



HAL
open science

La recherche clinique en immuno-oncologie et ses phases précoces : état des lieux et perspectives

Justine Hatron

► **To cite this version:**

Justine Hatron. La recherche clinique en immuno-oncologie et ses phases précoces : état des lieux et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03291070

HAL Id: dumas-03291070

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03291070>

Submitted on 19 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTÉ – Département PHARMACIE

Année

2021

N°

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 05/03/2021

par

HATRON Justine

Née le 10/10/1991

à Mont-Saint-Aignan (76)

***La recherche clinique en immuno-oncologie et ses phases
précoces : état des lieux et perspectives***

Directeur de thèse : Alexandre MALOUVIER, *PhD, Director Global Data
Strategy, Digital Health PRA France*

Président du jury : Philippe VÉRITÉ, *Professeur, Responsable de la filière
industrie, Université de Rouen*

Co-directeur de thèse : Jérémie MARTINET, *MCU-PH en immunologie,
Université de Rouen*

REMERCIEMENTS

En préambule de cette thèse, j'aimerais remercier tous ceux qui m'ont accompagnée de près ou de loin durant mes études et pendant ce travail de thèse.

À mon jury,

Alexandre, je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour ton aide très précieuse durant tout ce travail. Ça a été un réel plaisir et honneur de travailler avec toi. J'ai beaucoup apprécié nos échanges et tout ton partage d'expérience qui a été très enrichissant. J'espère que nos discussions continueront et pourquoi pas à l'occasion du DU de MSL.

Mr Martinet, je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse, je vous remercie également pour vos conseils et d'avoir fait évoluer ce travail.

Mr Vérité, je vous remercie d'avoir accepté d'être président de mon jury car pour moi cela comptait beaucoup, tant votre soutien et vos précieux conseils, pendant toutes ces années, ont été si importants. Je n'oublierais pas nos longues discussions et j'espère que nous pourrions célébrer cette fin de nos études, ensemble, avec mon binôme, quand les jours seront meilleurs.

À Aude, la meilleure manager du monde et je ne dis pas ça pour une éventuelle augmentation^^
Merci pour ton soutien infailible, d'avoir bougé les choses pour m'aider à réaliser ce travail, et pour m'avoir mise en relation avec Alexandre. Je me sens bien chanceuse d'avoir un manager aussi présent et compréhensif.

À mes amis,

À mes copains marins, pour m'avoir supportée cet été pendant l'écriture de cette thèse dans tous les ports de France et de Navarre... Merci de me faire rire et d'être vous. Désolée les gars, je n'ai bien, pas découvert le remède contre le covid !!

À mes amis d'enfance pour leur amitié et pour leur présence depuis tant d'années... Merci pour tous les moments de bonheur et de rire que vous m'apportez et pour tous les merveilleux moments à venir... Je me sens bien chanceuse d'être si bien entourée. Un grand merci tout particulier à Clarisse, Marie, Justine, Hélène, et Alice pour leur amitié et leur soutien infailible pendant mes études et à mon Lucassos pour m'avoir redonné confiance à certains moments où j'en avais besoin.

À mes amis de pharma pour toutes ces années et instants passés avec vous...

À mes copines Zazou, Guigui, Manou, et Mathou pour ces premières années de pharma passées à vos côtés, que de bons souvenirs ensemble et que de joyeux moments à venir à vivre ensemble.

À Steven et Eloi, le duo de choc, pour m'avoir fait découvrir le monde associatif et pour tous les bons moments passés avec vous lors de l'organisation de la 2API mais pas seulement.

À Camille et Loulou pour tous les bons moments passés à vos côtés lors de nos dîners à refaire le monde et pour votre soutien dans la rédaction de cette thèse.

À mon Juju d'amour, avec qui j'ai tant partagé pendant toutes ces années à la fac et dans nos vies de tous les jours, pour tous ces fous rires et pour tous ces souvenirs. Merci d'être un ami aussi incroyable.

À ma binôme d'amour, pour tous ces merveilleux moments partagés avec toi, pour ton écoute, et pour ton soutien ces derniers mois. J'ai tellement de chance de t'avoir. Ça y est enfin fini pour toutes les 2, à nous les Caraïbes...

À ma famille,

À ma grand-mère, Yvette, la meilleure des mamies, la plus aimante et la plus drôle des mamies.

À ma sœur, ma petite sœur d'amour que j'aime, merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années d'étude de pharma.

À mes parents, pour tout en fait... Je vous dédie ce travail de thèse, si important pour moi et pour vous. Sans vous tout ceci n'aurait pas été possible. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir

soutenue, d'avoir essuyé mes pleurs, de m'avoir encouragée et poussée quand il le fallait. Merci d'être aussi incroyables et d'être les meilleurs parents du monde. Je vous aime.

À Maxime, mon marin, mon petit copain, mon futur mari, l'amour de ma vie. Merci d'être le meilleur amoureux du monde.

À mon grand-père

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoît MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS	18
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION.....	23
PARTIE 1 : IMMUNO-ONCOLOGIE.....	25
1. Les cancers en chiffre	25
1.1 Épidémiologie du cancer à l'échelle du Monde	25
1.2 Épidémiologie du cancer à l'échelle de la France	27
1.3 L'économie du cancer	28
2. La compréhension du phénomène de cancérisation et les premières approches thérapeutiques	29
2.1 À l'origine du cancer, une maladie génétique	29
2.2 Premières approches thérapeutiques dans le traitement du cancer.....	33
2.2.1 Chimiothérapie anti-cancéreuse	34
2.2.2 Arrivée de la médecine personnalisée et apparition des thérapies ciblées	36
3. Place de l'immuno-oncologie dans l'arsenal thérapeutique.....	42
4. Les différents types d'immunothérapie	45
4.1 Immunothérapie active	46
4.1.1 Vaccins	46
4.1.2 Immunomodulateurs.....	47
4.2 Immunothérapie passive	49
4.2.1 Anticorps monoclonaux	49
4.2.2 Immunothérapie Cellulaire adoptive.....	58
PARTIE 2 : ESSAIS CLINIQUES EN IMMUNO-ONCOLOGIE.....	61
1. Qu'est-ce qu'un essai clinique ?.....	61
1.1 Généralités	61
1.2 Définitions des 4 phases	62
1.3 Contextualisation des essais cliniques dans la genèse du médicament	65

2. État des lieux des essais cliniques en immuno-oncologie (chiffres)	66
3. Cadre réglementaire d'une étude clinique	69
3.1 Différents acteurs de la recherche clinique.....	69
3.2 Législation protégeant les patients participant à un essai clinique.....	71
3.3 Autorisations nécessaires pour le démarrage d'un essai clinique.....	74
4. Essais cliniques de phase précoces.....	77
4.1 Généralités	77
4.2 Paramètres pharmacologiques étudiés	79
4.3 Étude de la pharmacocinétique/pharmacodynamie	84
4.4 Immunomonitoring.....	89
PARTIE 3 : VERS UNE ACCELERATION DE L'ACCES AUX IMMUNOTHERAPIES	
.....	94
1. Une réglementation assouplie pour l'autorisation des essais cliniques afin de faciliter un accès plus rapide aux immunothérapies	94
1.1 Adaptation du cadre réglementaire français	94
1.1.1 Procédure de Fast-Track de l'ANSM.....	95
1.1.2 Le Guichet innovation et orientation (GIO) de l'ANSM	96
1.1.3 Le contrat unique.....	97
1.1.4 Le programme Acsé	97
1.2 Adaptation du cadre réglementaire au niveau européen et de l'EMA.....	98
1.2.1 Le règlement européen (UE) n°536/2014	98
1.2.2 Programme PRIME (PRiority MEDicines) de l'EMA	100
1.3 Adaptation du cadre réglementaire aux Etats-Unis	104
1.3.1 La loi 21st Century Act	104
1.3.2 Les mesures de la FDA pour l'accès à l'innovation.....	105
1.3.3 La loi Research to Accelerate Cures and Equity (RACE) pour l'accès à l'innovation pour les enfants.....	107
2. Les nouveaux designs d'essais précoces en immuno-oncologie	108
2.1 Nouveaux designs des essais cliniques.....	108
2.2 L'évolution des phases précoces d'escalade et d'expansion	109

2.3	Les essais paniers/parapluies	113
2.3.1	Les essais paniers ou « basket »	113
2.3.2	Les essais parapluies ou « umbrella »	115
3.	Les études de phase précoce en association avec des immunothérapies	117
4.	Utilisation des tests compagnons dans les essais cliniques en immuno-oncologie.....	119
5.	L'utilisation des données de santé de vie réelle	122
6.	Les autorisations d'accès aux médicaments innovants avant l'AMM	124
CONCLUSION – PERSPECTIVES		128
BIBLIOGRAPHIE.....		131

Table des illustrations

Graphique 1 : Nombre de nouveaux cas de cancer en 2018	25
Graphique 2 : Nombre de décès par cancer en 2018	26
Figure 1 : Infographie de l'INCa édition 2018	28
Figure 2 : Étapes de la carcinogénèse (Oliveira et al., 2007)	30
Figure 3 : Différentes classes de cytotoxiques utilisées dans le traitement du cancer.....	34
Figure 4 : Périmètre de la médecine personnalisée (INCa, Juillet 2016) AC (Anticorps), RTK (Récepteurs Tyrosine Kinase).....	38
Figure 5 : Les différentes classes de thérapies ciblées, exemple en oncologie digestive (Walter, mars-avril 2016).....	40
Figure 6 : Immunité innée et immunité adaptative (Pharma, 2020b)	42
Figure 7 : Le concept d'immunoediting (Dunn et al., 2002).....	43
Figure 8 : Les interactions ligand-récepteur co-stimulantes et co-inhibitrices dans le microenvironnement tumoral (Ott et al., 2013)	44
Figure 9 : Les différents types d'immunothérapie (LEEM, 2011)	45
Figure 10 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en oncologie (Deligne and Teillaud, 2013)	50
Figure 11 : Cibles des anti CTLA4 et anti PD-1/PD-L1 (Dubois et al., 2019).....	54
Figure 12 : Le microenvironnement tumoral (Chouaib, 2013).....	58
Figure 13 : Genèse d'un médicament (LEEM, 2016).....	66
Figure 14 : Répartition des essais cliniques en immuno-oncologie selon le statut (Intelligence, 2020)	67
Figure 15 : Répartition des essais cliniques en immuno-oncologie selon les pays (Intelligence, 2020)	68
Figure 16 : Répartition des essais cliniques en immuno-oncologie selon la phase (Intelligence, 2020)	69
Figure 17 : Graduation établie par le CTCAE des événements indésirables (Institut, 2017).....	82
Figure 18 : Exemple de graduation d'un événement indésirable par le CTCAE : Anémie (Institut, 2017)	82

Figure 19 : Devenir d'un médicament (Zimmer-Rapuch et al., 2015)	84
Figure 20 : Principe de la modélisation PK/PD (Wilbaux, 2014).....	87
Figure 21 : Représentations graphique en "dot plot" des différentes sous-populations leucocytaires chez un individu sain	91
Figure 22 : Les jalons calendaires des procédures fast track de l'ANSM (ANSM, 2018).....	96
Figure 23 : Délais moyens du démarrage des essais cliniques dans le cadre du règlement européen n°536/2014 (LEEM, 2018).....	100
Tableau 1 : Extrait de la liste des produits éligibles à PRIME mise à jour le 28 juillet 2020 et filtrée sur les spécialités en immuno-oncologie (EMA, 2020b). *SME (Small and Medium Enterprises) concernent les petites et moyennes entreprises ou les structures académiques ayant fait la demande	104
Figure 24 : Escalade de dose : Méthode de Fibonacci ou 3+3, affectation des patients et critères d'arrêt (Brigitte Tranchand, 2018).....	110
Figure 25 : Les essais paniers ou « basket » (ANSM, 2020).....	114
Figure 26 : Les essais parapluies ou « umbrella » (ANSM, 2020).....	116

Liste des abréviations

AcSé : Accès sécurisé à des thérapies cibles innovantes
ADCC: *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*
AEC : Autorisation de l'Essai Clinique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc : ATU de cohort
ATUn : ATU nominative
BED: *Biologically Efficacious Dose*
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CCM : Carcinome à Cellules de Merkel
CCPPRB : Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CD: *Cluster of Differentiation*
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRM: *Continual Reassessment Method*
CRO: *Contract Research Organization*
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTLA-4: *Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4*
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DLT: *Dose Limiting Toxicities*
DMT : Dose Maximale Tolérée

EGF: *Epidermal Growth Factor*
EMA: *European Medicines Agency*
ESME : Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique
FDA: *Food & Drug Administration*
HAS : Haute Autorité de Santé
HER: *Human Epidermal Growth Factor Receptor*
ICH: *International Council for Harmonisation*
ICI: *Immune Checkpoint Inhibitors*
INCa : Institut National du Cancer
IND: *Investigational New Drug*
irAE: *immunerelated Adverse Events*
LB : Lymphocytes B
LEEM : LEs Entreprises du Médicament
LT : Lymphocytes T
MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MTI : Médicaments de Thérapie Innovante
NDA: *New Drug Application*
NK: *Natural Killer*
NOAEL: *No Observed Adverse Effect*
NOEL: *No Observed Effect Level*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD: *Pharmacodynamic*
PD-1: *Programmed cell Death*
PD-L1: *Programmed Death Ligand 1*
PK: *Pharmacokinetic*
PRIME: *PRiority MEDicines*
PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique
RACE: *Research to Accelerate Cures and Equity*
RECF : Registre des Essais Cliniques Français en Cancérologie
RIPH : Recherche impliquant la Personne Humaine
RP2D: *Recommended Phase 2 Dose*

RSA: *Receptor Saturation Assay*

RTU : *Recommandation Temporaire d'Utilisation*

SMR : *Service Médical Rendu*

TCR: *T-cell receptor*

TIL: *Tumor-Infiltrating Lymphocytes*

TMB: *Tumor Mutational Burden*

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

Introduction

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde qui fait depuis des décennies l'objet de multiples recherches, d'une part pour comprendre son origine et ses mécanismes mais aussi pour trouver des traitements efficaces pour le soigner.

Les recherches réalisées pour identifier des solutions thérapeutiques efficaces contre le cancer ont commencé par la découverte de la chimiothérapie qui a débuté au début du 20^{ème} siècle. La toxicité et les phénomènes de résistance que les traitements cytotoxiques provoquent, ont poussé les scientifiques à faire de nouvelles recherches pour trouver de nouvelles solutions thérapeutiques moins invasives et plus efficaces.

C'est dans les années 90, que l'ère de la médecine personnalisée a commencé. Cette nouvelle médecine faite sur mesure se base sur le constat que chaque malade est unique. Elle consiste à adapter les traitements en fonction des caractéristiques des patients et de leurs maladies.

C'est dans ce contexte que les thérapies ciblées ont été développées, et ont permis d'engendrer des toxicités moindres par rapport à la chimiothérapie en ciblant les cellules cancéreuses de manière spécifique.

Puis, plus dernièrement, les recherches se sont concentrées sur le système immunitaire et le microenvironnement tumoral et ont permis l'avènement de l'immuno-oncologie. Cette discipline développe des traitements que l'on appelle immunothérapies qui consistent à stimuler le système immunitaire d'un patient pour qu'il élimine les cellules tumorales.

Ces toutes nouvelles thérapies innovantes font l'objet de très nombreux essais cliniques dans le monde entier et notamment de nombreuses phases précoces à savoir les phase I et II. Certaines immunothérapies ont pu même déjà bénéficier de mises sur le marché. Cette nouvelle voie de recherche très prometteuse permettrait d'allonger l'espérance de vie des patients atteints de cancer tout en améliorant aussi leur qualité de vie.

Face à ce nouvel espoir, il a fallu adapter la mise en œuvre et le design des essais cliniques et plus particulièrement celui des phases précoces. Ces adaptations permettent d'obtenir le

maximum d'informations sur ces nouveaux traitements et ce rapidement pour permettre aux patients d'avoir accès à ces nouvelles alternatives thérapeutiques rapidement et de manière sécurisée.

Pour donner accès de manière rapide et équitable, il a fallu également mettre des moyens en œuvre pour, par exemple, assouplir la réglementation stricte française, non seulement pour le démarrage des essais cliniques mais aussi pour la course de mise sur le marché du médicament innovant.

Des dispositifs ont alors été mis en place pour accélérer et sécuriser l'accès des patients aux thérapies innovantes et aux médicaments issus de l'immuno-oncologie.

Cette thèse s'intéressera dans une première partie à l'immuno-oncologie et resituera dans quel contexte les recherches la concernant ont commencé. Puis, dans une deuxième partie, nous aborderons ce que sont les essais cliniques et quelles réglementations ils suivent, et, nous nous intéresserons aussi aux essais de phase précoce et à leur suivi. Enfin, dans une dernière partie, nous verrons les moyens qui ont été mis en œuvre pour donner accès de manière accélérée aux innovations.

Partie 1 : Immuno-oncologie

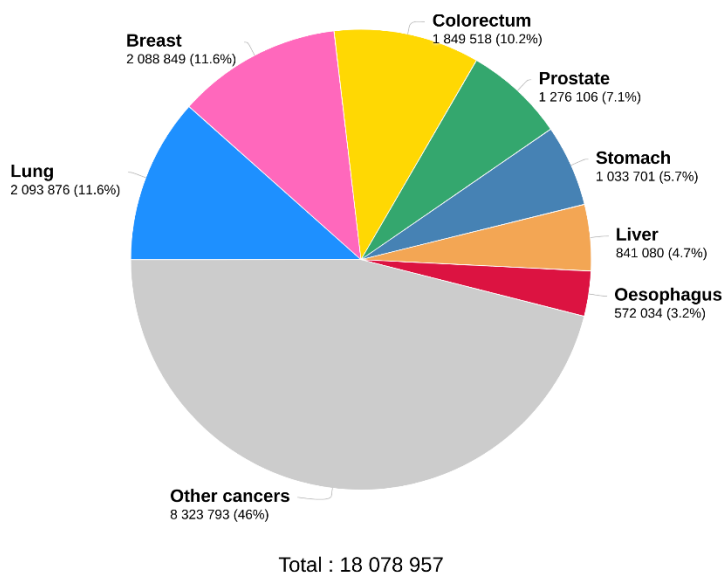
1. Les cancers en chiffre

1.1 Épidémiologie du cancer à l'échelle du Monde

Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), le cancer représente la deuxième cause de mortalité dans le monde. Une femme sur six et un homme sur cinq développeraient un cancer au cours de leur vie. Une femme sur onze et un homme sur huit mourraient de cette maladie, selon les dernières estimations du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Le CIRC est une agence spécialisée de l'OMS pour la recherche sur le cancer, elle a pour but de travailler en collaboration avec des partenaires nationaux dans le monde entier pour alimenter la base de données qui permettra de contribuer à la prévention du cancer.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer s'élève à 18,1 millions dont 9,6 millions de décès (OMS, 2018).

Estimated number of new cases in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages

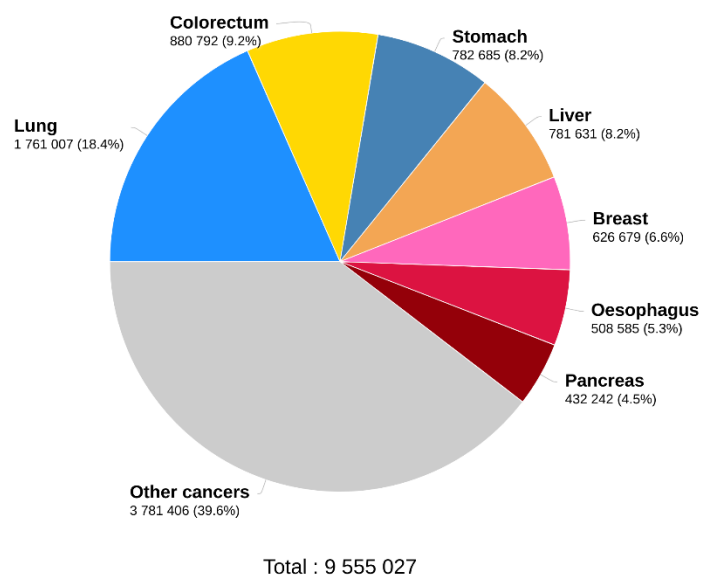


Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

Graphique 1 : Nombre de nouveaux cas de cancer en 2018

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Graphique 2 : Nombre de décès par cancer en 2018

D'après l'OMS, en 2018, les trois principaux types de cancer en termes d'incidence sont le cancer du poumon, du sein chez la femme et le cancer colorectal, ils se classent parmi les cinq premiers en termes de mortalité. Ces trois types de cancer, pris ensemble, sont responsables d'un tiers de l'incidence du cancer et de la mortalité dans le monde (Graphique 1).

Le cancer du poumon arrive en tête des cancers le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes et constitue la principale cause de décès par cancer avec environ un décès sur cinq. Le rapport souligne l'augmentation préoccupante du cancer du poumon chez les femmes. C'est dans les pays occidentalisés que cette augmentation est la plus importante, liée sûrement à l'augmentation de consommation du tabac chez les femmes.

Le cancer du sein reste la principale cause de décès par cancer chez les femmes. Il représente environ un quart des nouveaux cas de cancer diagnostiqués chez les femmes dans le monde.

En termes d'incidence, suivent ensuite le cancer de la prostate, le cancer de l'estomac, le cancer hépatique et le cancer de l'œsophage.

Les trois cancers les plus meurtriers dans le monde sont le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer de l'estomac (Graphique 2).

Selon l'OMS, si les tendances actuelles se poursuivent, le monde connaîtra une augmentation de 60% des cas de cancer au cours des deux prochaines décennies (OMS, 2020).

Plusieurs raisons sont évoquées pour expliquer cette augmentation, comme la croissance démographique, le vieillissement de la population et la hausse des facteurs de risque tels que le tabagisme, l'obésité, l'alcool, le manque d'exercice physique, et la pollution.

1.2 Épidémiologie du cancer à l'échelle de la France

En France, les cancers sont la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme, avec 157 400 décès par an en 2018. Le nombre estimé de nouveaux cas en 2018 est de 204 600 nouveaux cas chez l'homme et de 177 400 nouveaux cas chez la femme.

Les cancers de la prostate, du poumon et colorectal sont les trois cancers les plus fréquents chez l'homme.

Chez la femme, le cancer du sein reste de loin le cancer le plus fréquent, viennent ensuite le cancer colorectal et du poumon

Cependant, entre 2010 et 2018, le taux d'incidence du cancer tend à se stabiliser chez la femme et est en baisse chez l'homme (baisse de 1,4%). Le taux de mortalité est également lui aussi en baisse, il a baissé de 0,7% par an entre 2010 et 2018 chez la femme et a baissé de 2,0% par an entre 2010 et 2018 (Figure 1) (InCa, Edition 2019).

Ces légères baisses au niveau de la mortalité sont liées aux progrès réalisés dans les techniques de dépistage, de chirurgie, de radiothérapie, et grâce à l'amélioration des traitements de chimiothérapie et d'hormonothérapie et à l'apparition de nouvelles thérapies ciblées.

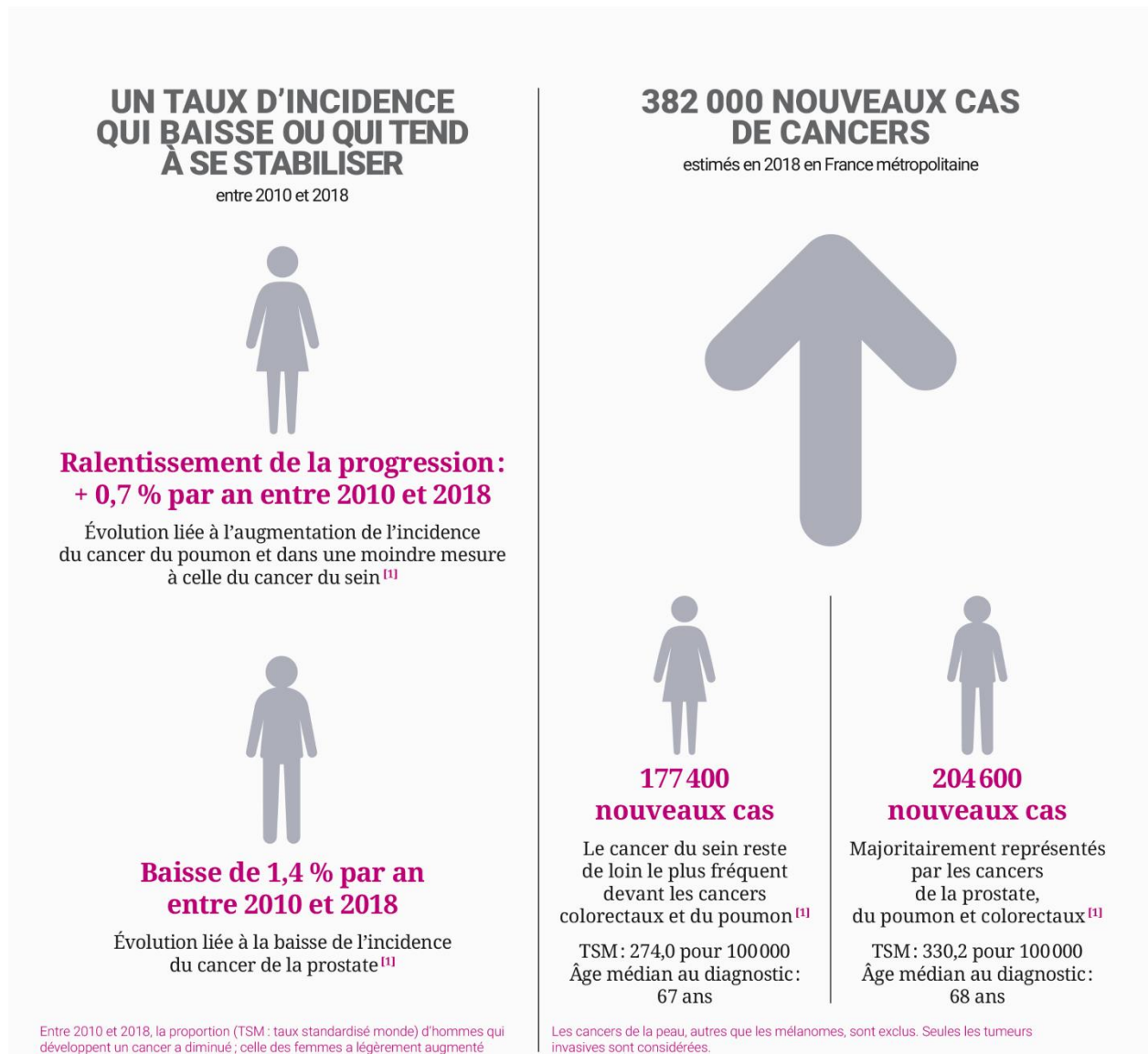


Figure 1 : Infographie de l'INCa édition 2018

1.3 L'économie du cancer

Même si les traitements et les méthodes de dépistages se sont fortement améliorés ces dernières années, trop de patients sont encore confrontés à des échecs thérapeutiques. C'est pourquoi de nombreux financements sont alloués à la recherche afin d'accélérer les connaissances sur le développement du cancer pour mieux diagnostiquer et soigner les patients.

En France, plus de 180 millions d'euros ont été alloués à la recherche contre les cancers en 2017 :

- 115,95 millions d'euros par les organismes institutionnels comme l'Institut National du Cancer (INCa) ou la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) entre autres
- 36,45 millions d'euros par la Ligue contre le cancer
- 28,4 millions d'euros par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

En juin 2019, l'Assurance Maladie publie la cartographie des dépenses de santé, au total, les dépenses de soin du cancer se sont élevées à 15,6 milliards d'euros en 2017. C'est l'une des pathologies qui a connu la plus forte hausse de dépenses ces dernières années, notamment en raison de l'arrivée des immunothérapies (Maladie, 2019).

Les immunothérapies, la nouvelle classe d'anti-cancéreux qui représentent un espoir dans la lutte contre le cancer, représentent 40,1% des dépenses d'anticancéreux pour le secteur public et 21,7% pour le secteur privé commercial. Les dépenses pour cette classe d'anticancéreux ont fortement progressé en 2018 + 400 millions par rapport à 2016 (InCa, Edition 2019).

2. La compréhension du phénomène de cancérisation et les premières approches thérapeutiques

2.1 À l'origine du cancer, « une maladie génétique »

Le cancer est une pathologie qui se caractérise par la prolifération incontrôlée ainsi que par l'échappement à la mort programmée (apoptose) de cellules anormales dites malignes. Ces cellules résultent de plusieurs altérations génétiques. Elles finissent par former une masse que l'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus avoisinants et à se détacher de la tumeur pour migrer par voie sanguine et/ou par voie lymphatique et pour former des tumeurs secondaires que l'on appelle métastase.

Le cancer est une maladie génétique qui suit donc le processus de cancérogénèse (Visvader, 2011) comprenant plusieurs étapes (Figure 2) :

- Initiation : Une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule se produit

- Promotion : La cellule transformée et anormale se développe, prolifère et forme un groupe de cellules transformées identiques
- Progression : Ces cellules acquièrent les caractéristiques des cellules cancéreuses, elles échappent au processus de mort cellulaire programmée, elles se multiplient de façon chaotique, et à l'infini, elles deviennent indépendantes notamment en formant leur propre système vasculaire (angiogenèse) ; dès lors, elles peuvent former une tumeur
- Métastase : la progression tumorale se fait d'abord localement, et peut s'étendre via le sang et le système lymphatique et créer des métastases

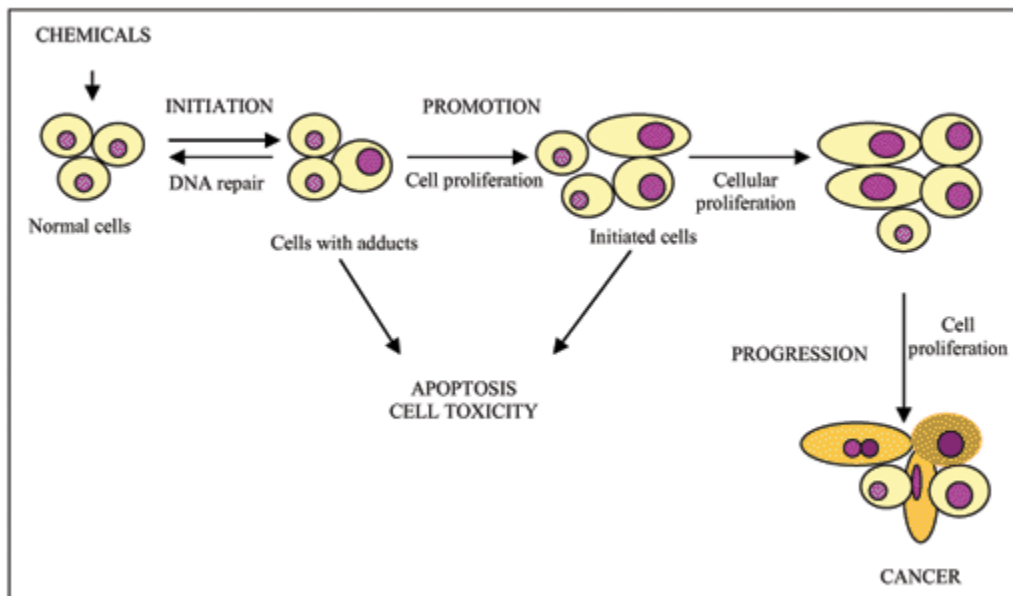


Figure 2 : Étapes de la carcinogénèse (Oliveira et al., 2007)

Le cycle cellulaire est à la base de la prolifération et de la mort cellulaire. Il se définit par un processus cyclique constitué d'une série ordonnée et finement régulée d'évènements permettant la réplication des cellules. Il est composé de 5 phases :

- La phase G0, la phase de quiescence. Les cellules sont au repos. Lorsque la cellule reçoit un signal, elle entre dans la phase G1
- La phase G1 est une phase de croissance pour préparer la réplication
- La phase de synthèse d'ADN
- La phase G2 est une nouvelle phase de croissance afin de préparer la division

- La phase de mitose, la cellule se divise en deux nouvelles cellules

L'exécution de chaque phase ainsi que les transitions entre chaque phase sont assurées par les kinases cycline dépendantes ou CDK dont la variation cyclique et coordonnée entre activation et inhibition permet la régulation du cycle cellulaire. La succession normale des différentes phases ne peut avoir lieu que si les CDK sont présentes et activées aux moments opportuns. Des protéines inhibitrices participent également à la régulation du cycle cellulaire en inhibant les CDK.

La régulation fine de la progression du cycle cellulaire est assurée grâce à ces « points de contrôles » qui permettent la régulation de la vitesse de prolifération et le maintien de l'intégrité du génome.

Les points de contrôle sont programmés entre chaque phase du cycle cellulaire et tout au long du processus, ils permettent de vérifier qu'aucune anomalie n'a lieu comme l'apparition de mutations. La cellule identifie cette anomalie et déclenche soit une action de correction de ces erreurs soit sa mort par apoptose. Ces points de contrôles sont altérés dans de nombreux cancers, ce qui est à l'origine d'une instabilité génétique progressive.

C'est l'accumulation du nombre d'erreurs non réparées qui est à l'origine du phénomène de cancérisation, on considère qu'au moins une dizaine de mutations serait à l'origine du cancer (Hartwell and Kastan, 1994).

Il y a une rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires, entre l'activation des voies stimulatrices et la suppression des voies inhibitrices dans la cellule cancéreuse. La transformation cancéreuse est due à la coexistence de plusieurs de ces événements. La progression tumorale est un processus multi-étapes qui passe par l'activation ou l'inhibition des gènes impliqués dans la cancérogénèse.

Trois familles de gènes, cibles de mutations, ont été identifiées comme pouvant participer au phénomène de cancérogénèse (Vogelstein and Kinzler, 2004) :

- **Les proto-oncogènes** sont des gènes qui ont pour rôle de favoriser la prolifération cellulaire. Un proto-oncogène peut subir une mutation, il devient alors un oncogène. Il est alors activé de façon permanente ou activé lorsqu'il n'est pas supposé l'être, ce qui va entraîner une stimulation anormale de la prolifération cellulaire, la cellule devient incontrôlable, ce qui peut entraîner un cancer. Parmi les proto-oncogènes on retrouve

- Des facteurs de croissance comme les protéines de la famille des FGF (*fibroblast growth factor*)
 - Des récepteurs transmembranaires des facteurs de croissance comme le proto-oncogène erb B qui code pour le récepteur à l'EGF (*epidermal growth cancer*)
 - Des protéines G ou des protéines membranaires liant le GTP comme les proto-oncogènes de la famille *ras*
 - Des tyrosines protéines-kinases membranaires et des protéines kinases cytosoliques
 - Des protéines à activité nucléaire qui contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN c'est le cas par exemple du proto-oncogène erbA codant pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes, ou bien encore des proto-oncogènes *fos*, *jun* et *c-myc*
- **Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes)** ont, eux, au contraire un rôle de frein sur la prolifération cellulaire normale. Ils permettent d'inhiber la croissance cellulaire grâce à leur capacité à réguler négativement le cycle cellulaire et à induire la mort cellulaire programmée ou apoptose. Une mutation sur ces gènes peut entraîner une diminution de leur fonctionnement ou bien même une inactivation totale, ce qui va entraîner un emballement de la prolifération cellulaire. Le premier gène suppresseur de tumeur identifié est le gène Rb à l'origine du rétinoblastome lorsqu'il est altéré. De même, le gène suppresseur de tumeur TP53 est très souvent impliqué dans de nombreux cancers lorsqu'il est muté.
- **Les gènes de maintien de l'intégrité** codent pour un complexe multifonctionnel permettant d'assurer l'intégrité du génome en réparant l'ADN lorsqu'il est endommagé. Lorsqu'ils sont altérés, ils conduisent à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique qui se manifeste par une accumulation de mutation conduisant l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes.

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers.

À l'origine cette maladie multifactorielle et de ces lésions peuvent être retrouvés :

- des facteurs environnementaux
- des agents extérieurs dit « mutagènes » tels que le tabac, l'alcool, les rayons UV, les produits toxiques ou certains virus
- l'âge vieillissant de la population
- des facteurs héréditaires
- ...

Il a été démontré également que le processus de cancérisation n'était pas seulement lié aux mutations génétiques mais qu'il était aussi lié au système immunitaire par le principe d'immunosurveillance. Le développement d'un cancer est dû à une rupture de l'immunosurveillance. Ce principe sera revu en détail plus loin dans cette thèse.

C'est la compréhension toujours croissante des bases moléculaires et cellulaires conduisant au développement du cancer qui permettent d'identifier les cibles potentielles pour de meilleures thérapies, afin de cibler plus spécifiquement les cellules tumorales en épargnant les cellules saines, de plus de meilleurs tests de dépistage permettent d'identifier précisément les pistes moléculaires.

2.2 Premières approches thérapeutiques dans le traitement du cancer

Le traitement du cancer vise à l'éradication complète des cellules anormales, en inhibant leur prolifération et en induisant leur élimination. Ceci fait appel à plusieurs stratégies de traitement qui peuvent être utilisées seules ou en combinaison : la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie et les traitements médicamenteux. Parmi les traitements médicamenteux, on retrouve la chimiothérapie, l'hormonothérapie et plus récemment les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

2.2.1 Chimiothérapie anti-cancéreuse

En raison des considérations vues précédemment et de la compréhension des bases moléculaires du cancer, nous comprenons que l'arsenal thérapeutique médicamenteux contre le cancer ciblent une ou plusieurs étapes du cycle cellulaire de manière plus ou moins spécifique.

Le principe de la chimiothérapie anti cancéreuse repose sur le fait que les cellules cancéreuses sont des cellules à division cellulaire rapide, et que de ce fait, ces cellules échappant au cycle cellulaire se multiplient rapidement.

Elle fait appel à des médicaments qui vont soit interférer avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à la mort cellulaire représentés par les médicaments cytotoxiques, soit arrêter la prolifération cellulaire représentés par les médicaments cytostatiques.

Les cytotoxiques sont des médicaments anticancéreux qui provoquent des altérations métaboliques et morphologiques de la cellule conduisant à sa mort. L'ADN est leur principale cible. Ils vont inhiber la croissance tumorale en agissant à différents niveaux du cycle cellulaire (Figure 3).

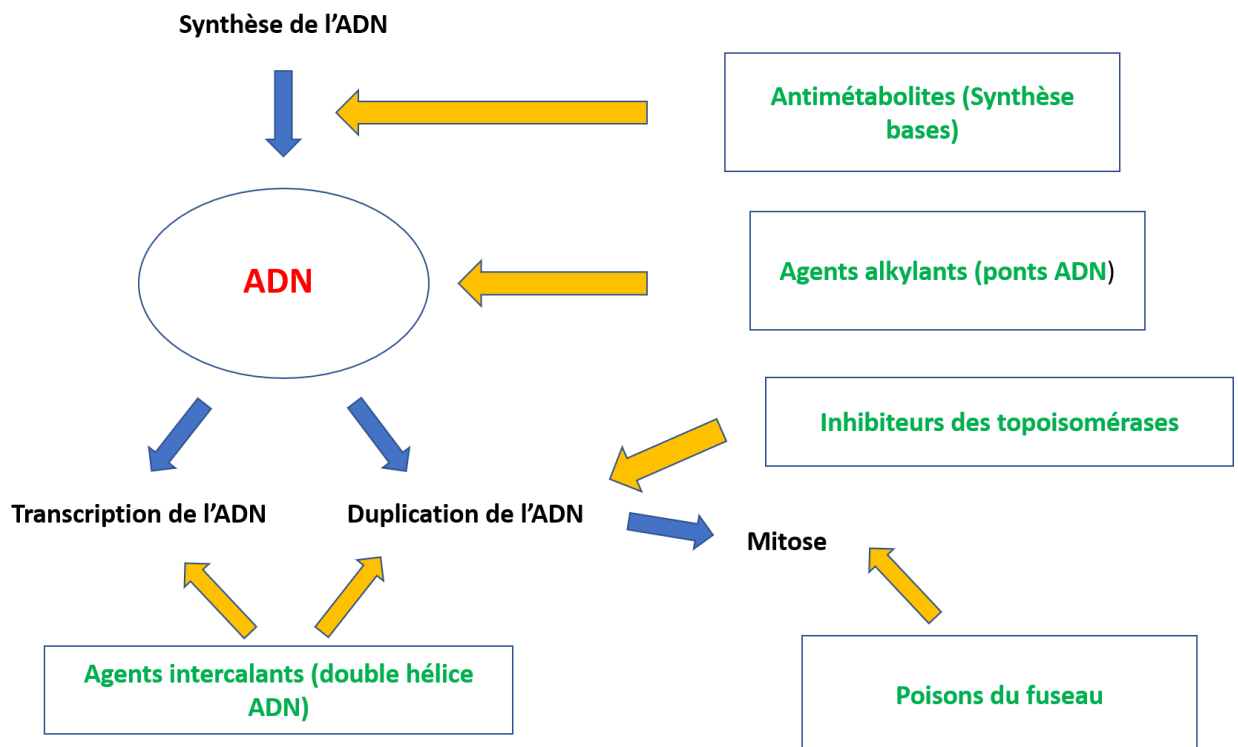


Figure 3 : Différentes classes de cytotoxiques utilisées dans le traitement du cancer

Les cytostatiques sont des médicaments anticancéreux qui vont inhiber la prolifération tumorale stimulée par les hormones. Ils vont agir en bloquant la sécrétion tumorale ou en antagonisant l'action des hormones.

Les cytostatiques et les cytotoxiques sont souvent utilisés en association. On parle de polychimiothérapie. Elle repose sur la recherche du meilleur index thérapeutique en utilisant des composés ayant des mécanismes d'action différents et des toxicités différentes, afin d'obtenir une addition voire une synergie des effets en augmentant la dose du traitement sans augmenter les effets toxiques.

La chimiothérapie peut être administrée avant le traitement loco-régional de la tumeur dans le but de diminuer la taille de la tumeur avant la chirurgie, dans ce cas on parle de chimiothérapie néoadjuvante.

Elle peut être administrée avec une visée curative après une chirurgie dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses résiduelles, on parle cette fois-ci de chimiothérapie adjuvante.

Elle est administrée sous forme de cycle ou cure afin d'éliminer les cellules tumorales tout en laissant le temps aux cellules saines de se régénérer.

En effet, les cytotoxiques et les cytostatiques se caractérisent par une destruction non sélective des cellules tumorales et restent des traitements présentant de nombreuses toxicités.

Les médicaments cytotoxiques ont un index thérapeutique étroit, les effets indésirables qu'ils provoquent sont liés à leurs effets sur les cellules non tumorales, car les altérations cellulaires qu'ils induisent ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses. Ces médicaments vont cibler préférentiellement les cellules qui présentent une division rapide comme les cellules tumorales, mais certaines cellules saines présentent également cet effet prolifératif élevé et peuvent donc être également atteintes, provoquant des effets indésirables associés, c'est le cas :

- Des cellules de la moelle osseuse provoquant anémie, thrombopénie, leucopénie, pancytopenie
- Des cellules digestives provoquant mucites, stomatites, diarrhées, nausées et vomissements
- Des troubles induits au niveau des phanères provoquant alopecie et toxicité unguéale

Les phénomènes de résistance à la chimiothérapie représente un obstacle majeur à l'efficacité de ces traitements. Plusieurs raisons expliquent ces phénomènes (Kartal-Yandim et al., 2016) :

- Les cellules cancéreuses peuvent surexprimer la glycoprotéine P codée par le gène MDR1 qui vont leur conférer une résistance vis-à-vis de plusieurs types de médicament ce qui se manifeste par un mécanisme d'efflux c'est-à-dire par l'expulsion de la chimiothérapie en dehors de la cellule tumorale. Cette protéine induit notamment la résistance multidrogue « MDR » (*Multi-Drug Resistance*). Des essais cliniques sont en cours pour contrer cette résistance croisée.
- Certaines cellules qui ne sont pas tuées par la chimiothérapie mutent et deviennent résistantes au médicament. Une fois multipliées, ces cellules résistantes peuvent être plus nombreuses que les cellules sensibles à la chimiothérapie.
- Par un phénomène d'amplification génique, une cellule cancéreuse peut produire des centaines de copies d'un gène particulier. Ce gène déclenche une surproduction de protéines qui rend le médicament anticancéreux inefficace.
- L'absorption des médicaments dans les cellules cancéreuses peut être bloquée car la protéine qui transporte le médicament à travers la paroi cellulaire cesse de fonctionner.
- Les cellules cancéreuses peuvent produire des enzymes pour réparer les cassures de l'ADN causées par certains médicaments anticancéreux.
- Les cellules cancéreuses peuvent développer un mécanisme qui inactive le médicament en bloquant l'activation intracellulaire des médicaments.

Face à la toxicité et aux phénomènes de résistance provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse et à grâce à la meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de la malignité ou de la progression tumorale, de nouvelles voies de recherche et de développement ont abouti à une nouvelle classe de médicaments anti-cancéreux regroupée sous le terme de thérapies ciblées.

2.2.2 Arrivée de la médecine personnalisée et apparition des thérapies ciblées

L'approche thérapeutique du cancer a évolué ces dernières années et tend à énormément progresser dans les prochaines années grâce à l'arrivée de la médecine personnalisée qui adapte

les traitements en fonction des caractéristiques des patients et de leur maladie. Elle consiste à donner un traitement le plus adapté possible au profil tumoral d'un patient donné (Figure 4).

Ce concept de médecine personnalisée découlerait du projet Génome Humain mis en œuvre en 1988 dont la mission était le séquençage complet du génome humain (Bateman, 2014).

Il serait né de l'avancement des connaissances en génétique moléculaire et de la progression des nouvelles technologies, permettant de réduire les coûts et le temps du séquençage moléculaire à grande échelle, et permettant le stockage des données ainsi que le décryptage de celles-ci.

La deuxième ère serait marquée par l'analyse de plus en plus précise du profil moléculaire de la tumeur permettant l'emploi des thérapies ciblées.

Enfin, une troisième ère serait en marche grâce aux connaissances de plus en plus poussées en immunologie ouvrant la voie prometteuse aux immunothérapies anti-cancéreuses (Jordan, 2017).

La médecine personnalisée a fait donc naître de grands espoirs dans la recherche de traitements contre le cancer pour mieux soigner les malades, pour améliorer le diagnostic, pour mieux pronostiquer leur apparition et enfin pour optimiser la prévention.

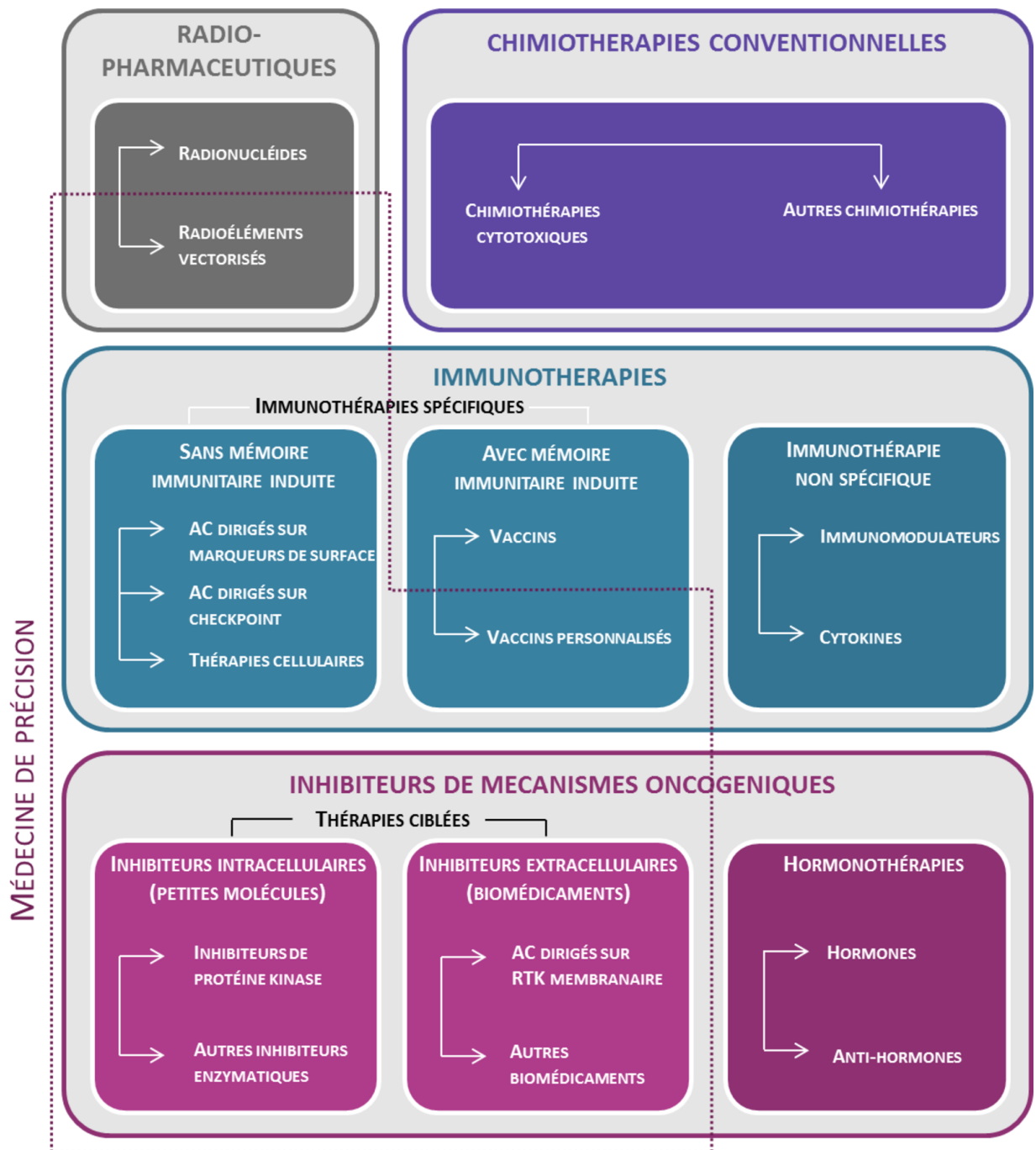


Figure 4 : Périmètre de la médecine personnalisée (INCa, Juillet 2016) AC (Anticorps), RTK (Récepteurs Tyrosine Kinase)

C'est dans ce contexte que les thérapies ciblées ont pris une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique et ouvre de grandes perspectives dans le traitement du cancer.

Les thérapies ciblées se distinguent de la chimiothérapie anticancéreuse classique, elles ont pour but de cibler une anomalie moléculaire dans les cellules tumorales ou leur microenvironnement tumoral, elles vont donc cibler spécifiquement les cellules cancéreuses afin d'obtenir une meilleure efficacité tout en ayant un effet moindre voire aucun effet sur les cellules saines.

Elles ont pour objectif de bloquer de manière spécifique la croissance de la tumeur ainsi que sa propagation en interférant avec les mécanismes moléculaires à l'origine du développement et de la dissémination de la tumeur. Elles portent l'espoir d'une meilleure efficacité associée à une moindre toxicité.

Les thérapies ciblées vont soit agir sur les cellules tumorales pour empêcher leur prolifération, soit empêcher la tumeur de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins. Elles ont pour cible une cible moléculaire, cette cible est une protéine impliquée dans le processus pathologique. C'est pourquoi ces thérapies s'accompagnent souvent de l'identification de biomarqueurs tumoraux qui vont identifier la population cible pouvant bénéficier du traitement, cette population est souvent plus petite que la population atteinte par la maladie. Ces biomarqueurs sont très souvent utilisés dans les essais cliniques testant de nouvelles thérapies ciblées (Marquet et al., 2015).

Elles pourraient être classées de différentes manières, elles pourraient être classées en deux grandes familles selon leur site d'action (Dreyer et al., 2009) (Figure 5) :

- Les anticorps monoclonaux sont de grosses molécules qui agissent sur une cible extracellulaire, en agissant sur les ligands des récepteurs membranaires ou sur la portion extracellulaire des récepteurs membranaires, empêchant dans les deux cas la liaison ligand-récepteur. Il s'administrent par voie intraveineuse et portent le suffixe -mab.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont de petites molécules dont la cible est intracellulaire au niveau du récepteur membranaire ou au niveau de protéines impliquées dans la cascade de signalisation. Ils vont inhiber la tyrosine kinase, qui est une enzyme qui participe au processus de signalisation cellulaire. Une fois que les facteurs de croissance se sont fixés aux récepteurs présents sur les cellules, cette enzyme joue un rôle dans la communication, le développement, la division et la

croissance des cellules. Ils s'administrent par voie orale et portent le suffixe -ib ou -inib.

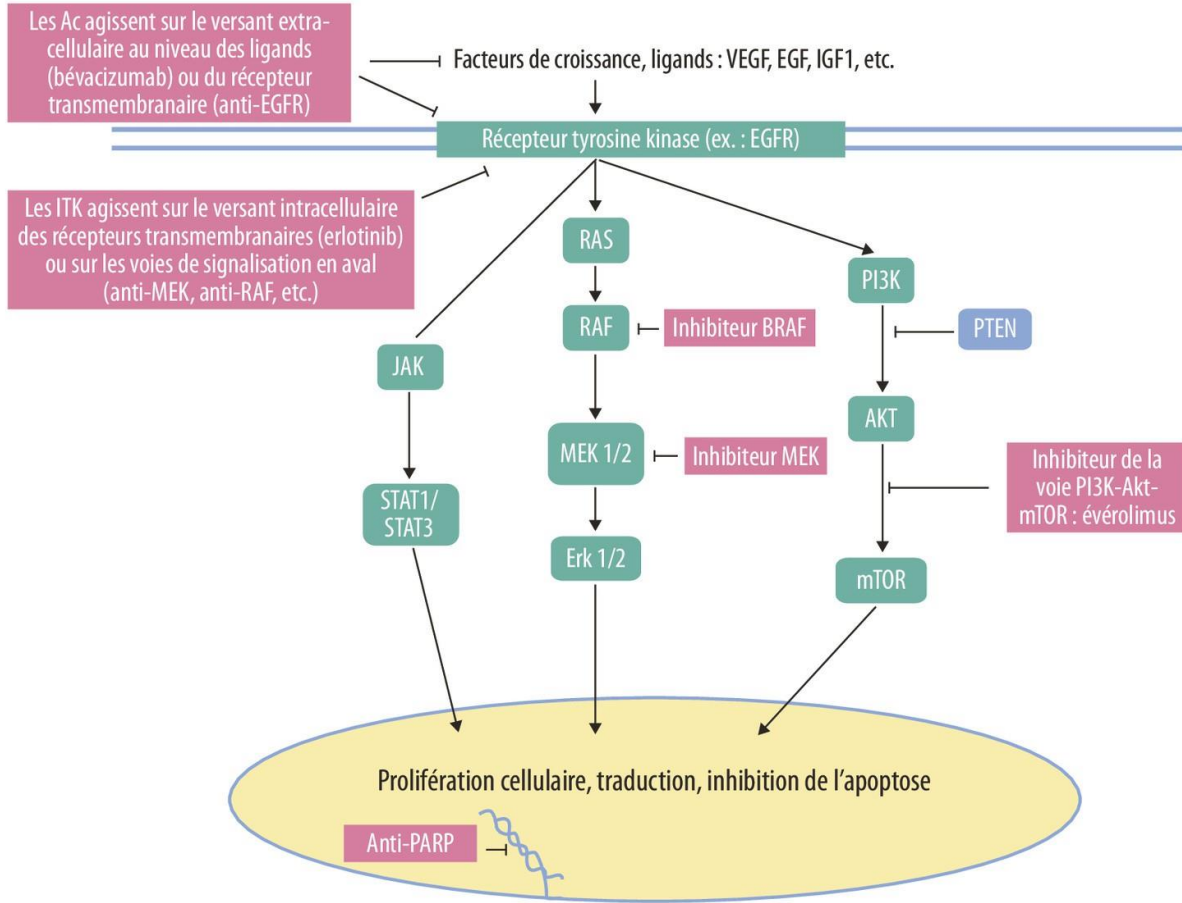


Figure 5 : Les différentes classes de thérapies ciblées, exemple en oncologie digestive (Walter, mars-avril 2016)

Les thérapies ciblées pourraient être également classées selon leur mode d'action :

- Les antiangiogéniques bloquent l'angiogenèse tumorale qui est la croissance de vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux pré existants, ce qui soutient la croissance tumorale et le processus métastatique. Ils ciblent le facteur de croissance vasculaire VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) ou ses récepteurs qui représentent un élément clé de l'angiogenèse. Ils sont souvent utilisés en association car ils ne détruisent pas directement la tumeur mais contrôlent sa croissance. Le premier à avoir été développé à partir de 1997 est le bevacizumab (Avastin®) indiqué pour des tumeurs

- solides métastatiques. Nous pouvons citer également le sunitinib malate (Sutent[®]) ou le sorafénib (Nexavar[®]).
- Les inhibiteurs de *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER) agissent en bloquant la famille des récepteurs HER qui est composée de 4 récepteurs (HER1, HER2, HER3 et HER4). Ces récepteurs sont impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire, leur surexpression est souvent corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreuses formes de cancer. Le trastuzumab (Herceptin[®]) est par exemple un anti HER 2 utilisé largement dans les cancers métastatiques.
 - Tous les inhibiteurs agissant sur la transduction du signal au niveau de la cascade de signaux à l'intérieur de la cellule et faisant suite à l'activation du récepteur membranaire. Le signal va entraîner des modifications cellulaires soit au niveau de l'ADN soit au niveau de l'activité des enzymes cytoplasmiques. La cascade de signaux va aboutir à l'activation intracellulaire du gène Ras, dont les protéines sont mutées dans 30% des cancers. C'est le cas par exemple des inhibiteurs mTOR agissant sur la voie PI3K/AKT/mTOR dont les principales molécules sont le temsirolimus, l'évérolimus et le deforolimus.

Cette liste n'est pas exhaustive, les progrès en génétique moléculaire et dans la compréhension des mécanismes moléculaires ont permis encore de développer de nombreux candidats médicaments qui sont en cours de développement clinique. Ces thérapies ciblées peuvent être utilisées en monothérapie comme en combinaison avec une autre thérapie ciblée, avec une chimiothérapie ou une radiothérapie, dans de nombreuses indications, ce qui fait l'objet de nombreux essais cliniques actuellement.

A l'instar des thérapies ciblées directement dirigées contre les cellules tumorales, l'immunothérapie marquant la troisième ère de la médecine personnalisée et consistant à mobiliser et à stimuler le système immunitaire du patient pour éliminer les cellules tumorales, prend une place considérable dans le traitement des cancers.

3. Place de l'immuno-oncologie dans l'arsenal thérapeutique

L'immuno-oncologie est une approche thérapeutique qui ne vise pas directement la tumeur, mais mobilise les défenses immunitaires du patient en agissant sur des cibles particulières de la tumeur et de son environnement. Elle va aider à restaurer la capacité du système immunitaire à reconnaître et à éliminer la tumeur.

Le corps humain répond aux agressions par deux types de mécanismes de défense, l'immunité innée et l'immunité adaptative (Figure 6). L'immunité innée est la première ligne de défense, elle est représentée par des mécanismes de défense non spécifiques et des barrières physiques. Les cellules *Natural Killer* (NK) et les cellules phagocytaires comprenant les monocytes, les macrophages et les neutrophiles, vont participer à la destruction des cellules tumorales. Les cellules NK sont les acteurs d'une immunité non spécifique puisqu'elles n'expriment pas de récepteur à un antigène spécifique à leur surface (Morvan and Lanier, 2016). Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), elles font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Le système immunitaire adaptatif comporte l'immunité humorale où les lymphocytes B (LB) produisent des anticorps et l'immunité à médiation cellulaire représentée par les lymphocytes T (LT) composés de LT CD8+ cytotoxiques et de LT CD4+ auxiliaires (CD, *Cluster of differentiation*).

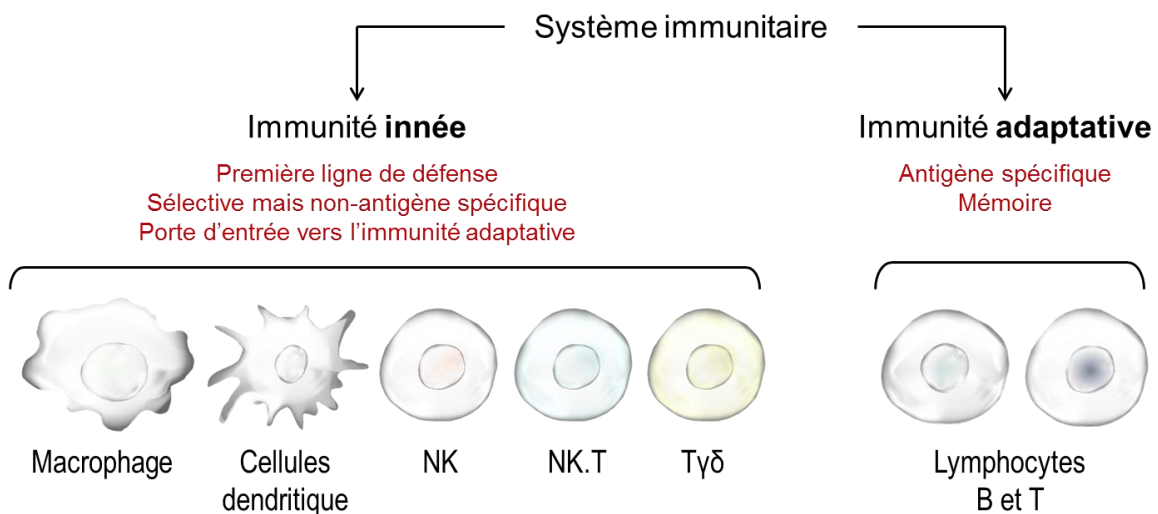


Figure 6 : Immunité innée et immunité adaptative (Pharma, 2020b)

Il a été démontré un lien entre le système immunitaire et les tumeurs chez l'homme. C'est le principe de l'immunosurveillance. Le système immunitaire peut reconnaître et détruire des cellules anormales aussitôt qu'elles apparaissent avant la formation d'une tumeur par le processus de cancérogénèse vu précédemment.

Le système immunitaire intervient en permanence contre ce processus par sa capacité à détecter et à détruire les cellules anormales. Il a d'ailleurs été démontré une augmentation de l'incidence des cancers chez les patients immunodéprimés (Tougeron et al., 2013), d'où l'importance d'un système de surveillance immunitaire efficace.

L'immunosurveillance est inscrite dans un concept plus général l' « *immunoediting* », ce concept comporte trois phases principales (Dunn et al., 2002) :

- La phase d'élimination qui correspond à l'immunosurveillance, les cellules tumorales sont reconnues et détruites par le système immunitaire
- La phase d'équilibre pendant laquelle la tumeur n'est pas complètement détruite, les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées en totalité, certaines d'entre elles survivent, mais en restant sous le contrôle du système immunitaire, malgré cela, lors de cette phase, il apparaît aussi des cellules tumorales qui acquièrent de nouvelles mutations (variants) et qui vont échapper de plus en plus au contrôle immunitaire, ce phénomène amène à la 3^{ème} phase
- La phase d'échappement immunitaire qui correspond à la phase d'échappement de la tumeur au système immunitaire où les cellules cancéreuses vont se développer de manière incontrôlée

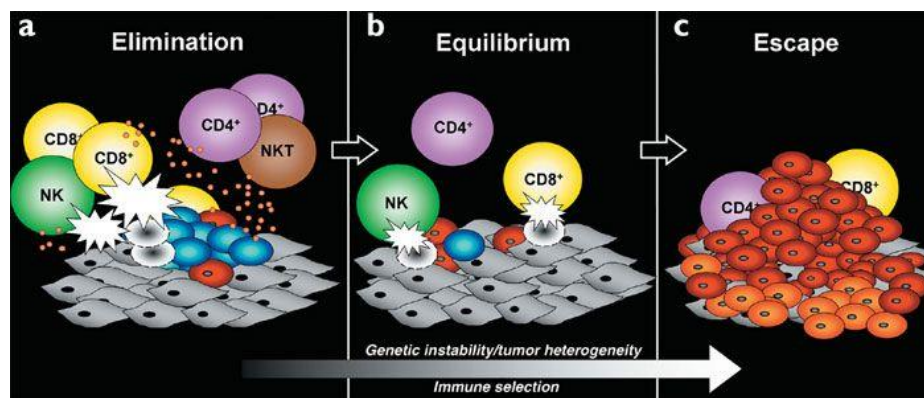


Figure 7 : Le concept d'immunoediting (Dunn et al., 2002)

Les cancers peuvent échapper à la réponse immunitaire par deux mécanismes (Tougeron et al., 2013) :

- Ils peuvent échapper à la réponse immunitaire par modulation de celle-ci
- Il peut y avoir induction d'une tolérance par modification des cellules tumorales

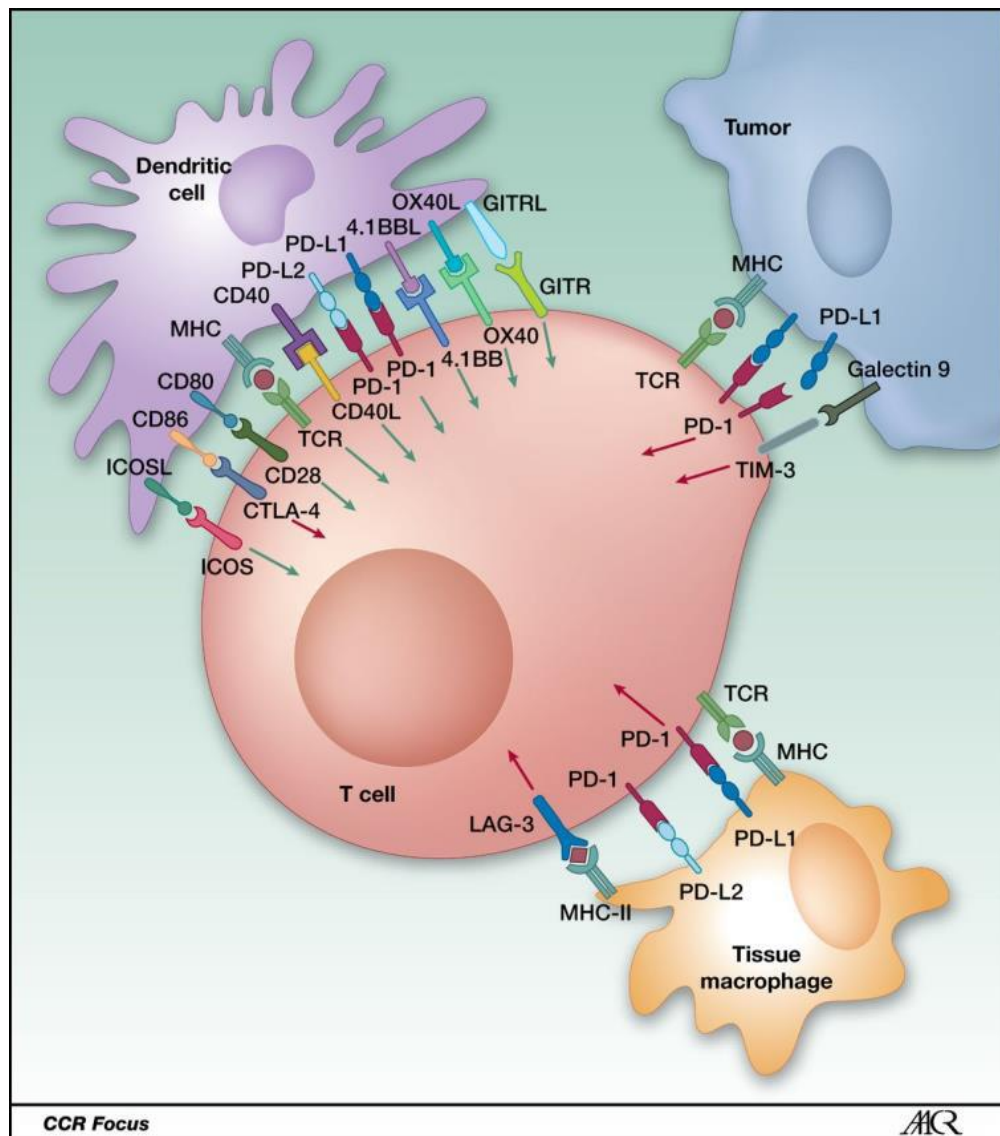


Figure 8 : Les interactions ligand-récepteur co-stimulantes et co-inhibitrices dans le microenvironnement tumoral (Ott et al., 2013)

Les traitements visant à restaurer une immunité efficace vis-à-vis des cellules tumorales sont appelées immunothérapies, elles sont déjà utilisées et ont montré leur efficacité.

Parmi ces immunothérapies et dans cette liste non exhaustive, certaines peuvent cibler des antigènes à la surface de la tumeur, d'autres peuvent cibler des antigènes à la surface des cellules immunitaires et d'autres peuvent agir sur le microenvironnement tumoral (Figure 8).

L'immunothérapie est qualifiée par certains comme une révolution dans la course aux traitements pour le cancer et promet de belles perspectives.

4. Les différents types d'immunothérapie

Les immunothérapies sont en plein essor dans le monde de l'oncologie permettant d'améliorer le pronostic de certains cancers et faisant progresser les connaissances dans l'immunité antitumorale. Il s'agit d'un changement complet de paradigme : le traitement ne cible plus directement les cellules tumorales comme c'est le cas avec les thérapies ciblées mais ciblent le système immunitaire du patient afin de restaurer une immunité antitumorale efficace.

On distingue deux grandes familles thérapeutiques : les immunothérapies passives et les immunothérapies actives (Figure 9).

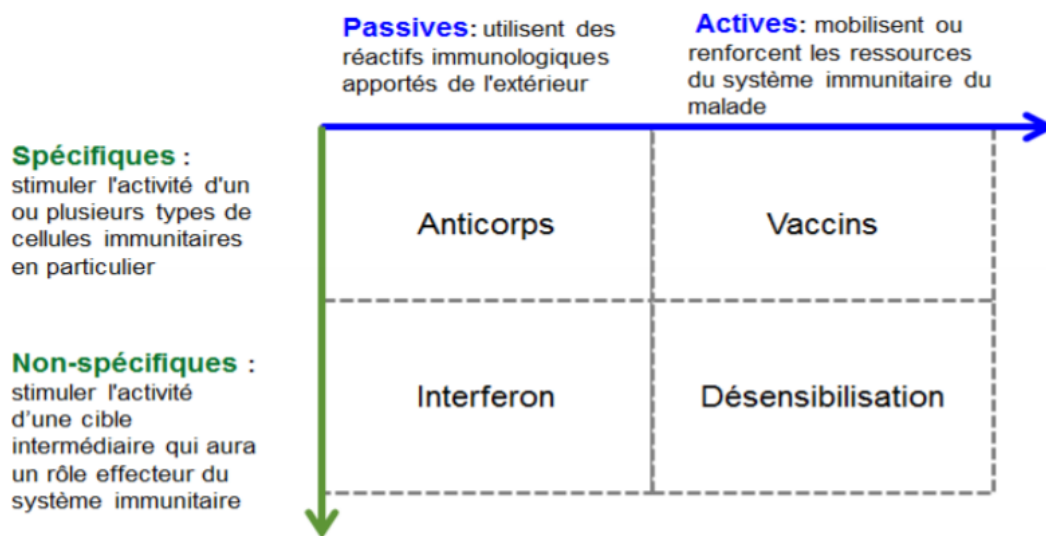


Figure 9 : Les différents types d'immunothérapie (LEEM, 2011)

4.1 Immunothérapie active

L'immunothérapie active a pour but d'activer les propres défenses immunitaires du patient pour lutter contre la maladie. Il permet de renforcer la réponse immunitaire en cas d'agression. On distingue deux sous-groupes :

- L'immunothérapie active spécifique : vaccination
- L'immunothérapie active non spécifique : immunomodulateurs

4.1.1 Vaccins

La vaccination anti tumorale permet de stimuler le système immunitaire et de le diriger spécifiquement contre les cellules cancéreuses, en lui présentant un antigène tumoral permettant de déclencher une réponse immunitaire efficace.

Elle stimule la fabrication de lymphocytes T afin de déclencher une réponse immunitaire visant à rechercher et à détruire les cellules tumorales. Sur le principe de la vaccination, elle permet également la fabrication de lymphocytes mémoires afin de protéger théoriquement le patient contre une rechute. On parle de vaccination thérapeutique.

Les approches vaccinales ont notamment évolué grâce à l'identification des antigènes associés aux tumeurs (TAA) ou des antigènes spécifiques de tumeur (TSA). En effet, comme vu précédemment, il a été clairement établi que les cellules tumorales présentaient des altérations génétiques modifiant leur profil d'expression génique aboutissant à l'expression d'antigènes associés aux tumeurs. La vaccination antitumorale va donc mettre en contact ces antigènes avec le système immunitaire du patient afin de le stimuler et de déclencher *in vivo* une réponse cytotoxique spécifiquement dirigée contre les cellules tumorales.

Ainsi sur ce principe, différents types de vaccins ont été développés afin d'immuniser les patients, tels que des antigènes de tumeurs purifiés naturels ou recombinants, des cellules dendritiques pulsées avec des antigènes tumoraux, des peptides synthétiques, de l'ADN nu, des virus recombinants ou bien des bactéries recombinantes (Chouaib et al., 2006).

De nombreux essais cliniques sont en cours mais un seul vaccin est aujourd'hui commercialisé le sipuleucel-T. Il est utilisé dans le cancer de la prostate avancé. Ce traitement

nécessite le prélèvement des cellules dendritiques du patient à partir d'un échantillon sanguin. *In vitro*, ces cellules sont mises en contact avec un antigène tumoral retrouvé dans 95% des cancers de la prostate, l'antigène phosphatase acide prostatique (PAP), une fois réinjectées chez le patient elles présentent cet antigène aux lymphocytes T permettant une réponse cytotoxique contre les cellules cancéreuses présentant cet antigène.

Même si l'immunothérapie par vaccination présente des résultats encourageants sur des modèles murins, elle ne s'accompagne pas forcément d'une réponse clinique chez le patient, ceci est probablement dû :

- au fait que les patients bénéficiant d'une vaccination sont souvent sélectionnés à un stade relativement avancé de la maladie, le statut immunitaire des malades est dans ce cas souvent altéré par les traitements cytotoxiques qu'ils auraient reçus précédemment. Il conviendrait donc d'explorer ces thérapeutiques chez des patients à un stade plus précoce de la maladie.
- à des mécanismes d'immunosuppression présents au sein du microenvironnement tumoral et d'une immunogénicité trop peu spécifique. Cette approche nécessite donc que le système immunitaire ne soit pas « verrouillé » par la tumeur, dans ce cas une association avec un immunomodulateur pourrait être envisagée pour lever cette inhibition.

4.1.2 Immunomodulateurs

L'immunothérapie active non spécifique stimule l'activité globale du système immunitaire de manière large sans cibler spécifiquement la tumeur.

C'est l'approche la plus ancienne de l'immunothérapie qui s'est appuyée sur une famille de molécules produites par notre organisme, les cytokines. Ce sont des molécules solubles produites par certaines cellules en réponse à un signal et qui participent au fonctionnement du système immunitaire, cette famille regroupe les interleukines et les interférons. Ces molécules jouent un rôle central dans la réponse immunitaire, elles permettent la communication entre les cellules immunes et l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté. Elles agissent à distance sur d'autres cellules afin de réguler leur activité. Augmenter en nombre ces

cytokines et améliorer leur action représente une stratégie thérapeutique utilisée pour renforcer la réponse immunitaire.

La thérapie la plus connue est celle de l'interféron α 2b utilisée dans le traitement de certaines leucémies et myélomes ainsi que dans des mélanomes.

L'interféron α 2b, par sa fixation sur des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules, déclencherait un enchaînement complexe de réactions intracellulaires. Ce processus entraînerait le freinage de la prolifération cellulaire et des effets immunomodulateurs comme l'amplification du pouvoir phagocytaire des macrophages et l'activation des lymphocytes cytotoxiques vis-à-vis des cellules cancéreuses (Merck, 2019).

D'autres types d'interférons sont également utilisés dans le traitement du cancer, leur mécanisme d'action n'est pas entièrement connu mais ils permettraient entre autres la stimulation des cellules Natural Killer (NK), des macrophages, des cellules dendritiques et des lymphocytes T cytotoxiques et permettraient l'activation d'autres cytokines au niveau tumoral comme par exemple l'interleukine 2.

L'interleukine 2 recombinante est également utilisée et possède une AMM dans le cancer du rein avancé. Elle va permettre une maturation et une prolifération des lymphocytes T cytotoxiques déjà activées.

L'injection de ces cytokines recombinantes présente l'inconvénient de provoquer de fortes fièvres et des syndromes inflammatoires sévères.

Une autre façon de stimuler la réponse immunitaire globale de manière non spécifique est la stimulation de l'immunité anti-infectieuse en intra-tumoral. Elle permet de restaurer les réponses immunitaires spécifiques contre les cellules tumorales de manière indirecte. Ainsi, l'administration locale du BCG, le vaccin contre la tuberculose, est utilisée dans le cancer de la vessie. Le mécanisme d'action n'est clairement pas défini mais il permet de lutter contre la tumeur en stimulant les défenses immunitaires permettant une réponse antitumorale prolongée (Zheng et al., 2015).

4.2 Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive consiste à administrer des substances obtenues par les biotechnologies, tels que des anticorps, qui vont se fixer spécifiquement sur les cellules de corps étranger comme les cellules cancéreuses et induire leur destruction. Une autre approche a été incluse dans l'immunothérapie passive, est celle qui consiste à utiliser des lymphocytes T autologues après les avoir activés *ex vivo*.

4.2.1 Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux vont reconnaître un antigène spécifique sur une cellule cancéreuse ou sur un autre type de cellule ou bien les deux, ils vont s'y lier. Cette liaison va permettre d'indiquer que la cellule cancéreuse doit être reconnue et détruite par le système immunitaire ou va permettre de lever l'inhibition sur ce qui bloque la réaction immunitaire (Figure 10). Cependant, la majorité des cibles des anticorps monoclonaux sont des antigènes qui sont, certes, surexprimées au niveau des cellules tumorales, mais qui sont aussi, exprimées sur les cellules du soi. Cette liaison aux protéines du soi peut être responsable de réactions auto-immunes et expliquer en partie, les effets secondaires des anticorps monoclonaux (King et al., 2008).

Cette immunothérapie passive va faire appel à l'activation des mécanismes effecteurs de l'immunité comme la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (*Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*, ADCC), la phagocytose ou l'activation de la voie du complément aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire et la lyse de la cellule.

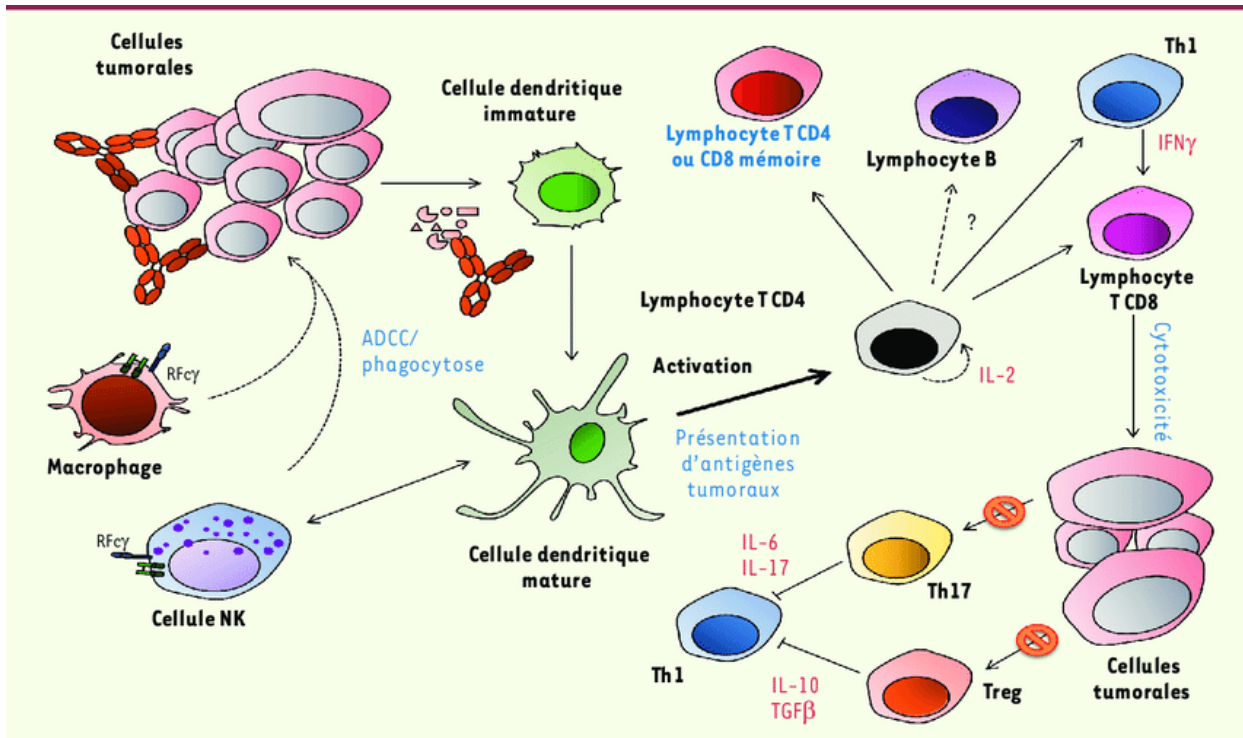


Figure 10 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en oncologie (Deligne and Teillaud, 2013)

Cette thérapie à base d'anticorps monoclonaux est à la fois une immunothérapie et un traitement ciblé. Nous pouvons distinguer trois types de cibles à ces anticorps monoclonaux :

- **Les anticorps monoclonaux qui ciblent la tumeur directement**

Ces anticorps se fixent sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules tumorales. Ils peuvent cibler les antigènes de tumeur chez l'humain. Ces antigènes peuvent être spécifiques des cellules tumorales dans ce cas ce sont des antigènes spécifiques de la tumeur (TSA), ils ne sont présents que sur les cellules tumorales, ils peuvent être produits par un gène normalement présent dans le génome, mais celui-ci ne s'exprime plus dans les cellules normales adultes. Ces antigènes peuvent également être des antigènes associés aux tumeurs (TAA), dans ce cas ce sont des antigènes qui sont produits de façon limitée par des gènes de différenciation dans les tissus sains mais sont surexprimés ou amplifiés dans certains types de cancer (Catros-Quemener et al., 2003).

Pour qu'un traitement par anticorps monoclonal soit efficace, il faut que :

- L'antigène soit exprimé sur toutes les cellules tumorales et non exprimé sur des cellules saines critiques
- L'antigène doit être surexprimé dans les cellules tumorales
- L'antigène doit être nécessaire à la survie de la cellule tumorale ou pour une fonction biologique de celle-ci

Ce type d'anticorps monoclonaux ont été utilisés dès le début des années 1980, avec notamment le travail d'une équipe américaine qui a traité un patient présentant un lymphome à l'aide d'un anticorps anti-idiotype dirigé contre une immunoglobuline présente à la surface des cellules tumorales (Miller et al., 1982).

Ces anticorps sont spécifiques d'un antigène de surface surexprimé dans les cellules cancéreuses. Ils peuvent bloquer l'activation et/ou la prolifération des cellules tumorales, c'est le cas des anticorps qui ont comme cibles :

- Les récepteurs de facteurs de croissance : c'est dans ce contexte qu'ont été développés le cétuximab (Erbix[®]) qui cible le récepteur *Epidermal Growth Factor* (EGF), récepteur de croissance épidermique utilisé dans les cancers qui développent une grande quantité de ces récepteurs comme le cancer colorectal et certains types de cancers de la tête et du cou, et le bévacizumab (Avastin[®]) qui se lie aux protéines du récepteur de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) utilisé dans les cancers du col de l'utérus, de l'ovaire et colorectaux.
- Les récepteurs HER2/neu ont permis le développement du trastuzumab (Herceptin[®]) qui traite les cancers HER2 positifs comme les cancers du sein, de l'estomac et de l'œsophage. Dans ce type de cancer, il y a une mutation du gène ErB2 (HER2) qui engendre une trop grande quantité de protéine HER2 produite dans les cellules tumorales.

Ils pourraient aussi induire une apoptose, c'est le cas du rituximab (Rituxan[®]) qui cible la protéine CD20 anormalement surexprimé sur les lymphocytes B dont le taux est anormalement élevé dans le lymphome non hodgkinien (Deligne and Teillaud, 2013). La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) seraient

des mécanismes effecteurs importants, mais le mécanisme exact de la destruction cellulaire médiée par le rituximab est encore inconnu (van Meerten et al., 2006).

De nombreux anticorps ayant pour cible les cellules tumorales ont déjà obtenu une AMM. Deux ont été retirés du marché car la balance bénéfice risque était défavorable :

- L'édrecolomab (Panorex[®]) qui cible l'EpCAM (*epithelial cell adhesion molecule*) surexprimé dans de nombreuses tumeurs épithéliales
- Le gemtuzumab (Mylotarg[®]) qui cible le CD33 anormalement surexprimé dans les leucémies aiguës myéloïdes

D'autres sont en cours de développement et font l'objet de nombreux essais cliniques, ils sont dirigés contre de nouvelles cibles, et d'autres sont issus de nouvelles technologies comme les anticorps bispécifiques qui vont reconnaître deux molécules différentes et permettent de rapprocher deux types cellulaires comme ceux qui ciblent à la fois la cellule cancéreuse et le lymphocyte T capable de la détruire.

- **Les anticorps monoclonaux qui ciblent les points de contrôle du système immunitaire**

Le système immunitaire comprend des points de contrôle que l'on appelle également *checkpoints* qui permettent à celui-ci de ne pas attaquer les cellules saines. Ils vont empêcher les cellules immunitaires d'être pleinement actives. Ils se présentent sous forme de récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin de limiter la durée et l'intensité de la réponse immunitaire. Ces molécules sont présentes à la surface des cellules immunitaires et vont inhiber la capacité des cellules effectrices (lymphocytes T, cellules NK...) à détruire les cellules tumorales.

Il existe à la fois des récepteurs coactivateurs qui vont renforcer l'activation et des récepteurs co-inhibiteurs qui vont eux diminuer l'activation. L'activation ou l'inhibition des cellules immunitaires est donc déterminée par un équilibre des signaux activateurs et des signaux inhibiteurs. Les signaux activateurs vont permettre l'activation du système immunitaire contre un agent étranger à l'organisme tandis les signaux inhibiteurs vont éviter l'emballement du système et le risque d'immunité contre les cellules du soi. Ainsi, quand un lymphocyte T reconnaît

l'antigène tumoral contre lequel il est dirigé à l'aide de son récepteur antigénique (TCR), il sera activé uniquement si les signaux sont en faveur de l'activation.

Les cellules cancéreuses auraient un rôle dans l'inhibition de la régulation immunitaire négative, les lymphocytes sont naturellement inhibés dans leur action par les freins moléculaires assurés par les *checkpoints*. Cette découverte a fait l'objet d'un prix Nobel en 2018 décerné à deux chercheurs en immunologie James Allison et Tasuku Honjo. Cette distinction a confirmé que l'immuno-oncologie était reconnue comme une discipline à part entière et offrant de belles perspectives dans la lutte contre le cancer.

Les cellules cancéreuses sont capables de détourner le système des points de contrôle en surexprimant à leur surface des ligands des récepteurs inhibiteurs par deux mécanismes de régulation :

- La cellule tumorale exprime des ligands inhibiteurs à sa surface du fait de ses mutations, c'est ce que l'on appelle la résistance primaire
- Par résistance secondaire, lorsque la cellule tumorale est attaquée, les cellules immunitaires réagissent en libérant des cytokines dans le microenvironnement tumoral, ce qui va favoriser l'expression de ligands inhibiteurs à la surface des cellules tumorales (Perrine Vuagnat, 2018)

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire bloquent les protéines spécifiques des points de contrôle, ainsi les cellules du système immunitaire pourraient attaquer et détruire les cellules tumorales.

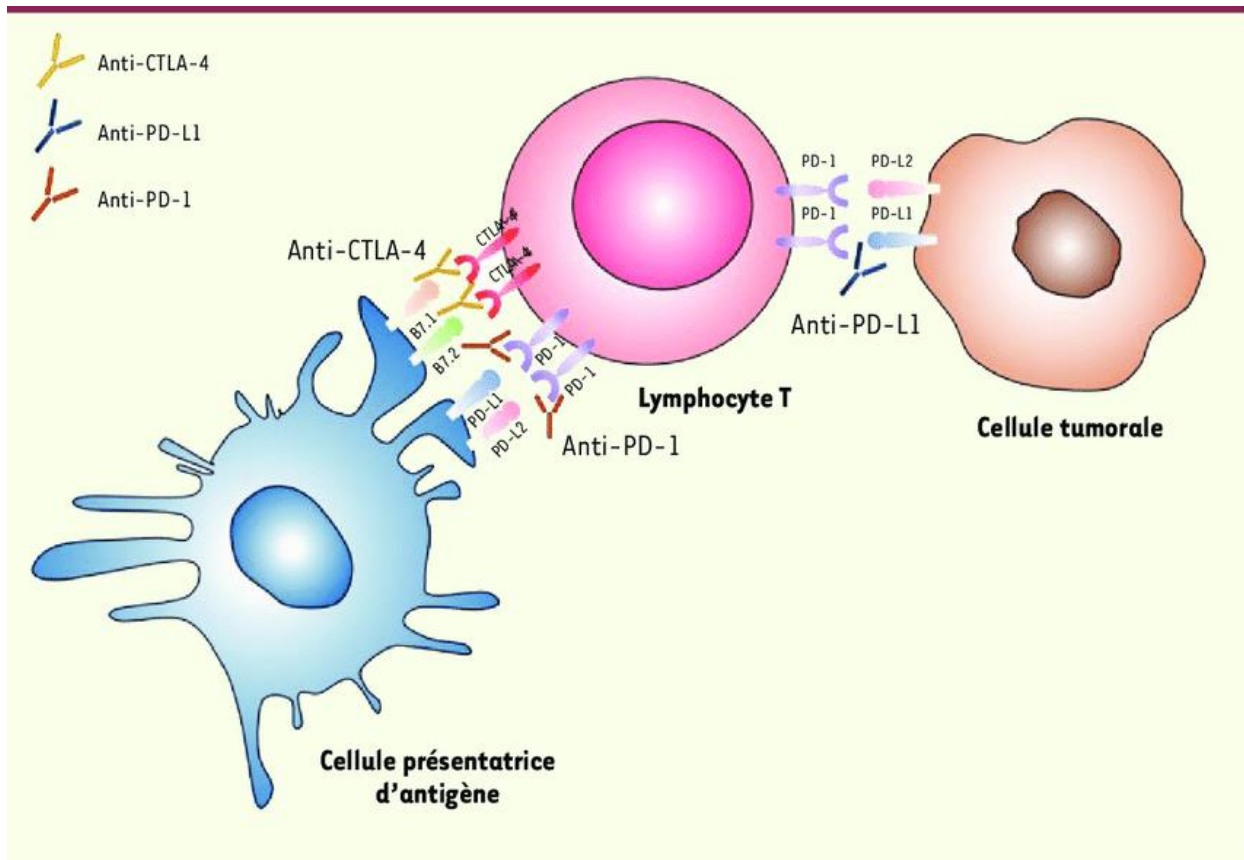


Figure 11 : Cibles des anti CTLA4 et anti PD-1/PD-L1 (Dubois et al., 2019)

Deux cibles ont permis de développer les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICI) qui sont actuellement utilisés en cancérologie (Figure 11) (Seidel et al., 2018) :

- Le CTLA4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4*) est un récepteur inhibiteur exprimé à la surface des lymphocytes T cytotoxiques CD8+. Normalement, la cellule présentatrice d'antigène va activer le lymphocyte T en liant à la fois le TCR du CD8+ et le CD28, le CTLA4 va agir comme un compétiteur du CD28 ce qui va conduire à un arrêt de la prolifération et à l'activation des lymphocytes T. Les ICI agissant sur le CTLA4 vont lever le frein exercé par le CTLA4 et vont permettre aux lymphocytes T de proliférer et de s'activer contre les cellules tumorales. L'ipilimumab, chef de file de l'immunothérapie, est un anticorps monoclonal recombinant bloquant CTLA-4. En 2010, il est le premier traitement par immunothérapie à démontrer un bénéfice en terme de survie globale chez des patients atteints d'un mélanome avancé (Hodi et al., 2010).

Le tremelimumab est un autre anti CTLA4 encore en essais cliniques mais montrant des résultats prometteurs dans le mélanome, le mésothéliome et dans le cancer du poumon non à petites cellules.

- La voie PD-1 (*programmed cell death protein 1*), cette deuxième génération d'ICI va cibler, soit le récepteur co-inhibiteur PD1, soit le récepteur PD-L1. Le récepteur PD1 est exprimé aussi au niveau des lymphocytes T, des lymphocytes B, des cellules tueuses NK et sur d'autres cellules immunitaires, il se lie à PD-L1 qui est exprimé dans de nombreuses cellules tumorales et au niveau de cellules hématopoïétiques. L'expression de PD-L1 est augmentée par l'inflammation ce qui va permettre d'inhiber la réponse anti-tumorale cytotoxique des lymphocytes T. Il existe des inhibiteurs qui vont agir sur PD-1 ou sur PD-L1 et qui vont donc contrecarrer certains des effets inhibiteurs immunitaires déclenchés par l'interaction avec PD-1 et PD-L1. Ils vont donc notamment permettre par cette inhibition d'interaction, l'action des lymphocytes T cytotoxiques sur les cellules tumorales. Ces anticorps ont démontré des profils de réponses supérieurs à ceux observés avec l'ipilimumab ainsi qu'un meilleur profil de tolérance. Les taux estimés de survie à 12 mois étaient de 74,1% pour les patients traités avec le pembrolizumab, un anti PD-1, face à 58,2% pour les patients traités avec l'ipilimumab (Robert et al., 2015). Certains de ces inhibiteurs ont obtenu des AMM dans certaines indications (HAS, 2020), c'est le cas des anti-PD1, le nivolumab (Opdivo®) dans le cancer digestif avancé, et le pembrolizumab (Keytrudra®) dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CNBPC) en première ligne et en association avec une chimiothérapie. Du côté des anti-PDL1, le durvalumab (Imfizi®) a obtenu l'AMM dans le CBNPC en 2^{ème} ligne et l'avelumab (Bavencio®) a une AMM en monothérapie dans le carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique.

Les ICI ont l'avantage d'avoir un spectre large, ils peuvent avoir un effet dans de nombreux types tumoraux. Ce type d'immunothérapie ne s'utiliserait donc pas par type d'organe mais reposerait sur le mécanisme qui est utilisé par la cellule cancéreuse pour inhiber le système immunitaire. Il est observé, malgré tout, des tumeurs comme répondant mieux, c'est le cas des mélanomes et des lymphomes de Hodgkin pour lesquels 40% et 60% des patients sont répondeurs aux anti PD1/PD-L1 (Hirsch et al., 2019). Il a été démontré également que les ICI auraient

l'avantage d'avoir un effet durable dans le temps, même quand le traitement a été arrêté à cause d'un effet indésirable, il continuerait d'agir sur les cellules cancéreuses grâce à son effet mémoire induit et particulièrement dans les cancers avancés métastatiques. De même, ils permettraient la capacité d'adaptation du système immunitaire à l'émergence de nouveaux clones tumoraux chez certains patients.

Actuellement, plusieurs ICI sont en cours d'essais dans de nombreuses indications, aussi bien en monothérapie qu'en combinaison avec des chimiothérapies et des thérapies ciblées dans lesquels ils montrent des effets prometteurs. Ils sont injectés par voie intraveineuse et ont une action systémique aussi bien sur la tumeur primaire que sur les métastases.

Cependant, ces traitements en activant de cette manière le système immunitaire ne sont pas dénués d'effets indésirables, ils sont souvent associés à des réactions auto-immunes contre des cellules du soi. Ils peuvent induire des mécanismes de dysimmunité par perte de tolérance vis-à-vis d'auto-antigènes. Ces mécanismes peuvent être accentués par le fait que lors de la lyse tumorale qu'ils provoquent, des médiateurs pro-inflammatoires sont libérés. Ces effets indésirables étant communs à l'utilisation des immunothérapies, ils ont été regroupés sous le terme de *immunerelated adverse events* (ou irAE) parmi lesquels ont été décrits des complications cutanéomuqueuses, digestives, hépatiques, endocriniennes, pulmonaires, neurologiques, cardiologiques, rénales... La gestion de ces effets indésirables nécessite une collaboration étroite entre les membres de l'équipe clinique et sur l'utilisation de corticoïdes et/ou d'autres immunosuppresseurs avec l'objectif de contrôler la dysimmunité induite sans perdre l'efficacité antitumorale (Kostine et al., 2019).

Ces traitements ne seraient également pas efficaces chez tous les patients, certains patients développeraient des résistances, à la suite d'une nouvelle mutation dans l'ADN des cellules tumorales ce qui limiterait l'efficacité du traitement, ou bien à la suite de l'activité d'une autre voie de signalisation qui deviendrait prépondérante rendant le traitement inefficace.

L'hétérogénéité intratumorale et l'hétérogénéité entre la tumeur et les métastases limiteraient également l'efficacité de certains traitements, c'est pour cela que beaucoup de médicaments sont à l'étude en association pour pouvoir agir sur différentes cibles en même temps afin d'augmenter les chances de réussite du traitement.

- **Les anticorps monoclonaux qui ciblent le microenvironnement tumoral**

Le microenvironnement tumoral et la vascularisation participent au développement des tumeurs. En étudiant leurs interactions avec la tumeur, ils ont permis de mieux comprendre l'hétérogénéité tumorale et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour contrer les résistances.

Le caractère invasif d'un cancer n'est pas seulement déterminé par celui des cellules tumorales mais il est aussi déterminé par les interactions des cellules tumorales avec son environnement qui vont participer au développement de la tumeur et à sa progression métastatique. Les cellules communiquent de manière dynamique via des facteurs sécrétés dans le milieu extracellulaire comme les facteurs de croissance, les cytokines, les protéines de la matrice extracellulaire, les protéases...

Cet environnement, que l'on appelle microenvironnement immunitaire des tumeurs, comprend deux composantes :

- Une composante cellulaire, qui comporte les cellules tumorales, les cellules immunitaires comme les lymphocytes (T, B, NK), les cellules dendritiques, les macrophages et autres cellules myéloïdes, et les cellules vasculaires
- Une composante moléculaire, avec la matrice extracellulaire et les molécules solubles de celles-ci comme les protéases et les glycosidases

Le microenvironnement tumoral (Figure 12) avec la multitude de réseaux d'interactions qui le compose a donc un effet prépondérant sur la croissance des tumeurs et l'établissement d'une réponse immunitaire associée. L'immunosuppression protégeant les cellules tumorales qu'il provoque est un nouvel axe de recherche récent et un nouveau défi pour l'immunothérapie moderne pour permettre l'élaboration de traitements encore plus efficaces et adaptés. Il fait l'objet de nouveaux essais cliniques en phases précoces (Borriello and DeClerck, 2014).

Ainsi, de nombreuses thérapeutiques à des stades plus précoces de développement ciblant certains composants du microenvironnement tumoral sont à l'étude comme celles agissant au niveau des cellules NK, des cellules myéloïdes, des neutrophiles, des cytokines ou chimiokines...

Les premiers résultats sont déjà prometteurs.

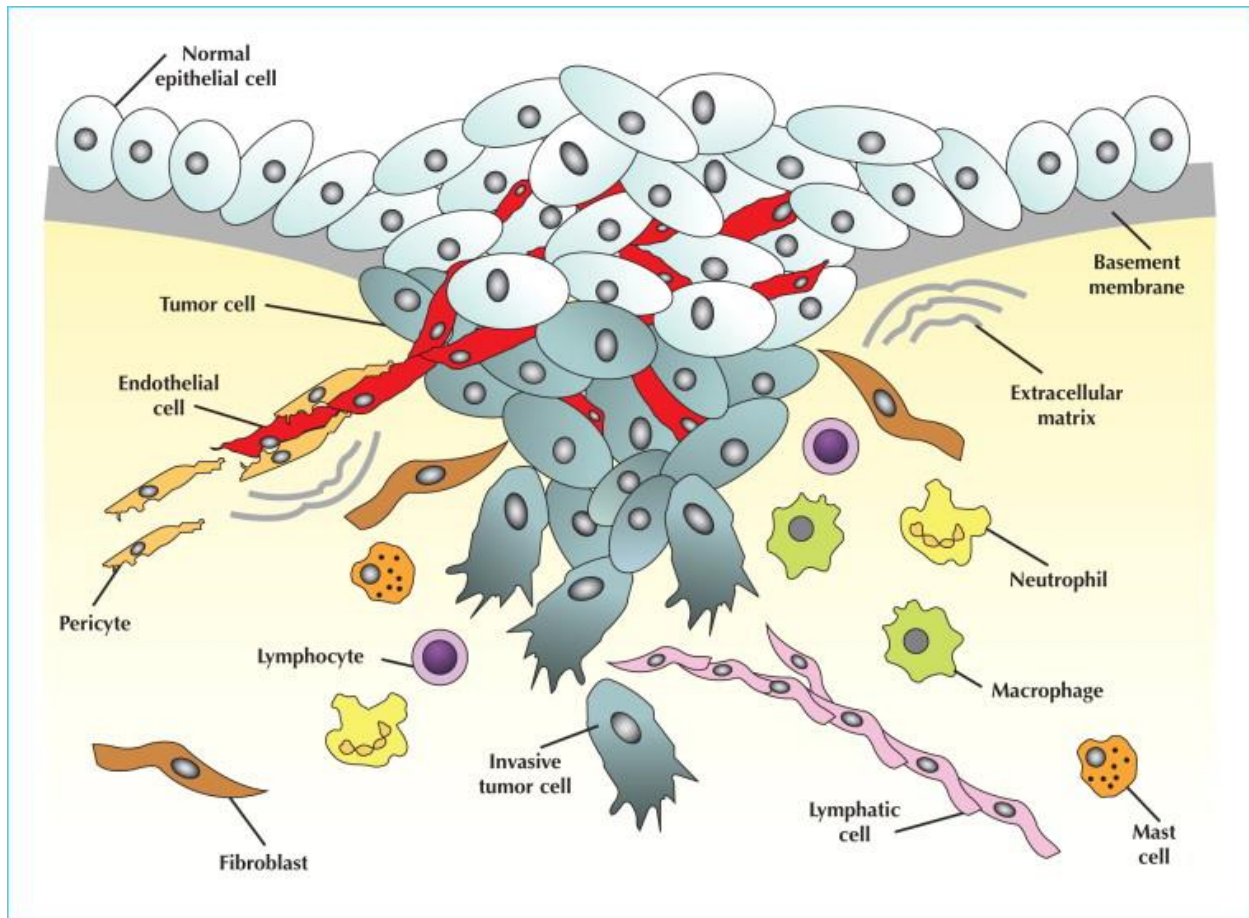


Figure 12 : Le microenvironnement tumoral (Chouaib, 2013)

4.2.2 Immunothérapie Cellulaire adoptive

L'immunothérapie cellulaire adoptive fait partie des derniers bouleversements de ces dernières années dans le domaine des immunothérapies. Elle s'est développée dans un contexte de médecine toujours plus personnalisée.

Elle a été regroupée avec l'immunothérapie passive, dans le sens où toutes les deux reposent sur un transfert d'une immunité spécifique venant d'un autre organisme. La différence qui subsiste est que l'immunité induite par les anticorps n'est que temporaire tandis que celle induite par l'immunothérapie cellulaire adoptive est censée être définitive.

Les protocoles d'immunothérapie cellulaire adoptive consistent à prélever des lymphocytes T infiltrant la tumeur ou bien du sang périphérique du patient. Une fois prélevés, les lymphocytes sont « éduqués », activés et amplifiés *in vitro*. Ils sont mis en contact des antigènes

tumoraux qui ont pu être identifiés grâce à la caractérisation moléculaire afin de créer un effet de mémoire induit. Dès qu'ils sont prêts, ils sont réinjectés chez le patient et migreront jusqu'à la tumeur afin de détruire de manière spécifique les cellules tumorales. Ce transfert se fait de manière autologue, c'est-à-dire que le patient est à la fois donneur et receveur, du fait du rôle joué par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans la reconnaissance antigénique par les lymphocytes T et pour éviter un phénomène de rejet.

Avant que les lymphocytes T antitumoraux ne soient transférés, le patient peut subir une chimiothérapie et/ou une irradiation, permettant une déplétion préférentielle des lymphocytes T régulateurs ainsi qu'une expansion plus importante des lymphocytes T injectés, et donc une plus grande efficacité du traitement. De plus, il est possible de doter les lymphocytes T avant leur transfert *in vivo* de gènes afin de les rendre plus persistants et d'améliorer leur efficacité thérapeutique (Restifo et al., 2012).

Le constat que l'infiltration lymphocytaire intratumorale était corrélée à une meilleure survie dans les cancers à tumeurs solides métastatiques a été à l'origine de cette méthode (Fridman et al., 2012). Elle a montré son efficacité chez des patients souffrant de mélanome métastatique et a permis d'allonger la survie, il a été démontré un taux de réponse complète de longue durée entre 10 à 20% se poursuivant à dix ans (Fridman et al., 2012). Cette immunothérapie personnalisée présenterait un potentiel thérapeutique intéressant dans plusieurs types de cancer avancé.

Les lymphocytes T utilisés pour le transfert peuvent être issus de plusieurs procédés de production :

- Les lymphocytes retrouvés au sein de la tumeur (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes TIL*)
- Les lymphocytes circulants qui peuvent être génériquement modifiés pour porter un récepteur T cloné (TCR, *T-cell receptor*)
- Les CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) T-cells qui sont les lymphocytes T du patient qui ont été modifiés génétiquement *in vitro*. Ces modifications *in vitro* permettent de leur faire exprimer un récepteur chimérique incluant la partie variable d'une immunoglobuline capable de reconnaître un antigène tumoral et associée à l'expression de molécules induisant l'activation des lymphocytes T (Rubio et al., 2018).

Les CAR-T cells ont montré de bons résultats dans la leucémie myéloïde chronique aigüe, la leucémie lymphoblastique B (LAL B) et les lymphomes. Deux d'entre eux ont d'ailleurs obtenu une AMM, Yescarta® et Kymriah® dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B avancé et dans la LAL B.

Cependant, ce type d'immunothérapie présente des effets indésirables parfois graves liés au syndrome de relargage des cytokines que l'on appelle aussi « orage cytokinique ». Ce phénomène a lieu le plus souvent dans les deux premières semaines suivant l'injection des lymphocytes T modifiés. Ces traitements peuvent provoquer par réaction du système immunitaire, une grande production de cytokines qui vont entraîner des symptômes tels que de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires, des rashes cutanés, des migraines, etc... Ils peuvent également provoquer une insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire ou hépatique.

Des effets indésirables neurologiques liés au relargage des cytokines ont aussi été détectés, ils peuvent se manifester plus longtemps après l'administration, et peuvent provoquer par exemple des convulsions, des tremblements, des confusions ou des pertes de connaissance.

Ce syndrome de relargage des cytokines a notamment été étudié lors d'essais cliniques sur les CAR-T cells. Des hospitalisations conduisant parfois au décès de certains patients ont été reportés lors des essais cliniques, ce qui a modifié tout le circuit de surveillance des patients recevant ce type de thérapie. C'est pour cela, que dès l'injection des lymphocytes T, les patients doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée par l'équipe médicale afin de détecter, si il y en a, les premiers symptômes (Catros, 2019).

Ainsi, la recherche de nouvelles thérapies pour lutter contre le cancer de la manière la plus spécifique possible afin d'augmenter l'efficacité et de limiter les effets indésirables n'a jamais été aussi intense. L'immuno-oncologie se positionne, selon la communauté scientifique, comme une révolution dans le traitement du cancer. C'est pourquoi, elle fait l'objet de nombreuses recherches et de nombreux essais cliniques.

Partie 2 : Essais cliniques en immuno-oncologie

1. Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

1.1 Généralités

L'essai clinique intervient de manière indispensable lors du développement d'un médicament après les phases de recherche *in vitro* (preuve de concept sur cellules) et *in vivo* (sur des modèles animaux). Ces phases de recherche constituent la recherche préclinique. Les résultats des tests précliniques doivent se révéler obligatoirement favorables pour envisager la poursuite de la recherche sur l'humain. Cette poursuite réalisée avec la collaboration de patients s'appelle un essai clinique et n'est possible qu'après l'obtention de leur accord pour y participer.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) définit un essai clinique, comme « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. »

Ils peuvent porter sur des médicaments et vont permettre d'évaluer ou de vérifier différents paramètres en vue de leur autorisation pour une utilisation à plus grande échelle ou bien pour une utilisation dans une nouvelle indication thérapeutique, en combinaison ou non avec un autre traitement ou sous une autre forme galénique.

Les différents paramètres évalués peuvent être regroupés dans deux familles distinctes :

- Les paramètres pharmacocinétiques permettent de définir l'évolution des concentrations sanguines du médicament et donc de déterminer ses modalités d'absorption, de distribution, son métabolisme et son excrétion. De manière simplifiée, ils définissent le « devenir » du médicament dans l'organisme.
- Les paramètres pharmacodynamiques permettent d'évaluer les effets bénéfiques comme les effets indésirables ou toxiques. De manière simplifiée, ils définissent « l'action » du médicament dans l'organisme

Les essais cliniques peuvent être réalisés de manière générale sur des volontaires sains (pour les premières étapes) ou sur des volontaires malades. Cependant, tous les essais cliniques

testant de nouveaux traitements contre le cancer sont réalisés sur des patients malades et ces nouveaux traitements ne seront pas comparés contre placebo comme dans d'autres essais cliniques pour de nouveaux traitements dans d'autres aires thérapeutiques. En oncologie pour des raisons éthiques, même si un patient participant à un essai clinique ne reçoit pas la molécule testée, il recevra malgré tout le traitement de référence, habituellement prescrit dans le cadre de sa pathologie.

Pour chaque essai clinique, il existe des critères spécifiques pour que le participant soit inclus dans le protocole. Le participant doit respecter l'ensemble des critères d'inclusion et ne présenter aucun critère d'exclusion. Ces critères restrictifs se justifient par le fait de ne faire encourir aucun risque excessif aux participants et d'avoir un échantillon de patients homogène et « pur » afin de pouvoir conclure à la question posée par l'étude.

Ces critères d'éligibilité se basent en général, sur l'âge, le sexe, la pathologie, les traitements précédemment prescrits et les antécédents médicaux de la personne. Du fait de l'arrivée de la médecine personnalisée et des nouvelles thérapies de plus en plus ciblées, ces critères sont de plus en plus restrictifs, avec par exemple l'identification de biomarqueurs tumoraux.

1.2 Définitions des 4 phases

Les essais cliniques sont indispensables dans le cycle de vie d'un médicament. Afin de garantir la sécurité des malades y participant et la rigueur scientifique, les essais comprennent plusieurs étapes que l'on appelle plus communément « phases », chacune d'elles est destinée à recueillir et évaluer des informations spécifiques sur la molécule testée.

Ils se déroulent en 4 phases, définies comme telles dans les *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) E8 (EMA, 1998) :

- La phase I commence par l'administration initiale d'un nouveau médicament expérimental chez l'Homme. C'est d'ailleurs avec cette première administration chez l'Homme que l'on ne parle plus de molécule mais bien de médicament. Bien que les études de pharmacologie humaine soient généralement identifiées lors de la phase I, elles peuvent également être indiquées à d'autres moments du développement. Les

études de cette phase I ont généralement des objectifs non thérapeutiques et peuvent être menées chez des volontaires sains ou sur des patients, c'est le cas par exemple des médicaments cytotoxiques qui présentent une toxicité potentielle. Ces études peuvent être ouvertes, elles peuvent utiliser la randomisation ou la mise en aveugle pour permettre la validité des observations. Les études menées au cours de la phase I permettent d'obtenir des données initiales concernant la sécurité et la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, ainsi que des données préliminaires sur l'activité du médicament. La phase I se déroule sur un petit nombre de patients, environ 10 à 40 patients.

- La phase II peut être considérée comme une exploration thérapeutique chez les patients. Les études exploratoires thérapeutiques initiales peuvent utiliser une variété de plans d'étude, y compris des contrôles simultanés et des comparaisons avec l'état initial. Ces essais sont généralement randomisés et contrôlés simultanément pour évaluer l'efficacité du médicament et son innocuité pour une indication thérapeutique donnée. Les études de phase II sont généralement menées dans un groupe de patients qui sont sélectionnés selon des critères relativement étroits. Ces patients sont étroitement surveillés. Un objectif important pour cette phase est de déterminer la (les) dose (s) et le schéma thérapeutique à utiliser pour les essais de phase III. Les études de phase II font suite aux escalades de dose réalisées lors des études de phase I qui permettent de donner une estimation de la dose-réponse. Ces études ultérieures peuvent confirmer la relation dose-réponse pour une indication en question en utilisant des conceptions dose-réponse parallèles reconnues. Les doses utilisées dans la phase II sont généralement, mais pas toujours, inférieures aux doses les plus élevées utilisées en Phase I. Les objectifs supplémentaires des essais cliniques menés au cours de la phase II peuvent inclure l'identification des critères d'évaluation potentiels de l'étude, des schémas thérapeutiques (y compris les médicaments concomitants) et des populations cibles (par exemple, maladie légère ou grave) pour une étude plus approfondie de phase II ou une étude de phase III. Ces objectifs peuvent être atteints par des analyses exploratoires, c'est-à-dire par l'examen de sous-ensembles de données et en incluant plusieurs paramètres dans les essais. Elle se déroule toujours sur un nombre limité de patients, entre 40 et 80 en moyenne, environ.

- La phase III est souvent considérée comme une étude thérapeutique de confirmation. On considère généralement que la phase III commence avec le début des études dans lesquelles l'objectif est de démontrer ou de confirmer un bénéfice thérapeutique. Les études de phase III sont conçues pour confirmer les preuves préliminaires accumulées au cours de la phase II qu'un médicament est sûr et efficace pour une utilisation dans l'indication prévue et la population ciblée. Ces études visent à fournir une base de données adéquate pour la demande d'AMM. Les études de phase III peuvent également explorer davantage la relation dose-réponse ou explorer l'utilisation du médicament sur des populations plus larges, à différents stades de la maladie ou en association avec un autre médicament. Pour des médicaments destinés à être administrés pendant de longues périodes, les essais impliquant une exposition prolongée au médicament sont habituellement menés en phase III, bien qu'ils puissent être démarrés en phase II. Ces études réalisées en phase III complètent les informations nécessaires concernant les instructions adéquates de l'utilisation du médicament. Les essais de phase III incluent plusieurs centaines voire plusieurs milliers de patients.
- La phase IV débute après l'AMM. Ces études d'utilisation thérapeutique vont au-delà des démonstrations de l'innocuité, de l'efficacité et de la définition de la dose du médicament. Les études de phase IV sont toutes les études (autres que la surveillance de routine) réalisées après l'approbation du traitement et sa commercialisation. Elles sont liées à l'indication approuvée. Ce sont des études qui n'ont pas été prises en compte pour l'AMM mais qui sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation du médicament. Les études couramment menées comprennent des études supplémentaires d'interaction médicamenteuse, de dose-réponse ou d'innocuité conçues pour soutenir l'utilisation du médicament dans l'indication approuvée. On parle de pharmacovigilance.

Afin d'accélérer l'accès aux médicaments innovants, certaines de ces phases peuvent être combinées entre elles, c'est le cas, par exemple des phases I/II qui n'ont pas encore leur définition dans les ICH mais que nous décrirons plus loin de manière plus détaillée.

1.3 Contextualisation des essais cliniques dans la genèse du médicament

L'étape de recherche clinique intervenant après la recherche préclinique et avant la commercialisation du médicament comporte les 3 premières phases des essais cliniques vues précédemment. Cette étape est indispensable au processus de genèse du médicament. Elle dure, en général et en moyenne, 6 ans (Mestre-Ferrandiz, 2012).

Le processus de genèse du médicament est un processus long, complexe et coûteux (Figure 13). De 10 000 molécules criblées, une dizaine feront l'objet d'un dépôt de brevet, et une seule parviendra peut-être à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques et obtenir l'AMM afin de devenir médicament. Le brevet débute dès lors que la molécule est identifiée, il permet la protection de l'innovation et est essentiel au financement de la recherche, il est valable pendant 20 ans et peut être rallongé de maximum 5 ans grâce à un certificat complémentaire de protection. À la fin de cette période, l'innovation fait partie du domaine public et devient génériquable. Il faut compter une dizaine d'années pour que la molécule passe l'ensemble des tests précliniques et cliniques, viendront ensuite l'étape d'AMM, de l'évaluation de la Commission de la transparence par la Haute Autorité de Santé (HAS) afin d'évaluer le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), et l'étape de la fixation du prix du médicament par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Compte tenu de toutes ces étapes, l'innovation ne bénéficie d'une protection commerciale que de moins d'une dizaine d'années environ. La genèse d'un nouveau médicament représente en moyenne un investissement d'environ 1 milliard d'euros (LEEM, 2016).

Trouver des solutions pour compresser ces délais pour l'accès des patients aux innovations et aux nouvelles thérapies issues de l'immuno-oncologie tout en garantissant la sécurité des patients est le nouveau défi de tous les acteurs clés de la recherche contre le cancer.

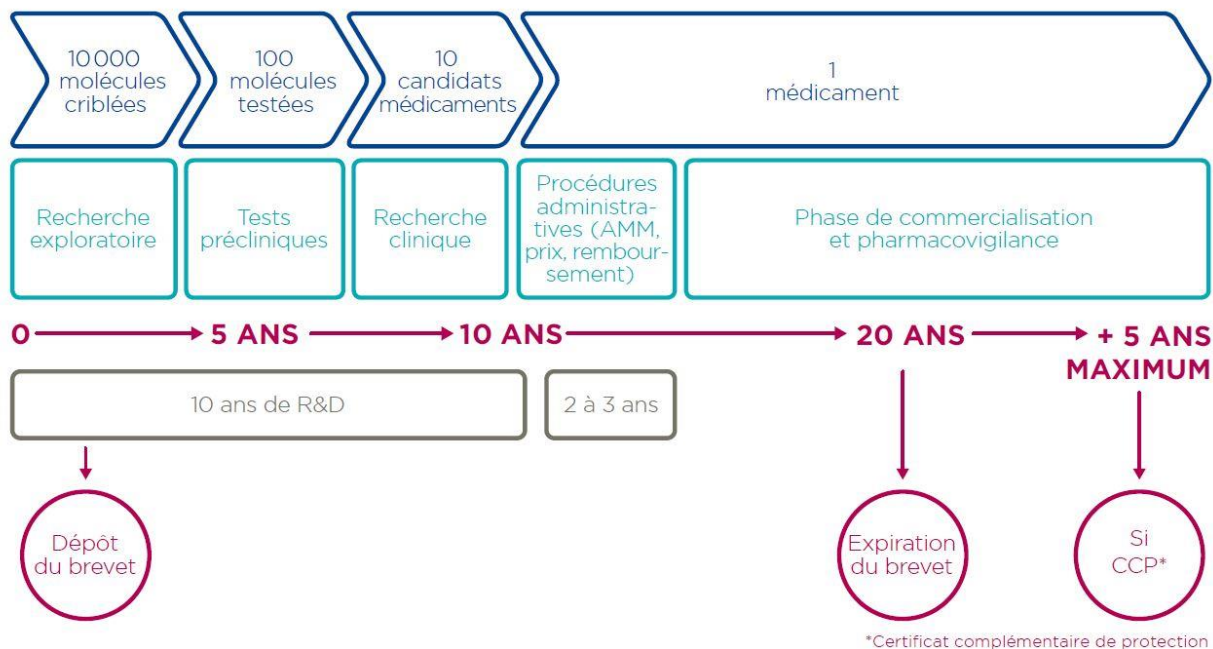


Figure 13 : Genèse d'un médicament (LEEM, 2016)

2. État des lieux des essais cliniques en immuno-oncologie (chiffres)

L'INCa a établi et tient à jour un Registre des Essais Cliniques Français en Cancérologie (RECF). D'après l'INCa, le nombre d'essais cliniques en immuno-oncologie en France serait passé d'environ 100 en avril 2007 à environ 2000 en mai 2015. Actuellement en France, il est compté plus de 1000 essais cliniques ouverts aux inclusions, comprenant pour la majorité des immunothérapies qui pourraient mener à des réponses durables chez des patients pour lesquels les thérapies conventionnelles ont échoué et ainsi améliorer la prise en charge du cancer (INCa).

Au niveau mondial, les plateformes Citeline conçue par Informa Pharma Intelligence et clinicaltrials.gov où tous les essais cliniques sont enregistrés permettent un accès à tous, à l'ensemble des informations concernant tous les essais cliniques, des mises à jour sont faites en permanence. La plateforme Citeline comptabilise près de 25 000 essais cliniques dans le domaine de l'immuno-oncologie dont 5540 essais cliniques de phase I à III actuellement ouverts. De plus, elle en comptabilise près de 2000 qui seront ouvert prochainement (Figure 14).

Trials by Status

Trial Status	Number of trials
Completed	12158
Open	5754
Terminated	3691
Planned	2046
Closed	1597
Temporarily Closed	141

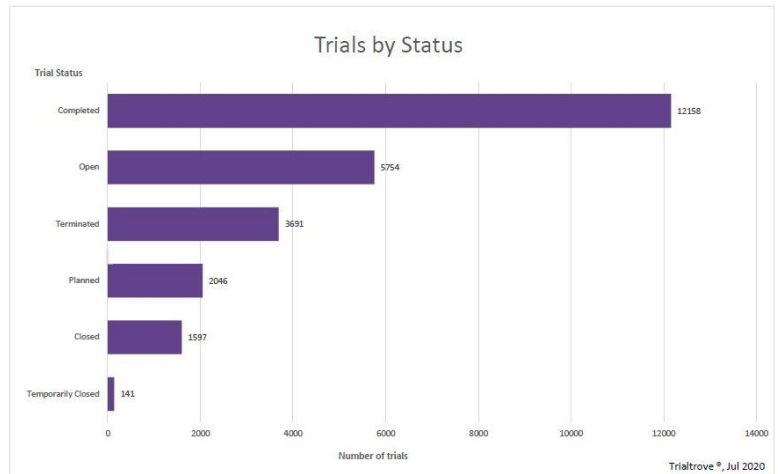


Figure 14 : Répartition des essais cliniques en immuno-oncologie selon le statut (Intelligence, 2020)

Sur les 25 000 essais cliniques en immuno-oncologie, les États-Unis en comptabilisent presque 12 000, et prend donc largement la place de leader mondial dans ce domaine puisque suivis de loin par la Chine et le Japon qui en comptabilisent chacun plus ou moins de 3 000.

La France comptabilise 2 380 essais cliniques dans le domaine de l'immuno-oncologie et tient donc la 5^{ème} place de ce classement juste derrière l'Allemagne, ceci étant sûrement dû à des délais réglementaires plus longs (Figure 15). De par l'avènement de la médecine de précision et la révolution de l'immunothérapie, la recherche clinique évolue dans un contexte international de plus en plus complexe et extrêmement compétitif.

Trials by Country

(Showing top 20)

Countries	Number of trials
United States	11915
China	3376
Japan	2816
Germany	2409
France	2380
Italy	2274
Spain	2094
United Kingdom	1903
Canada	1764
Australia	1440
Belgium	1328
Netherlands	1206
South Korea	1193
Poland	921
Russia	848
Austria	773
Switzerland	729
Israel	718
Taiwan	653
Czech Republic	641

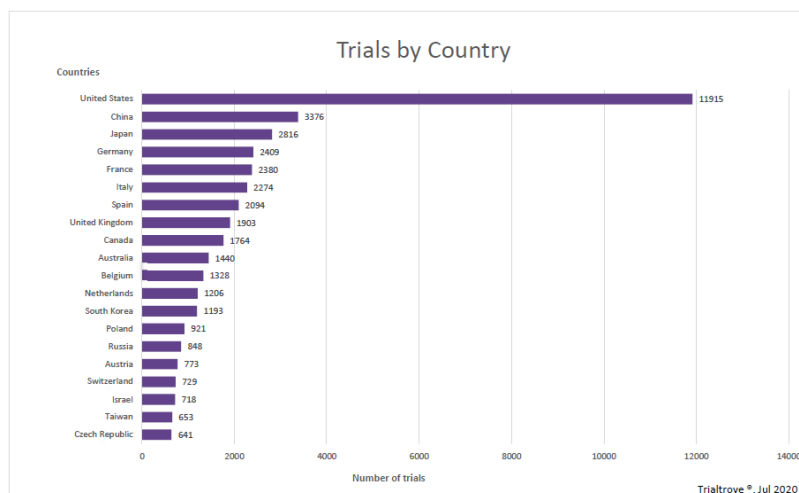


Figure 15 : Répartition des essais cliniques en immuno-oncologie selon les pays (Intelligence, 2020)

Actuellement, plus de 80% des essais cliniques en immuno-oncologie au niveau mondial sont des phases précoces à savoir des phases I, des phases II et les nouvelles phases précoces combinées, les phases I/II. Plus de 11 000 sur les 25 000 sont des essais de phase II, viennent ensuite les phases I et enfin les phases I/II qui sont de plus en plus nombreuses (Figure 16). Le nombre d'essais cliniques en phases combinées I/II a doublé en seulement 4ans.

Les essais cliniques précoces qui ne cessent de connaître une augmentation régulière dans le monde sont devenus un des moteurs essentiels de l'accès à l'innovation (Intelligence, 2020). Toutefois, il est à noter que toutes les molécules n'iront pas en phase III car certaines molécules ne montrent pas l'efficacité et la tolérance escomptées.

Trials by Phase

Trial Phase	Number of trials
II	11642
I	6122
I/II	3752
III	2245
IV	945
Other	354
II/III	315
III/IV	10
(N/A)	2

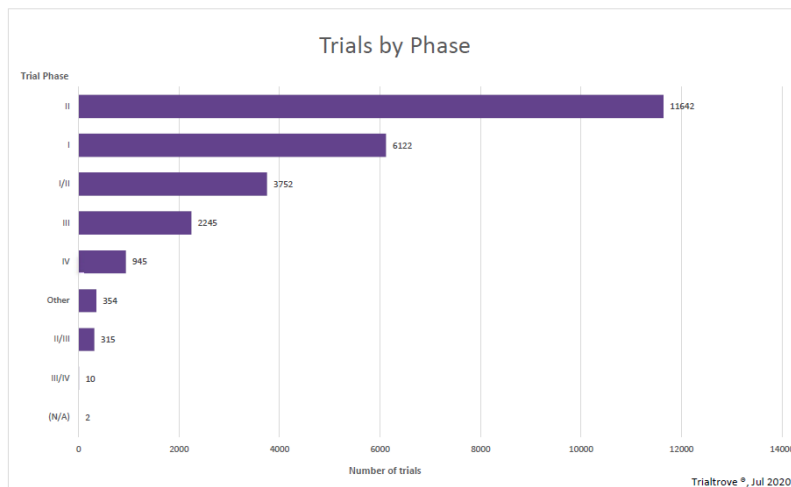


Figure 16 : Répartition des essais cliniques en immuno-oncologie selon la phase (Intelligence, 2020)

3. Cadre réglementaire d'une étude clinique

3.1 Différents acteurs de la recherche clinique

Il existe différents acteurs dans la recherche clinique qui permettent sa bonne conduite.

Un essai clinique est à l'initiative du promoteur qui est une personne physique ou morale. Le promoteur peut être par exemple un laboratoire pharmaceutique ou bien institutionnel comme par exemple l'INSERM, la ligue contre le cancer, les CHU...

C'est le promoteur qui prend la responsabilité de mettre en place, de gérer et de financer l'essai clinique tout au long de sa durée. Il est garant de la qualité et propriétaire des données collectées. Il est responsable de la sécurité des personnes participant à l'essai.

Différents représentants du promoteur s'assurent du bon déroulement de l'essai clinique dans le respect de la réglementation en vigueur, de manière non exhaustive. Il y a le chef de projet qui coordonne les activités liées à l'essai, l'attaché de recherche clinique (ARC) qui est à l'interface entre le promoteur et l'investigateur, et la pharmacovigilance qui a pour but d'évaluer et de prévenir les effets indésirables provoqués par le médicament à l'essai.

Les laboratoires pharmaceutiques font de plus en plus appel à des sociétés de recherche sous contrat que l'on appelle *Contract Research Organization* (CRO). Ces entreprises privées, sur une base contractuelle, sont en charge de la sous-traitance dans la recherche clinique. On parle aussi de société de recherche contractuelle. Elles peuvent intervenir à toutes les phases de la recherche et développement depuis les études précliniques, jusqu'à la phase de commercialisation puis de pharmacovigilance, en passant par la conduite des essais cliniques. Cette externalisation de la recherche clinique permet aux laboratoires de diminuer les coûts de développement, d'optimiser les délais de développement, et d'avoir accès à l'avis d'experts ayant des compétences spécifiques. Ces sociétés proposent de nombreux services comme par exemple la rédaction du protocole d'étude clinique, le recrutement des patients et des centres d'investigation, la logistique des études cliniques, l'analyse des données ou bien encore les échanges avec les autorités réglementaires. En France, 70% des études cliniques seraient externalisées selon le rapport du LEEM « Attractivité de la France pour la recherche clinique » (LEEM, 2018).

Le lieu où est réalisé l'essai clinique est sous la responsabilité d'un investigateur principal qui doit être obligatoirement médecin et qui a pour mission de diriger et de surveiller la réalisation de l'essai clinique. Cet acteur est déclaré auprès des autorités de santé. Il est garant de la sécurité des patients sur le lieu de recherche dont il est responsable. Lorsque le promoteur confie la réalisation de l'essai clinique à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux différents, le promoteur désigne parmi les investigateurs, un investigateur coordinateur.

Sur le lieu de recherche, l'investigateur principal a la responsabilité de désigner au début de l'étude ses collaborateurs qui auront à réaliser des tâches spécifiques. Il doit s'assurer que ses collaborateurs soient formés à chacune des tâches dont ils sont responsables. Parmi ses collaborateurs, sont retrouvés de manière non exhaustive, d'autres médecins que l'on appelle, co-investigateurs, des pharmaciens en charge de la dispensation et du bon usage du médicament à l'étude et un technicien d'étude clinique, qui assiste l'investigateur tout au long de l'essai et qui travaille sous sa responsabilité. Il va l'aider à la prise en charge des patients et dans le suivi des procédures de l'essai.

Enfin, la dernière entité actrice de la recherche clinique est représentée par les instances réglementaires qui sont responsables de donner une autorisation ou non au démarrage de l'étude. Elles s'assurent également tout au long du déroulement de l'essai que celui-ci peut être poursuivi.

Ces instances sont :

- Les Comités de Protection des Personnes (CPP)
- Les agences d'évaluation et d'enregistrement du médicament qui diffèrent selon les pays, par exemple :
 - o En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (l'ANSM)
 - o Aux Etats Unis, la *Food & Drug Administration* (FDA)
 - o Au niveau européen, l'*European Medicines Agency* (EMA)
- La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

3.2 Législation protégeant les patients participant à un essai clinique

Les recherches sur la personne humaine sont porteuses d'espoir pour la santé mais pourraient faire l'objet de dérives, c'est pourquoi l'éthique biomédicale, les bonnes pratiques et la législation qui en découle permettent de poser un cadre juridique strict. Elles empêchent les pratiques inacceptables et permettent d'assurer la protection des personnes participant aux essais cliniques.

La base des textes de loi réglementant les expérimentations humaines et la base de bioéthique actuelle découlent du Code de Nuremberg de 1947 faisant suite aux expériences médicales nazies menées sur l'homme. Il est la conséquence de la concertation des différents pays pour définir des principes éthiques. Avant celui-ci, des expérimentations non encadrées ont provoqué des dérives inacceptables et non éthiques, désormais ce qui prime c'est le consentement libre et éclairé du sujet.

La déclaration d'Helsinki (Mondiale, 2017) promulguée en 1964 par l'association médicale mondiale prolonge le Code de Nuremberg. Elle est un énoncé de principes éthiques. Elle précise les obligations du corps médical vis-à-vis des personnes participant aux essais cliniques. Elle réaffirme que les intérêts de la science ne doivent jamais prévaloir sur la protection du sujet. Pour garantir cette protection, elle définit des règles afin que tout protocole de recherche doit être

soumis à un comité d'éthique indépendant, et que l'essai clinique doit respecter les lois et règlements en vigueur du pays où il est effectué. Elle a fait l'objet de plusieurs amendements sans que le fond en soit modifié, le dernier ayant été adopté lors de la 64^{ème} Assemblée Générale de l'Association Médicale Mondiale (AMM), qui s'est tenue à Fortaleza, Brésil, en octobre 2013.

Afin d'harmoniser leurs pratiques, les Etats-Unis, le Japon et l'Europe organisent les Conférences Internationales sur l'Harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (*ICH – International Conference on Harmonization*). Elles se tiennent tous les deux ans. Ses groupes de travail d'experts ont permis d'établir des normes internationales de qualité éthique et scientifique dont les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) « E6 : Good Clinical Practice ». Ces BPC ont été unifiées en 1997, elles constituent un standard international éthique et scientifique relatif à la conduite de la recherche clinique. La seconde révision date du 10 novembre 2016 et une troisième révision est en cours (ICH, 2019).

Leur respect permet de garantir aux sujets participants aux essais cliniques, leurs droits, leur protection et leur bien-être ainsi que la garantie que les données obtenues par les essais cliniques sont fiables, conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki. Elles ont également permis de définir le rôle et les responsabilités des différents acteurs de la recherche clinique et de décrire le contenu d'un protocole et la liste des documents essentiels à la recherche.

Ces directives ont permis aux états de fonder leurs propres lois respectives.

En France, la première loi à encadrer la recherche clinique est la loi Huriet-Sérusclat (Legifrance, 2000) datant de 1988. Cette loi :

- Confirme la primauté de la protection des personnes
- Impose l'obligation du consentement libre et éclairé par un devoir d'information écrite vis-à-vis des sujets participants à l'étude ainsi que la nécessité d'obtenir leur consentement écrit
- Définit le statut des deux acteurs principaux : le promoteur et l'investigateur
- Oblige le promoteur à souscrire à une assurance pour couvrir les risques liés à la recherche
- Établit une distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct autrement dit, elle distingue les recherches menées chez des volontaires sains sans

finalité thérapeutique, des recherches menées chez des sujets malades avec une finalité thérapeutique directe

- Créé les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) et impose l'accord de ceux-ci pour tout projet de recherche clinique

Pour mieux protéger les personnes se prêtant aux recherches, la France a adopté en 2012 la loi Jardé (Legifrance, 2017) mais elle n'est entrée en vigueur qu'en 2016 lors de la parution de son décret d'application. Elle intègre la notion de « Recherche impliquant la Personne Humaine » (RIPH) et opère une classification des RIPH en fonction du risque encouru par la personne incluse dans la recherche, elle distingue trois types de RIPH :

- Recherche interventionnelle à risques et contraintes supérieures aux risques et aux contraintes minimales
- Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (nouveau type de recherche)
- Recherche non interventionnelle

Elle donne un cadre juridique unique et harmonisé pour toutes les RIPH ainsi qu'un socle réglementaire commun pour toutes les catégories de recherche avec l'obligation d'avoir un promoteur, un avis positif du CPP et la consultation de l'ANSM.

Elle impose un tirage au sort pour la sélection du CPP et confère un rôle amplifié et diversifié puisqu'elle impose un avis favorable du CPP pour toutes les RIPH.

Enfin, la protection des données de santé, notamment celles collectées via les essais cliniques, a été renforcée depuis mai 2018 avec l'application de la réglementation européenne générale de protection des données personnelles (RGPD) (CNIL, 2018a) . De fait, ces données constituent des données personnelles sensibles et méritent donc une protection plus élevée. La Commission Nationale Informatique & Libertés (CNIL) a d'ailleurs adopté cinq nouvelles méthodologies de référence (MR) qui permettent d'offrir un cadre plus sécurisé pour la mise en œuvre des traitements de recherche. Les MR-001 et MR-003 concernent les recherches impliquant la personne humaine. La MR-001 encadre les traitements comprenant des données de santé, réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement libre et éclairé du

patient. La MR-003 encadre les traitements comprenant des données de santé, réalisés dans le cadre de recherches pour lesquelles le recueil d'un consentement écrit n'est pas obligatoire mais pour celles où le patient ne s'oppose pas à participer après avoir été individuellement informé.

3.3 Autorisations nécessaires pour le démarrage d'un essai clinique

Pour qu'un essai clinique puisse avoir lieu en France, il doit être soumis aux diverses instances réglementaires compétentes et doit obligatoirement obtenir les approbations de toutes. Les autorisations requises avant l'initiation de l'essai clinique varient en fonction du type de recherche. Les essais cliniques en immuno-oncologie étant des recherches interventionnelles, elles doivent obtenir l'accord du CPP, de l'ANSM et de la CNIL.

Préalablement au dépôt des demandes, le promoteur doit obtenir un numéro d'enregistrement pour la recherche dans la base de données européennes des essais cliniques de médicaments à usage humain dénommée EudraCT (EMA, 2020a) et établie par l'Agence Européenne des médicaments. Ce numéro identifie chaque essai clinique conduit dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de l'Union Européenne.

L'évaluation strictement éthique des essais cliniques est réalisée par le CPP. En France, il existe 39 CPP répartis sur 7 inter-régions de recherche clinique. Ils sont agréés par le ministre chargé de la santé tous les six ans.

Chaque CPP est constitué de 14 membres et autant de suppléants totalement indépendants vis-à-vis des investigateurs et des promoteurs. Ils sont répartis en deux collèges :

- 7 membres compétents sur les aspects scientifiques et médicaux, ce collège comprend des personnes qualifiées dans le milieu de la recherche et de la santé à savoir des biostatisticiens, des épidémiologistes, des médecins, des pharmaciens et des infirmiers
- 7 membres compétents sur les aspects éthiques, juridiques et psychosociaux qui peuvent être des juristes, psychologues, des représentants des associations de malades et d'usagers du système de santé...

Le mandat des membres est d'une durée de trois ans renouvelable une fois, il prend fin au terme de l'agrément du comité. Les membres sont nommés par le directeur de l'Agence Régionale de Santé, à la suite d'un appel à candidatures pour chacune des catégories précitées.

La désignation du CPP chargé de l'évaluation du projet de recherche se fait, depuis la loi Jardé, par un tirage au sort qui s'effectue sur l'ensemble des CPP au niveau national.

Les CPP analysent les projets de recherche qui leur sont soumis selon une approche à la fois :

- Éthique : ils déterminent si les protocoles envisagés sont de nature à préserver les droits, la sécurité et le bien-être des patients
- Scientifique : ils évaluent la méthodologie et la pertinence de la recherche

Pour l'évaluation, il doit être soumis entre autres, le nom du promoteur et de l'investigateur principal ainsi que le protocole de l'étude clinique. Ce protocole définit l'objectif de la recherche, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai clinique, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients y participant, les modalités d'information, de traitements et de surveillance des patients par les investigateurs ainsi que les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments.

Pour rendre son avis, le CPP dispose de 45 jours à compter de la réception du dossier, ce délai peut être porté à 60 jours si le CPP souhaite obtenir des informations supplémentaires. Le silence gardé du CPP au-delà du délai vaut un avis défavorable.

Parallèlement à l'évaluation du CPP, l'ANSM procède à l'examen de la demande d'Autorisation de l'Essai Clinique (AEC). Elle se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai clinique, leurs conditions d'utilisation, et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués, des méthodes utilisées et des modalités prévues par le protocole de l'étude pour le suivi de ces personnes.

L'ANSM est garante de la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais cliniques en passant par leur autorisation de mise sur le marché jusqu'à leur surveillance après celle-ci et pendant toute leur durée d'utilisation.

À ce titre, pendant toute la durée de l'essai, l'ANSM est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés au médicament à l'essai et de tout fait nouveau

lié à la recherche susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Elle peut prendre n'importe quelle décision et disposition concernant l'essai clinique comme sa suspension ou son interdiction.

L'évaluation des dossiers de demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) est réalisée par des évaluateurs coordonnateurs de projets, ils sont responsables de l'examen de la recevabilité des dossiers, de leur évaluation technico-réglementaire, ainsi que de la coordination de l'évaluation scientifique et du suivi de ces dossiers.

Le délai d'examen du dossier de demande d'AEC par l'ANSM est fixé à 60 jours maximum à compter de la réception du dossier complet. La recherche est autorisée en cas de silence gardé par l'ANSM au-delà des 60 jours. Les conclusions de la première évaluation de l'ANSM doivent être rendues au demandeur dans un délai maximal de 30 jours. L'ANSM peut faire une demande d'information complémentaire, dans ce cas, la réponse du demandeur est requise dans un délai fixé par l'ANSM.

Pour les essais cliniques portant sur des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), ce qui est le cas de la plupart des essais cliniques en oncologie portant sur des thérapies ciblées et des immunothérapies, l'ANSM dispose d'un délai de 90 jours à compter de la réception du dossier complet pour se prononcer sur la demande. Si l'ANSM estime que des informations complémentaires, consultations ou études particulières lui sont nécessaires pour se prononcer sur la demande, elle peut prolonger le délai de 90 jours à un délai supplémentaire de 90 jours, soit un délai total de 180 jours, dans ce cas la prolongation de ce délai sera notifiée et justifiée auprès du promoteur.

L'AEC délivrée par l'ANSM vaut pour toute la durée de la recherche, sous réserve que l'essai clinique ait débuté dans un délai de 2 ans après la délivrance de l'autorisation et qu'aucune modification ou fait nouveau ne remette en cause l'autorisation initialement délivrée. Le début de l'essai clinique correspond à la date de signature du consentement par la première personne en France qui accepte d'y participer.

Enfin, pour démarrer un essai clinique, le promoteur doit s'engager auprès de la CNIL, par une déclaration internet, à respecter au moins une des méthodologies de référence créées par la CNIL précisant les obligations spécifiques à chaque étude. Dans le cas des essais cliniques en immuno-oncologie, le promoteur doit s'engager à respecter la MR001 (CNIL, 2018b) pour les

recherches interventionnelles à risque. Si le promoteur n'en est pas certain ou que l'étude clinique n'entre pas dans le cadre des méthodologies de référence, une demande d'autorisation doit être faite auprès de la CNIL. Son délai de réponse est de deux mois renouvelable. Sans réponse sous quatre mois, la demande est rejetée.

C'est seulement une fois l'AEC émise par l'ANSM obtenue, l'avis favorable du CPP et l'engagement du promoteur sur le respect de la protection des données de santé auprès de la CNIL, que l'essai clinique pourra être conduit.

4. Essais cliniques de phase précoces

4.1 Généralités

Comme vu précédemment, plus de 80% des essais cliniques en immuno-oncologie au niveau mondial sont des phases précoces, à savoir des phases I, des phases II et des phases combinées I/II qui prennent une place de plus en plus importante. Ce nouveau design de phase combinée que nous expliquerons plus loin ouvrent des possibilités d'autorisation accélérée pour l'enregistrement des médicaments car ils permettent d'effectuer un examen accéléré de l'efficacité et de la sécurité.

Les essais de phase I, étant la première phase des essais cliniques et de ce fait la première administration chez l'homme, ils sont souvent réalisés en monothérapie. Parfois, il se peut que ces essais évaluent des combinaisons pour une indication thérapeutique donnée mais dans ce cas les médicaments à l'essai sont déjà connus, et ont déjà été testés en monothérapie pour cette indication thérapeutique. Leurs protocoles ont pour but de :

- Déterminer les profils de toxicité et de sécurité d'emploi d'un nouvel agent thérapeutique ou d'une nouvelle combinaison d'agents connus
- Décrire le profil pharmacocinétique du médicament
- D'établir la dose optimale à administrer pour les phases suivantes (Colomban, 2016)

Les essais de phase II jouent un rôle primordial dans le processus de développement d'un nouveau traitement en immuno-oncologie, c'est une étape clé étant donné que seuls les agents démontrant une efficacité antitumorale suffisante à l'issue de cette phase pourront poursuivre leur développement avec les essais de phase III comparatifs réalisés sur des échantillons de patients beaucoup plus importants. Les protocoles des essais de phase II doivent donc être suffisamment performants afin d'éliminer les traitements inefficaces tout en évitant le risque d'écarter un agent ayant un effet antitumoral potentiellement intéressant.

Les essais de phase II ont souvent été élaborés sur des schémas d'étude en monobras, en utilisant un critère d'évaluation binaire, à savoir la présence ou l'absence d'une réponse tumorale. De nouveaux schémas sont utilisés comme notamment l'introduction d'un bras contrôle afin de rendre cette phase encore plus efficiente (Colomban, 2016).

Les phases I et II constituent les phases exploratoires des essais cliniques qui permettent d'en apprendre le maximum possible sur les agents testés, elles interviennent avant les phases III et IV qui sont, elles, les phases confirmatoires permettant de confirmer l'efficacité et la sécurité du médicament (ICH, 2019).

De plus en plus d'essais combinés de phase I/II voient le jour, ce sont des essais de recherche de dose qui utilisent conjointement des critères de tolérance et d'efficacité. Ils sont utilisés lorsque les phases I et II présentent des objectifs communs à savoir la recherche de dose optimale, l'activité clinique, les toxicités, les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces essais ressemblent dans leur méthodologie générale aux designs des essais de phase I de recherche de dose. L'évaluation conjointe de la tolérance et de l'efficacité pour sélectionner la dose permet de diminuer le risque d'éliminer des doses intéressantes par rapports aux schémas classiques des phases I et II.

Ces essais combinés peuvent être utilisés dans le cadre de combinaison de thérapies qui ont déjà été évaluées en monothérapie en phase I, bien qu'il faille faire attention aux toxicités provoquées par l'association des deux molécules.

Ils sont souvent également utilisés en immuno-oncologie dans le but de déterminer plus facilement et de manière plus fiable la dose recommandée pour la phase II (*Recommended Phase*

2 Dose RP2D) puisque l'efficacité dans ces essais combinés est également mesurée et non plus seulement l'évaluation des toxicités.

Ces essais permettent un accès plus rapide à l'innovation aux patients. Ils permettent d'accélérer le développement clinique du médicament et s'ils démontrent des résultats suffisants, ils peuvent permettre sa mise sur le marché conditionnelle. Par exemple, Kite Therapeutics, une filiale de Gilead a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA, basée sur ses résultats de la phase 2 pour son traitement par cellules T Tecartus® dans le lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire, une forme rare de lymphome non hodgkinien. De même, Pfizer a obtenu une AMM conditionnelle suite aux résultats de phase I/II pour Lorquiva® (lorlatinib) en monothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ALK-positif préalablement traité.

Enfin, les essais combinés permettent de diminuer les coûts.

4.2 Paramètres pharmacologiques étudiés

Comme évoqué précédemment, l'objectif des phases précoces, est de déterminer plusieurs paramètres permettant d'établir les profils de toxicité et de sécurité d'emploi du médicament à l'essai et ainsi d'identifier la dose optimale du médicament.

En oncologie et de manière avérée pour les médicaments cytotoxiques, il a été constaté que la dose optimale était proche de la dose maximale tolérée (DMT) (Le Tourneau et al., 2009). De cette DMT découle donc la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D). Afin de déterminer cette dose, une escalade de dose est menée lors des études de phase I où des cohortes de patients reçoivent des doses croissantes du médicament à l'étude jusqu'à ce qu'un pourcentage prédéfini de toxicités dites doses limitantes (*Dose Limiting Toxicities*, DLT) soit atteint. Nous définirons de manière plus précise les schémas des études de phase précoce comportant une escalade de dose dans un second temps.

La dose de départ de la première administration chez l'homme et pour l'escalade de dose est déterminée à partir des données *in vitro* et des données obtenues à partir des études précliniques de toxicologie réalisées sur les animaux. Ce choix de la première dose est fondé sur les informations fournies par les dossiers de toxicologie et pharmacologie de ces études précliniques :

- Le dossier toxicologique reprend notamment la toxicité aiguë et chronique observée lors des administrations effectuées sur au moins deux espèces de mammifères et par au moins deux voies d'administration différentes. La forme galénique sous laquelle le médicament sera administré à l'homme doit être également étudiée chez l'animal.
- Le dossier pharmacologique reprend entre autres les études expérimentales menées sur plusieurs espèces animales permettant l'évaluation des risques au niveau des fonctions de reproduction et au niveau de l'hérédité. Il reprend également les résultats des tests de cancérogénèse et de mutagénèse. Enfin, il détaille tous les résultats obtenus sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du produit expérimental.

La dose sans effet toxique appelée la *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) et la dose sans effet appelée la *No Observed Effect Level* (NOEL) identifiées chez l'animal servent alors de base de calcul pour le choix de la première dose chez l'homme. S'il existe une toxicité directe du produit, la NOAEL sera utilisée, s'il y a une intolérance liée à l'effet pharmacodynamique, la NOEL sera utilisée. Il est ensuite appliquée un facteur de sécurité qui doit être supérieur ou égal à 10, il est choisi en fonction de la valeur prédictive des modèles pré cliniques et de l'état de connaissance de la relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (*PharmacoKinetic/PharmacoDynamic, PK/PD*) et du mécanisme d'action pharmacologique de la molécule (DeGeorge et al., 1998).

Première dose = Dose estimée / Facteur de sécurité

Lors de la première administration chez l'homme et de l'escalade de dose, il est nécessaire de récupérer les informations sur les DLTs en temps réel. Par conséquent, il convient qu'une définition précise de ces DLTs soit préalablement établie dans le protocole de l'étude clinique. Elles sont définies comme étant des toxicités inacceptables du fait de leur sévérité et/ou de leur irréversibilité imputables au traitement. Elles ont un niveau de sévérité supérieur aux toxicités considérées comme acceptables définies par le protocole, ces toxicités « acceptables » peuvent parfois être importantes notamment en oncologie.

La toxicité peut d'ailleurs être un élément de mesure indirecte de l'efficacité potentielle du traitement, c'est le cas par exemple des cytotoxiques provoquant comme effet indésirable l'alopécie. Si elle est observée cela signifie que le médicament à l'essai est bien distribué dans

l'organisme, qu'il agit sur les cellules à renouvellement rapide et donc potentiellement sur les cellules tumorales.

Généralement, les DLTs correspondent pour les toxicités non hématologiques à des toxicités de grade 3 ou 4 et pour les toxicités hématologiques comme les neutropénies, thrombopénie, etc... à des toxicités de grade 4. L'imputabilité au traitement, qui n'est pas toujours facile à évaluer du fait de la méconnaissance du mécanisme d'action et des symptômes de la maladie, est laissé au jugement de l'investigateur (Christophe Le et al., 2007).

Elles sont généralement déterminées à l'aide des critères standardisés de toxicité de l'Institut National du Cancer, le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Institut, 2017). Cet outil permet de standardiser l'évaluation des événements indésirables. La sévérité des événements est gradée de 1 à 5, le grade 5 étant le décès (Figures 17 et 18). Toutes les dénominations de ces événements indésirables sont ensuite harmonisées avec un terme dit MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) (MedDRA, 2020) issu d'un dictionnaire standardisé des terminologies médicales.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

Figure 17 : Graduation établie par le CTCAE des événements indésirables (Institut, 2017)

Blood and lymphatic system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Navigational Note: -					

Figure 18 : Exemple de graduation d'un événement indésirable par le CTCAE : Anémie (Institut, 2017)

Les DLTs seront alors évaluées pour chaque patient inclus dans les essais de phase I jusqu'à l'obtention de la DMT qui est la dose à laquelle un certain nombre de patients défini à l'avance présentent une DLT, ce pourcentage doit être souvent inférieur à 33% pour être jugé acceptable.

Aux Etats-Unis, la DMT est définie comme la dose la plus haute induisant une DLT chez 33% ou moins des patients.

En Europe et au Japon, la DMT est définie comme la plus petite dose induisant une DLT chez au moins 33% des patients (Paoletti et al., 2010).

Une fois la DMT identifiée, la RP2D peut être définie, elle correspond à la dose la plus efficace présentant un profil de toxicité acceptable. Aux Etats-Unis, la RP2D correspond directement à la DMT alors qu'en Europe et au Japon, cette dose correspond au pallier de dose inférieur à la DMT (Le Tourneau et al., 2009).

La détermination de la RP2D est cruciale pour la suite du développement clinique. En effet, si cette dose est sous-estimée, la mise en évidence de l'activité du produit risque d'échouer dans les essais de phase II et III, si la dose est surestimée, les patients inclus dans les phases de développement plus avancées risquent d'être exposés à de fortes toxicités. Dans les deux cas, cela mène un arrêt prématuré du développement du traitement.

L'essor des nouvelles thérapies en oncologie, à savoir les thérapies ciblées ainsi que les immunothérapies a remis en question les critères de détermination de la RP2D se basant uniquement sur l'évaluation de la toxicité et pas assez sur l'efficacité. En effet, il a été démontré que ces nouvelles thérapies pouvaient présenter un bénéfice thérapeutique à des doses inférieures à celles induisant des toxicités significatives, à des doses donc inférieures à la DMT. C'est pourquoi, il est recommandé pour obtenir le dosage approprié de ces traitements d'adapter la conception des essais cliniques de phase I à l'aide de stratégies alternatives ou complémentaires (Sachs et al., 2016).

Une de ces stratégies serait d'identifier la dose biologiquement efficace appelée *Biologically Efficacious Dose* (BED) tandis qu'une autre serait d'étoffer les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces stratégies se mettent en place à l'aide de modèles précliniques améliorés, d'une conception innovante concernant les stratégies d'escalade de dose, grâce à un recrutement plus sélectif des patients, à l'utilisation de cohortes d'expansion et à l'évaluation des toxicités de manière plus étendue (Cook et al., 2015).

4.3 Étude de la pharmacocinétique/pharmacodynamie

De manière générale, lors des études de phase précoces et plus particulièrement lors des études de phase I, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du produit à l'essai sont étudiés et différents paramètres sont évalués.

La pharmacocinétique (PK) est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme, elle est souvent assimilée à l'acronyme ADME qui définit les 4 grandes étapes du devenir du médicament dans l'organisme : Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination (Figure 19).

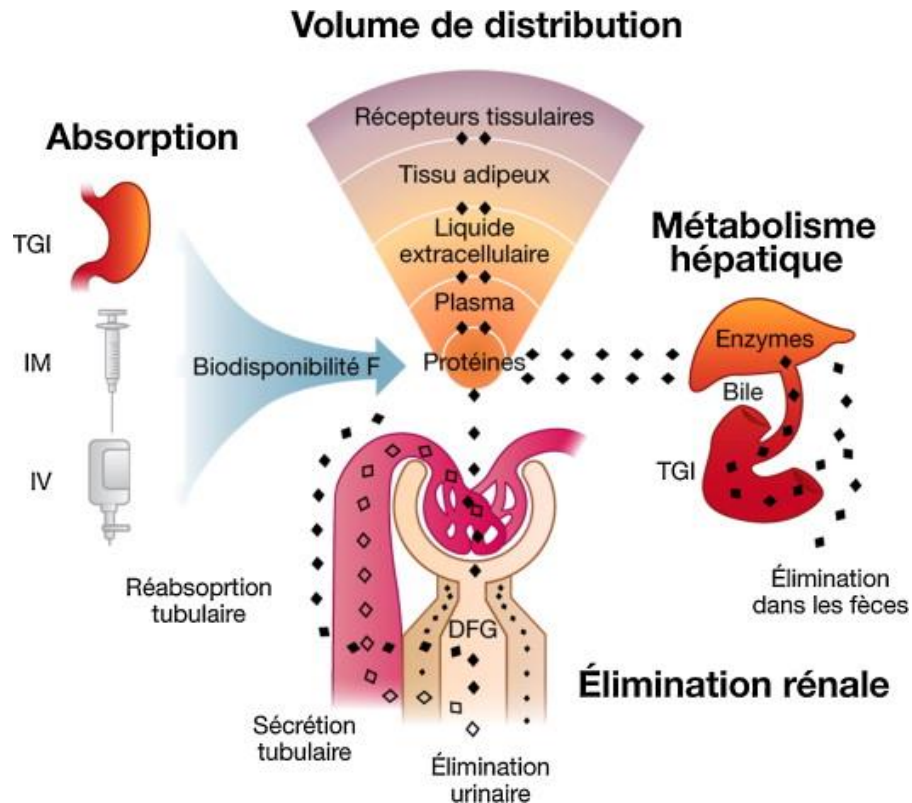


Figure 19 : Devenir d'un médicament (Zimmer-Rapuch et al., 2015)

La pharmacocinétique va étudier l'évolution des concentrations sanguines du médicament au cours du temps et permet de déterminer, par son adaptation posologique, la concentration sanguine du médicament ayant un effet optimum.

Ainsi, elle est essentielle pour déterminer les modalités d'administration du médicament à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de prédire l'influence potentielle des caractéristiques du sujet comme son poids et son âge par exemple, ainsi que l'influence que pourrait avoir les médicaments associés au médicament candidat. L'étude de la PK est réalisée tout au long du développement du médicament et aide à la sélection des candidats médicaments les plus prometteurs.

Elle va permettre de déterminer les paramètres pharmacocinétiques du médicament dans un système biologique en fonction du temps. Ce système peut être un organisme humain, animal, ou bien un modèle cellulaire, tissulaire ou moléculaire. Ces paramètres sont déterminés lors des études de phase I dans des groupes homogènes de patients mais également dans des groupes de patients ayant des caractéristiques physiopathologiques variables afin d'étudier l'impact des facteurs individuels sur les valeurs des paramètres.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques étudiés sont :

- La biodisponibilité : C'est la fraction de la dose administrée du médicament qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée et la vitesse à laquelle se réalise ce processus. Certains facteurs peuvent influencer la biodisponibilité comme le mode d'administration, l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique.
- Le volume de distribution : C'est un volume fictif théorique qui représente le volume dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à la même concentration que celle du plasma, ce calcul permet d'évaluer la capacité du médicament à diffuser dans l'organisme.
- La clairance : elle représente le volume sanguin ou le volume plasmatique totalement épuré du médicament par unité de temps, ce calcul permet d'évaluer la capacité de l'organisme à éliminer le médicament. Les principales voies d'élimination sont la voie hépatique et la voie rénale. La clairance peut être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique. Ainsi, pour un médicament avec une élimination rénale, sa clairance sera diminuée par la baisse de la fonction rénale, et pour un médicament avec une élimination hépatique, sa clairance pourra être affectée par une atteinte hépatique.

- La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est définie comme le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique. C'est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme. Elle permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament pour obtenir la fréquence d'administration souhaitée. La demi-vie peut varier en fonction d'un patient à l'autre car elle peut être influencée par les facteurs affectant la clairance ou le volume de distribution. Ainsi si la clairance d'un médicament diminue, la demi-vie augmentera. A l'inverse, une augmentation du volume de distribution s'accompagnera d'une augmentation de la demi-vie du médicament.

Ces paramètres vont permettre de déterminer le schéma posologique du médicament qui englobe la quantité de médicament administrée, la fréquence d'administration et la voie d'administration. Ce schéma posologique a pour but de maintenir les concentrations sanguines dans l'intervalle thérapeutique, c'est-à-dire dans les zones de concentrations assurant l'effet thérapeutique optimal tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

L'étude de la pharmacodynamie va compléter la pharmacocinétique. Elle va étudier les effets du médicament sur l'organisme. L'effet des médicaments peut être quantifié de différentes manières en décrivant les effets en fonction du temps, en décrivant les effets en fonction de la dose ou bien en établissant une relation entre la concentration et l'effet en fonction du temps. Cette dernière est définie par une modélisation PK/PD (Figure 20). Cette modélisation mathématique et statistique que l'on appelle aussi pharmacométrie permet d'étudier les relations dose-concentration-effet des médicaments et est de plus en plus utilisée. Ces modèles PK/PD sont souvent réalisés en deux étapes :

- La relation entre la dose et la concentration qui est l'étude de la pharmacocinétique (PK)
- La relation entre la concentration et l'effet du médicament in vivo qui est la relation PK/PD.

Ces modèles PK/PD permettent de décomposer les différentes sources de variabilité de la relation dose-concentration-effet. En effet, chacune de ces étapes a des sources spécifiques de variabilité inter et intra-individuelles. La connaissance de ces facteurs de variabilité permet de

comprendre le mode d'action des médicaments et d'envisager une adaptation thérapeutique à chaque patient afin d'optimiser l'effet des médicaments.

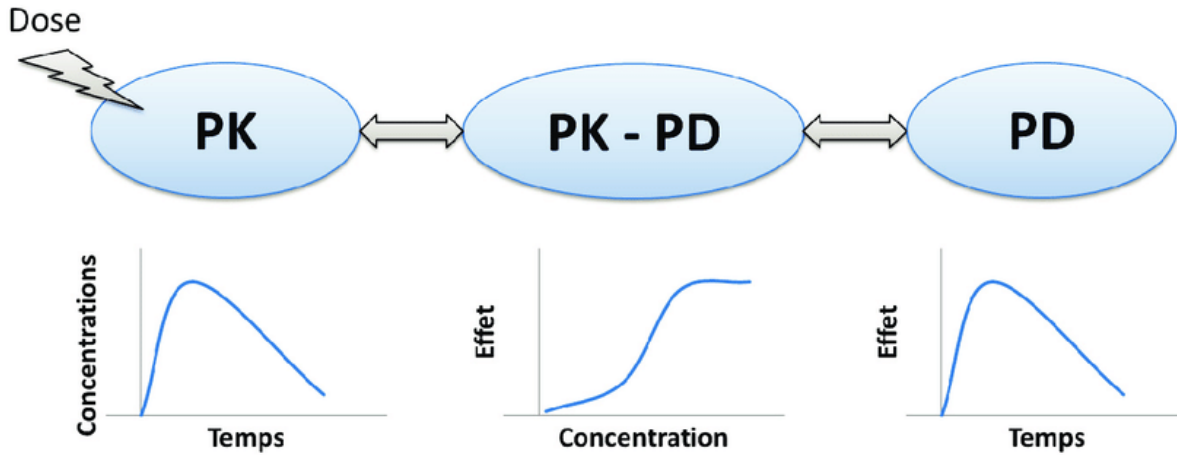


Figure 20 : Principe de la modélisation PK/PD (Wilbaux, 2014)

En oncologie particulièrement, le recours aux modélisations mathématiques PK/PD a prouvé son utilité dans le processus du développement des médicaments et à la prise de décision par rapport à celui-ci ainsi qu'à l'optimisation des schémas des phases ultérieures. Elles contribuent à la sécurité des patients, à une meilleure évaluation de l'effet, à la prise de décision *go – no go* plus rapide et de ce fait à une diminution des coûts de développement des médicaments.

L'Agence Européenne du Médicament encourage l'utilisation de la pharmacologie quantitative comme la pharmacométrie avec les modélisations PK/PD afin d'augmenter la quantité et la qualité des informations collectées lors des études de phase précoce en oncologie. La pharmacométrie a été définie comme « la science de développer et d'appliquer des modèles mathématiques et méthodes statistiques pour caractériser, comprendre et prédire le comportement PK et/ou PD d'une molécule dans le temps, tout en quantifiant l'incertitude associée. » (Aarons et al., 2001).

Ainsi, l'application de ces modèles permettent d'établir des prédictions grâce à la réalisation de nombreuses simulations à l'aide du modèle PK/PD préalablement établi par modélisation & simulation (M&S) afin de guider le développement clinique. Ceci permet de diminuer la multiplication des essais comme par exemple pour tester de multiples schémas d'administration, ce qui n'est pas vraiment éthique et économiquement pas intéressant.

Cette approche est largement utilisée pour les traitements en oncologie, ce qui a été le cas notamment de l'abexinostat, un inhibiteur d'histone désacétylases actuellement testé en phase II pour le lymphome à cellule B. Consécutivement à plusieurs études cliniques de phase I, un modèle PK/PD reliant les concentrations plasmatiques en abexinostat à des thrombopénies (toxicités limitant les doses d'abexinostat) a été établi. Grâce à la réalisation de nombreuses simulations à l'aide du modèle PK/PD préalablement établi, un nouveau schéma d'administration optimal en termes de toxicités a pu être proposé. Un amendement au protocole d'une étude de phase I a alors été accepté pour proposer ce nouveau schéma d'administration, ce qui a permis la détermination d'une nouvelle DMT et par conséquent d'une RP2D adaptée aux différentes populations de patients traités (Chalret du Rieu et al., 2013). Cet exemple a fait l'objet de nombreuses publications.

Cette approche a largement montré son utilité également dans le cadre d'essais d'associations en oncologie où une potentielle interaction PK ou PD peut être caractérisée grâce à de tels modèles. La construction d'un modèle PK/PD décrivant la relation exposition/toxicité permet d'appréhender la part relative de chaque molécule à un effet toxique. Il permet aussi l'identification de sources de variabilité influençant la réponse comme les caractéristiques propres aux patients (démographiques, morphologiques, génétiques, physiopathologiques, association médicamenteuse, etc...) afin de contrôler l'impact sur la sécurité du médicament et sur son efficacité, en identifiant par exemple des sous-groupes de patients à risque de sur ou sous dosage médicamenteux.

Il a été démontré que cette méthode aurait dû être plus développée pour éviter des scandales semblables à l'incident de la phase I de TeGenero, une biotech allemande, menée par la CRO Parexel à Londres en 2006. Cet essai avait pour but de tester TGN1412, un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de surface CD28 afin de pouvoir traiter des leucémies, des arthrites rhumatoïdes et la sclérose en plaques. Suite à l'administration de ce traitement, les six volontaires sains participant à l'essai clinique ont présenté de violents effets indésirables comme des céphalées, nausées, chute tensionnelle et réaction inflammatoire due au relargage excessif de cytokines. Selon le rapport Duff mené par l'agence réglementaire de sécurité du médicament anglaise après ce scandale, il a été conclu que les événements indésirables cliniques observés étaient prévisibles sur la base de l'expérience accumulée avec les anticorps anti-lymphocyte T. Il a été démontré que cet essai aurait pu être mené en sécurité si des projections pharmacologiques

appropriées avaient été effectuées et que les précautions cliniques correspondantes avaient été prises (Horvath and Milton, 2009).

4.4 Immunomonitoring

En plus des différents paramètres énoncés précédemment et étudiés lors des phases précoces testant des traitements classiques en oncologie, il a fallu identifier des méthodes plus spécifiques permettant d'évaluer l'effet pharmacodynamique des immunothérapies. C'est ainsi qu'est apparu le concept d'immunomonitoring.

L'immunomonitoring consiste à suivre et caractériser quantitativement et/ou qualitativement la réponse immunitaire. Il va permettre de définir l'effet de la molécule, ses propriétés pharmacologiques et mécanistiques, la cible thérapeutique ou bien encore le profil de tolérance d'un candidat médicament à l'aide de tests moléculaires et cellulaires qui vont quantifier et qualifier les multiples facettes de la réponse immunitaire.

Le suivi des biomarqueurs tumoraux fait partie des éléments observés lors de l'immunomonitoring, cela est parti du constat que les patients ne répondent pas tous ou ne répondent pas de la même manière aux immunothérapies comme tel est le cas avec les inhibiteurs de points de contrôle par exemple. Il a donc été nécessaire de développer et de valider des biomarqueurs tumoraux. On peut en distinguer trois types en fonction de leur utilité (Carlomagno et al., 2017) :

- Les biomarqueurs diagnostiques qui permettent de caractériser les différentes populations de patients.
- Les biomarqueurs pronostiques qui permettent de prédire les caractéristiques évolutives du cancer.
- Les biomarqueurs prédictifs qui vont prédire l'efficacité du traitement, afin d'identifier les patient répondeurs. Ils permettent de se rapprocher d'une démarche personnalisée de l'utilisation de ces immunothérapies.

L'identification de ces derniers biomarqueurs prédisant l'efficacité ou la toxicité des inhibiteurs de points contrôle est un enjeu majeur de recherche. Un certain nombre de

biomarqueurs potentiels ont été identifiés ou sont en cours d'identification. Ces biomarqueurs peuvent être suivis aussi bien à partir d'échantillons tumoraux qu'à partir d'échantillons sanguins. Un des premiers constats sur le sujet a été la corrélation faite entre une forte expression des biomarqueurs PD1/anti-PDL1 chez un patient et une meilleure réponse aux anti PD1/PDL1. En effet, le niveau d'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales et/ou des cellules immunitaires présentes dans le micro-environnement tumoral constitue un biomarqueur prédictif intéressant de réponse aux inhibiteurs de PD1/PD-L1. De nombreuses études montrent que le taux de réponse des patients dont la tumeur exprimait le biomarqueur PD-L1 était supérieur à celui des patients dont la tumeur ne l'exprimait pas (Lupo et al., 2018). En 2016, l'EMA a d'ailleurs accordé l'AMM au pembrolizumab pour traiter des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne de traitement chez des patients qui présentent une tumeur exprimant PD-L1. Il s'agit de la première AMM dont l'indication est en fonction du résultat du biomarqueur prédictif.

De nombreuses recherches pour la détermination de nouveaux biomarqueurs sont en cours. Des prélèvements tumoraux sont notamment utilisés pour identifier les profils d'expression des composants immunologiques présents dans le microenvironnement tumoral et servent aussi de référentiel pour le suivi tout au long du traitement afin d'évaluer leur relation avec la réponse au traitement.

Une méthode partant de ce principe appelée immunophénotypage est d'ailleurs souvent utilisée dans le cadre de l'immunomonitoring. Elle va permettre de suivre l'évolution au cours du traitement les différentes populations leucocytaires et notamment l'activation des lymphocytes T. Plusieurs techniques réalisées en laboratoire permettent de réaliser cet immunophénotypage.

De manière non isolée, Innate Pharma (Pharma, 2020a), société de biotechnologie qui conçoit et développe des anticorps thérapeutiques innovants en exploitant le système immunitaire inné, a développé des méthodes d'immunophénotypage leur permettant de suivre l'efficacité de leurs anticorps lors des phases précoces en utilisant la cytométrie en flux.

La cytométrie en flux est une technique qui permet de caractériser de manière individuelle, quantitative et qualitative des particules en suspension dans un liquide. Les cellules vont passer une par une, et à grande vitesse devant un laser. L'angle de la lumière diffusée et émise sera mesuré grâce à des détecteurs et des photomultiplicateurs, ce qui va permettre de renseigner la taille des

particules, la forme, la structure interne et la granularité des particules. Ils utilisent l'association de l'immunofluorescence et de la cytométrie en flux pour pouvoir discriminer les cellules de cette population hétérogène. En effet, cette technique utilisera des anticorps, couplés à des fluorochromes, et dirigés contre des marqueurs de surface caractéristiques des différentes populations leucocytaires (CD). Cependant, il n'existe pas d'anticorps pouvant reconnaître à lui seul une cellule particulière, ce qui impose d'utiliser de multiples marquages en utilisant des combinaisons d'anticorps révélés par des fluorochromes différents. En utilisant cette technique, cela va permettre de suivre l'évolution au cours du traitement des différentes populations leucocytaires et l'activation des lymphocytes T (Figure 21).

Des panels d'anticorps couplés à des fluorochromes sont donc utilisés dans le but de :

- Déterminer la fréquence et la concentration des différentes sous-populations cellulaires dans le sang comme les neutrophiles, éosinophiles, monocytes, lymphocytes T, lymphocytes B et cellules NK
- Et de suivre par exemple la proportion et l'activation des lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes T CD8+

Ceci afin d'évaluer si le traitement à l'étude déclenche la réponse immunitaire attendue contre les cellules tumorales. (Hatron, 2018)

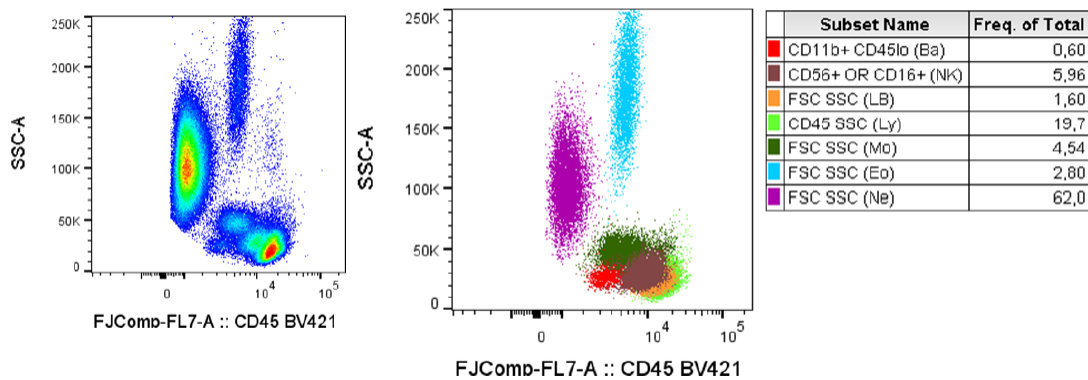


Figure 21 : Représentations graphique en "dot plot" des différentes sous-populations leucocytaires chez un individu sain

L'expression des biomarqueurs peut être également suivie par des techniques d'immunohistochimie couplées à une hybridation par fluorescence in situ (FISH), elles permettent

de fournir des informations quantitatives sur les différents types de cellules immunitaires infiltrant les tumeurs et sur leur localisation au sein de celles-ci. À titre d'exemple, les lymphocytes CD8 ayant été identifiés comme préexistants au niveau de la marge d'invasion tumorale, leur expression peut être suivie au cours des études de phase précoce et pourra être corrélée à l'activité clinique.

La quantification des différents sous-types de cellules immunitaires présentes au sein des prélèvements tumoraux peut être aussi réalisée par une analyse bio-informatique des données transcriptomiques obtenues à partir de micro-puces d'ARN et de séquençage d'ARN (RNAseq).

Enfin, une technique d'imagerie fonctionnelle utilisant des sondes TEP (tomographie par émission de positrons) ciblant des protéines spécifiques des lymphocytes T permettent de suivre l'activation des lymphocytes T.

D'autres biomarqueurs étudiés dans le cadre de l'immunomonitoring pour l'évaluation de la pharmacodynamie de l'immunothérapie à l'essai peuvent être suivis lors des phases précoces.

Ils sont cités ici de manière non exhaustive. Leur suivi débute avant l'administration du traitement et se poursuit à différents moments de l'étude.

Dans le cadre d'immunothérapies utilisant un anticorps monoclonal, le pourcentage d'occupation des récepteurs que celui-ci cible pourra être obtenu par exemple à l'aide de la technique du RSA (*Receptor Saturation Assay*) utilisant également la cytométrie en flux. Il permettra de renseigner le niveau de dose à partir duquel l'anticorps occupera la majorité de sa cible et pourra être corrélé également aux preuves d'efficacité du traitement afin d'aider à l'identification de la dose thérapeutique optimale.

La charge mutationnelle de la tumeur (ou TMB, *Tumor Mutational Burden*) qui représente le nombre de mutations somatiques présentes dans la tumeur serait un bon biomarqueur prédictif également. Des études ont mis en évidence qu'une charge mutationnelle élevée serait accompagnée d'un bénéfice clinique durable et d'une meilleure survie sans progression chez les patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle. Cependant, cette évaluation n'est pas encore utilisée complètement en routine dans les essais cliniques car elle utilise des techniques coûteuses comme le séquençage d'exome complet ou bien le séquençage de panels de grande taille. La standardisation de ces techniques en elles-mêmes mais aussi dans leur technique de calcul afin d'harmoniser les niveaux de seuils de positivité font partie des objectifs de recherche dans ce domaine (Rizvi et al., 2015).

Le dosage des cytokines est également pratiqué dans les essais de phases précoces en immuno-oncologie. Il permet l'évaluation de la réponse antitumorale et permet aussi de prévenir un éventuel syndrome inflammatoire systémique provoqué par les immunothérapies. On appelle ce phénomène « choc cytokinique » ou « orage cytokinique », il est généré par un syndrome de relargage des cytokines se manifestant par une production excessive de cytokines déclenchée par une violente réponse inflammatoire du système immunitaire en réponse à un traitement par immunothérapie. C'est une réaction qui peut être mortelle si elle n'est pas prise à temps (Suntharalingam et al., 2006).

La recherche clinique en immuno-oncologie s'accélère et tend vers une recherche de plus en plus poussée et complète afin de sélectionner les meilleurs candidats médicaments. Comme nous avons pu le constater, le délai entre la découverte d'un nouveau traitement et sa mise sur le marché est long et de plusieurs années. Néanmoins, l'accès aux traitements innovants est rendu possible grâce notamment aux essais cliniques et à une réglementation assouplie.

Partie 3 : Vers une accélération de l'accès aux immunothérapies

1. Une réglementation assouplie pour l'autorisation des essais cliniques afin de faciliter un accès plus rapide aux immunothérapies

L'immuno-oncologie constitue une véritable innovation dans la prise en charge des cancers. De plus en plus de laboratoires publics comme privés travaillent dans ce domaine pour mieux comprendre et proposer des nouvelles stratégies thérapeutiques, c'est pourquoi, comme nous l'avons vu précédemment de plus en plus d'essais cliniques sont en cours. L'innovation dans ce domaine est en pleine accélération et amène à la prise de conscience que ces nouvelles thérapies offrent la promesse d'améliorer les taux de survies des patients atteints de cancers ainsi que leur qualité de vie. Partant de ce constat, les freins à l'innovation et à l'accès aux traitements pour ces patients doivent être évalués et repensés. C'est ainsi que l'adaptation et l'assouplissement du cadre réglementaire dans l'autorisation à la conduite des essais cliniques permettrait un accès plus rapide et plus large aux médicaments les plus innovants.

1.1 Adaptation du cadre réglementaire français

La France dispose de très forts atouts dans le domaine de l'innovation en immuno-oncologie, comme nous l'avons vu précédemment, 2 380 essais cliniques dans ce domaine sont actuellement comptabilisés. Il semblerait qu'une trentaine de starts-ups françaises recherchent et développeraient de nouvelles thérapies en immuno-oncologie. La France est reconnue au niveau mondial pour la qualité de ses recherches et de ses équipes, d'après la 9^{ème} enquête sur l'attractivité de la France dans la recherche clinique réalisée en 2018 par les entreprises du médicament (LEEM) (LEEM, 2018), près de 20% de la recherche clinique mondiale en oncologie aurait lieu en France. Cependant, la France accuserait tout de même d'un retard par rapport au reste du monde à cause de la complexité de son système réglementaire et notamment des délais d'évaluation et d'approbation pour les essais cliniques plus long que dans les autres pays. Le délai entre la première demande d'autorisation et l'inclusion du premier patient serait de 7 mois d'après la 9^{ème} enquête du LEEM.

Des moyens sont donc mis en œuvre afin d'adapter le cadre réglementaire des essais cliniques aux enjeux posés par la concurrence internationale et de redonner une place de choix à la France dans la recherche clinique en oncologie.

1.1.1 Procédure de Fast-Track de l'ANSM

C'est dans ce contexte, et suite à une demande du gouvernement français, que l'ANSM, garant de la sécurité du médicament et de la qualité des autorisations délivrées, a mis en place le 15 octobre 2018 suite au succès d'une phase test, deux dispositifs accélérés d'autorisation d'essais cliniques appelés « Fast Track ». Ces dispositifs ont été élargis aux essais à design complexe et aux médicaments de thérapies innovantes depuis le 18 février 2019.

Ces deux dispositifs de circuits courts permettent l'accès à l'innovation et le soutien au développement. Ils permettent de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation pour la conduite des essais cliniques, de préparer l'ANSM à être plus réactive en prévision de l'entrée en vigueur du futur règlement européen sur les essais cliniques que nous évoquerons plus tard, et d'améliorer la qualité et la sécurité des dossiers déposés.

Ces deux dispositifs sont (Figure 22) :

- Fast Track 1 appelé également « Accès à l'innovation », il permet un accès rapide pour les patients aux traitements innovants pour une nouvelle molécule ou une nouvelle association dans les essais cliniques. Ce dispositif est accessible aux essais de phase précoce aussi bien pour les essais en oncologie chez l'adulte qu'en onco-pédiatrie.
- Fast Track 2 appelé également « Soutien au développement », il permet d'accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà connues et déjà évaluées par l'ANSM.

L'objectif était de réduire les délais d'autorisation des essais cliniques par l'ANSM dès 2019, afin de passer à 40 jours pour les médicaments au lieu des 60 jours de délai réglementaire habituel et de passer à 110 jours pour les médicaments de thérapie innovante au lieu des 180 jours de délai réglementaire habituel. Le J0 de ces délais est la date de réception du dossier complet par l'ANSM.

Cette procédure est optionnelle et à la demande des promoteurs. Elle s'applique pour un essai à la fois. Suite à l'évaluation du dossier, l'ANSM s'engage à rendre des décisions valides réglementairement.

	FT 1	FT2
	Accès à l'innovation	Soutien au développement
Calendrier proposé	J0 réception J7i (recevabilité) J21i (envoi de questions) J29i (réponses promoteur) [1] J40 décision	J0 réception J7i (recevabilité) J14i (envoi de questions) J22i (réponses promoteur) [1] J25 décision

[1] réponses du promoteur dans un délai maximum de 8j

Figure 22 : Les jalons calendaires des procédures fast track de l'ANSM (ANSM, 2018)

1.1.2 Le Guichet innovation et orientation (GIO) de l'ANSM

Afin de continuer dans la lancée de l'aide à l'accès à l'innovation, l'ANSM a ouvert le 9 septembre 2020, le Guichet Innovation et Orientation (GIO). C'est un service d'accompagnement au développement des produits de santé innovants. Il permet aux porteurs de projets innovants ou de développement en cours d'effectuer une demande d'accompagnement via un formulaire disponible en ligne. Cette demande peut concerner un accompagnement scientifique, technique, juridique et/ou réglementaire auprès des équipes de l'ANSM.

Comme nous avons pu le constater, les procédures réglementaires et scientifiques pour le développement de produits innovants est très lourd. Ce dispositif permet dans un premier temps de faire connaître le sujet des futures soumissions concernant le développement de nouveaux médicaments à l'ANSM. Dans un second temps, il permet une aide et un suivi de l'ANSM pour le laboratoire qui souhaite faire des soumissions réglementaires auprès de l'ANSM.

Cette aide a été créée dans le but d'aider les promoteurs dans les démarches administratives, toujours dans un souci de raccourcir les délais pour l'accès à l'innovation de manière plus précoce.

1.1.3 Le contrat unique

La réglementation française impose l'établissement d'un contrat entre le promoteur d'une étude clinique et les centres dans lesquels se déroulera l'essai clinique. L'enquête du LEEM de 2012 donnait un délai médian de signature du premier contrat hospitalier de 111 jours, avec des délais pouvant aller même jusqu'à 1000 jours alors que dans certains pays comme l'Allemagne ou l'Angleterre, ces délais de contractualisation peuvent être seulement de 2 à 7 jours. Ce qui retardait d'autant plus les délais est le fait que les études cliniques sont souvent multicentriques et que la réglementation imposait un contrat avec chacun des centres.

Cette situation devenant intenable pour les patients qui ne pouvaient pas recevoir les traitements attendus, et pour les hôpitaux qui ne pouvaient pas commencer les inclusions, en juin 2014, l'instruction ministérielle a mis en place la convention unique ou le contrat unique. Ce contrat a pour but de simplifier et d'accélérer la mise en place des essais cliniques dans les établissements hospitaliers français. Avec cette convention unique, seul le centre coordonnateur négocie le surcoût des montants hospitaliers, elle sera ensuite dupliquée et transmise aux autres établissements participant à l'étude. La même grille de surcoûts et les mêmes prestations d'investigation seront alors utilisées pour chaque établissement participant à l'essai.

Ce contrat unique est signé par le promoteur, le centre hospitalier coordinateur et l'investigateur principal. L'élaboration du contrat se fait en parallèle des procédures de soumission à l'ANSM et au CPP et pourra même être signé avant leur approbation. Enfin, cette convention est soumise au dispositif de transparence des liens entre les professionnels de santé impliqués dans les études cliniques et les promoteurs. Le délai réglementaire de mise en place et de signature du contrat a ainsi pu être ramené à 60 jours en comptant 45 jours pour le centre coordinateur et 15 jours pour les centres associés.

1.1.4 Le programme AcSé

Enfin, le programme AcSé (Accès sécurisé à des thérapies cibles innovantes) a été mis en place par l'INCa et l'ANSM en juin 2013. Il permet l'accès sécurisé à des thérapies ciblées pour lesquelles une indication existe déjà dans un autre organe. Ils concernent des traitements à l'essai

en phase 2 ouverts à des patients adultes et enfants atteints d'un cancer dont la tumeur présente une altération génétique ciblée par le médicament et en situation d'échec thérapeutique. L'altération devra être identifiée au préalable par l'une des 28 plateformes régionales de génétique moléculaire coordonnées par l'INCa.

Deux études portées par le groupe immuno-oncologie d'Unicancer faisant partie du programme AcSé Immunothérapie permettent aux patients atteints d'un cancer rare d'avoir accès à des immunothérapies par anti-PD1, à savoir le pembrolizumab et le nivolumab (Unicancer).

Le programme AcSé eSMART a lui permis de faciliter l'accès à de nouveaux traitements innovants pour les enfants, adolescents et jeunes adultes. Le premier essai clinique entièrement dédié aux cancers pédiatriques a été lancé en 2015, il a été ouvert dans les six centres pédiatriques labellisés par l'InCa pour les essais précoces. Il a permis pendant trois ans à 260 enfants en échec thérapeutique de tester des molécules innovantes seules ou en association dont des thérapies ciblées et des immunothérapies.

1.2 Adaptation du cadre réglementaire au niveau européen et de l'EMA

Au niveau européen, les instances travaillent depuis ces dernières années également sur des initiatives permettant de soutenir le développement des produits de santé innovants et d'accélérer leur accès aux patients. Elle soutient le processus de développement notamment au niveau des phases précoces des médicaments qui présentent un intérêt majeur pour la santé publique et qui sont utilisés dans des indications où aucune ou peu de solutions thérapeutiques existent.

1.2.1 Le règlement européen (UE) n°536/2014

La commission européenne a élaboré un nouveau règlement publié le 27 mai 2014, il s'agit du règlement 536/2014 relatif aux essais cliniques, il devrait entrer en vigueur en 2021. Cette nouvelle législation a pour but de simplifier les procédures administratives et permettre une harmonisation au niveau européen. Son objectif est de simplifier les essais cliniques qui se déroulent dans plusieurs états membres de l'Union Européenne.

Elle permettra également de renforcer l'attractivité européenne pour la recherche biomédicale et de faciliter l'accès des patients aux traitements innovants sur le territoire européen tout en garantissant leur sécurité.

Ce nouveau règlement prévoit que l'EMA mette en place un portail unique et centralisé sur lequel les promoteurs pourront déposer un dossier de demande unique pour les États membres où ils souhaitent conduire leur essai clinique ainsi que tous les échanges qui suivront les demandes entre les promoteurs, les autorités administratives des états et les comités d'éthiques des pays.

L'EMA est responsable de mettre en place le système d'information sur les essais cliniques appelée CTIS (Fieldfisher, 2020). Il contiendra le portail et la base de données centralisés de l'Union Européenne. L'EMA aura en charge son maintien en collaboration avec les États membres et la Commission Européenne et supervisera la publication du contenu sur le site web public.

Une fois la demande déposée sur le CTIS, elle fera l'objet d'une évaluation scientifique conjointe par les États membres dans lesquels l'essai devrait se dérouler. Cette évaluation sera coordonnée par un État membre rapporteur appelé « *Reporting Member State* » et devra aboutir à une conclusion unique.

La demande devra également faire l'objet d'une évaluation éthique qui sera réalisée cette fois-ci par chaque État membre concerné et devra conduire à une conclusion nationale. Cette évaluation devrait être limitée à la vérification des modalités d'obtention du consentement éclairé. L'autorisation de conduire l'essai sera automatiquement acquise en cas de non-respect par les autorités des délais pour répondre, c'est une autorisation dite tacite, les États membres auront au mieux 60 jours pour analyser les demandes. Si un comité national d'éthique émet un avis défavorable, l'essai ne pourra pas avoir lieu sur le territoire de l'État membre concerné.

La France a été le premier pays européen, en 2015, à lancer une phase pilote afin de se préparer à l'application de ce règlement européen notamment en ce qui concerne les délais d'évaluation des dossiers et l'organisation de la coordination. Sur les 39 comités d'éthiques, treize CPP se sont portés volontaires pour y participer. La participation des promoteurs est basée sur le volontariat. En 2018, 15% des essais cliniques français ont participé à ce dispositif, cela aurait permis de réduire le délai entre la première demande d'autorisation et le premier patient inclus à 6 mois (Figure 23).

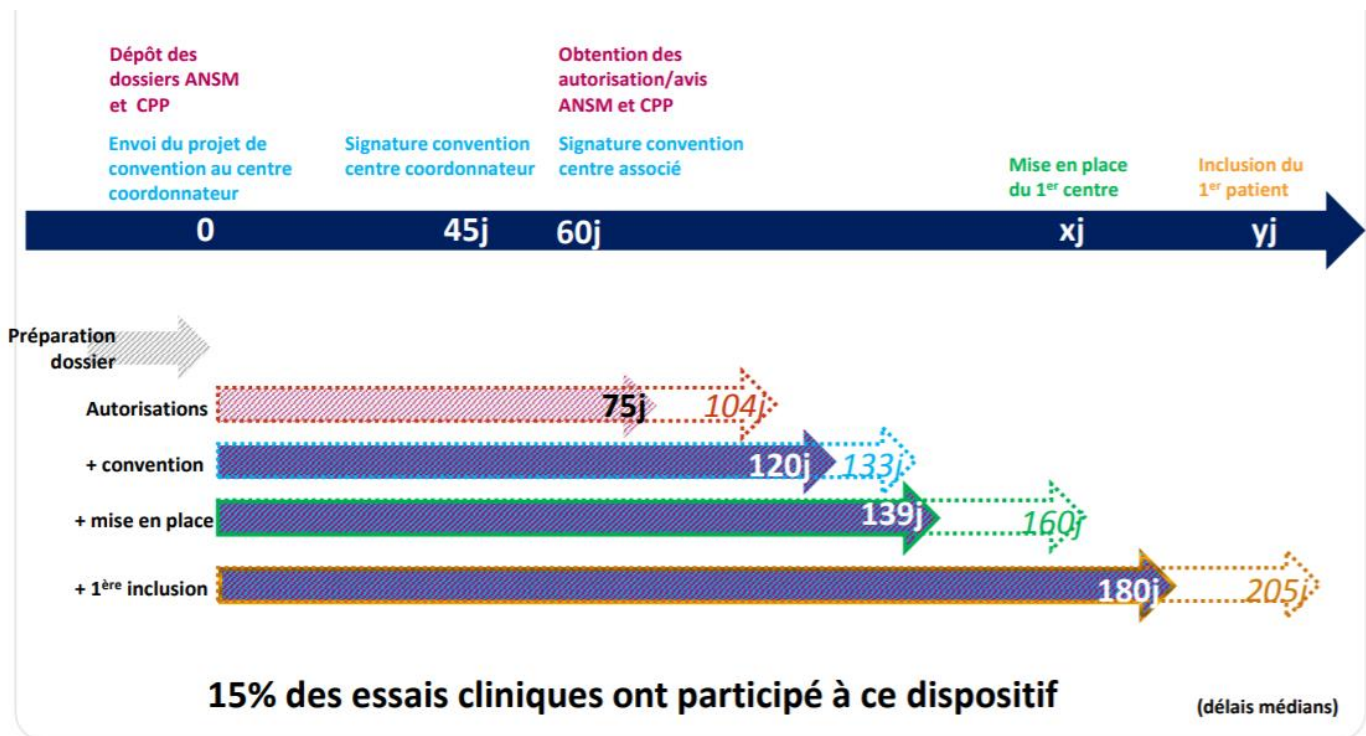


Figure 23 : Délais moyens du démarrage des essais cliniques dans le cadre du règlement européen n°536/2014 (LEEM, 2018)

L'entrée en vigueur de ce règlement dépendra de la réussite des phases pilotes réalisées dans les États membres et de la confirmation de la pleine fonctionnalité du CTIS par un audit indépendant.

1.2.2 Programme PRIME (PRiority MEDicines) de l'EMA

L'EMA a lancé un programme d'accès aux médicaments prioritaires le 7 mars 2016 appelé *PRiority MEDicines* (PRIME), il permet de renforcer le soutien au développement de médicaments qui ciblent un besoin médical non satisfait. C'est un programme qui s'adresse aux promoteurs volontaires qui souhaitent un accompagnement renforcé afin d'optimiser les plans de développement de leurs médicaments innovants et d'accélérer l'évaluation de ces médicaments pour qu'ils soient accessibles plus tôt aux patients. L'EMA apportera un accompagnement amélioré et proactif aux promoteurs à un stade précoce du développement de leurs médicaments afin d'améliorer la conception des essais cliniques et donc de fournir des données générées

robustes sur les bénéfices et les risques du médicament ce qui permettra une évaluation de demande d'autorisation de mise sur le marché. Ainsi, si un promoteur bénéficie du programme PRIME, il pourra s'attendre à être éligible à une évaluation accélérée au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

PRIME a été développé en consultation avec les comités scientifiques de l'EMA, la commission européenne, le réseau européen de réglementation des médicaments et son groupe d'experts *Safe and Timely Access to Medicines for Patients* (STAMP) qui travaille sur l'accès sécurisé et rapide aux médicaments pour les patients.

Ce programme s'appuie sur un cadre réglementaire déjà existant qui autorise, pour les médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique, une évaluation accélérée par le comité des médicaments à usage humain de l'EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP). Ces médicaments doivent offrir un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants et être bénéfiques pour des patients sans options de traitements, ils sont considérés comme prioritaires au niveau de l'Union Européenne et donc peuvent être considérés comme éligibles au programme PRIME.

Cependant pour qu'un médicament soit accepté dans le programme PRIME, il faut que son potentiel innovateur et d'efficacité soient démontrés dans les données cliniques précoces.

Les PME et les universités ayant moins d'expérience au niveau réglementaire peuvent postuler au programme PRIME plus tôt sur la base de leurs données de tolérance afin de pouvoir bénéficier de conseils scientifiques et réglementaires.

Une fois qu'un candidat médicament a été sélectionné par le programme PRIME, l'EMA nomme un rapporteur, au sein du CHMP ou du comité des thérapies innovantes (CAT) si c'est une thérapie innovante, afin que celui-ci fournisse au promoteur un soutien continu tout au long du développement du médicament jusqu'à la demande de mise sur le marché. Pour se faire, l'EMA sera en charge d'organiser une réunion de lancement avec le rapporteur et un groupe multidisciplinaire d'experts pour qu'ils fournissent des stratégies pour le développement global et au niveau réglementaire. Elle fournira également des avis scientifiques aux étapes clés du

développement à travers des organismes externes comme des organismes d'évaluation des technologies de santé. Enfin, elle confirmera le potentiel d'évaluation accélérée lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

L'EMA tient à jour une liste de tous les produits bénéficiant du programme PRIME de manière mensuelle. Elle supprime les médicaments ayant reçu l'AMM et ceux qui sont retirés ou qui ne remplissent plus les critères d'éligibilité. Cette liste est consultable sur le site internet de l'EMA. Actuellement, sur les 48 médicaments bénéficiant du programme PRIME, on retrouve 10 spécialités en immuno-oncologie (Tableau 1).

Name	Substance type	Therapeutic area	Therapeutic indication	Type of data supporting request	Type of applicant	Date of granting PRIME eligibility
Allogeneic EBV-specific Cytotoxic T Lymphocytes	Advanced Therapy	Oncology	Treatment of rituximab refractory Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	5/29/2019
Asunercept	Biological	Oncology	Treatment of glioblastoma	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	5/18/2017
Autologous anti-CD19/CD20 CAR T transduced cells (MB-CART2019.1)	Advanced Therapy	Oncology	Treatment of patients with relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after frontline therapy and who are ineligible for autologous stem cell transplantation	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	10/17/2019
Autologous CD4 and CD8 T cells transduced with lentiviral vector containing an affinity-enhanced T cell receptor to target the cancer-testis tumour antigen NY-ESO-1 (NY-ESO-1c259T)	Advanced Therapy	Oncology	Treatment of HLA-A*0201, HLA-A*0205, or HLA-A*0206 allele positive patients with inoperable or metastatic synovial sarcoma who have received prior chemotherapy and whose tumour expresses the NY-ESO-1 tumour antigen	Nonclinical + Clinical exploratory	Other	7/21/2016

Autologous CD4+ and CD8+ T-cell populations transduced with a genetically-engineered replication-incompetent, self-inactivating lentiviral vector to express a BCMA-specific CAR (JCAR125)	Advanced Therapy	Oncology	Treatment of relapsed / refractory multiple myeloma whose prior therapies included autologous stem cell transplant if they were eligible, a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 antibody	Nonclinical Clinical exploratory	+	Other	11/14/2019
Autologous human T cells genetically modified ex-vivo with a lentiviral vector encoding a chimeric antigen receptor (CAR) for B-cell maturation antigen (BCMA) (JNJ-68284528)	Advanced therapy	Oncology	Treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma, whose prior regimens included a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 antibody and who had disease progression on the last regimen	Nonclinical Clinical exploratory	+	Other	3/28/2019
Fully human anti-BCMA autologous CAR T Cell (CT053)	Advanced Therapy	Oncology	Treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM) whose prior regimens included a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody	Nonclinical Clinical exploratory	+	SME*	9/19/2019
Lisocabtagene maraleucel (JCAR017)	Advanced therapy	Oncology	Treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Nonclinical Clinical exploratory	+	Other	12/15/2016
Tasadenoturev (Adenovirus serotype 5 containing partial E1A deletion and an integrin-binding domain, DNX-2401)	Advanced Therapy	Oncology	Treatment of recurrent glioblastoma in patients for which a gross total resection is not possible or advisable, or for those who refuse further surgery	Nonclinical Clinical exploratory	+	Other	7/21/2016

ADP-A2M4 (transduced CD4+ and CD8+ cells)	Advanced Therapy	Oncology	Treatment of HLA- A*02 positive patients with inoperable or metastatic synovial sarcoma who have received prior chemotherapy and whose tumour expresses the MAGE-A4 tumour antigen	Nonclinical Clinical exploratory	+	Other	7/23/2020
-------------------------------------------------	---------------------	----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	---	-------	-----------

*Tableau 1 : Extrait de la liste des produits éligibles à PRIME mise à jour le 28 juillet 2020 et filtrée sur les spécialités en immuno-oncologie (EMA, 2020b). *SME (Small and Medium Enterprises) concernent les petites et moyennes entreprises ou les structures académiques ayant fait la demande*

1.3 Adaptation du cadre réglementaire aux Etats-Unis

1.3.1 La loi 21st Century Act

La loi 21st Century Act (FDA, 2020) à l’initiative de Barack Obama a été promulguée le 13 décembre 2016 afin d’aider à accélérer le développement des médicaments et d’apporter de nouvelles innovations et avancées aux patients qui en ont besoin rapidement. La loi s’appuie sur les travaux en cours de la FDA sur le développement des médicaments. Cette loi permet l’amélioration des conceptions d’essais cliniques en utilisant les données du monde réel via la télémédecine et en utilisant les données des résultats cliniques.

Cette loi a permis de fournir entre autres des fonds, dont 6,3 milliards de dollars ont été investis pour accélérer la recherche sur le cancer. Cette loi traite de l’utilisation des biomarqueurs, de l’expérience du patient, des informations et des données d’observation de routine ou « preuves du monde réel » pour faciliter une approbation rapide des médicaments. Cette loi historique pourrait avoir un impact sur la recherche contre le cancer et pourrait permettre de transformer son avenir.

1.3.2 Les mesures de la FDA pour l'accès à l'innovation

La FDA est en charge de la commercialisation des médicaments sur le territoire des Etats-Unis. Elle a le devoir de garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments comme l'ANSM en France.

Aux Etats-Unis, le processus de développement et d'autorisation de mise sur le marché se déroule en deux niveaux de développement et 3 étapes :

- Phase pré-clinique : où des tests sont pratiqués sur des animaux pour vérifier la toxicité. À la fin de cette phase, le dossier *Investigational New Drug* (IND) est déposé
- Phase clinique :
 - o Elle se compose de 3 phases d'essais cliniques. À la fin est déposé le dossier *New Drug Application* (NDA).
 - o Si le dossier est accepté, une évaluation est réalisée par la FDA, soit standard avec une durée de 10 mois, soit en accéléré avec une durée de 6 mois, ce qu'on appelle *Priority Review*. Cette dernière étape doit permettre l'autorisation du médicament si cette évaluation est satisfaisante.

La FDA a mis en place des procédures spécifiques pour faciliter la mise à disposition des traitements innovants et des nouvelles solutions thérapeutiques pour les patients. Quatre mécanismes d'accélération ont été mis en place. La FDA vérifie constamment la validité des données de chacun lors du suivi du développement et consulte le *National Cancer Institute* (NCI) qui émet des recommandations pour le suivi des essais cliniques précoces.

Ces quatre mécanismes sont :

- Le « *Fast Track* » : Il concerne les médicaments qui traitent une pathologie lourde et qui montre des données cliniques/non cliniques prometteuses pour répondre à des besoins cliniques non satisfaits. Il permet de faciliter le développement du médicament innovant et de réduire son temps d'évaluation grâce à des communications fréquentes. L'industriel doit déposer le dossier avant le pré-NDA. Cette procédure permet une « *Rolling Review* » (Révision continue), ce qui permet à un sponsor de soumettre un NDA à l'examen de la FDA sans attendre que celui-ci soit complet. Enfin, cette

- procédure permet l'éligibilité aux procédures « *Accelerated Approval* » ou « *Priority Review* ».
- L'« *Accelerated approval* » : Il concerne des médicaments qui traitent une pathologie lourde et longue avec des bénéfices cliniques importants par rapport aux traitements préexistants et sur la base d'un critère d'évaluation intermédiaire pouvant prédire des bénéfices cliniques. Son objectif est d'accélérer l'AMM. Il ne réduit pas le temps d'évaluation pour l'autorisation de mise sur le marché mais le temps de recherche (par exemple : un seul essai clinique peut être conduit au lieu de deux). L'approbation est d'abord conditionnelle et se base sur le critère d'évaluation intermédiaire puis confirmer grâce aux données des essais cliniques de phase IV.
 - Le « *Priority Review* » concerne les médicaments qui traitent une pathologie lourde et qui ont prouvé par ailleurs des avancées majeures ou de sécurité sur des thérapies préexistantes. Il permet une évaluation de la FDA après le NDA raccourcie à 6 mois. Le développement clinique reste inchangé.
 - Le « *Breakthrough* » concerne les médicaments qui traitent une pathologie lourde et qui présentent des données cliniques préliminaires montrant une amélioration considérable par rapport à des traitements préexistants basé sur un critère d'évaluation majeur. Le temps de développement et de révision est diminué, la phase 3 n'est pas réalisée systématiquement. Cette procédure peut être à l'initiative de l'industriel ou de la FDA, elle est demandée à n'importe quel moment après l'IND jusqu'à la fin de la phase 2 mais pas après. Les données peuvent être déposées au fur et à mesure de leur disponibilité. Elle permet la « *Rolling Review* », et une éligibilité possible au parcours du « *Fast Track* »

À titre d'exemple, Nanobiotix, société française, a obtenu la désignation « *Fast Track* » de la part de la FDA en février 2020 pour l'utilisation de NBTXR2 activé par la radiothérapie pour le traitement des patients atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou localement avancé, non éligibles à une chimiothérapie à base de platine. La FDA, par la désignation « *Fast Track* » pour l'utilisation de NBTXR2, confirme le besoin urgent de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints d'un cancer tête et cou localement avancé pour lequel les options thérapeutiques sont limitées.

1.3.3 *La loi Research to Accelerate Cures and Equity (RACE) pour l'accès à l'innovation pour les enfants*

Enfin, les Etats-Unis concentrent également ses efforts pour donner accès à l'innovation aux enfants. Le constat est tel que les adultes atteints de cancer ont de plus en plus accès à des traitements innovants mais que pour les enfants, l'accès à l'innovation est plus compliquée du fait d'une recherche et développement moins importante (Hwang et al., 2020). Or les traitements conçus tels qu'ils le sont pour les adultes ne conviennent pas forcément aux enfants. C'est dans ce contexte que le congrès américain a adopté une loi en 2017, la loi *Research to Accelerate Cures and Equity* (RACE) qui porte sur la recherche pour accélérer la guérison et l'équité pour les enfants, elle est entrée en vigueur le 18 août 2020.

Cette loi oblige les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques qui testent de nouvelles thérapies innovantes pour les cancers des adultes à les évaluer également pour les cancers infantiles. Le but étant de rendre le développement des thérapies ciblées pour les enfants atteints de cancer comme une pratique courante pour les sociétés pharmaceutiques.

Un nouvel essai va mettre la loi RACE en pratique, l'essai PedAL (*Pediatric Acute Leukemia*), qui devrait s'ouvrir d'ici l'été 2021. Cet essai à l'initiative de la CRO, PRA Health Sciences et l'organisation à but non lucratif *Leukemia and Lymphoma Society* (LLS) est le premier essai clinique mondial de référence pour développer de nouveaux traitements pour les enfants atteints de leucémie aigüe récidivante. L'essai PedAL testera simultanément plusieurs thérapies ciblées pour les enfants qui connaissent une rechute de leur leucémie aigüe, ce qui concernerait 40% des enfants atteints de leucémie myéloïde aigüe (LMA) et 20% des enfants atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe à haut risque (LAL). Il est prévu que cet essai soit conduit dans plus de 200 centres dans le monde entier, ces centres faisant parti d'un réseau d'hôpitaux pour enfants spécialisés dans les essais cliniques, permettront de donner accès à cet essai à tous les enfants de leur région souffrant d'une rechute de leucémie aigüe.

L'étude permettra de dépister les enfants pour identifier le sous type de leur maladie et de leur faire bénéficier ensuite du traitement le plus approprié. L'essai débutera avec un certain

nombre de nouvelles thérapies pour traiter la leucémie aigüe récidivante, et les futurs traitements innovants découverts plus tard seront ajoutés dès qu'ils seront disponibles.

PRA aura pour rôle de coordonner les sites en s'assurant que les protocoles sont correctement exécutés et en surveillant la qualité des données et les rapports de sécurité. Elle offrira également des conseils pour les soumissions aux autorités réglementaires pour que ces thérapies puissent avoir une indication chez les enfants si leur bénéfice a été démontré lors de l'essai.

2. Les nouveaux designs d'essais précoces en immuno-oncologie

2.1 Nouveaux designs des essais cliniques

Comme nous avons pu le voir précédemment, les essais cliniques sont indispensables au développement des nouveaux médicaments utiles à l'ensemble de la population. Ils permettent également un accès précoce à des thérapies prometteuses tout en garantissant un suivi très rigoureux grâce à la prise en charge très réglementée des patients dans le cadre des essais cliniques.

Les progrès dans la recherche en oncologie sont responsables de l'énorme multiplication des essais cliniques ayant eu lieu ces dernières années. De plus en plus d'essais testent aujourd'hui des thérapies ciblées ou des immunothérapies. L'avènement de cette nouvelle médecine personnalisée a imposé de trouver de nouveaux designs d'essais cliniques. Les essais cliniques avaient tendance à se concentrer uniquement sur une seule indication tandis que les nouveaux essais adaptatifs vont se concentrer sur la cartographie génétique de la tumeur et ainsi vont permettre de tester le nouveau traitement dans plusieurs indications.

Le modèle adaptatif va permettre des modifications au cours de l'essai afin d'augmenter la production de résultats significatifs. Les essais peuvent être modifiés même si l'inclusion des patients a débuté via des amendements au protocole, le design de l'étude peut être modifié en fonction des résultats d'efficacité et de tolérance afin de rendre l'essai plus précis et plus fiable. Ces modifications de manière générale peuvent être imaginées à l'avance de façon à conserver les standards statistiques qui garantissent la fiabilité des données. Ces modifications peuvent concerner par exemple le nombre de patients à inclure, le nombre, la nature et la fréquence des analyses, etc...

Les cohortes de patients étant mieux définies dans les essais adaptatifs, elles contiennent moins de patients que dans les essais traditionnels. Cependant, le nombre total de patients est plus important car les bras sont multipliés par rapport aux essais traditionnels, notamment dans les essais testant les immunothérapies car elles n'agissent pas seulement sur un type de cancer mais peuvent agir sur plusieurs cancers touchant divers organes.

Les designs des essais cliniques ont donc particulièrement évolué ces dernières années avec l'arrivée des thérapies ciblées et des immunothérapies pour permettre un accès plus rapide à l'innovation et ont permis une évolution de la modélisation avec une création de nouveaux designs comme les essais de phase I/II avec une phase d'escalade et d'expansion ou bien comme les essais « *basket* » ou « *umbrella* ».

2.2 L'évolution des phases précoces d'escalade et d'expansion

Comme nous avons vu précédemment, les essais de phase I ont comme objectif principal en oncologie de déterminer précisément la dose recommandée d'un nouveau médicament administré pour la première fois chez l'homme pour la poursuite du développement clinique. La dose recommandée doit permettre une efficacité maximale avec un profil de tolérance acceptable. La phase d'escalade de dose permet de déterminer cette dose recommandée.

La plus vieille méthode à avoir été utilisée pour cette phase d'escalade de dose est le modèle de Fibonacci ou aussi appelé 3+3 (Brigitte Tranchand, 2018). Cette méthode consiste à inclure des cohortes de trois patients par palier de dose. La première dose est déterminée comme vu précédemment et comme pour les autres méthodes comme étant le dixième de la dose estimée d'après les données toxicologiques et pré-cliniques déjà disponibles. Les paliers de dose sont déterminés à l'avance à l'aide de la suite de Fibonacci et d'un algorithme.

À chaque palier de dose, il sera regardé si des patients présentent des DLT et combien d'entre eux en présentent, c'est ce qui permettra de déterminer si le palier de dose suivant peut être suivi. C'est-à-dire que (Figure 24) :

- Si 0 patient sur les 3 présente une DLT, la dose peut être augmentée au palier suivant
- Si 1 patient sur les 3 présente une DLT, 3 patients supplémentaires devront être inclus au même palier de dose

- Si aucune nouvelle DLT n'est détectée, la dose peut être augmentée au palier de dose suivant
- Si une nouvelle DLT apparaît, ce niveau de dose sera considéré comme la DMT
- Si 2 patients ou plus sur les 3 patients présentent une DLT, ce niveau de dose sera considéré comme la DMT

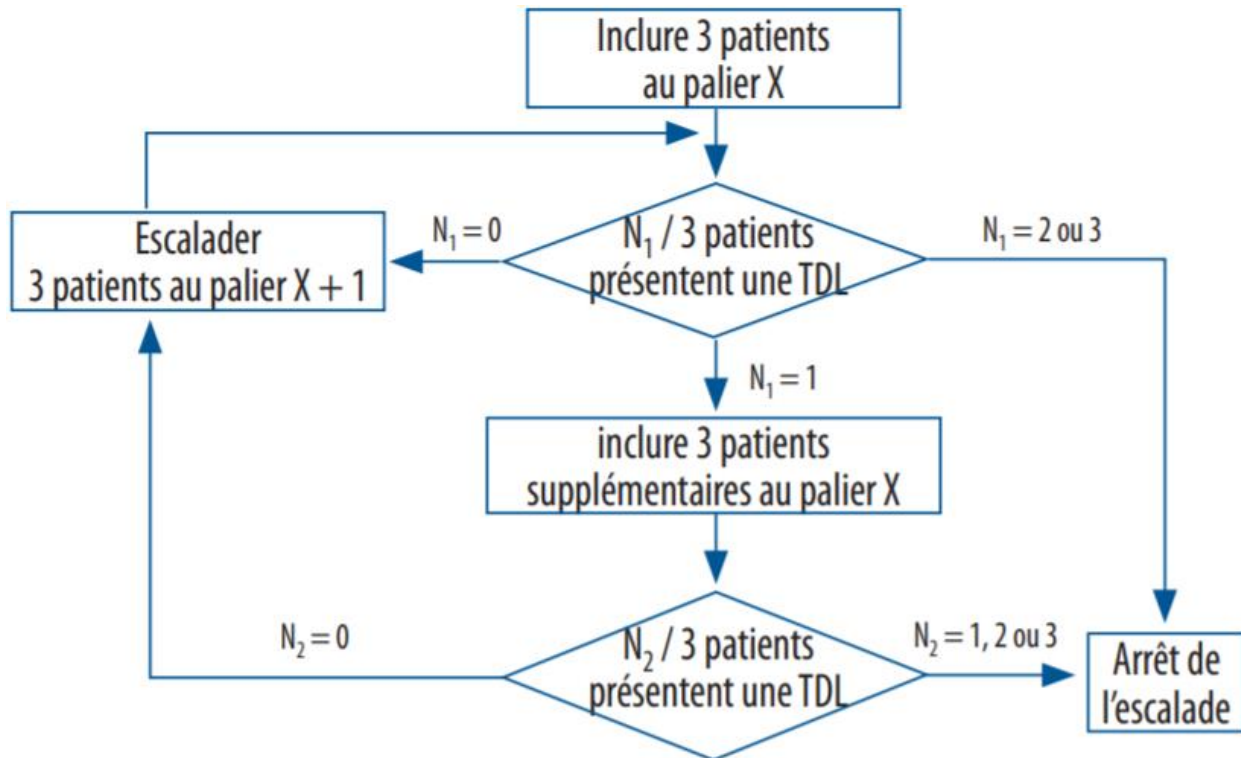


Figure 24 : Escalade de dose : Méthode de Fibonacci ou 3+3, affectation des patients et critères d'arrêt (Brigitte Tranchand, 2018)

Ce schéma traditionnel très utilisé en oncologie présente des inconvénients. Le premier inconvénient est éthique, le risque étant de traiter un grand nombre de patients à des doses infrathérapeutiques quand la dose de départ est faible et loin de la DMT, en effet, l'escalade de dose intrapatient n'est pas possible, un patient qui entre dans un palier de dose recevra toujours cette même dose non thérapeutique. Le deuxième inconvénient est la durée de l'essai qui peut être longue. De plus, la DMT déterminée peut ne pas être égale à la « vraie » DMT, car cette méthode manque de précision puisqu'elle peut être faite sur seulement 3 patients, ce qui n'est pas suffisant d'un point de vue statistique.

C'est pourquoi de nouvelles méthodes d'escalade de doses ont été développées jouant sur le nombre de patients et la rapidité de l'escalade de dose, il s'agit entre autres de la méthode d'escalade accélérée ou encore de la méthode de réévaluation continue (ou *Continual Reassessment Method CRM*) ou bien encore une méthode guidée par la pharmacocinétique.

Lors de la méthode d'escalade de dose accélérée, un seul patient est inclus au premier palier de dose. Si aucune DLT n'est observée, un nouveau patient est inclus au palier de dose supérieur, les doses sont doublées de palier en palier et ainsi de suite jusqu'à ce qu'un patient présente soit une DLT, soit une toxicité de grade 2.

Dans le cas où le patient présente une DLT, la phase d'escalade de dose accélérée est arrêtée au dernier palier de dose. Cinq patients supplémentaires seront inclus et traités au même palier de dose, puis ce sera à partir de ce palier de dose que la méthode 3+3 sera reprise.

Dans le cas où le patient présente une toxicité de grade 2, deux autres patients seront inclus et traités au même palier de dose, si aucun des deux ne présente de toxicité, l'escalade de dose accélérée est poursuivie. Si au moins l'un des deux présente une toxicité de grade 2 ou plus, trois nouveaux patients seront inclus à ce même palier, la phase accélérée est alors arrêtée, et c'est à partir de ce palier que sera démarré le schéma classique 3+3.

L'escalade de dose intrapatient est possible avec cette méthode et suit le principe suivant :

- Escalade de dose possible si pas de toxicité ou toxicité de grade 1 à la dose précédente
- Pas de modification de dose si toxicité de grade 2
- Descendre de palier si toxicité de grade supérieur à 2

Cette méthode d'escalade de dose accélérée permet de réduire le temps de l'essai et le nombre de patients traités à des doses infrathérapeutiques et l'escalade de dose intrapatient permet de donner une chance au patient d'être traité avec une dose efficace. Cette méthode permet aussi d'évaluer la toxicité cumulative, cependant cette accélération trop rapide au début de l'essai peut exposer le patient à des toxicités, de plus la variabilité interindividuelle par rapport à la tolérance ou la pharmacocinétique est difficile à appréhender car un seul patient est inclus par palier.

La méthode de réévaluation continue ou CRM est guidée par un calcul de probabilité et statistique entre l'incidence des DLTs et la dose.

Avant que l'essai ne démarre, une estimation initiale de la DMT est faite à partir des données précliniques et des connaissances disponibles sur la molécule si il y en a, une courbe dose-toxicité est établie.

Ensuite durant l'essai, le calcul des doses est adapté en permanence en prenant en compte les toxicités des patients ayant eu lieu avant, mais aussi les données d'efficacité et de pharmacocinétique. Cette méthode mathématique permet de déterminer à l'avance les paliers de doses et de manière plus sécurisée. L'escalade de dose s'arrête une fois que le nombre maximum de patients est atteint, ou alors qu'une règle d'arrêt prédéfinie est atteinte.

Dans cette méthode, la notion d'efficacité est observée et utilisée dans les calculs de doses ainsi que toutes les informations disponibles, les informations précliniques et celles qui viennent d'autres études, ce qui permet d'avoir un calcul de dose efficace au plus près de la réalité.

Enfin, la méthode guidée par la pharmacocinétique se rapproche de la méthode CRM en utilisant les données obtenues des études précliniques, mais cette méthode utilise également les données de PK/PD, qui sont des données très informatives car elles permettent de tenir compte de la variabilité des individus au niveau de la toxicité et de l'efficacité mais aussi du devenir du médicament dans l'organisme.

Ces méthodologies plus rigoureuses permettent d'optimiser les essais de phase I et de mieux évaluer la relation dose-toxicité afin d'obtenir une meilleure estimation de la dose recommandée pour les phases II.

La deuxième partie des essais précoces et accélérés de phase I/II est constituée d'une étape d'extension où des patients sont inclus dans des cohortes d'expansion. Ces cohortes peuvent aller d'une dizaine de patients voire une centaine de patients dans certains protocoles. Cette deuxième partie va permettre d'affiner l'évaluation de la toxicité, de préciser l'estimation de la DMT, d'étudier les critères de PK/PD mais aussi les premières évaluations concernant l'efficacité et une première exploration de l'activité anti-tumorale.

Ces cohortes d'expansion permettent un examen accéléré de l'efficacité et de la sécurité et permettent d'appuyer l'enregistrement du médicament, notamment dans le cadre de possibilités d'autorisations accélérées du médicament.

L'intérêt de ces essais de phase I/II avec le schéma escalade/expansion est de faciliter un accès rapide à des molécules innovantes. Ils sont de plus en plus utilisées en immuno-oncologie.

2.3 Les essais paniers/parapluies

Le développement de la génomique et l'arrivée de nouveaux traitements ciblant le profil moléculaire de la tumeur a exigé une adaptation de la recherche clinique. Il a fallu concevoir de nouveaux essais cliniques adaptés aux spécificités de la médecine personnalisée.

Ces nouveaux designs d'essais cliniques testent les nouveaux traitements basés sur les anomalies spécifiques des tumeurs des patients, l'organe atteint important peu. Ces essais de médecine personnalisée se basent donc sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur et non sur la localisation en utilisant les techniques de biologie afin de rechercher les mutations, amplifications ou translocations de cibles génomiques comme le séquençage haut débit par exemple.

Ces essais permettent d'accélérer le développement des traitements innovants et permettent un accès à ces traitements de manière accélérée tout en offrant une meilleure efficacité et permettant une évaluation des essais plus éthique.

Ces essais cliniques adaptatifs de précision se présentent sous deux grandes familles :

- Les essais paniers ou « *basket* » : ils évaluent dans de nombreuses localisations tumorales un traitement qui cible une ou plusieurs anomalies moléculaires
- Les essais parapluies ou « *umbrella* » : ils évaluent dans une seule localisation tumorale, plusieurs traitements qui ciblent plusieurs anomalies moléculaires différentes.

2.3.1 Les essais paniers ou « *basket* »

Les essais paniers ou « *basket* » testent donc généralement un seul traitement dans de nombreuses localisations tumorales présentant toutes une ou plusieurs anomalies ciblées par le traitement à l'essai. Ils permettent d'évaluer l'efficacité d'un même traitement dans différents types de cancer (Figure 25). Ils permettent donc de peut-être élargir l'indication de la molécule en

cas d'efficacité dans un nouveau type de cancer ou bien au contraire de confirmer l'absence d'efficacité dans un autre type de cancer.

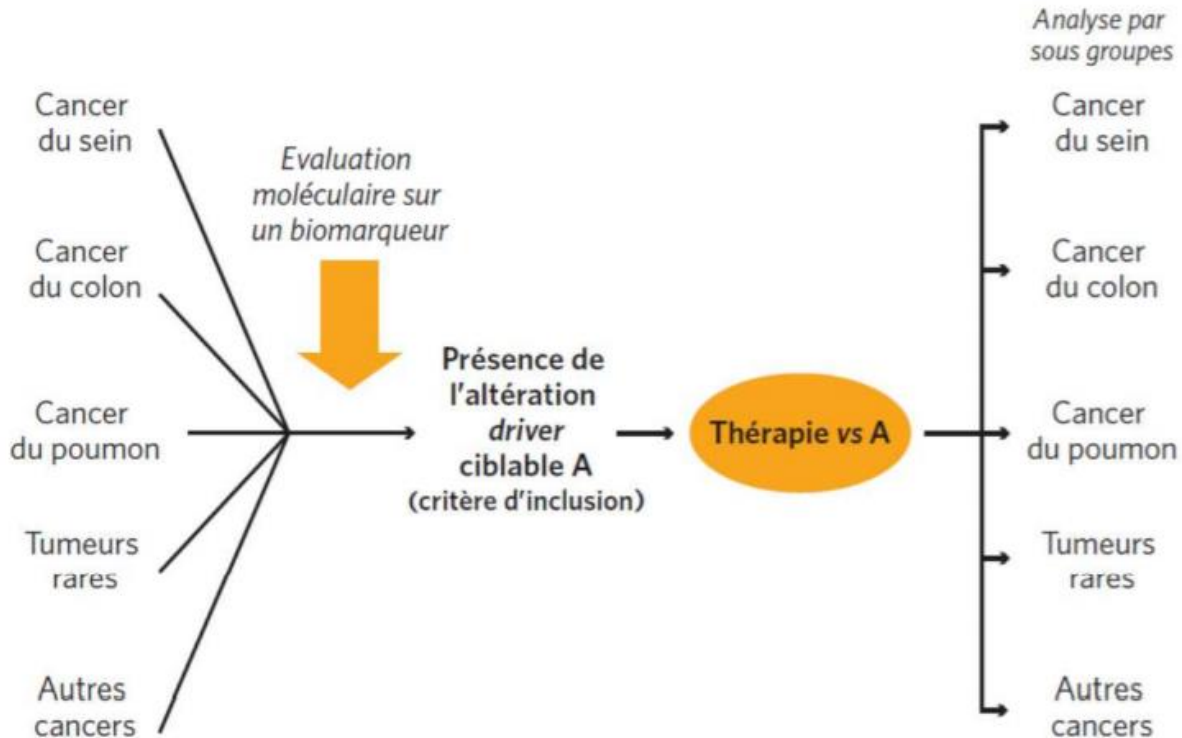


Figure 25 : Les essais paniers ou « basket » (ANSM, 2020)

Les essais paniers sont des essais de phase II précoce basés sur des critères d'évaluation comme le taux de réponse. Ils permettent de mener en parallèle plusieurs essais de phase II indépendants où le traitement est testé simultanément dans plusieurs indications, dans plusieurs paniers. Ils ont une conception adaptative, ils sont planifiés en fonction des résultats obtenus. C'est-à-dire que si dans un certain type de cancer, l'efficacité du traitement n'est pas observé, l'étude de ce panier peut être abandonné, au contraire si l'efficacité du traitement est observé dans un type de cancer, la dose du traitement peut être augmentée.

Les deux essais cliniques Acsé Nivolumab et Acsé Pembrolizumab du programme Acsé immunothérapie co-financé par l'INCa et la Ligue contre le cancer sont des essais baskets, de phase II, multicentriques et ouverts. Ils testent l'efficacité et l'innocuité du nivolumab et du

pembrolizumab chez 6 cohortes de patients ou paniers avec un cancer rare localement avancé ou métastatique non opérable, résistant aux thérapies standards.

L'essai Acsé Nivolumab débuté en juillet 2017 devait inclure près de 250 patients répartis dans 6 cohortes, pour étudier 6 maladies à savoir les carcinomes rénaux non à cellules claires, les cancers rares de la tête et du cou, les cancers rares de la peau, les cancers avec instabilité microsatellitaire non colorectaux, les cancers squameux du pénis et les cancers avec mutations du domaine exonucléaire du gène POLE.

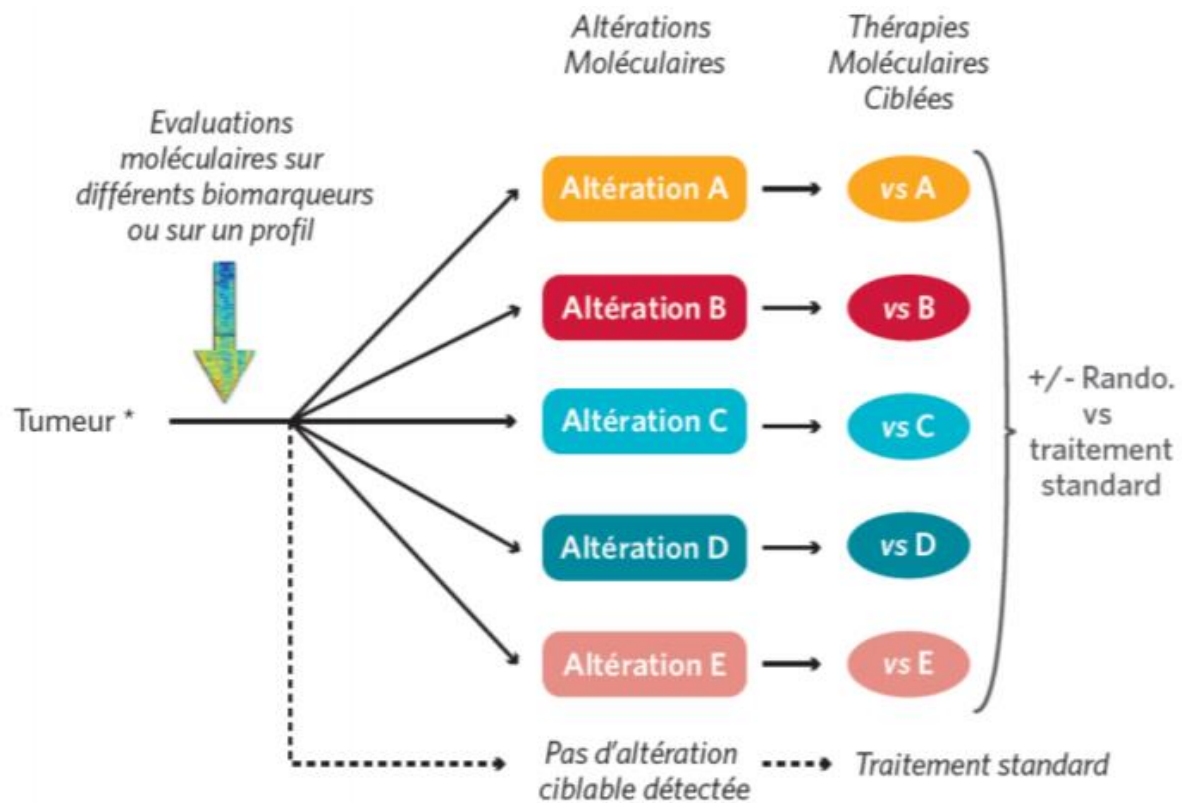
L'essai Acsé Pembrolizumab a lui aussi débuté en juillet 2017 et qui prévoyait d'inclure près de 350 patients répartis également dans 6 paniers à savoir, les sarcomes rares, les cancers rares de l'ovaire, les lymphomes primitifs du système nerveux central, les cancers rares neuroendocriniens et enfin les cancers rares des cellules germinales.

Les études s'appuient sur l'organisation des réseaux cancers rares labellisés par l'INCa afin d'inclure le nombre de patients attendus. Les premiers résultats de ces études sont attendus début 2023.

Les études paniers les plus célèbres sont sûrement les études Keynote du laboratoire Merck qui ont démarré en 2014 évaluant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab (Keytruda®) dans plusieurs indications et dans plusieurs conditions en combinaison avec différents traitements. Ces essais ont permis l'enregistrement du Keytruda®, le pembrolizumab dispose actuellement d'une AMM dans le traitement du mélanome, du CBNPC et du lymphome de Hodgkin. Plus récemment, il a obtenu une extension d'indication en novembre 2017 dans le cancer urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure.

2.3.2 Les essais parapluies ou « umbrella »

Les essais parapluies ou « umbrella » testent quant à eux l'efficacité de plusieurs traitements visant des cibles différentes dans un seul type de cancer prédéfini. Les patients inclus dans l'essai reçoivent un traitement en fonction du profil moléculaire de leur tumeur (Figure 26).



* : un seul type de tumeur est en général considéré dans l'essai

Figure 26 : Les essais parapluies ou « umbrella » (ANSM, 2020)

Les études SAFIR conduites par Unicancer sont des essais parapluies du cancer du sein métastatique. Dans un premier temps, l'étude SAFIR 01 a eu pour objectif principal de déterminer les anomalies moléculaires et la fréquence de ces anomalies chez des patients atteints d'un cancer métastatique. Le profil moléculaire a été identifié à partir de biopsies des sites métastatiques. Ces résultats ont permis de lancer l'essai SAFIR 02 dans un second temps. Cette étude avait pour objectif cette fois-ci de valider l'identification de la cible donnée pour le médicament la ciblant. Il a permis de comparer l'efficacité du traitement standard par chimiothérapie par rapport à 8 différents traitements de thérapies ciblées dont des immunothérapies administrées aux patients selon la composition génétique de leurs tumeurs. Cet essai a permis de confirmer un meilleur pronostic avec la médecine personnalisée qu'avec le traitement habituel dans le cancer du sein métastatique.

3. Les études de phase précoce en association avec des immunothérapies

L'avènement de l'immunothérapie a amélioré les résultats cliniques des patients atteints de cancer, mais tous n'y répondent pas, cela a d'ailleurs été constaté avec les thérapies à base d'inhibiteurs de points de contrôle. C'est dans ce contexte que de plus en plus de traitements sont testés en combinaison afin d'améliorer l'efficacité des traitements mais aussi pour permettre de limiter l'apparition des résistances.

Près de 900 études cliniques de phases précoces testant des combinaisons avec des immunothérapies sont répertoriées sur clinicaltrials.gov. Ces études testent différentes combinaisons telles que :

- Plusieurs immunothérapies
- Immunothérapie + Thérapie ciblée
- Immunothérapie + Chimiothérapie
- Immunothérapie + Radiothérapie

Les possibilités de combinaisons sont nombreuses, et celles évoquées ne sont pas exhaustives.

Pour le moment, les inhibiteurs des points de contrôle comme les anti-PD1 ou les anti-PDL1 sont pour la plupart prescrits en monothérapie, or le blocage des points de contrôle immunitaire manque toujours d'efficacité chez certains patients. C'est pourquoi des combinaisons cliniquement prometteuses à base d'inhibiteurs de points de contrôle sont à l'essai pour améliorer l'efficacité des immunothérapies. Toutefois, il est à noter que le développement de ces combinaisons est à surveiller de près du fait de l'augmentation des toxicités, de plus ces combinaisons font craindre une forte augmentation des coûts de traitement.

La première combinaison à avoir obtenu l'AMM en 2016 est celle du nivolumab, un anti-PD1, associé à l'ipilimumab, un anti-CTLA-4, dans le mélanome avancé. Cette association, toujours à l'essai, montre des résultats bénéfiques et supérieurs à la norme de soins dans le cancer du poumon métastatique non à petites cellules, et dans le carcinome rénal. Elle est à l'essai pour le traitement de nombreuses tumeurs solides. Près de 360 études de phase I, II, I/II sont répertoriées sur la plateforme Citeline actuellement.

Afin de contrer la résistance induite par les inhibiteurs des points de contrôle, de nouvelles stratégies combinatoires avec des anticorps agissant sur le microenvironnement tumoral sont en cours d'essais. Plusieurs biotechs se spécialisent dans ce domaine, c'est le cas notamment d'Innate Pharma qui ont plusieurs essais cliniques en combinaison de phase I/II en cours. Un essai clinique de phase I/II comportant une étape d'escalade de dose et une étape d'expansion en cohortes est d'ailleurs en cours depuis 2019. C'est l'étude Stellar 001, testant un anticorps anti-C5aR appelé IPH5401 en combinaison avec le durvalumab, un anti PD-L1, chez des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées. Les études précliniques avaient soutenu qu'en inversant l'immunosuppression dans le microenvironnement tumoral, IPH5401 pourrait dépasser le phénomène de résistance tumorale face à l'immunothérapie et fonctionner en synergie avec le blocage de PD-1 pour réduire la croissance tumorale.

Les combinaisons d'immunothérapies et de thérapies ciblées seraient également une combinaison d'avenir dans la lutte contre le cancer. D'une manière générale, les thérapies ciblées sont associées à des bons taux de réponse cliniques mais elles peuvent cesser d'être efficaces à cause de l'émergence de mécanismes de résistance, leur combinaison avec les immunothérapies pourraient limiter ce phénomène de résistance, de plus les thérapies ciblées auraient la capacité de moduler la réponse immunitaire de manière positive.

Par exemple, l'axitinib (Inlyta®) est un inhibiteur de tyrosine kinase, anti-angiogénique qui en association avec le pembrolizumab (anti-PD1) ou avec l'avelumab (anti-PDL1) a montré des résultats très prometteurs dans le traitement de première ligne au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

De la même manière, les combinaisons de chimiothérapie avec des immunothérapies ont montré des résultats cliniquement significatifs. En effet, associer deux traitements ayant un mécanisme d'action impliquant deux voies complètement distinctes augmenterait les chances de succès et permettrait une synergie d'action potentielle. Plusieurs études ont montré que les anti PD1/PDL1 comme le pembrolizumab et l'atézolimumab en association avec la chimiothérapie montreraient de meilleurs résultats que la chimiothérapie seule, notamment chez les patients atteints de CBNPC. L'association pembrolizumab avec une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine a démontré une amélioration par rapport à la chimiothérapie administrée seule en termes

de survie sans progression et de survie globale, ce qui a permis l'AMM de cette association dans le CBNPC.

De même des combinaisons immunothérapie/radiothérapie ont montré des résultats encourageants. La radiothérapie provoque par les rayons la fragmentation de la tumeur ou induit une inflammation autour de la tumeur, ce qui va déclencher une réaction immunitaire. Elle agirait sur le micro-environnement de la tumeur qui permettrait de diminuer la résistance à l'immunothérapie.

Ces différentes combinaisons contenant des immunothérapies, adaptées aux profils spécifiques des patients, et en fonction de leurs tumeur constituent un domaine très prometteur dans la recherche en oncologie et font l'objet de très nombreux essais cliniques ce jour. (Fucà et al., 2018)

4. Utilisation des tests compagnons dans les essais cliniques en immunoncologie

Comme nous avons pu l'évoquer précédemment, l'identification des biomarqueurs prédisant l'efficacité ou la toxicité des nouveaux traitements en oncologie est un enjeu de recherche majeur en lien avec l'avènement de la médecine personnalisée. Un nouveau terme a d'ailleurs fait son apparition, le terme de « théragnostic », il dérive de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostique ». Il fait référence à l'utilisation d'un test diagnostique permettant l'identification d'un marqueur afin d'orienter le choix de thérapeutique pour un patient en fonction de son statut positif ou négatif pour le marqueur. Ce terme est apparu avec la médecine personnalisée, et utilisé pour souligner l'importance aujourd'hui de diagnostiquer, traiter et suivre la réponse aux traitements dans le domaine de l'oncologie.

C'est dans ce contexte qu'ont été développés des tests diagnostiques que l'on appelle « compagnons ». Ce terme de test compagnon désigne le moyen technique utilisé permettant de sélectionner uniquement les patients en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par le test diagnostique pour lesquels le traitement serait susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Le test est considéré comme « compagnon » de

l'utilisation d'un traitement spécifique. Ils utilisent des techniques d'imagerie ou des dispositifs *in vitro*.

Les tests compagnons sont largement utilisés dans le cadre des thérapies ciblées afin que les traitements soient administrés à des sous-groupes de patients en fonction des caractéristiques biologiques de leur tumeur révélées par un biomarqueur.

Pour assurer et garantir un accès égal aux traitements et aux innovations dans le cadre du plan cancer de 2009 à 2013, l'INCa a d'ailleurs mis en place 28 plates-formes de génétiques moléculaires des cancers. Ainsi selon les données de l'INCa, des milliers de tests sont effectués sur des patients pour identifier chez eux l'un des biomarqueurs permettant l'accès à une thérapie ciblée. Parmi ces biomarqueurs, nous pouvons citer par exemple KRAS identifié dans le cancer colorectal et donnant accès au cetuximab (Erbix®), ou panitumumab (Vectibix®), HER2 identifié dans le cancer du sein et de l'estomac donnant accès au trastuzumab (Herceptin®) ou bien encore BCR-ABL identifié dans la leucémie myéloïde chronique et donnant accès à l'imatinib (Glivec®).

L'utilisation de ces tests s'est étendue à l'immunothérapie. Elle permet d'identifier des sous-groupes de patients répondant à ces traitements ou qui peuvent par ailleurs présenter des toxicités majeures à certains de ces traitements. Face à l'essor de l'immunothérapie et à la multiplication des combinaisons de traitement qu'elle implique aujourd'hui, ces tests prennent tout leur sens. Afin de choisir le traitement le plus approprié possible et d'augmenter les chances de réussite du traitement, il faut pouvoir le caractériser de la manière la plus précise en utilisant le diagnostic permettant ainsi de guider la prescription tout au long de la maladie.

L'identification du biomarqueur PD-L1 est largement utilisé dans les essais cliniques, il permet par exemple de prédire l'efficacité ou la toxicité des inhibiteurs de points de contrôle, il est mis en corrélation avec une réponse potentielle dans de nombreux cancers.

L'indication du pembrolizumab est d'ailleurs conditionnée par le fait que la tumeur exprime bien le marqueur PDL1. Le pembrolizumab a obtenu l'AMM en 2017 en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne des adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PDL1, il faut qu'un minimum de 50% de cellules tumorales soient positives à l'expression de PD-L1 en immunohistochimie. Le test immunohistochimique IHC PD-L1 peut

donc être utilisé comme test compagnon pour la prescription du pembrolizumab (Lantuejoul et al., 2018).

D'autres biomarqueurs pertinents et prometteurs afin d'identifier les patients répondeurs aux immunothérapies sont à l'étude comme les biomarqueurs génomiques, les biomarqueurs qui permettent de déterminer la charge mutationnelle ou ceux qui déterminent la production de néo-antigènes ou bien encore les biomarqueurs de la réponse immunitaire sanguine.

Des analyses rétrospectives et prospectives des essais cliniques permettent de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs afin de dépister de manière plus précoce les patients, de choisir un traitement plus adapté et de permettre un meilleur suivi.

Par ailleurs, cette approche de coupler l'immunothérapie à un test compagnon permet également d'améliorer la prise en charge des patients tout en maîtrisant les coûts. En effet, ils permettent d'éviter la prescription de médicaments inefficaces et coûteux qui pourraient avoir des effets néfastes sans effet bénéfique au niveau de la pathologie, et permettent la prescription d'un médicament plus adapté. Il a été constaté depuis des années que l'innovation en santé et notamment avec les nouvelles thérapies en oncologie est l'un des facteurs les plus importants de croissance des dépenses de santé, les rapports coût-efficacité des traitements sont donc de plus en plus suivis de près pour pallier à ce problème en trouvant des solutions économiques. Ainsi, il a été démontré que le coût de réalisation d'un test compagnon préalablement à la prescription d'un traitement pourrait être plus que compensé par une baisse des coûts de prise en charge du cancer si ce test permet un meilleur ciblage thérapeutique. Pour exemple, la stratification des patients selon le statut KRAS dans le cadre d'un couplage test compagnon et choix de la thérapie ciblée aurait permis d'économiser 604 millions de dollars par an aux Etats-Unis uniquement en coût de médicament alors que le test compagnon représenterait une dépense de 13 millions de dollars (Soulières et al., 2010).

Enfin, ces tests deviennent de plus en plus essentiels dans les essais cliniques en immunoncologie car ils permettent en identifiant les patients répondeurs l'orientation des patients dans les bonnes cohortes et une meilleure stratification des patients. Ils aident à avoir des résultats sur l'efficacité plus fiables et de manière moins coûteuse et donc de diminuer les délais de développement de ces médicaments et de ce fait l'accès à l'innovation.

5. L'utilisation des données de santé de vie réelle

Les données de vie réelle prennent une place de plus en plus importante dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments et des stratégies thérapeutiques. On désigne sous le terme « données de vie réelle » ou « données de vraie vie », des données qui ne sont pas collectées dans un cadre expérimental mais qui sont générées à l'occasion de la pratique courante de la médecine. Ces données anonymisées sont issues de plusieurs sources, elles peuvent être issues des dossiers médicaux numérisés, de bases de données médico-administratives, d'enquêtes de santé, de registres de patients ou à l'aide d'études observationnelles.

Ces données sont complémentaires des essais cliniques, elles permettent notamment de renseigner sur la sécurité et le bon usage des médicaments mis sur le marché et de manière plus globale que dans les essais cliniques où les patients sont sélectionnés sur la base de critères d'inclusion et d'exclusion. Ainsi, même si les essais cliniques restent la référence pour évaluer les critères de sécurité et d'efficacité, l'analyse de ces données permettent, elles, de vérifier la reproductibilité des résultats d'efficacité et de tolérance du médicament dans une population plus large. Par ailleurs, les études en vie réelle sont conduites dans la population qui bénéficie réellement du médicament dans la vie réelle, elles comparent le médicament à l'étude par rapport aux alternatives thérapeutiques déjà présentes sur le marché. Elles permettent aussi de renseigner sur les pratiques courantes de prescription et sur l'observance des patients ce qui permet aux autorités réglementaires fixant le prix du médicament par rapport au service médical rendu de mieux appréhender le rapport bénéfice-risque dans le cadre de l'évaluation médico-économique.

Face aux nombreux apports évoqués des données de vie réelle, il est tout à fait clair que ces données constituent une réelle innovation dans la recherche clinique car ces données sont très utiles dans l'évaluation des médicaments au bénéfice des patients. Ces données pourraient par exemple comparer l'efficacité de deux médicaments qui n'ont jamais été évalués ensemble dans un essai clinique.

Ces données peuvent être regroupées dans des bases de données accessibles de manière sécurisée, par exemple, la plateforme *Health Data Hub* croise des bases de données de santé existantes et est utilisée notamment à des fins de recherche médicale.

Certains outils réglementaires comme nous avons pu en voir une partie précédemment ont été développés dans le but de faciliter l'accès aux traitements innovants. Certains autres outils que nous verrons plus précisément ensuite permettent de rendre accessibles des innovations thérapeutiques à des stades précoces de développement. Ces accès facilités peuvent faire naître des incertitudes en termes d'efficacité, et de sécurité, sur le nouveau traitement, le suivi des données en vie réelle devient alors essentiel pour vérifier les bénéfices du traitement. Elles vont permettre de fournir des informations en matière d'effets indésirables et de sécurité sur le long terme, ce qui n'est pas le cas avec les essais cliniques mais également sur une population plus globale comprenant aussi des patients plus à risque d'effets indésirables.

De plus, les innovations thérapeutiques arrivant sur le marché sont de plus en plus onéreuses. Les données de santé en vie réelle ont permis de mettre en place les contrats de partage de risques. Ils permettent de rendre disponible des innovations en conditionnant leur prix grâce à l'apport de preuves d'efficacité basées sur les données de vie réelle. Ces contrats partent du principe qu'il y a une prise de risque de la part de l'industriel qui accepte de soumettre son produit à l'épreuve d'une évaluation complémentaire sur son efficacité et sa sécurité en échange d'un accès au marché. L'industriel accepte en général quand il est en attente d'une confirmation de la valeur ou des réserves de la part des autorités en charge de la fixation des prix. Puis, il y a prise de risque de la part des autorités qui acceptent de mettre le traitement à disposition alors que toutes les informations concernant le produit ne sont pas encore disponibles, les autorités prennent ce risque en général quand elles estiment que refuser l'accès au remboursement est une perte de chance pour les patients.

Les données de vie réelle sont donc essentielles pour l'accès au marché des nouvelles thérapies innovantes remboursables car le fait qu'un médicament soit éligible à un remboursement permet un accès facilité à l'innovation.

Le programme ESME « Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique » est le premier programme européen utilisant les données de vie réelle en oncologie visant à améliorer la prise en charge des patients. Il a été lancé en 2018 à l'initiative d'un partenariat entre Unicancer et le laboratoire pharmaceutique MSD France, et ce pour une durée de 5 ans afin de faire avancer la recherche sur le cancer du sein métastatique et du cancer du poumon.

Ce programme permet un recueil standardisé et évolutif de différentes données, elles concernent :

- Les caractéristiques des patients comme les données socio-démographiques et les comorbidités
- Les caractéristiques de la tumeur comme son profil biomoléculaire,
- Les caractéristiques de la prise en charge comme le type de traitement, le nombre de lignes de traitement et les effets secondaires
- Les consommations de soins comme le nombre d'hospitalisations, les médicaments concomitants

Ces données, contrôlées par des experts, vont compléter celles obtenues par les essais cliniques randomisés. Ces données observationnelles de qualité vont permettre une meilleure connaissance des patients atteints de cancer et de mesurer l'apport réel des nouveaux traitements comme les immunothérapies.

Le projet ESME est un projet déclinable pour plusieurs pathologies cancéreuses, de ce fait plusieurs laboratoires pharmaceutiques comme Roche, Pierre Fabre, Pfizer et AstraZeneca ont rejoint le projet, ce qui permet d'obtenir de nombreuses données essentielles à une meilleure évaluation des nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes dans le parcours de soins des patients atteints de cancer. (Bernard Bégau, 2017)

6. Les autorisations d'accès aux médicaments innovants avant l'AMM

En France, tous les médicaments sont soumis à une réglementation stricte, le parcours de développement des nouveaux médicaments est long et très encadré. Pour qu'un nouveau médicament soit accessible à tous les patients en ayant besoin, il faut que celui-ci obtienne une AMM délivrée par l'ANSM.

Au terme des essais cliniques, l'ANSM évalue le nouveau médicament selon des critères scientifiques, d'efficacité, de qualité et de sécurité. Comme nous avons pu le voir précédemment, les délais d'obtention d'AMM sont souvent longs et le sont particulièrement en France. Ce retard ne s'arrête pas là et continue après l'obtention de l'AMM, car la commercialisation d'un nouveau

médicament suit une autre procédure en vue de son admission au remboursement. Le médicament est d'abord évalué par la HAS pour que celle-ci évalue ses bénéfices puis par le CEPS qui fixe son prix. D'après l'enquête du LEEM de 2018, ce délai entre l'obtention de l'AMM et l'arrivée du nouveau médicament serait en moyenne de 500 jours alors que par exemple en Allemagne ce délai serait de 100 jours. Les nouveaux traitements en oncologie ne seraient pas épargnés par cette tendance, bien au contraire, leur évaluation particulièrement encadrée et stricte aggraverait cette tendance au retard.

Il y a particulièrement dans le domaine de l'oncologie une volonté pour l'intérêt du patient d'accéder plus rapidement à un nouveau traitement qui a démontré ses effets positifs lors des essais cliniques. C'est pourquoi, face à ces freins temporels de l'accès à l'innovation, la France a mis en place un dispositif pour permettre d'accéder à l'innovation avant l'AMM, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Ce dispositif dérogatoire à l'AMM a été mis en place en partie suite à l'épidémie d'infection par le VIH dans les années 80 et la nécessité de mettre à disposition les nouveaux traitements anti-VIH rapidement avant leur AMM. Le dispositif d'ATU a été mis en place grâce à la réglementation sur les ATU par la loi du 8 décembre 1992 et a été appliquée en 1994 (Sénat, 2017-2018). Grâce à ce dispositif, la France a été pionnière dans le développement d'outils réglementaires rendant disponibles des médicaments innovants avant l'AMM pour les patients ne disposant pas d'autres alternatives thérapeutiques possibles. Cette autorisation ne substitue pas à la réalisation des essais cliniques qui doivent se dérouler en parallèle dans le cadre de l'obtention de l'AMM.

Il existe deux types d'ATU :

- **L'ATU nominative ou ATUn**

L'ATUn est délivrée pour un seul patient nommé, qui ne respectant pas les critères d'inclusion et d'exclusion ne peut pas être inclus dans un essai clinique. Elle est valable pour la durée du traitement mais ne doit pas excéder un an, si c'est le cas, elle doit être renouvelée. Elle est à l'initiative du médecin prescripteur qui doit la demander si le médicament innovant est jugé comme présentant un bénéfice pour le patient. Le médecin doit justifier qu'il a bien fourni toutes les informations au patient concernant l'absence d'alternative thérapeutique existante, sur la mise

à disposition exceptionnelle du médicament, et les risques encourus. L'ATUn est accordée par l'ANSM pour un médicament dont le rapport bénéfice/risque est fortement supposé pour le patient au regard des connaissances disponibles sur le médicament. Elle n'est délivrée par l'ANSM que dans le cas où une demande d'ATUc ou d'AMM a déjà été effectuée ou si un essai clinique est en cours.

Afin de garantir un accès rapide et équitable à l'innovation pour les patients en ayant besoin, l'ANSM a mis en place en mars 2019, un système de téléservice, e-SATURNE, accessible à tous les professionnels de santé pour faciliter les demandes d'ATUn.

- L'ATU de cohorte ou ATUc :

Le médicament qui en fait l'objet doit avoir une sécurité d'emploi et une efficacité hautement supposées. L'ATUc est délivrée pour un groupe ou un sous-groupe de patients qui seront traités et surveillés selon un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT). Elle est à l'initiative du laboratoire détenant le médicament qui fournit un dossier comportant des informations sur le médicament, sur son intérêt thérapeutique et avec une proposition de PUT. Si l'évaluation de ce dossier par l'ANSM est favorable, l'ATUc est délivrée par l'ANSM pour une durée de un an et demi renouvelable. Par ailleurs, le laboratoire a l'obligation de demander l'AMM dans un délai de un an après la date d'octroi de l'ATUc.

Les ATUc en France permettent de rendre disponible un médicament à un groupe de patients souffrants d'une maladie ne pouvant pas être traitée par un médicament autorisé. Dans ce cas, le médicament doit relever d'une procédure centralisée d'AMM et avoir fait l'objet d'une demande d'AMM auprès de l'EMA ou être en cours d'essai clinique. Elle est évaluée par le CHMP.

L'ATU permet un accès précoce à l'innovation et permet également de récolter des données de santé en vie réelle, qui sont, comme nous avons pu l'évoquer, très importantes pour l'évaluation d'un médicament.

Toujours dans un souci d'accès plus rapide à l'innovation, la France a également mis en place avec la loi du 29 décembre 2011 un nouveau dispositif permettant d'encadrer et de sécuriser les prescriptions de médicaments non conformes aux indications ou conditions d'utilisation

définies par l'AMM, c'est-à-dire pour un autre usage que celui prévu par l'autorisation de l'ANSM. Ce dispositif nommé Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est une recommandation « hors AMM » délivrée par l'ANSM uniquement s'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament innovant est présumé favorable.

L'ANSM prend alors en compte la qualité des preuves scientifiques, le profil de sécurité, le caractère innovant du médicament, l'existence d'un essai clinique dans l'indication, ainsi que le pronostic et la fréquence de la maladie. La RTU, quand elle est accordée, est temporaire comme son nom l'indique, elle a une durée maximale de 3ans et est renouvelable.

La RTU a permis de sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits hors AMM et également d'améliorer les connaissances sur le médicament dans une nouvelle indication et donc de fournir aussi des données de santé en vie réelle.

À titre d'exemple, le pembrolizumab a fait l'objet d'une RTU en 2018 dans le traitement adjuvant des patients adultes atteint d'un mélanome de stade III après résection complète.

Afin de faciliter l'accès à l'innovation de manière plus précoce, au niveau européen, l'EMA a mis en place le dispositif d'AMM conditionnelle. Elle est accordée pour un médicament lorsque qu'il y a une absence thérapeutique disponible et lorsque les données disponibles du nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice favorable et que les données complémentaires seront apportées. Quand l'AMM conditionnelle est accordée, elle est valable un an et peut être renouvelée annuellement. L'industriel doit s'engager à fournir des données complètes dans des délais précis quand elle est accordée. L'AMM conditionnelle peut être alors convertie en AMM standard. L'avelumab, l'anti PD-L1 de Merck, bénéficie d'ailleurs depuis 2017 d'une AMM conditionnelle en monothérapie pour le traitement des patients atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique (Yves DAUDIGNY, 2018).

Conclusion – Perspectives

L'arrivée de la médecine personnalisée et l'avènement de l'immuno-oncologie sont en train de révolutionner la prise en charge des patients atteints de cancer.

L'immunothérapie anti-cancéreuse constitue ce que l'on appelle une innovation de rupture qui a permis de rendre disponible une nouvelle catégorie de thérapies innovantes qui n'existait pas. Cela a été possible grâce aux nombreuses recherches qui ont permis une meilleure connaissance du système immunitaire et du micro-environnement tumoral et qui ont ensuite permis d'identifier de nouveaux agents permettant une action efficace du système immunitaire contre le cancer. Ces nouveaux traitements ont démontré leur efficacité pour obtenir des rémissions de longue durée, et parfois même permettre la guérison. Ils ont aussi permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients en bénéficiant.

Les scientifiques parlent de l'immuno-oncologie comme d'un changement de paradigme dans la prise en charge du cancer et d'une révolution thérapeutique permettant une amélioration significative de la survie dans de nombreux cancers, même à un stade avancé.

Le cancer deviendrait une maladie chronique qui, même si elle n'est pas éradiquée, pourrait être contrôlée à l'instar de ce qui s'est passé avec le VIH et l'arrivée de la trithérapie.

Ces traitements pourraient aussi devenir des traitements de soutien qui permettraient d'arriver, pour les patients atteints de cancer, à une espérance de vie comparable à celle de la population générale.

La recherche clinique est plus que jamais essentielle dans cette nouvelle course à l'innovation en immuno-oncologie. Elle permet de tester ces nouvelles thérapies, d'évaluer leur efficacité et leur sécurité, notamment grâce à des phases précoces robustes. Elle apporte au fur et à mesure une meilleure connaissance de ces traitements pour leur utilisation, aussi bien en monothérapie qu'en combinaison. Elle permet aussi de mieux comprendre les effets secondaires de ces traitements et donc d'offrir de nouvelles voies de recherches pour les neutraliser ou au moins les réduire. Elle offre également aux patients atteints du cancer une chance d'accès précoce aux innovations thérapeutiques. Le concept de « *Clinical Research as a care option* » (CRAACO), à

savoir, en français, « la recherche clinique comme option thérapeutique » est d'ailleurs de plus en plus répandu. Ce concept, utilisant une approche centrée sur le patient et sa satisfaction, considère la participation aux essais cliniques comme une des options thérapeutiques viables à proposer aux patients éligibles, améliorant ainsi la santé des patients tout en accélérant simultanément la recherche clinique.

Malgré cela, le problème est que le nombre de patients pouvant bénéficier de ces immunothérapies reste faible. C'est pourquoi, il a été et il est urgent que les scientifiques, les responsables politiques et les autorités réglementaires mettent en place de nouvelles stratégies pour accélérer la mise à disposition de ces traitements innovants de manière équitable à tous les patients en ayant besoin. Bien entendu, cette accélération ne doit pas se faire au détriment de la sécurité des patients, la sécurité de ces traitements innovants doit être garantie.

Pour cela, il a fallu évaluer les freins à l'accès de ces nouveaux traitements et comprendre comment les lever. De nombreuses solutions, qui ont déjà fait leurs preuves, ont été apportées pour adapter et améliorer la recherche clinique dans ce domaine mais aussi pour adapter la réglementation afin d'aider l'accès aux traitements en facilitant aussi bien l'accès aux essais cliniques qu'en facilitant la mise sur le marché de ces traitements.

La recherche clinique fait à ce sujet l'objet de multiples réflexions pour trouver des solutions dans cette course à l'accès aux traitements innovants. Ainsi, c'est dans ce contexte, que dernièrement, de plus en plus d'essais cliniques décentralisés, où des patients seraient en partie suivis à distance et d'essais dématérialisés où l'étude est menée via des outils numériques, voient le jour. Ces deux notions vont souvent de paires car la mise en place d'un essai clinique décentralisé est possible grâce à la télémédecine. Ils permettraient d'augmenter le recrutement des patients et de manière plus équitable au niveau géographique mais aussi de raccourcir les délais des essais en facilitant l'accès aux données et à leur traitement, tout cela, en améliorant le confort des patients, et en rendant leur participation moins contraignante. Il est à ce sujet évident que la pandémie mondiale du Covid-19 accélère considérablement le développement de ces nouveaux essais.

Aujourd'hui, certains freins persistent, l'immuno-oncologie se présente également comme un véritable défi économique, par le coût très important de ces traitements. Il faudra donc trouver des solutions pour neutraliser au maximum l'impact économique que ces traitements auront sur nos systèmes de santé, ce qui fait déjà l'objet de nombreuses réflexions en cours.

La recherche, l'ensemble des réflexions et les solutions apportées doivent perdurer pour permettre un accès universel et rapide à cette voie prometteuse qu'est l'immuno-oncologie afin de confirmer cette révolution dans la prise en charge des cancers et cet espoir de guérison sur le long terme.

BIBLIOGRAPHIE

Aarons, L.; Karlsson, M.O.; Mentré, F.; Rombout, F.; Steimer, J.L.; van Peer, A. Role of modelling and simulation in Phase I drug development. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2001 May;13(2):115-122.

ANSM. Essais cliniques et accès à l'innovation : évolutions récentes, préparation au règlement européen, enjeux des essais à design complexe; [19/09/2020]. Available from: https://www.oncopaca.org/sites/default/files/essais_cliniques_innov_vignot_20.pdf

ANSM. Compte-rendu de la réunion du Sous-groupe Interface Essais cliniques du 11 juillet 2018; [15/09/2018]. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/efffe48df89ce82c286bc108fa045561.pdf

Bateman, S. [Personalized medicine: an elusive concept, diversified practices]. *Medecine sciences : M/S*. 2014 Nov;30 Spec No 2:8-13.

Bernard Bégaud, D.P., Franck von Lennep. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : L'exemple du médicament. 2017 05/2017.

Borriello, L.; DeClerck, Y.A. [Tumor microenvironment and therapeutic resistance process]. *Medecine sciences : M/S*. 2014 Apr;30(4):445-451.

Brigitte Tranchand, S.C., Olivier Colombar, Sophie Dussart, David Pérol. Méthodologie des essais cliniques en cancérologie. *La Lettre du Pharmacologue*. 2018 juillet-août-septembre 2008; vol. 22 - n° 3:98 - 110.

Carlomagno, N.; Incollingo, P.; Tammaro, V.; Peluso, G.; Rupealta, N.; Chiacchio, G.; Sandoval Sotelo, M.L.; Minieri, G.; Pisani, A.; Riccio, E.; Sabbatini, M.; Bracale, U.M.; Calogero, A.; Dodaro, C.A.; Santangelo, M. Diagnostic, Predictive, Prognostic, and Therapeutic Molecular Biomarkers in Third Millennium: A Breakthrough in Gastric Cancer. *BioMed Research International*. 2017 2017/09/28;2017:7869802.

Catros-Quemener, V.; Bouet, F.; Genetet, N. [Antitumor immunity and cellular cancer therapies]. *Medecine sciences : M/S*. 2003 Jan;19(1):43-53.

Catros, V. [Next generation engineered T cells for cell therapy: from lymphoma to solid tumors]. *Medecine sciences : M/S*. 2019 Apr;35(4):316-326.

Chalret du Rieu, Q.; Fouliard, S.; Jacquet-Bescond, A.; Robert, R.; Kloos, I.; Depil, S.; Chatelut, E.; Chenel, M. Application of hematological toxicity modeling in clinical development of abexinostat (S-78454, PCI-24781), a new histone deacetylase inhibitor. *Pharmaceutical research*. 2013 Oct;30(10):2640-2653.

Chouaib, S. [At the crossroads of cancer]. *Bulletin du cancer*. 2013 Jun;100(6):569-574.

Chouaib, S.; El Hage, F.; Benlalam, H.; Mami-Chouaib, F. [Immunotherapy of cancer: promise and reality]. *Medecine sciences : M/S*. 2006 Aug-Sep;22(8-9):755-759.

Christophe Le, T.; Sandrine, F.; Eric, R.; Véronique, D. Méthodologie des essais de phase I en cancérologie. *Bulletin du cancer*. 2007 11/01;94(11):943-951.

CNIL. Le règlement général sur la protection des données - RGPD; [11/10/2020]. Available from: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>

CNIL. Méthodologie de référence MR-001; [11/10/2020]. Available from: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement>

Colomban, O. Design of clinical trials in oncology; 2016.

Cook, N.; Hansen, A.R.; Siu, L.L.; Abdul Razak, A.R. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. *Molecular oncology*. 2015 May;9(5):997-1007.

DeGeorge, J.J.; Ahn, C.H.; Andrews, P.A.; Brower, M.E.; Giorgio, D.W.; Goheer, M.A.; Lee-Ham, D.Y.; McGuinn, W.D.; Schmidt, W.; Sun, C.J.; Tripathi, S.C. Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1998;41(3):173-185.

Deligne, C.; Teillaud, J.L. [The Janus face of monoclonal antibodies in oncology: passive immunity and vaccination]. *Medecine sciences : M/S*. 2013 Jan;29(1):57-63.

Dreyer, C.; Raymond, E.; Faivre, S. [Targeted therapies and their indications in solid neoplasias]. *La Revue de medecine interne*. 2009 May;30(5):416-424.

Dubois, M.; Ardin, C.; Andre, F.; Scherpereel, A.; Mortier, L. [The revolution of immuno-oncology therapy: review of immune checkpoint inhibitors efficacy]. *Medecine sciences : M/S*. 2019 Dec;35(12):937-945.

Dunn, G.P.; Bruce, A.T.; Ikeda, H.; Old, L.J.; Schreiber, R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*. 2002 Nov;3(11):991-998.

EMA. EU Clinical Trials Register. 2020a.

EMA. ICH Topic E 8 General Considerations for Clinical Trials 1998. p. 8-10.

EMA. List of products granted eligibility to PRIME. 28/07/2020 ed; 2020b.

FDA. 21st Century Cures Act. 2020.

Fieldfisher. New implementation date of the Clinical trial regulation; [11/10/2020]. Available from: <https://www.fieldfisher.com/en/sectors/life-sciences/life-sciences-law-blog/new-implementation-date-of-the-clinical-trial-regu>

Fridman, W.H.; Pages, F.; Sautes-Fridman, C.; Galon, J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature reviews Cancer*. 2012 Mar 15;12(4):298-306.

Fucà, G.; de Braud, F.; Di Nicola, M. Immunotherapy-based combinations: an update. *Current opinion in oncology*. 2018;30(5).

Hartwell, L.H.; Kastan, M.B. Cell cycle control and cancer. *Science*. 1994 Dec 16;266(5192):1821-1828.

HAS, H.A.d.S. Fiches médicament; [26may2020]. Available from: <https://www.has-sante.fr/>

Hatron, J. Mise en place du suivi pharmacologique de l'étude Stellar 001 : identification et sélection de sous-traitants. In: Biotin, M.b.s.-. editor; 2018.

Hirsch, L.; Zitvogel, L.; Eggermont, A.; Marabelle, A. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. *British journal of cancer*. 2019 Jan;120(1):3-5.

Hodi, F.S.; O'Day, S.J.; McDermott, D.F.; Weber, R.W.; Sosman, J.A.; Haanen, J.B.; Gonzalez, R.; Robert, C.; Schadendorf, D.; Hassel, J.C.; Akerley, W.; van den Eertwegh, A.J.; Lutzky, J.; Lorigan, P.; Vaubel, J.M.; Linette, G.P.; Hogg, D.; Ottensmeier, C.H.; Lebbe, C.; Peschel, C.; Quirt, I.; Clark, J.I.; Wolchok, J.D.; Weber, J.S.; Tian, J.; Yellin, M.J.; Nichol, G.M.; Hoos, A.; Urba, W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010 Aug 19;363(8):711-723.

Horvath, C.J.; Milton, M.N. The TeGenero incident and the Duff Report conclusions: a series of unfortunate events or an avoidable event? *Toxicol Pathol*. 2009 Apr;37(3):372-383.

Hwang, T.J.; Orenstein, L.; DuBois, S.G.; Janeway, K.A.; Bourgeois, F.T. Pediatric Trials for Cancer Therapies With Targets Potentially Relevant to Pediatric Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(3):224-228.

ICH. [11/10/2020]. Available from: <https://www.ich.org/>

ICH. ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice; [11/10/2020]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3_FinalConceptPaper_2019_1117.pdf

INCa. ©Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux. Appui à la décision; Juillet 2016.

INCa. *Cancers en France Essentiel Faits et Chiffres 2018*. Edition 2019 2019.

INCa. *Le Registre des Essais Cliniques*; [14-jul-20]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Moteur-de-recherche#form-top>

Institut, N.C. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*. 2017.

Intelligence, I.P. *Citeline*; [14-Jul-20]. Available from: <https://citeline.informa.com/>

- Jordan, B. [Cancer: three eras of personalized medicine]. *Medecine sciences : M/S*. 2017 Oct;33(10):905-908.
- Kartal-Yandim, M.; Adan-Gokbulut, A.; Baran, Y. Molecular mechanisms of drug resistance and its reversal in cancer. *Crit Rev Biotechnol*. 2016 Aug;36(4):716-726.
- King, J.; Waxman, J.; Stauss, H. Advances in tumour immunotherapy. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2008 Sep;101(9):675-683.
- Kostine, M.; Marabelle, A.; Schaeffer, T.; Kfoury, M. [Toxicities of immune checkpoint inhibitors and their management]. *Medecine sciences : M/S*. 2019 Dec;35(12):949-956.
- Lantuejoul, S.; Adam, J.; Girard, N.; Duruisseaux, M.; Lupo, A.; Cazes, A.; Rouquette, I.; Gibault, L.; Garcia, S.; Antoine, M.; Vignaud, J.; Galateau-Salle, F.; Sagan, C.; Badoual, C.; Penault-Llorca, F.; Damotte, D. Tests immunohistochimiques PD-L1 dans les cancers du poumon non à petites cellules : recommandations par le groupe PATTERN de pathologistes thoraciques. *Annales de pathologie*. 2018 03/01;38.
- Le Tourneau, C.; Lee, J.J.; Siu, L.L. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):708-720.
- LEEM. Anticorps, vaccins, immunothérapies allergéniques... tout savoir sur les progrès de l'immunothérapie en 20 questions. *Atelier immuno dossier*. 2011 8 février 2011.
- LEEM. Attractivité de la France pour la recherche clinique - Edition 2018 - Synthèse; [16/09/2020]. Available from: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Synth%C3%A9tique2018_Attractivit%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf
- LEEM. Bilan économique Edition 2016. 2016.
- Legifrance. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales; [11/10/2020]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000508831/2020-10-04/>
- Legifrance. Loi Jardé; [11/10/2020]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000032722874/2017-06-14/>
- Lupo, A.; Alifano, M.; Wislez, M.; Boulle, G.; Velut, Y.; Biton, J.; Cremer, I.; Goldwasser, F.; Leroy, K.; Damotte, D. Biomarqueurs prédictifs de l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2018 2018/10/01;74(5):339-350.
- Maladie, A. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. 2019 Juillet 2019.
- Marquet, P.; Longerey, P.H.; Barlesi, F.; les participants a la table ronde, N.d.d.G.X.X.X.; Ameye, V.; Auge, P.; Cazeneuve, B.; Chatelut, E.; Diaz, I.; Divine, M.; Froguel, P.; Goni, S.;

Gueyffier, F.; Hoog-Labouret, N.; Mourah, S.; Morin-Surroca, M.; Perche, O.; Perin-Dureau, F.; Pigeon, M.; Tisseau, A.; Verstuyft, C. [Not Available]. *Thérapie*. 2015 Jan-Feb;70(1):1-10.

MedDRA. MedDRA; [11/10/2020]. Available from: <https://www.meddra.org/>

Merck. Monographie de produit INTRON A® interféron alfa-2b 2019.

Mestre-Ferrandiz, J. *The R&D cost of a new medicine*; 2012.

Miller, R.A.; Maloney, D.G.; Warnke, R.; Levy, R. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. *The New England journal of medicine*. 1982 Mar 4;306(9):517-522.

Mondiale, A.M. Déclaration d'helsinki de l'amm – principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains; [10/11/2020]. Available from: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

Morvan, M.G.; Lanier, L.L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature reviews Cancer*. 2016 Jan;16(1):7-19.

Oliveira, P.A.; Colaco, A.; Chaves, R.; Guedes-Pinto, H.; De-La-Cruz, P.L.; Lopes, C. Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Cienc*. 2007 Dec;79(4):593-616.

OMS. L'OMS présente des mesures de lutte contre le cancer qui pourraient sauver 7 millions de vies; [29dec20]. Available from: <https://www.who.int/fr/news/item/04-02-2020-who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer>

OMS. Dernières données mondiales sur le cancer. 2018 12 septembre 2018.

Ott, P.A.; Hodi, F.S.; Robert, C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013 Oct 1;19(19):5300-5309.

Paoletti, X.; Postel-Vinay, S.; Servois, V.; Doussau, A.; Ollivier, L.; Le Tourneau, C. [Dose finding methods for targeted agents: new perspectives]. *Bulletin du cancer*. 2010 Dec;97(12):1485-1495.

Perrine Vuagnat, S.C. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MCED*. 2018 Décembre 2018;N°95.

Pharma, I. Innate Pharma; [11/10/2020]. Available from: <https://www.innate-pharma.com/>

Pharma, I. Innate Pharma, la société de l'immunité innée; [cited 2018 06]. Available from: <http://innate-pharma.com/fr/science/innate-pharma-societe-limmunité-innee>

Pharma, I. Site internet Innate Pharma; [cited 2020 21-05]. Available from: <http://innate-pharma.com/fr>

Restifo, N.P.; Dudley, M.E.; Rosenberg, S.A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012 Mar 22;12(4):269-281.

Rizvi, N.A.; Hellmann, M.D.; Snyder, A.; Kvistborg, P.; Makarov, V.; Havel, J.J.; Lee, W.; Yuan, J.; Wong, P.; Ho, T.S.; Miller, M.L.; Rekhman, N.; Moreira, A.L.; Ibrahim, F.; Bruggeman, C.; Gasmı, B.; Zappasodi, R.; Maeda, Y.; Sander, C.; Garon, E.B.; Merghoub, T.; Wolchok, J.D.; Schumacher, T.N.; Chan, T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):124-128.

Robert, C.; Schachter, J.; Long, G.V.; Arance, A.; Grob, J.J.; Mortier, L.; Daud, A.; Carlino, M.S.; McNeil, C.; Lotem, M.; Larkin, J.; Lorigan, P.; Neyns, B.; Blank, C.U.; Hamid, O.; Mateus, C.; Shapira-Frommer, R.; Kosh, M.; Zhou, H.; Ibrahim, N.; Ebbinghaus, S.; Ribas, A. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 25;372(26):2521-2532.

Rubio, M.-T.; Galaine, J.; Borg, C.; Daguindau, É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bulletin du cancer*. 2018 2018/12/01/;105:S135-S146.

Sachs, J.R.; Mayawala, K.; Gadamsetty, S.; Kang, S.P.; de Alwis, D.P. Optimal Dosing for Targeted Therapies in Oncology: Drug Development Cases Leading by Example. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016 Mar 15;22(6):1318-1324.

Seidel, J.A.; Otsuka, A.; Kabashima, K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;8:86.

Sénat. Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé. 2017-2018 13juin2018.

Soulières, D.; Greer, W.; Magliocco, A.M.; Huntsman, D.; Young, S.; Tsao, M.S.; Kamel-Reid, S. KRAS mutation testing in the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR therapies. *Curr Oncol*. 2010;17 Suppl 1(Suppl 1):S31-S40.

Suntharalingam, G.; Perry, M.R.; Ward, S.; Brett, S.J.; Castello-Cortes, A.; Brunner, M.D.; Panoskaltsis, N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *The New England journal of medicine*. 2006 Sep 7;355(10):1018-1028.

Tougeron, D.; Fauquemberg, E.; Latouche, J.B. [Immune response and colorectal cancer]. *Bulletin du cancer*. 2013 Mar;100(3):283-294.

Unicancer. Le programme AcSé; [19jan21]. Available from: <http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/programme-acse>

van Meerten, T.; van Rijn, R.S.; Hol, S.; Hagenbeek, A.; Ebeling, S.B. Complement-induced cell death by rituximab depends on CD20 expression level and acts complementary to antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006 Jul 1;12(13):4027-4035.

Visvader, J.E. Cells of origin in cancer. *Nature*. 2011 Jan 20;469(7330):314-322.

Vogelstein, B.; Kinzler, K.W. Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine*. 2004 Aug;10(8):789-799.

Walter, F. Les différentes classes de thérapies ciblées. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*. mars-avril 2016;Vol. XIX - n° 2.

Wilbaux, M. Applications of mathematical modeling for analysis of serum tumor marker kinetics. 2014 10/16.

Yves DAUDIGNY, C.D., Véronique GUILLOTIN. Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé.: Sénat; 2018.

Zheng, Y.-q.; Naguib, Y.W.; Dong, Y.; Shi, Y.-c.; Bou, S.; Cui, Z. Applications of bacillus Calmette-Guerin and recombinant bacillus Calmette-Guerin in vaccine development and tumor immunotherapy. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(9):1255-1275.

Zimmer-Rapuch, S.; Amet, S.; Janus, N.; Deray, G.; Launay-Vacher, V. Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale : focus sur les patients de cardiologie. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2015 2015/02/01;64(1):1-8.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



HATRON Justine

La recherche clinique en immuno-oncologie et ses essais précoces : état des lieux et perspectives

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 139 p.

RÉSUMÉ

Le cancer est la seconde cause de mortalité dans le monde. C'est pourquoi cette pathologie fait l'objet, depuis des décennies, de multiples recherches pour trouver des solutions thérapeutiques efficaces.

L'ère de la médecine personnalisée dans les années 90 a permis 20 ans plus tard l'avènement de l'immuno-oncologie. Cette nouvelle discipline, pleine d'espoir, permet grâce aux immunothérapies d'aider le système immunitaire du patient à contrôler et éliminer les cellules tumorales. Les scientifiques parlent d'une révolution dans la prise en charge des cancers, permettant une amélioration significative de la survie dans de nombreux cancers même à un stade avancé.

Ces nouvelles thérapies innovantes font l'objet de nombreux essais cliniques au niveau mondial dont 80% d'entre eux sont des phases précoces. Ces phases I, II et I/II permettent d'obtenir des informations essentielles concernant la sécurité et l'efficacité de ces traitements innovants et sont indispensables pour leur développement.

Face à ce nouvel espoir, il a fallu construire de nouveaux modèles et trouver des solutions stratégiques afin de donner un accès rapide, équitable et sécurisé à l'ensemble des patients souffrant de cancer.

Des dispositifs ont été mis en place pour adapter la recherche clinique et la réglementation pour permettre un accès sûr et rapide aux patients aux thérapies innovantes issues de l'immuno-oncologie.

MOTS CLÉS : Immuno-oncologie, recherche clinique, phases précoces, accès à l'innovation

JURY

Président : Monsieur Philippe Vérité, Professeur de l'Université de Rouen, responsable de la filière industrie

Directeur de thèse : Monsieur Alexandre Malouvier, Docteur de l'Université de Paris

Co-directeur de thèse : Monsieur Jérémie Martinet, MCU-PH en immunologie de l'Université de Rouen

DATE DE SOUTENANCE : 05 mars 2021