



Essais précoces : patients d'aujourd'hui et médecine de demain

Les premières étapes de la recherche clinique sont indispensables pour envisager la tolérance et l'efficacité de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ces dernières années, en France, le nombre d'essais précoces s'est multiplié, au profit d'un plus grand nombre de patients qui y participent.

Par Émilie Gillet







« En 2017, alors que j'étais en échec thérapeutique pour un cancer de la gorge, on m'a proposé de participer à un essai précoce d'immunothérapie. J'étais pleinement confiant dans le protocole. Et j'ai eu beaucoup de chance : je fais partie des 10 % de malades chez qui les résultats ont été positifs. Aujourd'hui, je suis en pleine forme ! »

-
Roger L., 82 ans

Un essai de phase I permet de s'assurer de la sécurité et de la faisabilité d'un nouveau traitement.

« **L**es essais précoces sont indispensables pour envisager la médecine de demain et d'après-demain », explique le Pr Steven Le Gouill, chef du service hématologie du CHU

de Nantes. En France, ce domaine de recherche est extrêmement dynamique, et cela profite aux patients, qui sont ainsi plus nombreux à avoir accès à des thérapies innovantes. Réaliser un essai précoce, c'est en effet tester pour la première fois en conditions réelles chez des malades une nouvelle molécule, testée *in vitro* ou chez l'animal, ou bien un médicament déjà connu mais qui va être utilisé dans une nouvelle stratégie, par exemple dans un autre type de cancer (nouvelle indication), ou combiné avec une autre molécule (association). Concrètement, un essai de phase I permet de s'assurer de la sécurité et de la faisabilité d'un nouveau

traitement et de déterminer la dose optimale en le testant chez quelques dizaines de personnes malades, souvent en rechute dans le cas du cancer. La phase II, quant à elle, s'intéresse plus particulièrement à l'efficacité de cette nouvelle approche thérapeutique, chez une, voire plusieurs centaines de patients. Parfois, ces deux étapes sont combinées en une seule, et l'on parle alors d'essai clinique de phase I-II.

L'ESSOR DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Si ces essais sont de plus en plus nombreux, c'est parce qu'il y a beaucoup de nouveaux médicaments à évaluer. En effet, avec le développement ces dernières années de la médecine de précision, qui permet de définir des caractéristiques moléculaires des cancers, les chercheurs ont découvert de nombreuses nouvelles cibles contre le cancer. Il ne s'agit plus désormais de combattre un cancer uniquement en fonction de sa localisation et de son stade de développement, mais bien de prendre aussi en compte ses caractéristiques moléculaires. En les analysant à partir d'un prélèvement tumoral voire d'une prise de sang, il est désormais possible d'orienter le patient vers

Pedro Lombardi / Institut Curie



une thérapie ciblée ou une immunothérapie lorsqu'elle existe.

Dans ce domaine de la médecine de précision, l'essai précoce SHIVA01, promu par l'Institut Curie et financé par la générosité du public, a marqué un réel tournant. Lancé en 2012 dans plusieurs centres de lutte contre le cancer, c'est le premier essai comparatif au monde dans lequel un traitement choisi exclusivement en fonction du profil moléculaire du cancer indépendamment de sa localisation a été comparé aux traitements classiques. S'il n'a pas été efficace pour augmenter la durée de vie des malades par rapport aux traitements standard, l'essai a cependant permis de démontrer la faisabilité de cette approche : la réalisation de la carte génétique des cancers des patients en moins d'un mois. Un essai SHIVA02 a donc pu être initié dès 2016, avec cette fois un objectif plus précis : valider cette approche de médecine de précision dans un sous-groupe des patients porteurs d'une tumeur présentant une altération moléculaire affectant une voie plus spécifique.

UN ENCADREMENT RIGoureux

Tout essai clinique, qu'il soit précoce ou non, est initié par un promoteur. Institution de recherche privée ou publique, ou firme pharmaceutique, c'est le promoteur qui définit l'objectif de l'essai et son organisation, et en assume la responsabilité. C'est lui aussi qui dépose une demande d'avis auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et d'un Comité de protection des personnes (CPP). Ces deux organismes de contrôle s'assurent de la qualité et de la sécurité de l'essai et notamment de l'information donnée aux patients qui vont y participer. Ensuite, l'essai est mené par un ou plusieurs centres dits investigateurs. Ce sont eux qui proposent aux patients d'y participer, leur fournissent toutes les explications nécessaires et les suivent tout au long de sa durée. Lorsqu'il y a plusieurs investigateurs, l'un d'entre eux est nommé coordinateur de l'essai.

Pour participer, les patients doivent remplir un certain nombre de critères, appelés cri-



TÉMOIGNAGE



Nathalie Guenard/Institut Curie

NATHALIE GUENARD EST INFIRMIÈRE AU DÉPARTEMENT D3I DE L'INSTITUT CURIE

Une prise en charge rigoureuse

« Prendre en charge des patients qui participent à un essai de phase précoce n'est pas

si différent de la prise en charge d'un autre patient. Pour ce nombre restreint de patients en échec thérapeutique, c'est une "chance" de pouvoir participer à une étude clinique. Comme ils disent : "Nous n'avons rien à perdre, tout à gagner, pour nous, pour les autres..."

Ce qui est très important dans notre travail, c'est de nous adapter à la rigueur et aux exigences réclamées par le protocole. Malgré les contraintes et peut-être les risques que cela implique, cela signifie que les patients doivent prendre le traitement évalué exactement comme cela a été prévu. À nous d'installer un climat de confiance, avec professionnalisme, compassion et pertinence, pour que leur collaboration soit optimale ! »

tères d'inclusion : ils sont propres à chaque essai et répondent à des objectifs précis. Type de tumeur en fonction de sa localisation et/ou de ses caractéristiques moléculaires, de son stade de développement, de l'âge du malade, de son sexe... Pour des essais précoces, il s'agit aussi en général de malades en échec thérapeutique et/ou en récurrence ou chez lesquels des métastases sont présentes. Si les critères d'inclusion sont parfois très stricts, c'est qu'il s'agit d'obtenir les résultats les plus précis et rapides possible et qu'ils soient reproductibles, afin de poursuivre le développement de la stratégie thérapeutique dans un essai plus vaste ou au contraire de revoir cette approche si elle est dangereuse ou inefficace. « Nous avons la chance d'avoir des patients très motivés pour participer à ces essais précoces, témoigne le Pr Le Guillou. Il y a bien sûr l'opportunité de tester une nouvelle molécule porteuse d'espoir, mais aussi la volonté de faire avancer la recherche, en solidarité avec tous les malades. »



GRÂCE À VOUS

Le fonds de dotation MSDAVENIR et l'Institut Curie ont signé en 2016 un important partenariat de recherche en oncologie pour le développement de thérapies ciblées et d'une médecine de précision contre le cancer. Cette collaboration est destinée à soutenir, à hauteur de 1,6 million d'euros sur cinq ans, une étude clinique prometteuse intitulée SHIVA02 qui pourrait ouvrir la voie à la mise au point de traitements individualisés contre le cancer. Elle vise à confirmer des premiers résultats très encourageants et laisse présager de nouveaux progrès majeurs vers une médecine du cancer véritablement personnalisée.

Les essais cliniques précoces, mode d'emploi



Qu'est-ce qu'un essai clinique précoce ?

- L'**objectif** est d'évaluer la **sécurité d'emploi** d'un nouveau médicament (seul ou en association avec une autre thérapie), c'est-à-dire sa tolérance et son devenir dans l'organisme.
- Le **promoteur** est la personne, l'établissement de soins ou de recherche, ou l'entreprise pharmaceutique qui prend **l'initiative** de l'essai clinique et organise sa réalisation.

Comment est organisé un essai clinique précoce ?

- L'**investigateur** dirige et surveille la réalisation de l'essai et propose aux malades d'y participer. Lorsque l'essai est réalisé dans plusieurs sites (essai multicentrique), on nomme un **investigateur coordinateur** pour l'ensemble.
- En cancérologie, ces essais ont lieu dans un **Centre labellisé INCa de phase précoce** (CLIP2).



Qui y participe ?

- Les participants sont des **patients ou personnes malades** pour lesquels les traitements de référence n'ont pas été efficaces, qui ont un bon état de santé général et qui sont **volontaires** pour tester un nouveau traitement.



- Il faut entre **50 et 100 patients** pour un essai clinique de phase I, et **jusqu'à 200** pour une phase I-II.

Qui le contrôle ?

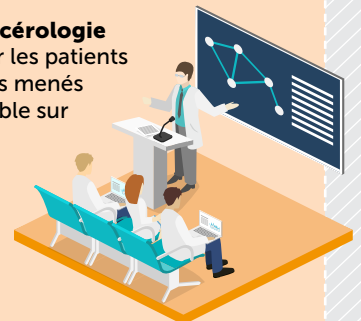


- Le promoteur rédige un **protocole d'essai clinique** dans lequel il définit l'objectif de son essai, le médicament qui va être testé, le profil des malades qui peuvent participer et les méthodes d'évaluation des résultats.
- Ce protocole doit être validé par l'**Agence nationale française de sécurité du médicament** et des produits de santé (ANSM) et le **Comité de protection des personnes** (CPP).

Comment consulter les résultats ?

- Le **Registre des essais cliniques en cancérologie** est un répertoire qui a pour but d'informer les patients et les professionnels de santé sur les essais menés en France dans le domaine. Il est consultable sur le site Internet de l'INCa.

- Une fois l'essai terminé et ses **résultats analysés**, ils sont présentés dans des colloques médicaux et des publications scientifiques afin d'être utiles au plus grand nombre pour poursuivre les recherches.





Les professeurs Le Tourneau et Doz entourés de l'équipe dédiée aux essais précoces de l'Institut Curie, labellisée CLIP2.

Pedro Lombardi / Institut Curie



DES ÉQUIPES DÉDIÉES ET STRUCTURÉES

Les essais précoces sont menés au sein d'unités spécialisées, avec un personnel soignant entièrement dédié et des lits d'hospitalisation. En effet, les patients font l'objet d'une surveillance beaucoup plus intense que pour des essais tardifs ou des traitements standard. Examens cliniques, sanguins, imagerie médicale... L'objectif est de garantir leur sécurité et de comprendre comment leur organisme et la tumeur réagissent face à cette nouvelle stratégie thérapeutique.

Depuis 2010, l'Institut national du cancer (INCa) participe au développement des équipes dédiées aux essais précoces en leur décernant, dans le cadre d'un appel à candidatures, le label CLIP2 (pour Centres labellisés INCa de phase précoce). Les équipes sont évaluées par leurs pairs, des chercheurs et cliniciens reconnus internationalement pour la qualité de leurs recherches mais aussi leur mode d'organisation. Au nombre de 16 actuellement en France, ces centres

labellisés reçoivent un soutien financier et logistique de l'INCa. Ce label permet aussi de renforcer leur visibilité et leur attractivité auprès des industriels du médicament, et donc de se voir confier plus de nouvelles molécules à tester. « En 2016, 227 nouveaux essais précoces ont été lancés par les centres labellisés CLIP2, incluant plus de 4 800 patients », précise Frédérique Nowak, responsable du département Biologie, transfert et innovations de l'INCa.

Par ailleurs, certaines équipes travaillant dans un domaine particulier se structurent entre elles afin de favoriser notamment le recrutement des patients. C'est le cas par exemple des CLIP2 travaillant sur les lymphomes, rassemblés au sein du groupe coopérateur LYSA, ou des centres spécialisés dans les cancers pédiatriques, qui ont lancé notamment l'essai précoce AcSé-ESMART en 2016. Son objectif est d'identifier les anomalies moléculaires chez plus de 300 enfants ayant un cancer (toutes localisations confondues) et en échec thérapeutique, en vue de leur

Médecine de précision et mégadonnées

Coordonné par le Pr Christophe Le Tourneau, l'essai européen PEVodata va évaluer une association innovante dans plusieurs localisations tumorales de carcinomes épidermoïdes qui présentent des similitudes génétiques : « Nous allons associer un médicament qui agit sur des altérations épigénétiques* avec une immunothérapie pour améliorer l'efficacité de celle-ci », explique Maud Kamal, qui dirige la cellule de coordination scientifique du D3i à l'Institut Curie. L'originalité de cet essai, c'est qu'il va aussi permettre de récolter une très grande quantité de données, génétiques, moléculaires, cliniques... qui seront centralisées puis « analysées pour essayer d'identifier des marqueurs de réponse au traitement », précise Maud Kamal. L'objectif est aussi de démontrer l'intérêt d'un portail qui permettra à n'importe quel médecin d'orienter ses patients vers tel ou tel essai clinique, en fonction des caractéristiques de leur tumeur. »

* Sont dites épigénétiques les modifications de l'ADN qui altèrent l'activité des gènes sans changer leur séquence (la composition chimique même de l'ADN).



PAROLE
D'EXPERT

CHRISTOPHE LE TOURNEAU
DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT D'ESSAIS
CLINIQUES PRÉCOCES ET D'INNOVATION DE
L'INSTITUT CURIE (D3I, POUR DEPARTMENT
OF DRUG DEVELOPMENT AND INNOVATION)



Uriel Chantaine/Institut Curie

Les essais précoces sont-ils une part importante de l'activité de l'Institut Curie ?

Il y a une dizaine

d'années, ils ne représentaient qu'une activité mineure à l'Institut Curie et quasi exclusivement dans le domaine du cancer du sein. Lorsque j'ai été recruté en 2009, c'était avec l'objectif de développer ce type d'essais cliniques et de diversifier les cancers concernés. En 2010, nous avons été l'une des premières équipes labellisées CLIP2 par l'INCa. L'année dernière, près de 200 essais cliniques précoces étaient ouverts à l'Institut Curie, portant sur des thérapies ciblées et l'immunothérapie, mais aussi sur des molécules agissant sur l'épigénétique ou sur d'autres molécules innovantes telles les nanoparticules.

Le D3i a même été créé en 2018 pour cela. De quoi s'agit-il ?

Au fil des années, nous avons développé une organisation et un savoir-faire pour mener à bien ce type d'essais. Il était logique de créer un

département avec des équipes entièrement dédiées, une trentaine de personnes environ (médecins, infirmier(les), aides-soignant(les), secrétaires...) au sein de 2 unités d'investigation clinique (UIC) et 14 lits/fauteuils à Paris et 6 à Saint-Cloud. Cela nous rend également plus visibles auprès des sociétés savantes et de nos partenaires pharmaceutiques.

Votre savoir-faire « moléculaire » participe aussi à favoriser ces essais ?

Oui, la caractérisation moléculaire des cancers est indispensable aujourd'hui car nombre de thérapies ciblées et d'immunothérapies sont développées sur cette base. Cette démarche a été initiée avec l'essai SHIVA01, que nous coordonnons. C'est désormais notre RCP moléculaire qui a pris le relais en 2014 et qui ne pourrait se faire sans des interactions fortes avec les pathologistes, les radiologues interventionnels, les bio-informaticiens et les biologistes en particulier. Cette recherche d'altérations moléculaires nous permet d'orienter les patients au mieux vers les essais précoces les plus pertinents.*

** RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire, où les dossiers médicaux des patients sont discutés par différents médecins spécialisés (oncologues, radiologues, chirurgiens, anatomopathologistes...)*



proposer de nouveaux médicaments type thérapie ciblée et/ou immunothérapie. À ce jour, dix molécules ont été mises à disposition gratuitement par des laboratoires pharmaceutiques pour la réalisation de cet essai.

ET APRÈS ?

« Même en cas d'échec par rapport à l'objectif initial d'un essai précoce, nous ne sommes jamais complètement perdants, résume le



**GRÂCE
À VOUS**

*Cofinancé par l'association Imagine for Margo-Children without cancer et l'association Hubert Guoin-Enfance & Cancer, le programme MICCHADO a pour objectif de réaliser une analyse moléculaire complète et une évaluation immunologique des tumeurs dans les leucémies à haut risque des enfants, dès le diagnostic. L'enjeu est de comprendre la formation des tumeurs et leurs mécanismes d'échappement et de résistance aux traitements, pour, *in fine*, orienter beaucoup plus vite vers de meilleures stratégies thérapeutiques. Des espoirs rendus possibles grâce notamment à l'analyse du matériel tumoral directement accessible avec une prise de sang. Ce programme est piloté par le Dr Gudrun Schleiermacher à l'Institut Curie et conduit en collaboration avec Gustave Roussy et le Centre Léon Bérard.*

Pr Le Guill, car nous avons appris des choses sur la maladie et sur la thérapie testée. » Après un essai précoce, schématiquement deux options sont possibles : soit on essaie un autre protocole pour affiner ou préciser l'intérêt de cette nouvelle thérapie dans un autre cadre, soit, si les résultats ont été positifs, on passe à un essai de phase III, où la nouvelle stratégie va être comparée au traitement de référence sur plusieurs centaines voire milliers de malades. Puis le chemin sera encore long, jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché et enfin la commercialisation d'un nouveau médicament... Mais ce long cheminement de la recherche clinique ne doit pas faire perdre courage aux malades ! « Grâce au développement des essais précoces en France, ils sont de plus en plus nombreux à avoir accès à des thérapies innovantes qui pourront s'avérer efficaces et, dans tous les cas, ils contribuent à faire avancer la recherche, souligne Frédérique Nowak, de l'INCa. C'est aussi un formidable levier pour que des essais de phase III soient ensuite organisés dans notre pays, et qu'il y ait encore plus de patients qui participent à la recherche clinique et bénéficient d'innovations thérapeutiques ! »