

Recherche clinique Côté Patients

Comité
de patients
L'expertise
tirée de
l'expérience

Pratique
Déclarer
ses effets
indésirables

DOSSIER
L'essor des essais précoces



RECHERCHE CLINIQUE

L'essor des essais précoces

La recherche clinique en cancérologie connaît actuellement des évolutions significatives, sur le plan scientifique et méthodologique. Un très grand nombre de nouvelles molécules sont en cours d'évaluation et le schéma traditionnel des phases successives d'essais s'accélère. Dans ce contexte, la place des essais précoces devient de plus en plus importante, non seulement pour les chercheurs et les médecins, mais aussi pour les malades. Lors de l'assemblée plénière du Comité de patients du 20 janvier dernier, le Dr Eric Angevin, médecin au Département des innovations thérapeutiques et essais précoces (DITEP) de l'Institut Gustave Roussy, a détaillé les enjeux actuels autour des essais précoces.

C'est une évidence de dire que les besoins de nouveaux traitements contre les cancers sont encore importants. Certes, des progrès notables ont été obtenus ces dernières décennies et les guérisons sont de plus en plus fréquentes. Mais les moyens thérapeutiques actuels restent encore insuffisants pour améliorer le devenir et la qualité de vie d'un grand nombre de malades. La recherche est la clé du futur dans le domaine médical. C'est grâce à elle que de nouveaux traitements sont identifiés, évalués, puis proposés. En cancérologie, la recherche connaît un essor considérable. C'est le champ de la médecine où ce que l'on appelle la « recherche et développement » de nouveaux médicaments est aujourd'hui la plus active. Tous types de cancer confondus, plus de 1 300 molécules sont ainsi en cours de développement à l'heure actuelle. A titre de comparaison, environ 200 médicaments anti-tumoraux disposent aujourd'hui d'une autorisation de mise en marché (AMM) et peuvent être prescrits par les oncologues à leurs patients. Le potentiel de nouveaux médicaments est donc considérable.

L'identification de cibles

L'essor actuel de la recherche thérapeutique en cancérologie résulte en grande partie des avancées très importantes obtenues dans la connaissance de la biologie des cancers. Les mécanismes de survenue et de développement des cellules tumorales sont désormais beaucoup mieux connus. Cela a notamment permis d'identifier un grand nombre d'anomalies moléculaires qui sont utilisées par les cellules tumorales pour échapper aux systèmes de défense de l'organisme. Ces anomalies constituent autant de cibles potentielles pour des médicaments. Dès lors, un grand nombre de molécules ont été identifiées ou élaborées en laboratoire. L'efficacité de certaines a d'ores et déjà été démontrée; c'est le cas, par exemple, de l'imatinib pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques qui cible le gène anormal BCR-ABL, ou du crizotinib pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules chez les patients porteurs d'une anomalie du gène ALK.

La problématique actuelle est de parvenir à déterminer, parmi toutes les molécules potentiellement intéressantes qui ont été identifiées, quelles sont celles qui présentent un réel intérêt en termes d'efficacité et de profil de tolérance. Ceci, dans les délais les plus courts possibles afin que les malades puissent en bénéficier rapidement. La compétition étant rude entre les firmes pharmaceutiques et les coûts de développement d'un médicament étant élevés (de l'ordre de 900 millions de dollars US), celles-ci ont également tout intérêt à aller vite.

Accélération de la recherche clinique

On assiste ainsi à une accélération des procédures de recherche clinique. Le schéma classique de développement d'un médicament se décompose en trois phases:

- la phase I qui vise principalement à déterminer la dose maximale tolérée lors d'un essai incluant un petit nombre de malades. Cette phase dure habituellement entre un et deux ans;
- la phase II dont l'objectif est surtout de confirmer l'activité pharmacologique du médicament lors d'un essai incluant un nombre limité de malades. La durée d'une phase II est généralement de deux à trois ans;
- la phase III qui est destinée à comparer le nouveau médicament à un

Chiffres clés

Le registre des essais cliniques de l'Institut National du Cancer (INCa) comptait à la mi-mars 2014:

- 214 essais de phase I ou I/II en cours de réalisation en France dont
 - 169 évaluant des thérapies ciblées.
 - 99 en cours de recrutement de patients.
 - 40 % réalisés par des promoteurs académiques.
 - 60 % promus par des laboratoires pharmaceutiques.

traitement standard afin de déterminer son efficacité. Les essais de phase III incluent plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de malades, et durent d'ordinaire au moins quatre à cinq ans.

La tendance actuelle est de raccourcir ces trois phases pour n'en faire plus que deux. Ainsi, il est désormais courant d'avoir des essais de phase I/II, qualifiés également d'essais précoces, suivis d'essais de phase III comparatifs. Dans ce schéma, les essais précoces sont conçus pour déterminer à la fois la dose maximale tolérée, le profil de toxicité et l'activité pharmacologique. Généralement, ils comprennent deux temps: tout d'abord, une phase d'escalade de dose avec la participation d'un nombre limité de malades, ensuite une phase d'extension au cours de laquelle plusieurs dizaines, voire quelques centaines de malades sont inclus pour confirmer une activité antitumorale préliminaire.

Cette accélération du développement des médicaments en oncologie renforce l'intérêt des essais précoces pour les patients. Ils permettent en effet d'accéder à des molécules innovantes très tôt dans le développement de celle-ci. Par ailleurs, il est observé que de plus en plus de malades tirent un bénéfice de leur participation à ce type d'essai; même à faibles doses, certaines thérapies dites «ciblées» présentent en effet souvent une activité intéressante. ■

DR ERIC ANGEVIN

“Les essais de phase I ne sont plus l’antichambre des soins palliatifs”



Le Dr Angevin lors de son intervention devant le Comité de patients.

L'image classique des phases I est celle d'essais sans bénéfice direct destinés aux patients pour lesquels il n'y a plus d'espoir. Cela correspond-il toujours à la réalité ?

La vieille idée selon laquelle les essais de phase I sont l'antichambre des soins palliatifs est complètement à revisiter. Avec les avancées majeures obtenues ces dernières années sur la biologie des cancers, de très nombreuses nouvelles cibles thérapeutiques ont été identifiées, conduisant à évaluer beaucoup de nouvelles molécules dans des essais précoces. Même si toutes ces molécules n'obtiendront pas une autorisation de mise sur le marché, elles peuvent être potentiellement intéressantes pour les patients qui participent aux essais de phase I. Nous observons en effet une augmentation des taux de réponse obtenus au cours de ces essais.

De quel ordre ?

Une publication de 2005 indique que pendant la dernière décennie du XX^e siècle, le taux de réponse objective dans les essais de phase I se situait aux alentours de 10 %, avec 34 % des patients qui présentaient une stabilisation de leur maladie, soit un taux de contrôle de 44 %. Récemment, plusieurs autres publications, dont celle rapportant notre expérience, ont montré que, lors d'essais de phase I sur des thérapies ciblées, ce taux de contrôle était désormais de l'ordre de 50 %, voire même au-delà. On peut donc dire aujourd'hui qu'environ un patient sur deux tire un bénéfice de sa participation à un essai précoce.

La toxicité ne contrebalance-t-elle pas ces observations ?

Les données actuellement disponibles montrent que les toxicités sont la raison des interruptions de traitement au cours des essais précoces que pour environ 12 % des patients. Là encore, cela montre que l'image des essais de phase I exposant à des effets indésirables importants sans aucun bénéfice n'a aujourd'hui plus cours. Ceci, grâce à une surveillance étroite des patients et la mise en œuvre de mesures efficaces de prévention et de traitement précoce des effets indésirables anticipables selon les molécules évaluées.

Quel est dès lors pour vous le discours à tenir auprès des patients vis-à-vis des essais précoces ?

Certes, les réponses complètes sont encore rares. La plupart des patients présentant des cancers métastatiques ou réfractaires aux traitements antérieurs, il ne faut pas faire espérer une guérison. Mais il est possible d'obtenir des réponses partielles d'excellente qualité et, plus souvent encore, des stabilisations prolongées de la maladie. Globalement, il est possible de dire qu'aujourd'hui le bénéfice à participer à un essai de phase I est similaire à celui que l'on peut attendre avec une 3^e ligne de traitement par chimiothérapie, lorsque les traitements standards ont échoué ou ont été suivis d'une récurrence. Pour les patients dans cette situation, il faut désormais considérer les essais précoces comme une option thérapeutique possible parmi les alternatives envisageables. ■

Essais précoces : à quoi ça sert ?

Les essais de phase I servent à évaluer la première utilisation d'une nouvelle molécule chez l'homme. Ils apportent des informations essentielles sur la toxicité et le devenir du produit dans l'organisme. Ils visent également à définir la dose qui sera utilisée dans les essais cliniques ultérieurs.

Lorsqu'une nouvelle molécule apparaît potentiellement intéressante pour traiter une maladie, de nombreuses expérimentations sont réalisées en laboratoire et chez l'animal. Mais arrive un moment où il faut bien tester cette molécule chez l'homme. Un essai de phase I est alors lancé. Celui-ci est conçu pour évaluer la première administration de la molécule chez l'homme. Dans le cadre des cancers, la plupart du temps, ce sont des malades qui participent à un tel essai, alors que pour des maladies moins graves, il s'agit généralement de « volontaires sains », c'est-à-dire de personnes non malades.

Dans un essai de phase I, la nouvelle molécule est généralement évaluée seule. Mais elle peut être également associée à un autre traitement qui a déjà fait ses preuves (une chimiothérapie par exemple), voire à d'autres formes de traitement (chirurgie ou radiothérapie par exemple). Il arrive aussi que des essais de phase I évaluent l'association de plusieurs nouvelles molécules. Ce sont des essais complexes à réaliser, mais ils sont de plus en plus fréquents pour tenter d'obtenir un meilleur bénéfice en contournant les phénomènes de résistance aux monothérapies ciblées.

Escalade de dose

Le premier objectif d'un essai de phase I est d'étudier les effets indésirables induits par le nouveau médicament. Pour cela, les médecins procèdent par escalade de dose selon le schéma classique du « 3 + 3 » : trois patients sont inclus et reçoivent une première dose. Si aucun événement indésirable sérieux ne survient, trois nouveaux patients sont inclus qui reçoivent une dose un peu plus élevée. Les différents paliers de doses se succèdent ainsi, jusqu'à ce que plusieurs patients présentent un événement indésirable sérieux. La dose la plus élevée utilisée est alors considérée comme la « dose maximale tolérée ».

Cette dose n'est pas forcément celle qui sera utilisée ultérieurement. Pendant toute la période d'escalade de dose, les médecins prennent note de l'ensemble des effets indésirables, y compris les plus modérés mais qui peuvent être gênants pour la qualité de vie (des boutons persistants sur le visage par exemple) et ceux qui surviennent tardivement. Parallèlement, pour parfaire leurs observations, ils incluent souvent des patients supplémentaires. A terme, à partir de la dose maximale tolérée et du profil de l'ensemble des toxicités, ils définissent la « dose recommandée ». C'est celle qui sera utilisée au cours des essais suivants.

Le médicament et l'organisme

Les essais de phase I servent également à déterminer deux ensembles d'éléments extrêmement importants : la pharmacocinétique et la pharmacodynamique :

- la pharmacocinétique concerne le devenir du médicament dans l'organisme. Elle consiste à étudier son absorption (comment il est assimilé), sa distribution (comment il se diffuse), son métabolisme (comment il se transforme) et l'excrétion (comment il est éliminé). Schématiquement, c'est ce que le corps fait au médicament.

- la pharmacodynamique est l'étude des relations entre la dose du médicament (ou sa concentration dans l'organisme) avec ses effets attendus (son action sur le marqueur ciblé par exemple), mais aussi avec ses effets indésirables. En d'autres termes, c'est ce que le médicament fait au corps. Les informations recueillies permettent, d'une part, de déterminer les modalités d'administration du médicament (rythme des prises, pendant ou en dehors des repas, etc.). D'autre part, elles servent à valider les hypothèses pré-cliniques (les tests en laboratoire et chez l'animal) sur l'activité du médicament dans l'organisme humain.

Enfin, les essais précoces sont de plus en plus destinés à recueillir les toutes premières données sur l'efficacité thérapeutique d'une nouvelle molécule.

C'est à partir de l'ensemble des informations recueillies au cours d'un essai de phase I qu'il est décidé de l'avenir d'un nouveau médicament : soit il est abandonné (en raison d'une toxicité trop importante par exemple), soit de nouveaux essais, plus larges, sont mis en œuvre pour préciser son efficacité et sa toxicité (phase II), puis pour le comparer à un traitement standard (phase III). ■

Participer à un essai précoce ?

Ce qu'il faut savoir

Les droits des patients participant à un essai précoce sont les mêmes que pour toute recherche biomédicale. Mais les critères d'inclusion sont plus sélectifs et les contraintes souvent plus importantes.

Des centres autorisés

La loi encadre de façon précise la réalisation de toute recherche biomédicale. Pour les essais précoces, la réglementation est encore plus poussée. Ainsi, pour qu'un centre réalise ce type d'essai, il doit au préalable recevoir une autorisation. Celle-ci est délivrée par l'Agence régionale de santé (ARS) dont il dépend. L'agence s'assure notamment que le centre dispose « des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent ». Parallèlement, l'Institut national du cancer (INCa) a labellisé en 2010 seize centres réalisant des essais précoces en cancérologie (les centres CLIP²). Cette labellisation répond à des critères de qualité et de sécurité très stricts.

La réglementation sur la recherche biomédicale s'applique aux essais de phase I comme pour tous les autres types d'essais cliniques. Ainsi, lorsqu'un essai précoce leur est proposé, les patients doivent être dûment informés, de façon orale et écrite, par le médecin investigateur des objectifs de la recherche et des modalités de réalisation de celle-ci. Ils doivent disposer d'un délai de réflexion avant de signer un formulaire de consentement «éclairé», s'ils acceptent d'entrer dans l'essai. Les patients restent totalement libres de leur décision de participer ou pas à l'essai, comme ils peuvent décider à tout moment d'en sortir, sans avoir à se justifier.

Une question de sécurité

Comme pour tout essai clinique, des critères d'inclusion et de non-inclusion des patients sont spécifiés. Ces critères permettent de définir les caractéristiques médicales que doivent présenter les patients participant à la recherche afin que celle-ci ne leur nuise pas et qu'elle puisse répondre à la question posée. Dans le cas des essais précoces, ces critères sont habituellement plus restrictifs qu'à l'ordinaire. Ceci, essentiellement pour des questions de sécurité. Comme les médicaments évalués dans les essais précoces sont par définition encore mal connus, il est en effet préférable de ne pas les administrer à des patients dont l'état général est trop dégradé et/ou qui sont trop affaiblis, afin de ne pas risquer de les exposer à des effets indésirables susceptibles d'avoir des conséquences fâcheuses pour eux. Pour les essais précoces, les patients doivent ainsi présenter un bon état général, malgré leur maladie et les éventuels effets indésirables des traitements qu'ils ont déjà reçus. Leurs fonctions hématologiques, rénales, hépatiques et cardiaques en particulier doivent être proches de la normale.

Prélèvements fréquents et calendrier précis

Les contraintes de participation à un essai précoce sont également souvent plus importantes. Ainsi, il est demandé que les patients ne reçoivent aucun traitement anticancéreux spécifique dans les deux à quatre semaines qui précèdent le début du traitement expérimental. Cela peut ne pas être sans conséquence pour des patients dont la maladie peut devenir rapidement évolutive. Par ailleurs, la surveillance est très rapprochée pendant la période de traitement; les consultations et donc les déplacements sont par conséquent répétés de façon souvent rapprochée. De surcroît, il est important que les patients respectent scrupuleusement les rendez-vous de suivi car les analyses nécessitent d'être réalisées selon un calendrier très précis. Enfin, les prélèvements de sang et de tissus (biopsies) sont la plupart du temps plus fréquents, les paramètres étudiés lors des essais précoces étant nombreux. ■

Déclarer ses effets indésirables

Depuis juin 2011, les patients ont la possibilité de déclarer directement leurs effets indésirables auprès des centres de pharmacovigilance. Mode d'emploi.

Un malade sous traitement qui subit un effet indésirable qu'il pense lié au médicament qu'il prend peut déclarer lui-même cet effet indésirable, sans avoir à solliciter un médecin pour cela. La procédure de déclaration est simple. Dans un premier temps, il faut se rendre sur le site de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : ansm.santé.fr. Sur la page d'accueil, il faut cliquer sur le bouton « Déclarer un effet indésirable ».

Une page « mode d'emploi » s'affiche, proposant trois rubriques : « Médicament », « Dispositif médical » et « Autres produits ». En cliquant sur la première, une nouvelle page s'ouvre où il faut cliquer sur « Vous êtes un patient ou une association de patients ». Sur la page ainsi ouverte, il est alors possible de télécharger le formulaire de déclaration.

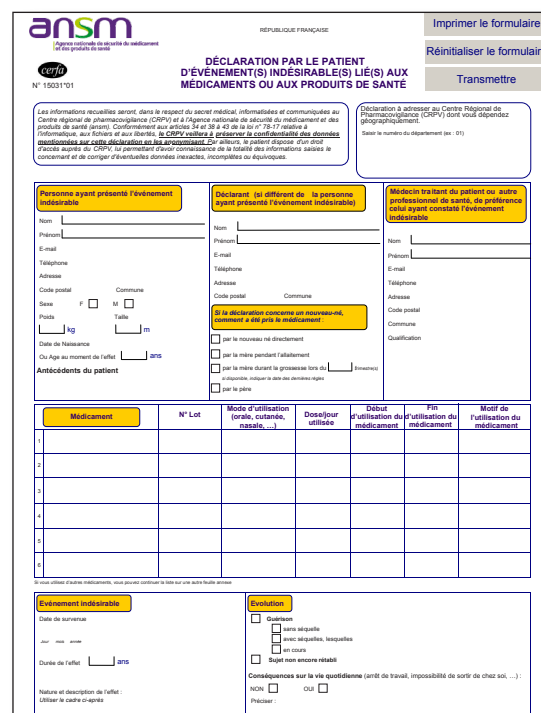
Il s'agit d'un formulaire officiel cerfa au format pdf. Il est possible de le remplir directement à l'écran ou de l'imprimer pour le compléter à la main.

Sur la première page du formulaire, il est demandé des informations administratives (nom, coordonnées, sexe, date de naissance, etc.) concernant le patient, le déclarant (s'il n'est pas la personne ayant présenté l'effet indésirable, le parent d'un enfant par exemple) et le médecin traitant (ou celui ayant constaté l'effet indésirable). Ensuite, il est demandé de renseigner le ou les médicaments pris par le patient (nom, modalité de prise, dose, durée d'utilisation, etc.). Puis, d'indiquer la date de survenue l'effet indésirable, sa durée et son évolution, ainsi que ses conséquences sur la vie quotidienne.

La seconde page est destinée à décrire le plus précisément possible l'effet indésirable (comment il est survenu, comment il s'est manifesté, si le médicament soupçonné a été arrêté, etc.). Des documents médicaux (résultats d'analyses, comptes rendus d'un médecin, etc.) peuvent être joints pour compléter la description.

Une fois rempli, le formulaire est à adresser au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du lieu de résidence du patient. La liste des CRPV peut être consultée sur le site de l'Ansm (un lien figure sur la page où le formulaire cerfa peut être téléchargé). Le formulaire peut être adressé par email ou par courrier postal. Une fois le formulaire reçu par le CRPV, ce dernier traitera la déclaration en anonymisant les données personnelles.

Si le patient le préfère, il peut s'adresser à une association agréée de patients pour effectuer sa déclaration d'effet indésirable. ■



Le formulaire de déclaration des effets indésirables par les patients porte le n° cerfa 15031*01.



Réalisation : RCP Communication