

MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le Jury interrégional

le 22 juin 2006

par M^{lle} ROUX Christelle

Conformément aux dispositions de l'arrêté

Du 06 mai 1987, tient lieu de :

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

***Etudes cliniques en oncologie :
nouvelles perspectives dans les méthodologies***

Composition du jury

Président : Pr. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie – Nantes

**Membres
du Jury :** Pr. Gwenola BURGOT, Professeur de Chimie Analytique – Rennes
Dr. Mario CAMPONE, Médecin Oncologue – CRLCC « René Gauducheau »
Dr. Geneviève PERROCHEAU, Pharmacienne – CRLCC « René Gauducheau »

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	6
2	METHODOLOGIES TRADITIONNELLES POUR LES CYTOTOXIQUES	8
2.1	Etudes de phase I	8
2.1.1	Objectifs	8
2.1.2	Sélection des patients	9
2.1.3	Critère d'évaluation	9
2.1.4	Méthodologie	10
2.1.5	Ethique	12
2.1.6	Enjeux	13
2.2	Etudes de phase II	14
2.2.1	Objectif	14
2.2.2	Sélection des patients	14
2.2.3	Critères d'évaluation	15
2.2.4	Méthodologies	16
2.2.5	Point particulier	19
2.2.6	Enjeux	20
2.3	Etudes de phase III	20
2.3.1	Objectifs	20
2.3.2	Patients	20
2.3.3	Critères d'évaluation	21
2.3.4	Méthodologie	21
2.3.5	Analyse des études de phase III	22
2.3.6	Enjeux	23
3	NOUVELLES METHODOLOGIES D'ETUDES CLINIQUES POUR LES CYTOTOXIQUES	24
3.1	Problématique actuelle	24
3.2	Phase I	24
3.2.1	Choix de la dose initiale	24
3.2.2	Nouvelles méthodologies d'escalade de dose et nombre de patients par niveau de dose	26
3.3	Phase I/II hybride	33
3.4	Phase II	36
3.4.1	Les études comparatives	36
3.4.2	Les approches bayésiennes	38
3.4.3	Utilisation de ces méthodologies en pratique	40
3.4.4	Phases II/III Hybrides	41
3.5	Passage de la Phase II à la phase III : « Go or no go »	41

3.6	Phase III	42
3.7	Phase IV	45
4	THERAPEUTIQUES « CIBLEES » : NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LES ETUDES CLINIQUES	48
4.1	GENERALITES SUR LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES « CIBLEES »	48
4.1.1	L'interaction de la cellule tumorale avec son environnement	48
4.1.2	Voies de recherche actuelles basées sur le fonctionnement de la cellule tumorale	53
4.1.3	Thérapeutiques ciblées ayant une AMM en 2006	58
4.2	PROBLEMATIQUE POSEE PAR CES THERAPEUTIQUES AU NIVEAU DES ESSAIS CLINIQUES	64
4.3	NOUVELLES METHODOLOGIES D'ETUDES CLINIQUES PROPOSEES	66
4.3.1	Etudes de Phase I	67
4.3.2	Etudes de Phase II	71
4.3.3	De la Phase I à la Phase III	78
4.3.4	Etudes de Phase III	79
5	CONCLUSION	80
6	ANNEXES	82
7	BIBLIOGRAPHIE	88

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Equation d'évaluation de la dose initiale	10
Figure 2 : Tableau d'escalade des doses en phase 1 selon une suite de Fibonacci	11
Figure 3: Logigramme d'escalade de doses en Phase I	11
Figure 4 : Tableau d'évaluation de la réponse globale	16
Figure 5 : Méthode multi étape de Fleming, in [26]	18
Figure 6 : Test triangulaire	19
Figure 7 : Courbes Dose/Toxicité, in [11].	27
Figure 8 : Comparaison des toxicités probables entre les méthodes CRM et EWOC, in [45]	31
Figure 9 : Table de distribution des cas possibles pour décider de l'arrêt de l'étude, in [49].	35
Figure 10 : Distribution bayésienne des probabilités de réponses complètes, in [58]	39
Figure 11 : types d'études utilisées lors d'essais de phase II randomisés, in [59]	40
Figure 12 : Réponse de la cellule normale aux stimuli, in [74]	49
Figure 13 Mécanismes de transduction du signal du récepteur EGFR, in [80]	50
Figure 14 : Activation d'un récepteur tyrosine-kinase par dimérisation, in [81]	50
Figure 15 : La voie MAP-kinases, in [81]	51
Figure 16 : Cibles membranaires et mécanismes moléculaires d'interaction avec la cellule cancéreuse (a), in [82]	53
Figure 17 : Cibles membranaires et mécanismes moléculaires d'interaction avec la cellule normale (b)[82]	54
Figure 18 : Les phases du cycle cellulaire, in [85]	58
Figure 19 : Structure de base d'un anticorps, in [77]	59
Figure 20 : Tableau des différents médicaments existants par cible d'action	60
Figure 21 : Tableau des différents médicaments ayant une AMM	64
Figure 22 : Courbe dose-effet théorique pour un agent cytotoxique conventionnel; in [93]	65
Figure 23 : Logigramme pour le développement d'une nouvelle thérapeutique ciblée, in [96]	66
Figure 24 : Les 5 modèles de conduite d'études randomisées, in [97]	76
Figure 25 : représentation schématique du modèle randomisé discontinu, in [90]	77

INDEX

A

AMM	7, 8
AVASTIN	61, 62

B

BCL	57
-----	----

C

CA125	71, 74
<u>Cluster Differentiation</u>	53
CRM	5, 27, 30, 31, 32

D

DL10	11, 25, 26, 27, 34
DLT	9, 10, 12, 28, 30, 31, 33, 65, 68
DMT	9, 10, 11, 26, 27, 31, 32, 33, 65

E

EGFR	5, 50, 51, 53, 61, 63, 70, 71, 93
ERBITUX	61, 62

F

FDA	13, 42, 43, 44
FDA (Food and Drug Administration)	13

G

GLIVEC	61, 63
--------	--------

H

HER	51
HERCEPTIN	61, 62

I

IRESSA	61, 63
--------	--------

IRM	70
-----	----

M

MABTHERA	61, 63
MAP kinases	52, 93
MP	16, 17
MS	16, 17

P

PDGFR	50, 61, 63
PET	45, 70
pharmacocinétique	7, 10, 29, 33, 34, 43, 68, 69, 71, 72
pharmacodynamie	7, 10, 68, 69
protéine kinase	52, 56

Q

QALY	47
------	----

R

Ras	52, 53, 55, 56
RC	16, 17
RECIST (Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumor)	15
RP	16, 17

S

SPECT	70
-------	----

T

TARCEVA	61, 63
TTP	22, 44, 73, 74, 75, 76, 78, 80
TTP (Time To Progression)	22

V

VEGF	53, 61, 62, 63, 74
VEGFR	50, 53

2 INTRODUCTION

En France, le cancer est une priorité de santé publique. En 2001, le cancer représentait en France la deuxième cause de décès (27% de décès) juste derrière les maladies cardio-vasculaires (29%)[1] En 2002, le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués était estimé égal à 150 000 chez l'homme et 120 000 chez la femme et près de 88 000 décès par cancer chez l'homme et près de 59 000 chez la femme ont été observés. Chez l'homme, les cancers les plus fréquents sont les cancers de la prostate, du poumon, de l'intestin et des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx et larynx). Chez la femme, il s'agit des cancers du sein et de l'intestin [2]. Entre 1980 et 2000, le nombre de cas de cancers a augmenté d'environ 63% (66% chez l'homme et 60% chez la femme) [3]. Entre 1968 et 2002, la mortalité par cancer a diminué de 5% chez l'homme et de 19% chez la femme [2].

Au vu de ces données, il est aisé de comprendre que le développement de nouveaux médicaments est indispensable et urgent. Le développement du médicament comprend différentes étapes. La première d'entre elles est la recherche de nouvelles molécules potentiellement actives en se basant sur la pharmacologie moléculaire et cellulaire. Vient ensuite l'étape dite précliniques durant laquelle la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la toxicité seront étudiées in vitro puis in vivo chez l'animal ou sur des modèles cellulaires. L'étape suivante est celle des études cliniques où l'on va déterminer la posologie optimale du nouvel agent et où l'on va démontrer son activité dans la pathologie étudiée. A l'issue de ces études, la firme pharmaceutique fera une demande auprès des autorités administratives pour que le nouveau traitement obtienne une AMM (en France) ou une approbation (aux Etats-Unis). L'étape sur laquelle nous allons nous focaliser est celle des études (ou essais) cliniques.

Les essais cliniques sont divisés en plusieurs phases avec pour chacune d'entre elle des objectifs définis à atteindre [4].

- Phase I : c'est au cours de cette phase que se fera la première administration chez l'Homme. Elle se fait chez un petit nombre de volontaires sains sauf en cancérologie où elle se réalise chez des sujets malades pour des raisons éthiques. L'objectif de cette phase est de déterminer la tolérance du nouvel agent. C'est également au cours de cette phase que seront réalisées des études pharmacocinétiques.
- Phase II : c'est au cours de cette phase qu'il va être déterminé l'efficacité du produit dans une indication précise. Elle se réalise sur des petits groupes de sujets malades.
- Phase III : Il s'agit d'une phase comparative où le produit va devoir démontrer qu'il est plus efficace que le traitement de référence dans la pathologie étudiée ou que la prise en charge standard s'il n'existe pas de traitement de référence. Elle est conduite sur un grand nombre de patients.

- Phase IV : elle a lieu après l'obtention de l'AMM. Elle consiste principalement à identifier des effets indésirables rares. L'objectif est donc celui de la pharmacovigilance. Ces études peuvent également consister en des études pharmaco-économiques.

Pour mener à bien ces études, différents intervenants sont nécessaires dont le pharmacien hospitalier dont le rôle principal est celui d'approvisionnement, de gestion et de dispensation des produits à l'étude aux patients (article L5126-5 du Code de la Santé Publique et Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)). Mais aujourd'hui au-delà cette fonction, le pharmacien est tenu de garantir du bon usage des médicaments (Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale). Ceci concerne tout particulièrement les anticancéreux puisqu'il s'agit de molécules onéreuses. De plus en cancérologie, les oncologues souhaitent souvent pouvoir utiliser les nouveaux traitements avant l'obtention de leur AMM dans le but de proposer le plus rapidement possible les nouvelles alternatives aux patients. Il faut en effet souligner que le délai entre la fin des phases III et l'obtention de l'AMM est souvent de plusieurs mois. Il y a donc nécessité pour le pharmacien de pouvoir valider la demande du médecin. Pour ce faire, il doit réaliser une analyse critique des publications concernant les résultats des études. Ceci implique de comprendre les méthodologies utilisées dans ces études. Le pharmacien doit donc être au fait des méthodologies utilisées dans les essais cliniques de cancérologie afin de garantir la bonne dispensation des traitements au cours de études, et afin de réaliser une analyse critique des résultats obtenus dans les publications.

En raison des contraintes financières de plus en plus lourdes, les firmes pharmaceutiques doivent faire évoluer les méthodologies utilisées dans leurs études afin de rendre celles-ci plus efficaces (nombre réduit de patients, délai de réalisation plus court et études plus informatives). Les méthodologies sont donc en pleine évolution et il n'est pas toujours évident de s'y retrouver pour les non spécialistes. Ceci est d'autant plus vrai qu'une nouvelle génération de médicaments a fait son apparition : les thérapeutiques ciblées. En raison de leurs mécanismes d'action innovants et très différents de ceux des cytotoxiques, les méthodologies utilisées traditionnellement dans les études cliniques ne permettent pas une évaluation correcte de ces nouveaux agents. De nouvelles alternatives ont donc été proposées et restent encore à valider.

L'objet de ce travail est de présenter une synthèse des méthodologies qui peuvent être rencontrées dans les essais cliniques concernant les anticancéreux. Nous commencerons donc par un rappel sur les méthodologies traditionnellement utilisées aux différentes phases du développement d'un cytotoxique. Dans un second temps, nous détaillerons les nouvelles méthodologies qui ont été développées pour augmenter l'efficacité des études concernant les cytotoxiques. Enfin, nous étudierons les méthodologies proposées afin de répondre à la problématique du développement des thérapeutiques ciblées.

3 METHODOLOGIES TRADITIONNELLES POUR LES CYTOTOXIQUES

Les cytotoxiques sont des agents doués d'une activité agressive contre certaines cellules qui se trouvent ainsi lésées ou tuées [5]. En cancérologie, il s'agit donc de molécules sélectionnées pour leur capacité à éliminer les cellules néoplasiques.

L'objectif des études cliniques est de déterminer l'intérêt thérapeutique de telle(s) molécule(s) ou combinaison(s) de molécules dans un (ou des) cancer(s) défini(s). La définition de l'intérêt thérapeutique combine les notions d'efficacité anti-tumorale d'une part, et la notion d'acceptabilité des effets toxiques d'autre part (les cytotoxiques sont par définition toxiques pour toutes les cellules vivantes mais leurs mécanismes d'action spécifiques permettent un ciblage relatif de leur toxicité).

Pour parvenir à ce résultat, le « design » des études devra satisfaire aux exigences des « bonnes pratiques d'essais cliniques [6] », cela sous-entend qu'entre autres choses, il faut définir précisément et clairement la question à laquelle l'étude est sensée répondre, planifier correctement l'étude (protocole de l'étude) et la mener dans des centres investigateurs déclarés.

Nous allons maintenant définir plus précisément, les méthodologies d'investigation utilisées aux différentes étapes du développement d'un agent médicamenteux (phases I, II et III).

3.1 Etudes de phase I

3.1.1 Objectifs

Les études de phase I ont pour objectif principal de déterminer la dose recommandée pour la phase II. Ce sont des études avec escalade de dose. Cette dose recommandée sera considérée comme étant la dose thérapeutique. Pour ce faire :

- On va rechercher une (ou des) DLT (Dose limiting Toxicity) qui correspond(ent) à un ou plusieurs effets toxiques défini(s) comme inacceptable(s) par le protocole de l'étude. Ces DLTs seront observées pour l'un des paliers de dose prévus dans l'étude.
- On définit alors la dose recommandée comme étant la dose administrée au palier immédiatement inférieur au palier auquel on a observé la (ou les) DLT. L'axiome de base en oncologie est que la DMT (dose maximale tolérée) correspond à la dose efficace. En Europe, la DMT est la dose à laquelle le patient présente une ou des DLT(s). Aux Etats-Unis, la DMT correspond à la dose recommandée.

Les objectifs secondaires de la phase I sont :

- établir un profil de tolérance du produit à l'étude : toxicités rencontrées, réversibilité ou non de ces toxicités...
- obtenir des données de pharmacocinétique (PK) telles que sa biodisponibilité, ses clairances, ses biotransformations et son excrétion, et de pharmacodynamie (PD) afin de prédire la relation PK/PD
- définir un schéma d'administration
- obtenir quelques éléments d'information sur l'activité potentielle du produit.

3.1.2 Sélection des patients

Les études phase I sont les premières menées chez l'Homme. En oncologie, à la grande différence des autres études de phase I, elles sont conduites avec des patients présentant un cancer à un stade métastatique en échappement aux traitements conventionnels.

Les principales fonctions organiques du malade doivent être conservées et son espérance de vie doit être suffisante afin d'observer l'effet du traitement (généralement au moins 3 mois). Les patients doivent avoir donné leur consentement écrit après avoir reçu une information claire et objective sur l'étude (Loi Huriet-Seruset al[7, 8]).

3.1.3 Critère d'évaluation

Le critère principal d'évaluation est donc la DMT (dose maximale tolérée).

L'évaluation de la toxicité est réalisée en utilisant une échelle de toxicité définie. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de l'échelle OMS ou de la « NCI-CTC criteria », voir en annexe 1, pages 78-79).

Cette évaluation prend en compte toutes les fonctions cliniques (rein, cœur, poumons...) et biologiques. Cette échelle prend la forme d'un tableau qui présente en ligne ces fonctions pour lesquelles on définit un grade de toxicité associé à une sémiologie particulière. En colonne, on retrouve donc les 5 grades de toxicité allant de 0 (pas de toxicité) à 4 (toxicité maximale associée à un tableau clinique et/ou des valeurs physiologiques anormales dans la catégorie clinique considérée) permettant d'évaluer la toxicité.

Le protocole fixe le(les) grade(s) de toxicité permettant d'affirmer que la DLT (dose limiting toxicity soit la toxicité limitante) est atteinte (en général grade 3 ou 4). Ceci permettra ensuite de fixer la dose recommandée pour la phase II.

3.1.4 Méthodologie

3.1.4.1 Choix de la dose initiale :

L'étude est initiée par une dose de principe actif faible pour laquelle aucune toxicité sérieuse n'est attendue chez le patient. La détermination de celle-ci sera issue des données obtenues durant les études précliniques chez l'animal.

Il existe plusieurs méthodes pour définir cette dose. Le plus généralement, le premier niveau de dose qui sera administré correspond au dixième de la DL10 (dose qui a entraîné la mort de 10% des animaux testés) chez l'espèce la plus sensible (le plus souvent la souris) [9]. Une autre possibilité est de prendre une dose correspondant au 1/3 de la première dose toxique (qui correspond à la première toxicité significative de grade supérieur ou égal à 2 ou toute toxicité d'organe) chez le chien [10].

Les études sur plusieurs espèces animales sont indispensables pour assurer la sécurité du patient. La dose choisie, que ce soit le 1/10^{ème} de la DL10 chez la souris ou le 1/3 de la première dose toxique chez le chien, est corrigée par le rapport du poids et de la surface corporelle (km). Ce rapport est égal à 3 pour la souris et 37 pour l'homme adulte [11]). Le calcul est donc le suivant :

$$\text{Dose initiale (homme)} = \left(\frac{1}{10} \right) \times DL10_{(souris)} \times \left(\frac{Km_{\text{Homme}}}{Km_{\text{Souris}}} \right)$$

Figure 1 : Equation d'évaluation de la dose initiale

3.1.4.2 Fibonacci modifié :

Après avoir déterminé la dose initiale de l'étude, des paliers de dose vont être établis. Il s'agit de l'escalade de doses. La méthode utilisée est celle de Fibonacci modifiée [12]. Elle va permettre d'augmenter rapidement les doses au début de l'étude puis de ralentir cette augmentation au fur et à mesure. Généralement en huit paliers de doses la DMT aura été établie (voir tableau page suivante).

Palier	Dose	% d'augmentation
1	d	
2	2d	100%
3	3,3d	67%
4	5d	50%
5	7d	40%
6	9d	33%
7	12d	33%
8	16d	33%

Figure 2 : Tableau d'escalade des doses en phase 1 selon une suite de Fibonacci

3.1.4.3 Nombre de patients :

Il convient ensuite de déterminer le nombre de patients qui vont recevoir le traitement à chaque palier de dose. Sachant que l'on recherche une DLT, il faut donc limiter les patients qui seront exposés à ces effets. De même, sachant qu'il est admis que la dose efficace est proche de celle toxique, il convient qu'un maximum de patients soit traité à une dose efficace et ne soit pas sous dosés. Ces études phase I seront donc des études avec peu de patients.

Classiquement, des cohortes de 3 patients (voire 6) sont impliquées à chaque palier de dose. Il s'agit de la méthode dite du « 3+3 » [13]. Le passage à un niveau de dose supérieur ne peut se faire qu'après un temps d'observation des patients suffisamment long pour permettre de détecter les effets toxiques aigus du produit. Ce temps est déterminé d'après les résultats des études précliniques et les schémas d'administration utilisés. Ceci est essentiel pour la sécurité des patients.

Concrètement, trois cas de figure peuvent se produire à chaque palier :

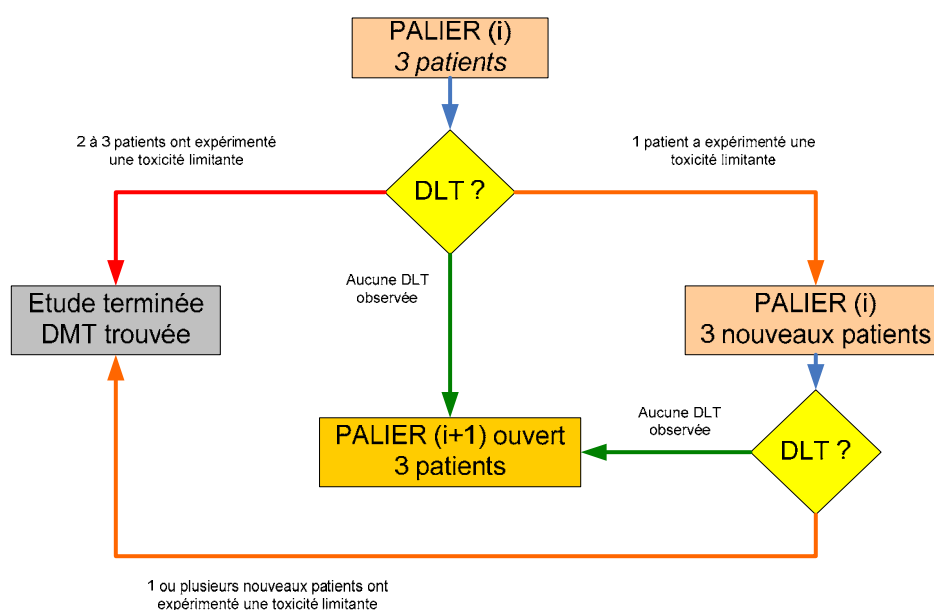


Figure 3: Logigramme d'escalade de doses en Phase I

Des objections ont été faites sur cette méthode :

- Il s'agit d'une escalade de dose tout à fait empirique qui ne reflète pas le risque de toxicité du produit à l'étude
- Beaucoup de patients sont traités à des doses non thérapeutiques.
- Ces études sont jugées trop longues.

3.1.5 Ethique

La phase I en oncologie est celle qui pose le plus de problèmes éthiques. Ceci tient à deux caractéristiques majeures :

- Les sujets participant à ces études sont des sujets malades (et non sains)
- Les principes actifs à l'étude sont très toxiques.

De là découlent plusieurs points critiques :

- *Le rapport bénéfice-risque pour le patient est-il favorable ?*

Les données à ce sujet sont anciennes. Des méta-analyses d'études concernant des anticancéreux en phase I a montré des taux de réponse de l'ordre de 5% avec une majorité de réponses partielles (4,2%) et 0,3% de réponses complètes [14-16]. Le risque principal pour le patient est le décès du à des toxicités liées au produit à l'étude (de l'ordre de 0,5%).

Des données plus récentes [17] semblent montrer des taux un peu plus élevé en terme de réponse (de l'ordre de 10%) avec un taux de décès similaire. Ces données montrent également des différences selon qu'il s'agit d'études concernant un nouvel agent anticancéreux testé seul (taux de réponse de 4,4%) ou qu'il s'agit d'études concernant des associations incluant au moins un médicament ayant été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) (taux de réponse de 17,8%). Cependant ces chiffres restent très controversés [18, 19]. Il faut souligner que le rapport bénéfice-risque reste difficile à appréhender puisqu'il n'existe pas de standard pour le définir.

- *Le sous traitement des patients est-il acceptable ?*

D'après la méthodologie utilisée, on devine aisément qu'un certain nombre de patients ne recevront pas une dose thérapeutique efficace de médicament. En effet, une étude a montré que plus de 60% des patients inclus dans ces phases I reçoivent des doses biologiquement inactives [14].

Dès lors le bénéfice que peut attendre le patient est réduit. On estime que le taux de réponse global est faible et est obtenu pour une dose comprise entre 80 et 120% de la dose recommandée en phase II [20]. Mais étant en phase terminale de la maladie, ce faible bénéfice attendu peut-il être considéré comme suffisant ?

De nouvelles méthodologies ont donc été développées pour tenter de minimiser le nombre de patients inclus dans ces phases I et tenter d'atteindre la dose thérapeutique plus rapidement.

- *La qualité de vie du patient est-elle acceptable ?*

Là encore les points de vue divergent. Il est indiscutable que le patient participant à ce type d'étude est exposé à des effets toxiques plus ou moins importants qui vont dégrader sa qualité de vie. Cependant une synthèse d'études montre que le fait de participer à une phase I augmente la qualité de vie comparativement à recevoir des soins palliatifs [21]. Ceci étant expliqué par le fait que le patient se sent moins « abandonné » en raison de la présence médicale et soignante mais également par l'espoir d'une rémission et enfin par le sentiment d'être utile pour les futurs patients atteints de cancer.

- *L'approche médicale et la perception du patient relatives à ces études sont-elles en adéquation ?*

Il est dit que les médecins ont tendance à exagérer les bénéfices à attendre pour le patient et à minimiser les risques encourus lors de la proposition de participation à ces études [21]. Ceci reste difficile à évaluer. Mais ce qui semble acquis c'est que le patient, lui, ne va garder à l'esprit que les bénéfices qu'il peut en tirer et quasiment occulter les risques, et ceci malgré la lettre d'information qu'il va recevoir.

Il y a donc un « décalage » entre les deux parties. Ceci est donc sujet à critique puisque le patient doit donner son consentement libre et éclairé. Il convient donc d'être très vigilant sur l'information qui est donnée au patient et sur l'interprétation qu'il en fait [22].

3.1.6 Enjeux

Au vu des données précédentes, les nouvelles méthodologies devront donc permettre de répondre à trois contraintes particulières :

- limiter le nombre de patients inclus dans ces études en raison des risques toxiques et de sous dosage du traitement
- maximiser la précision des doses recommandées pour la phase II
- diminuer la longueur des études afin de pouvoir tester plus de molécules et donc de donner accès aux nouvelles thérapeutiques éventuelles le plus rapidement possible pour les patients.

3.2 Etudes de phase II

3.2.1 Objectif

L'objectif principal des études de phase II est de déterminer si une nouvelle molécule ou une nouvelle association de molécules présente une activité anti tumorale suffisante pour pouvoir être testée en phase III. Il s'agit donc d'une phase importante puisqu'elle permet de prendre la décision du « go or no go ». Pour l'industrie pharmaceutique qui développe ces médicaments, cette décision revêt en effet un caractère financier crucial ; une phase II coûte 10 fois le coût d'une phase I, et une phase III peut coûter entre 10 et 50 fois le coût d'une phase II. Il est donc primordial pour les firmes pharmaceutiques de savoir s'il faut arrêter ou poursuivre le développement d'une molécule.

Parmi les objectifs secondaires, on retrouve la tolérance et les données pharmacocinétiques / pharmacodynamiques. On va essayer d'obtenir des données quant aux conséquences cliniques : survie globale, survie sans progression de la maladie.

3.2.2 Sélection des patients

Les patients concernés sont des patients métastatiques pour lesquels on espère que le traitement va apporter un bénéfice. Le nouveau produit sera testé dans un type de cancer particulier (toutes les tumeurs n'ont pas la même sensibilité aux différents principes actifs).

A partir des données issues de la phase préclinique et de la phase I, un type de cancer précis est sélectionné (celui qui répond le mieux au traitement). Il conviendra de réaliser autant d'essais de phase II que de types tumoraux que l'on souhaite étudier.

Les critères d'inclusion vont permettre de définir le type tumoral (histologie et/ou cytologie) ainsi que le stade de la maladie sur lequel on souhaite l'expérimenter (par exemple en 3^{ème} ligne de chimiothérapie).

Un autre point essentiel est la capacité à « mesurer » la (ou les) lésion(s) tumorale(s). Il existe une codification de celle-ci : il s'agit des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) [23]. Au commencement de l'étude (c'est-à-dire au plus quatre semaines avant le début du traitement), les lésions tumorales sont classées en deux groupes :

- lésions mesurables : elles peuvent être mesurées dans au moins une dimension (diamètre le plus long supérieur ou égal à 20mm par tomодensitométrie classique ou supérieur ou égal à 10mm par tomодensitométrie spiralée).
- lésions non mesurables : il s'agit de toutes les autres lésions, qu'elles soient de petite dimension (diamètre le plus long inférieur à 20mm par tomодensitométrie classique ou inférieur ou égal à 10mm par tomодensitométrie spiralée) ou qu'elles ne soient pas mesurables (lésions osseuses, ascites, pleurésie, péricardite, maladie leptoméningée,

lésion inflammatoire du sein, lymphangite cutanée ou pulmonaire, masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie, lésions cystiques).

La même technique d'imagerie médicale doit être utilisée avant et pendant toute la durée de l'étude.

Seuls les patients ayant au moins une lésion mesurable au commencement de l'étude peuvent être inclus dans les protocoles utilisant comme critère de jugement principal la réponse tumorale.

S'il existe plusieurs lésions mesurables, l'investigateur va sélectionner les plus pertinentes (au maximum 5 lésions par organe et 10 au total représentatives des organes impliqués). Ces lésions sont dites « lésions cibles ». Il fera ensuite la somme des plus grands diamètres de ces lésions et cette valeur sera celle de référence pour calculer la réponse tumorale obtenue.

Pour toutes les autres lésions, elles sont dites « lésions non cibles » et doivent toutes être décrites au début de l'étude.

3.2.3 Critères d'évaluation

Le critère de jugement le plus fréquemment utilisé est la réponse tumorale. Il existe une codification de celle-ci : il s'agit des critères RECIST [23]. A l'issue de l'étude, l'évaluation de la réponse tumorale est réalisée selon une terminologie précise.

Pour les lésions cibles, on parle de :

- réponse complète (RC) : s'il y a disparition complète de toutes les lésions cibles et normalisation de la concentration des marqueurs tumoraux
- réponse partielle (RP) : s'il y a une diminution de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles supérieure ou égale à 30%
- maladie en progression (MP) : s'il y a une augmentation de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles supérieure ou égale à 20% ou si il y a apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions
- Maladie stable (MS) : s'il n'y a pas une réduction de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles suffisante pour parler de réponse partielle ou s'il n'y a pas d'augmentation de celle-ci suffisante pour parler de maladie progressive.

Pour les lésions non cibles, on parle de :

- réponse complète (RC) : s'il y a disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation de la concentration des marqueurs tumoraux

- réponse incomplète ou maladie stable : s'il y a persistance d'une ou plusieurs lésions non cibles et/ou une concentration des marqueurs tumoraux au dessus des valeurs normales
- maladie progressive (MP) : s'il y a apparition de nouvelles lésions et/ou progression indiscutable des lésions non cibles existantes

La réponse globale est déterminée selon le tableau suivant :

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Non RC / Non MP	Non	RP
RP	Non MP	Non	RP
MS	Non MP	Non	MS
MP	Indifférent	Oui ou non	MP
Indifférent	MP	Oui ou non	MP
Indifférent	Indifférent	Oui	MP

Figure 4 : Tableau d'évaluation de la réponse globale

Les évaluations de la réponse tumorale doivent être réalisées toutes les 6 à 8 semaines durant l'étude. Afin d'éviter une surestimation des taux de réponse, il convient que les examens d'imagerie médicale soient revus par un comité d'experts indépendants.

Ce critère, qui permet d'obtenir des résultats rapidement, est certes objectif mais ne permet d'évaluer les conséquences d'un point de vue clinique. C'est pourquoi on retrouve également comme critère de jugement principal ou secondaire le temps jusqu'à progression ou le temps médian de survie [24]. L'inconvénient majeur de ces critères est qu'ils allongent la durée des études.

Parmi les critères secondaires, on retrouve de façon constante, l'évaluation de la tolérance via les effets secondaires rapportés.

3.2.4 Méthodologies

Les études de phase II peuvent être de deux types :

- les essais visant à connaître l'activité anti tumorale d'un nouveau produit en monothérapie
- les essais visant à évaluer l'activité anti tumorale de l'association du nouveau produit à un ou des traitements déjà évalués.

Plusieurs méthodes sont utilisables pour conduire ces essais de phase II [24]. Seules les plus fréquemment rencontrées seront décrites ici.

3.2.4.1 Méthode en une étape

Le nombre total de patients nécessaire pour l'étude est déterminé au préalable. Une seule analyse est donc réalisée après l'inclusion. Le nombre de succès observés est comparé au nombre de succès théoriques. Si le premier est supérieur au second, le produit est déclaré comme potentiellement efficace. Si le premier est inférieur au second, le produit est considéré comme inefficace.

3.2.4.2 Procédure en deux étapes de Simon [25]

Il s'agit d'une version optimisée de la méthode de Gehan (méthode qui permet de fournir une estimation du taux de réponse du produit à l'étude mais qui ne permet pas de statuer quant à l'efficacité du produit)[26].

- Première étape : Il est déterminé une valeur seuil du nombre de succès. Si le nombre de succès observé est inférieur à cette valeur, l'essai est arrêté du fait de la très faible efficacité du produit. Si le nombre de succès est supérieur à cette valeur, on passe à la seconde étape.
- Seconde étape : Il est déterminé une nouvelle valeur seuil. Si le nombre de succès observé est inférieur à cette valeur, le produit est considéré comme vraisemblablement inefficace. Si le nombre de succès est supérieur à cette valeur, le produit est considéré comme potentiellement efficace.

Il existe deux méthodes pour calculer le nombre de patients nécessaire :

- *méthode optimale* : la taille moyenne de l'échantillon est la plus basse quand le taux d'efficacité du produit est égale au taux minimal intéressant pour poursuivre le développement.
- *Méthode minimax* : la taille maximale de l'échantillon est la plus petite possible. Bien que cette méthode conduise à une taille moyenne de l'échantillon plus importante que dans la méthode optimale, elle est préférable car cette petite augmentation de la taille moyenne de l'échantillon est largement compensée par l'importante diminution de la taille maximale de l'échantillon [27].

3.2.4.3 Procédure multi-étapes de Fleming [28]

Dans cette méthode, on réalise un nombre x d'analyses intermédiaires (généralement compris entre deux et quatre, maximum six). Pour chaque analyse, on fixe un nombre de patients (peut être le même pour toutes les analyses ou différent). Pour chaque analyse, on fixe deux valeurs seuils du nombre de succès :

- une valeur inférieure (m) : si le nombre de succès observé est inférieur à cette valeur alors l'essai est arrêté en concluant à l'inefficacité du produit.

- une valeur supérieure (M) : si le nombre de succès observé est supérieur à cette valeur alors l'essai est arrêté en concluant à l'efficacité du produit.

On réalise ensuite un processus itératif. A l'itération (n), si le nombre de succès observés se situe entre m_n et M_n , on va refaire une nouvelle analyse en fixant de nouvelles valeurs de $m_{(n+1)}$ et $M_{(n+1)}$ dont l'écart sera inférieur à celui existant entre les valeurs m_n et M_n . Puisque l'itération est convergente, à la dernière analyse, les deux valeurs ne différeront que d'une unité, il y aura donc forcément une conclusion au plus tard lors de cette dernière analyse.

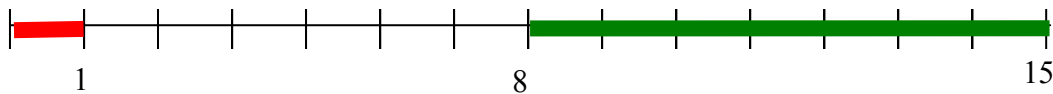
Le nombre de patients, les nombres de succès m et M sont calculés en fonction du taux de réponse attendu et des risques α (risque de faux positif) et β (risque de faux négatif).

Exemple :

Taux de réponse attendu : entre 20 et 40% ; $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,08$

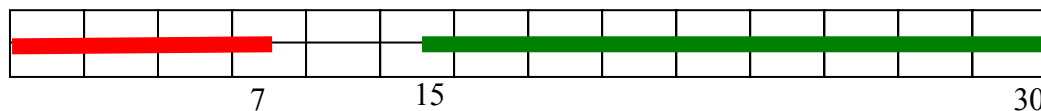
Il est décidé de réaliser l'étude en 3 étapes. Chaque analyse comprendra 15 patients.

Etape 1 : 15 patients ; $m_0=1$, $M_0=8$, Nombre de patients cumulés : 15 ; écart m et M : 7
Taux de réponse entre 20 et 40% $\Rightarrow$ nombre de succès attendus entre 3 et 6



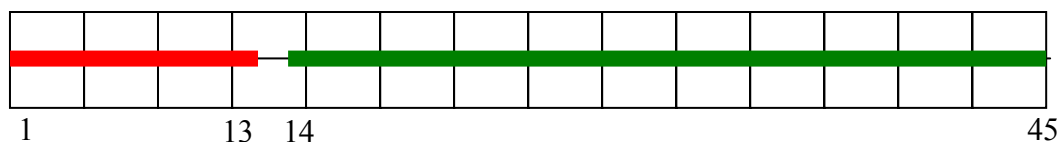
Nombre de succès effectifs : 5 $\Rightarrow$ Nombre de succès cumulés attendus étape 2 $\sim 5 \times 2 = 10$
 $\Rightarrow m_1 < 10 < M_1$ et $M_1 - m_1 < 7$

Etape 2 : +15 patients, $m_1=7$, $M_1=11$, Nombre de patients cumulés : 30 ; écart m et M : 4



Nombre de succès cumulés effectifs : 9 $\Rightarrow$ Nombre de succès cumulés attendus étape 3 $\sim 9 \times 3 / 2$
 $\Rightarrow m_2 < 13,5 < M_2$

Etape 3 : 15 patients, $m_1=13$, $M_1=14$, Nombre de patients cumulés : 45 ; écart m et M : 1



Nombre de succès cumulés $\leq 13 \Rightarrow$ échec

Nombre de succès cumulés $\geq 14 \Rightarrow$ succès

Figure 5 : Méthode multi étape de Fleming, in [28]

3.2.4.4 Méthode triangulaire [29]

Il s'agit d'une méthode séquentielle un peu plus complexe dans son principe. Le nombre d'analyses intermédiaires n'est pas fixé au départ mais il en existe un nombre maximal qui permettra toujours de conclure. Le nombre de sujets par analyse est fixé au départ. A l'issue de chaque analyse, on peut conclure soit à l'efficacité, soit à l'inefficacité, soit à l'incertitude sur l'efficacité. Ce dernier résultat conduit à réaliser une nouvelle analyse après inclusion de nouveaux patients.

L'interprétation des analyses se fait graphiquement :

- en ordonnée : différence entre le nombre de succès observés et le nombre de succès théoriques
- en abscisse : variance de cette différence
- deux droites dont les équations dépendent du taux d'efficacité minimal, des risques α et β et du nombre de sujets se rejoignent pour former un triangle.

A chaque analyse, on reporte les résultats sur le schéma sous forme d'un point. Quand le point se situe en dehors du triangle, on peut conclure, selon la zone où l'on se trouve, à l'efficacité ou non du traitement.

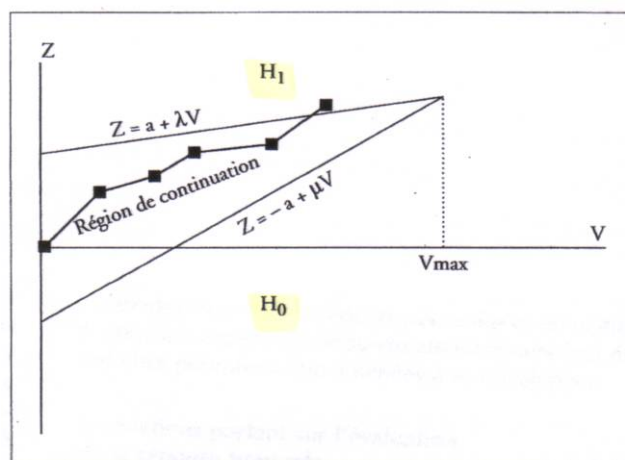


Figure 6 : Test triangulaire

3.2.5 Point particulier [24]

Cross over

Un essai en cross over consiste à administrer aux patients soit le nouveau traitement puis le traitement de référence soit le traitement de référence puis le nouveau traitement selon la randomisation. Ceci est intéressant dans le cas des tumeurs rares puisque ce type d'étude nécessite moins de patients. Cependant, en cancérologie, l'efficacité du traitement n'est pas la même selon la ligne à laquelle on se trouve. Ces essais sont donc à éviter.

3.2.6 Enjeux

Comme nous l'avons vu précédemment, les études de phase II nécessitent plus de patients que celles de phase I et leur durée est également allongée. Il a été estimé en 2003 que plus de 400 nouveaux produits sont prêts à être testés dans des études cliniques [30]. En outre, le pourcentage de patients inclus dans les études représente seulement 3 à 5% de la population potentiellement éligible [31]. Au vu de ces données, il apparaît indispensable de développer des méthodologies permettant de diminuer le nombre de patients à inclure et de raccourcir la durée des études.

3.3 Etudes de phase III

3.3.1 Objectifs

Ces essais vont permettre aux médecins de prendre leurs décisions thérapeutiques et de standardiser les protocoles utilisés avec les patients. Ils sont donc fondamentaux. Il s'agit ici d'évaluer le bénéfice clinique pour le patient et non plus seulement l'efficacité en terme de réduction de la taille tumorale.

L'objectif de cette phase est de démontrer l'efficacité d'un traitement (monothérapie ou association de produits) par rapport à un traitement de référence ou par rapport au meilleur traitement palliatif possible en l'absence de traitement standard dans l'indication retenue.

Il s'agit donc d'essais comparatifs qui aboutiront sur une conclusion de supériorité, infériorité ou de non infériorité.

L'objectif secondaire est la tolérance du produit ou de l'association.

3.3.2 Patients

L'essai est réalisé chez des patients ayant un type de cancer défini à un stade précis de celui-ci et ayant bénéficié des mêmes traitements antérieurement.

Deux points sont particulièrement importants pour la sélection des patients :

- Il faut que la population soit homogène afin que s'il existe une différence d'efficacité entre les différents traitements proposés, elle soit expliquée uniquement par le bénéfice apporté par l'un d'entre eux. Il ne faut donc pas qu'il y ait un biais de sélection.
- Il faut que la population à l'étude soit représentative de la population susceptible de pouvoir bénéficier du traitement ultérieurement. Ceci est un point essentiel car les résultats obtenus à l'issue de l'étude doivent être extrapolables à l'ensemble de la population concernée par cette pathologie.

Le nombre de patients participant à une étude de cette phase est élevé (de plusieurs centaines à plusieurs milliers).

Le calcul du nombre de patients basé sur plusieurs critères :

- durée du suivi [32]
- delta : il s'agit de la différence (en termes d'efficacité) que l'on souhaite mettre en évidence entre les traitements proposés (par exemple, on souhaite une augmentation de la durée de survie sans récurrence de 20% avec le nouveau traitement)
- le risque alpha : il s'agit de la probabilité de mettre en évidence une différence qui en réalité n'existe pas
- le risque bêta : il s'agit de la probabilité de ne pas mettre en évidence une différence qui en réalité existe.

Les risques alpha et bêta doivent être les plus faibles possibles du fait même de leur nature. Cependant, plus ces risques seront faibles plus il faudra inclure de patients dans l'étude. Le plus souvent, alpha est pris à 5%, ce qui veut dire que lorsqu'un essai est positif, on court le risque qu'il soit parmi les 5% d'essais faussement positifs. Il est souhaitable de ce fait d'avoir un essai de confirmation. Pour le risque bêta, il est pris le plus souvent à 10 voire 20%, ce qui veut dire que lorsqu'un essai est négatif, on court le risque d'être passé à côté d'une différence qui existe réellement. Plus le nombre de patients sera important, plus la puissance statistique (autrement dit la valeur des données) sera importante.

Depuis quelques années, on rencontre de plus en plus d'études de « non infériorité » alors que jusque là, la grande majorité des études étaient des études de supériorité. Ces dernières permettent de conclure à la supériorité ou à la non supériorité du produit testé alors que les études de non infériorité permettent de conclure à la non infériorité ou la différence d'efficacité (sans en préciser le sens : supérieur ou inférieur) entre deux produits ou associations de produits. Le choix entre ces deux formulations du test a des conséquences puisque pour les études de non infériorité, on utilisera un test bilatéral alors que pour les études de supériorité, on utilisera un test unilatéral. Ce paramètre interviendra donc dans le calcul du nombre de patients à inclure.

3.3.3 Critères d'évaluation

Dans les études de phase III, le critère de jugement principal doit être un critère clinique pour que l'étude soit réellement pertinente. Les deux critères généralement rencontrés sont le temps médian de survie et le temps jusqu'à progression ou TTP (Time To Progression).

3.3.4 Méthodologie

3.3.4.1 - Etude randomisée

Comme nous l'avons dit précédemment les études de phase III sont comparatives : il y aura donc plusieurs bras de traitement. L'attribution du bras dans lequel sera le patient (donc de son traitement) sera déterminé par randomisation. Il s'agit d'un « tirage au sort » réalisé

informatiquement. Ce « tirage au sort » n'en est pas tout à fait un. En effet, il convient que tous les bras soient homogènes tant d'un point de vue des caractéristiques du patient que de celles de sa maladie autrement dit que les facteurs pronostiques pour les patients des différents groupes soient identiques. Il existe donc plusieurs procédures de randomisation adaptative [33].

3.3.4.2 - Choix du comparateur

Le produit ou l'association de produits à l'étude va être comparé au traitement de référence validé. S'il n'existe pas de traitement de référence, le comparateur sera un placebo si cela est possible (traitement par voie orale), sinon la comparaison se fera à la prise en charge habituelle du patient. Il faut noter que l'utilisation du placebo est éthique lorsque l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement n'est pas démontrée [34].

3.3.4.3 - Etude ouverte/aveugle

Une étude ouverte est une étude où l'identité du traitement reçu est connue par le médecin et le patient. Une étude en « aveugle » est une étude où l'identité du traitement n'est connue ni par le médecin, ni par le patient (double insu) ou n'est pas connue par le patient mais est connue par le médecin (simple insu).

La meilleure des méthodologies est le double insu mais en cancérologie, elle n'est pas aisée à mettre en œuvre. En effet, s'il s'agit de produits perfusés, il n'y a pas forcément le même nombre de produits dans les différents bras et/ou les produits peuvent être de couleurs différentes. Il est également évident que l'administration d'un placebo dans ce cadre n'est pas éthiquement concevable. L'étude en « aveugle » n'est donc pas aisée à proposer, ni à mettre en œuvre. De plus, les traitements n'ont pas les mêmes effets indésirables, or ceux-ci sont décrits pour tous les produits dans la lettre d'information qui est donnée au patient (consentement éclairé). Les études sont donc réalisées en ouvert dans la grande majorité des cas.

3.3.5 Analyse des études de phase III

L'analyse d'une étude de phase III doit toujours se faire en intention de traiter. Ceci signifie que tous les patients inclus dans l'étude feront partie de l'analyse et ne seront pas étudiés séparément [27].

Il est possible de réaliser plusieurs analyses des résultats au cours de l'étude, c'est ce qu'on appelle des analyses intermédiaires. Elles ne sont valables que si elles ont été planifiées avant le début de l'étude. En effet, elles nécessitent d'inclure un nombre plus élevé de patients. Elles sont intéressantes tout particulièrement quand les études se font sur une longue période ou sur des traitements au long cours. L'étude peut se terminer plus tôt si une supériorité ou au contraire une infériorité a été démontrée statistiquement. Des procédures permettant de déterminer un arrêt prématuré de l'étude ont été décrites [27].

Il faut cependant rester prudent : si une étude est arrêtée prématurément, les résultats sont souvent controversés.

3.3.6 Enjeux

Les études de phase III sont très bien standardisées et se rapprochent tout à fait de ce qui est réalisé dans les autres domaines médicaux. Il n'y donc pas nécessité de réaliser une revue exhaustive des méthodologies utilisées.

En revanche, il convient de développer des études de qualité de vie afin d'apprécier le bénéfice clinique dans un contexte plus global.

Il convient également de ne pas négliger les études pharmaco-économiques qui sont plutôt des études de phase IV, comme par exemple des études coût/bénéfice, afin de mesurer si le bénéfice obtenu justifie le coût engendré.

4 NOUVELLES METHODOLOGIES D'ETUDES CLINIQUES POUR LES CYTOTOXIQUES

4.1 Problématique actuelle

Comme nous l'avons précisé dans le chapitre précédent, la problématique actuelle concerne surtout les études de phase I en particulier en raison des problèmes éthiques évoqués. Concernant les autres phases, la problématique principale est la durée des études qui apparaît aujourd'hui trop longue au regard du nombre de molécules ou association de molécules à étudier. Par conséquent, à tous les stades du développement, des études plus efficaces dans un minimum de temps avec un minimum de patients sont souhaitables. Pour répondre à ce besoin, qui émane tant des promoteurs que des investigateurs, de nouvelles méthodologies ont été développées.

4.2 Phase I

Trois paramètres peuvent être modifiés afin d'optimiser les études de phase I [20] :

- la dose initiale : son augmentation permettrait de réduire la durée de l'étude et limiterait le nombre de patients recevant des doses inefficaces
- le nombre de patients par niveau de dose : sa diminution limiterait le nombre de patients exposés à des doses inefficaces et pourrait diminuer la durée de l'étude dans certains cas
- la méthode de l'escalade de dose : sa plus grande rapidité dans la phase initiale de l'étude raccourcirait la durée de l'étude

Il est à souligner que les deux derniers points sont corrélés. Ces modifications ne peuvent être réalisées que sous couvert d'une sécurité aussi importante que possible pour le patient.

Nous détaillerons successivement ces différents points et les éventuelles solutions proposées.

4.2.1 Choix de la dose initiale :

Une des solutions proposées est donc d'augmenter la dose initiale pour débiter l'étude. Comme nous l'avons dit précédemment, la dose initiale utilisée en phase I est déterminée en se basant sur les résultats des études précliniques de toxicité chez l'animal. Généralement cette dose est égale à $1/10^{\text{ème}}$ de la DL10 chez la souris ou $1/3$ de la première dose toxique chez le chien pondéré par le Km.

Différentes études ont permis de mettre en évidence plusieurs points permettant de mieux estimer la dose initiale à utiliser.

Une étude, réalisée entre 1993 et 1995 sur 46 essais de phase I avait pour objectif de savoir si les résultats des études de toxicité chez la souris permettaient d'extrapoler la dose initiale de la

phase I sans risque toxique pour le patient [35]. Elle a montré que choisir comme dose initiale, une dose égale à 1/10^{ème} de la DL10 chez la souris n'est pas toujours suffisant en terme de protection du patient.

En effet, pour le topotécan, il a été mis en évidence que la DMT aurait été atteinte en 1 palier de dose si l'on ne s'était référé qu'à la toxicité chez la souris pour établir la dose initiale. Ceci qui signifie que cela aurait été toxique pour les patients. Pour cette molécule, il a été décidé d'établir la dose initiale en se basant sur les résultats de toxicité chez le chien (soit une dose initiale égale à 1/3 de la dose toxique chez le chien). En effet, par ce calcul, la dose initiale était inférieure à celle calculée avec les résultats chez la souris. L'obtention de la DMT a donc nécessité logiquement plus de paliers de doses, ce qui est plus éthique d'un point de vue toxicité pour le patient. Cet article conclut que dans la majorité des cas, on peut se baser sur les résultats des études de toxicité chez la souris mais que l'on ne peut en aucun cas négliger les résultats obtenus chez d'autres espèces.

Une autre étude publiée en 1996 par Arbuck suivie d'une discussion sur les résultats a permis d'obtenir d'autres éléments de réponse [10]. Elle portait sur 71 produits étudiés en phase I. Il a été montré que dans 21% des cas le choix de la dose initiale avait été basée sur les résultats des études de toxicité chez d'autres espèces animales que la souris. En effet, cette décision permettait de débiter l'étude à des doses garantissant une plus grande sécurité pour le patient. Pour 14 produits, il existait des différences marquées entre les espèces étudiées en termes de toxicologie. Arbuck a donc examiné de plus près les résultats obtenus avec chaque espèce animale. Il a constaté que la toxicologie chez le rat permettait dans tous les cas de prédire une dose initiale « sûre ». Il conclut donc son étude en proposant d'utiliser une dose initiale égale au 1/10^{ème} de la DL10 chez la souris si la toxicité chez le rat est équivalente à celle chez la souris.

Une étude publiée en 2000 a compilé les résultats obtenus dans 21 essais de phase I [20]. Einsenhauer *et al.*, en se basant sur les DMT obtenues, ont étudié le nombre de paliers qui auraient été nécessaires si des doses initiales plus élevées avaient été choisies (2/10 DL10 et 3/10 DL10). Ils ont également choisi arbitrairement que toute étude avec 3 ou moins de 3 paliers de doses n'était pas suffisamment sûre en termes de toxicité pour le patient. En prenant comme dose initiale, une dose égale à 1/10 DL10, ils constatent que toutes les études auraient été sûres. En prenant comme dose initiale, une dose égale à 2/10 DL10, ils constatent que 5 études sur 21 n'auraient pas permis de garantir au patient une sécurité suffisante. Enfin en prenant comme dose initiale, une dose égale à 3/10 DL10, il constate que 11 études sur 25 n'auraient pas été sûres. Ils concluent en proposant d'utiliser comme dose initiale, une dose égale à 2/10 DL10 chez la souris. Leur argument en faveur de cette approche tient en ce qu'elle permet de diminuer la durée des études de phase I et de limiter le nombre de patients sous traités. Cette proposition n'est toutefois valable que si aucune différence significative n'est observée entre les différentes espèces animales en termes de toxicité.

En synthétisant les résultats de toutes ces études, une proposition est faite [20] : le choix de la dose initiale peut être réalisée en se basant uniquement sur les résultats des études de toxicologie chez la souris et le rat. Dans le cas où les résultats chez ces deux derniers seraient

similaires, une dose initiale comprise entre 20 et 40% de la DL10 de la souris apparaît « sûre » pour le patient.

D'un point de vue éthique, cette approche apparaît acceptable tant sur le risque de toxicité que sur le bénéfice thérapeutique pour les patients puisque le risque de toxicité est plus important mais que la possibilité de retirer un bénéfice thérapeutique de l'étude clinique pour le patient l'est également [36].

En pratique, il est toujours utilisé comme dose initiale 1/10 de la DL10 chez la souris.

4.2.2 Nouvelles méthodologies d'escalade de dose et nombre de patients par niveau de dose

4.2.2.1 Continual Reassessment Method (CRM) [20], [37], [38] & [13]

Il s'agit d'une méthode bayésienne. Les méthodes dites « bayésiennes » sont des méthodes statistiques dans lesquelles le modèle prévisionnel est corrigé en temps réel à partir des données observées dans le but d'augmenter l'efficacité de l'étude et de réduire le nombre de patients nécessaire à l'obtention de conclusions fiables. Dans ce type de méthode, on utilise les connaissances acquises avec les données observées pour estimer les probabilités suivantes, en d'autres termes le niveau de dose suivant sera réajusté en fonction des toxicités observées chez les patients du niveau de dose précédent.

Les objectifs de cette méthode sont :

- de diminuer le nombre de patients traités à des niveaux de dose inefficaces
- d'optimiser l'évaluation des niveaux de dose qui sont cliniquement significatifs
- d'obtenir une estimation plus précise de la DMT.

La méthode CRM originale est basée sur deux points essentiels :

- la réalisation d'une courbe dose / toxicité *a priori* (modélisation théorique)
- le choix d'un taux de toxicité souhaité ou acceptable.

La première étape va donc consister à réaliser une courbe dose / toxicité *a priori* qui est une modélisation théorique issue des données précliniques obtenues chez l'animal. Il s'agit d'un modèle mathématique dont le paramétrage complexe est à définir et requiert l'assistance d'un biostatisticien. Ce modèle est ajusté au fil de l'étude, c'est-à-dire après obtention des données de toxicité de chaque patient pour chaque palier de dose.

Pour illustrer notre propos, nous allons prendre un exemple. Soit la courbe dose / toxicité suivante représenté sur la figure 7 (courbe noire), ci-dessous :

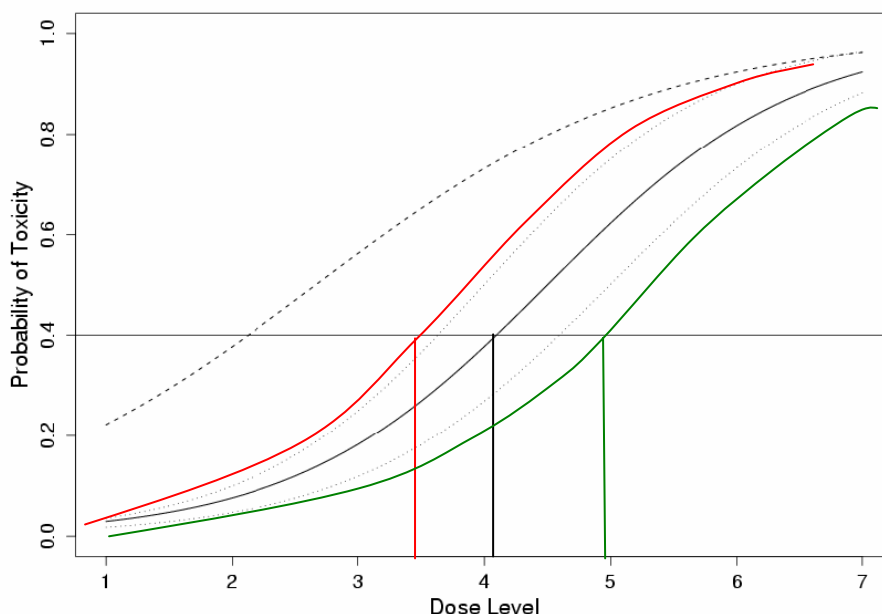


Figure 7 : Courbes Dose/Toxicité, in [13].

A la dose 1, la probabilité de DLT est quasi nulle.

Plus la dose augmentera, plus la probabilité de DLT augmentera.

Si le niveau de toxicité souhaité est 0.4 (ce qui signifie que si 40% des patients avaient une DLT, ce niveau de dose serait acceptable), la dose 4 serait la dose optimale donc celle choisie pour expérimenter le premier niveau de dose. Il est prévu dans cette méthode de n'inclure qu'un seul patient par niveau de dose. Le patient 1 reçoit donc la dose 4 et l'on recueille les toxicités observées. Les connaissances sur la relation dose / toxicité sont remises à jour et une nouvelle courbe dose / toxicité est établie en intégrant ces nouveaux éléments. Plus le nombre de patients inclus dans l'étude sera important, plus le modèle s'affinera.

Pour ce qui concerne le premier patient, 2 cas sont possibles :

- soit il a présenté une DLT : dans ce cas, la nouvelle courbe dose / toxicité sera décalée vers la gauche (courbe rouge).
- soit il n'a pas présenté de DLT : dans ce cas, la nouvelle courbe dose / toxicité sera décalée vers la droite (courbe verte).

Le patient suivant sera traité par une dose qui correspond à l'abscisse du point d'intersection entre la courbe dose/toxicité du patient 1 ($n-1$) et l'horizontale qui a pour ordonnée le niveau de toxicité admissible. Pour chaque patient traité, les étapes seront les mêmes jusqu'à la fin de l'étude.

La courbe noire représente une courbe *a priori* de dose/toxicité. Et on estime *a priori* que 40% des patients présenteront des signes cliniques engendrés par la toxicité du traitement pour le niveau de dose 4.

La courbe rouge correspond à une courbe expérimentale, données observées chez les patients qui soulignent une plus grande toxicité que celle évaluée *a priori*. Le patient suivant sera alors traité avec le niveau de dose 3.

La courbe verte correspond à une courbe expérimentale, données observées chez les patients qui soulignent une moindre toxicité que celle évaluée *a priori*. Le patient suivant sera alors traité avec le niveau de dose 5.

Au vu de la toxicité des anticancéreux, il est souvent choisi un taux cible de toxicité (ou niveau de toxicité) entre 0.20 et 0.30. S'il s'agit de traitements destinés à être administrés au long cours, le taux cible sera alors inférieur, de l'ordre de 0.10 à 0.20.

Cette méthode qui est supérieure aux méthodologies traditionnelles, puisqu'elle prend en compte les données acquises avec les patients inclus dans l'étude, présente des avantages et des inconvénients :

- Avantages :
 - augmentation du nombre de patients traités à dose efficace
 - augmentation de la précision de la DMT et du taux de toxicité
- Inconvénients :
 - risque de toxicité plus élevé car des écarts très importants entre les paliers de dose peuvent survenir et la première dose étudiée expose à un risque élevé de toxicité.
 - un seul patient est traité à chaque niveau de dose. Ceci peut poser des problèmes s'il existe une variabilité inter-individuelle importante. De plus, la phase I est le seul moment où la relation dose – pharmacocinétique du produit peut être étudiée. Avec aussi peu de patients, ces données seront moins complètes.
 - méthodologie difficile d'un point de vue compréhension en raison de la complexité mathématique et statistique de celle-ci. Ceci a deux conséquences : une réticence des investigateurs à utiliser cette méthodologie et des difficultés pour expliquer au patient le déroulement de l'étude.

Face à ces inconvénients, des variantes de la méthodologie initiale sont apparues :

« Modified » CRM (mCRM) de GOODMAN *et al.* [39].

L'auteur préconise de :

- prédéfinir des niveaux de dose pour réaliser une escalade de dose de type « 3+3 » (voir précédemment dans §2.1.4.)
- réaliser l'escalade de dose standard en l'absence de DLT
- à la première DLT observée, passer sur une escalade de dose selon la CRM

Les différences principales sont tout d'abord que le choix du premier niveau de dose de la CRM n'est pas basé sur la courbe dose / toxicité mais sur le dernier niveau de dose expérimenté et qu'il propose de mettre 2 à 3 patients par niveau de dose.

« Extended » CRM de MOLLER [40].

L'auteur préconise de :

- réaliser une phase I standard de type « 3+3 » jusqu'à l'observation d'une DLT
- poursuivre l'étude selon la CRM en commençant par estimer la courbe dose / toxicité à partir des données issues des patients déjà inclus.

« Practical » CRM de PIANTADOSI *et al.* [41].

L'auteur préconise de :

- revoir toutes les études précliniques sur la toxicité
- définir une dose induisant peu de toxicité (10% d'effets toxiques observés) et une dose très toxique (90% d'effets toxiques observés)
- dessiner la courbe dose / toxicité passant par les deux points définis précédemment
- utiliser la courbe pour trouver la dose cible au niveau de toxicité souhaité
- traiter 3 patients à la dose cible
- ré-estimer la courbe dose / toxicité sur la base des patients traités.

Règles d'arrêt de l'étude

Là aussi, il existe plusieurs règles d'arrêt. Parmi les plus courantes, on trouve les suivantes :

- PIANTADOSI *et al.* proposent d'arrêter l'étude quand la dose cible obtenue varie de moins de 10% à chaque palier [41].
- KORN *et al.* proposent d'arrêter l'étude si 6 patients sont assignés à la même dose sans présenter de DLT [42].
- O'QUIGLEY et REINER proposent d'arrêter l'étude quand la probabilité que le niveau de dose atteint soit la dose recommandée est élevée [43].
- CARLIN *et al.* proposent d'arrêter l'étude quand l'exactitude du niveau de toxicité est suffisante [44].

Au final, cette méthodologie avec ses variantes a montré qu'elle permettait de réaliser une escalade de dose plus rapide qu'avec la méthode du Fibonacci modifiée et qu'elle permettait de diminuer le nombre de patients inclus et de réduire notablement la durée des études [45].

4.2.2.2 Escalation With Overdose Control (EWOC) [46, 47]

Il s'agit là aussi d'une méthode bayésienne.

Sur le principe, elle est assez similaire à la CRM décrite précédemment. La différence réside dans le fait qu'elle permet de contrôler le risque de surdosage. En effet, chaque niveau de dose va être sélectionné de telle façon que la probabilité que la dose excède la DMT est inférieur ou égale à une valeur préalablement définie. Plus on avancera dans l'étude, plus l'incertitude sur la DMT diminuera. Par conséquent, la probabilité de dépasser la DMT pourra être de plus en plus importante au fur et à mesure de l'avancement de l'étude. Le niveau de dose va donc être sélectionné en calculant la courbe la plus probable décrivant la probabilité de DLT en fonction de la dose en se basant sur l'expérience des patients déjà traités. Cette méthode est statistiquement conçue pour converger vers la DMT mais à partir de doses inférieures à celle-ci.

Cette méthode a été essentiellement utilisée avec des associations de cytotoxiques déjà commercialisés. Un essai a été réalisé avec un nouvel anticorps monoclonal et semblait probant d'un point de vue méthodologique [46]. Il faut attendre que des études soient réalisées avec de nouveaux cytotoxiques pour évaluer la pertinence de cette méthodologie.

Son avantage principal par rapport à la CRM est qu'elle va limiter le nombre de patients exposés à des effets toxiques importants. Une simulation a été réalisée afin de comparer les deux méthodes. Les résultats, qui restent les résultats d'une simulation (donc à prendre avec précautions), montrent que moins de patients sont exposés à des toxicités importantes avec l'EWOC et que la précision de la DMT est plus importante également selon cette méthodologie comme nous pouvons le voir sur les schémas de la page suivante.

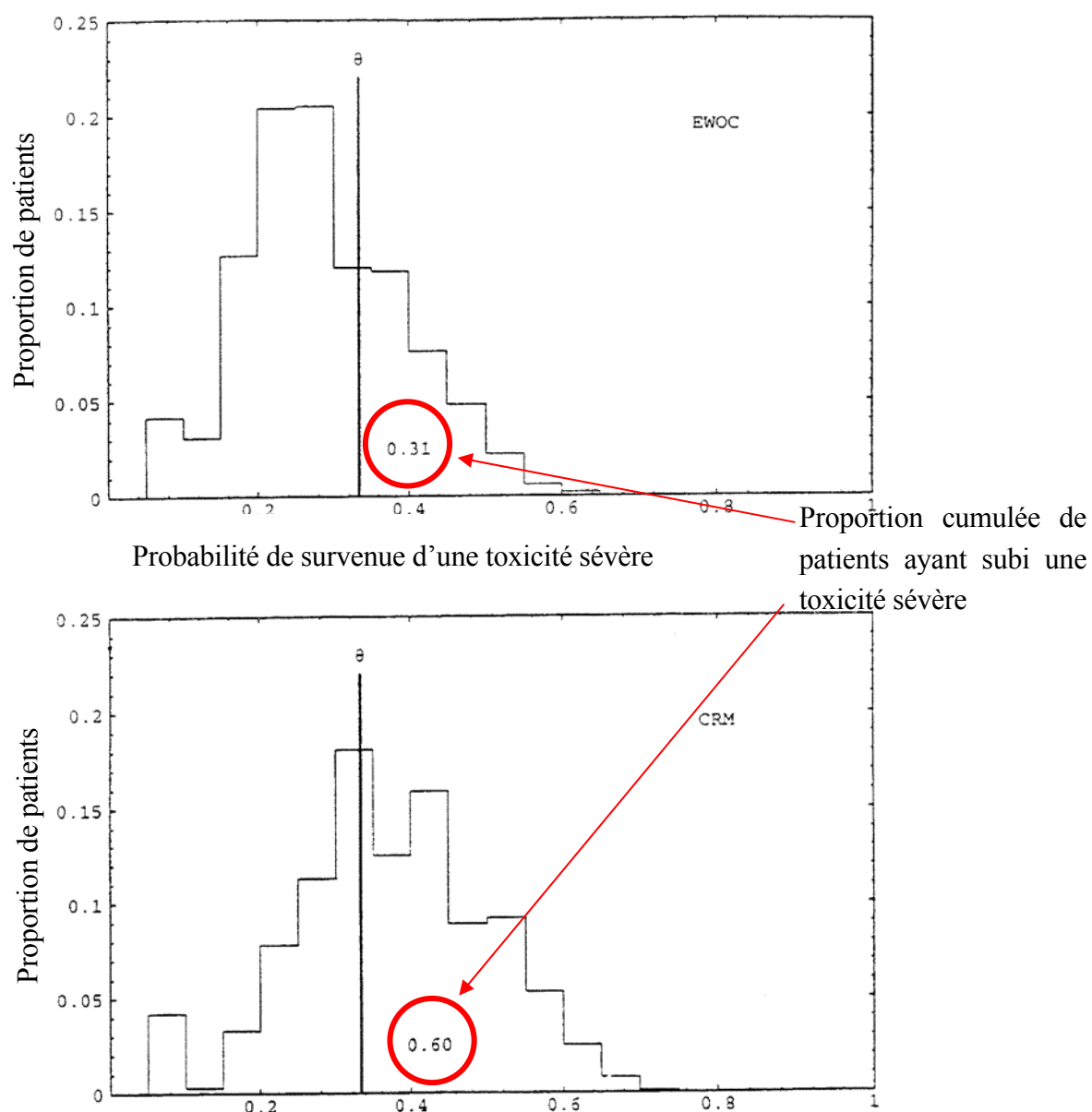


Figure 8 : Comparaison des toxicités probables entre les méthodes CRM et EWOC, in [47]

Légende : Histogrammes de probabilité de survenue d'effets toxiques en fonction de la dose dans les méthodes CRM et EWOC. Pour chaque intervalle $[0-0,05]$, $..[0,95-1,00]$, chaque histogramme représente la proportion de patients ayant reçu une dose telle que la probabilité de survenue d'un effet toxique soit comprise dans cet intervalle. Le nombre présent dans l'histogramme est la proportion de patients à qui on a donné une dose supérieure à la DMT.

Comparativement à la méthodologie traditionnelle, l'EWOC permet de traiter moins patients aux niveaux de dose extrêmes (soit sub-thérapeutiques, soit très toxiques) et de traiter une grande proportion de patients à des doses proches de la dose recommandée.

4.2.2.3 Les schémas de titration accélérée [20, 48]

Parmi différents schémas d'escalade de dose, deux ont été proposés pour une application dans les études de phase I.

- 1^{er} schéma de titration accélérée : Il est prévu un patient par palier de dose. Le pourcentage d'augmentation en termes de dose inter-paliers est de 40%. L'escalade de dose pour un même patient est possible.
- 2^{ème} schéma de titration accélérée : Il est prévu un patient par palier de dose. Le pourcentage d'augmentation en termes de dose inter-paliers est de 100% (on double la dose). L'escalade de dose pour un même patient est possible.

Pour les deux schémas, dès qu'une DLT apparaît ou que deux toxicités de grade 2 sont observées, l'augmentation entre les paliers de dose sera de 40% et 3 à 6 patients seront inclus par palier de dose.

Ces deux schémas ont été comparés à une méthodologie plus classique (3 patients par palier de dose, augmentation de la dose de 40% à chaque palier et pas d'escalade de dose intra patient). Cette analyse a été conduite en utilisant les données issues de 20 études de phase I et en réalisant des simulations à partir de ces données. Il a été montré une diminution du nombre de patients nécessaires pour obtenir la DMT (39.9 pour la méthodologie classique, 24.4 pour le 1^{er} schéma proposé et 21.2 pour le second). Il a également été montré que le nombre moyen de patients ayant présenté une toxicité de grade 4 était de 1.9 pour le schéma classique, 3 pour le 1^{er} schéma et 3.2 pour le second.

On a réalisé le même type d'étude en utilisant d'un côté la méthodologie classique et de l'autre le 1^{er} schéma de titration accéléré en se servant d'une escalade de dose de type Fibonacci modifié. Au bout d'un temps (t) défini, le 1^{er} schéma de titration avait permis d'étudier 8 niveaux de dose (15 patients) alors que la méthodologie classique avait permis d'étudier 3 niveaux de doses (12 patients). Ceci montre donc que le simple fait de réduire le nombre de patients par palier de dose permet de réaliser des économies de temps dans ces études.

Les informations concernant les gains de temps et/ou d' « économie » de patients inclus ainsi que le risque toxique de ces études nécessitent de plus amples investigations. Il semblerait que certains utilisent une variante de ces schémas : doublement de la dose jusqu'à ce que des toxicités apparaissent puis escalade de dose modérée. Cependant, beaucoup préfèrent conserver trois patients par palier de dose, ceci étant probablement à relier aux problèmes de variabilité inter individuelle et à la moindre qualité et quantité des données pharmacocinétiques obtenues.

4.2.2.4 Escalade de dose guidée par la pharmacocinétique [49]

La pharmacocinétique permet de corréler l'administration d'une dose donnée d'un médicament (sous quelques formes galéniques que ce soit) à la concentration plasmatique de son composé actif après absorption, distribution, métabolisation et catabolisation/élimination et ce en fonction du temps écoulé post-administration.

L'escalade de dose guidée par la pharmacocinétique est une méthodologie plus ancienne que les précédentes. Cette méthode se base sur le fait que l'aire sous la courbe (AUC) à la DL10 chez la souris est du même ordre de grandeur que l'aire sous la courbe à la dose maximale tolérée chez l'homme. Il a donc été proposé que cette valeur d'AUC soit une cible à atteindre en réalisant une escalade de dose rapide (doublement de la dose à chaque palier). La dose initiale est égale au $1/10^{\text{ème}}$ de la DL10 chez la souris. A chaque palier de dose, l'AUC pour tous les patients est calculée et le schéma d'escalade de dose est réajusté en fonction de la cible fixée. L'escalade de dose est généralement réalisée en 3 voire 4 paliers.

Cette méthode permet de limiter le nombre de paliers de dose explorés et le nombre de patients recevant des doses sub-thérapeutiques. Cette méthodologie a été employée dans une étude en 2000 et les auteurs ont montré qu'elle a permis d'inclure 15 à 18 patients de moins qu'en utilisant le Fibonacci modifié [50]. Cependant cette méthodologie n'est pas adoptée de façon consensuelle. En effet, elle présente différents inconvénients :

- elle ne peut pas être utilisée quand des différences inter espèces ont été constatées, ne permettant pas l'extrapolation à l'homme
- elle nécessite de pouvoir obtenir les résultats de pharmacocinétique de tous les patients en temps réel, ce qui représente des difficultés logistiques importantes
- l'étude ne peut pas être menée correctement s'il existe une variabilité inter patient .

Pour toutes ces raisons, l'utilisation de cette méthodologie reste très sporadique.

4.3 Phase I/II hybride [51]

Il s'agit d'une méthodologie bayésienne : elle est donc adaptative puisque l'on va prendre en considération les résultats obtenus avec les patients précédemment inclus dans l'étude pour déterminer la dose du palier suivant. La différence majeure par rapport aux méthodologies évoquées précédemment est que le choix de la dose ne sera plus fait que sur le seul paramètre de « toxicité » mais sur deux paramètres. En effet, l'objectif principal de ce type d'étude est de trouver la meilleure dose en fonction de deux critères :

- la réponse (évaluée par la diminution de la taille tumorale de x%)
- la toxicité (évaluée par la présence ou non de toxicité grade 3 ou 4).

Thall et Russell ont proposé cette méthodologie car ils ont estimé qu'elle était scientifiquement et éthiquement appropriée.

Pour commencer l'étude, le médecin va devoir définir un certain nombre de paramètres :

- Il faut définir les événements de toxicité et de réponse. En effet pour ces paramètres, la solution doit être binaire, c'est-à-dire qu'il y a présence ou non de toxicité et qu'il y a réponse ou non. Il va donc falloir définir ce qui sera considéré comme toxicité et ce qui ne le sera pas et sur quel pourcentage de diminution de taille tumorale on se basera pour affirmer avoir une réponse.
- Il faut définir un ensemble de niveaux de doses.
- Il faut spécifier deux probabilités qui sont essentielles dans cette étude :
 - la probabilité minimale de réponse, c'est-à-dire la probabilité de réponse au delà de laquelle on considère que la molécule est intéressante. On peut par exemple prendre comme valeur, la probabilité de réponse que l'on a avec le traitement de référence dans la pathologie.
 - la probabilité maximale de toxicité, c'est-à-dire la probabilité de toxicité au delà de laquelle on considère que la molécule est trop toxique.
- Il faut définir la taille maximale de l'échantillon
- Il faut enfin déterminer deux autres probabilités qui vont permettre de considérer une dose comme acceptable ou non. C'est-à-dire qu'une dose sera considérée comme inacceptable si :
 - la probabilité que la probabilité de réponse soit inférieure à la probabilité minimale de réponse fixée est supérieure à x% (par exemple 90%), ce qui reflète l'inefficacité
 - la probabilité que la probabilité de toxicité soit supérieure à la probabilité maximale de toxicité fixée est supérieure à x% (par exemple 95%), ce qui reflète une toxicité trop importante.

Ce qui signifie qu'une dose n'est acceptable que si les taux de réponse et de toxicité sont acceptables. Il faut souligner qu'à un certain palier de l'étude une dose peut être considérée comme inacceptable mais qu'à un des autres paliers suivants, elle sera acceptable au vu des résultats obtenus. Pour parvenir à définir ces probabilités, il existe une méthode basée sur la réalisation de scénarii qui est assez complexe.

L'étude est menée sur des cohortes de 1, 2 ou 3 patients. La dose du palier est fixée en se basant sur les critères définis au début de l'étude et sur les résultats obtenus avec les patients inclus aux paliers précédents. Pour débiter l'étude, il est choisi la dose la plus faiblement toxique. Pour chaque palier, il peut y avoir plusieurs propositions de doses. Pour choisir la meilleure dose parmi celles-ci, Thall et Russell ont défini des règles. La meilleure dose sera celle pour laquelle la probabilité de réponse sera la plus élevée. Si deux doses restent malgré cela définies comme les meilleures, on choisira la dose ayant la probabilité de toxicité la plus faible. Si à tous les

points de l'étude, il est déterminé qu'aucune dose n'est acceptable alors l'étude est terminée et aucune dose n'est préconisée.

La décision d'arrêter l'étude, de rester au même palier de dose ou de monter au palier de dose supérieur est fonction des résultats obtenus. En effet, si on inclut 3 patients par palier de dose, il y a 10 possibilités de résultats possibles :

Table 1. Decisions based on the first cohort of three patients in the DLI trial.

# Responders	#With no response and no toxicity	# With toxicity	Decision for second cohort
0	0	3	Stop the trial
0	1	2	
1	0	2	
0	2	1	
1	1	1	
2	0	1	
2	1	0	
3	0	0	
1	2	0	
0	3	0	

Figure 9 : Table de distribution des cas possibles pour décider de l'arrêt de l'étude, in [51].

Cette méthodologie a l'avantage de sélectionner le traitement le plus éthique pour chaque patient à chaque palier de dose de l'étude. Cependant elle présente également des inconvénients :

- la préparation de l'étude est complexe et nécessite l'aide d'un biostatisticien et d'un logiciel spécifique
- le temps pour obtenir les résultats à chaque palier de dose est long (peut prendre plusieurs mois)
- la méthodologie n'est pas applicable si les patients ont des pronostics différents. Autant lors de phase I et II distinctes, les patients inclus respectivement dans l'une et l'autre peuvent avoir des pronostics différents (ce qui est souvent le cas) autant lors de phase I/ II hybrides, la population des patients doit être homogène d'un point de vue du pronostic.
- le fait que les réponses soient binaires (réponse ou non, toxicité ou non) ne permet pas de distinguer la toxicité avec ou sans réponse.

Pour toutes ces raisons, cette méthodologie, qui bouleverse les « traditions » en matière d'essai clinique, reste très peu utilisée.

4.4 Phase II

Deux nouvelles approches sont en développement :

- les études comparatives
- les approches bayésiennes

4.4.1 Les études comparatives

4.4.1.1 Rationnel

Il convient tout d'abord de préciser les motivations qui conduisent au développement de ces études comparatives.

En premier lieu, la randomisation permet de déterminer de façon plus fiable si la firme pharmaceutique doit poursuivre le développement de son nouveau produit. Pour ce faire, elle doit savoir si celui-ci permet d'obtenir des résultats meilleurs que le traitement standard existant.

Il est essentiel de souligner qu'il ne s'agit pas de comparer statistiquement différents traitements afin de conclure à la supériorité ou non de l'un des traitements. En effet, le nombre de patients inclus dans ces études est trop faible pour permettre d'avoir une puissance d'essai suffisante.

L'objectif est ici de diminuer certaines sources de variabilité et de réduire les biais de sélection et donc de disposer de données plus fiables pour décider de poursuivre ou non le développement du produit. Il faut donc bien distinguer les effets observés qui sont liés à l'étude et ceux liés au traitement.

Si la comparaison d'un taux de réponse observé est réalisée par rapport au taux de réponse « historique » (c'est-à-dire au taux de réponse habituel du traitement conventionnel), il existe des biais importants qui peuvent conduire à prendre de mauvaises décisions :

- soit un arrêt d'étude du produit alors qu'en réalité celui-ci apporterait un bénéfice
- soit au contraire poursuivre les études cliniques (donc passer en phase III) sur un produit qui en réalité n'apportera aucun bénéfice.

Les enjeux éthiques et financiers sont très importants : il ne s'agit pas de passer à une phase III alors que le traitement proposé sera une perte de chance pour un nombre important de patients et qu'il y aura une perte financière élevée pour le laboratoire. D'où l'idée de réaliser des études comparatives versus un comparateur de référence dès cette phase II.

Un autre aspect peut expliquer l'utilisation de cette randomisation. Dans certains, il existe plusieurs modalités d'utilisation du traitement (différents schémas posologiques, différentes formes galéniques...) sans que l'on sache laquelle est optimale. Une solution pour résoudre ce problème est de réaliser une étude comparative des différentes modalités de traitement.

Enfin, un laboratoire peut avoir plusieurs alternatives pour une pathologie donnée. Afin de limiter ses coûts de développement, il peut ne vouloir poursuivre les études cliniques qu'avec le traitement le plus efficace parmi ces alternatives. Là encore, une étude randomisée de phase II peut être envisagée.

4.4.1.2 Comparaison versus le traitement de référence [24] :

La randomisation est réalisée entre le traitement testé et le traitement de référence. Le bras de référence permet de valider la mesure du taux de réponse observé. En effet, si le taux de réponse du traitement testé est élevé, il peut être considéré comme potentiellement efficace. S'il est bas, il faut examiner le taux de réponse du bras de référence. S'il est proche des valeurs habituelles, il n'y a probablement pas de biais de sélection des patients et si le taux de réponse du nouveau traitement est inférieur à celui-ci alors il peut être considéré comme inefficace. Si le taux de réponse du traitement de référence est bas par rapport à la valeur habituelle, il y a probablement un biais de sélection de la population de l'étude et on ne peut pas conclure sur l'efficacité ou non du nouveau traitement.

4.4.1.3 Comparaison entre différentes modalités de traitement [52] :

Simon [25] a proposé une méthodologie il y a déjà quelques années (SWE). Chaque bras de traitement correspond à des modalités différentes de traitement (par exemple deux voies d'administration différentes ou deux formes galéniques différentes). La première étape consiste à déterminer certains paramètres de l'étude : le taux de réponse historique, le taux de réponse qui sera suffisant pour continuer le développement du produit, les risques alpha et bêta), le nombre de patients à inclure à chaque étape, le nombre de réponses suffisant pour continuer l'étude à chaque étape et le nombre total de réponses nécessaire pour conclure que le traitement sous sa modalité x mérite des investigations supplémentaires. A chaque étape, on détermine si le nombre de réponses est suffisant pour poursuivre ou non l'étude :

- Si les deux modalités testées donnent un taux de réponse inférieur à celui attendu, alors l'étude est arrêtée et aucune de ces deux modalités n'est retenue pour des études ultérieures.
- Si une des deux modalités ne donne pas le taux de réponse attendu, le bras avec cette modalité est arrêté et l'étude est poursuivie en ajoutant des patients dans l'autre bras de traitement.
- Si les deux modalités donnent un taux de réponse supérieur à celui attendu, alors l'étude se poursuit en ajoutant des patients dans les deux bras de traitement.

A la fin de l'étude, 3 cas sont de nouveau envisageables :

- Aucune des deux modalités n'a donné un nombre de réponses supérieur à celui attendu. Dans ce cas, aucune des deux modalités ne mérite d'investigation supplémentaire.
- Une des deux modalités a donné un nombre de réponses supérieur à celui attendu. Dans ce cas, cette modalité mérite d'autres études (phase III)
- Les deux modalités de traitement ont donné un nombre de réponse supérieur à celui attendu. Dans ce cas, la modalité de traitement choisi en fonction d'un ensemble de paramètres tels que le taux de réponse, la toxicité, le coût, la qualité de vie. Il convient de garder à l'esprit que les taux de réponse des deux modalités ne peuvent pas réellement être comparés entre eux puisque l'étude n'a pas été réalisée dans ce but.

4.4.1.4 Comparaison entre différentes alternatives thérapeutiques [53] :

Le principe de l'étude est similaire à celui évoquée pour la comparaison entre deux modalités de traitement différentes.

4.4.1.5 Phases II randomisées et éthique [54] :

Deux points importants nécessitent d'être évoqués concernant ces phases II randomisées.

Tout d'abord, il convient de rester très vigilant sur les données qui sont issues de ces études et de bien les considérer pour ce qu'elles valent. Il ne s'agit en aucun de conclure qu'une molécule est plus efficace que le traitement de référence ou qu'une autre molécule. Ces essais n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour le démontrer. Ils permettent juste d'améliorer la qualité et la fiabilité des données pour évaluer si un traitement doit être étudié en phase III ou non. Les risques de dérive sont importants.

En outre, les codes éthiques et les guides de bonnes pratiques cliniques ne font pas de différence entre les études de phase II et de phase III [55]. Ce qui signifie que les règles de phase III s'appliquent également en phase II. Il convient donc de définir clairement ce qu'est le bras de référence dans les études ayant ce bras « contrôle ». Une vigilance toute particulière doit être portée sur les études ne prenant pas comme bras contrôle la prise en charge standard de la pathologie étudiée.

4.4.2 Les approches bayésiennes

De nombreux designs d'études utilisant une approche bayésienne sont en développement [56-59]. Elles restent pour le moment à un stade purement théorique. Elles semblent cependant prometteuses puisqu'elles permettent notamment de réduire la durée des études de phase II.

Deux points sont essentiels à déterminer dans ce type d'étude [60] :

- le paramètre choisi comme objectif principal de l'étude : Il peut s'agir par exemple de la probabilité d'avoir une réponse complète. Une fois celui-ci choisi, on va déterminer une fonction mathématique décrivant a priori la probabilité qui caractérise l'incertitude / les connaissances sur ce paramètre avant de débiter l'étude et après l'obtention des données.
- les données observées : Le théorème de Bayes est utilisé pour combiner les données observées à celles déterminées a priori afin d'obtenir une nouvelle fonction mathématique.

L'étude va donc se passer comme suit :

On commence par déterminer la fonction mathématique tenant compte des risques alpha et bêta ainsi que des résultats que l'on pense obtenir sur le paramètre défini (dans l'exemple la probabilité de réponse complète). On a donc un graphique avec :

En ordonnées : le poids (ou la fiabilité) attribué(e) à chaque probabilité de réponse complète

En abscisse : la probabilité de réponse complète

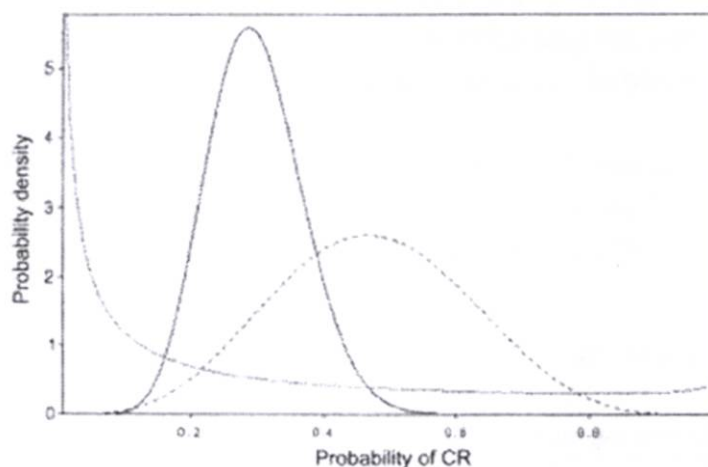


Figure 10 : Distribution bayésienne des probabilités de réponses complètes, in [60]

Légende :

Avant traitement : ligne hachurée

Après observation de 5 réponse complètes / 10 patients : ligne en pointillées

Après observation de 12 réponses complètes / 40 patients : ligne pleine

Avant le début de l'étude, il est déterminé un taux de réponse moyen proche de 20% et une certaine confiance est attribuée à chaque probabilité de réponse complète.

Après observation de 5 réponses complètes sur 10 patients traités, le taux moyen de réponse complète est proche de 50%. Aucune confiance n'est donnée pour des taux de réponse complète inférieurs à 10% ou supérieurs à 90%.

Après observation de 12 réponses complètes sur 40 patients traités, le taux moyen de réponse complète est d'approximativement 30% et aucune confiance n'est donnée pour un taux de réponse complète supérieur à 60%.

Au fur-et-à-mesure des étapes, on arrive donc à augmenter la précision sur paramètre choisi puisqu'on intègre les données des nouveaux patients traités aux données établies a priori ou aux étapes précédentes de l'étude. A la fin de l'étude, on obtient le taux de réponse complète moyen obtenu avec le traitement et l'intervalle de confiance associé à cette donnée.

Les principaux reproches à formuler concernant cette approche est qu'elle est difficile à appréhender pour un non statisticien et difficile à mettre en œuvre (il faut une analyse de données en temps réel).

Certaines équipes proposent même de combiner l'approche comparative (randomisation) et l'approche bayésienne [60].

4.4.3 Utilisation de ces méthodologies en pratique

Une étude récemment publiée [61] a étudié les méthodologies utilisées dans 123 études comparatives de phase II publiées entre 1986 et 2002. Les résultats sont assez surprenants.

Table 3. Type of Statistical Design Used in Randomized Phase II Trials Among the Studies With Reported Statistical Designs (N = 123)

Statistical Design	No.	%
Design categories		
SWE randomized phase II	13	10.6
1-stage design	48	39.0
1-sample binomial	14	
2-sample binomial	15	
2-sample continuous	12	
2-sample survival	7	
2-stage design	55	44.7
Gehan's	14	
Simon's optimal	14	
Simon's minimax	11	
Ad-hoc binomial	10	
Fleming's	3	
Multinomial	2	
Logistic	1	
3-stage design	4	3.3
EORTC binomial	3	
Ensign's binomial	1	
Others	3	2.4
Bayesian binomial	2	
Group sequential binomial	1	
Design by type of primary end points		
Binomial	102	82.9
Continuous	12	9.8
Survival	7	5.7
Multinomial	2	1.6
Total	123	100.0

Abbreviations: SWE, Simon, Wittes, Ellenberg; EORTC, European Organization for the Research and Treatment of Cancer.

Comme nous pouvons le constater, la méthodologie SWE n'est utilisée que dans 10,3% des cas. En revanche, la procédure une étape ou deux étapes sont utilisées respectivement dans 48 et 55%. Ces méthodologies ne sont pas conçues pour être des études à plusieurs bras, ce qui fait que les résultats obtenus dans les différents bras de l'étude ne sont pas comparables. On peut dès lors s'interroger sur l'intérêt de ces études.

L'approche bayésienne reste elle d'utilisation très confidentielle (moins de 2%).

En conclusion, nous pouvons dire que les nouvelles méthodologies des études de phase II tendent à se développer mais restent encore à améliorer tant dans leur facilité de mise en œuvre que dans la pertinence des informations qu'elles permettent d'obtenir.

Figure 11 : types d'études utilisées lors d'essais de phase II randomisés, in [61]

4.4.4 Phases II/III Hybrides

De nouvelles méthodologies pour des études de phase II/III sont en développement [62, 63].

Elles restent pour le moment à un stade de simulation. Il s'agit de dispositifs séquentiels bayésiens qui sont beaucoup plus lourds d'un point de vue méthodologique.

4.5 Passage de la Phase II à la phase III : « Go or no go »

Le passage de la phase II à la phase III est une étape de plus en plus critique. Les phases III sont essentielles puisqu'elles vont permettre l'obtention ou non de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Traditionnellement, l'obtention de la mise sur le marché d'un nouveau médicament nécessite que le dossier présenté aux instances décisionnaires (FDA aux Etats-Unis, AFSSAPS en France, EMEA en Europe) comporte au moins deux études de phase III positives.

Cependant depuis 1992, la FDA a instauré une procédure d'approbation accélérée pour les médicaments anticancéreux sur la base des résultats d'étude(s) de phase II (par exemple sur le taux de réponse obtenu). Elle nécessite que la firme pharmaceutique réalise des études contrôlées après l'obtention de l'approbation afin d'obtenir l'approbation définitive. Cette procédure n'est utilisable que dans le cas où le nouveau médicament serait très prometteur comparativement au traitement standard dans une indication donnée. Même si cette procédure existe, il n'en reste pas moins que l'obtention de l'approbation par cette voie a de meilleures chances d'aboutir au vu de résultats intermédiaires d'une étude de phase III déjà débutée.

Les exigences afin d'obtenir l'AMM d'un nouveau médicament sont devenues de plus en plus importantes au fur-et-à-mesure de l'augmentation des connaissances dans le domaine des essais cliniques et de la pathologie cancéreuse.

Trois facteurs expliquent la criticité du passage à la phase III [64] :

Le premier facteur est le coût des études. Les études de phase III sont les plus onéreuses dans le développement de la molécule. Il a été estimé que le coût moyen de développement d'une molécule (qu'elle soit anticancéreuse ou dans une autre indication) de la phase conceptuelle à celle de l'obtention de l'approbation par la FDA est de 802 millions de dollars. Si l'on rajoute, les coûts de développement post-approbation, ce chiffre s'élève à 897 millions de dollars. Les coûts du développement clinique en eux-mêmes sont de 175 millions de dollars approximativement, et les phases III représentent 65 à 75% de ce coût [65]. Ce coût, élevé, est expliqué par la nécessité de recruter un grand nombre de patients, la coordination entre les différents centres et les analyses sur le long terme.

Le second facteur est le temps de développement nécessaire. Pour les firmes pharmaceutiques, le délai jusqu'à l'obtention de l'approbation et donc la commercialisation du médicament,

représente une perte du temps d'exclusivité donc d'exploitation donc de revenus sur cette nouvelle molécule. Une étude réalisée entre 1990 et 1997 sur des essais de phase III en cancérologie a montré que la durée moyenne d'une étude de ce type était de 4,5 années [66]. Une autre réalisée sur les études de phase III en cours en mai 2003 semble montrer une durée plus courte (3,9 années) qui est expliquée par le fait que les promoteurs ouvrent plus de sites aux inclusions (en moyenne 27 par étude) [64]. En outre, il faut souligner que les études de phase III concernant les anticancéreux sont plus longues que celles concernant les autres catégories de médicaments (20% plus longues que les études sur les médicaments cardiovasculaires et deux fois plus longues que les études sur les anti-infectieux) [67].

Le dernier facteur est le risque qu'un nouvel anticancéreux n'obtienne pas son approbation par la FDA. L'occurrence des rejets est d'environ 20% [68]. Ceci n'est pas en soi très élevé mais les conséquences financières peuvent être désastreuses pour une firme pharmaceutique.

Pour toutes ces raisons, certains paramètres sont à contrôler avant de débiter ces études :

- les résultats obtenus en phase I et II doivent être suffisamment intéressants (par exemple un taux de réponse supérieur de 20% par rapport à celui du traitement standard)
- la molécule doit avoir une pharmacocinétique favorable (par exemple une bonne biodisponibilité si administration orale)
- la toxicité doit être aussi faible que possible
- le médicament doit avoir une indication bien définie : dans quel type de cancer, à quel stade de l'évolution de la maladie, et en quelle ligne de traitement de chimiothérapie.
- le médicament (seul ou en association) doit représenter des bénéfices financiers pour la firme pharmaceutique, c'est-à-dire que les bénéfices liés à la vente du médicament doivent être supérieurs aux coûts de développement
- les populations incluses dans les phases II et III doivent être similaires [69].

4.6 Phase III

Les études de phase III n'ont pas ou peu évolué d'un point de vue méthodologie, celle-ci étant très consensuelle. Cependant certaines équipes ont étudié les critères de jugement qui ont permis à 71 nouvelles molécules d'obtenir leur approbation entre janvier 1990 et novembre 2002 [70]. Parmi ces 71 approbations, la grande majorité concerne des cytotoxiques.

Comme nous l'avons dit précédemment il existe deux types de procédures d'approbation aux Etats-Unis :

- l'approbation dite « régulière »
- l'approbation accélérée.

Lors d'une approbation dite « régulière », la FDA base sa décision sur un critère de jugement qui démontre que le médicament permet d'allonger la durée de vie ou d'en améliorer la qualité ou qu'il a un effet favorable sur un marqueur établi qui sous tend ces mêmes points.

Lors d'une approbation accélérée, la FDA base sa décision sur un critère de jugement substitutif qui, bien qu'étant moins établi, permet de prédire un allongement de la durée de vie ou une amélioration de celle-ci.

Dans cette étude, les résultats ont été les suivants :

- 57 nouvelles molécules ont obtenu leur approbation par la voie dite « régulière »
- 39 de ces approbations ont été basées sur des critères de jugement autres que la survie globale (pour 26, il s'agissait de la réponse tumorale)
- 18 de ces approbations ont été basées sur la survie globale
- 14 nouvelles molécules ont obtenu leur approbation par la voie accélérée
- 12 de ces approbations ont été basées sur le taux de réponse tumorale.

Ces résultats méritent que l'on détaille un peu plus les critères de jugement utilisés pour les études de phase III [71].

Survie globale :

C'est le « gold standard » pour obtenir l'approbation. Il présente cependant deux inconvénients majeurs :

- la durée des études est généralement longue pour atteindre cet objectif
- l'observation d'une amélioration de la survie pourrait être expliquée par un traitement postérieur à celui étudié, ceci étant peu probable puisque plus le nombre de lignes de chimiothérapie augmente, moins les médicaments proposés sont performants.

TTP (Time To Progression) :

Il s'agit du temps jusqu'à progression de la maladie. Son principal avantage est que l'objectif de l'étude est plus rapidement atteint. Ses inconvénients sont multiples :

- Ce temps obtenu n'est qu'une estimation du temps recherché. En effet, la progression survient entre deux rendez-vous de suivi du patient. Le TTP peut donc varier simplement parce que la fréquence des évaluations n'est pas identique d'un centre investigateur à l'autre. Dans les études cliniques randomisées de phase III, il convient donc de respecter le calendrier des visites d'évaluation prévu par le protocole et que la fréquence de ces visites soit la même dans les différents bras de l'étude.

- Toujours afin d'éviter un biais, tous les sites possibles de progression de la maladie doivent être évalués au début de l'étude et à chaque rendez-vous de suivi avec si possible les mêmes outils technologiques.
- Il faut définir très précisément ce qu'est la progression (décès, apparition de nouvelles lésions, augmentation de taille des lésions existantes...). L'interprétation est plus problématique lorsqu'on observe une augmentation des marqueurs tumoraux sériques ou une apparition de lésions au PET scan ou une aggravation des symptômes liés à la tumeur.

C'est le critère de jugement le plus coûteux.

Taux de réponse :

La régression spontanée d'un cancer est un événement rarissime, il est donc raisonnable d'admettre qu'une régression de la taille tumorale après un traitement est attribuable exclusivement à l'effet du traitement. Le taux de réponse est donc considéré comme une évidence de l'activité antitumorale et un marqueur substitutif du bénéfice clinique. Ce critère doit être défini (comme nous l'avons vu dans la première partie) et il doit y avoir une relecture des résultats par un comité d'experts indépendant (entre autre, il ne doit pas connaître le bras de traitement attribué au patient).

L'avantage principal de ce critère est qu'il est atteint très rapidement.

L'inconvénient de ce critère est qu'il n'est pas « complet » dans le sens où la durée de la réponse est tout aussi voire plus importante que la constatation d'une régression tumorale.

Pour les patients présentant une pathologie qui menace le pronostic vital et pour laquelle aucune thérapeutique efficace, ce critère peut être utilisé pour obtenir une approbation *via* la voie accélérée.

Qualité de vie :

La qualité de vie du patient est un critère de jugement potentiellement très puissant puisqu'il permet d'obtenir des informations venant du patient sur sa perspective du bénéfice clinique du traitement par rapport à son état.

- La qualité de vie représente une évaluation globale qui prend en compte :
- l'expérience du patient par rapport à ses symptômes
- la toxicité liée au traitement
- l'impact du traitement et de la maladie sur la vie du patient
- le sens du bien-être du patient

Elles prennent donc en compte les dimensions psychologiques, sociales, fonctionnelles ainsi que le ressenti du patient sur son état physique dans le cadre de sa pathologie. Ces études viennent généralement se greffer sur les études d'efficacité et la qualité de vie est un des critères de jugement secondaire de l'étude. Il existe des questionnaires validés en cancérologie (EORTC QLQ-C30) (annexe 2, page 80-82). Le patient complète seul le questionnaire à des intervalles réguliers, prévus dans le protocole. Ces études prennent une place de plus en plus importante puisque comme nous l'avons dit précédemment les études de non infériorité sont plus fréquentes. Si l'on démontre la non infériorité du nouveau traitement, il convient de démontrer soit sa meilleure tolérance soit une amélioration de la qualité de vie du patient soit au mieux les deux.

Ces études restent malgré tout difficiles à mettre en œuvre. En effet, il faudrait limiter les biais en réalisant des études versus placebo ou traitement de référence et en double aveugle. De plus, l'analyse des résultats est difficile du fait de la multitude des données obtenues et des comparaisons réalisables ainsi que de la perte de données qui est importante.

DFS (Disease Free Survival) :

Il s'agit de la survie sans maladie. Ce critère ne peut être utilisé que lorsque l'indication se situe en adjuvant.

Le choix du critère de jugement principal n'est donc pas aussi simple que cela n'y paraît. Des critères économiques viennent en effet modifier ce choix puisqu'il n'est pas toujours envisageable d'évaluer la survie globale (tout particulièrement pour les pathologies dont le pronostic est favorable). Il faut également souligner que le domaine des traitements anticancéreux est en plein essor et qu'il n'est pas envisageable de réaliser des études trop longues. En effet, si l'on réalise une étude avec une nouvelle molécule A versus le traitement de référence au début de l'étude, mais qu'avant la fin de l'étude, un autre laboratoire démontre que sa nouvelle molécule B est meilleure que le traitement de référence (identique à celui de l'autre étude), il sera difficile de positionner le traitement A par rapport au B si le A démontre une supériorité par rapport au traitement de référence. La durée des études de phase III tend donc à se raccourcir (comme nous l'avons précédemment) mais ceci se fait avec une perte de valeur du résultat : la pertinence clinique du résultat est moindre.

4.7 Phase IV

Les études de phase IV connaissent un essor considérable. En effet, elles ne limitent plus à des études de pharmacovigilance.

En raison de la commercialisation de nouvelles thérapeutiques de plus en plus coûteuses, des études pharmaco-économiques sont apparues [72]. Elles consistent à identifier puis à évaluer les coûts et les conséquences de stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives. Elles ont pour objectif d'éclairer la décision dans la prise en charge thérapeutique d'une pathologie. La

finalité n'est pas de dépenser moins mais bien de dépenser mieux : il s'agit d'une recherche d'efficacité (rapport entre le coût et les performances). Des bonnes pratiques d'évaluation économique du médicament ont été élaborées [73, 74].

Avant de mettre en œuvre une étude de ce type, il convient de définir de quel point de vue elle se place. En effet, ceci influence directement la valorisation des coûts : les coûts ne sont pas les mêmes pour le patient, l'hôpital, l'assurance maladie ou la société.

Différents type d'études peuvent être menées [72]:

- Etudes de minimisation de coûts : elles permettent de répondre à la question « quelle stratégie est la moins chère ? ». Elles sont utilisées lorsque les conséquences cliniques des stratégies thérapeutiques sont supposées équivalentes. Seuls les coûts sont comparés.
- Etudes coût-efficacité : elles visent à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses avantages qui vont être exprimés par un indicateur de résultats cliniques ou d'état de santé (par exemple le nombre d'années de vie gagnées, le nombre de handicaps évités...).
- Etudes coût-utilité : elles visent à relier le coût d'une stratégie de prise en charge à ses avantages en tenant compte des résultats cliniques mais ajustés par la qualité de vie (QALY : Quality Adjusted Life Years)
- Etudes coût-bénéfice : elles visent à comparer le coût d'une stratégie thérapeutique à ses avantages exprimés en terme monétaire.
- Etudes coût-conséquences : elles font un inventaire de tous les coûts engagés par une action et de toutes les conséquences positives et négatives qu'elle entraîne.

Différents coûts sont à prendre en compte selon le type d'étude :

- Coûts directs : il s'agit des coûts directement imputables à la pathologie et/ou sa prise en charge. Ils peuvent être médicaux (hospitalisations, consultations, médicaments, dispositifs médicaux, examens radiologiques et biologiques, soins infirmiers...) ou non médicaux (transport du patient, aide à domicile...).
- Coûts indirects : ceux sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement : perte de productivité en raison des arrêts de travail.
- Coûts intangibles : ceux sont les coûts représentant les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et/ou son traitement. Il s'agit de la perte de bien-être du patient et de son entourage. Ces coûts sont difficiles à évaluer.

Ces études se rencontrent de plus en plus fréquemment en cancérologie puisqu'il s'agit d'un domaine où le coût des nouvelles thérapeutiques est de plus en plus élevé et où le nombre de patients augmente sans cesse. Il faut cependant souligner les limites éthiques des études coût-efficacité. Le meilleur point de vue pour ces études est celui de la société (permet d'éviter les

biais liés aux méthodes de gestion des institutions). Mais quelle décision prendre lorsque l'intérêt individuel d'un patient diffère de l'intérêt de la société ?

5 THERAPEUTIQUES « CIBLEES » : NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LES ETUDES CLINIQUES

5.1 GENERALITES SUR LES NOUVELLES THERAPEUTIQUES « CIBLEES »

Les thérapeutiques « cytotoxiques » exercent leur activité en interférant à différents niveaux dans le processus de réplication de l'ADN ou de l'ARN de façon dose dépendante. Elles ne permettent pas un ciblage précis des cellules tumorales, conduisant à de nombreux effets indésirables du fait de la toxicité sur des cellules saines [75].

De nouveaux médicaments plus spécifiques de la cellule cancéreuse ont déjà été développés et de nouvelles molécules sont actuellement à l'étude. L'effet observé est de nature cytostatique c'est-à-dire que ces nouvelles thérapeutiques vont inhiber la croissance tumorale. Ceci sera associé dans certains cas à un effet cytotoxique qui entrainera la lyse de la cellule tumorale.

Les progrès en biologie moléculaire ont permis d'étudier les mécanismes impliqués dans la cancérogénèse :

- la transduction du signal
- la progression, l'invasion, l'angiogénèse
- l'apoptose et le cycle cellulaire.

Nous étudierons dans un premier temps l'interaction de la cellule tumorale avec son environnement. Nous verrons ensuite les voies de recherche actuelles basées sur le fonctionnement de la cellule tumorale. Enfin, nous ferons le point sur les thérapeutiques ciblées ayant déjà une AMM.

5.1.1 L'interaction de la cellule tumorale avec son environnement [76-81]

5.1.1.1 Les récepteurs à activité tyrosine kinase

Le passage d'une cellule eucaryote de la phase quiescente (G0) à la phase de mitose (M), en réponse à des stimuli extérieurs, est un processus comprenant plusieurs étapes. Il requiert la transduction de signaux divers (prolifération, migration, différenciation) et l'activation de protéines intracellulaires. Ce processus finement régulé est altéré au sein des cellules néoplasiques, engendrant une prolifération, une migration et une différenciation cellulaires non contrôlées.

Si l'on simplifie l'interaction, elle se déroule ainsi (voir figure 12 page suivante) :

- des facteurs de croissance se fixent sur des récepteurs transmembranaires (normaux ou modifiés)
- cette fixation entraîne une cascade de réactions intracellulaires
- cette cascade aboutit à la modulation de facteurs de transcription qui vont modifier la transcription de certains gènes ayant un rôle dans la division, l'apoptose, la migration, la différenciation cellulaire et l'angiogénèse.

Les récepteurs impliqués dans le processus de carcinogenèse sont des récepteurs possédant une activité enzymatique tyrosine kinase. On retrouve parmi ceux-ci l'EGFR (epidermal growth factor receptor), le VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) et PDGFR (platelet derived growth factor receptor). La tyrosine kinase permet le transfert d'un phosphate à partir de l'ATP sur un substrat qui deviendra actif. De là s'en suivra la cascade de réactions intracellulaires.

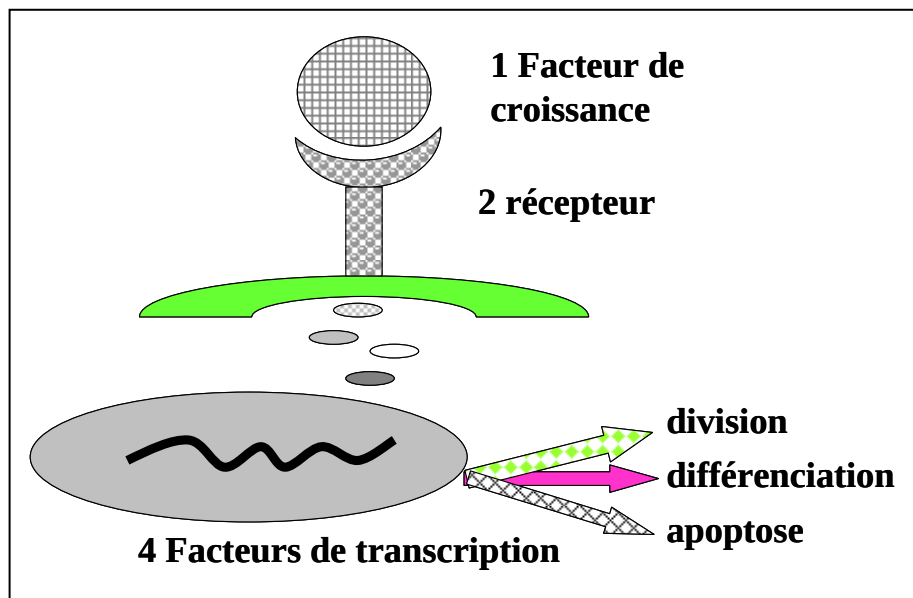


Figure 12 : Réponse de la cellule normale aux stimuli, in [76]

Le récepteur est constitué de 3 parties :

- un domaine extracellulaire qui est le site de fixation du ligand
- un domaine transmembranaire hydrophobe qui permet l'ancrage du récepteur dans la membrane
- un domaine intracellulaire qui possède une activité tyrosine kinase.

Si on prend l'exemple de l'EGFR qui fait partie de la famille des récepteurs HER où l'on trouve HER1 (= EGFR), HER2, HER3 et HER4, ses principaux ligands sont l'EGF et le TGF- α . Il se présente comme suit :

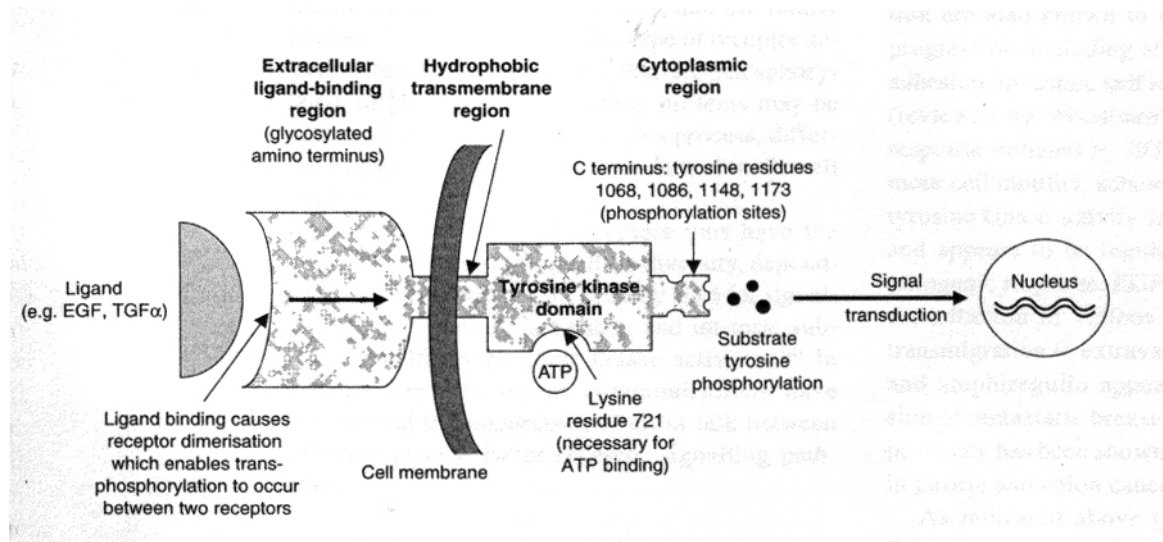


Figure 13 Mécanismes de transduction du signal du récepteur EGFR, in [82]

Son fonctionnement est maintenant bien connu. Lors de la fixation du ligand à ce récepteur, il se produit une dimérisation (homo ou hétérodimérisation) avec d'autres récepteurs de la famille HER, puis une autophosphorylation et une activation des voies de transduction intracellulaire.

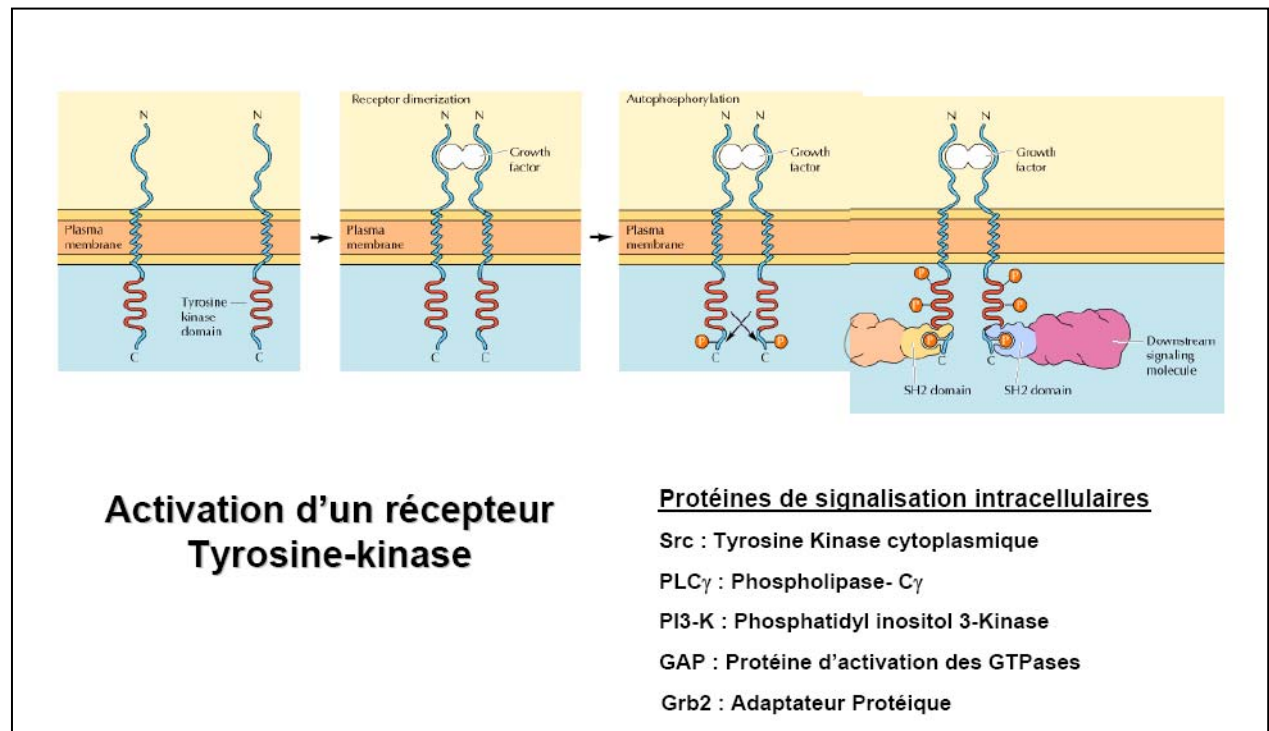


Figure 14 : Activation d'un récepteur tyrosine-kinase par dimérisation, in [83]

Les voies de transduction du signal au niveau intracellulaire sont complexes et font appel à des protéines kinases dont les MAP kinases (Mitogen-Activated Protein kinases). Ces protéines ont un rôle de phosphorylation d'un substrat qui deviendra alors actif. Ces protéines possèdent trois domaines :

- un domaine catalytique : site où se réalise la phosphorylation du substrat
- un domaine régulateur : lors de l'activation d'une protéine kinase, ce domaine va changer de conformation pour permettre au site de catalyse de devenir accessible pour le substrat. Ce domaine est auto-inhibiteur (joue le rôle d'un inhibiteur compétitif pseudo-substrat)
- un domaine SH2 : cible potentielle pour des agents antiprolifératifs.

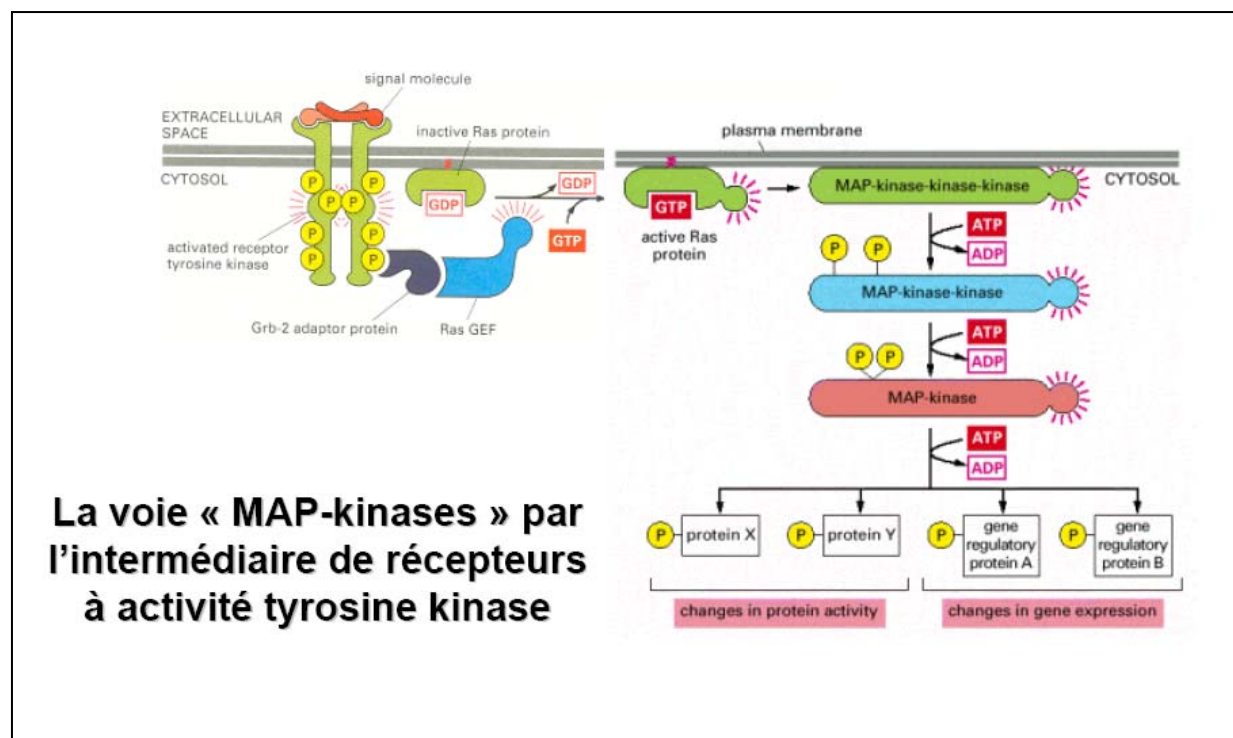


Figure 15 : La voie MAP-kinases, in [83]

Le récepteur transmembranaire activé va induire une cascade d'événements. Une molécule adaptatrice va se fixer sur son site phosphorylé *via* le domaine d'homologie SH2. Cette molécule Shc activée va activer à son tour une protéine G intracytoplasmique, qui va recruter une protéine « d'échange de guanine nucléotide », SOS1. Cette dernière est nécessaire à l'activation de Ras.

La protéine Ras-GDP devient active sous la forme Ras-GTP permettant l'activation de deux voies majeures :

- la voie Ras / Raf (MAPKKK) / MEK (MAPKK) / ERK (MAPK)
- la voie PI3K (phospho-inositol triphosphate kinase) / PTEN / AKT / mTOR

L'importance de ces récepteurs a été démontrée en oncologie. En effet il a été constaté une hyperactivation de la voie EGFR dans les tumeurs via :

- soit une surexpression du récepteur lui-même
- soit une surexpression des ligands (EGF et TGF- α principalement)
- soit des mutations activatrices d'EGFR.

Cette hyperactivation conduit à une augmentation de la croissance cellulaire (augmentation de la prolifération et diminution de l'apoptose), une stimulation de l'angiogénèse et des processus d'invasion tumorale.

Si l'on prend l'exemple du VEGFR, il s'agit également d'un récepteur possédant un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. Il est indispensable à la croissance et au développement antitumoral. Il intervient en effet sur la prolifération, la mobilité et la migration des cellules endothéliales et sur la néoangiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux au sein de la tumeur). Dans les cancers, il a été constaté une hyperactivation de la voie VEGF.

5.1.1.2 Les antigènes de surface

En hématologie, ces antigènes de surface sont des cibles potentielles pour de nouveaux médicaments (anticorps monoclonaux). En effet, il a été identifié des antigènes directement impliqués dans la survie et les fonctions des cellules tumorales. Pour que cet antigène puisse être une cible, il doit être présent sur la totalité des cellules tumorales avec une densité élevée et il ne faut pas ou peu de modulation antigénique (pas de disparition de l'expression de l'antigène de la cellule tumorale après exposition à l'anticorps monoclonal spécifique).

Parmi ces antigènes, certains ont été la cible choisie pour le développement de nouveaux médicaments :

- Cluster Differentiation (CD) 20. Il est présent à la surface des précurseurs et des cellules B matures. Il semble jouer un rôle important dans la maturation, la différenciation et l'activation des lymphocytes B.
- CD33. Il s'agit d'un marqueur de différenciation myéloïde. Il est exprimé sur les monocytes, promyélocytes, blastes de type myéloïde. Il n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques et n'est pas retrouvé dans les tissus non hématopoïétiques. On ne connaît pas sa fonction exacte. Il est intéressant car il est exprimé sur les cellules leucémiques avec une densité bien supérieure à celle des cellules CD33⁺ normales, notamment dans la moelle.

- CD52. Il est exprimé par les cellules B et T ainsi que par les monocytes et les cellules NK. Sa fonction n'est pas définie.
- D'autres antigènes sont également étudiés comme cible potentielle : CD22, CD23, CD40 et CD80.

5.1.2 Voies de recherche actuelles basées sur le fonctionnement de la cellule tumorale [84]

P. Nygren et R. Larsson ont fait la synthèse des différentes voies de recherche en cours en 2003 concernant les anticancéreux. 209 voies d'investigation ont été identifiées et ont été classées en 8 groupes selon le mécanisme d'action (voir figures 16 et 17 pages suivantes). Il existe, en outre, un autre groupe que nous évoquerons mais qui n'est pas abordé dans l'article.

5.1.2.1 Molécules permettant d'augmenter l'activité des médicaments existants en palliant les résistances développées ou en augmentant leur effet

Plusieurs voies sont étudiées dans ce sens :

Différents mécanismes de résistance des cellules cancéreuses aux cytotoxiques ont été identifiés. Des stratégies sont en développement afin d'agir sur les pompes d'efflux ATP dépendantes qui sont responsables de la résistance à plusieurs médicaments (MDR : multidrug resistance). La plus connue d'entre elles est la PgP (glycoprotéine P).

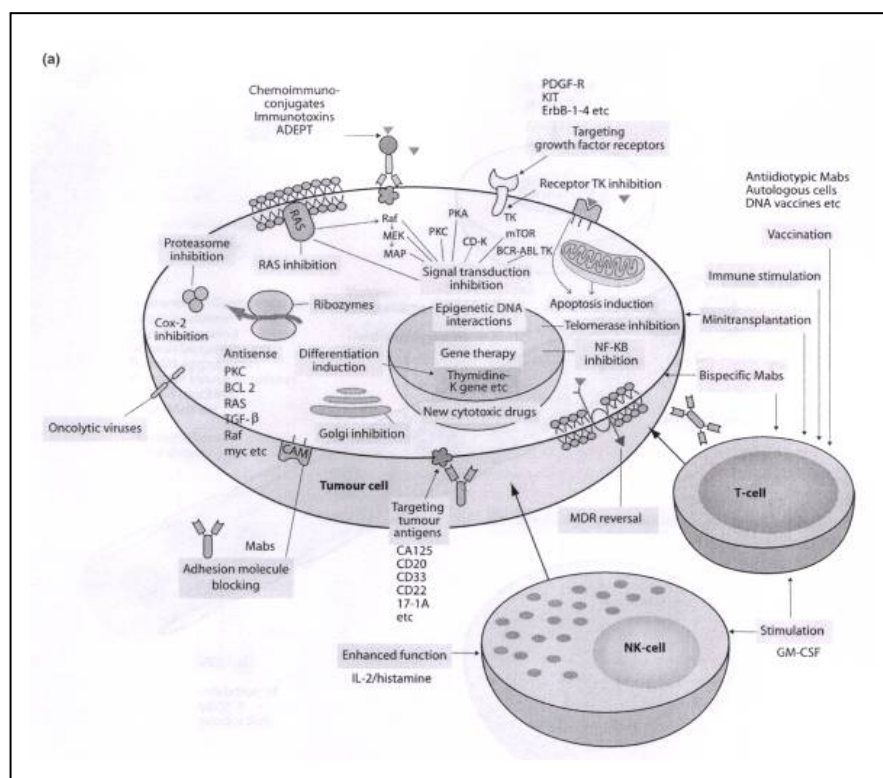


Figure 16 : Cibles membranaires et mécanismes moléculaires d'interaction avec la cellule cancéreuse (a), in [84]

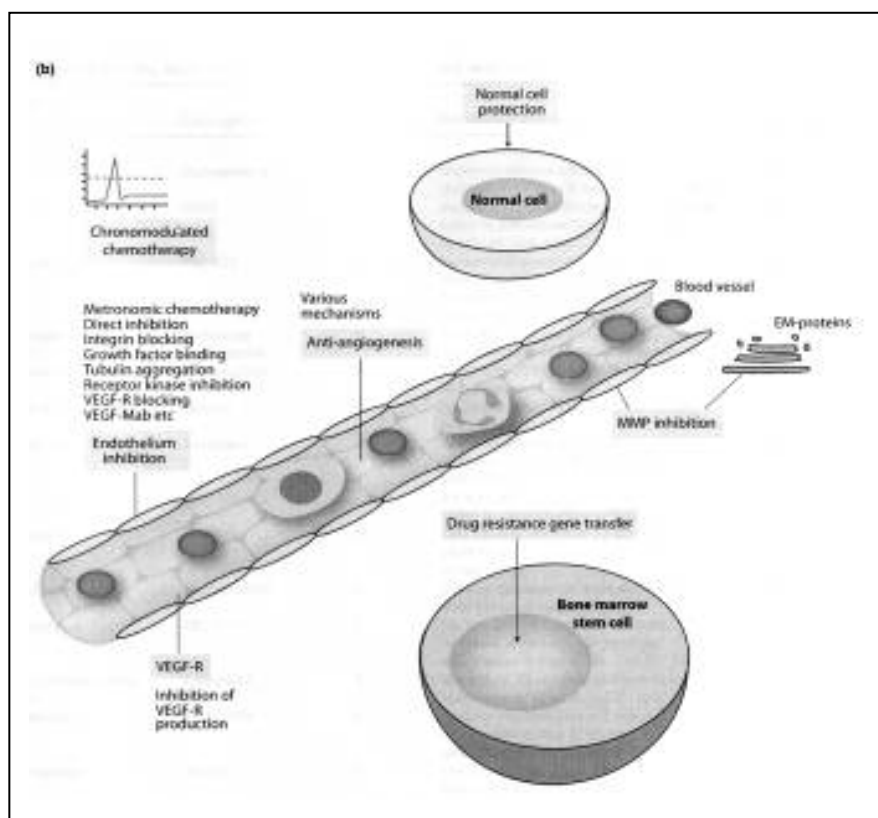


Figure 17 : Cibles membranaires et mécanismes moléculaires d'interaction avec la cellule normale (b)[84]

Une autre possibilité est de coupler un anticorps à une enzyme capable de convertir une pro-drogue non toxique en un métabolite fortement toxique (ADEPT : antibody dependent enzyme prodrug therapy). En sélectionnant des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques de la tumeur, on s'attend à obtenir des concentrations plus élevées en molécule active au sein de la cellule tumorale tout en épargnant les cellules des tissus sains.

Une autre approche consiste à protéger les cellules saines dans le but d'augmenter l'index thérapeutique des cytotoxiques.

5.1.2.2 Inhibiteurs des signaux de transduction

La croissance cellulaire, la différenciation la mobilité et l'apoptose sont des phénomènes régulés par des signaux émis soit par d'autres cellules, soit par la matrice extracellulaire soit par des facteurs de croissance ou des cytokines.

Plusieurs cibles ont été identifiées :

- Les récepteurs tyrosine kinase : comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, ces récepteurs jouent un rôle clé dans le fonctionnement de la cellule.
- Les protéines de la voie Ras / Raf / MEK / MAPK-ERK

Les protéines Ras interviennent dans la transduction du signal et ont un rôle central dans les processus de prolifération et de différenciation. Des mutations au niveau des codons

12, 13 ou 61 des gènes de Ras activent Ras en le bloquant sous forme active. Ceci conduit à l'activation du signal de transduction en l'absence même de stimulation par un facteur de croissance. Ces protéines constituent une cible.

La synthèse des protéines Ras se fait sous la forme d'un pro-peptide qui va nécessiter des modifications post-traductionnelles pour permettre son ancrage à la face interne de la membrane cytoplasmique. Ces modifications nécessitent en particulier une étape de farnésylation *via* une enzyme la farnésyl transférase. Cette enzyme constitue également une cible pour de nouvelles thérapeutiques.

La protéine Raf est impliquée dans les mécanismes de chimiorésistance médiée par la P-gp. Des recherches portent sur une sonde anti-messenger qui inhibe la traduction au niveau des ribosomes de l'ARNm de Raf.

- Les protéines de la voie PI3K / PTEN / AKT / mTor

Les lipides transmembranaires jouent un rôle important dans la transduction. L'activation de ces phospholipides par la PI3K permet d'activer un certain nombre d'effecteurs en amont impliqués dans les processus d'invasion, de métastase, d'angiogénèse, de prolifération, de différenciation, de survie cellulaire et d'organisation du cytosquelette. Des recherches portent sur des agents inhibiteurs de la PI3K.

L'activité oncogénique de PI3K est contrebalancée par une protéine suppresseur de tumeur appelée PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten). Des modèles cellulaires visant à réintroduire le gène PTEN par thérapie cellulaire sont à l'étude.

Une des voies terminale de la cascade est la voie médiée par mTor (mammalian target of rapamycin). Des recherches portent sur l'inhibition de cette voie (rapamycine et dérivés).

- La protéine kinase C (PKC), la protéine kinase A (PKA) et mTOR : elles sont impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, la survie et la différenciation.
- Le protéasome : système de dégradation de nombreuses protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, l'angiogénèse et la régulation de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs.
- Les glycosylations anormales effectuées par le Golgi observées dans les cellules tumorales.

5.1.2.3 Molécules ciblant l'expression des gènes

- Thérapie épigénétique (molécules interagissant avec l'ADN dans le but de modifier l'expression génique).

L'enroulement de l'ADN autour d'histones (qui affecte l'expression génique) est modulé par des réactions de méthylation et d'acétylation. Les DNA méthyltransférases sont des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN et sont également impliquées dans l'inactivation de certains pro-oncogènes. La méthylation de l'ADN conduit à un resserrement de la chromatine et rend plus difficile la transcription. D'autre part, l'acétylation des groupements lysine dans les histones relâche la chromatine et facilite l'activation de la transcription. Dans les cellules normales, l'équilibre d'activité entre l'acétylation et la déacétylation aboutit à un certain profil d'expression génique. Dans les cellules tumorales, il a été constaté un processus aberrant d'hypoacétylation des histones et d'hyperméthylation de l'ADN. Ceci a conduit à élaborer des molécules visant à inhiber la méthylation et la déacétylation.[85]

Des facteurs de transcription tel que le Facteur Nucléaire kappa-B (NF-κB) sont des complexes protéiniques cytoplasmiques qui une fois clivés en une sous-unité active peuvent aller dans le noyau et activer la transcription de l'ADN. Leur inhibition a été associée à des effets pro- et anti-apoptotiques selon les cas étudiés. Le développement de petites molécules interférant avec NF-κB sont en cours.

La restauration épigénétique de fonctions perdues de molécules protéiniques mutées est une stratégie récente. Un intérêt particulier est porté sur la restauration de la fonction du p53 muté par de petites molécules.

- Thérapie génique (introduction spécifique de matériel génique dans une cellule pour obtenir une régulation sélective de l'expression génique).

Plusieurs alternatives ont été étudiées :

- Introduire un vecteur adénoviral contenant de la thymidine kinase d'herpes simplex virus puis administrer du « ganciclovir »
- Délivrer aux cellules tumorales des molécules antisens qui ciblent l'ARNm avec lequel elles peuvent s'hybrider et inhiber spécifiquement l'expression de gènes pathogéniques

Les cibles d'intérêt pour la thérapie anticancéreuse sont BCL-2, BCR-ABL, Raf, RAS, MYC, PKC, PKA et p53.

5.1.2.4 Inhibition de l'invasion tumorale

L'idée proposée ici est d'inhiber la dégradation de la matrice extracellulaire (induite par la cellule tumorale) en utilisant des inhibiteurs de métalloprotéinase de la matrice (MMP). En effet une protéolyse excessive de la matrice par ces enzymes pourrait avoir un rôle important dans le processus pathologique en particulier la progression tumorale.

5.1.2.5 Les agents de différenciation

Différentes études semblent indiquer que le processus de transformation qui aboutit au développement d'un phénotype tumoral inclut un blocage du processus de différenciation normal. La proposition est donc d'utiliser des molécules qui pourraient induire une différenciation normale et une maturation des cellules cancéreuses. Parmi les molécules les plus étudiées, on retrouve des rétinoïdes et des analogues de la vitamine D3.

5.1.2.6 Les inhibiteurs de l'angiogénèse

Une des étapes nécessaire à la croissance de tumeur primitive et au développement des métastases est le développement d'un support vasculaire appelé l'angiogénèse. Des systèmes de régulation endogènes contrôlent l'angiogénèse. On trouve donc des promoteurs de l'angiogénèse comme les facteurs de croissance des fibroblastes a (acidic) et b (basic) et le facteur de croissance endothélial vasculaire ainsi que des inhibiteurs de l'angiogénèse comme l'angiostatine, l'endostatine et la thrombospondine. L'idée est donc d'ici d'inhiber l'angiogénèse.

5.1.2.7 Thérapie basée sur l'immunité

Les anticorps monoclonaux, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, peuvent être utilisés soit pour agir directement soit indirectement en recrutant d'autres cellules de l'immunité.

La vaccination : l'idée est d'exposer le système immunitaire aux antigènes de la cellule tumorale dans le but de provoquer une réponse antitumorale.

5.1.2.8 Autres approches étudiées

- création d'un virus oncolytique
- inhibition de récepteur à l'endothéline

5.1.2.9 Ciblage du cycle de réplication cellulaire [86, 87]

Le cycle cellulaire est divisé en quatre phases : G₁, S, G₂, M. La progression dans ce cycle est sous l'influence de kinases cycline dépendantes (CDKs). Ces dernières sont régulées positivement par les cyclines et négativement par des inhibiteurs de CDKs naturels. Dans une cellule cancéreuse, il existe une dérégulation du cycle cellulaire avec une surexpression des cyclines et une non-expression des inhibiteurs de CDKs, ce qui provoque une croissance non contrôlée de la cellule. Actuellement la recherche porte sur des agents inhibant directement les CDKs et inhibant la croissance non contrôlée de la cellule.

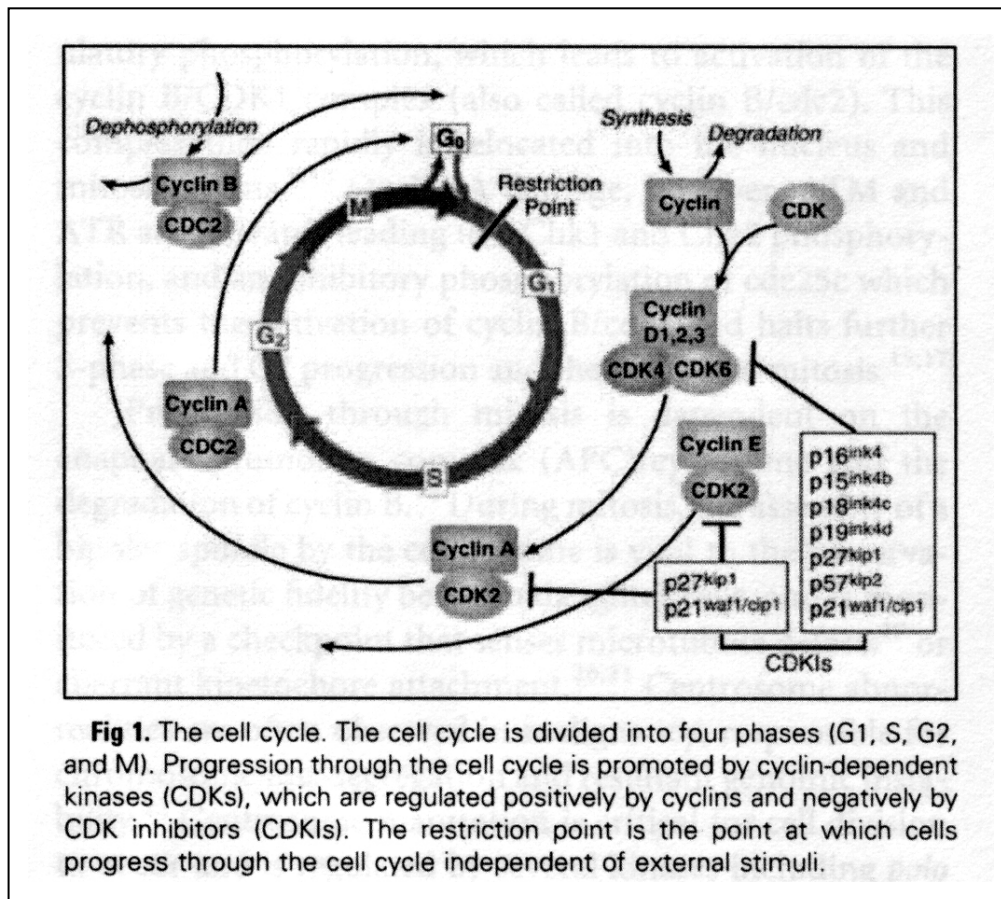


Figure 18 : Les phases du cycle cellulaire, in [87]

5.1.3 Thérapeutiques ciblées ayant une AMM en 2006

5.1.3.1 Nature des nouvelles thérapeutiques [79, 88]

Parmi les nouveaux médicaments ayant une action ciblée, on retrouve :

- des anticorps monoclonaux (-mab)
- des inhibiteurs des tyrosine kinases (-inib)
- des inhibiteurs du protéasome.

Il convient de faire un rappel sur les anticorps monoclonaux.

Les anticorps sont composés de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères identiques, chacune possédant une partie constante et une partie variable. On parle d'anticorps monoclonaux lorsque l'ensemble des sites de fixation à l'antigène a la même spécificité antigénique. L'anticorps monoclonal possède 3 domaines fonctionnels :

- deux sites spécifiques de fixation antigénique : Fab (antigene binding)
- un site effecteur appelé fragment : Fc (cristallisable).

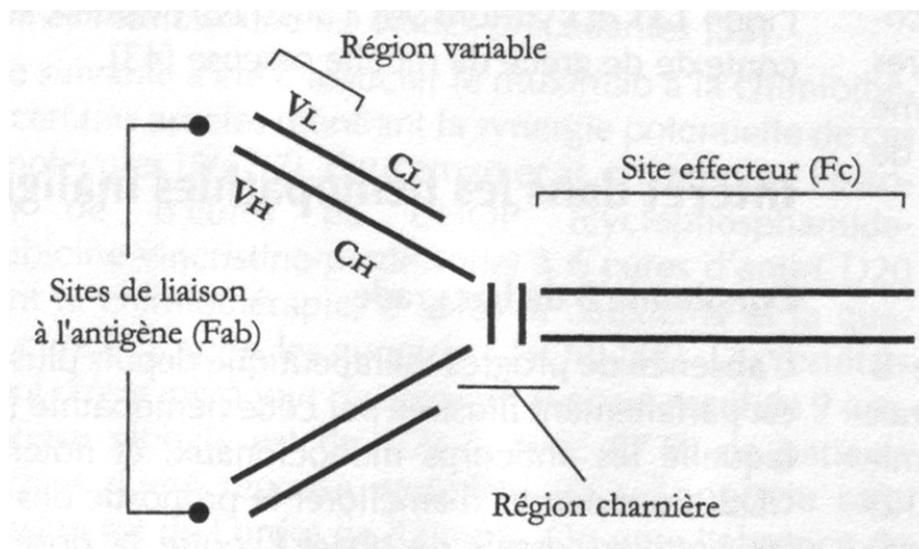


Figure 19 : Structure de base d'un anticorps, in [79]

L'anticorps monoclonal est dirigé contre une cible déterminée qui peut être :

- un antigène de surface (cluster de différenciation) : l'anticorps a une toxicité directe sur la cellule cible dépendante du complément ou par l'intermédiaire de réactions immunologiques indirectes comme la toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC ou Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity). Il va permettre l'activation des cellules NK, des macrophages et des monocytes.
- un récepteur membranaire : l'anticorps se lie sur le récepteur au niveau du site de fixation du ligand habituel, empêchant ainsi la fixation de ce ligand à son récepteur et donc l'activation des voies de transduction en aval. Le complexe anticorps-récepteur peut être internalisé induisant une régulation négative de l'expression du récepteur à la surface de la cellule.
- une molécule circulante : l'anticorps se lie à la molécule endogène (par exemple un facteur de croissance tumoral) et empêche donc sa fixation sur son récepteur et donc son activation.

Remarque :

On peut également utiliser l'anticorps associé avec d'autres molécules. On parle alors d'anticorps monoclonaux conjugués ou combinés. L'effet recherché est de permettre de cibler l'effet sur les cellules tumorales et de majorer la toxicité sur ces cellules. Actuellement certains anticorps sont couplés à des radio-éléments. Le radio-isotope permet une irradiation à bas débit de dose. Il est également possible d'activer le radio-isotope par une irradiation γ afin de transmuter l'isotope dans une forme plus radioactive.

5.1.3.2 Présentation des différents médicaments existants selon leur site d'action [88-90]

Action	Cible	Nom du médicament
Inhibiteurs des signaux intracellulaires stimulant le développement des cellules cancéreuses		
Ciblage des facteurs de croissance	VEGF	Bévacizumab AVASTIN [®] Thalidomide
Ciblage des récepteurs des facteurs de croissance	EGFR (erbB)	Cétuximab ERBITUX [®] (HER1) Trastuzumab HERCEPTIN [®] (HER2)
	Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase des EGFR	Géfitinib IRESSA [®] Erlotinib TARCEVA [®]
	Inhibiteur de l'activité tyrosine kinase Bcr-Abl et PDGFR	Imatinib GLIVEC [®]
Ciblage des clusters de différenciation (antigène de surface)	CD20 CD52	Rituximab MABTHERA [®] Alemtuzumab MABCAMPATH [®]
Inhibiteurs des enzymes et signaux intracellulaires spécifiques du développement des cellules cancéreuses		
	Protéasome 26S	Bortézomib VELCADE [®]
Transporteurs ciblés d'agents cytotoxiques		
	CD33	Gemtuzmab - ozogamicine MYLOTARG [®]
	CD20	Ibritumomab - tiuxétan ZEVALIN [®]

Figure 20 : Tableau des différents médicaments existants par cible d'action

5.1.3.3 Détail par médicament : nature, mécanisme d'action et indication(s)

Nom du médicament	Nature	Détail mécanisme d'action	Indication
Bévacizumab AVASTIN®	Anticorps monoclonal humanisé	Il se lie au VEGF, empêchant la liaison du ligand circulant à son récepteur. La néoangiogénèse est donc stoppée, et la prolifération de la tumeur est inhibée par défaut d'apport au niveau des cellules	Cancer colorectal métastatique en première ligne en association au 5-fluorouracile/acide folinique +/- irinotécan
Thalidomide	Dérivé de la pipéridine	Mécanisme non totalement élucidé. Il inhibe des facteurs de l'angiogénèse comme le VEGF et réduit l'adhésion des cellules tumorales à la matrice extracellulaire donc la dissémination métastatique	Myélomes multiples réfractaires et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants, lorsque aucune alternative n'existe
Cétuximab ERBITUX®	Anticorps monoclonal chimérique	Il a une affinité pour EGFR1 (HER1) supérieure à celle à celle des ligands endogènes. Il y a alors inhibition de l'activité de EGFR1 et une régulation négative de son expression par internalisation du complexe anticorps-récepteur Ceci conduit à l'arrêt du cycle cellulaire, l'inhibition des la production des facteurs de l'angiogénèse et induit l'apoptose. Il existe aussi une action via la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps qui conduit à la destruction des cellules tumorales par les cellules effectrices de l'immunité.	Cancer colorectal métastatique exprimant HER1 en association avec l'irinotécan, après échec d'une chimiothérapie par irinotécan.
Trastuzumab HERCEPTIN®	Anticorps monoclonal humanisé	Il est dirigé contre le récepteur HER2. Son mécanisme est identique à celui du cétuximab.	Uniquement si la tumeur surexprime HER2 à un niveau 3+ Cancer du sein métastatique seul ou en association avec un taxane. Cancer du sein en adjuvant

Géfitinib IRESSA®	Petite molécule	Il pénètre dans la cellule et inhibe de manière compétitive le site de liaison de l'ATP et de l'enzyme tyrosine kinase de l'EGFR et bloque finalement le signal de transduction.	Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé lorsqu'il n'y a plus de traitement approprié (3 ^{ème} ligne)
Erlotinib TARCEVA®	Petite molécule	Il est identique à celui du géfitinib.	Cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec de deux lignes de chimiothérapie dont une à base de cisplatine
Imatinib GLIVEC®	analogue de l'ATP spécifique des tyrosine kinases de la famille Abl (Abl, Arg, Bcr-Abl) et R PDGF (R PDGF, R VEGF, c-Kit)	Dans les leucémies myéloïdes chroniques, il inhibe une tyrosine kinase non liée aux récepteurs qui résulte de la fusion de l'oncogène c-abl du chromosome 9 avec des séquences du chromosome 22 (bcr) donnant le gène fusionné bcr-abl. Dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, il y a formation d'une tyrosine kinase c-kit constitutionnellement activée provenant de la mutation du proto-oncogène c-kit. Cette tyrosine kinase est la cible de l'imatinib. C'est aussi un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase du PDGFR	Leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive : en première intention dans la phase chronique lorsque la greffe de moelle osseuse allogénique ne peut être envisagée, en seconde intention en phase chronique après échec du traitement par l'interféron α, dans la phase accélérée ou la crise blastique Tumeurs stromales gastro-intestinales c-kit positives
Rituximab MABTHERA®	Anticorps monoclonal chimérique	L'anticorps provoque la lyse des lymphocytes exprimant le CD20 par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. Il induit également une mort cellulaire par apoptose en se liant à l'antigène CD20.	En monothérapie, dans le traitement des lymphomes folliculaires non hogkiniens de stade III-IV, en cas de chimiorésistance ou à partir de la 2^{ème} rechute après chimiothérapie. En association au

			protocole CVP dans le traitement des lymphomes folliculaires non hogkiniens de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités. En association au protocole CHOP dans le traitement des LNH agressifs diffus à grandes cellules B CD20+.
Alemtuzumab MABCAMPATH®	Anticorps monoclonal humanisé	Il provoque la lyse des lymphocytes exprimant l'antigène CD52 à leur surface, par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps.	Leucémie Lymphoïde Chronique chez des patients traités par des alkylants et qui n'ont pas manifesté de réponse au phosphate de fludarabine ou chez qui un traitement de ce type a entraîné une rémission de mois de 6 mois.
Bortézomib VELCADE®	Petit dipeptide	Il inhibe l'activité chymotrypsine-like du protéasome S26. Ce dernier est un système de dégradation de nombreuses protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, l'angiogénèse et la régulation de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. L'inhibition du protéasome induit l'apoptose des cellules tumorales.	Myélome multiple en progression chez des patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse
Gemtuzumab ozogamicine MYLOTARG®	- Anticorps monoclonal conjugué à un antibiotique antinéoplasique dirigé contre le CD33	La partie anticorps cible la cellule cancéreuse en se liant au CD33. le complexe formé est internalisé. Le produit conjugué à l'anticorps est ensuite libéré par hydrolyse acide dans le lysosome. L'antineoplasique cible l'ADN et entraîne une rupture de la double hélice suivie d'une apoptose.	Leucémies Aiguës Myéloïdes en rechute CD33+
Ibritumomab tiuxétan	- Anticorps monoclonal	L'anticorps se lie au CD20 mais le complexe n'est pas internalisé.	Lymphome non hodgkinien

ZEVALIN®	murin recombinant dirigé contre l'antigène CD20 associé à un chélateur : l'yttrium 90	L'yttrium 90 se dégrade à la surface de la cellule par émission de particules β . La cellule porteuse est irradiée ainsi que les cellules se trouvant dans un rayon de 5 mm autour.	folliculaire à cellules B CD20+ en rechute ou refractaire au traitement par le rituximab
----------	---	---	--

Figure 21 : Tableau des différents médicaments ayant une AMM

5.2 PROBLEMATIQUE POSEE PAR CES THERAPEUTIQUES AU NIVEAU DES ESSAIS CLINIQUES

Un agent anticancéreux est dit cytotoxique quand il possède la capacité de tuer des cellules cancéreuses, ce qui se traduit par une disparition de la tumeur ou une réduction de sa taille. Un agent anticancéreux est dit cytostatique quand il possède la capacité d'inhiber la croissance tumorale [91]. Au vu des mécanismes d'action des thérapeutiques ciblées évoqués précédemment, il apparaît que celles-ci ont un effet plus cytostatique que cytotoxique même si ce dernier effet existe.

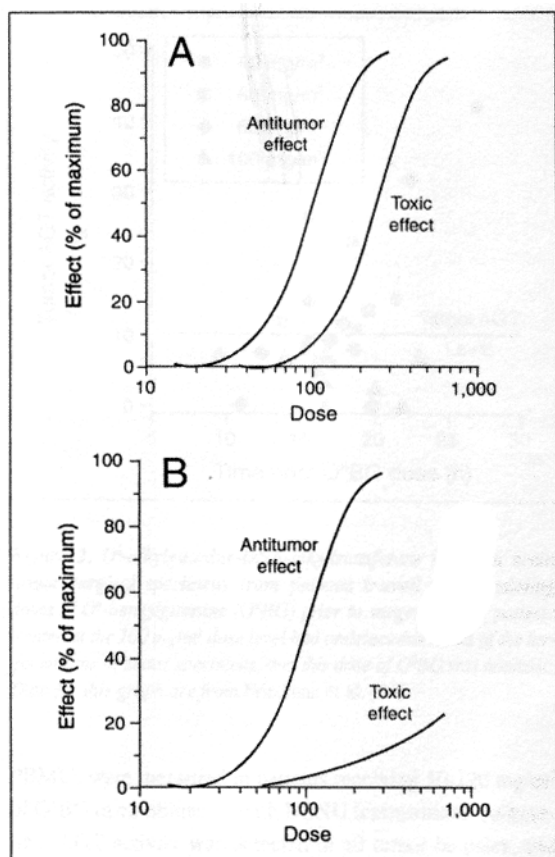
Quatre éléments essentiels caractérisent les cytostatiques et en font des agents très différents des cytotoxiques [75, 91-96]:

- les agents cytostatiques présentent une toxicité aiguë relativement faible ; en d'autres termes, ils ne provoquent que peu ou pas d'effets indésirables
- pour obtenir une efficacité maximale, les cytostatiques doivent être administrés au long cours
- l'effet observé avec les cytostatiques est une inhibition de la croissance tumorale et non une réduction de la taille tumorale (il est possible d'observer une réduction de la taille tumorale mais celle-ci reste inférieure à celle que l'on peut observer avec un cytotoxique)
- l'effet observé avec les cytostatiques n'est généralement pas un effet dose-dépendant

Ces quatre différences expliquent le fait que les méthodologies des études cliniques utilisées pour les cytotoxiques ne sont pas adaptées pour ces nouvelles molécules.

Tout d'abord, en termes de toxicité, le risque est surtout lié à l'administration continue pour les cytostatiques. Lors des études de phase I, on recherche les DLT et on détermine la DMT et ce après de courtes durées d'administration (tout au plus quelques cycles de traitement). Ceci ne peut donc pas s'appliquer aux cytostatiques. En effet, il a été observé que l'effet sur la cible est généralement maximum pour des doses bien inférieures à celles susceptibles de provoquer des événements toxiques. De plus, la toxicité qui pourrait être importante est une toxicité observée sur le long terme donc une toxicité qui ne sera pas détectée dans ce type d'étude.

En outre, en termes d'efficacité, les études de phase II qui visent à mettre en évidence une régression de la taille tumorale ne sont là encore pas adaptées. En effet, l'inhibition de la croissance tumorale ne sera pas mise en évidence et l'étude sera considérée comme négative.



Hypothetical dose-effect curves for the therapeutic and toxic effects of a conventional cytotoxic agent. The mechanisms of action of the antitumor effect and toxicity are the same, and the dose-effect curves are parallel. Therefore, the intensity of the dose-effect curve for the toxic effect is predictive of the therapeutic effect. (B) Hypothetical dose-effect curves for the therapeutic and toxic effects of a selective molecularly targeted drug. The mechanisms of action of the therapeutic and toxic effects are different (the toxicity arises from an interaction with a different receptor), and the intensity of the toxicity is not predictive of the therapeutic effect. Escalating the dose until dose-limiting toxicity is observed does not result in a substantial increase in therapeutic effect because the maximal effect was achieved with a nontoxic dose.

Figure 22 : Courbe dose-effet théorique pour un agent cytotoxique conventionnel; in [95]

Il a été constaté que beaucoup d'études concernant ces molécules étaient négatives, en particulier les inhibiteurs de métalloprotéinases de la matrice [97]. En effet, pour ces agents, le développement ne semble pas avoir été réalisé correctement :

- Le mécanisme d'action de ces agents n'a pas été suffisamment étudié, en particulier le rôle exact de la cible de ces agents (les métalloprotéinases) dans le processus cancéreux.
- En phase I, le choix de la dose a été basé sur la toxicité et non sur le degré d'inhibition de la cible.
- Les phases II n'ont pas été correctement menées : il n'était pas possible de démontrer une réduction de la taille tumorale puisque les molécules avaient un effet cytostatique. Plutôt que de réaliser des phases II permettant de mesurer le taux d'inhibition de la cible, les promoteurs sont passés directement à des études de phase III où aucune amélioration en termes de survie n'a été démontrée.
- En phase III, les types de cancer ainsi que leur stade d'évolution (stades tardifs) n'étaient pas en corrélation avec les études précliniques (effectuées sur des stades précoces chez les souris).

La question qui se pose dès lors est de savoir s'il s'agit d'un réel manque d'efficacité de ces molécules ou s'il s'agit d'un manque de pertinence des méthodologies utilisées pour les études cliniques afin de mettre en évidence une efficacité. Des propositions d'amélioration des études cliniques ont donc été proposées.

5.3 NOUVELLES METHODOLOGIES D'ETUDES CLINIQUES PROPOSEES

Le développement clinique de ces nouvelles thérapeutiques nécessite une approche très rigoureuse. Wokman a établi une liste de questions et un ordre pour celles-ci auxquelles doivent répondre les firmes pharmaceutiques afin de s'assurer de la réussite du développement d'une nouvelle thérapeutique ciblée [98].

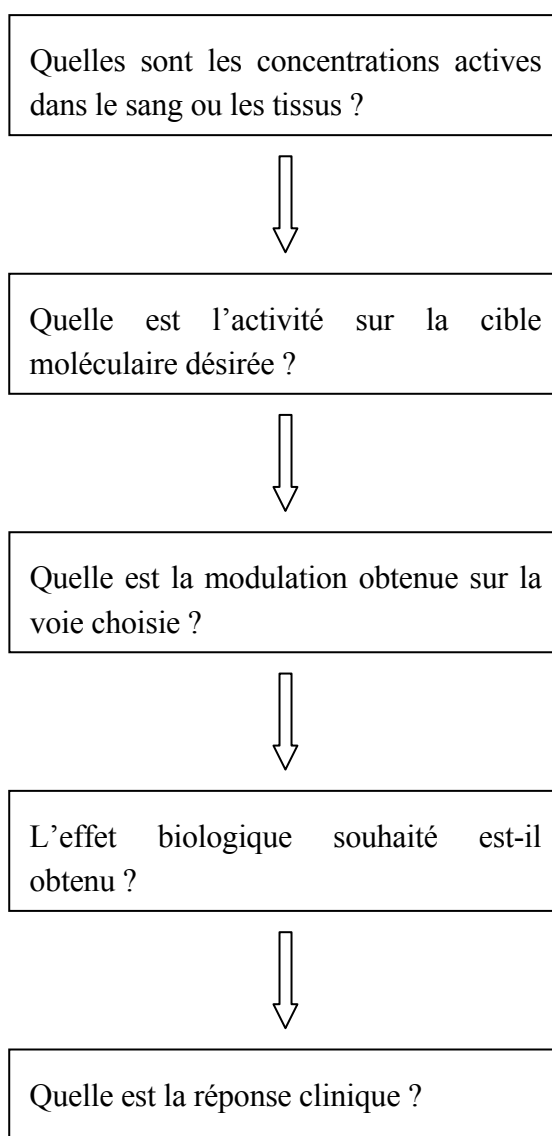


Figure 23 : Logigramme pour le développement d'une nouvelle thérapeutique ciblée, in [98]

La préclinique est donc primordiale dans le développement de ces nouvelles thérapeutiques. Il faut en effet parfaitement connaître la cible choisie c'est-à-dire connaître son rôle dans une cellule « normale » et celui dans une cellule tumorale. Il faut ensuite élucider parfaitement le mécanisme d'action de la nouvelle molécule (en particulier le ou les effet(s) attendu(s) sur la cible choisie et éventuellement le ou les effet(s) sur d'autres cibles). En outre, il faut connaître

son profil d'expression dans les différents tissus. Ensuite, il est indispensable de connaître les conséquences de l'inhibition de cette cible *in vitro* et *in vivo* : apoptose, inhibition de la croissance, différenciation... Il faut également établir les concentrations actives au niveau plasmatique et au niveau du ou des tissu(s) concerné(s). De plus, il faut définir le type de toxicité(s) attendue(s). Toutes ces données sont essentielles pour établir les essais *in vitro* et *in vivo* qui seront réalisés lors des études précliniques afin de s'assurer que la pharmacocinétique, pharmacodynamie et la toxicologie de la nouvelle molécule sont favorables à la poursuite de son développement [99, 100].

5.3.1 Etudes de Phase I

Comme nous l'avons dit précédemment les méthodologies traditionnelles de phase I ne peuvent être mises en pratique dans la plupart des cas, puisque la dose efficace est obtenue pour des doses bien inférieures à celles susceptibles de provoquer une DLT. De plus, dans certains cas, les effets secondaires pourraient ne survenir que pour des doses qui ne pourraient pas être administrées en raison de facteurs non liés à la toxicité comme le volume à perfuser ou le nombre de comprimés à administrer [75].

De nouveaux critères de jugement, une sélection des patients et de nouveaux « modèles » d'études ont donc été proposés.

5.3.1.1 Critères de jugement

- Pour la toxicité, deux situations différentes se posent : la recherche de toxicité aiguë et celle de toxicité chronique.

- Toxicité aiguë

Même si pour la majorité des thérapeutiques ciblées, les méthodologies traditionnelles ne peuvent s'appliquer, il faut malgré tout garder à l'esprit que pour certains d'entre eux cela est possible. Il n'est donc pas envisageable de réaliser une phase I sans recherche de DLT [92, 101]. Korn *et al.* préconisent de redéfinir la notion de toxicité tolérable du fait de la durée d'administration prévue pour ces agents. Ils proposent de considérer toute toxicité de grade 2 comme limitante [101].

- Toxicité chronique

Sachant que ces thérapeutiques sont destinées à être administrées au long cours, l'évaluation de la toxicité chronique doit être réalisée. En phase I, ceci n'est pas envisageable au vue de la population à l'étude. Il s'agit en effet de patients dont le pronostic à court terme est réservé. L'évaluation de cette toxicité reste actuellement un problème et on ne découvre que tardivement des effets toxiques délétères. On peut citer l'exemple du trastuzumab et de sa toxicité cardiaque dont la fréquence et la sévérité n'ont réellement été mis en évidence que lors de l'étude de phase III d'enregistrement [102].

- Dose biologique optimale (OBD)

Il s'agit d'une notion nouvelle qui est apparue afin de palier le manque de critère de jugement dans les études de phase I pour ces thérapeutiques ciblées. Il s'agit de la dose induisant l'effet biologique maximal [75, 103]. Ce critère de jugement est décrit en très grande majorité pour une utilisation lors de phases I mais il peut également être utilisé pour des phases IIA. L'évaluation de cette dose peut se faire selon différentes approches : elle peut se faire *via* l'étude de la relation PK / PD ou *via* la mesure de l'inhibition de la cible qu'elle soit directe ou indirecte [104].

- o Etude la relation PK / PD

A l'issue des études précliniques, il peut être possible de relier l'activité antitumorale à une concentration plasmatique du nouvel agent [75, 98, 99]. On peut en effet prendre l'exemple d'un agent qui se fixerait à un récepteur transmembranaire pour empêcher la fixation du ligand usuel à ce récepteur. S'il y a occupation de tous les récepteurs par cet agent, on obtiendra alors une inhibition maximale de la voie concernée. On peut donc tout à fait définir une concentration plasmatique qui permettra d'assurer une saturation de tous les récepteurs concernés donc de déterminer la dose à administrer. A partir des données animales, on pourra extrapoler ce paramètre chez l'homme [98, 105]. Deux critères de jugement sont donc potentiellement utilisables : il s'agit de la concentration plasmatique efficace et de l'aire sous la courbe. Des réserves sont tout de même à prendre en compte. Il peut tout d'abord y avoir des problèmes au niveau de l'extrapolation de l'animal à l'homme. Il peut également y avoir des variations entre les niveaux d'expression de la cible au sein des tissus tumoraux et non tumoraux, ainsi que de des variations au niveau de leur turnover et de leur fonction. Enfin, il peut exister une variabilité inter patient en termes de pharmacocinétique du nouvel agent. Ces critères sont donc utilisables mais sous deux conditions : qu'il ait bien été établi une relation pharmacocinétique / pharmacodynamie et que les sources de variations aient été contrôlées (par exemple en utilisant des doses suboptimales à celles utilisées chez l'animal) [98]. Ces critères permettront de déterminer la dose à administrer au patient et le schéma posologique optimal [95].

- o Mesure de l'inhibition de la cible directe ou indirecte

La mesure de l'inhibition de la cible peut s'effectuer selon différentes méthodes :

- Biopsies tumorales

La réalisation de biopsies tumorales a été préconisée par de nombreuses équipes puisqu'il s'agit en effet de la façon la plus pertinente pour mesurer l'inhibition de la cible [92, 95, 98, 100, 101]. L'objectif est ici double : permettre de déterminer la dose conduisant à une inhibition optimale de la cible et s'assurer de l'efficacité antitumorale. Concrètement, avant et après traitement par l'agent étudié à une dose définie, on va aller rechercher le

niveau d'inhibition de la cible et corrélér celui-ci avec l'efficacité antitumorale observée. Le problème de cette méthode est principalement éthique du fait de la nécessité d'obtenir plusieurs biopsies. Des méthodes ont donc été développées pour limiter le nombre de biopsies nécessaires. Il est possible par exemple de réaliser une première biopsie au moment du diagnostic, puis de traiter le patient à une dose préalablement définie et enfin de récupérer la tumeur au moment de la chirurgie [104]. On peut également décider de randomiser les patients en 2 groupes de patients : l'un aura une biopsie avant traitement et l'autre l'aura après une période définie de traitement à la dose étudiée [99]. Ces méthodologies nécessitent des durées d'études plus longues que les méthodologies traditionnelles et sont également plus coûteuses.

- Utilisation de tissus substitutifs

En raison des difficultés pour la réalisation des biopsies évoquées précédemment, il a été proposé d'utiliser des tissus substitutifs pour mesurer l'inhibition de la cible. Ces tissus sont dits substitutifs car ils possèdent les mêmes récepteurs et voies de signalisation que ceux présents au niveau de la tumeur [99]. Il convient cependant que la pré clinique valide que ces tissus sont bien représentatifs de l'inhibition de la cible au niveau tumoral, ce qui n'est pas toujours le cas [106]. On peut citer quelques exemples de tissus substitutifs utilisés : les leucocytes périphériques et les mucoités buccales pour la mesure de l'activité farnésyl transférase et les biopsies de peau pour la détermination de la phosphorylation de EGFR [92]. L'obtention de ces tissus est beaucoup moins invasive que la réalisation de biopsie(s) tumorale(s).

- Imagerie médicale

L'imagerie médicale permet non seulement d'évaluer le volume tumoral mais elle permet en outre l'étude d'aspects plus fonctionnels de la tumeur [92]. Ainsi l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permet d'évaluer la perméabilité vasculaire et le flux sanguin au niveau de la tumeur [107]. Le PET (Positron Emission Tomography) et SPECT (single-Photon Emission Computed Tomography) permettent en outre d'étudier l'expression des récepteurs au niveau de la tumeur [108]. Si l'on prend l'exemple des antiangiogéniques, il est possible d'évaluer par imagerie médicale la densité vasculaire tumorale et le taux d'apoptose des cellules endothéliales et tumorales pour une dose définie de l'agent étudié [101]. On peut donc ainsi réussir à déterminer la dose biologiquement la plus active. Ces nouvelles techniques d'imagerie médicale sont en plein essor du fait de leur faible invasivité et leur grande qualité en termes d'informations. Elles nécessitent d'être validées pour pouvoir être utilisées dans les études cliniques.

o Utilisation de marqueurs substitutifs (« surrogate markers »)

Les marqueurs substitutifs sont des marqueurs prédictifs de la réponse tumorale ainsi que de la toxicité du nouveau traitement. Il s'agit de biomarqueurs qui sont utilisés pour suivre l'évolution de la maladie et dont on attend qu'ils soient prédictifs du bénéfice clinique [91]. Il s'agit là encore d'une alternative à la réalisation de biopsie(s) [75, 92]. La recherche est actuellement très active pour identifier des biomarqueurs qui seront validés et donc utilisables dans les études cliniques [109-111]. On peut citer par exemple HER2 qui a eu un rôle fondamental dans le développement clinique du trastuzumab dans le cancer du sein [112]. Les marqueurs tumoraux sont considérés comme des marqueurs substitutifs. On peut citer comme exemple la mesure du CA125 dans le cancer de l'ovaire ou la mesure du PSA DT (Prostate Specific Antigen Doubling Time) dans le cancer de la prostate [113-115].

5.3.1.2 Patients

En raison du profil de toxicité observé avec les cytostatiques, des propositions ont été formulées quant à la population qui devrait être incluse dans ce type d'étude :

- Eskens *et al.* proposent de n'inclure que des patients dont on sait que leur tumeur n'ont pas une croissance rapide afin de pouvoir étudier la toxicité sur une plus longue période [75, 92].
- Foy *et al.* proposent de n'inclure que des patients exprimant la cible visée par l'agent à l'étude c'est-à-dire de limiter les inclusions aux patients présentant un type tumoral ou histologique particulier [95].

Des études de phase I concernant certains agents ont été menées chez des volontaires sains pour la toxicité aiguë et sur des sujets malades pour la toxicité chronique (par exemple des agents anti-EGFR)[104]. Ceci permet d'obtenir plus d'informations sur la pharmacocinétique et d'accumuler plus de données concernant la tolérance. Ceci permet également de réduire la durée des études de toxicité aiguë.

Il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant le profil des patients à inclure (volontaires sains ou patients), le type tumoral (exprimant la cible ou non) et sur le stade de la maladie (précoce ou tardif) des patients. Il semble tout à fait envisageable de réaliser les études de toxicité aiguë chez des volontaires sains au vu du profil de tolérance attendu de ces agents, dans la mesure où ceci est confirmé par les études précliniques.

5.3.1.3 En pratique

Une étude a été réalisée sur 60 essais de phase I concernant 31 agents non cytotoxiques afin d'examiner les méthodologies utilisées [102].

Sur ces 60 études, seules 52 ont permis de définir une dose recommandée pour la phase II : 6 études n'ont pas permis de conclure et 2 ont conduit à l'arrêt du développement de l'agent.

Sur ces 52 études :

- 35 utilisent la toxicité comme critère de jugement pour sélectionner la dose recommandée
- 11 utilisent la pharmacocinétique (concentration plasmatique ou aire sous la courbe cible) pour sélectionner la dose recommandée
- le reste des études utilisent soit une mesure de l'activité clinique ou une mesure de l'effet sur la cible via des tissus substitutifs ou directement sur la tumeur ou des critères composites (toxicité et activité par exemple).

6 études sur les 52 n'ont inclus que des patients porteurs de la cible ou susceptibles de l'être (type de cancer particulier).

Sur les 35 études ayant utilisé la toxicité comme critère de jugement principal pour le choix de la dose de phase II, les autres critères étant intervenus dans ce choix étaient pour 12 d'entre elles la pharmacocinétique et pour 7 d'entre elles la mesure de l'effet sur la cible via des tissus substitutifs.

6 études ont inclus des études d'imagerie fonctionnelle.

On constate donc que même si de nouveaux critères de jugement sont utilisables pour ces thérapeutiques, les firmes pharmaceutiques restent réticentes quant à leur utilisation [102, 116]. Ceci est justifié par plusieurs éléments :

- les autorités administratives ont toujours basé leur approbation sur des critères bien établis, donc sur la toxicité pour la phase I.
- les nouveaux critères de jugement ne sont pas encore assez robustes. Il faut en effet définir le niveau optimal d'inhibition de la cible et définir une mesure appropriée de l'effet sur la cible : la mesure choisie doit être validée c'est-à-dire qu'elle doit démontrer qu'elle est sensible, spécifique et reproductible.

Les difficultés techniques et logistiques sont nombreuses. Des études nécessitant des prélèvements quels que soient leur nature nécessitent des analyses en temps réel pour pouvoir continuer ou non l'escalade de dose.

5.3.2 Etudes de Phase II

Nous avons expliqué précédemment que les nouvelles thérapeutiques ciblées inhibent la croissance tumorale mais sans forcément diminuer le volume tumoral. Le changement de la taille d'une tumeur est en fait le reflet de la balance entre le taux de décès des cellules tumorales et le taux de prolifération de ces mêmes cellules. Les thérapeutiques ciblées diminuent le taux de prolifération des cellules tumorales et/ou augmente l'apoptose des cellules tumorales. La conséquence est un ralentissement de la croissance cellulaire.

Concernant les thérapeutiques ciblées, trois scénarios sont donc envisageables :

- Le traitement n'inhibe pas complètement la croissance tumorale mais diminue variablement le taux de croissance cellulaire. Le problème actuel dans cette situation est l'incapacité à quantifier les changements du taux de croissance tumoral. On pourrait donc considérer la maladie comme étant en progression alors qu'il y aurait une diminution du taux de croissance tumorale qui peut conduire à un allongement de la survie.
- Le traitement possède un effet antiprolifératif plus important qui conduit à des taux équivalents de prolifération et de décès des cellules tumorales. Ceci peut s'interpréter comme une stabilité de la maladie.
- Le traitement inhibe la prolifération cellulaire et augmente la mort cellulaire. Ceci peut s'interpréter comme une régression tumorale.

Il a été constaté que pour les thérapeutiques ciblées, la situation la plus fréquente est la seconde, c'est-à-dire que ces agents ont pour effet principal de diminuer le taux de prolifération cellulaire [105].

Le critère de jugement utilisé classiquement pour les phases II c'est-à-dire la réponse objective ne peut donc s'appliquer ici. On risquerait de sous estimer l'activité antitumorale potentielle du nouvel agent [75]. De nouveaux critères de jugement dans ces études ont donc été proposés.

5.3.2.1 Critères de jugement

- Réponse tumorale

Elle peut être utilisée si les données issues de la préclinique et de la phase I ont montré que l'agent possédait la capacité de réduire la taille tumorale [105]. Son utilisation sera donc limitée.

- TTP (time to progression)

Il s'agit d'un critère bien décrit et standardisé. La difficulté quant à son utilisation réside dans son interprétation en raison d'un manque de comparateurs historiques ou de groupe contrôle du fait du nombre limité de patients dans ces études [106]. Un groupe contrôle est en effet nécessaire pour s'assurer que la stabilisation de la maladie ne serait pas constatée en l'absence de traitement [117]. Les contrôles historiques sont généralement de mauvaise qualité. Il existe en effet de nombreuses sources de variation telles que les caractéristiques des patients, les traitements antérieurs reçus ou les techniques d'évaluation qui ne permettent pas d'obtenir un TTP fiable dans un contexte précis [92]. En pratique ce critère de jugement ne pourra être utilisé que dans une étude comprenant un bras contrôle [95]. Cependant en raison du nombre limité de patients inclus dans cette phase du développement, l'essai n'aura pas la puissance statistique nécessaire pour

détecter une différence significative entre les deux groupes de patients inclus. L'objectif se limitera donc à éviter de rejeter un agent potentiellement actif [75].

- Index de modulation de la croissance

Ce critère de jugement a été développé pour pallier les difficultés rencontrées avec le TTP. Le patient va être son propre contrôle. Il s'agit, pour un même patient, du ratio entre le TTP obtenu avec l'agent à l'étude et le TTP obtenu avec le traitement antérieur reçu par le patient [118]. Si le TTP obtenu après traitement par l'agent à l'étude est supérieur au TTP obtenu avec le traitement reçu à la ligne précédente alors on peut conclure que l'agent a eu un impact positif [117]. Il demeure cependant des objections à l'utilisation de ce critère de jugement. Tout d'abord, il faut souligner la difficulté à déterminer le TTP obtenu avec la ligne de chimiothérapie antérieure (en effet, celui-ci est en outre conditionné par la fréquence des évaluations de l'évolution de la maladie). La deuxième objection formulée concerne le seuil à partir duquel il faut considérer le nouveau traitement comme actif. Généralement le seuil retenu est celui de 33% c'est-à-dire qu'il doit y avoir une augmentation du TTP d'au moins 33% pour considérer le nouvel agent comme actif. Cependant il n'y a pas consensus sur ce seuil et certains suggèrent qu'un ratio supérieur ou égal à 1 serait suffisant pour affirmer l'efficacité du traitement [92].

- Marqueurs substitutifs

Les marqueurs tumoraux plasmatiques sont généralement bien décrits dans la littérature et sont facilement mesurables. Malgré cela, l'utilisation des marqueurs tumoraux seuls pour identifier des agents potentiellement actifs n'a jamais été validée pour les cytostatiques. Si l'on prend l'exemple du CA125 dans le cancer de l'ovaire, il a été montré que pour les cytotoxiques le taux de ce marqueur pouvait être utilisé à la place du taux de réponse [115]. En revanche, il n'a jamais été montré que les cytostatiques ont une influence sur le taux de ce marqueur et que ce taux est corrélé au taux de croissance de la tumeur [99, 100]. Il en est de même pour les PSA dans le cancer de la prostate hormono-résistant [92]. Si l'on prend maintenant l'exemple du marimastat (inhibiteur des métalloprotéinases), la dose active a été déterminée en se basant sur des changements du taux du marqueur tumoral lors des phases I et II. Lors de phases III, ce nouvel agent n'a démontré aucun bénéfice clinique en terme de survie globale [92].

Concernant d'autres marqueurs substitutifs comme par exemple le VEGF, plusieurs études ont échouées pour démontrer une corrélation entre la réponse tumorale, le traitement antiangiogénique et une diminution ou augmentation de ce marqueur.

- Mesure de l'inhibition de la cible

Là encore ce critère de jugement n'est pas validé. Il existe deux limites majeures à son utilisation. Tout d'abord, il faut souligner la difficulté pour avoir accès aux cibles, on ne peut pas en effet réaliser des biopsies tumorales à répétition comme nous l'avons fait remarquer précédemment. De plus l'inhibition de la cible n'est pas clairement corrélée à

un bénéfice clinique. (art 13) Cependant, avant traitement, il est très important d'obtenir une biopsie tumorale afin de pouvoir déterminer la présence qualitative et quantitative de la cible pour pouvoir corrélérer la réponse tumorale obtenue ou le TTP avec la présence de la cible. Cette information est primordiale pour la phase III. Par exemple, il a été démontré que seules les patientes surexprimant HER2 (3+ au FISH) peuvent bénéficier du trastuzumab dans le cancer du sein. [119].

- Imagerie

Elle ne semble pas adaptée pour le moment dans les études de phase II pour ces agents. Des voies de développement en ce sens sont en cours [103, 106].

- Taux de progression

Il s'agit d'un critère non validé. Pour utiliser ce critère de jugement, il convient de définir un taux maximal de progression au-delà duquel l'agent sera considéré comme insuffisamment efficace pour poursuivre le développement [106]. Ce seuil est relativement difficile à déterminer d'autant qu'il varie en fonction du type tumoral et que la croissance tumorale n'est pas linéaire dans le temps.

- Pourcentage de patients ayant une maladie progressive à un temps défini [106].

L'activité de l'agent sera mise en évidence si l'on observe une maladie stable sur une période de temps définie chez une proportion de patients significativement supérieure à celle attendue.

Ce critère n'est utilisable que si l'histoire naturelle de la maladie varie peu d'un patient à l'autre. Ceci est un facteur limitant car la plupart des cancers ont un haut degré de variabilité dans leur histoire naturelle. On pourrait donc avoir des patients présentant une maladie stable même en l'absence de tout traitement actif.

5.3.2.2 Schémas d'études

Deux grands types d'études vont pouvoir se rencontrer : les études non randomisées (phase II classique) et celles randomisées (phase IIB).

- Etudes non randomisées

- o Comparaison historique

Dans ce type d'étude, on va comparer les résultats obtenus chez des patients sur un critère dont on connaît par expérience historique le taux à atteindre pour poursuivre le développement. Ce critère peut être le TTP ou la proportion de patients à un temps t (par exemple à un an) ayant un taux de survie sans progression d'au moins 20% [120].

On rencontre 2 difficultés dans ce type d'étude :

- il faut définir le taux à atteindre

- peu de comparaisons historiques sont possibles sur ces critères de jugement comme nous l'avons évoqué précédemment pour le TTP.

Ces études sont donc peu intéressantes en pratique.

o Critères de jugement biologiques [120]

Les études se basent ici soit sur l'évolution des concentrations des marqueurs substitutifs ou sur la mesure de l'inhibition de la cible.

Là encore les réserves sont multiples :

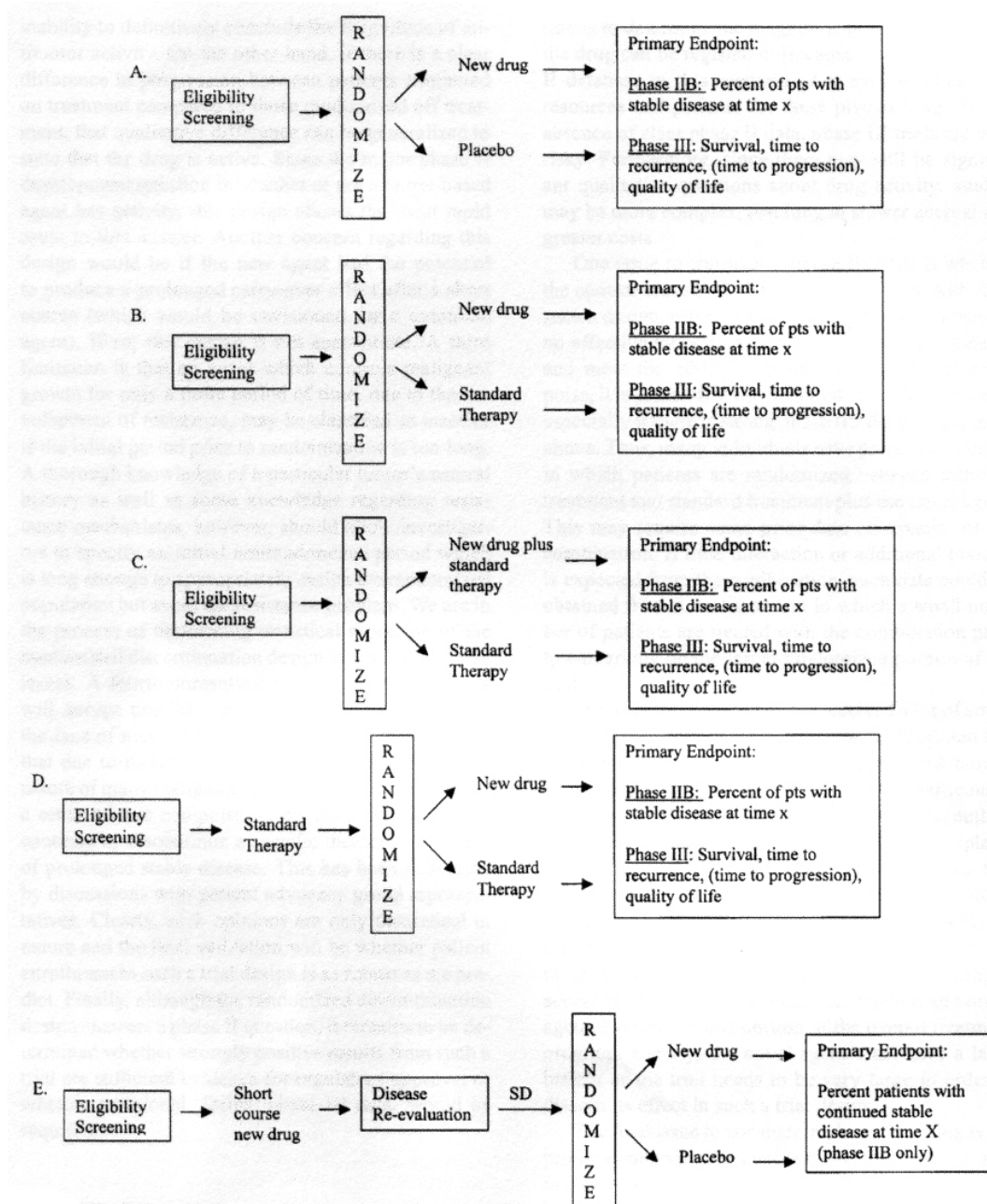
- il faut que les tissus tumoraux soient accessibles (biopsie)
- si un agent agit par un mécanisme d'action différent de celui qui avait été envisagé, aucune activité de cet agent ne sera mise en évidence puisque le critère recherché ne sera pas celui évalué
- il s'agit d'études nécessitant beaucoup de ressources
- même si l'agent démontre une activité sur le critère choisi, ceci peut ne pas être suffisant en raison de l'absence de données cliniques.

o Chaque patient est son propre contrôle [120]

C'est l'index de modulation de la croissance qui sera le critère de jugement principal de l'étude. Comme nous l'avons évoqué, la principale difficulté réside dans la fiabilité des données pour parvenir à établir le TTP obtenu avec la ligne précédente de chimiothérapie. Une autre difficulté réside dans l'interprétation des données : doit-on considérer qu'un nouveau traitement permettant d'obtenir un TTP inférieur à celui obtenu avec le traitement de la ligne précédente est inefficace ?

- Etudes randomisées

5 modèles d'études sont possibles :



Potential designs for randomized phase IIB studies of target-based (cytostatic) antineoplastic agents. Some of these designs may also be appropriate for phase III trials depending on the primary endpoint. A: Drug vs. placebo (phase IIB or III); B: Drug vs. standard (phase IIB or III); C: Drug + standard vs. standard (phase IIB or III); D: Standard followed by randomization to drug vs. standard (phase IIB possible, design more useful for phase III studies); E: Randomized discontinuation trial, only patients with stable disease (SD) after initial defined treatment period are randomized. Patients with progressive disease or excess toxicity are taken off study. Patients with objective responses can continue therapy. Design is generally not appropriate for a phase III question.

Figure 24 : Les 5 modèles de conduite d'études randomisées, in [99]

Les 3 premiers types d'études proposés ne sont pas assez efficaces. Ils ne permettent pas de répondre rapidement à la question de phase II puisqu'ils n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour cela. De plus, avec ces études, il est tentant de réaliser une phase II/III qui généralement conduit à ne répondre ni à la question de la phase II ni à celle de la phase III [99].

Concernant le schéma C, il est intéressant quand la préclinique suggère une synergie d'action entre un ou des cytotoxique(s) et le cytostatique à l'étude [75].

Les 4 premiers schémas d'études proposés peuvent être utilisés en phase II ou en phase III selon le critère de jugement principal choisi : pour une phase II ce sera le pourcentage de patients ayant une maladie stable au temps x, et pour la phase III, ce sera la survie globale, le TTP ou la qualité de vie. Il faut également souligner le fait que l'étude ne sera qu'en une seule étape (contrairement aux cytotoxiques pour lesquels nous avons vu que l'on pouvait réaliser ces études en 2 voire plusieurs étapes). Ceci est justifié par le fait que le temps nécessaire pour obtenir le résultat est plus long que le temps nécessaire pour obtenir la réponse tumorale.

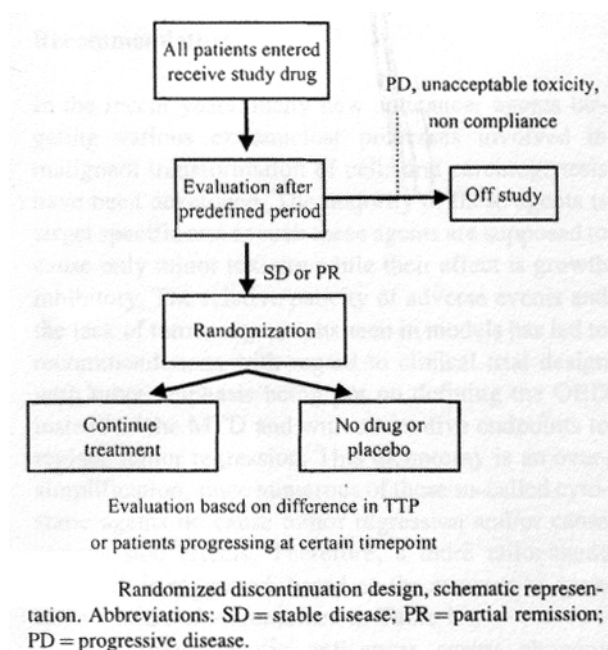


Figure 25 : représentation schématique du modèle randomisé discontinu, in [92]

Le dernier schéma d'étude de phase II est réellement une nouveauté puisqu'il s'applique vraiment aux thérapies ciblées. Il s'agit d'une étude qui sera randomisée et discontinuée [75, 95, 99, 105, 121]. Pendant une période allant de 2 à 4 mois, les patients recevront le nouveau traitement. A l'issue de cette période, seront exclus de l'étude les patients qui ont une maladie en progression, qui présente une toxicité trop importante ou qui sont non compliant. Pour les patients restants (c'est-à-dire les patients ayant une maladie stable ou une réponse partielle), et sous réserve qu'il n'ait

pas été observé de réponse majeure, ils seront randomisés.

L'un des groupes continuera de recevoir le nouveau traitement et l'autre recevra un placebo. La seconde partie de l'étude est réalisée en double aveugle. Le critère de jugement utilisé est soit le TTP soit le pourcentage de patients avec une maladie stable au temps x ou le pourcentage de patients progressant au temps x.

- o Avantages :
 - o il y a enrichissement de la population c'est-à-dire sélection des répondeurs, ce qui conduit à augmenter l'efficience de l'étude
 - o cette méthode permet de diminuer la durée des études de phase II.
- o Inconvénients :
 - o on en peut pas « chiffrer » l'importance de l'activité antitumorale
 - o cette méthode n'est pas applicable s'il existe un effet carry over, c'est-à-dire que la maladie reste stable malgré l'arrêt du traitement et que cette observation est liée à l'administration antérieure du traitement
 - o si la période avant la randomisation est trop longue, il peut y avoir développement de résistances. Le nouveau traitement sera alors considéré comme inactif alors que ce n'est pas le cas
 - o le dernier problème est éthique. On peut en effet se demander si des patients qui viennent de recevoir le traitement et qui ont une maladie stable vont accepter d'être randomisés au risque de ne recevoir qu'un placebo.

Cette méthodologie est intéressante pour les nouvelles thérapeutiques ciblées car elle est adaptée aux caractéristiques de ces agents. La dernière question qui se pose est de savoir si des résultats fortement positifs à l'issue de ces études peuvent être considérés comme suffisants pour obtenir une approbation ou s'il faut tout de même conduire des études de phase III [99].

5.3.3 De la Phase I à la Phase III

Même si certaines équipes suggèrent que le passage direct de la phase I à la phase III sans réaliser de phase II est possible [103, 106], la majorité préfère qu'une phase II soit réalisée avant le passage en phase III [92, 101] pour différentes raisons :

- o tout d'abord, il y a à l'heure actuelle beaucoup de nouveaux agents à tester et un nombre limité de patients pour participer aux études cliniques. Il est donc préférable de sélectionner par le biais d'une phase II les agents montrant l'activité la plus prometteuse pour un type particulier de tumeur.
- o il n'est pas éthique d'exposer un grand nombre de patients à un agent qui n'a pas démontré son activité
- o enfin, la phase II est l'occasion de modifier si nécessaire la dose ou le schéma posologique pour un agent.

5.3.4 Etudes de Phase III

Les phases III traditionnelles peuvent tout à fait être appliquées pour les thérapeutiques ciblées.

Il faut souligner qu'il est indispensable pour ces études que les patients inclus présentent la cible de l'agent à l'étude [95].

Concernant les critères de jugement qui peuvent être utilisés, on trouve la survie globale, le TTP (qui doit être parfaitement défini), l'amélioration des symptômes (comme par exemple la douleur) et la qualité de vie. Il faut souligner l'importance de ces deux derniers critères puisque ces thérapeutiques sont généralement peu toxiques [75, 105].

L'objectif est ici de démontrer un bénéfice clinique pour le patient [95].

Les schémas d'étude possibles sont les quatre premiers proposés dans les études de phase II évoquées précédemment [99].

6 CONCLUSION

Nous venons de faire le point sur les méthodologies existantes ou en développement qui sont utilisées dans les essais cliniques concernant les anticancéreux. Comme nous pouvons le constater les évolutions proposées modifient énormément le paysage des études cliniques. Les équipes médicales *stricto sensu* qui menaient les essais cliniques « traditionnels », sont renforcées par des compétences très pointues en bio-statistiques notamment. Les oncologues, pharmacologues, toxicologues, chimistes, galénistes restent bien entendu des acteurs indispensables mais il leur est désormais nécessaire d'élargir leur champ de compétences pour parvenir à réaliser des études cliniques pertinentes. La conduite d'une étude clinique concernant un cytotoxique peut nécessiter désormais l'intervention en temps réel d'un spécialiste biostatisticien capable d'ajuster le modèle théorique avec les données expérimentales en cours d'acquisition. Il est donc dès lors indispensable que les équipes médicales et les experts biostatisticiens développent un thésaurus commun. Cette communauté de langage doit permettre d'aligner la puissance descriptive des nouvelles méthodologies statistiques avec de nouveaux critères cliniques d'évaluation pour ce qui concerne notamment les thérapies ciblées. Ces dernières impliquent par ailleurs des spécialistes de biologie moléculaire et cellulaire en amont du processus, ainsi des spécialistes d'imagerie médicale de pointe en aval pour évaluer la réponse clinique. Une approche pluridisciplinaire est donc désormais essentielle à la réussite d'une étude clinique.

Au travers les différentes méthodologies évoquées dans ce mémoire, certains points essentiels sont à retenir :

- Tout d'abord, il faut souligner l'importance de la préclinique. C'est en effet à ce stade que sont posées toutes les fondations nécessaires à la construction d'une étude clinique et plus particulièrement au choix de sa méthodologie.
- Une autre donnée importante est la nécessité de répondre à la question posée à chaque phase du développement (dose recommandée, efficacité, bénéfice clinique). En d'autres termes, chaque phase est essentielle puisqu'elle permet d'obtenir une information indispensable pour passer à la phase suivante. Il faut donc être vigilant sur les études comportant des phases hybrides et s'assurer que l'on retrouve bien les éléments recherchés.
- Enfin, il convient de rester attentif au choix du critère de jugement principal des études. Comme nous avons pu le constater, beaucoup ne sont pas validés. Ceci est particulièrement visible pour les thérapies ciblées. Par conséquent, un gros travail est à fournir pour valider ces nouveaux critères de jugement.

Passer du stade de molécule d'intérêt thérapeutique au stade de médicament disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché est un processus de plus en plus compliqué et coûteux. Il

faut en effet concilier les intérêts divergents de tous les acteurs de la filière du médicament, depuis les firmes pharmaceutiques soucieuses de leur rentabilité jusqu'aux médecins et patients préoccupés par l'efficacité clinique et le bénéfice thérapeutique du nouveau médicament, en passant par les autorités administratives préoccupées par des problématiques de santé publique, de risque zéro et de critères macro-économiques. Le développement de nouvelles méthodologies d'essai clinique vise à augmenter leur efficacité et à concilier aux mieux tous ces intérêts.

Bien que le pharmacien hospitalier n'intervienne certes pas dans le choix de la méthodologie, il se doit d'en avoir compris le principe et d'avoir un point de vue critique sur celle-ci lors de la publication des études. Comme on peut le constater, il n'est pas toujours aisé de s'y retrouver. L'objectif de ce travail a donc été de réaliser une synthèse des méthodologies les plus couramment rencontrées. Le descriptif de ces dernières s'est voulu simple, concis et didactique. Il doit permettre au pharmacien de mieux appréhender ce domaine qui devient de plus en plus pointu et qui évolue très rapidement.

Malgré tous les efforts développés pour permettre aux patients de bénéficier du meilleur traitement disponible en l'état actuel des connaissances, le cancer reste un problème de santé publique majeur. Les traitements médicamenteux proposés aujourd'hui sont loin de permettre une guérison. La meilleure compréhension du fonctionnement des cellules tumorales permet d'envisager l'identification de nouvelles cibles d'action pour enrayer leur prolifération et permet d'espérer des progrès majeurs dans la prise en charge thérapeutique du cancer. Toutefois, pour que ces nouvelles thérapeutiques ne demeurent pas qu'un espoir inaccessible pour des patients en souffrance, l'optimisation des méthodologies utilisées dans les essais cliniques permettra de tester plus de molécules candidates, d'améliorer la sécurité clinique des patients, et de raccourcir le délai insupportable existant entre les promesses issues de la recherche médicale et la disponibilité effective de ces nouveaux traitements.

7 ANNEXES

Annexe 1 : Echelle NCI-CTC criteria, d'évaluation de la toxicité (OMS) - Extraits

COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC)

Toxicity	Grade				
	0	1	2	3	4
ALLERGY/IMMUNOLOGY					
Allergic reaction/ hypersensitivity (including drug fever)	none	transient rash, drug fever < 38°C (<100.4°F)	urticaria, drug fever ≥ 38°C (≥100.4°F), and/or asymptomatic bronchospasm	symptomatic bronchospasm, requiring parenteral medication(s), with or without urticaria; allergy-related edema/angioedema	anaphylaxis
Note: Isolated urticaria, in the absence of other manifestations of an allergic or hypersensitivity reaction, is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Allergic rhinitis (including sneezing, nasal stuffiness, postnasal drip)	none	mild, not requiring treatment	moderate, requiring treatment	-	-
Autoimmune reaction	none	serologic or other evidence of autoimmune reaction but patient is asymptomatic (e.g., vitiligo), all organ function is normal and no treatment is required	evidence of autoimmune reaction involving a non- essential organ or function (e.g., hypothyroidism), requiring treatment other than immunosuppressive drugs	reversible autoimmune reaction involving function of a major organ or other toxicity (e.g., transient colitis or anemia), requiring short-term immunosuppressive treatment	autoimmune reaction causing major grade 4 organ dysfunction; progressive and irreversible reaction; long- term administration of high-dose immuno- suppressive therapy required
Also consider Hypothyroidism, Colitis, Hemoglobin, Hemolysis.					
Serum sickness	none	-	-	present	-
Urticaria is graded in the DERMATOLOGY/SKIN category if it occurs as an isolated symptom. If it occurs with other manifestations of allergic or hypersensitivity reaction, grade as Allergic reaction/hypersensitivity above.					
Vasculitis	none	mild, not requiring treatment	symptomatic, requiring medication	requiring steroids	ischemic changes or requiring amputation
Allergy/Immunology- Other (Specify,)	none	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
AUDITORY/HEARING					
Conductive hearing loss is graded as Middle ear/hearing in the AUDITORY/HEARING category.					
Earache is graded in the PAIN category.					
External auditory canal	normal	external otitis with erythema or dry desquamation	external otitis with moist desquamation	external otitis with discharge, mastoiditis	necrosis of the canal soft tissue or bone
Note: Changes associated with radiation to external ear (pinnae) are graded under Radiation dermatitis in the DERMATOLOGY/SKIN category.					
Inner ear/hearing	normal	hearing loss on audiometry only	tinnitus or hearing loss, not requiring hearing aid or treatment	tinnitus or hearing loss, correctable with hearing aid or treatment	severe unilateral or bilateral hearing loss (deafness), not correctable

Toxicity	0	1	2	3	4
Middle ear/hearing	normal	serous otitis without subjective decrease in hearing	serous otitis or infection requiring medical intervention; subjective decrease in hearing; rupture of tympanic membrane with discharge	otitis with discharge, mastoiditis or conductive hearing loss	necrosis of the canal soft tissue or bone
Auditory/Hearing-Other (Specify,)	normal	mild	moderate	severe	life-threatening or disabling
BLOOD/BONE MARROW					
Bone marrow cellularity	normal for age	mildly hypocellular or 25% reduction from normal cellularity for age	moderately hypocellular or >25 - ≤ 50% reduction from normal cellularity for age or >2 but <4 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	severely hypocellular or >50 - ≤ 75% reduction in cellularity for age or 4 - 6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity	aplasia or >6 weeks to recovery of normal bone marrow cellularity
Normal ranges: children (≤ 18 years)	90% cellularity average				
younger adults (19-59)	60-70% cellularity average				
older adults (≥ 60 years)	50% cellularity average				
Note: Grade Bone marrow cellularity only for changes related to treatment not disease.					
CD4 count	WNL	< LLN - 500/mm ³	200 - < 500/mm ³	50 - < 200/mm ³	< 50/mm ³
Haptoglobin	normal	Decreased	-	absent	-
Hemoglobin (Hgb)	WNL	< LLN - 10.0 g/dl < LLN - 100 g/L < LLN - 6.2 mmol/L	8.0 - < 10.0 g/dl 80 - < 100 g/L 4.9 - < 6.2 mmol/L	6.5 - < 8.0 g/dl 65 - 80 g/L 4.0 - < 4.9 mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					
For leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic processes	WNL	10 - <25% decrease from pretreatment	25 - <50% decrease from pretreatment	50 - <75% decrease from pretreatment	≥75% decrease from pretreatment
Hemolysis (e.g., immune hemolytic anemia, drug-related hemolysis, other)	none	only laboratory evidence of hemolysis [e.g., direct antiglobulin test (DAT, Coombs') schistocytes]	evidence of red cell destruction and ≥ 2gm decrease in hemoglobin, no transfusion	requiring transfusion and/or medical intervention (e.g., steroids)	catastrophic consequences of hemolysis (e.g., renal failure, hypotension, bronchospasm, emergency splenectomy)
Also consider Haptoglobin, Hgb.					
Leukocytes (total WBC)	WNL	< LLN - 3.0 x 10 ⁹ /L < LLN - 3000/mm ³	≥2.0 - < 3.0 x 10 ⁹ /L ≥2000 - < 3000/mm ³	≥1.0 - < 2.0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - < 2000/mm ³	< 1.0 x 10 ⁹ /L < 1000/mm ³
For BMT studies:	WNL	≥2.0 - <3.0 x 10 ⁹ /L ≥2000 - <3000/mm ³ ≥75 - <100% LLN	≥1.0 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <2000/mm ³ ≥50 - <75% LLN	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³ ≥25 - 50% LLN	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³ <25% LLN
Note: The following criteria using age, race, and sex normal values may be used for pediatric studies if the protocol so specifies.					
Lymphopenia	WNL	<LLN - 1.0 x 10 ⁹ /L <LLN - 1000/mm ³ ≥75-<100%LLN	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³ ≥50-<75%LLN	<0.5 x 10 ⁹ /L <500/mm ³ ≥25-<50%LLN	- - <25%LLN
Note: The following criteria using age, race, and sex normal values may be used for pediatric studies if the protocol so specifies.					
Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)	WNL	≥1.5 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1500 - <2000/mm ³	≥1.0 - <1.5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	< 0.5 x 10 ⁹ /L < 500/mm ³
For BMT:	WNL	≥1.0 - <1.5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	≥0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	≥0.1 - <0.5 x 10 ⁹ /L ≥100 - <500/mm ³	<0.1 x 10 ⁹ /L <100/mm ³
Note: The following criteria may be used for leukemia studies or bone marrow infiltrative/myelophthisic process if the protocol so specifies.					

Annexe 2 : Questionnaire de qualité de vie de type EORTC QLQ-C30

EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE
Questionnaire EORTC QLQ-C30

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales :

Votre âge :

La date d'aujourd'hui :

		Oui	Non
1 -	Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2
2 -	Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2
3 -	Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2
4 -	Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2
5 -	Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2
6 -	Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2
7 -	Etes-vous totalement incapable de travailler ou accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2

N° Centre [] [] [] [] N° Patient(e) [] [] [] [] Nom Patient(e) [] [] [] [] Signature

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8 - Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9 - Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10 - Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11 - Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12 - Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13 - Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14 - Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15 - Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16 - Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17 - Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18 - Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19 - Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes	1	2	3	4
20 - Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21 - Vous êtes-vous senti tendue ?	1	2	3	4
22 - Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23 - Vous êtes-vous senti irritable ?	1	2	3	4
24 - Vous êtes-vous senti déprimée ?	1	2	3	4
25 - Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4

N° Centre N° Patiente Nom Patiente Signature

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
26 - Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27 - Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités sociales (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)	1	2	3	4
28 - Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

- 29 - Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre état physique au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

- 30 - Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

N° Centre N° Patient(e) Nom Patient(e) Signature

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Dang Ngoc Chan, C. "Causes de mortalité en France en 2001", **2004**. [cited; Available from: http://fr.wikipedia.org/wiki/Mortalit%C3%A9#Statistiques_en_France.
2. Hill, C. and F. Doyon, "The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968", **2006**. Bulletin du cancer. 93(1): p. 7-11.
3. Estève, J. "Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000", **2003**. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm [cited; Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p191_tous_cancers.pdf
4. Le FLoch, J. and L. Perlemuter, "Essais thérapeutiques et études cliniques", **1995** Paris: Masson. 446.
5. Kernbaum, S., "Dictionnaire de Médecine", **1998**. Médecine-Sciences, ed. FlammarionParis.
6. EMEA, "Note for guidance on good clinical practice", **1996**.
7. Loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Journal Officiel de la République Française, 22 déc. 1988 : 16032-16035 | Modifiée : Loi n°90-86 du 23 janv. 1990, art 35 à 49, Journal Officiel de la République Française, 25 janv. 1990 : 1013
8. Décret n°90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Journal Officiel de la République Française, 29 sept. 1990, 11862-11868
9. Leventhal, B.G.W., Robert E., "Research methods in clinical oncology", **1988** New York: Raven Press. 246.
10. Arbuck, S.G., "Workshop on phase I study design. Ninth NCI/EORTC New Drug Development Symposium, Amsterdam, March 12, 1996", **1996**. Ann Oncol. 7(6): p. 567-73.
11. NCI. "Développement des nouveaux médicaments du National Cancer Institute." [cited; Available from: <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/c15-chimiotherapie/chimio-3.htm>.
12. Schneiderman, M.A., N. Mantel, and C.C. Brown, "From mouse to man--or how to get from the laboratory to Park Avenue and 59th Street", **1975**. Ann N Y Acad Sci. 246: p. 237-48.
13. Garrett-Mayer, E. "Understanding the Continual Reassessment Method for Dose Finding Studies: An Overview for Non-Statisticians", **2005**. [Electronic format : PDF] [cited; Available from: <http://www.bepress.com/jhubiostat/paper74>.

14. Decoster, G., G. Stein, and E.E. Holdener, "Responses and toxic deaths in phase I clinical trials", **1990**. *Ann Oncol.* 1(3): p. 175-81.
15. Estey, E., et al., "Therapeutic response in phase I trials of antineoplastic agents", **1986**. *Cancer Treat Rep.* 70(9): p. 1105-15.
16. Von Hoff, D.D. and J. Turner, "Response rates, duration of response, and dose response effects in phase I studies of antineoplastics", **1991**. *Invest New Drugs.* 9(1): p. 115-22.
17. Horstmann, E., et al., "Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002", **2005**. *N Engl J Med.* 352(9): p. 895-904.
18. Kurzrock, R. and R.S. Benjamin, "Risks and benefits of phase 1 oncology trials, revisited", **2005**. *N Engl J Med.* 352(9): p. 930-2.
19. Rothschild, B.B. and N.M. King, "Phase 1 clinical trials in oncology", **2005**. *N Engl J Med.* 352(23): p. 2451-3; author reply 2451-3.
20. Eisenhauer, E.A., et al., "Phase I clinical trial design in cancer drug development", **2000**. *J Clin Oncol.* 18(3): p. 684-92.
21. Agrawal, M. and E.J. Emanuel, "Ethics of phase 1 oncology studies: reexamining the arguments and data", **2003**. *Jama.* 290(8): p. 1075-82.
22. Abramson, N., "Phase I Research: Whose Needs Does It Serve?" **2004**. in *American Society of Clinical Oncology ASCO*.
23. Therasse, P., et al., "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada", **2000**. *J Natl Cancer Inst.* 92(3): p. 205-16.
24. Medioni, J.R., Y.D. Rycke, and B. Asselain, "New trends in assessment in anticancer treatments by phase II clinical trials", **2000**. *Bull Cancer.* 87(7-8): p. 551-6.
25. Simon, R., "Optimal two-stage designs for phase II clinical trials", **1989**. *Control Clin Trials.* 10(1): p. 1-10.
26. Gehan, E. and M. Schneiderman, "Experimental Design of Clinical Trials", **1982**. in *Cancer Medecine*, F.E.E.H. J., Editor Lea and Febiger: Philadelphia. p. 531-533.
27. DeVita, V.T., S. Hellman, and S.A. Rosenberg, "CANCER : Principles and Practice of Oncology", **2000**. 6th ed. Vol. 1: Lippincott Williams & Wilkins. 523-532.
28. Fleming, T.R., "One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials", **1982**. *Biometrics.* 38(1): p. 143-51.
29. Bellissant, E., J. Benichou, and C. Chastang, "Application of the triangular test to phase II cancer clinical trials", **1990**. *Stat Med.* 9(8): p. 907-17.
30. Comis, R.L., et al., "Public attitudes toward participation in cancer clinical trials", **2003**. *J Clin Oncol.* 21(5): p. 830-5.
31. Cassileth, B.R., "Clinical trials: time for action", **2003**. *J Clin Oncol.* 21(5): p. 765-6.
32. Sylvester, R., et al., "Statistical methodology of phase III cancer clinical trials: advances and future perspectives", **2002**. *Eur J Cancer.* 38 Suppl 4: p. S162-8.
33. Piantadosi, S., "Principles of clinical trial design", **1988**. *Semin Oncol.* 15(5): p. 423-33.

34. LeFloch, J.-p. and L. Perlemuter, "Essais thérapeutiques et études cliniques", **1997**. 1997 ed. Abrégés: MASSON. 35.
35. Dent, S.F. and E.A. Eisenhauer, "Phase I trial design: are new methodologies being put into practice?" **1996**. *Ann Oncol.* 7(6): p. 561-6.
36. Rosa, D.D., J. Harris, and G.C. Jayson, "The best guess approach to phase I trial design", **2006**. *J Clin Oncol.* 24(1): p. 206-8.
37. O'Quigley, J., M. Pepe, and L. Fisher, "Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer", **1990**. *Biometrics.* 46(1): p. 33-48.
38. Zhou, Y., "Choice of designs and doses for early phase trials", **2004**. *Fundam Clin Pharmacol.* 18(3): p. 373-8.
39. Goodman, S.N., M.L. Zahurak, and S. Piantadosi, "Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies", **1995**. *Stat Med.* 14(11): p. 1149-61.
40. Moller, S., "An extension of the continual reassessment methods using a preliminary up-and-down design in a dose finding study in cancer patients, in order to investigate a greater range of doses", **1995**. *Stat Med.* 14(9-10): p. 911-22; discussion 923.
41. Piantadosi, S., J.D. Fisher, and S. Grossman, "Practical implementation of a modified continual reassessment method for dose-finding trials", **1998**. *Cancer Chemother Pharmacol.* 41(6): p. 429-36.
42. Korn, E.L., et al., "A comparison of two phase I trial designs", **1994**. *Stat Med.* 13(18): p. 1799-806.
43. O'Quigley, J., "Continual reassessment designs with early termination", **2002**. *Biostatistics.* 3(1): p. 87-99.
44. Heyd, J.M. and B.P. Carlin, "Adaptive design improvements in the continual reassessment method for phase I studies", **1999**. *Stat Med.* 18(11): p. 1307-21.
45. Rinaldi, D.A., et al., "A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation", **1999**. *Cancer Chemother Pharmacol.* 44(5): p. 372-80.
46. Cheng, J.D., et al., "Individualized patient dosing in phase I clinical trials: the role of escalation with overdose control in PNU-214936", **2004**. *J Clin Oncol.* 22(4): p. 602-9.
47. Babb, J., A. Rogatko, and S. Zacks, "Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control", **1998**. *Stat Med.* 17(10): p. 1103-20.
48. Simon, R., et al., "Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology", **1997**. *J Natl Cancer Inst.* 89(15): p. 1138-47.
49. van Kesteren, C., et al., "Pharmacokinetic-pharmacodynamic guided trial design in oncology", **2003**. *Invest New Drugs.* 21(2): p. 225-41.
50. Dees, E.C., et al., "A phase I and pharmacologic evaluation of the DNA intercalator CI-958 in patients with advanced solid tumors", **2000**. *Clin Cancer Res.* 6(10): p. 3885-94.
51. Thall, P.F., E.H. Estey, and H.G. Sung, "A new statistical method for dose-finding based on efficacy and toxicity in early phase clinical trials", **1999**. *Invest New Drugs.* 17(2): p. 155-67.
52. Wieand, H.S., "Randomized phase II trials: what does randomization gain?" **2005**. *J Clin Oncol.* 23(9): p. 1794-5.

53. Rubinstein, L.V., et al., "Design issues of randomized phase II trials and a proposal for phase II screening trials", **2005**. *J Clin Oncol*. 23(28): p. 7199-206.
54. Abratt, R.P., et al., "Randomized phase II studies and their ethics", **2005**. *J Clin Oncol*. 23(36): p. 9443.
55. ICH Expert Working Group. "General considerations for clinical trials E8", **1997**. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [cited; Available from: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf>].
56. Thall, P.F., et al., "Hierarchical Bayesian approaches to phase II trials in diseases with multiple subtypes", **2003**. *Stat Med*. 22(5): p. 763-80.
57. Stallard, N., P.F. Thall, and J. Whitehead, "Decision theoretic designs for phase II clinical trials with multiple outcomes", **1999**. *Biometrics*. 55(3): p. 971-7.
58. Berry, D.A. and S.G. Eick, "Adaptive assignment versus balanced randomization in clinical trials: a decision analysis", **1995**. *Stat Med*. 14(3): p. 231-46.
59. Johns, D. and J.S. Andersen, "Use of predictive probabilities in phase II and phase III clinical trials", **1999**. *J Biopharm Stat*. 9(1): p. 67-79.
60. Estey, E.H. and P.F. Thall, "New designs for phase 2 clinical trials", **2003**. *Blood*. 102(2): p. 442-8.
61. Lee, J.J. and L. Feng, "Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions", **2005**. *J Clin Oncol*. 23(19): p. 4450-7.
62. Inoue, L.Y., P.F. Thall, and D.A. Berry, "Seamlessly expanding a randomized phase II trial to phase III", **2002**. *Biometrics*. 58(4): p. 823-31.
63. Kelly, P.J., N. Stallard, and S. Todd, "An adaptive group sequential design for phase II/III clinical trials that select a single treatment from several", **2005**. *J Biopharm Stat*. 15(4): p. 641-58.
64. Roberts, T.G., Jr., T.J. Lynch, Jr., and B.A. Chabner, "The phase III trial in the era of targeted therapy: unraveling the "go or no go" decision", **2003**. *J Clin Oncol*. 21(19): p. 3683-95.
65. DiMasi, J.A., R.W. Hansen, and H.G. Grabowski, "The price of innovation: new estimates of drug development costs", **2003**. *J Health Econ*. 22(2): p. 151-85.
66. Mathien, M., "Parexel's Pharmaceutical R1D Statistical Sourcebook 2002/2003", **2002** Boston: Parexel International Corporation.
67. Nottage, M. and L.L. Siu, "Principles of clinical trial design", **2002**. *J Clin Oncol*. 20(18 Suppl): p. 42S-6S.
68. Hirschfeld, S. and R. Pazdur, "Oncology drug development: United States Food and Drug Administration perspective", **2002**. *Crit Rev Oncol Hematol*. 42(2): p. 137-43.
69. Fazzari, M., G. Heller, and H.I. Scher, "The phase II/III transition. Toward the proof of efficacy in cancer clinical trials", **2000**. *Control Clin Trials*. 21(4): p. 360-8.
70. Johnson, J.R., G. Williams, and R. Pazdur, "End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs", **2003**. *J Clin Oncol*. 21(7): p. 1404-11.

71. Schilsky, R.L., "End points in cancer clinical trials and the drug approval process", **2002**. Clin Cancer Res. 8(4): p. 935-8.
72. Woronoff-Lemsi, M.-C., P. Demoly, and C.L. Pen, "Pharmacoeconomical view-point and health care application", **2000**.
Journal de Pharmacie Clinique. 19(1): p. 53-8.
73. (CES), C.d.é.d.I.S., "Evaluation économique des stratégies thérapeutiques. Recommandations de bonne pratique", **1997**. La lettre du collège, 1-21
74. (CES), C.d.é.d.I.S., "Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé, recommandations méthodologiques", **2003**. La lettre du collège, 1-90
75. Eskens, F.A. and J. Verweij, "Clinical studies in the development of new anticancer agents exhibiting growth inhibition in models: facing the challenge of a proper study design", **2000**. Crit Rev Oncol Hematol. 34(2): p. 83-8.
76. "Modifications du cycle cellulaire", **2002**. [powerpoint presentation] [cited; Available from: www.med.univ-tours.fr/enseign/msbm/cours_2002/modifcyclecell.ppt].
77. Campone, M., "Inhibition de la transduction du signal dans le cancer du sein : perspectives thérapeutiques", **2004**. Médecine & Hygiène. 62: p. 1194-1209.
78. Vignot, S., et al., "[EGFR-targeted therapies: what's new?]", **2006**. Bull Cancer. 93(1): p. 13-8.
79. Peffault de Latour, R., M. Robin, and J.O. Bay, "Monoclonal antibodies for lymphomas and leukemias in 2005", **2006**. Bull Cancer. 93(1): p. 107-18.
80. Ciardiello, F., "Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents", **2000**. Drugs. 60 Suppl 1: p. 25-32; discussion 41-2.
81. Martin-Chouly, C. "Inhibiteurs des MAP kinases", **2005**. in *UV stratégie et développement du médicament*. Rennes: Université de Rennes.
82. Raymond, E., S. Faivre, and J.P. Armand, "Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy", **2000**. Drugs. 60 Suppl 1: p. 15-23; discussion 41-2.
83. "Mécanismes de transduction du signal", **2005**. [cited; Available from: <http://www.fac.med.univ-rennes1.fr/transduction2005.pdf>].
84. Nygren, P. and R. Larsson, "Overview of the clinical efficacy of investigational anticancer drugs", **2003**. J Intern Med. 253(1): p. 46-75.
85. Chavez-Blanco, A., et al., "Antineoplastic effects of the DNA methylation inhibitor hydralazine and the histone deacetylase inhibitor valproic acid in cancer cell lines", **2006**. Cancer Cell Int. 6: p. 2.
86. Carnero, A., "Targeting the cell cycle for cancer therapy", **2002**. Br J Cancer. 87(2): p. 129-33.
87. Schwartz, G.K. and M.A. Shah, "Targeting the cell cycle: a new approach to cancer therapy", **2005**. J Clin Oncol. 23(36): p. 9408-21.
88. Arques, E., et al., "A review of targeted therapies in cancer treatment", **2005**. Le pharmacien hospitalier. 163(40): p. 225-237.

89. Heron, J.F. "Cancérologie générale : autres traitement du cancer", **2003**. [cited; Available from: http://www.oncoprof.net/generale2000/g11_autretraitements/chapitre_11.pdf.
90. Roche, S., "Tyrosine kinase et signalisation cellulaire", **2000**. in *CRBM, CNRS FRE2593*: Montpellier.
91. Millar, A.W. and K.P. Lynch, "Rethinking clinical trials for cytostatic drugs", **2003**. *Nat Rev Cancer*. 3(7): p. 540-5.
92. Hoekstra, R., J. Verweij, and F.A. Eskens, "Clinical trial design for target specific anticancer agents", **2003**. *Invest New Drugs*. 21(2): p. 243-50.
93. Stadler, W.M., "New targets, therapies, and toxicities: lessons to be learned", **2006**. *J Clin Oncol*. 24(1): p. 4-5.
94. Gardner, S.N. and M. Fernandes, "Cytostatic anticancer drug development", **2004**. *J Exp Ther Oncol*. 4(1): p. 9-18.
95. Fox, E., G.A. Curt, and F.M. Balis, "Clinical trial design for target-based therapy", **2002**. *Oncologist*. 7(5): p. 401-9.
96. Saijo, N., T. Tamura, and K. Nishio, "Strategy for the development of novel anticancer drugs", **2003**. *Cancer Chemother Pharmacol*. 52 Suppl 1: p. S97-101.
97. Nemeth, J.A., et al., "Matrix metalloproteinase activity, bone matrix turnover, and tumor cell proliferation in prostate cancer bone metastasis", **2002**. *J Natl Cancer Inst*. 94(1): p. 17-25.
98. Workman, P., "Challenges of PK/PD measurements in modern drug development", **2002**. *Eur J Cancer*. 38(16): p. 2189-93.
99. Stadler, W.M. and M.J. Ratain, "Development of target-based antineoplastic agents", **2000**. *Invest New Drugs*. 18(1): p. 7-16.
100. Gelmon, K.A., et al., "Anticancer agents targeting signaling molecules and cancer cell environment: challenges for drug development?" **1999**. *J Natl Cancer Inst*. 91(15): p. 1281-7.
101. Korn, E.L., et al., "Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed?" **2001**. *J Clin Oncol*. 19(1): p. 265-72.
102. Parulekar, W.R. and E.A. Eisenhauer, "Phase I trial design for solid tumor studies of targeted, non-cytotoxic agents: theory and practice", **2004**. *J Natl Cancer Inst*. 96(13): p. 990-7.
103. Deplanque, G. and A.L. Harris, "Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development", **2000**. *Eur J Cancer*. 36(13 Spec No): p. 1713-24.
104. Arteaga, C.L. and J. Baselga, "Clinical trial design and end points for epidermal growth factor receptor-targeted therapies: implications for drug development and practice", **2003**. *Clin Cancer Res*. 9(5): p. 1579-89.
105. Rowinsky, E.K., "The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer agents", **2000**. *Drugs*. 60 Suppl 1: p. 1-14; discussion 41-2.
106. Eisenhauer, E.A., "Phase I and II trials of novel anti-cancer agents: endpoints, efficacy and existentialism. The Michel Clavel Lecture, held at the 10th NCI-EORTC

- Conference on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, 16-19 June 1998", **1998**. *Ann Oncol.* 9(10): p. 1047-52.
107. Padhani, A.R., "Functional MRI for anticancer therapy assessment", **2002**. *Eur J Cancer.* 38(16): p. 2116-27.
108. Van Den Bossche, B. and C. Van de Wiele, "Receptor imaging in oncology by means of nuclear medicine: current status", **2004**. *J Clin Oncol.* 22(17): p. 3593-607.
109. Hammond, M.E. and S.E. Taube, "Issues and barriers to development of clinically useful tumor markers: a development pathway proposal", **2002**. *Semin Oncol.* 29(3): p. 213-21.
110. Sargent, D. and C. Allegra, "Issues in clinical trial design for tumor marker studies", **2002**. *Semin Oncol.* 29(3): p. 222-30.
111. Ruegg, C., et al., "The quest for surrogate markers of angiogenesis: a paradigm for translational research in tumor angiogenesis and anti-angiogenesis trials", **2003**. *Curr Mol Med.* 3(8): p. 673-91.
112. Park, J.W., et al., "Rationale for biomarkers and surrogate end points in mechanism-driven oncology drug development", **2004**. *Clin Cancer Res.* 10(11): p. 3885-96.
113. Kelloff, G.J., et al., "Biomarkers, surrogate end points, and the acceleration of drug development for cancer prevention and treatment: an update prologue", **2004**. *Clin Cancer Res.* 10(11): p. 3881-4.
114. Kelloff, G.J., et al., "Prostate-specific antigen doubling time as a surrogate marker for evaluation of oncologic drugs to treat prostate cancer", **2004**. *Clin Cancer Res.* 10(11): p. 3927-33.
115. Rustin, G.J., et al., "Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer", **2004**. *Clin Cancer Res.* 10(11): p. 3919-26.
116. Korn, E.L., "Nontoxicity endpoints in phase I trial designs for targeted, non-cytotoxic agents", **2004**. *J Natl Cancer Inst.* 96(13): p. 977-8.
117. Tan, A.R. and S.M. Swain, "Novel agents: clinical trial design", **2001**. *Semin Oncol.* 28(5 Suppl 16): p. 148-53.
118. Mick, R., J.J. Crowley, and R.J. Carroll, "Phase II clinical trial design for noncytotoxic anticancer agents for which time to disease progression is the primary endpoint", **2000**. *Control Clin Trials.* 21(4): p. 343-59.
119. Piccart, M.J., "Proposed treatment guidelines for HER2-positive metastatic breast cancer in Europe", **2001**. *Ann Oncol.* 12 Suppl 1: p. S89-94.
120. Harris, A.L., "Antiangiogenesis for cancer therapy", **1997**. *Lancet.* 349 Suppl 2: p. SII13-5.
121. Rosner, G.L., W. Stadler, and M.J. Ratain, "Randomized discontinuation design: application to cytostatic antineoplastic agents", **2002**. *J Clin Oncol.* 20(22): p. 4478-84.

Nom – Prénoms : Roux – Christelle, Nadia

Titre de la thèse : "Etudes cliniques en oncologie : nouvelles perspectives dans les méthodologies"

Résumé de la thèse :

Le cancer est une priorité de santé publique en France. Il est donc indispensable et urgent de développer de nouveaux médicaments. Ce développement passe non seulement par la recherche de nouveaux agents potentiellement actifs mais aussi par le développement clinique de ces agents c'est-à-dire par les essais cliniques. Afin d'obtenir des résultats plus rapides, plus fiables (quant à l'efficacité et au bénéfice clinique que peuvent en attendre les patients) et éthiquement acceptables, de nouvelles méthodologies d'essais cliniques ont été proposées ou sont en cours de développement.

Ce mémoire étudie ces méthodologies selon trois axes principaux. Tout d'abord, il fait le point sur les méthodologies traditionnellement utilisées dans les essais cliniques concernant les cytotoxiques. Ensuite, une synthèse des nouvelles méthodologies proposées pour les cytotoxiques est présentée. Enfin l'émergence récente des thérapeutiques ciblées a nécessité d'adapter ou de concevoir de nouvelles méthodologies qui sont présentées dans la dernière partie de ce mémoire.

Le travail réalisé s'adresse particulièrement aux pharmaciens hospitaliers qui se doivent d'actualiser leurs connaissances dans ce domaine afin de réaliser correctement la dispensation des traitements en essai clinique et de garantir le bon usage de ces nouveaux médicaments généralement onéreux.

MOTS CLEFS : ESSAIS CLINIQUES ; ONCOLOGIE ; METHODOLOGIE ; CYTOTOXIQUES ; CYTOSTATIQUES ; THERAPEUTIQUES CIBLEES

JURY

Président :	Pr. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie – Nantes
Assesseurs :	Pr. Gwenola BURGOT, Professeur de Chimie Analytique – Rennes
	Dr. Mario CAMPONE, Médecin Oncologue – CRLCC René Gauducheau
	Dr. Geneviève PERROCHEAU, Pharmacienne – CRLCC René Gauducheau

Adresse de l'auteur :

Christelle Roux / 4, mail Gaston Plante / 77185, Lognes / France