai clinique.

Afin de mieux comprendre ces difficultés de toutes les parties prenantes et concernées, deux questionnaires ont été créés et diffusés principalement au Centre Oscar Lambret mais également dans d'autres centres et CRO, contract reaserch organisation.

Les questionnaires comportent une dizaine de questions chacun, certaines à choix multiples d'autres ouvertes et étaient destinés aux médecins investigateurs, ARCs et chefs de projets travaillant ou ayant déjà travaillé sur des essais de thérapies ciblées afin d'avoir leur point de vue sur l'application des protocoles de thérapies ciblées. Le temps nécessaire pour répondre à la totalité des questions était d'une dizaine de minutes.

Il a été question dans un premier temps d'identifier et de solliciter 64 professionnels de la santé afin de diffuser le premier questionnaire portant sur le côté investigation. Sur ces 61 personnes, 30 personnes ont répondu, soit un taux de réponse d'environ 49%. Le deuxième questionnaire qui était plus axé sur le côté réglementaire comprenait lui aussi une dizaine de questions et a été diffusé dans différents centres et CRO. Malheureusement peu de retours ont été enregistrés compte tenu de la spécificité du sujet. En effet les réponses étaient toujours que le sujet était très spécifique et que les entreprises identifiées pouvaient pas répondre avec précision, ainsi 13 retours ont été enregistrés.

Les questionnaires et les réponses dans leur entièreté sont disponible en annexe (1 et 2) de ce mémoire. Ils ont servi de support de rédaction de la quatrième partie.

Ces questionnaires ont pour but de dresser un rapide état des lieux des difficultés des professionnels de santé lors d'un essai de recherche clinique de thérapie ciblée. Ils doivent également permettre de recueillir des propositions pour des axes d'amélioration futurs. En effet, ce sont eux qui sont et seront en contact régulier avec ce type d'innovation. Leur point de vue et leur retour est important pour connaitre les contraintes, le temps de travail fourni, et les éventuelles améliorations d'une telle thérapie.

IV- QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

1- Les challenges de la mise en place des thérapies ciblées

Avec les avancées de la science, le monde de l'oncologie est en perpétuelle évolution. Le but aujourd'hui est que les thérapies ciblées deviennent des traitements standards accessibles à tout le monde.

Vu la particularité de ces thérapies, Il n'est pas possible de prédire la prescription ou la réponse à un traitement sur la seule présence d'une anomalie moléculaire. Il est donc impératif de démontrer, par le biais des essais cliniques, l'efficacité d'un traitement dans chaque type de cancer où une même mutation est retrouvée. Cela impose de mener de nombreux essais cliniques et implique des designs et une réglementation adaptée qui répondent aux spécificités de la médecine de précision.

Néanmoins, aujourd'hui ces essais ne sont pas toujours faciles à mener et leur réalisation est devenue plus complexe, plus longue et plus coûteuse compte tenu de leur caractère innovateur. Les professionnels de la santé et toute les équipes actrices de ces essais rencontrent parfois des difficultés de tout genre lors de leur mise en place. Cela signifie plus de vigilance pharmaceutique, plus de travail pour les médecins et le personnel de recherche clinique, plus de critères et de soumissions etc.

Ces difficultés peuvent se manifester à tous les niveaux, que ça soit du côté réglementaire avec toutes les soumissions et les exigences qu'ils requièrent, ou organisationnel entre les plannings chargés et la non coordination entre tous les membres impliqués ou même la gestion des effets indésirables.

Ce travail, tiens compte uniquement des challenges organisationnels ainsi que réglementaires. Les challenges économiques ne sont pas évoqués. Certes ces molécules sont onéreuses et leur politique de remboursement n'est pas toujours bénéfique mais aujourd'hui en France, la quasi-totalité est prise en charge par la sécurité sociale ainsi, le coté économique touche plus le système financier Français en amont des essais cliniques et nos pas lors de ces derniers.

A- Challenges organisationnels:

Concernant l'organisation de ces essais, plusieurs points ont été soulevés par le personnel hospitalier via les réponses au questionnaire.

a- Protocoles, plannings chargés

60% (Figure 19) soit un peu plus de la moitié des professionnels interrogés présument que les essais de thérapies ciblées sont plus compliqués et leur prennent plus de temps de travail que les essais classiques « non-innovants » et 58% (Figure 18) affirment que les critères d'inclusion et d'exclusion de ces essais sont plus nombreux comparés à un essai de chimiothérapie classique

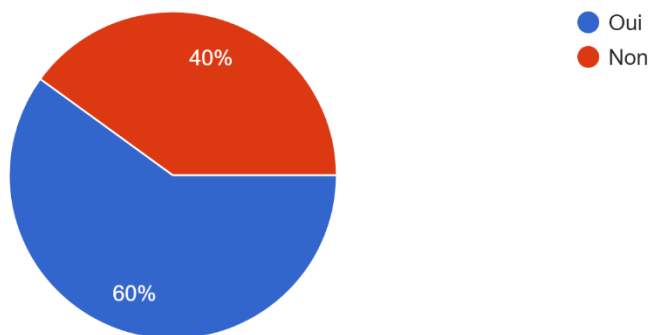


Figure 19 : Parts des réponses à la question : Les thérapies ciblées demandent un temps de travail supérieur aux autres essais.

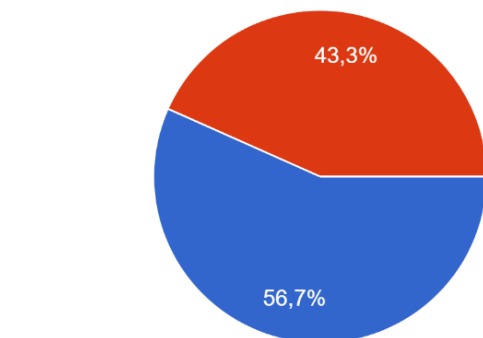


Figure 18 : Parts des réponses à la question : Pensez-vous que les critères d'inclusion/exclusion sont plus nombreux comparé à un essai de chimiothérapie classique.

Après les échanges avec ces professionnels, il en ressort que de manière générale, les protocoles des essais de thérapies ciblées sont exigeants et complexes. Ils comprennent une liste de critères d'inclusion et d'exclusion assez conséquente (Voir annexe 4) et une panoplie non négligeable d'autres examens complémentaires sont demandés entre chaque visite.

En effet, cette médecine de précision induit une difficulté importante qui est la résistance aux médicaments. Elle peut s'expliquer par différents mécanismes, dont le problème de l'hétérogénéité au niveau des tumeurs. Pour essayer de passer outre cette résistance, la stratégie d'association de thérapies ciblées a d'autres traitements (chimiothérapie, radiothérapies...) est souvent appliquée car elle permet un meilleur contrôle global de la

tumeur. Les essais deviennent donc beaucoup plus complexes, ne sont plus unitaires et comportent un panel d'examens assez conséquent.

Ainsi, les flowcharts des études sont contraignants avec des visites parfois supérieures à 3 fois par semaine pendant les phases de screening et de traitement, suivi par des visites de follow up tous les mois ou toutes les semaines ; ou des traitements allant jusqu'à 52 cycles, compte tenu que ces molécules sont administrées constamment jusqu'à progression de la maladie du patient traité, cela engendre un suivi plus long que les chimiothérapies conventionnelles par exemple qui sont administrées en un temps et une durée limitée dans le temps. Prenons un exemple d'une étude X (Figure 20).

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

Figure 20: Flowchart de visites d'une étude X

On note que pendant les trois premiers cycles qui durent chacun 21 jours, le patient doit se déplacer régulièrement à l'hôpital, soit pour l'administration du traitement, soit pour réaliser des analyses spécifiques à l'étude.

Ce rythme est donc contraignant en premier lieu pour le patient vu qu'il altère sa qualité de vie, il n'est pas possible pour ces patients d'avoir une vie professionnelle correcte, vu qu'ils sont obligé d'avoir un travail à mi-temps ou de demander des justificatifs d'absence à leurs employeurs pour chacune des nombreuses visites du protocole à chaque fois. Ils finissent donc parfois par abandonner l'essai ou du moins, avec une compliance altérée.

Un rythme serré est également contraignant pour les investigateurs qui ne peuvent rien prescrire ou décider avant le retour des examens prérequis pour ces protocoles qui parfois,

prennent du temps et au risque de ne plus être dans les délais protocolaires qui permettent l'inclusion ou la randomisation du patient. En effet, d'une part, les délais lors des prescreenings sont souvent très courts par rapport aux analyses demandées, et d'autre part, une fois dans l'essai, comme on teste des molécules nouvelles qui peuvent provoquer diverses toxicités, cela nécessite donc l'implication d'autres spécialistes en dehors de la sphère hospitalière (comme des visites dermatologiques ou ophtalmologiques en ville) et donc attendre le transfert des résultats qui n'est pas toujours systématique.

Et enfin pour les ARCs qui essaient de coordonner entre tous ces acteurs (Patients, investigateurs, promoteurs, médecins de ville) pour respecter les délais du protocole et des examens requis pour offrir le meilleur suivi au patient sans perdre la qualité de l'essai.

En terme de critères, comme annoncé précédemment ceux-ci sont souvent très nombreux, et freinent un peu les inclusions. La contraception ou double contraception par exemple en est un, régulier et présent dans la plupart des études cliniques de ce type. Cela présente un frein au recrutement quand des patients jeunes avec un projet de naissance sont éligibles par exemple. Le risque de refus est alors plus important.

Coté logistique, lors de l'étape du prescreening moléculaire un envoi de bloc en centralisé est toujours indispensable. Une procédure de demande de ce dernier au laboratoire où il se trouve, de désarchivage puis d'envoi au laboratoire centralisé est nécessaire, et cette procédure requière une démarche administrative supplémentaire, des délais d'attente qui peuvent aller de quelques jours à des semaines et le contact d'autres services, laboratoire ou hôpitaux.

En termes de charge de travail, pour les Arcs, on notera les nouvelles formations et recommandations auxquelles ils doivent se prêter. Lorsque l'on parle de molécules ou de thérapies innovantes, on inclut systématiquement des données pharmacologiques et plein d'autres spécificités. Ils doivent donc être formés à toutes les exigences de ces molécules. On souligne également les e-CRF qui sont de plus en plus chargés et qui demandent un training pour chacune des étapes (saisie, corrections, envois d'échantillons...).

Et enfin du côté des investigateurs la charge supplémentaire de travail s'explique par les mêmes raisons, d'abord ils doivent être formés constamment avec les recommandations de chaque protocole, en radiologie par exemple, certains protocoles interdisent l'évaluation par Recist 1.1 qui est le système d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides et exigent des systèmes plus complexes type iRecist.

b- Voie d'administration Per OS

De plus en plus, des thérapies ciblées sont administrées par voie orale dans un but d'améliorer la qualité de vie des patients. Cela complique-t-il le suivi et la surveillance du patient ?

Telle était une des questions posées à laquelle 80% des personnes interrogées ont répondu oui (Figure 21).

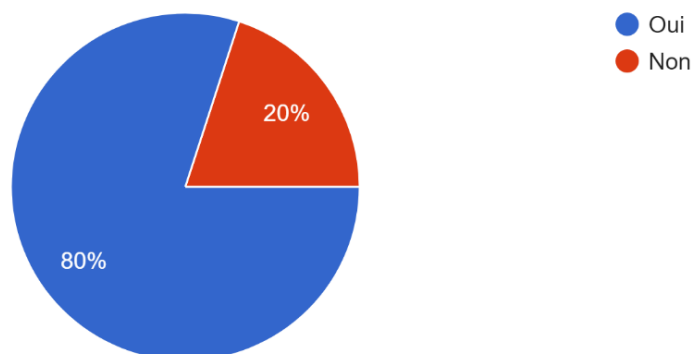


Figure 21 : Parts des personnes ayant répondu à la question : la voie per Os complique le suivi patient

La prise en charge des patients dans le domaine de l'oncologie en général s'est toujours effectuée principalement dans les structures hospitalières et par voie injectable avec l'aide du personnel.

Grâce aux évolutions de la science, cette prise en charge s'est vu évoluer et une nouvelle voie d'administration s'est imposée : la voie orale, notamment avec l'arrivée des thérapies ciblées (Figure 22).

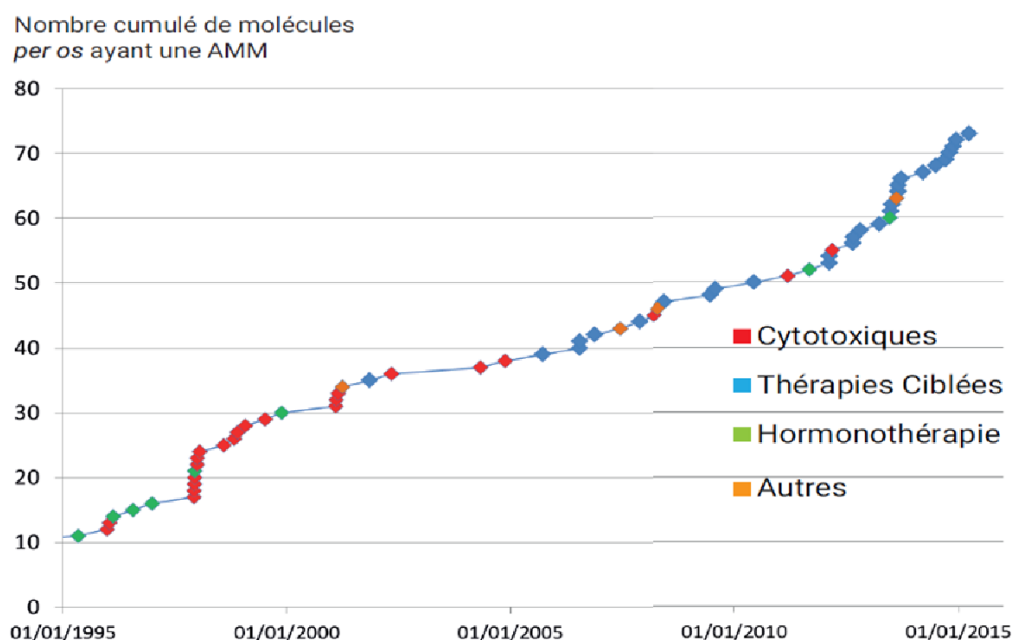


Figure 22 : Nombre de molécules par voie orale ayant une AMM [67].

Aujourd'hui en France, ces molécules de thérapies innovantes représentent en nombre de DCI la classe la plus prépondérante avec (40%) devant la chimiothérapie conventionnelle (37 %) et l'hormonothérapie (18 %). Ce sont en effet, 33 thérapies sur 43 (77 %) (Figure 22) qui sont prises majoritairement per os, ce qui nous fait 3 thérapies ciblées sur 4 [8].

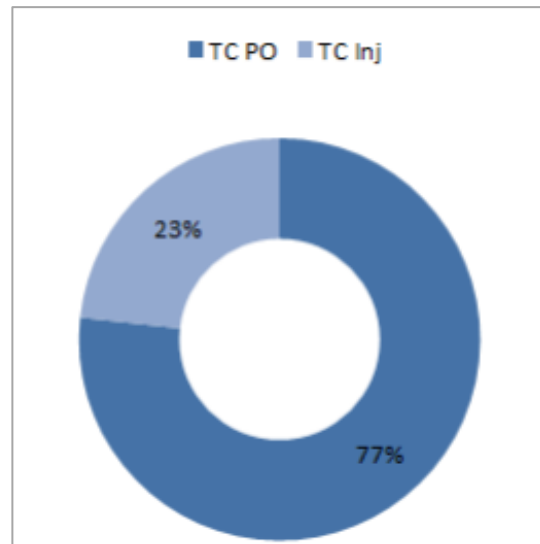


Figure 23 :Voie d'administration des TC [8]

La voie orale est privilégiée médicalement mais aussi pharmacologiquement dans plusieurs situations notamment en cas d'impossibilité ou de refus de la voie IV, chez les patients qui supportent mal voire pas du tout les chambres implantables ou simplement par préférence. D'ailleurs une étude [68] menée au Canada en 1997 sur des patients avec des tumeurs solides de stade avancé et nécessitant une prise en charge palliative l'a confirmé.

Les patients ont été confrontés au choix entre une administration IV ou per OS sachant que l'efficacité était à parts égales. Les résultats de cette étude montrent de façon très nette (89%) que la préférence des patients va vers la prise en charge orale.

Alors si cette voie per os est la plus choisie et préférée des patients principalement pour la qualité de vie qu'elle offre, le suivi de ces derniers se révèle parfois compliqué du côté du personnel médical. Cela a été affirmé par les réponses des médecins et des Arcs au questionnaire comme cité précédemment, où plus de la moitié confirme qu'un traitement de thérapie ciblée pris oralement complique le suivi du patient.

On note également que la voie orale implique plusieurs risques et contraintes concernant le patient. En effet, en prenant un traitement chez soi à la maison, loin de la surveillance de la sphère hospitalière, le patient est prédisposé non seulement au risque du surdosage mais

également à des effets indésirables que ces molécules prises seules ou par interaction avec d'autres traitements concomitants peuvent engendrer.

Enfin, on peut également être confronté à une perte d'adhésion des patients à leur traitement.

Avec ce mode d'administration, on a donc deux problématiques majeures :

b-1- La problématique de la gestion des effets indésirables :

Comme mentionné précédemment, la voie orale est la préférée des patients car ce mode donne à ces derniers l'impression d'avoir une vie « normale ».

Néanmoins, cette prise en charge orale à domicile complique la gestion des effets indésirables que peuvent engendrer ces traitements lourds qui ne sont pas à négliger et qui peuvent parfois mettre le pronostic vital du patient en jeu. En effet, certains EI peuvent être sévères et souvent mal connus des patients et dans certains cas même du personnel soignant compte tenu de leur caractère innovant : troubles cardiaques, troubles digestifs graves, risques infectieux ou encore risques hémorragiques etc.

Un effet indésirable peut survenir chez un patient qu'il ne qualifiera pas systématiquement de grave ou d'inquiétant, une simple fièvre par exemple, ou une éruption cutanée, et dans ce cas, le patient par manque d'information ou simplement par reflexe, prend d'autres médicaments en association pour essayer de soulager un symptôme qui en réalité, est relié à son traitement et qui nécessite une prise en charge médicale. Ou encore, il va considérer cela comme étant un effet « normal ou banal » effet de banalisation, et il ne prendra pas la peine de se rendre à l'hôpital ou de prévenir son médecin ce qui peut aggraver sa situation.

A titre d'exemple, la simple association de l'imatinib (GLIVEC ®) et du paracétamol provoque des toxicités hépatiques accrues [69].

La polymédication est donc la principale source d'interactions médicamenteuses (IM). Et les professionnels de la santé ne sont pas toujours conscients que les patients prennent également d'autres traitements concomitants.

Une étude réalisée en 2007 montre qu'il existe un écart important entre les IM recensées par les bases de données et les ouvrages de référence (seulement 26% des IM sont décrites dans le dictionnaire VIDAL [70]. Parmi les thérapies ciblées, de nombreuses molécules sont

métabolisées par le cytochrome P450 ou inductrices ou inhibitrices de ce dernier. C'est le cas pour l'erlotinib (TARCEVA®) par exemple qui entraîne un accroissement du taux plasmatique de phénytoïne [71].

Il est important de mentionner que 28% des patients cancéreux utilisent au moins une forme de thérapies alternatives (homéopathie, diététique, phytothérapie) [72] et la majorité des patients, surtout les personnes âgées n'en informe pas toujours voire pas du tout leurs oncologues.

Enfin, le cas de toxicités spécifiques qui requièrent l'avis et une consultation des médecins spécialistes de ville (dermatologues, ophtalmologues...) n'est pas rare non plus, et là aussi, les rendez-vous sont parfois long à obtenir (3 mois en moyenne) or, plusieurs EI peuvent survenir entre deux rendez-vous et doivent être pris en charge dans l'immédiat. Les résultats et diagnostics de ces consultations représentent eux aussi, un souci, car les comptes rendus sont pas spécialement transmis à toutes les parties et en temps voulu, notamment pour les équipes hospitalières où le patient est suivi dans l'essai clinique.

La gestion des effets indésirables devient alors compliquée, sachant qu'aujourd'hui ils ne sont ni bien connus ni bien maîtrisés même au sein de l'hôpital ; ce qui engendre un suivi altéré du patient voir pas sécurisé et difficile pour les soignants et les chargés de l'essai clinique en question.

Avec cette prise orale à domicile, les professionnels de la santé se sentent souvent très démunis, face à la complexité et la spécificité du suivi patient dans le cadre d'un essai clinique avec une tumeur, qui souvent, est déjà à un stade très avancé. Une telle démarche, nécessite un suivi particulier, strict et requière une prise en charge pluridisciplinaire coordonnée entre tous les acteurs concernés.

b-2- Le risque d'une adhésion thérapeutique altérée :

80% des patients d'une étude menée auprès des malades atteints de LMC et de myélome multiple traités par voie per os ont révélé avoir des effets indésirables inquiétants. Cette même étude a révélé que 25% des patients traités n'avaient pas reçu d'informations ou des explications sur les éventuels effets indésirables des anticancéreux à l'instauration du traitement [73].

La voie orale responsabilise entièrement le patient ainsi que son entourage (si personnes âgées ou assistées) dans la prise en charge de son traitement. Ce qui sous-entend, qu'elle délègue en grande partie la responsabilité de la compliance ainsi que du suivi vers le patient, le rendant ainsi, presque entièrement, acteur de sa thérapie. Toutefois cela peut être compliqué pour le patient de suivre avec exactitude toutes les recommandations.

La vie quotidienne peut être problématique pour ce dernier, car rien que la nature de l'alimentation par exemple (graisses, sel, fibres, sucres) et le délai entre les repas et la prise médicamenteuse peuvent interférer avec l'absorption du médicament. C'est le cas dans le cancer du sein métastatique traité par lapatinib (TYVERB®) et capécitabine (XELODA®) [74]. La capécitabine doit être prise trente minutes avant les repas, tandis que le lapatinib doit être ingéré une heure avant ou deux heures après les repas à cause de son absorption [74].

Cette situation de ne pas savoir quoi faire, ou comment faire pose principalement la question de l'adhésion thérapeutique. Celle-ci est définie par l'OMS comme un « processus continu, intégré dans les soins médicaux et centré sur le patient [75]. Elle implique des activités organisées de sensibilisation, d'informations, d'apprentissage du traitement et de soutien psychologique concernant la maladie, le traitement prescrit et les soins. Elle vise à former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie et de coopérer avec les soignants » [75].

Plus l'adhésion thérapeutique du patient aux thérapies ciblées est altérée, moins le suivi est optimal et facile. En effet cette problématique complique principalement le suivi par les médecins et infirmières, mais aussi les Arcs car il faudra appeler les patients plusieurs fois par semaine, leur rappeler comment et quand prendre leur traitement, les questionner sur des éventuels effets indésirables etc. Autrement, la compliance des patients n'est pas à la hauteur exigée, par conséquent beaucoup de perdus de vue, de déviations, de non conformités seront à signaler au cours de l'essai clinique en question.

Les études sur ce sujet ont montré une adhésion aux thérapies orales variant significativement en fonction du type de cancer, du niveau des symptômes mais surtout de la durée du traitement, plus l'étude est longue et le planning complexe, moins l'adhésion est optimale [76] ; il est important de noter que les essais de thérapies ciblées sont des essais majoritairement longs.

Un certain nombre de facteurs influence le niveau d'adhésion thérapeutique. D'abord on a la situation personnelle du patient, notamment son état de santé physique et mental, sa situation socio-professionnelle ainsi que son style de vie en général. Ensuite on a les facteurs qui sont liés directement au traitement comme la complexité de la prise aux bons moments avec les bonnes doses, aux différentes interactions qui peuvent y'avoir qu'elles soient alimentaires ou médicamenteuses et les effets indésirables engendrés par toutes ces associations.

Enfin on a tous les facteurs dépendant de la sphère traitante, le niveau d'interaction avec l'équipe soignante en ville comme à l'hôpital en répondant à tous les besoins et inquiétudes du patient.

Néanmoins, la survenue d'effets indésirables sans en être informé en amont reste le principal facteur de non adhésion au traitement selon une étude d'Eliasson menée sur des patients atteints de LMC [77].

c- Tests de biomarqueurs :

Aujourd'hui, de par leur mécanisme d'action, la prescription des thérapies ciblées est intimement conditionnée par le profil moléculaire de la tumeur de chaque patient. Des biomarqueurs sont alors associés à ces traitements. Ceux-ci permettent de tester le matériel tumoral des patients afin d'identifier si des anomalies ou des altérations moléculaires sont présente pour pouvoir prescrire ou pas des thérapies ciblées.

En effet, ces molécules visent des cibles bien spécifique qui ne sont pas toujours présentes chez tous les patients même en ayant le même type de cancer.

Ainsi, il est possible de voir deux patients avec le même cancer mais traités par deux thérapies ciblées différentes, ou à contrario, un même médicament traiter deux patients avec deux cancers différent, le vemurafenib par exemple ; dans l'essai AcSé lancé en 2014, il présente un taux de réponse conséquent et une survie sans progression prolongée chez les patients présentant un cancer de poumon non à petites cellules présentant des mutations BRAF V600E¹⁷ [78]. Ce médicament est en revanche inefficace chez les patients présentant d'autres types de mutations BRAF [78].

¹⁷ V600E est une mutation du gène BRAF dans laquelle la valine (V) est substituée par l'acide glutamique à l'acide aminé 600

Une telle approche a pour objectif l'amélioration de la prise en charge afin de prescrire et d'administrer uniquement les traitements les mieux adaptés au profil du patient et qui potentiellement, en tireront un réel bénéfice.

L'accès à ces tests est donc indispensable pour permettre aux patients un accès à ces traitements [8]. Ces derniers sont réalisés par des laboratoires spécialisés, dans l'une des 28 plateformes de génétique moléculaire en France.

Néanmoins le problème réside dans les délais des retours des résultats. En effet les délais des prescreening imposés par les protocoles sont dans la majorité des cas, limités. Le fait d'avoir un délai supplémentaire à prendre en compte pour l'analyse du matériel tumoral envoyé, met l'équipe en charge de l'essai en difficulté et n'arrive parfois pas à gérer cette étape dans les délais impartis et retarde donc l'inclusion du patient.

Coté logistique, comme le test moléculaire est exigé, un envoi de bloc tumoral en centralisé est donc à effectuer. Une procédure de demande de ce dernier au laboratoire où il se trouve, de désarchivage puis d'envoi au laboratoire centralisé est nécessaire. Cette procédure requière des démarches administratives supplémentaire, des délais d'attente qui peuvent aller de quelques jours à des semaines et le contact d'autres services, laboratoire ou hôpitaux. On note également qu'il arrive souvent que le bloc tumoral envoyé ne soit pas analysable ou exploitable car le matériel est insuffisant par exemple, le laboratoire demande alors soit, un deuxième voire troisième envoi qui prendra encore plus de temps et qui n'est pas systématiquement pris en charge par l'étude soit une rebiopsie, parfois contre indiquée dans l'état du patient, et donc on se retrouve face à des délais très longs pour au final un, screen failure.

B- Challenges règlementaires

Du coté des challenges règlementaires, deux problématiques principales se posent, les délais des autorités compétentes, et la qualité des données recueillis qui doivent être monitorées strictement et à 100%.

a- Délais des soumissions :

81.8% des réponses à la question « les délais des réponses des autorités concernées sont-ils plus longs ? » ont répondu oui (Figure 24).

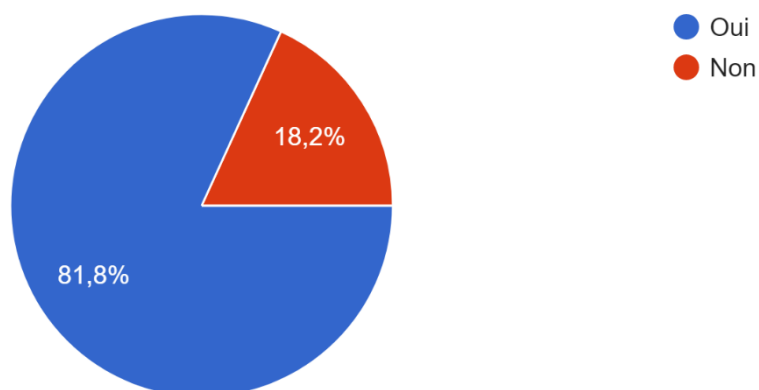


Figure 24 : Part des personnes ayant répondu à la question de la lenteur des délais réglementaire

En effet, que ça soit à l'initiation de l'essai ou au moment de demande d'AMM et la mise effective des molécules sur le marché et à la disposition des patients, des délais parfois, « très longs » peuvent avoir lieu.

La réglementation Française est parmi les plus performantes en matière de sécurité, mais la lenteur administrative dans cette course à l'accès au marché et aux médicaments représente un frein à plusieurs niveaux.

Cette situation est inacceptable car représente d'une part, une perte de chance pour la population française, d'autre part une perte financière pour les laboratoires et les autorités en mettant des programmes en place et les finançant pour au final arriver aux mêmes résultats.

On verra dans ce mémoire, quelques difficultés auxquelles les thérapies ciblées font face et quelques solutions qui permettrait de fluidifier cette procédure.

b- Monitoring des données :

Le monitoring des données en recherche clinique est effectué par le promoteur pour assurer l'exactitude des données cliniques et représente un gage de fiabilité et de qualité des données recueillis sur les sites investigateurs. Les essais en oncologie généralement, et de thérapies ciblées spécialement, requièrent une qualité sans faille.

L'arc moniteur a donc pour tâche de visiter les sites investigateurs pour examiner les e-CRF et contrôler des données source, émettre des demandes de corrections, gérer les données de pharmacovigilance et garantir que l'activité du site est en accord avec les engagements initiaux.

Par manque de temps et de moyens parfois, l'arc n'arrive pas à suivre strictement et régulièrement l'étude, et ne réalise pas le nombre de visites requis pour monitorer les données de l'étude, ou pas à temps concernant les évènements indésirables graves par exemple.

2-Solutions et perspectives d'avenir :

A- Niveau organisationnel :

Nul ne peut nier les innovations considérables aussi bien thérapeutiques que de prise en charge dans les cancers qu'a connu le monde de l'oncologie aujourd'hui grâce aux thérapies ciblées. Néanmoins, une organisation sans faille est recommandée afin d'optimiser le suivi lors des essais cliniques.

D'abord concernant les plannings et les protocoles chargés, il serait souhaitable dans un premier temps de réduire la fréquence des rendez-vous du patient pour les examens requis. Autrement dit, élaborer des flowcharts plus souples, ou plus condensés par exemple mais sur une seule période définie pour laisser le temps aux patients de s'organiser selon leur emploi du temps, et surtout rallonger les délais des prescreenings qui sont généralement courts.

Du côté des formations, 66.7 % (Figure 25) des réponses à la question Y'a-t-il une formation spécifique pour les médecins / Arcs pour la conduite d'essais avec ces types de molécules? ont répondu non et 90% ont répondu oui à ce qu'une formation dans ce sens soit bénéfique (Figure 26).

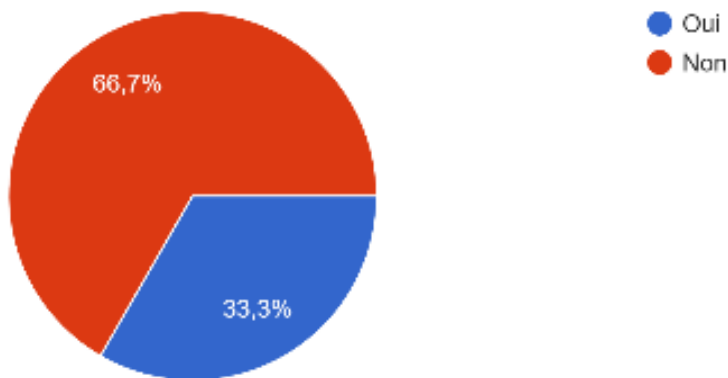


Figure 26 : Part des personnes ayant répondu à la question sur les formations des arcs et médecins

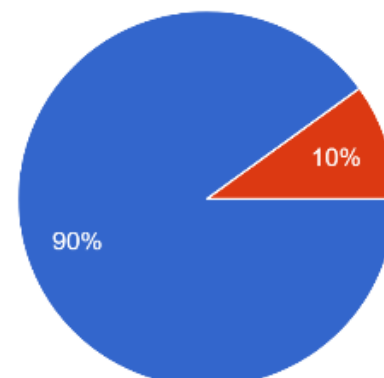


Figure 25 : Part des personnes ayant trouvé une formation utile

En effet, les essais avec ce type de molécules nécessitent certaines connaissances pour pouvoir les mener à bien dans les délais impartis avec la qualité requise. Néanmoins, ces formations ne sont pas toujours données dans tous les établissements, l'arc ou le médecin se retrouve donc face à une autoformation, certes formatrice mais loin d'être harmonisée. Il serait donc judicieux d'instaurer des formations générales standards pour les médecins ainsi que pour les ARCs, leur offrir la formation adéquate, pour éviter une perte de temps sur le terrain en temps réel, et pour assimiler plus rapidement ces essais. Standardiser les procédures aussi pourraient grandement contribuer au gain de temps et un recueil de données de qualité.

A l'heure actuelle, La stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030 dévoilée le 04/02/2021 [79] à l'occasion de la journée mondiale contre le cancer est déjà mise en place, et la feuille de route 2021-2025 a d'ores et déjà commencer à exécuter ses actions. Cette dernière par son action II.6.2 s'engage à accompagner les professionnels par des formations et outils d'aide à la pratique, notamment d'évaluation du besoin, elle propose également des recommandations et des actions de formation innovantes et communes à l'ensemble des professionnels (action II.9.3) [79].

Cette stratégie prévoit également nombres de programmes « non cités encore » mais qui sont censés améliorer la vie du patient cancéreux participant à un essai clinique de thérapies innovante telle que les thérapies ciblées. En effet, l'action II.13.4 [79] prévoit d'élargir les possibilités d'aménagement du temps de travail pour les adapter à la réalité de la vie de ces personnes, de même pour l'action II.13.7 [79] qui propose des expérimentations visant à faciliter la conciliation maladie et emploi.

Concernant la voie per os, d'ici quelques années, la proportion de traitements médicamenteux par voie orale devrait passer des 25 % actuels à plus de 50 % selon l'INCa. Les molécules de thérapies ciblées administrées par voie orale représente l'avenir du traitement médicamenteux anticancéreux et la feuille de route 2021-2025 le confirme par son action II.4.7 [79] de proposer chaque fois que c'est possible aux patients la possibilité de soins au domicile.

Le suivi de ces patients doit tenir compte d'une administration du traitement jusqu'à progression, d'une administration au domicile et de la spécificité des effets indésirables de chaque médicament. Cette prise en charge est complexe car elle pose principalement la problématique de gestion des effets indésirables, requière l'implication de nombreux intervenants libéraux (médecins, infirmiers, pharmaciens, psychologues...) et enfin, altère l'adhésion thérapeutique du patient si celui-ci ne trouve pas réponse à toutes ces questions au moments voulus. La qualité du suivi et son efficacité dépendent donc de la formation de chacun d'entre eux et de la coordination entre tous.

Dans ce contexte, de nombreuses initiatives ont vu le jour pour optimiser le suivi des patients sous thérapies orales dans les études cliniques. Celles-ci s'illustrent à titre d'exemple dans la mise en place d'infirmières cliniciennes dédiées spécialement au suivi, de développement de structure de coordination hôpital/ville, de réalisation de consultations pluridisciplinaires impliquant le pharmacien hospitalier, l'infirmière et l'oncologue, etc.

En effet, la mise à disposition d'une formation et d'une information appropriées et la mise en place d'une coordination efficiente entre tous les acteurs était des actions prévues dans le plan cancer 2014-2019 [80]. D'ailleurs l'action 3.1 de ce dernier avait déjà identifiée ce besoin et des recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des thérapies ciblées sont dictées dans cette direction. Les actions 3.2 à 3.4 [80] visent à adapter les organisations à l'essor des molécules orales, impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique et à définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile en créant des infirmières cliniciennes spécialisées.

Ce métier a pour but la mise en place de consultations de suivi des patients sous thérapies ciblées orale avec des infirmières en relais des consultations avec les oncologues, ainsi ça permettra de réduire le temps passé en consultation avec le spécialiste, mais également la

gestion des effets indésirables à distance ainsi qu'une coordination hôpital-ville tout en assurant un niveau de proximité avec le patient.

A titre d'exemple [81], le pôle régional de cancérologie du CHU de Poitiers a mis en place un dispositif de prise en charge des thérapies orales. Cette organisation est assurée par des infirmières spécialisées.

Dans la pratique, les études dans ce CHU montrent qu'en fonction des molécules et des patients, 25 % à 50 % de ces derniers sont inobservants [81], un pourcentage assez élevé. L'enjeu du dispositif mis en place depuis mars 2015 est d'améliorer la prise du traitement oral pour en limiter les toxicités les gérer en temps réel et favoriser son efficacité mais également à renforcer les relations "ville – hôpital".

Désormais, à l'issue de la consultation médicale de signature de consentement, une consultation avec une de ces IDE spécialisées s'en suit systématiquement avec le patient. Elle complète toutes les explications nécessaires (étude, traitement, prise, toxicités ...) et évalue les connaissances et la compréhension du patient. Elle sait également toutes les informations à recueillir du patient. A la fin de cet entretien, le patient reçoit un classeur avec des fiches conseils, fiches d'informations et des coordonnées des personnes à joindre en cas de problème.

Cet entretien infirmier s'accompagne d'un suivi téléphonique tout le long. Son rythme est défini selon les besoins (type de traitement, autonomie du patient...). Ce dispositif permet également de renforcer le lien « ville – hôpital » comme mentionné précédemment, en organisant le suivi et en assurant une cohérence et une complémentarité entre les différents acteurs. Tous les professionnels extérieurs à la sphère hospitalière sont régulièrement contactés par l'infirmière et les documents recueillis.

Depuis la mise en place du dispositif, plus de 400 patients sont pris en charge et plus de 500 appels téléphoniques sont gérés chaque mois [81]. Du côté des médecins libéraux, les retours sont, à ce jour, très positifs [81].

Enfin, un programme d'éducation thérapeutique, agréé par l'Agence régionale de santé, vient compléter ce suivi sous forme d'échanges animés par le pharmacien, le médecin, la psychologue et la diététicienne du centre hospitalier, à destination du patient et de son aidant [81].

Un tel programme complet, dont les bénéfices ne sont plus à démontrer, permet de pallier la majorité des difficultés rencontrées lors des essais cliniques de thérapies ciblées. Malheureusement à ce jour, peu de programmes semblables sont réellement établis sur le terrain et pas ou peu de ces infirmières cliniciennes censées être expertes dans ce type d'essais sont formées véritablement. Ces initiatives restent assez ponctuelles, limitées à peu d'établissements ou à certains territoires et ne bénéficient pas de financement pérenne, pourtant 83.3% des réponses à la question de l'utilité d'une telle profession étaient favorables.

Dans la continuité des solutions pour la gestion des effets indésirables à distance et la coordination hôpital ville on citera également le Dossier Pharmaceutique (DP) [82], créé en 2007 et recensant tous les médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois. Celui-ci est déployé dans la quasi-totalité des officines, cependant, pour des raisons de compatibilité de logiciel, seuls 8% des pharmacies hospitalières en bénéficient [82]. Pourtant la mise à disposition du DP à l'hôpital s'avère nécessaire quand on considère la part importante de médicaments à prescription hospitalière.

Un autre type de dossier, le Dossier Médical Partagé (DMP) initié en 2004 [82], est quant à lui destiné à favoriser une prise en charge coordonnée des patients. Contenant notamment des données relatives à l'état de santé (synthèses médicales, compte-rendu, traitements prescrits, etc.), il est accessible au patient, à son médecin traitant et aux professionnels de santé auteurs des informations médicales.

Si leur utilité est avérée et plus que jamais reconnue, le DP et le DMP tardent à être déployés à l'échelle nationale.

En effet, à l'heure actuelle, aucun de ces dossiers n'est effectif, c'est prévu pour l'an 2022, de plus, ces démarches restent encore optionnelles, et donc ne peuvent être harmonisées encore une fois.

Toutefois, la feuille de route du plan de lutte contre le cancer pour la période 2021-2025 prévoit quelques améliorations et l'accélération de leur mise en œuvre.

Les articles II.8.2, II.9.1, II.9.2, III.3.3, III.7.2 et IV.4.2 prévoient dans l'ordre de [79] :

- Développer la téléconsultation et télésurveillance pour un service en proximité entre les acteurs de santé et le patient

- Mettre en place une gradation du suivi ville / hôpital des patients, s'inscrivant dans une ambition nationale pour une meilleure coordination
- Développer et déployer des outils pertinents d'interface et d'échanges entre professionnels toujours dans cette optique de coordination
- Optimiser la coordination entre les acteurs pour fluidifier les parcours et réduire les délais diagnostiques et thérapeutiques pour tous les patients
- Proposer à tous les patients d'être équipés d'un dispositif de télésurveillance reconnu par l'HAS
- Garantir la coordination de l'ensemble des acteurs notamment grâce au numérique

Ces actions peuvent aller d'un simple carnet manuel ou numérique via une application sur téléphone par exemple mis à disposition du patient en transmettant aux équipes soignantes, en temps réel et quotidiennement, l'évolution de ses symptômes, de ses effets secondaires, des traitements pris ou prescrits de l'extérieur, à un système bien plus élaboré tel un portail spécialement dédié à mieux gérer et de manière plus précoce la survenue des AE et la coordination entre l'hôpital et la ville.

Cette organisation comme mentionné plus haut, suppose également une éducation thérapeutique du patient et la délivrance et la réception d'informations complètes au sujet de sa maladie, de son traitement, et de toute la conduite à tenir ; autrement, on risque une adhésion altérée. La responsabilisation du patient nécessite une information poussée de ce dernier, car la survenue des effets indésirables chez des patients peu informés ou faisant face à une faible réactivité des professionnels de santé expose d'avantage ces derniers aux abandons de traitement et aux arrêts transitoires. Pour éviter le risque d'abandon de traitement et de l'essai, une éducation du patient couplée à une réactivité et disponibilité des professionnels de santé sont nécessaires.

Les mêmes programmes tels que celui du CHU de Poitiers sont une solution pour éduquer le patient dans ce sens, ou à défaut, comme l'ont suggéré nombreux des professionnels de la santé ayant répondu au questionnaire, intégrer systématiquement au C1J1 une consultation tripartite d'éducation thérapeutique avec une simple infirmière ayant l'habitude de thérapies ciblées. Plus simple et plus rapide à mettre en place comme première solution, mais tout autant efficace dans l'absence d'IDEs spécialisées et de programmes d'accompagnement élaborés et en attendant le déploiement du plan cancer 2021-2030 qui a des actions dictées dans ce sens qui visent à améliorer l'information des patients et développer des programmes d'éducation thérapeutique (II.7.6) [79], de mettre

en place des programmes de soins de support en proximité et d'éducation thérapeutique intégrant les principaux facteurs de risque (action III.6.1) [79] et enfin de développer des suivis plus étroits grâce à un accès direct des patients aux équipes hospitalières pour répondre à toutes les questions aux bons moments, par exemple via une application (action III.3) [79].

En dernier point, on a vu précédemment que la prescription d'une thérapie ciblée est conditionnée par les tests biomarqueurs. En France, ces tests sont réalisés par les 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire.

Cette étape d'identification des gènes à l'étape du prescreening est actuellement le point noir des thérapies ciblées. Les analyses conduites pour déterminer si une thérapie ciblée est indiquée s'avèrent en effet coûteuses mais surtout jugées lentes suivant la situation du patient qui est souvent en échec thérapeutique et à un stade avancé, sans pour autant garantir de trouver des cibles et, de fait, pouvoir prescrire une thérapie ciblée.

Plusieurs axes d'améliorations sont possibles ici, d'abord commencer par étoffer et élargir le réseau des 28 plateformes oncogénétiques déjà existantes en France, certes 28 plateformes est une grande réussite, mais le nombre de patients atteints de cancer et le nombre de thérapies qui requièrent un test moléculaire pour être prescrites sont en constante augmentation et de nouveaux biomarqueurs sont en développement. Les plateformes font donc face à de nouveaux enjeux : elles doivent augmenter le nombre de tests, en cherchant une qualité toujours plus grande et surtout mettre en place de nouvelles techniques pour satisfaire la demande dans des temps courts. Ce contexte incite l'INCa à poursuivre la mise en place d'actions pour améliorer la réalisation de ces tests en France. Plus de plateformes aiderait à prendre en charge plus vite le matériel tumoral arrivant aux laboratoires ainsi, réduire les délais des retours des résultats. Le personnel impliqué dans ces essais a répondu majoritairement (avec un taux de réponse de 63.3%) au questionnaire pour un délai entre 7 et 14 jours et 30% suggèrent moins de 7 jours comme délais acceptables (Figure 27), au-delà, ça représente une problématique pour le personnel soignant. Sachant que selon le quatrième rapport du Président de la République, publié en février 2019, le délai médian pour réaliser un test de biomarqueur est de 18 jours.

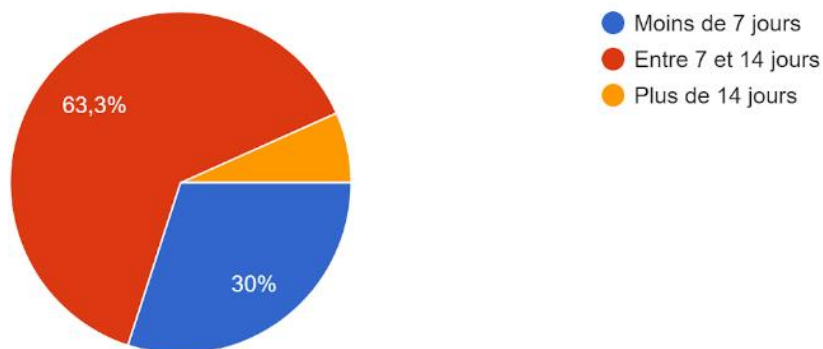


Figure 27 : Part des personnes ayant répondu à la question des délais de biomarqueurs

L'implémentation des biomarqueurs associés en routine clinique est une autre piste tout autant intéressante en terme de gain de temps, comme les possibilités de traitement évoluent rapidement, il peut être difficile pour les cliniciens de suivre l'actualité et de savoir quels tests moléculaires prescrire à leurs patients. Pour s'assurer que chaque patient bénéficiera de tous les tests nécessaires et que les résultats de ces tests parviennent au médecin rapidement, on parlera de l'émergence des biopsies liquides grâce à l'ADN tumoral circulant.

Actuellement, l'évaluation des analyses pour les tests biomarqueurs se fait grâce à un envoi de bloc tumoral archivé. Cette technique connaît les limites mentionnées précédemment, des retours longs, des blocs épuisés non analysables et donc des screen failure. L'analyse des ADN circulants, autrement dite « biopsie liquide » pourrait se substituer aux tests sur tissus. Cette technique au moyen d'un kit d'analyse comprenant une aide à la décision à l'aide d'un système d'intelligence artificielle ainsi qu'à l'interprétation des tests analytiques et des rapports, permet d'avoir des résultats plus rapides grâce à l'analyse d'une simple prise de sang. En effet, cette biopsie d'un nouveau genre permet l'analyse de plusieurs types de biomarqueurs moléculaires en même temps. Cependant cette technique doit encore prouver son efficacité.

Car pour la création de cet outil d'aide à la décision, et de simulation du modèle thérapeutique, des algorithmes sont nécessaires. Au long terme et lorsque les bases de données clinico-biologiques auront suffisamment d'informations relatives aux types de mutations tumorales, les programmes de screening moléculaire, coûteux et relativement complexes, pourront laisser place à des programmes informatiques.

L'industrie pharmaceutique commence à implémenter cette technique pour l'optimisation du temps quand il existe un modèle pour un « biomarqueur » mais ce 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 couplée à la technologie serait l'hétérogénéité intratumorale sur le plan génétique. Ces solutions ne sont malheureusement, pour l'instant, que des hypothèses et ne permettent pas de se substituer aux analyses classiques.

Le plan cancer 2021-2030 se penche un peu plus sérieusement sur ce développement d'outils bio-informatiques. Il a pensé à une utilisation efficiente de données massives et nombreuses de l'oncologie pour la création de bases de données pour une exploitation optimale et va même au-delà, car il estime faire de la plateforme de données en cancérologie la base de référence en cancérologie au niveau national et international [79]. Les actions IV.6.4 et IV.6.5 [79] visent en effet à mobiliser l'intelligence artificielle et les données du Big data oncologique pour analyser les données (aide au diagnostic, prédictions...) puis de diffuser, rendre accessibles et partager les données de cette plateforme par la suite. Néanmoins, même si les chercheurs ont déjà commencé l'utilisation du Big Data et le gouvernement lancé des projets dans ce sens, l'exploitation des données est pour le moment loin d'être exhaustive [79].

Pour conclure, on peut dire que les solutions sont là, et existent bel et bien, toutefois, on note une grande hétérogénéité dans l'utilisation de ces outils à l'échelle du territoire et des établissements de santé. Un axe d'harmonisation résiderait dans un déploiement national des outils publics. Initiés il y a de nombreuses années déjà pour certains, ces outils tardent à être généralisés pour prouver leur efficacité.

Avec la nouvelle stratégie 2021-2030, et à l'heure de la rédaction de ce mémoire, aucune initiative est mise en place concrètement, avec de réels programmes ou applications notamment dans le projet de « santé connectée », néanmoins, elles figurent dans une stratégie décennale qui, espérant, devrait s'appliquer dans un futur proche.

B- Niveau réglementaire :

b-1- Délais de soumissions

Pays d'excellence pour son expertise dans le domaine de la recherche et bénéficiant d'initiatives récemment mises en place pour améliorer la mise en œuvre des essais cliniques (convention unique notamment), la France dispose de nombreux atouts. Elle se heurte cependant à des difficultés réglementaires pour obtenir les autorisations de mise en place

d'essais novateurs, ce qui se traduit soit par des délais excédant les délais du règlement européen (60 jours) [83], soit par un refus. En 2017, un industriel a attendu 82 jours son autorisation réglementaire pour lancer son essai clinique, ce qui représente une augmentation très marquée par rapport aux années précédentes [83].

A titre d'exemple [64], depuis 2007, 2 727 projets ont été soumis au PHRC-K et 632 sélectionnés pour un budget total de plus de 250 M€. L'analyse CSO des projets financés sur la période 2007-2019 a montré que la majorité appartient à la catégorie traitements (66 %) [64], et plus particulièrement à l'application clinique des traitements innovants, dont les thérapies ciblées, ce qui représente une part importante.

Depuis 2011, les projets sélectionnés n'obtiennent les différentes tranches de financement que sur la base de justificatifs de leur état d'avancement. Sur la période 2011-2018, 378 projets sont suivis selon les tranches de financement, 28 % des projets financés n'ont pas débuté leur étude clinique car ils n'ont pas encore reçu les autorisations réglementaires nécessaires ou rencontrent différents autres obstacles réglementaires [64].

Rendre l'innovation en santé accessible plus rapidement pour les patients est donc une priorité que le gouvernement affiche et discute régulièrement lors des conseils scientifiques. Depuis, les autorités ont créé certains programmes qui étaient censés fluidifier et accélérer les circuits de soumissions, on verra ici certains de ces programmes, leurs limitations et quelques améliorations qui peuvent être apportées.

Premièrement, L'ANSM a pérennisé deux dispositifs accélérés d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track 1 et 2) portant sur le médicament, mis en place le 15 octobre 2018, et élargis aux essais à design complexe et aux médicaments de thérapie innovante (MTI) dont thérapies ciblées depuis le 18 février 2019 [84].

Fast Track 1 : Accès à l'innovation comprend deux essais :

- Essais nouveau médicament design simple/complexe : délai d'instruction au maximum de 40 jours
- Essais nouvel MTI innovant : délai d'instruction au maximum de 110 jours

Fast Track 2 : Soutien au développement ;

- Nouveaux essais avec un médicament connu : délai d'instruction au maximum de 25 jours
- Nouveaux essais avec un MTI connu : délai d'instruction au maximum de 60 jour.

L'objectif de cette procédure est de pouvoir rendre un avis de manière accélérée en répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Elle concerne les médicaments qualifiés de « présumé innovant » par le Bureau de la Commission de la Transparence selon des critères d'éligibilité définis [84].

En pratique, pour un essai de médicaments, le délai d'instruction passe désormais de 60 à 40 jours, voire 25 jours si la molécule est déjà connue par l'ANSM (Fast Track 2). Pour les MTI, le délai est ramené à 110 jours au lieu de 180, et à 60 jours dans le cadre du Fast Track 2 [84].

Nombreux soucis se présentent ici. Premièrement, ce n'est pas tous les essais de thérapies ciblées qui sont jugés favorables à cette démarche mais uniquement à l'avis de la commission. Il se peut donc qu'un essai de thérapie ciblée ne soit pas jugé favorable à cette procédure.

Ensuite, dans le cas où l'essai est jugé éligible, il est important de souligner que pour l'instant, cette procédure est toujours longue par rapport à l'urgence de l'utilisation des thérapies ciblées, les autorités n'arrivent toujours pas à réduire et à respecter les délais fixés sachant que l'enjeu derrière une thérapie ciblée est très important à savoir, des patients en échec thérapeutique avec un stade très avancé de leur maladie. En effet vu que les délais sont censés être plus courts par rapport aux essais de médicaments classiques, les promoteurs soumettent la majorité de leurs essais même ne respectant pas le caractère innovant dans l'objectif d'être jugé favorable par la commission, et surchargent par conséquent cette plateforme, ce qui explique la non tenue des délais raccourcis annoncés.

Enfin, cette procédure reste optionnelle basée sur le volontariat des promoteurs et s'applique à leur demande essai par essai. Si les promoteurs la choisissent, ils devront s'engager à solliciter une réunion de pré dépôt pour permettre à l'ANSM d'entamer le processus. A cela s'ajoute des demandes réglementaires et de questions supplémentaires avec des délais très courts pour l'apport de réponses. On est face à un risque que peu de promoteurs vont donc s'infliger des délais aussi courts ou s'efforcer de respecter scrupuleusement ces jalons sachant que toute déviation fera l'objet d'un suivi [84].

Toujours pour essayer de pallier à ces délais, et dans la même optique que les fast track, on a les autorisations temporaires d'utilisation ATU, mais également, ces autorisations font face à plusieurs obstacles et ne permettent pas de répondre à l'ensemble des situations.

L'ATU est un mécanisme temporaire et dérogatoire d'accès précoce pour les médicaments innovants ne disposant pas d'AMM en France et elle ne peut concerner que des médicaments destinés au traitement de maladies graves ou rares : en pratique, les ATU sont principalement utilisées contre les cancers très avancés, le VIH, et les maladies rares [85]; elle est réservée aux cas cliniques pour lesquels aucun traitement approprié n'est disponible. Les produits concernés doivent présenter une balance bénéfices/risques supposée favorable à partir de données préliminaires [85]. En effet, il faut noter que les ATU interviennent lors des étapes précoces du développement d'un médicament, il est donc impossible de disposer à ce stade de données cliniques exhaustives et fiables.

Le mécanisme d'ATU français est très attractif et envié par de nombreux pays. Néanmoins, il fait face à plusieurs contraintes limitant son application :

- D'abord, les produits de thérapies ciblées ont dans la plupart des cas, de multiples indications, l'ATU est uniquement autorisée pour la primo-indication.
- De plus, le système d'ATU existant se trouve menacé par le plan de financement de la sécurité sociale qui plafonne à 10000 euros le coût moyen annuel par patient de tout produit [85]. A titre d'exemple, le traitement par Herceptin commence après la chimiothérapie et dure un an pendant lequel la malade reçoit toutes les 3 semaines une perfusion d'Herceptin, sachant que la boîte trastuzumab de 150 mg vaut 349,501 [86]; chaque injection (dose 6 mg/kg) représente un coût de 900€ environ; pour une chimiothérapie toutes les 3 semaines étalée sur 52 semaines, le traitement coûte 15 000 € environ par patiente.
- Enfin, du fait de l'important décalage d'exigences méthodologiques entre l'EMA et l'HAS, s'ils conviennent à l'EMA, les résultats des essais sont rarement satisfaisants pour l'HAS, ce qui tend à étirer le délai entre la fin de l'ATU et l'obtention du prix, augmentant ainsi le temps d'attente des patients pour bénéficier du traitement dans l'ensemble de son indication [85].

Deuxièmement c'est le CPP et l'ANSM qui sont concernés, la mise en place de la Loi Jardé en 2016, imposant une répartition aléatoire des dossiers entre les CPP, constitue un risque de ralentissement additionnel au démarrage des essais cliniques [83]. En effet, un certain nombre de CPP ne dispose pas aujourd'hui de l'expertise requise pour l'étude des dossiers

en oncologie puisque jusqu'à présent, la grande partie des dossiers en oncologie était traitée par un petit nombre de CPP [83].

À titre illustratif, 50% des études ont reçu un avis favorable de seulement neuf CPP en 2018 sur les quarante que compte la France, et 80% des études ont reçu un avis de 21 CPP [83], ce qui démontre une forte concentration de la gestion des dossiers dans certains CPP. La loi Jardé impose que toutes les études réalisées sur la personne humaine soient examinées par un CPP. Ces changements n'ont pas été anticipés et risquent d'augmenter les délais de démarrage des études.

La répartition aléatoire des dossiers auprès des CPP récemment mise en place ne permet donc pas de capitaliser sur leur expérience et disperse l'expertise. Ainsi les CPP se heurtent à des difficultés pour analyser les dossiers de phase précoce souvent plus complexes contribuant ainsi à l'allongement des délais réglementaires. Tandis que de l'autre côté l'ANSM fait face à un plus grand nombre de dossiers à traiter ainsi qu'à une complexification des protocoles en oncologie notamment avec les essais adaptés aux thérapies ciblées de type umbrella et basket.

De ce fait, il faudra fluidifier le cadre réglementaire français pour la mise en place des essais cliniques. Pour cela, plusieurs pistes sont possibles :

- Mutualiser les compétences des CPP et renforcer leur expertise en oncologie en les formant sur les spécificités des protocoles cliniques et les nouveaux mécanismes d'action des technologies innovantes afin de raccourcir les délais de traitement des dossiers.

- Doter les organismes examinant les dossiers d'autorisation (CPP, ANSM) de ressources humaines et financières supplémentaires afin de réduire les délais administratifs de mise en place des essais cliniques.

- Permettre la spécialisation de certains CPP pour uniquement les essais innovants des thérapies ciblées afin qu'ils puissent disposer de l'expertise nécessaire à l'analyse de ces dossiers souvent plus complexes.

- Et enfin, créer une cellule dédiée à l'examen des dossiers d'essais complexes comme les thérapies ciblées par exemple au sein de l'organisation interne de l'ANSM, et la doter des ressources nécessaires pour traiter les dossiers dans un délai compétitif.

En dernier, vient la période où l'essai est terminé et donc demander l'AMM et commercialiser le produit. Initialement, les essais prennent beaucoup de temps de la demande d'AMM à l'accès réellement de ces traitements. Rendre donc ces thérapies accessibles plus rapidement pour les patients est une priorité que le gouvernement doit perfectionner régulièrement.

Aujourd'hui, le délai réglementaire prévu par la directive européenne 89/105/CEE pour inscrire un médicament sur la liste des produits remboursables et fixer un prix est de 180 jours. Ce délai n'est pas respecté par la France. Malgré les efforts fournis par l'HAS pour réduire ces délais d'évaluation, la France reste en queue de classement par rapport aux autres pays européens, notamment le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne et a même tendance à augmenter ce délai au fil des années [87]. Sur une période de 2 ans, le délai moyen en France entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation est de 530 jours [87], soit 125 jours de plus que sur la période 2013-2015. La France est alors classée 18^{ième} sur 22 pays Européens [87].

Dans les conditions actuelles, les thérapies ciblées ne sont pas prescrites par les médecins français pendant plus d'un an après leur AMM, car elles ne sont pas directement et systématiquement prises en charge par la Sécurité Sociale et sont très onéreuses. Là aussi, il faudra revoir les conditions de remboursement pour que ce processus se fluidifie, sans pour autant atteindre la viabilité et la durabilité financière de la France.

L'exemple de l'Allemagne, peut être cité [85], pays où les hôpitaux peuvent acheter et utiliser les médicaments dès l'octroi de leur AMM car ils sont pris en charge par l'Etat sur la base d'un montant forfaitaire, et par des mécanismes de financements additionnels pour des médicaments particulièrement onéreux comme les thérapies ciblées.

La réglementation des essais cliniques aujourd'hui est un point très limitant dans le cas des thérapies innovantes comme les thérapies ciblées, car elle se base généralement sur un système d'évaluation établie sur le risque, difficilement prévisible et évaluable de par le manque de recul sur leur usage clinique, comme on l'a vu précédemment, la prescription de ces thérapies est conditionnée par un test biomarqueur qui identifie la présence ou non des anomalies moléculaires du patient concerné.

On ne peut donc pas ou difficilement prédire et évaluer les risques tant qu'on ne sait pas quelle thérapie est administrée pour quel patient.

Avec l'arrivée de ces nouveaux traitements, les agences d'évaluation du médicament ont dû évaluer des données avec des niveaux de preuve parfois éloignés des standards méthodologiques classiques pour juger de l'intérêt thérapeutique des médicaments

En outre, la survie globale est peu souvent le critère de jugement principal des études de thérapies ciblées, faisant place à la survie sans progression ou à un taux de réponse. Ces spécificités sont certes, à mettre en regard des situations thérapeutiques fréquemment visées par les thérapies ciblées: des pathologies rares et mortelles, à des stades avancés et en échec de traitement, dans un contexte de besoin médical non couvert ou mal couvert. Il n'en est pas moins vrai que lors de leur mise sur le marché, la preuve du bénéfice en survie n'est le plus souvent pas encore fournie. Elle est seulement vraisemblable ou simplement possible.

Il n'en demeure pas moins que les délais réglementaires que ça soit pour l'initiation de l'essai ou pour obtention de l'AMM ainsi que la mise effective sur le marché sont toujours longs.

Toutefois, il est important de noter que toutes ces procédures seront modifiées prochainement, dès l'application définitive du nouveau règlement européen ou la soumission sera centralisée. En effet, l'EMA annonce la mise en service du portail européen fin 2021 [88]. La manière dont les essais cliniques sont menés dans l'Union européenne subira donc un changement majeur lorsque le règlement sur les essais cliniques (règlement UE n ° 536/2014) entrera en vigueur [88].

Bien que celui-ci ait été adopté et soit entré en vigueur en 2014 [88], le **moment de son application tarde toujours** et dépend de la confirmation de la pleine fonctionnalité du CTIS par un audit indépendant. Le 21 avril 2021, le conseil d'administration de l'EMA a confirmé que le CTIS était pleinement fonctionnel et répondait aux spécifications fonctionnelles, à l'issue d'un audit indépendant réussi [88]. La Commission européenne examinera si les conditions fixées par le règlement sont remplies et, une fois confirmée, publiera un avis au Journal officiel de l'Union européenne .

Six mois après cet avis, le règlement commencera à s'appliquer et le CTIS sera mis en ligne. L'objectif est que CTIS soit mis en service le 31 janvier 2022 [88].

Ce nouveau règlement vise principalement à [88] :

- Renforcer les capacités d'innovation et l'attractivité européenne pour la recherche biomédicale
- **Faciliter et accélérer l'accès des patients aux traitements innovants sur le territoire européen tout en garantissant leur sécurité ;**
- Renforcer la transparence et l'accès aux données issues des essais cliniques, depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

Il prévoit la mise en place d'une évaluation **rapide, centralisée et coordonnée** des demandes d'autorisation d'essais cliniques ainsi que de leurs modifications, dès lors que cet essai est conduit dans au moins un état membre de l'Union européenne. Ce règlement instaure un dépôt unique du dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai clinique sur un portail européen qui regroupera toutes les informations et données relatives à cet essai.

On pourra donc songer à une souplesse des délais réglementaires, tenus réellement.

Par la suite, les autorités pourront directement solliciter les promoteurs et les investigateurs via des plateformes ou des guichets spécifiques afin d'obtenir des informations sur les difficultés rencontrées, pour pouvoir renforcer le pilotage des essais cliniques de ce type pour une meilleure évaluation de la faisabilité à l'avenir.

b-2- Monitoring :

Pour pallier à la problématique du monitoring complet à 100% des essais de thérapies ciblées tout en respectant les délais impartis, une solution s'offre à nous, et semble bénéfique pour toutes les parties prenantes : le monitoring à distance.

Prenons l'exemple du COVID-19.

Depuis le début de la crise sanitaire du COVID-19, les conditions d'accès sur les sites d'investigation ont fortement impacté les études cliniques. Il a été donc nécessaire de mettre en place des moyens pour assurer la continuité des études et des soins, la sécurité des patients, ainsi que la qualité des données collectées tout en respectant la réglementation.

Le monitoring à distance (ou remote Source Data Verification - rSDV) est un des moyens, et est à ce jour autorisé par l'EMA sous certaines conditions. Cette autorisation est limitée dans le temps (durant la crise sanitaire actuelle) et à certaines études. Le rSDV doit être

considéré comme une modalité du monitoring basé sur le risque (Risk Based Monitoring – RBM) et envisagé comme un outil supplémentaire [89].

Cette technique combine l'utilisation des NTIC (Nouvelles Techniques d'Information et de Communication) avec l'art du monitoring. C'est un moyen innovant qui fait évoluer le métier d'arc et qui a pris de l'ampleur tout récemment avec la crise Covid19 [89].

Le remote monitoring permet d'avoir un accès plus rapide aux données, un contact à distance avec l'investigateur, et le partage dans un espace sécurisé, des documents médicaux afin de les confronter aux données du CRF à distance. Il pourrait donc pallier à cette problématique des ARCs qui sont souvent chargés et submergés par les déplacements aux centres investigateurs compte tenu du fait que les monitorings des essais de thérapies ciblées doivent être strict et sans faille.

Avec cette technique, la majorité des données peuvent être contrôlées à distance régulièrement et en temps réel à moindre coûts par des applications ou des plateformes sécurisées par exemple en intégrant un module de visio-conférence contrôlé et un dépôt de pièces médicales.

Ainsi, l'arc pourra vérifier les consentements, les critères d'éligibilité, les événements indésirables et les événements indésirables graves ainsi que toute autre données nécessitant une vérification.

Néanmoins, en février 2021, la Commission Européenne a mis à jour ses recommandations concernant la gestion des essais cliniques durant la période de pandémie COVID [89]. Elle limite toujours le contrôle des données sources à distance à la période de pandémie, conformément aux recommandations nationales, n'incluant toujours pas la totalité des essais.

En effet, les méthodologies de référence de la CNIL (MR-0012, MR-0033) [89] précisent toujours que l'accès aux données nominatives est autorisé seulement à certaines personnes, lors de visites des centres investigateurs et doit être réalisé sous la direction et la surveillance d'un professionnel intervenant dans la recherche. Le principe du rSDV nécessite donc de revoir cette notion de la part de la CNIL pour envisager que le contrôle puisse se faire à distance.

Il conviendra certainement de s'assurer que toutes les mesures de sécurité nécessaires sont prises (connexions chiffrées, données cryptées et hébergées, protocoles d'authentification forte des utilisateurs...).

Ainsi, les ARCs se déplaceront moins, réaliseront des rSDV plus fréquentes, auront plus de temps et de facilité afin d'assurer une meilleure qualité en monitorant 100% des données dans les temps, identifier d'éventuelles déviations plus rapidement, et donc permettre si nécessaire, la mise en place rapide d'actions sur site pour assurer la sécurité des patients. Bien évidemment, cette technique ne remplace pas le monitoring sur site à 100%, des visites sur site sont à effectuer quand cela s'avère nécessaire, mais a moindre fréquence.

Tenant compte de l'expérience acquise lors de la crise sanitaire [89], il apparaît très utile de faire perdurer à l'avenir les rSDV et de l'étendre à l'ensemble des études interventionnelles particulièrement des thérapies innovantes comme les thérapies ciblées compte tenu de leur enjeu et de ne pas le limiter juste à la période COVID. Cela nécessitera sans doute un travail plus large notamment sur la mise à jour des méthodologies de référence avec la CNIL et l'utilisation de technologies conformes aux réglementations et mises en place de mesures techniques et organisationnelles afin d'assurer la protection et la confidentialité des données, mais cela représente un gain de temps et d'argent sur le long terme.

CONCLUSION

Le cancer est un problème majeur de santé publique, ayant des répercussions sociales et économiques importantes en France. Avec les avancées scientifiques, et l'arrivée de toutes les nouvelles molécules on peut entrevoir un avenir radieux pour la lutte contre le cancer, avec la démocratisation de traitements sur-mesure élaborés au regard de l'identité génétique et moléculaire de chaque cancer pour chaque patient.

Les thérapies ciblées modifient nos concepts de traitement avec l'accès à une médecine innovante personnalisée. La liste des médicaments ne cesse de s'accroître, avec des dizaines de molécules prescrites et des centaines en cours de développement.

Dans quelques années, on ose espérer que chaque patient aura son traitement « sur mesure », décidé en fonction de la carte d'identité génétique de sa tumeur. Ces traitements permettront à de plus en plus de personnes de mieux vivre avec la maladie et ouvriront, dans certains cas, de nouvelles perspectives de guérison.

Les essais cliniques sont donc essentiels aux avancées de la recherche et à la mise sur le marché de ces nouveaux traitements. En effet le but est que ces thérapies ciblées deviennent des traitements standards accessibles à tout le monde. Néanmoins leur réalisation est devenue plus complexe, plus longue et plus coûteuse. Le personnel concerné (Médecins, ARCs, infirmiers, Chefs de projets etc.) rencontre de plus en plus des obstacles en cours de route. En effet plusieurs difficultés ont été soulignées.

Premièrement, le processus réglementaire d'autorisation d'essais cliniques innovants en France qui est de plus en plus compliqué, de par le nombre d'acteurs devant participer au processus décisionnel, les nombreux documents demandés à chaque étape notamment concernant les procédures parallèles comme les ATU mais surtout les délais très longs qu'il faut attendre sachant qu'on est face à des patients cancéreux à des stades très avancés.

Par la suite, on soulignera la complexité et les exigences des protocoles de thérapies ciblées avec le manque de formation des médecins et des ARCs et les demandes importantes aux patients avec un rythme d'examens et de rendez-vous assez soutenu. On soulignera également la difficulté de la gestion des effets indésirables et l'adhésion thérapeutique due à une administration principalement par voie orale qui, comme on l'a vu, est une arme à

double tranchons en étant bénéfique pour le patient mais problématique pour le personnel hospitalier.

Par ailleurs, on mentionne les délais toujours aussi longs, des retours des résultats des tests biomarqueurs au moment du prescreening et qui représentent l'étape d'accès à ces thérapies, mais qui, compte tenu de leur importance, les ARCs n'arrivent pas souvent à respecter les timings protocolaires entre le prescreening et l'inclusion ou la randomisation.

Enfin, le manque de coordination entre la sphère hospitalière et la ville représente, lui aussi, l'une des difficultés les plus importantes aujourd'hui lors d'essais de thérapies ciblées. Tous ces challenges affectent, retardent et compliquent l'inclusion, le suivi ainsi que le traitement du patient.

La recherche clinique essaie de s'adapter peu à peu à ce changement de paradigme sous tous les niveaux pour une meilleure prise en charge des essais d'un nouveau type, guidés par la génomique. Ainsi, le développement et la mise à disposition des thérapies ciblées au travers des essais cliniques ont nécessité, et nécessitent encore, un certain nombre d'évolutions. Des moyens pour pallier à toutes ces difficultés sont déployés depuis déjà pas mal d'années, d'autres sont toujours en cours ou à venir.

Il est grand temps d'aller de l'avant et de nombreux progrès restent donc à faire, en réduisant les délais, qu'ils soient administratifs ou protocolaires, allégeant les flowcharts et exigences des protocoles, intégrant systématiquement l'éducation thérapeutique à chaque inclusion, et pourquoi pas, intégrer l'intelligence artificielle et la technologie et de l'appliquer à l'entièreté de l'essai en créant des programmes et des interfaces connectés afin que toutes les parties prenantes - professionnels extérieurs de ville y compris - puissent travailler sereinement et les patients bénéficier d'un suivi et d'une prise en charge optimale lors d'un essai clinique de thérapie ciblée.

Une réflexion est en cours dans le cadre de la prochaine stratégie décennale ainsi que le nouveau règlement européen pour construire une nouvelle approche vis avis de ce type d'essais innovants afin de mieux les mener et de reconsidérer certaines lois en cours, notamment en ce qui concerne la santé connectée.

Tout cela devra se faire évidemment dans le respect de la sécurité et l'intérêt des patients.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
Sommaire	4
Liste des figures	5
Liste des abréviations :.....	6
Introduction	8
Problématique	10
I-Première partie : La recherche clinique	12
A-Définition de la recherche clinique	14
B-Les différents acteurs de la recherche clinique :	15
C-Les différentes phases d'un essai clinique	17
II-Deuxième partie : les thérapies ciblées	20
A - Qu'est-ce qu'un cancer ?	20
B - Définition des thérapies ciblées	22
C – Types et mécanismes des thérapies ciblées	23
D – Etat des lieux de la thérapie ciblée en France :	29
III- Troisième partie : méthode (enquête)	38
IV- Quatrième partie : Résultats	39
1- Les challenges de la mise en place des thérapies ciblées	39
A- Challenges organisationnels:	40
a-Protocoles, plannings chargés :	40
b-Voie d'administration Per OS :	43
b-1- La problématique de la gestion des effets indésirables :	45
b-2- Le risque d'une adhésion thérapeutique altérée :	46
c-Tests de biomarqueurs :	48
B- Challenges règlementaires	49
a-Délais des soumissions :	50
b-Monitoring des données :	50
2-Solutions et perspectives d'avenir :	51
A- Niveau organisationnel :	51
B- Niveau réglementaire :	59

b-1- Délais de soumissions	59
b-2- Monitoring :	66
Conclusion	69
Table des matières	71
Bibliographie	73
Annexes	80
Annexe 1 : Questionnaire Volet Règlementaire :	80
Annexe 2 : Questionnaire Volet Investigation :	83
Annexe 3 : Carte des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers (Inca, 2017)	89
Annexe 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion d'une étude X	90
Résumé	98

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Santé publique France., 2021. Maladies et traumatismes. Cancers.
Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
Consulté le : 03/02/2021
- [2] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer., 2021. Le cancer en chiffres.
Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
Consulté le :06/02/2021
- [3] Santé publique France., 2021. Maladies et traumatismes. Cancers.
Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.
Consulté le :06/2/2021
- [4] Jordan, B., 2017. Cancer : les trois époques de la médecine personnalisée. Med Sci, 33(10), 905-908.
- [5] Faure, S. 2015., Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités Pharmaceutiques, 54(546), 57-61.
- [6] European medicines agency., 2011. Herceptin. INN trastuzumab.
Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/herceptin-epar-summary-public_en.pdf
Consulté le : 06/2/2021
- [7] Haute autorité de santé., 2002. Glivec.
Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031313.pdf>
Consulté le : 06/02/2021
- [8] Finzi, J., Morel, D., Belorgey, C., 2016. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015. État des lieux et enjeux, 80.
- [9] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer., 2021. Les thérapies ciblées. Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée.
Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees/quest-ce-quune-therapie-ciblee>
Consulté le : 06/2/2021
- [10] Fondation ARC pour la recherche sur le cancer., 2020. ASCO les thérapies ciblées en 2019.
Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/actualites/2019/asco-les-therapies-ciblees-en-2019>
Consulté le : 06/2/2021
- [11] Faure, S., 2017. Introduction Thérapies ciblées anti-cancéreuses.
- [12] AFP., 2015. Le cancer, la maladie qui fait le plus peur aux Français. L'express.
Disponible sur : https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/le-cancer-la-maladie-qui-fait-le-plus-peur-aux-francais_1647244.html
Consulté le : 06/2/2021
- [13] Espace éthique., 2014. Du procès au code de Nuremberg. Principes de l'éthique biomédicale
Disponible sur : <https://www.espace-ethique.org/ressources/article/du-proces-au-code-de-nuremberg-principes-de-lethique-biomedicale>
Consulté le : 06/2/2021

- [14] Pharmacomedical., 2020. Développement et suivi des médicaments.
Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques/120-les-points-essentiels>
Consulté le : 07/02/2021
- [15] D. n° 2001/20/CE, du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
- [16] D. n° 2006-477, 26 avril 2006, relatif aux recherches biomédicales. NOR : SANP0524369D
- [17] Institut de santé publique. Pôle recherche clinique.
Disponible sur : https://www.inserm.fr/sites/default/files/201709/Inserm_Schema_DemarchesReglementairesProjetRecherche.pdf
Consulté le : 07/02/2021
- [18] L. n° 2012-300, 5 mars 2012, relative aux recherches impliquant la personne humaine. NOR : SASX0901817L
- [19] Paul, B., 2016. Essai clinique de Rennes : la mort d'un volontaire. Le monde,
- [20] O. n° 2016-800, 16 juin 2016, relative aux recherches impliquant la personne humaine. NOR : AFSP1608692R
- [21] D. n°2017-884, 9 mai 2017, modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. NOR : AFSP1706303D
- [22] Ministère des solidarités et de la santé. Recherche et innovation. Recherches impliquant la personne humaine.
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine>
Consulté le : 12/02/2021
- [23] A. 2 décembre 2016, fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique. NOR : AFSP1635581A
- [24] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Recherche clinique
Disponible sur : <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique>
Consulté le : 12/02/2021
- [25] Groupements interrégionaux pour la recherche clinique et l'innovation. Rôle et responsabilités du promoteur
Disponible sur : http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/autoformationdugircisoom_84.html
Consulté le : 29/04/2021
- [26] Service public d'information en Santé., 2020. Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche
Disponible sur : <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>
Consulté le : 29/04/2021
- [27] Code de la santé public., 2020. Chapitre 3. Chapitre III Comité de protection des personnes et autorités compétente.
Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000042654857/2020-12-09>
Consulté le : 29/04/2021

[28] Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, JOCE n° L 121, 1^{er} mai 2001

[29] C. DGS/SD1C/2006/259. n° 2006-259, 14 juin 2006, relative à la mise en place des Comités de Protection des Personnes.

[30] Brion, N., Demarez, J. P., Belorgey, C., et al., 2005. Comité de Protection des Personnes. Thérapies, 60(4), 319-328.

[31] Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé. Qui sommes-nous ?. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
Consulté le : 29/04/2021

[32] Notre recherche clinique., 2021. Investigateur. Définition
Disponible sur : <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/investigateur>
Consulté le : 29/04/2021

[33] Les entreprises du médicament. Développement clinique. Attaché de recherche clinique.
Disponible sur : <https://www.leem.org/referentiels-metiers/attache-de-recherche-clinique>
Consulté le : 29/04/2021

[34] L. n° 94-548, 1 juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. NOR : RESX9200045L

[35] La ligue contre le cancer., 2016. Les essais cliniques et e comité de patients. Les différentes phases des essais cliniques.
Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques.
Consulté le : 21/02/2021

[36] Gustave Roussy., 2018. ASCO. Les résultats du projet AcSé-crizotinib
Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/asco-2018-les-resultats-du-projet-acse-crizotinib-presentes-au-congres-asco-2018>
Consulté le : 21/02/2021

[37] European food safety authority.2021. ADME
Disponible sur : <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/adme>
Consulté le : 21/02/2021

[38] ASL HSP France. Les phases d'un essai clinique
Disponible sur : <https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf>
Consulté le : 21/02/2021

[39] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Les essais cliniques. Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé.
Disponible sur : <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>
Consulté le : 21/02/2021

[40] Les entreprises du médicament., 2018. Innovation et santé. Pharmacovigilance. Comment améliorer la sécurité du médicament : qu'est-ce que la pharmacovigilance ?
Disponible sur : <https://www.leem.org/pharmacovigilance>
Consulté le : 22/02/2021

- [41] Institut national du cancer. Dictionnaire. Définition. Cancer
<https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
Consulté le : 06/03/2021
- [42] Institut national du cancer., 2016. Qu'est-ce-qu'un-cancer ?. Mécanisme de cancérisation
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
Consulté le :06/03/2021
- [43] Société canadienne du cancer., 2021. Qu'est-ce-qu'un-cancer ?. Comment le cancer se forme, se développe et se propage.
Disponible sur : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/how-cancer-starts-grows-and-spreads/?region=on>
Consulté le : 06/03/2021
- [44] Saillard, M., 2014. Traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein : place de l'Avastin®. 307p. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063580>.
- [45] Institut national du cancer. Dictionnaire. Définition. Thérapie ciblée
<https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/therapie-ciblee>
Consulté le : 06/03/2021
- [46] Institut national du cancer. Se faire soigner. Traitements. Thérapies ciblées : modes d'action
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
Consulté le :07/03/2021
- [47] Walter, T., 2016. Les différentes classes de thérapies ciblées. La Lettre de l'Hépatogastroentérologue, XIX (2) : 74-79.
- [48] Beck,A, Wagner Rousset,E, Wurch, T, et al., 2009. Anticorps thérapeutiques et dérivés : une palette de structures pour une pléthore d'indications. Med Sci. 25 (12) : 1024-1032.
- [49] Lecomte T, et al., 2012. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : une classe médicamenteuse majeure en pathologie digestive. Hépatogastro & Oncologie Digestive.19 (2) : 85-93.
- [50] Bejan-Angoulvant, T, Alexandre, J., 2020. Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. Med Sci. 35 (12) : 1114-1120
- [51] Valentin T et al., 2011. Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. Hépatogastro & Oncologie Digestive. Hépatogastro & Oncologie Digestive. 18 (1) : 4-16.
- [52] Kaplon,H, et al., 2015. Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique par Hélène.78p.
- [53] Bleichner, O., 2015. Thérapie ciblée : une révolution médicale ?. Ligue contre le cancer
Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/28456_therapie-ciblee-une-revolution-medicale
Consulté le : 07/03/2021

- [54] Institut national du cancer, Thérapies ciblées, Les médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein.
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Therapies-ciblees>
Consulté le : 07/03/2021
- [55] Schroeder, M.sciencephotolibrary. Angigenesis.
Disponible sur : <https://www.sciencephoto.fr/image/12637211-Angiogenesis>
Consulté le : 15/03/2021
- [56] Treps, L, Gavard, J., 2015. L'angiogenèse tumorale : quand l'arbre de vie tourne mal. *Med Sci*, 31 (11) : 989–995
- [57] Dreyer, C, Raymond, E, Faivre, S., 2009. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de Médecine Interne*, 30 (5) : 416-424.
- [58] Innominepatrisetfilii., 2009. Tempus fugit. Cisplatine, Avastin et Alimata.
Disponible sur <http://innominepatrisetfilii.blogspot.com/2009/05/cisplatine-avastin-et-alimta.html>
Consulté le : 15/03/2021
- [59] 3c28. Thérapie ciblée. Votre parcours de soins. Thérapie ciblée.
Disponible sur <https://www.3c28.fr/therapie-ciblee.php>
Consulté le : 15/03/2021
- [60] Norbury, CJ., 2001., Réponses cellulaires aux dommages à l'ADN. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41 : 367–401.
- [61] Lheureux, S, Le Moulec, S., 2011. Les molécules de l'apoptose, cibles thérapeutiques en oncologie. *Bulletin du Cancer*, 98 (9) : 1029-1036.
- [62] Merlin, J.L., 2008. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *La lettre du Cancérologue*, XVII (7) : 334-349.
- [63] Perlemuter, L, Perlemuter, G., 2010. Guide de thérapeutique, 6ème édition, Masson, 832-835.
- [64] Institut national du cancer., 2019. Rapport scientifique. Collection Documents Institutionnels.
Disponible sur : https://www.oncopaca.org/sites/default/files/rapport_scientifique_2019_francais.pdf
Consulté le : 13/02/2021
- [65] 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 : 07/05/2021
- [66] Buzyn A et al., 2020. Equal Access to Innovative Therapies and Precision Cancer Care. *Nat Rev Clin Oncol*. 13(6) : 385-93.
- [67] Fondation ARC., 2020. Une nouvelle ère pour la médecine de précision.
Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/actualites/2020/2020-2025-une-nouvelle-ere-pour-la-medecine-de-precision>
Consulté le : 25/04/2021
- [67] Institut national du cancer., 2015. La chimiothérapie orale du cancer
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-chimiotherapie-orale-du-cancer-en-2014>
Consulté le : 20/05/2021

- [68] Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E., 1997. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol; 15 (1): 110-115.
- [69] Institut national du cancer., 2017. Imatinib Fiche. Prevenir les effets indésirables
Disponible sur : e-cancer.fr
Consulté le : 21/05/2021
- [70] Schwiertz V, Bertin C, Henry A, Charpiat B., 2007. Number and nature of drug interactions concerning antineoplastic drugs. Bull Cancer; 94 (5): 477-82
- [71] Grenader T, Gipps M, Shavit L, Gabizon A., 2007. Significant drug interaction: phenytoin toxicity due to erlotinib. Lung Cancer; 57 (3): 404-6.
- [72] Simon L, Prebay D, Beretz A et al., 2007. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux de France. Bull Cancer ; 94 (5) : 483-8
- [73] Institut national du cancer., 2014. Hématologie : Effets indésirables des anticancéreux par voie orale, Résultats de l'enquête conduite auprès des associations de patients
- [74] Réseau regional de cancérologie., 2016. Fiche Recommandation de Bonne Pratique Thérapie ciblée orale CAPECITABINE.
Disponible sur : <https://oncocdn.keeo.com/fiche-rbp-xeloda-vf-23930.pdf>
Consulté le : 24/05/2021
- [75] Europe WHO.,1998. Therapeutic patient education: continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases
- [76] Given et al., 2011. The Challenges of Oral Agents as Antineoplastic Treatments, Seminars in Oncology Nursing
- [77] Eliasson L. et al., 2011. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed.
- [78] Institut national du cancer.,2020. Programme AcSé. AcSé vemurafenib
Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe/AcSe-vemurafenib>
Consulté le : 25/05/2021
- [79] Institut national du cancer., 2021. Stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030. 2021.Feuille de route 2021-2025
- [80] Institut national du cancer., 2014. Plan cancer 2014-2019.
Disponible sur e-cancer.fr
Consulté le :28/05/2021
- [81] CHU de Poitiers., 2015. Un suivi renforcé du patient pour une meilleure efficacité du traitement
Disponible sur : <http://www.chu-poitiers.fr/therapies-orales-un-suivi-renforce-du-patient-pour-une-meilleure-efficacite-du-traitement/>
Consulté le :29/05/2021
- [82] Livre Blanc 2016., L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie
Consulté le :29/05/2021
- [83] Les entreprises du médicament., 2018. L'engagement du leem contre le cancer
https://www.leem.org/sites/default/files/LEEM_Plateforme_Cancers_Exe-V7.pdf

Consulté le :29/05/2021

[84] Haute autorité de santé., 2021. Procédures d'évaluation anticipée « Fast - Tracking »

Consulté le :30/05/2021

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf

[85] Gaillard.L., 2019. L'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Les enjeux du dispositif français d'accès précoce à l'innovation thérapeutique illustré à travers l'évaluation de la demande d'ATU de cohorte de l'emicizumab, immunothérapie à destination des patients atteints d'hémophilie A. Sciences pharmaceutiques

[86] Vidal., 2021. TRASTUZUMAB 150 mg pdre p sol diluer p perf

Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/ontruzant-150-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-187245.html>

Consulté le :30/05/2021

[87] Daudigny, Y., Deroche, C., Guillotin, V., 2018. Rapport d'information. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce. n° 569

<http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>

Consulté le :30/05/2021

[88] Agence europeene du medicament., 2021. Clinical trial regulation

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation>

Consulté le :30/05/2021

[89] EMA Guidance on the managment of clinical trials during the COVID-19.

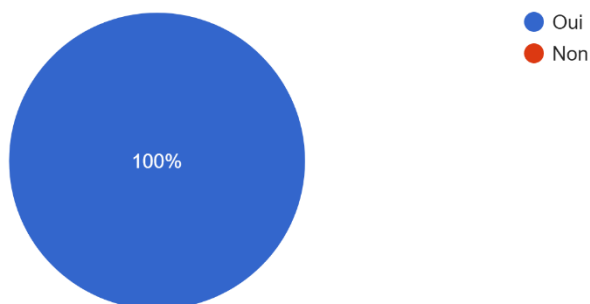
Disponible sur : https://www.afcros.com/wp-content/uploads/2021/03/AFCROs_Position-Paper-rSDV_v3.pdf

Consulté le :30/05/2021

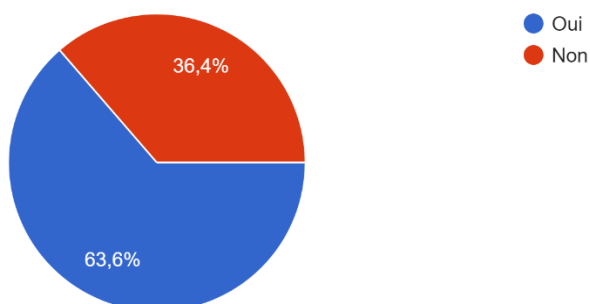
ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire Volet Règlementaire :

1- Les essais de thérapies ciblées vous demandent t'ils un temps de travail supérieur aux autres essais "classiques"?

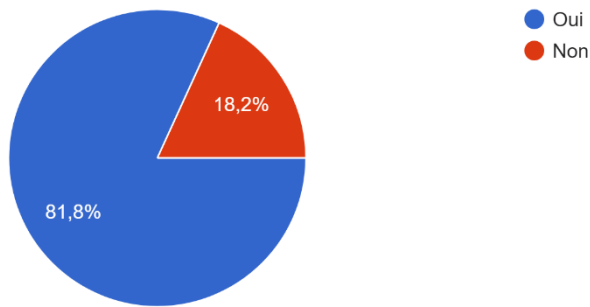


2- Concernant le volet règlementaire, ces essais ont-ils des spécificités pour la délivrance des autorisations des autorités compétentes?

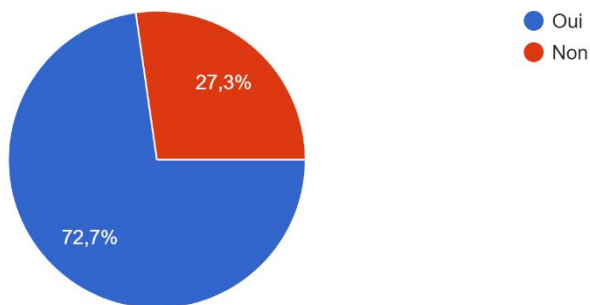


- **Si oui, quelles sont ces spécificités.**
- Certification testing
- Consortium scientifique des designs selon ce qui a déjà été fait et donc designs basket et umbrella par exemple
- Demande de documents régulières
- Des designs mieux adaptés (umbrella/basket)
- Certifications + designs adapté peut être
- De préférence designs spécifiques (umbrella+basket par exemple)

3- Les délais des réponses des autorités concernées sont -ils plus longs ?



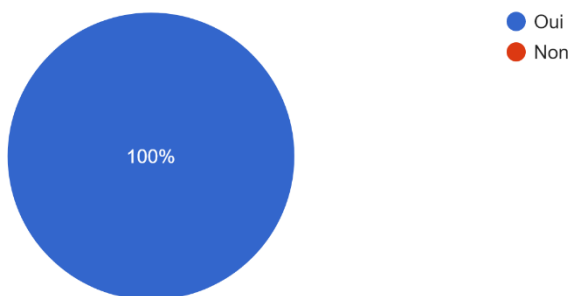
4- Y'a-t-il un suivi particulier dans la déclaration des effets indésirables liés aux médicaments des essais de thérapies ciblées ?



- Si oui, en quoi cela consiste-t-il?

- Suivi régulier
- Traçabilité accrue et logistique sans faille. monitoring à 100% des données.
- Retours réguliers et suivi strict
- Suivi strict, monitoring complet des données de l'étude
- Monitoring complet + suivi régulier
- Suivi strict et régulier
- Monitoring 100%
- Suivi strict, monitoring 100%

5- Considérez-vous que le bénéfice thérapeutique obtenu justifierait l'utilisation de ces molécules ?

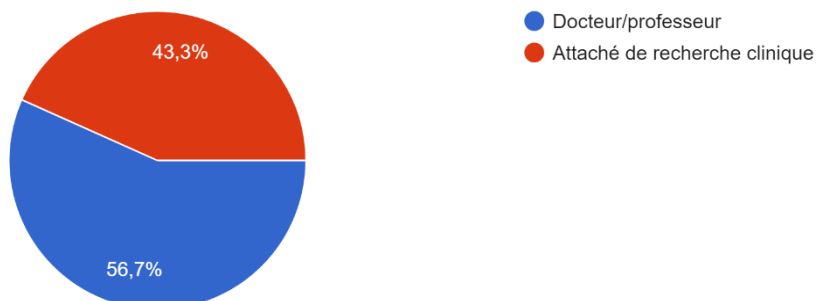


6- Selon vous, quelles améliorations/nouveautés peuvent être apportées pour les essais de thérapies ciblées du côté réglementaire pour accélérer le traitement des dossiers?

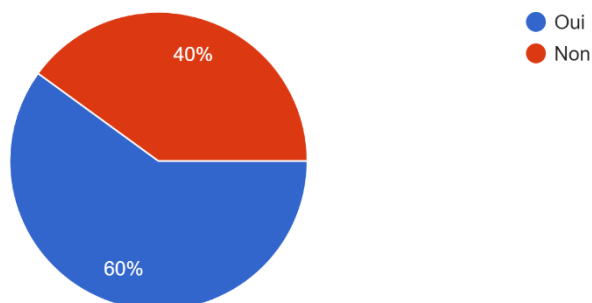
- Changements de paradigme difficiles à prendre en compte pour les autorités (surtout les payeurs) car par exemple en France le larotrectinib n'a pas obtenu le remboursement indépendamment de la localisation tumorale, simplement pour quelques indications
- Proposer un guichet de renseignement spécifique au niveau de l'ANSM et mettre en place un système de fast-track pour la soumission.
- Une procédure simplifiée de dépôt avec test compagnon associé
- Faciliter les soumissions en réduisant les temps des retours
- Réduction des temps de retours administratifs
- Retours plus rapides des autorités compétentes
- Plus de souplesse au niveau des autorités compétentes concernant les délais
- Les tests compagnon associés à la demande initiale de la thérapie ciblée car actuellement ça prend encore plus de temps étant dissociées
- Revoir les conditions de remboursement de ces thérapies
- Réduire les temps d'instruction et des retours de la part des autorités
- Des délais réglementaires plus courts pour les soumissions

Annexe 2 : Questionnaire Volet Investigation :

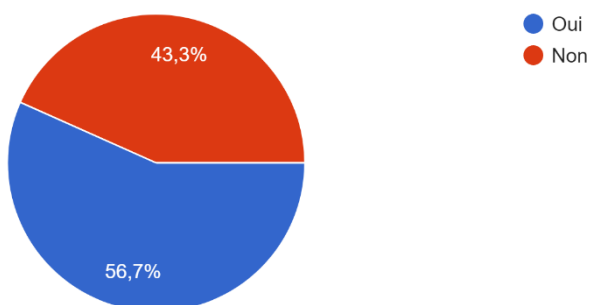
1- A quelle catégorie professionnelle êtes-vous rattaché?



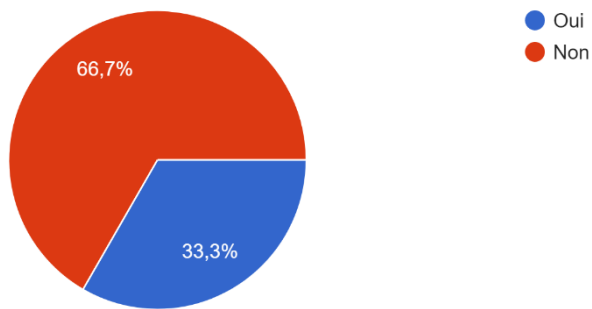
2- Les essais de thérapies ciblées vous demandent t-ils un temps de travail supérieur aux autres essais "classiques" de chimiothérapies par ex ?



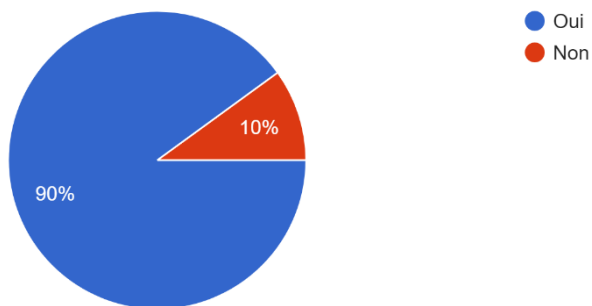
3- Pensez-vous que les critères d'inclusion/exclusion sont plus nombreux comparé à un essai de chimiothérapie classique?



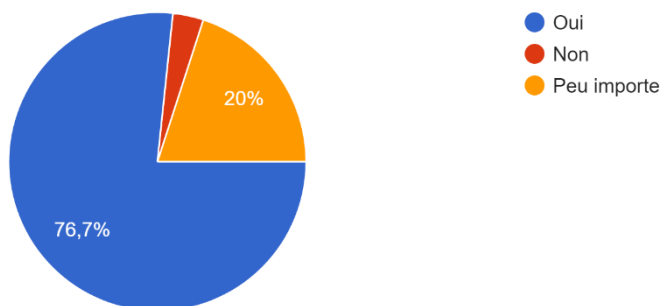
4- Y'a t'il une formation spécifique pour les médecins / ARCs pour la conduite d'essais avec ce type de molécules?



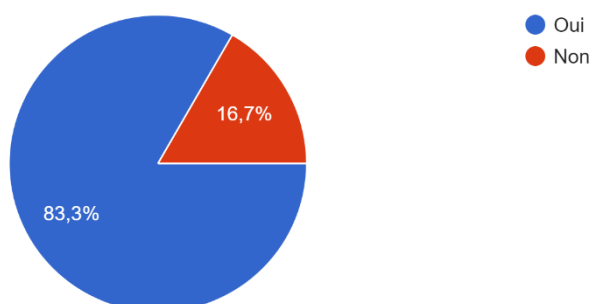
- Si non, selon vous cela serait-il bénéfique?



5- Actuellement en Europe, le dépôt de l'AMM du médicament est dissocié de la procédure de mise à disposition du test compagnon qui dépend d'une réglementation différente. Serait-il bénéfique d'harmoniser la procédure afin qu'une thérapie ciblée soit rendue disponible avec son test compagnon?



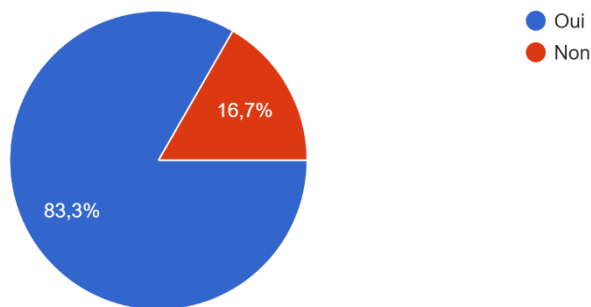
6- Ces essais comportent majoritairement une phase de prescreening avec notamment des recherches en biologie moléculaire engendrant des couts non pris en charge dans le cadre de l'étude. Cela présente-t-il un frein ?



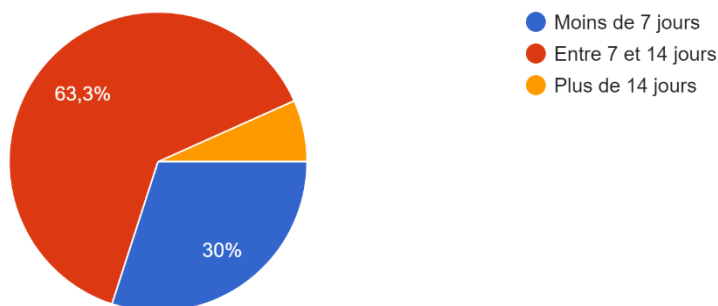
7- Le suivi d'un patient inclus dans un essai de thérapie ciblée est-il compliqué niveau timing entre (rdv, prise de médicaments, compliance, exams...)?

- Oui
- Non
- Cela dépend du flowchart de l'étude
- Parfois oui, plannings chargés
- Pas spécialement
- Parfois oui, c'est compliqué quand on n'arrive pas à programmer tous les examens dans les délais protocolaires pour valider l'inclusion ce qui peut retarder la randomisation du patient et la prise en charge thérapeutique de son cancer. Pour certains essais de thérapie ciblée, on doit contacter les patients chaque mois pour s'assurer qu'ils prennent bien leurs traitements. Concernant les examens et les consultations de suivi, on essaie toujours d'anticiper en avance, dans la mesure du possible, sinon on risque de ne pas être dans les délais protocolaires.
- Pas plus que les autres types d'essais selon moi
- Pas spécialement mais doit être régulier et strict
- Un peu
- ne sait pas
- plus de contraintes pour le patient
- Un peu plus que dans les autres essais
- oui !
- Parfois quand le design de l'étude est très compliqué
- Cela dépend des études, mais là plus part ont des plannings serrés
- Parfois lors des études avec un planning serré
- Problème de compliance - gestion des toxicités chroniques (ou durables) à distance
- Oui, beaucoup de rendez-vous en général ++
- Pas spécialement, mais peut l'être si le flowchart est très chargé
- UN peu plus compliqué que les essais classiques
- Oui car bien souvent il y a des toxicités spécifiques à suivre faisant appel à des médecins spécialistes de ville (ophtalmo, dermato.) La compliance des traitements oraux reste difficile à évaluer chez certains patients et nécessitent la mise en place d'outils comme un carnet patient
- Oui
- C'est un suivi classique avec surveillance accrue des effets indésirables
- Oui, en terme logistique

- 8- L'une des actions du programme "plan cancer" prévoit de créer le métier d'infirmier clinicien qualifié en réponse à la complexité des soins induits par les thérapies ciblées. Trouvez-vous cette décision indispensable?



- 9- Les études de screening moléculaires incluent souvent une phase de pré-screening. Selon vous, quel est le délai acceptable entre le pré-screening du patient et le screening pour avoir un retour de test biomarqueur?

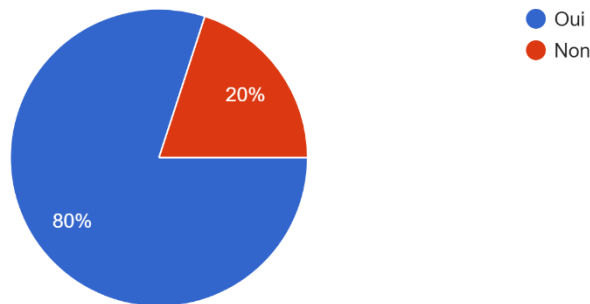


- 10- Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte permettent la mise à disposition précoce de thérapies ciblées, avant l'obtention de l'AMM. Cette autorisation est-elle longue à obtenir ou présente des conditions particulières?

- Ne sais pas
- Ne sais pas
- Oui pour certaines thérapies ciblées
- Pas assez rapide
- Non concerné
- Non, mais longue dans certains cas
- Oui, longue parfois et ne concerne pas toutes les thérapies ciblées
- Procédure peut être courte en passant par la PUI
- Parfois long
- Je ne sais pas
- Longue par rapport aux délais annoncés
- Procédure passable pour l'ATU de cohorte, beaucoup moins pour l'ATU nominative
- Cela dépend d'une molécule à l'autre
- Rapide à obtenir mais contrainte de remplissage des données
- elle présente des conditions particulière et pas souvent assez rapide à obtenir
- Pas spécialement, mais peut être longue parfois

- Parfois procédure longue
- Un temps réduit serait préférable
- Non
- Non
- Non mais beaucoup de documents
- FACILE mais suivi administratif long avec retours réguliers
- je ne sais pas
- Il serait préférable de réduire les délais
- non
- Oui

11- De plus en plus, des thérapies ciblées sont administrées par voie orale dans un but d'améliorer la qualité de vie des patients. Cela complique-t-il le suivi et la surveillance du patient?



12- Selon vous, quelles améliorations/nouveautés peuvent être apportées pour les essais de thérapies ciblées afin de faciliter leur mise en place dans le cadre d'un essai clinique et assurer le suivi du patient aisément?

- Meilleure formation de toutes les personnes impliquées dans l'essai
- Améliorer le processus d'obtention des résultats de pré-screening en un temps plus restreint
- Meilleurs délais des retours des résultats de prescreening car l'enjeu est important
- En tant qu'ARC investigation, je trouve que les essais de thérapies ciblées ne sont pas plus compliqués que les autres types d'essais cliniques, mais ils demandent beaucoup d'organisation et de vigilance pour le suivi des effets indésirables. Donc à mon avis, si on a suffisamment d'ARC qui peuvent consacrer le temps qu'il faut pour bien suivre chaque patient, ça améliorera sans doute le suivi des patients et la qualité des données recueillies.
 - Contact régulier avec les patients afin de leur rappeler de bien compléter et rapporter leur carnet patient.
 - Faire confiance au clinicien de terrain qui voit les malades
 - Mettre à disposition un carnet patient ou une appli, pour pouvoir surveiller et suivre le patient

-Des carnets patients numériques (via applications à mettre sur le téléphone lorsque cela est possible) pour avoir la traçabilité des prises du médicament par exemple

- Suivi à distance avec portail dédié pour mieux gérer et de manière plus précoce la survenue des AE - pré-screening pris en charge - drug-monitoring systématique avec concentrations thérapeutique et toxique définie

-Améliorer le délai de réponse sur la présence/absence de mutation

-IDE clinicienne

-Intégrer au C1J1 une consultation tripartite d'éducation thérapeutique

-Réduire les délais administratifs, et mettre à disposition des outils de suivi patient

-Meilleurs délais des autorités et moins de complexité des études

-Réduire les délais administratifs, meilleure coordination avec les professionnels qui voient le patient à l'extérieur

-Intégration de l'éducation thérapeutique

-Simplifier les plannings

-Meilleure communication et coordination avec les professionnels de ville + moins de procédures administratives

-Suivi PK partagé avec le clinicien, outils de suivi (carnet ou application)

-Mettre en place des outils de suivi du patient, carnet patient pour la compliance avec rappel de complétion.

-Education thérapeutique + amélioration des délais administratifs

-Réduire au maximum les délais de pré-screening

-Suivi à distance par auto-questionnaires

-Réduire les délais des tests biomarqueur et outils de suivi patient à distance

Annexe 3 : Carte des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers (Inca, 2017)



Annexe 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion d'une étude X

47

5.0 METHODOLOGY

5.1 Entry Criteria

5.1.1 Diagnosis/Condition for Entry into the Trial

Male and female subjects with any of the multiple advanced (metastatic and/or unresectable) solid tumors listed below with adequate tumor tissue for primary biomarker analysis and of at least 18 years of age will be enrolled in this trial.

5.1.2 Subject Inclusion Criteria

In order to be eligible for participation in this trial, the subject must:

1. Be willing and able to provide written informed consent/assent for the trial. The subject may also provide consent/assent for Future Biomedical Research. However, the subject may participate in the main trial without participating in Future Biomedical Research.
2. Be ≥ 18 years of age on the day of signing informed consent.
3. Have a histologically or cytologically-documented, advanced (metastatic and/or unresectable) solid tumor that is incurable and for which prior standard first-line treatment has failed. Patients must have progressed on or be intolerant to therapies that are known to provide clinical benefit. There is no limit to the number of prior treatment regimens.

Note: Prior neoadjuvant or adjuvant therapy included in initial treatment may not be considered first- or later-line SOC treatment unless such treatments were completed less than 12 months prior to the current tumor recurrence.

4. Have one of the following advanced (unresectable and/or metastatic) tumor types:
 - (A) Anal Squamous Cell Carcinoma,
 - (B) Biliary Adenocarcinoma (gallbladder or biliary tree (intrahepatic or extrahepatic cholangiocarcinoma) except Ampulla of Vater Cancers,
 - (C) Neuroendocrine Tumors (well- and moderately-differentiated), of the lung, appendix, small intestine, colon, rectum, or pancreas,
 - (D) Endometrial Carcinoma (sarcomas and mesenchymal tumors are excluded),

- (E) Cervical Squamous Cell Carcinoma,
- (F) Vulvar Squamous Cell Carcinoma,
- (G) Small Cell Lung Carcinoma,
- (H) Mesothelioma (Malignant Pleural Mesothelioma),
- (I) Thyroid Carcinoma (Papillary or Follicular Subtypes),
- (J) Salivary Gland Carcinoma (sarcomas and mesenchymal tumors are excluded)

OR

- (K) Any advanced solid tumor (except CRC), which is MSI-H.

Note: FOLLOWING ENROLLMENT OF THE INITIAL APPROXIMATELY 100 SUBJECTS IN THIS COHORT, SUBSEQUENT ENROLLMENT WILL BE LIMITED SUCH THAT A TOTAL OF NO MORE THAN APPROXIMATELY 20 SUBJECTS WITH ANY SINGLE SPECIFIC TUMOR TYPE ARE ENROLLED IN THIS MSI-H CANCER COHORT. THE IVRS SYSTEM WILL BE USED TO DETERMINE IF SUBJECTS WITH AN MSI-H TUMOR OF A PARTICULAR TYPE MAY BE ENROLLED.

- (L) Any advanced solid tumor (including CRC*) which is dMMR/MSI-H in patients from mainland China who are of Chinese descent.

Non-CRC and CRC subjects in Group L are to meet all inclusion criteria as outlined in Section 5.1.2.

In addition, CRC subjects in Group L are to meet the specific lines of therapy criteria listed below: Have a histologically proven locally advanced unresectable or metastatic CRC which is dMMR/MSI-H that has received 2 prior lines of therapy.

Note: Patients must have received oxaliplatin and irinotecan in separate lines of therapy, these are usually provided with fluoropyrimidine (eg, FOLFOX and FOLFIRI).

Note: Capecitabine is acceptable as equivalent to fluoropyrimidine in prior therapy (XOLFOX, XOLFIRI).

Note: Patients who have previously received fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan as part of the same and only chemotherapy regimen, eg, FOLFOXIRI or FOLFIRINOX, will be considered 2L patients, and do not qualify for the study.

Note: Adjuvant chemotherapy counts as a first line of prior systemic therapy if there is documented disease progression within 6 months of chemotherapy completion.

Note: All systemic cytotoxic chemotherapy, including antibody–drug conjugates with a cytotoxic warhead, are considered prior lines of therapy.

Note: Definitive surgery with curative intent and radiation therapy or systemically administered radiopharmaceutical therapy are **NOT** considered prior lines of therapy.

Note: If a treatment regimen is discontinued for any reason and a different regimen is started, it should be considered a new line of therapy. Switching (eg, cisplatin to carboplatin) will **NOT** be considered a line of therapy change (unless a delay in treatment is required for ≥ 2 months). Interruptions will **NOT** be considered a line of therapy change (unless the interruption is ≥ 2 months).

Note: Maintenance regimens administered with the purpose of maintaining response following treatment regimens will not be considered a line of therapy.

Note: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) or other locoregional therapies are allowed, but will not be counted as prior lines of therapies.

- (M) Any advanced solid tumor that has failed at least one line of therapy and is TMB-H (≥ 10 mut/Mb, F1CDx assay), excluding dMMR/MSI-H tumors.

Note: For subjects to be eligible for enrollment in Group M, they must have failed at least one line of standard of care systemic therapy (ie, not treatment naïve), with the exception of CRC subjects who must have failed at least 2 lines of standard of care systemic therapy, as per CRC specific eligibility criteria (see below). Refer to Section 7.1.1.6.1 for a definition of prior line of therapy.

Note: Primary brain tumors (eg, GBM) are allowed in the TMB-H population; tissue submitted for determining TMB status must have been collected prior to temozolomide exposure.

Non-CRC and CRC subjects with TMB-H tumors in Group M are to meet all inclusion criteria as outlined in Section 5.1.2.

In addition, CRC subjects in Group M are to meet the specific lines of therapy criteria listed below: Have a histologically proven locally advanced unresectable or metastatic CRC which is TMB-H.

Note: Patients must have received oxaliplatin and irinotecan in separate lines of therapy, these are usually provided with fluoropyrimidine (eg, FOLFOX and FOLFIRI).

Note: Capecitabine is acceptable as equivalent to fluoropyrimidine in prior therapy (XOLFOX, XOLFIRI).

Note: Patients who have previously received fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan as part of the same and only chemotherapy regimen, eg, FOLFOXIRI or FOLFIRINOX, will be considered 2L patients, and do not qualify for the study.

Note: Adjuvant chemotherapy counts as a first line of prior systemic therapy if there is documented disease progression within 6 months of chemotherapy completion.

Note: HIPEC or other locoregional therapies are allowed but will not be counted as prior lines of therapies.

Note: Refer to Section 7.1.1.6.1 for description of additional lines of therapy.

5. Have submitted an evaluable tissue sample for biomarker analysis from a tumor lesion not previously irradiated (exceptions may be considered after consultation with and approval by the Sponsor) (See Laboratory Manual for detailed instructions). The tumor tissue submitted for analysis must be from a single tumor tissue specimen and of sufficient quantity and quality to allow assessment of ALL required primary biomarkers.

Note: SUBJECTS WILL NOT BE ELIGIBLE TO ENROLL INTO GROUPS A-J UNLESS ALL THREE PRIMARY BIOMARKERS (TUMOR PD-L1 EXPRESSION, GEP SCORE, and MSI-H STATUS) CAN BE ASSESSED USING TISSUE FROM THE SAME SINGLE TUMOR SPECIMEN.

Note: FOLLOWING ENROLLMENT OF THE INITIAL APPROXIMATELY 100 SUBJECTS WITH MSI-H CANCER IN GROUP K, ADDITIONAL SUBJECTS WILL NOT BE ELIGIBLE TO ENROLL INTO GROUP K UNLESS TISSUE FROM THE SAME SINGLE TUMOR SPECIMEN USED FOR PRIOR MSI TESTING IS SUBMITTED FOR SUBSEQUENT RETROSPECTIVE MSI TESTING.

Note: SUBJECTS WILL NOT BE ELIGIBLE TO ENROLL INTO GROUP L UNLESS dMMR/MSI-H STATUS CAN BE ASSESSED USING TISSUE FROM THE SAME SINGLE TUMOR SPECIMEN.

Note: SUBJECTS WILL NOT BE ELIGIBLE TO ENROLL INTO GROUP M UNLESS TMB AND MSI STATUS CAN BE ASSESSED USING TISSUE FROM THE SAME SINGLE TUMOR SPECIMEN. SUBJECTS WITH PREVIOUSLY KNOWN dMMR AND/OR MSI-H STATUS SHOULD NOT BE SCREENED FOR COHORT M.

6. If enrollment in Groups A-J has moved to biomarker enrichment, have a tumor that is positive for one or more of the pre-specified primary biomarker(s), as assessed by the central laboratory. These enrichment biomarkers may be PD-L1 expression by IHC (at a percentage to be prespecified), a positive tumor RNA GEP score (at a prespecified cut-off), and/or tumor MSI-H.
7. Have radiologically measurable disease based on RECIST 1.1. Independent central radiologic review must confirm the presence of radiologically measurable disease based on RECIST 1.1 for the subject to be eligible to participate in the trial (see Site Imaging Manual for detailed instructions). Tumor lesions situated in a previously irradiated area are considered measurable if progression has been demonstrated in such lesions.
8. Have a performance status of 0 or 1 on the ECOG Performance Scale. This performance status must be confirmed within 3 days prior to the first dose of [REDACTED] or the subject must be excluded.

9. Life expectancy of at least 3 months.
10. Demonstrate adequate organ function as defined in Table 6.

Table 6 Adequate Organ Function Laboratory Values

System	Laboratory Value
Hematological	
Absolute neutrophil count (ANC)	$\geq 1,500/\text{mcL}$
Platelets	$\geq 100,000/\text{mcL}$
Hemoglobin (Hgb)	$\geq 9.0 \text{ g/dL}$ or $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$, without recent transfusion (defined as a transfusion that has occurred within 2 weeks of the Hgb measurement)
Renal	
Creatinine OR Measured or calculated ^a creatinine clearance (GFR can also be used in place of creatinine or creatinine clearance)	$\leq 1.5\text{ULN}$ OR $\geq 60.0 \text{ mL/min}$ for subject with creatinine levels $> 1.5\text{x}$ institutional ULN
Hepatic	
Total bilirubin	$\leq 1.5\text{ULN}$ OR Direct bilirubin $\leq \text{ULN}$ for subjects with total bilirubin levels $> 1.5\text{ULN}$
AST (SGOT) and ALT (SGPT)	$\leq 2.5\text{ULN}$ OR $\leq 5\text{ULN}$ for subjects with liver metastases
Coagulation	
International Normalized Ratio (INR) or Prothrombin Time (PT)	$\leq 1.5\text{ULN}$ unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or PTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants
Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	$\leq 1.5\text{ULN}$ unless subject is receiving anticoagulant therapy as long as PT or PTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants

^a Creatinine clearance should be calculated per institutional standard.

11. A female participant is eligible to participate if she is not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions applies:
 - Is not a WOCBP
 - OR
 - Is a WOCBP and using a contraceptive method that is highly effective (with a failure rate of $< 1\%$ per year), or be abstinent from heterosexual intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long term and persistent basis), as described in Section 5.7.2 during the intervention period and for at least 120 days after the last dose of study intervention. The investigator should evaluate the potential for contraceptive method failure (ie, noncompliance, recently initiated) in relationship to the first dose of study intervention.
 - A WOCBP must have a negative highly sensitive pregnancy test (urine) within 72 hours before the first dose of study intervention.

- If a urine test cannot be confirmed as negative (eg, an ambiguous result), a serum pregnancy test is required. In such cases, the participant must be excluded from participation if the serum pregnancy result is positive.
- Additional requirements for pregnancy testing during and after study intervention are located in Section 5.7.2.
- The investigator is responsible for review of medical history, menstrual history, and recent sexual activity to decrease the risk for inclusion of a woman with an early undetected pregnancy.
- Contraceptive use by women should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies.

12. Male participants are eligible to participate if they agree to the following during the intervention period and for at least 120 days after the last dose of study intervention:

- Be abstinent from heterosexual intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long term and persistent basis) and agree to remain abstinent

OR

- Must agree to use contraception unless confirmed to be azoospermic (vasectomized or secondary to medical cause [Section 5.7.2]) as detailed below:
 - Agree to use a male condom plus partner use of an additional contraceptive method when having penile-vaginal intercourse with a WOCBP who is not currently pregnant. Note: Men with a pregnant or breastfeeding partner must agree to remain abstinent from penile-vaginal intercourse or use a male condom during each episode of penile-vaginal penetration.
- Contraceptive use by men should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies.

5.1.3 Subject Exclusion Criteria

The subject must be excluded from participating in the trial if the subject:

1. Is currently participating and receiving study therapy or has participated in a study of an investigational agent and received study therapy or used an investigation device within 4 weeks of the first dose of treatment.
2. Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to the first dose of trial treatment. The use of physiologic doses of corticosteroids may be approved after consultation with the Sponsor.
3. Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in the past 2 years (i.e., with use of disease modifying agents, corticosteroids or immunosuppressive drugs). Replacement therapy (e.g., thyroxine, insulin, or physiologic corticosteroid replacement

therapy for adrenal or pituitary insufficiency) or treatment with drugs (e.g. neomercazole, carbimazole, etc.) that function to decrease the generation of thyroid hormone by a hyperfunctioning thyroid gland (e.g in Graves' disease) is not considered a form of systemic treatment of an autoimmune disease.

4. Has had a prior anti-cancer monoclonal antibody (mAb) within 4 weeks prior to study Day 1 or who has not recovered (i.e., \leq Grade 1 or at baseline) from an AE due to mAbs administered more than 4 weeks earlier.
5. Has had prior chemotherapy, targeted small molecule therapy, or radiation therapy within 2 weeks prior to study Day 1 or who has not recovered (i.e., \leq Grade 1 or at baseline) from an AE due to a previously administered agent.

Note: Subjects with \leq Grade 2 neuropathy or \leq Grade 2 alopecia are an exception to this criterion and may qualify for the trial.

Note: If a subject has undergone major surgery, that subject must have recovered adequately from any toxicity and/or complications from this procedure prior to starting therapy.

6. Has a known additional malignancy within 2 years prior to enrollment with the exception of curatively treated basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, and/or curatively resected *in situ* cancers.

Note: For subjects with documented Lynch Syndrome, or other genetic defects in DNA repair, and an additional malignancy within 2 years prior to enrollment, an exception to this exclusion criterion may be granted based on consultation with and approval by the Sponsor.

7. Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis. Subjects with previously treated brain metastases may participate provided these brain metastases are stable (without evidence of progression by imaging over a period of at least 4 weeks and any neurologic symptoms have returned to baseline), they have no evidence of new or enlarging brain metastases (confirmed by imaging within 28 days of the first dose of trial treatment), and they are not using steroids for at least 7 days prior to trial treatment. This exception does not include carcinomatous meningitis which is excluded regardless of clinical stability.
8. Has known glioblastoma multiforme of the brain stem.
9. Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or current pneumonitis.
10. Has an active infection requiring systemic therapy.
11. Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the trial, interfere with the subject's participation for

[REDACTED]

the full duration of the trial, or is not in the best interest of the subject to participate, in the opinion of the treating investigator.

12. Has a known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with the participant's/subject's ability to cooperate with the requirements of the trial.
13. Is pregnant, breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the trial, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of trial treatment.
14. Has previously participated in any other [REDACTED] trial, or received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, or any other immune-modulating mAb [REDACTED] or checkpoint pathways).
15. Has a known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV) (HIV 1/2 antibodies). No HIV testing is required unless mandated by local health authority.
16. Has known active Hepatitis B (i.e., HBsAg positive) or Hepatitis C (e.g., HCV RNA [qualitative] is detected). No testing for Hepatitis B and Hepatitis C is required unless mandated by local health authority.
17. Has received a live vaccine within 30 days of planned start of study therapy.

Note: The killed virus vaccines used for seasonal influenza vaccines for injection are allowed; however, intranasal influenza vaccines (e.g., FluMist[®]) are live attenuated vaccines and are not allowed.
18. Has severe hypersensitivity (\geq Grade 3) [REDACTED] and/or any of its excipients.
19. Has a known history of active tuberculosis (TB, *Bacillus tuberculosis*).
20. Has had an allogenic tissue/solid organ transplant.
21. Has melanoma or NSCLC (Group M only).

RESUME

Le monde de l'oncologie connaît une révolution et un essor important avec l'arrivée des thérapies ciblées qui offrent à nouveau, un espoir aux patients en échec thérapeutique et souvent à un stade avancé de leur maladie.

La réalisation des essais cliniques est donc une nécessité aujourd'hui plus que jamais pour pouvoir développer plus de médicaments, découvrir de nouvelles cibles et de prendre en charge des patients.

Malheureusement les équipes menant ces essais se retrouvent souvent face à des difficultés et des obstacles à différents niveaux pour les mener à bien afin que toutes les parties concernées puissent travailler de manière optimale et pour une meilleure prise en charge du patient.

L'objectif de ce mémoire est de recenser à l'aide d'un questionnaire adressé aux acteurs de la recherche clinique, ces différents obstacles puis d'exposer des solutions et des améliorations pour pallier à ces complications. Aujourd'hui, des efforts sont déjà fournis, mais beaucoup d'autres restent à faire. Les autorités concernées essaient peu à peu de perfectionner ce type d'essai, en améliorant les procédures qui sont déjà mise en place mais également en élaborant de nouvelles.

Mots clés : Thérapie ciblée, Essais cliniques, Difficultés, Améliorations.

The world of oncology is currently undergoing a real evolution with the development of targeted therapies that offer new hope to patients who have failed in their treatment and are already at an advanced stage.

Clinical trials are more than ever required to develop more treatments, discover new targets and to treat patients.

Unfortunately, the teams conducting these trials are often confronted with various difficulties and challenges in order to carry them out successfully so that all the involved participants can work optimally and for a more effective patient care.

The objective of this work is to identify these different obstacles through a questionnaire addressed to the clinical research teams, and then to suggest improvements and solutions to overcome these difficulties. Today, efforts are already made, but many more remain to be done. The authorities concerned are gradually trying to improve this type of trial, by refining the procedures that are already in place but also by establishing new ones.

Key Words : Targeted therapy, Clinical Trials, Difficulties, Improvements