

UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANNÉE 2019

N° 25

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Pierre-Alexis GONTIER

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2019

<p>Favoriser les essais cliniques en oncologie pédiatrique en ayant recours aux Protocoles Maitres : exemple de l'étude ESMART du programme AcSé</p>
--

Président : Mr Gaël GRIMANDI, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Université de Nantes

Directeur de thèse : Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie
thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Membre du jury : Mme Delphine VUILLIER, Docteur en pharmacie, Responsable
du Service promotion des études cliniques, Gustave Roussy

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Gaël GRIMANDI pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse, pour sa réactivité et pour me faire l'honneur d'être présent à la soutenance.

Je tiens également à remercier Jean-Michel ROBERT, pour avoir accepté de diriger ma thèse, mais également pour sa disponibilité, et pour ses conseils sur le monde de l'industrie pharmaceutique prodigués lors de ses enseignements.

Un grand merci à Delphine VUILLIER LE GOFF pour ses encouragements et pour avoir accepté de faire partie de cette « aventure » en intégrant mon jury. Ses conseils, tant dans la construction du plan que lors de la relecture ont été déterminants.

Je remercie également Gilles VASSAL, Directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy, de m'avoir permis de traiter ce sujet.

Je tiens à remercier aussi Thibaud MOTREFF pour m'avoir pris en stage dans son équipe à Gustave Roussy, pour ses conseils et pour ses blagues. Également, le trio du bureau, à savoir Khadidja – Marine – Melissa pour les conseils et les fous rires. Je remercie aussi Camille JANNIN, pour avoir pris de son temps pour m'expliquer les contraintes réglementaires de l'essai ESMART. Les membres de ce service m'ont beaucoup appris dans les essais cliniques et m'ont permis de grandir tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel.

Je remercie également l'ensemble des amis proches que je me suis fait au cours de ces « années fac », ils ont contribué à ce que je suis devenu. Certains, comme Pierre ont contribué à ce travail en le relisant et en contribuant à son amélioration. Je remercie également l'Équipage des premiers jours : Alexis V, Alexis S, Benoit, Bertrand Damien, Edouard, Jacquelin, Mathias : « nos révisions acharnées » à la BU au mois de juin ont certainement contribué à approfondir les bases et développer les connaissances que nous avons aujourd'hui. Les autres amis rencontrés à Nantes, Paris, Strasbourg ou Lille se reconnaîtront à la lecture de ces lignes.

ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIH	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
CRO	Société de recherche contractuelle
CSP	Code de la Santé Publique
ECR	Essai Clinique Randomisé
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicine Agency
Enpr-EMA	European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GIST	Gastrointestinal Stromal Tumor
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
ICD	International Classification Disease

ICDO	Classification internationale des maladies oncologiques
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INCa	Institut National du Cancer
INRC	International Neuroblastoma Response Criteria
ITCC	Innovative therapies for children with cancer
MAPs	<i>Master Protocols</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIP	Plan d'investigation Pédiatrique
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PUMA	Paediatric-use marketing authorisations
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RPIID	Dose Recommandée pour la Phase II
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SNC	Système Nerveux Central
Tmax	Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

INTRODUCTION

Au sein de l'Union-Européenne, pour qu'un traitement puisse être utilisé, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit être octroyée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA pour European Medicines Agency en anglais). La décision d'octroi se base sur la balance bénéfice-risque, qui compare les risques du traitement, au regard de ses bénéfices.

La qualité, la sécurité et l'efficacité d'un nouveau médicament sont d'abord évaluées lors de la phase préclinique, sur des modèles in-vitro et sur des modèles animaux, puis lors de la phase clinique, dans le cadre d'essais cliniques menés sur l'Homme.

Dans le domaine du cancer, les nouveaux traitements qui ont été mis sur le marché ont principalement bénéficiés aux adultes : le cancer reste la première cause de décès par maladie chez l'enfant. De nombreux patients sont en impasse thérapeutique face à la maladie du crabe. La mise sur le marché de nouveaux traitements en onco-pédiatrie reste donc l'un des défis majeurs en médecine.

Plusieurs facteurs expliquent que la pédiatrie reste un domaine dans lequel l'innovation thérapeutique reste moindre a celle de l'adulte : outre le fait que le cancer de l'enfant est une maladie rare, le promoteur, qui est la personne physique ou morale prenant l'initiative de l'essai clinique, doit faire avec les considérations éthiques relatives au fait d'inclure des enfants dans des essais cliniques. Ces essais doivent enfin respecter un certain nombre de normes méthodologiques pour que les résultats obtenus soient validés.

Cependant, depuis une dizaine d'années, les acteurs se tournent vers des protocoles qui ne répondent pas aux critères des essais cliniques standards pour évaluer les traitements complexes, notamment en oncologie pédiatrique. Ce sont des Protocoles Maitres (MAPs), ou *Master Protocols*, en anglais.

En quoi consistent ces essais ? Pourquoi sont-ils en train de s'imposer comme étant la méthodologie de référence dans les maladies rares, et notamment en oncologie ?

Afin de répondre à ces questions, nous rappellerons dans une première partie l'épidémiologie en oncologie pédiatrique en France. Comment la maladie évolue,

comment sa prise en charge s'améliore, mais également quelles sont les freins à la mise sur le marché de nouveaux traitements.

Dans une seconde partie, nous présenterons les *Master Protocols* et pourquoi observe-t-on leur essor en oncologie. Et quels sont leurs intérêts et leurs limites.

Enfin nous illustrerons le propos de cette thèse avec l'exemple du protocole français AcSé ESMART, promu par Gustave Roussy, destiné à mettre à disposition dans un cadre sécurisé des thérapies ciblées en oncologie pédiatrique, notamment afin d'identifier de potentiels traitements efficaces.

SOMMAIRE

LES CANCERS PEDIATRIQUES	1
1 EPIDEMIOLOGIE DE L'ONCOPEDIATRIE.....	2
1.1 <i>L'onco-pédiatrie</i>	2
1.1.1 Le cancer.....	2
1.1.1.1 Définition.....	2
1.1.1.2 Classification.....	2
1.1.2 Définition de la pédiatrie	4
1.2 <i>Epidémiologie</i>	4
1.2.1 Incidence des cancers pédiatriques.....	4
1.2.1.1 En France.....	4
1.2.1.2 Dans le monde.....	7
1.2.2 Spécificité des cancers pédiatriques.....	7
1.2.2.1 Enfant de moins de 15 ans	7
1.2.2.2 Enfants de plus de 15 ans.....	8
1.2.3 Survie des cancers pédiatriques.....	8
2 TRAITEMENTS DES CANCERS EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE	11
2.1 <i>Les traitements en oncologie</i>	11
2.1.1 Les radiopharmaceutiques.....	12
2.1.2 Les chimiothérapies conventionnelles	12
2.1.3 Les immunothérapies.....	12
2.1.3.1 Les immunothérapies spécifiques	12
2.1.3.1.a Les inhibiteurs des mécanismes de régulation du système immunitaire (<i>immune checkpoint</i>).....	12
2.1.3.1.b Les traitements ciblant les protéines exprimées à la surface des cellules tumorales.	13
2.1.3.1.c Les thérapies cellulaires	13
2.1.3.1.d Les vaccins (en cours de recherche).....	13
2.1.3.2 Les immunothérapies non spécifiques	14

2.1.4 Les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques	14
2.1.4.1 Inhibiteurs intracellulaires.....	14
2.1.4.2 Inhibiteurs extracellulaires.....	15
2.1.4.3 Hormonothérapie	15
2.2. Le Hors-AMM en onco-pédiatrie	16
2.2.1 Les causes du Hors-AMM.....	16
2.2.1.1 Manque de solutions thérapeutiques	16
2.2.1.2 L'absence d'information médicale en onco-pédiatrie	16
2.2.2 Problématique de l'usage hors-AMM.....	17
2.2.2.1 Organisme différent.....	17
2.2.2.1.a Absorption	18
2.2.2.1.b Distribution	18
2.2.2.1.c Métabolisation	19
2.2.2.1.d Elimination.....	19
2.2.2.2 Modification de la galénique.....	20
2.2.2.3 Qualification du hors-AMM.....	20
2.2.2.4 Problématique du hors-AMM.....	21
2.2.3 Dispositifs réglementaires encadrant le hors-AMM en France.....	21
2.2.3.1 L'Autorisation Temporaire d'Utilisation.....	21
2.2.3.1.a L'ATUn	22
2.2.3.1.b L'ATUc.....	22
2.2.3.2 La Recommandation Temporaire d'Utilisation.....	22
2.2.3.3 Limites de ces dispositifs.....	23
3 DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS EN ONCO-PEDIATRIE EN EUROPE.....	24
3.1 Procédure d'octroi d'Autorisation De Mise Sur Le Marché en oncologie pédiatrique en Union Européenne	24
3.2 Cadre réglementaire des essais cliniques en Europe.....	26
3.1.1 Les textes fondateurs applicables au niveau international	27
3.1.2 Les textes de l'Union-Européenne	28

3.1.2.1 Les textes ayant trait aux essais cliniques	28
3.1.2.2 La réglementation des essais cliniques pédiatriques en Europe : le règlement 1901/2006 ...	29
3.1.2.1.a Les obligations	29
3.1.2.1.b Les incitations.....	30
3.1.2.1.c Améliorer la connaissance des pathologies pédiatriques	31
3.3 Dispositifs incitatifs pour favoriser le développement de médicaments en oncologie pédiatrie	32
3.3.1 Désignation orpheline	32
3.3.2 PRIME : priority medicines.....	33
3.4 L'effet de la mise en place du règlement pédiatriques et des mesures incitatives de l'EMA sur le développement en oncologie pédiatrique.....	36
3.4.1 L'effets au niveau du nombre d'essais cliniques lancés en pédiatrie.....	36
3.4.2 L'effet au niveau du nombre de nouvelles d'AMM pédiatriques octroyées	37
LES MASTER PROTOCOLS	42
1 DEFINITION DES MASTER PROTOCOLS.....	43
1.1 Définition.....	44
1.2 Les essais paniers (basket trials, ou bucket trials).....	44
1.3 Les essais parapluies (Umbrella trials)	45
1.4 Les essais plateformes (Platform trials)	46
2 L'ESSORT DES MASTER PROTOCOLS EN ONCOLOGIE.....	49
2.1 Les limites du modèle standard en oncologie	49
2.1.1 Complexité des nouvelles thérapies en oncologie	49
2.1.1.1 Evolution des connaissances dans le cancer.....	49
2.1.1.2 L'essor des thérapies ciblées	51
2.1.2 Limites méthodologiques	55
2.1.2.1 Un modèle peut flexible.....	55
2.1.2.2 L'hétérogénéité des cancers	56
2.2 Evolution des méthodes d'évaluation de l'efficacité des traitements anti-cancéreux	57
2.2.1 Affinement de la classification des cancers	57
2.2.2 Les critères d'évaluations	58

2.2.3 Evolution des critères d'évaluation.....	59
2.2.4 Certaines conditions à remplir	60
2.3 Les Master Protocols : nouveau gold-standard en oncologie ?.....	61
3 INTERET ET LIMITES DES MASTER PROTOCOLS	64
3.1 Intérêts.....	64
3.1.1 Un intérêt certain en oncologie	64
3.1.2 Limiter la population recrutée.....	65
3.1.3 Réalisation d'économie et gain de temps	65
3.1.4 Génération de données.	66
3.2 Défis	67
3.2.1 Lourdeurs de mise en place et de conduite	67
3.2.2. La complexité du cancer	67
3.2.2 Sélectionner des mutations cliniquement pertinentes	68
3.2.3 Calibrer et harmoniser les pratiques de d'identification et de recherche des biomarqueurs	69
3.2.4 Une méthodologie pas adaptée à toutes les situations	69
LE PROGRAMME ACSE ESMART : UN MASTER PROTOCOL POUR ACCELERER ET SECURISER LA MISE A DISPOSITION DE TRAITEMENTS INNOVANTS EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE.....	71
1 NAISSANCE DU PROGRAMME	72
1.1 Le constat.....	72
1.2 Le concepteur.....	73
2 LE PRINCIPE DU PROGRAMME ACSE.....	75
2.1 L'égalité d'accès aux traitements en France	75
2.2 Rationnel scientifique et flexibilité	76
2.3 En pratique	76
3 LES DIFFERENTS ESSAIS CLINIQUES ACSE	78
3.1 AcSé crizotinib.....	78
3.1.1 Objectif.....	78
3.1.2 Produit à l'étude.....	78
3.1.3 L'étude.....	79

3.2 AcSé vemurafenib	79
3.2.1 Objectif.....	79
3.2.2 Le produit.....	80
3.2.3 L'étude.....	80
4 ACSE ESMART : UN MASTER PROTOCOL POUR ACCELERER ET SECURISER LA MISE A DISPOSITION DE THERAPIES INNOVANTES EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE	81
4.1 Le cadre de l'essai	81
4.1.1 Le promoteur	81
4.1.2 Les centres investigateurs	81
4.2 La population	81
4.2.1 Principaux critères d'inclusions.....	81
4.2.2 Screening centralisé	81
4.3 Design de l'étude.....	81
4.4 Traitements étudiés.....	81
4.4.1 Bras A : ribociclib en association avec le traitement standard (topotecan et temozolomide)	81
4.4.2 Bras B : ribociclib en association avec l'évérolimus.....	81
4.4.3 Bras C : AZD 1775 en association avec carboplatine	81
4.4.4 Bras D : olaparib en association avec l'irinotecan.....	81
4.4.5 BRAS E : AZD 2014.....	81
4.4.6 BRAS I : enasidenib - non encore ouvert.....	81
4.4.7 Bras J : lirilumab et nivolumab - non encore ouvert	81
4.5 Mesure de l'efficacité.....	81
CONCLUSION	83
ANNEXES	1
ANNEXE 1 : RAPPEL SUR LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE	I
ANNEXE 2 : SCHEMA DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE AU SEIN DE L'UNION EUROPEENNE . II	

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des cancers.....	3
Figure 2 : Incidence des cancers pédiatriques en France (7).....	6
Figure 3 : Comparaison des taux de survie moyen à 5 ans entre les années 1970 et les années 2000.....	10
Figure 4 : Les différents types de traitements en oncologie	11
Figure 5 : Représentation schématique du processus d'évaluation des demandes d'AMM en Union-Européenne	26
Figure 6 : Dispositif PRIME, état des lieux au 15 novembre 2018 (44)	35
Figure 7 : Evolution du nombre d'essais cliniques pédiatriques lancés entre 2006 et 2016 (en pourcentage du nombre total d'essais cliniques lancés) (45).....	37
Figure 8 : Nombre de médicaments pédiatriques avant, et après le règlement pédiatrique (45)	39
Figure 9 : Tableau illustrant la différence au niveau du nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles indications pédiatriques autorisés entre 2007 et 2015, entre les régions disposant d'une réglementation pédiatrique (Etats-Unis et Union-Européenne) par rapport aux pays régions n'en disposant pas (Canada et Japon). (45).....	40
Figure 10 : Schéma d'un essai panier	45
Figure 11 : Schéma d'un essai parapluie	46
Figure 12 : Schéma type d'un <i>Master Protocol</i> (53)	48
Figure 13 : Evolution du nombre d'AMM et d'ATU accordées pour les thérapies ciblées (TC).....	52
Figure 14 : Mutations activables et thérapies les ciblant spécifiquement	53
Figure 15 : exemple de redondance dans 5 essais cliniques traditionnels menés de façon indépendante. (69)	62
Figure 16 : schéma du screening centralisé.....	64
Figure 17 : tableau récapitulatif des réductions de coût possible	66
Figure 18 : Tableau récapitulatif des gains de temps possibles	66

Figure 19 : Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers en France (80).....	75
Figure 20 : Représentation d'un essai en groupes parallèles (88).	81
Figure 21 : représentation de l'essai AcSé ESMART	81

PREMIERE PARTIE

LES CANCERS PEDIATRIQUES

1 EPIDEMIOLOGIE DE L'ONCOPEDIATRIE

L'onco-pédiatrie est la discipline qui s'intéresse aux cancers en pédiatrie. Avant d'en présenter les données épidémiologiques, il convient de définir le cancer et la pédiatrie.

1.1 L'onco-pédiatrie

1.1.1 Le cancer

1.1.1.1 Définition

Le cancer est le dysfonctionnement de certaines cellules de l'organisme qui se multiplient de façon anarchique. Ce dysfonctionnement, peut s'étendre dans les tissus avoisinants, puis à distance, via la formation de métastases.

En fonction de la nature du tissu dans lequel survient le dysfonctionnement cellulaire, on distingue trois types de cancers.

- Les carcinomes qui sont issus de la prolifération anormale de cellules d'un épithélium.
- Les sarcomes qui sont issus de la prolifération anormale de cellules dans un tissu « de support », comme par exemple les muscles, les os ou la graisse.
- Les cancers hématopoïétiques qui sont des anomalies au niveau des cellules sanguines ou des organes lymphoïdes.

Le cancer est donc un terme générique sous lequel se classe une multitude de maladies très différentes.

1.1.1.2 Classification

Afin de permettre une analyse systématique, des données épidémiologiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 1976 la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, en anglais : *International Classification of Diseases for Oncology* (ICDO). (1)

Les cancers sont caractérisés par deux « codes » décrivant la tumeur :

- Le code topographique : il décrit le site anatomique (ou le système d'organe) d'origine de la tumeur,
- Le code morphologique : il décrit l'histologie de la tumeur et le caractère malin ou bénin de la tumeur.

Les cancers pédiatriques possèdent des caractéristiques propres qui ont justifiées la création d'une classification dédiée. En 1987 Birch et Marsden ont adapté l'ICDO-3 pour proposer l'*International Classification of Childhood Cancer (ICCC)*, qui se base sur la morphologie de la tumeur, plutôt que sur son site d'origine, pour proposer 12 groupes diagnostiques. (2)

Figure 1 : Classification des cancers

Groupe diagnostique selon l'ICCC-3

I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques

II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux

III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales

IV. Tumeurs du système nerveux sympathique

V. Rétinoblastomes

VI. Tumeurs rénales

VII. Tumeurs hépatiques

VIII. Tumeurs malignes osseuses

IX. Sarcomes des tissus mous et extra osseux

X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques

XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales

XII. Autres tumeurs malignes

1.1.2 Définition de la pédiatrie

Il existe plusieurs textes qui définissent la pédiatrie. Cette thèse se basera sur la définition proposée la ligne directrice ICH E11 intitulée « *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population* ».

La ligne directrice définit la pédiatrie comme étant la partie de la population qui commence à la naissance et se poursuit jusqu'à 18 ans. Elle comprend différentes classes d'âge, très hétérogènes au niveau physiologique :

- La période dite néo-natale, comprise entre 0 et 27 jours,
- La période dite du nourrisson, comprise entre le 28e jour et le 23e mois,
- La période de l'enfance, comprise entre 2 et 11 ans,
- L'adolescence, comprise entre 12 et 16-18 ans (en fonction des régions). (3)

1.2 Epidémiologie

Les chiffres utilisés dans cette thèse pour présenter l'épidémiologie des cancers sont issus du rapport technique de l'Institut National du Cancer « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 ».

Se basant sur des registres de cancer et des données de mortalité sur la période 1975-2013, l'INCa modélise une projection en considérant dans la majorité des cas que la tendance observée entre 1975 et 2013 se prolonge. Cette prolongation a notamment été utilisée pour évaluer l'incidence et la mortalité de la majorité des cancers. (4)

1.2.1 Incidence des cancers pédiatriques

1.2.1.1 En France

L'incidence est le nombre de cas nouveaux d'une maladie déclarés dans une population pendant une période donnée. Le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2017 en France est estimé à 399 500. (5)

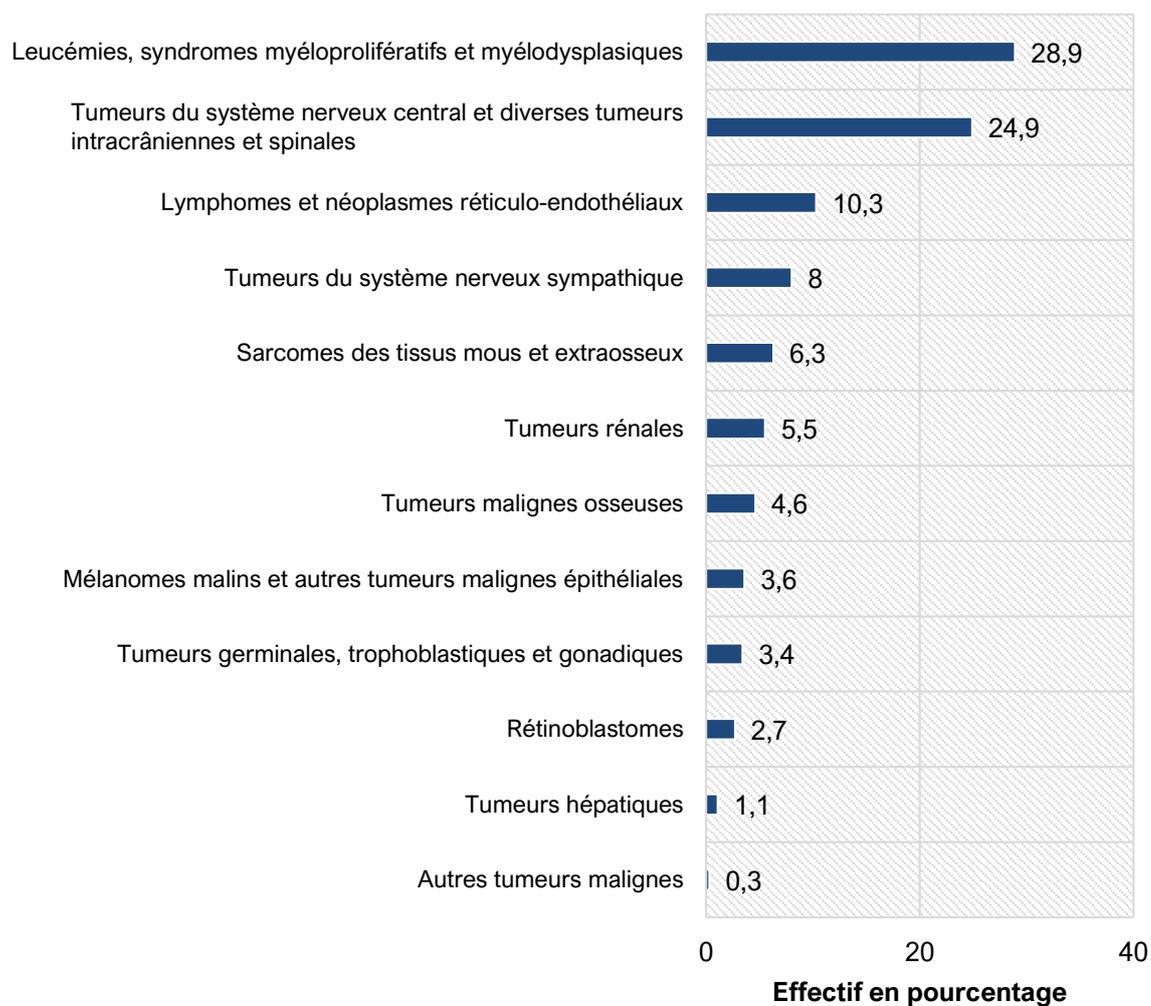
Les cancers sont beaucoup plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. En effet les cancers pédiatriques représentent 1% à 2% de l'ensemble des cancers. Chaque année en France, environ 2000 enfants sont atteints par le cancer :

- 1700 chez les enfants de moins de 15 ans.
- 800 chez les adolescents (15 à 18 ans). (6)

Sur la période 2010-2014, l'incidence en France des cancers pédiatriques selon la localisation se répartie de la façon suivante. (7)

Figure 2 : Incidence des cancers pédiatriques en France (7)

Incidence des cancers pédiatriques en France, sur la période 2010-2014 selon la localisation cancéreuse



Il ressort de cette figure que les cancers les plus fréquents, toute classe d'âge confondue, sont ceux classés dans les 3 premiers groupes de la classification de l'ICCC :

- Les leucémies et les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques (29%, dont 80% de leucémies aiguës lymphoblastiques),
- Les tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales (25%),
- Les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux, (10%)

- Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales.

1.2.1.2 Dans le monde

Au niveau mondial, les chiffres de l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC), agence intergouvernementale de recherche sur le cancer, créée par l'OMS en 1965, viennent confirmer ces observations :

- La moitié des cancers pédiatriques sont des cancers du sang (leucémies et lymphomes).
- Près de 80 000 enfants meurent du cancer avant l'âge de 19 ans. (8)

1.2.2 Spécificité des cancers pédiatriques

D'une manière générale, les cancers de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur caractéristiques histopathologies et biologiques. A titre d'exemple, très peu de carcinomes sont observés chez l'enfant.

On peut distinguer des spécificités en séparant la population pédiatrique entre les enfants de moins de 15 ans, et les adolescents (âge supérieur à 15 ans).

1.2.2.1 Enfant de moins de 15 ans

La majorité des cancers de l'enfant survient avant l'âge de 5 ans, bien qu'on estime qu'environ 1 enfant sur 440 sera atteint avant ses 15 ans. Les trois principaux types de cancers sont :

- Les leucémies (29%, dont 80% de leucémies aiguës lymphoblastiques),
- Les tumeurs du système nerveux central (25%),
- Les lymphomes (11%).

Ces derniers sont répartis en fonction de la classe d'âge et du sexe de l'enfant :

- Avant 1 an, les tumeurs du système nerveux sympathique ainsi que celles du système nerveux central et les leucémies sont les plus fréquentes.

- Entre 1 et 5 ans, les leucémies et les tumeurs du système nerveux central sont les plus diagnostiquées.
- Après 5 ans, ce sont les leucémies, les tumeurs du système nerveux central et les lymphomes qui sont les cancers les plus fréquents.
- Chez les garçons, on observe une prépondérance des lymphomes, médulloblastomes, sarcomes des tissus mous et tumeurs osseuses.
- Chez les filles on observe une prépondérance des tumeurs germinales et épithéliales telles que les mélanomes et carcinomes thyroïdiens.

Chez l'enfant, 20% des cancers sont des tumeurs embryonnaires (néphroblastome, neuroblastome, rétinoblastome).(9)

1.2.2.2 Enfants de plus de 15 ans

Chez les adolescents, les trois types de cancers les plus fréquents sur la période 2011-2014 :

- Les lymphomes (27%, dont 75% de maladie de Hodgkin),
- Les tumeurs du système nerveux central (17%),
- Les leucémies (14%, dont 63% de leucémies aiguës lymphoblastiques),

Les tumeurs malignes et épithéliales (carcinomes et mélanomes), principalement retrouvées chez l'adulte représentent que 16% des cancers de l'adolescent.(9)

1.2.3 Survie des cancers pédiatriques

Pour tous les types de cancers et tous les âges confondus entre 2000 et 2014, La survie globale est estimée à 92% à 1 an et 82 % à 5 ans. (9)

La survie à 5 ans varie en fonction :

- Du groupe diagnostique (~72% pour les tumeurs du Système Nerveux Central, et les sarcomes du tissu mou, et 99% pour les rétinoblastomes),
- Du type histologique au sein du même groupe diagnostique (90% pour les leucémies aiguës lymphoblastiques, 86% pour les astromyocytes, 38% pour

les gliomes de plus haut grade, et 54% pour les tumeurs embryonnaires du SNC,

- De l'âge : avant 1 an, le pronostic de survie est faible pour les leucémies et les tumeurs du SNC (59% et 62% de survie respective à 5ans), alors qu'il est amélioré pour les neuroblastomes et les tumeurs hépatiques (88% et 90% de survie respective à 5 ans).

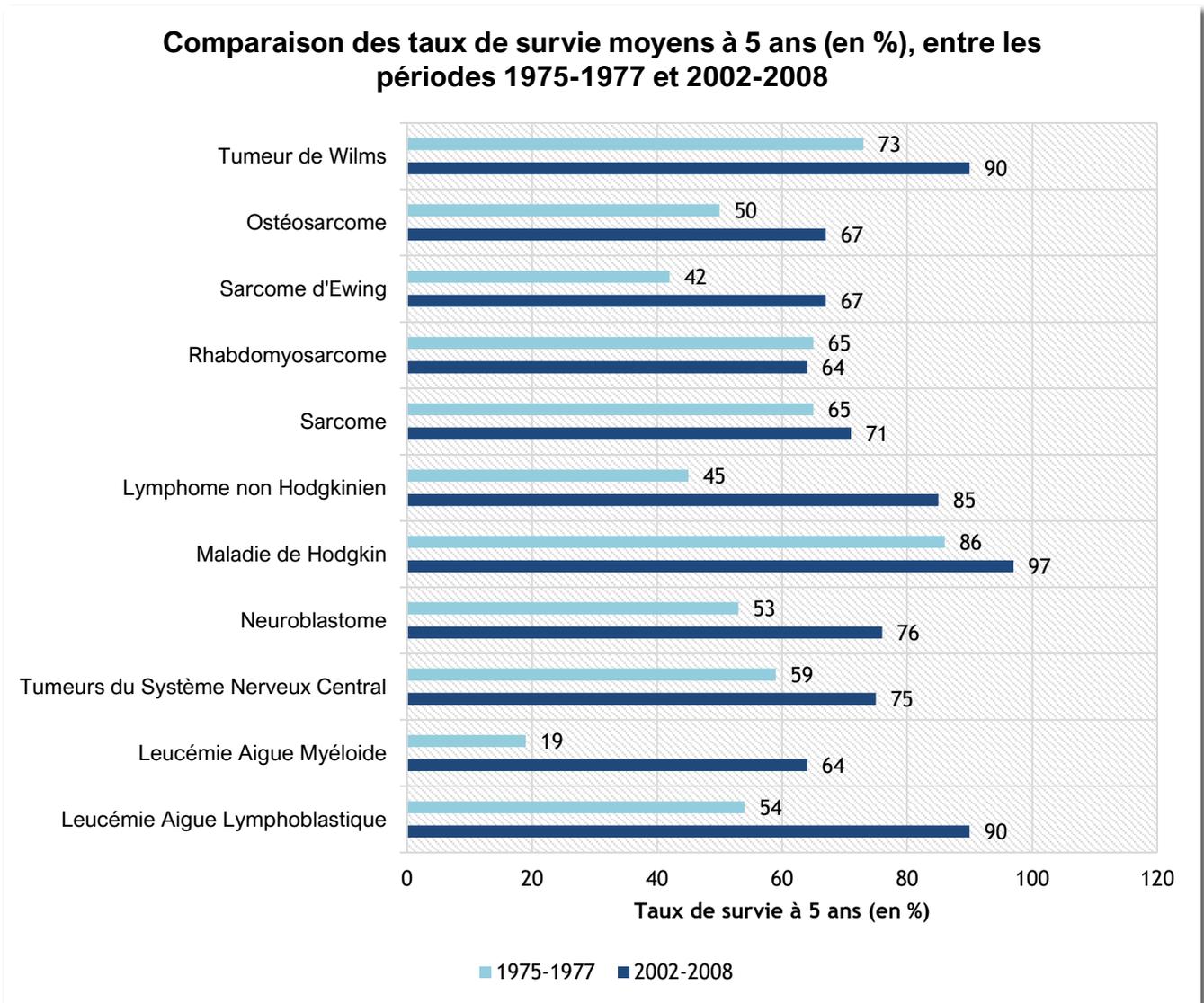
Les progrès réalisés ont permis d'obtenir la guérison de 8 enfants sur 10. A titre d'exemple, le taux de survie du rétinoblastome atteint presque 100%. (6) Ces améliorations des taux de survie s'expliquent notamment par les optimisations des dosages, les combinaisons et les schémas de traitement d'agents anticancéreux existants.

En France, depuis 2000, on observe une augmentation significative de la survie à 5 ans pour l'ensemble des cancers : 81% avant 2006, pour 83% après 2006. (9)

Entre 1999 et 2014, on observe une diminution de 360 à 287 décès par cancers chez les moins de 15 ans.

En 2009, 117 décès par le cancer ont été enregistrés chez les adolescents (15-19 ans). 45% des décès étaient dus à des leucémies et des tumeurs du SNC. (7)

Figure 3 : Comparaison des taux de survie moyen à 5 ans entre les années 1970 et les années 2000



Il ressort de cette figure que sur 10 des 11 cancers présentés, le taux de survie moyen à 5 ans sur la période 2002-2008 est meilleur que sur la période 1975-1977.

Après avoir défini la pédiatrie et présenté l'épidémiologie en onco-pédiatrie, il convient de présenter la façon dont le cancer est pris en charge chez l'enfant, quels sont les défis rencontrés par les soignants dans cette discipline, et quelles sont les modalités de la mise sur le marché des traitements en onco-pédiatrie en Union-Européenne.

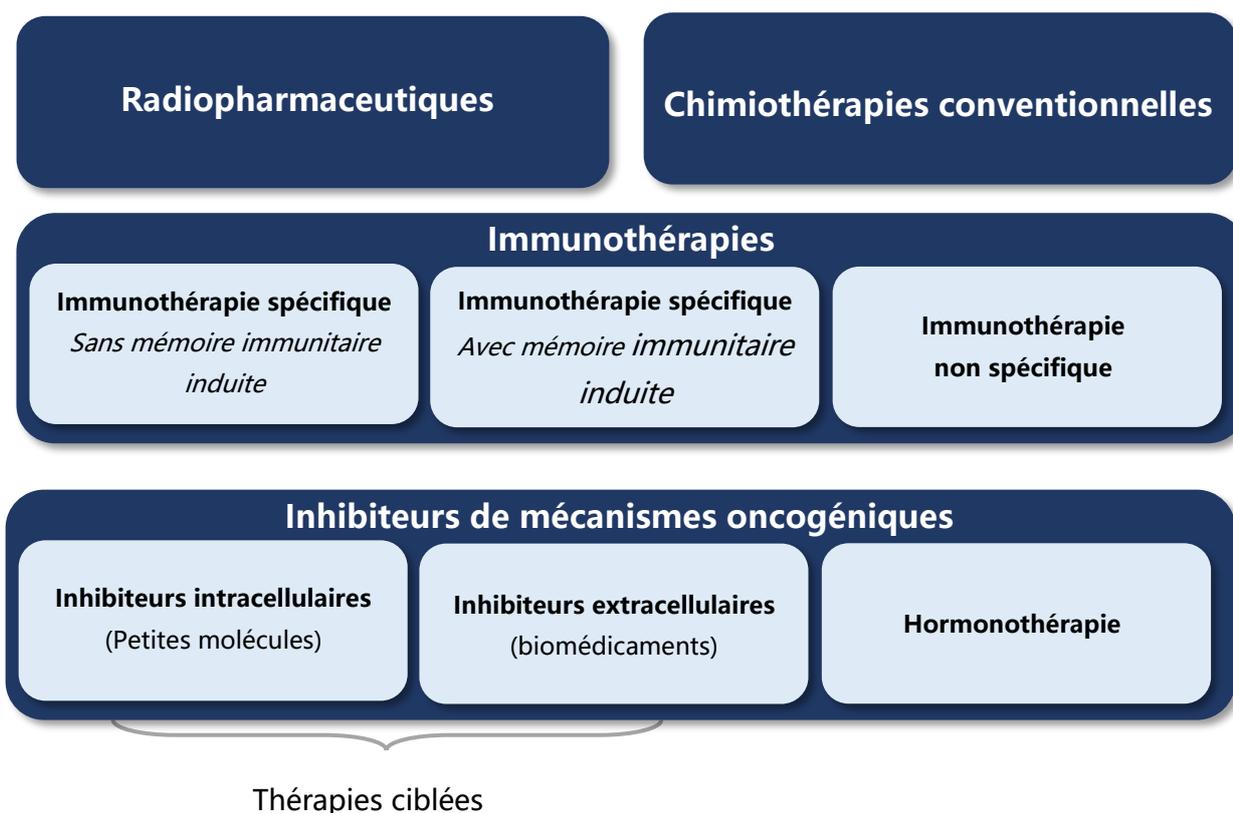
2 TRAITEMENTS DES CANCERS EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

La stratégie de soin en onco-pédiatrie repose sur les mêmes stratégies de traitements que ceux utilisés chez l'adulte.

2.1 Les traitements en oncologie

De manière générale, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, la prise en charge des tumeurs repose sur la chirurgie, la radiothérapie, et les soins de supports. Outre ces méthodes, les différents types de traitements anticancéreux sont présentés dans le schéma ci-dessous et sont expliqués après ce dernier.

Figure 4 : Les différents types de traitements en oncologie



2.1.1 Les radiopharmaceutiques

Cette technique est basée sur l'utilisation de la radioactivité pour détruire les cellules cancéreuses. Les molécules radioactives appelées radionucléides peuvent être vectorisées : elles vont se fixer spécifiquement sur les cellules cancéreuses. A titre d'exemple, dans le cancer de la thyroïde, l'iode 131 (administré sous forme de gélule) va être absorbé par les cellules cancéreuses de la thyroïde qui sur-consomment de l'iode par rapport aux cellules normales, les cellules tumorales sont donc ciblées précisément.

2.1.2 Les chimiothérapies conventionnelles

Ces traitements, parmi les premiers utilisés dans le traitement du cancer, consistent en des agents qui empêchent la division des cellules tumorales. Par exemple le Docétaxel empêche la mitose utilisé dans de multiples cancers comme les cancers de la prostate, de l'estomac ou encore du poumon non à petite cellule. Ces traitements, peu spécifiques des cellules tumorales, ont le désavantage de provoquer de nombreux effets secondaires.

2.1.3 Les immunothérapies

Les immunothérapies peuvent être classées en deux groupes : les immunothérapies spécifiques, qui agissent contre une cible définie, et les immunothérapies non spécifiques qui stimulent le système immunitaire.

2.1.3.1 Les immunothérapies spécifiques

Parmi les immunothérapies spécifiques, on distingue trois types d'agents agissant contre une cible précise.

2.1.3.1.a Les inhibiteurs des mécanismes de régulation du système immunitaire (*immune checkpoint*).

Les cellules cancéreuses peuvent dérégler des mécanismes contrôlant la réponse immunitaire (les *immune checkpoint*), afin de pouvoir échapper au système

immunitaire. Les inhibiteurs de checkpoint ciblent ces dérèglement du système immunitaire pour que celui-ci puisse à nouveau identifier et éliminer les cellules tumorales. A titre d'exemple, certaines tumeurs interagissent avec les cellules immunitaires, notamment via les récepteurs CTLA-4 et PD-1 (exprimés à la surface des Lymphocytes T). Cette interaction permet aux cellules tumorales de ne pas être reconnues par le système immunitaire. Les immunomodulateurs comme le pembrolizumab (inhibiteur du PD-1) ou le nivolumab (inhibiteur du ligand du PD-1, ou PD-L1), empêche l'interaction ligand – récepteur, et empêche donc les cellules cancéreuses d'échapper au système immunitaire. (10)

2.1.3.1.b Les traitements ciblant les protéines exprimées à la surface des cellules tumorales.

Ces agents reconnaissent des protéines exprimées par les cellules tumorale. Une fois liés à leur cible, ces agents entraînent la destruction des cellules cancéreuses via le système immunitaire du patient.

2.1.3.1.c Les thérapies cellulaires

Les thérapies cellulaires consistent en l'administration de cellules fonctionnelles obtenues à partir de cellules souches. Ces cellules administrée vont remplacer ou suppléer les cellules défailantes. A titre d'exemple, la première thérapie cellulaire en oncologie, le tisagenlecleucel, a été autorisée dans le traitement de la leucémie par la FDA en 2018. Le traitement consiste a modifier génétiquement en laboratoire les lymphocytes du patient, pour les rendre capable de reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuse du patient et de les réinjecter. (11)

2.1.3.1.d Les vaccins (en cours de recherche)

Il est a noter que des travaux sont en cours afin de développer des vaccins pour prévenir l'apparition de certain cancers, comme par exemple dans le gliome. (12)

2.1.3.2 Les immunothérapies non spécifiques

Ces thérapies, qui consistent en des molécules immunostimulatrices comme par exemple les interleukines, l'interféron ou encore le facteur de nécrose tumorale, sont injectées au patient afin de stimuler les différents effecteurs de l'immunité pour favoriser la reconnaissance et l'élimination des cellules tumorales. Par exemple, l'administration d'interféron alfa permet entre autre de stimuler l'activité de certains effecteurs de l'immunité tels que les macrophages ou les lymphocytes. (13)

2.1.4 Les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques

Les mécanismes oncogéniques sont responsables de la synthèse d'oncoprotéines qui stimulent la division cellulaire ou la mort programmée des cellules. Ces protéines sont indispensables pour le développement et la croissance des cellules cancéreuses. De nombreux gènes sont responsables de la mise en place de ces mécanismes oncogéniques. Inhiber ces mécanismes permet donc de limiter le développement tumoral. Les inhibiteurs peuvent agir soit au niveau intracellulaire, en bloquant les protéines impliquées dans le mécanisme dérégulé, soit au niveau extracellulaire, en bloquant les récepteurs responsables de l'activation de ces mécanismes, ou enfin en agissant sur les hormones, dans les cancers dont le développement est stimulé par ces dernières.

2.1.4.1 Inhibiteurs intracellulaires

Le comportement d'une cellule est régi par de nombreux mécanismes cellulaires dans lesquels sont impliquées de nombreuses enzymes. Une des approches possibles est d'utiliser des inhibiteurs intracellulaires qui vont bloquer la transduction du signal (réponse d'une cellule suite à l'activation d'un récepteur membranaire). Ces traitements visent donc à bloquer soit le récepteur présent sur la membrane de la cellule, ou soit les enzymes impliquées dans la réponse de la cellule suite à l'activation du récepteur. Nous pouvons citer à titre d'exemples :

- Les inhibiteurs des récepteurs de la famille HER (impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire) tel que le trastuzumab,

- Les inhibiteurs de la protéines RAS (impliquée dans plusieurs voies métaboliques) tel que le lonafarnib. (14)

2.1.4.2 Inhibiteurs extracellulaires

Les inhibiteurs extracellulaires agissent en se liant au récepteur impliqué dans l'activation de la voie cellulaire à l'origine de la croissance tumorale, à la place du ligand concerné. Par exemple, le VEGF est un facteur de croissance, responsable de l'angiogenèse. L'angiogenèse est dérégulée dans les environnements tumoraux. Ainsi, le bevacizumab, se lie à la partie extracellulaire du récepteur du VEGF, à la place du VEGF, et empêche la croissance vasculaire dans l'environnement tumoral. (15)

2.1.4.3 Hormonothérapie

L'hormonothérapie n'est utilisable que pour les cancer hormonosensibles (cancers dont la croissance est stimulée par les hormones produites naturellement par l'organise, comme par exemple le cancer du sein ou le cancer de la prostate). L'hormonothérapie consiste à bloquer la stimulation des cellules cancéreuse par les hormones. Par exemple dans le cancer du sein, le tamoxifène permet de s'opposer aux effets des oestrogène, et le letrozole empêche la production d'estrogènes. (16)

Le choix de la stratégie de traitement, aussi appelée « schéma de traitement » est fondé sur les bonnes pratiques en vigueur. Il est discuté lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) entre professionnels de santé.

Pour de nombreuses conditions en onco-pédiatrie, les malades et les soignants font face à un manque de traitements ayant été autorisé spécifiquement chez l'enfant. Les soignants se heurtent donc à un manque de molécules disponibles et doivent utiliser chez l'enfant, de façon non contrôlée, des médicaments préalablement autorisés chez l'adulte. Cette pratique est appelée usage hors-AMM.

2.2. Le Hors-AMM en onco-pédiatrie

Différentes causes sont à l'origine de cette utilisation hors-AMM qui présente par ailleurs plusieurs problématiques chez l'enfant.

2.2.1 Les causes du Hors-AMM

2.2.1.1 Manque de solutions thérapeutiques

La plupart des médicaments utilisés en pédiatrie n'ont pas d'AMM. Il existe un véritable manque de solutions thérapeutiques en onco-pédiatrie. Les soignants utilisent donc hors-AMM chez l'enfant des médicaments qui ont une AMM chez l'adulte. En fonction des moyens et des informations disponibles, ils en adaptent la posologie ou le mode d'administration. Selon les chiffres du ministère de la santé, le hors-AMM concerne la moitié des médicaments prescrits en pédiatrie.(17)

Plusieurs études ont été menées afin de quantifier le phénomène. Une étude menée en 2014 à l'Hôpital de Sétif, en Algérie, a montré que près de 40% des prescriptions d'agents cytotoxiques ont été honorées par des préparations sans AMM en pédiatrie, notamment du fait du manque de formulation adaptée aux enfants.(18)

Ce pourcentage de 40% est corroboré par une enquête de terrain sur le hors-AMM en pédiatrie menée par le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse parue dans la revue *Pediatric* en 2015. (19)

En plus du manque de médicament disposant d'une AMM en pédiatrie, les soignants se heurtent au manque d'information médicale.

2.2.1.2 L'absence d'information médicale en onco-pédiatrie

Une revue de l'information pédiatrique disponible dans le dictionnaire Vidal 2000 pour les chimiothérapies cytotoxiques conduite en 2002 a fait ressortir que pour 76 médicaments cytotoxiques, 48 étaient utilisés pour traiter les cancers de l'enfant :

- 29% présentaient une indication thérapeutique chez l'enfant,
- 56% mentionnaient l'enfant dans la rubrique posologie,
- 17% mentionnaient l'enfant dans les rubriques mise en garde ou contre-indication,
- Pour 21% d'entre eux, aucune information pédiatrique n'était disponible. (20)

Par ailleurs une étude a montré qu'en 16 ans, sur les AMM octroyées dans une pathologie cancéreuse apparaissant chez l'adulte et l'enfant, 74% n'avaient pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP), d'informations relatives à l'utilisation chez l'enfant, au moment de la mise sur le marché. Même 7 ans (médiane) après la mise sur le marché, 68% des médicaments ne présentaient aucune information relative à l'utilisation pédiatrique. (21)

Ce manque d'information et de présentations adaptées à l'usage pédiatrique, contraignant les soignants à l'utilisation hors-AMM chez l'enfant pose de nombreuses questions, car l'enfance est l'âge pendant lequel le corps se développe. Face à une même substance active, l'organisme d'un enfant ne réagira pas forcément de la même manière qu'un organisme adulte.

2.2.2 Problématique de l'usage hors-AMM

2.2.2.1 Organisme différent

Durant l'enfance, les organes qui assurent l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Élimination (ADME) des substances actives dans l'organisme se développe. Ainsi, en pédiatrie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, qui sont les disciplines évaluant la façon dont une substance active interagit avec l'organisme, sont différentes de celles de l'adulte. Le corps d'un enfant ne réagira pas de la même façon que le corps d'un adulte si les deux sont exposés à la même substance active. Un enfant ne peut pas être considéré comme un « petit adulte ». Les spécificités de l'enfant au niveau de l'ADME sont détaillées dans la partie ci-dessous.

2.2.2.1.a Absorption

La première étape dans les interactions entre une substance active et l'organisme est l'absorption. La substance active traverse les membranes biologiques du site d'absorption pour atteindre la circulation systémique par voie sanguine. L'absorption est influencée par :

- La sécrétion d'acide gastrique,
- La formation de sels biliaires,
- Le temps de vidange gastrique,
- La motilité intestinale,
- La longueur du colon et l'efficacité de la surface d'absorption,
- La flore microbienne. (22)

Ces paramètres peuvent être augmentés ou diminués. Les médicaments acidophiles, comme la pénicilline, sont plus absorbés du fait de la réduction de la sécrétion d'acide gastrique. Les médicaments lipophiles sont impactés par la diminution de la sécrétion des sels biliaires, et sont moins absorbés. Par exemple chez le nourrisson, la vitesse de la vidange gastrique et de la motricité intestinale sont inférieures à celles de l'adulte. Le T_{max}, qui est le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale dans le sang, est donc retardé pour les médicaments administrés par voie parentérale chez l'enfant de moins de trois mois. Les nourrissons possèdent des enzymes dans l'intestin, diminuant l'absorption de certaines substances. Enfin, Le rapport surface corporelle/poids est plus élevé chez l'enfant, la résorption transcutanée est donc supérieure chez l'enfant. (22)

2.2.2.1.b Distribution

La distribution de la substance active dans l'organisme dépend de trois facteurs :

- Sa liaison aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine, la glycoprotéine acide- α 1 et les lipoprotéines),
- Le débit sanguin,
- La dimension des différents compartiments de l'organisme.

De ces trois paramètres vont dépendre la quantité de substance active qui va entrer en contact avec sa cible pharmacologique, et la vitesse de ce phénomène. (23)

La répartition des compartiments évolue significativement chez l'enfant avec l'âge :

- L'eau extra-cellulaire représente 75% du poids chez le nouveau-né. Cette proportion va diminuer jusqu'à 60% à un an et se stabiliser autour de cette valeur jusqu'à l'âge adulte,
- Le pourcentage de graisse chez l'enfant est réduit,
- Jusqu'à un an, le taux de protéine plasmatique est inférieur à celui de l'adulte. La fraction libre du médicament, qui correspond au médicament non lié aux protéines plasmatiques et qui peut interagir avec sa cible pharmacologique, est donc plus élevée, pouvant accroître l'activité thérapeutique pour une posologie identique à celle administrée chez l'adulte. (22)

2.2.2.1.c Métabolisation

La métabolisation correspond à la transformation de la substance active par les enzymes de l'organisme qui sont majoritairement situées au niveau du foie. Chez le nouveau-né, le foie est immature. La demi-vie plasmatique des médicaments métabolisés par le foie est donc considérablement augmentée.

Les voies métaboliques mûrissent de façon inégale. A titre d'exemples :

- Le métabolisme de la théophylline chez le jeune enfant produit de la caféine, alors que ce métabolite n'existe pas chez l'adulte. (24)
- Les métabolites du paracétamol sont sulfoconjugués chez l'enfant, mais glycuronoconjugués chez l'adulte. (25)
- Enfin pour certains médicaments, la capacité métabolique de l'enfant est plus importante que celle de l'adulte. La demi-vie d'élimination est donc diminuée. (22)

2.2.2.1.d Elimination

L'élimination des substances actives se fait principalement par voie rénale et dépend des échanges glomérulaires et tubulaires. Le rein étant immature à la naissance, la

clairance rénale est modifiée pour de nombreux médicaments. La filtration glomérulaire est mature au cours du premier mois de vie, et le transport tubulaire est efficace dès le deuxième mois. (23)

2.2.2.2 Modification de la galénique

Les formes galéniques des traitements existant en oncologie sont principalement des formes administrables par voie orale (comprimés, gélules, solutions), ou par voie injectable. L'administration d'une dose pédiatrique à partir d'un médicament destiné à l'adulte, nécessite d'adapter la posologie en modifiant extemporanément la forme galénique, via plusieurs moyens tels que la dilution d'une forme injectable ou encore le broyage d'un comprimé et reconstitution ou dilution dans une forme liquide.

Ces manipulations peuvent résulter en des erreurs de dilution, en la perte de produit dans les volumes morts des dispositifs de perfusion, et ne permettent pas l'administration d'une dose exacte en principe actif. Sachant que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez l'enfant sont différentes de chez l'adulte, l'utilisation hors-AMM de traitements utilisés chez l'adulte peut se traduire là-encore par l'apparition d'effets secondaires, de toxicité (surdosage), ou d'inefficacité du traitement (sous dosage).

2.2.2.3 Qualification du hors-AMM

Une enquête menée en 2011 auprès de 46 médecins généralistes en France a permis d'étudier les pratiques hors-AMM chez les enfants dont l'âge est compris entre 0 et 16 ans. Sur les plus de 2300 enfants inclus, 38 % ont été exposé à au moins une prescription hors-AMM consistant en :

- Indication non autorisée (56%)
- Sous-dosage (27%)
- Surdosage (20%)
- Prescription non indiquée pour la classe d'âge (7%)
- Mauvaise voie d'administration (4%)
- Contre-Indication (0.3%) (26)

Au vu de cette utilisation de médicaments non prévus pour être utilisés en pédiatrie, on peut se demander s'il existe une relation entre l'utilisation hors-AMM et l'apparition d'effets indésirables.

2.2.2.4 Problématique du hors-AMM

Plusieurs études ont été menées pour essayer d'identifier s'il existe un lien entre l'usage hors-AMM et les effets indésirables nous pouvons citer une étude observationnelle conduite entre 2013 et 2014, première du genre, a été menée dans les services pédiatriques de deux hôpitaux, à Paris et Lyon. Sur les 1965 patients inclus, l'incidence des effets indésirables déclarés chez les enfants hospitalisés est de l'ordre de 10%, dont près de 12% d'effets indésirables graves. (27)

Au vu des risques encourus par les patients, les autorités mettent en place des dispositifs réglementaires pour encadrer ces pratiques. En France, le Code de la Santé Publique (CSP) prévoit deux dispositifs : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

2.2.3 Dispositifs réglementaires encadrant le hors-AMM en France

2.2.3.1 L'Autorisation Temporaire d'Utilisation

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation est accordée par l'ANSM dans deux situations :

- L'indication ou les conditions d'utilisation considérées font l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'ANSM, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans.
- Le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. (28)

Il existe deux types d'ATU : l'ATU nominative (ATUn) et l'ATU de cohorte (ATUc)

2.2.3.1.a L'ATUn

L'ATUn concerne un patient nommément désigné qui ne peut pas participer à un essai clinique. Le médicament doit présenter une balance bénéfique/risque favorable au regard des données disponibles. L'ATUn est délivrée à la demande du médecin prescripteur, qui engage sa responsabilité. (29)

2.2.3.1.b L'ATUc

L'ATUc est délivrée par l'ANSM sur demande de l'exploitant de l'Autorisation de Mise sur le Marché, qui a cependant déposé ou s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé. Elle concerne un groupe ou un sous-groupe de malades recevant un traitement et suivi définis par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT) établi entre l'ANSM et l'exploitant de l'AMM. Ce protocole précise :

- la façon dont les patients recevant le traitement doivent être suivis,
- les données qui doivent être recueillis pour évaluer l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisations
- les caractéristiques des patients pouvant recevoir le traitement. (29)

2.2.3.2 La Recommandation Temporaire d'Utilisation

La Recommandation Temporaire d'Utilisation permet une utilisation du médicament en dehors des indications prévues par l'AMM. Elle est assortie d'un protocole de suivi de patients, précisant les conditions de recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité, par le titulaire ou exploitant de l'AMM. La RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable. (30)

2.2.3.3 Limites de ces dispositifs

Cependant, l'ANSM précise bien que ces dispositifs ne peuvent pas se substituer à un essai clinique et n'ont pas pour objectif l'investigation clinique. L'ANSM précise en outre :

- « À un stade précoce du développement des médicaments, les essais cliniques doivent toujours être privilégiés ».
- « La décision d'ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques permettant d'apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament ». (29)

Ces dispositifs ne permettent pas de générer des données afin d'accroître les connaissances sur des pathologies rares, et ne permettent pas d'évaluer simultanément au sein d'un même programme de multiples molécules, sur de multiples sous-population au sein d'un même programme. (28)

Cette utilisation hors-AMM en pédiatrie témoigne d'un manque de traitements existants. Avant de présenter les raisons de ce manque, il convient d'expliquer comment les médicaments sont mis sur le marché. Nous ferons ici une présentation du système existant en Union-Européenne.

3 DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS EN ONCO-PEDIATRIE EN EUROPE

Les essais cliniques permettent à un promoteur de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un traitement. La méthodologie de ces essais doit respecter un certain nombre de critères pour que les preuves générées soient considérées comme fiables et robustes.

Au sein de l'Union-Européenne, les preuves générées servent à constituer un dossier qui sera soumis pour évaluation à l'Agence Européenne du Médicament (EMA, *pour European Medicines Agency*).

Cette demande d'AMM suit une procédure codée. En oncologie, l'évaluation se fait selon la procédure centralisée.

Depuis 2006, la réglementation qui encadre la mise en place et la conduite des essais cliniques en pédiatrie s'applique à tous les promoteurs qui souhaitent mettre en place et conduire un essai clinique sur des volontaires enfants au sein de l'Union Européenne.

Avant de présenter la réglementation qui encadre les essais cliniques pédiatriques, nous présenterons dans une première partie le mode d'octroi des Autorisations de Mise sur le Marché au sein de l'Union Européenne. Nous présenterons enfin les mesures que l'UE a mises en place pour favoriser le développement de médicaments pédiatriques.

3.1 Procédure d'octroi d'Autorisation De Mise Sur Le Marché en oncologie pédiatrique en Union Européenne

Les demandes d'AMM pour les médicaments indiqués dans le traitement du cancer sont évalués via la procédure centralisée. Celle-ci est prévue par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 modifié établissant des procédures communautaires

pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.

La procédure commence par la soumission par le promoteur du dossier de demande d'AMM à l'EMA. Au sein de l'EMA, c'est le CHMP qui est responsable coordonner l'évaluation et de rédiger dans les 210 jours, un avis sur la décision d'octroi de l'AMM. Pour les demandes d'AMM en pédiatrie, le CHMP peut solliciter l'avis du Comité des médicaments pédiatriques (ou PDCO *Paediatric Committee*). (33)

Sur la base de l'avis rendu par le CHMP, la Commission Européenne peut prendre la décision d'octroyer l'AMM. Celle-ci est unique et est valable dans tous les Etats Membres.

La figure 4 illustre, de manière simplifiée, la procédure d'octroi d'une AMM au sein de l'Union Européenne.

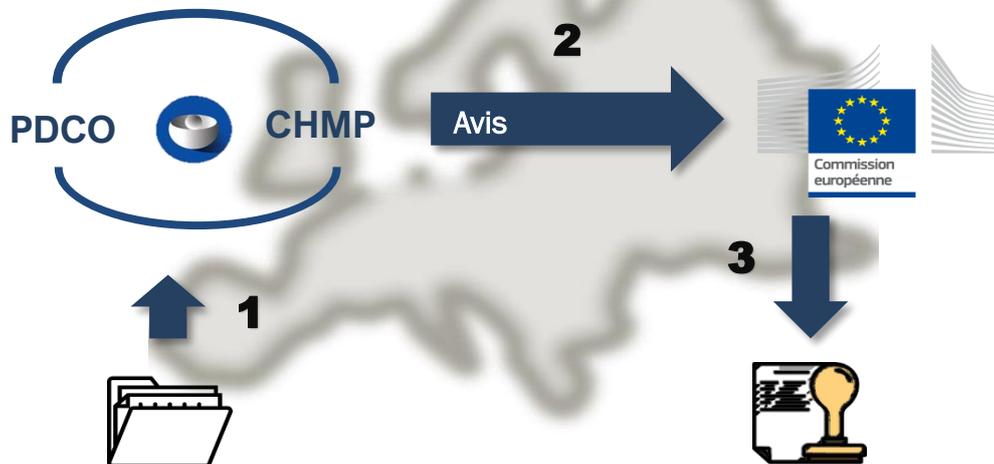


Figure 5 : Représentation schématique du processus d'évaluation des demandes d'AMM en Union-Européenne

1. *Le promoteur soumet pour évaluation à l'EMA les données précliniques et cliniques, dans le cadre d'une procédure de demande d'AMM.*
2. *Le CHMP évalue les données, et émet un avis, selon une procédure codifiée.*
3. *Sur la base de l'avis formulé par l'EMA, la Commission Européenne prend la décision, ou non, d'octroyer l'AMM.*

Après avoir présenté, d'une manière globale, la procédure au cours de laquelle les données précliniques, et notamment, les données cliniques sont revues, il convient de définir le cadre réglementaires et législatif ayant trait aux essais cliniques.

3.2 Cadre réglementaire des essais cliniques en Europe

Actuellement, le promoteur d'un essai clinique menée en Union Européenne doit faire la démarche d'obtenir les autorisations réglementaires dans chaque Etat Membre dans lequel il souhaite mener l'essai clinique. Les autorités compétentes et les comités d'éthiques sollicités vérifient la recevabilité technique et la sécurité des patients.

Même s'il existe des spécificités procédurales dans chaque Etats Membres, d'une façon globale, les textes applicables au niveau des Etats-Membres en matière

d'essais cliniques sont des transpositions des directives européennes, ou des applications des règlements européens encadrant les essais cliniques.

Les directives et les règlements européens sont directement inspirés des textes publiés après la seconde guerre mondiale, dont la portée est internationale. (31)

3.1.1 Les textes fondateurs applicables au niveau international.

Le premier texte ayant pour ambition de régir les essais cliniques est le Code de Nuremberg. Le texte est une liste de 10 critères, contenue initialement dans le jugement du procès des médecins de Nuremberg, à respecter pour qu'une expérimentation pratiquée chez l'Homme soit considérée comme acceptable. Le Code, publié en 1960, insiste sur la notion de consentement libre et éclairé donné par un individu qui en a la capacité légale.

Le strict respect du Code de Nuremberg ne conçoit pas la réalisation d'essais cliniques sur les enfants. Dès lors, et jusque dans les années 1960, aucune réglementation encadrait les essais cliniques pédiatriques. (32)

En 1964, la déclaration d'Helsinki, rédigée par l'Association Médicale Mondiale instaure des lignes directrices afin d'encadrer la conduite d'essais chez les enfants, dès lors que les principes éthiques étaient respectés, que la recherche était pertinente et que le consentement des parents, ou du gardien de l'enfant chez les parents divorcés, était obtenu.

Dans les années 90, le groupe de travail réunissant, les industriels, les autorités de santé, et l'ICH¹ s'est constitué afin d'harmoniser les exigences réglementaires relatives aux essais cliniques, sur la base des Bonnes Pratiques Cliniques, en anglais GCP pour *Good Clinical Practice*. Les GCP sont l'ensemble des normes éthiques et

¹ L'EMA et ses équivalents américain et japonais, respectivement la *Food and Drug Administration* (FDA) et la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), dans le cadre de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) collaborent pour harmoniser leurs réglementations, dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, et que les nouvelles thérapies soient développées de manières efficaces. (33)

scientifiques, reconnues internationalement et établies depuis la déclaration d'Helsinki, pour assurer que la conception et la conduite des essais cliniques respectent les principes éthiques.

En découlent de nouvelles normes internationales permettant de s'assurer de :

- Le respect des droits et du bien-être du volontaire participant à une expérimentation
- La qualité et l'authenticité des données générées.(34)

3.1.2 Les textes de l'Union-Européenne

3.1.2.1 Les textes ayant trait aux essais cliniques

Les principaux textes qui encadrent la conduite des essais cliniques au sein de l'Union Européenne sont la Directive 2001/20/CE, la Directive 2005/28/CE ainsi que le Règlement 536/2014 et le Règlement 1901/2006.

La Directive 2001/20/CE est applicable depuis 2004. Elle instaure le cadre légal européen pour la recherche clinique au sein de l'Union Européenne, elle met en place les outils pour la surveillance des essais et introduit le principe de transparence, et permet également la libre circulation des médicaments au sein de l'Union.

La Directive 2005/28/CE précise les modalités d'application des bonnes pratiques cliniques, ainsi que les exigences en matière de fabrication ou d'importation des médicaments expérimentaux. Elle précise également les lignes directrices concernant la documentation des essais cliniques, l'archivage et les modalités en matière d'inspection ; les responsabilités du promoteur ; les exigences relatives à la brochure investigateur.

Le Règlement 536/2014 a été publié en 2014 et abroge la Directive 2001/20/CE. Il instaure la coordination de l'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques et de leurs modifications, et la caducité de l'autorisation d'essai clinique. La notion de transparence est renforcée grâce à l'obligation de la publication de l'état d'avancement des essais et la publication d'un résumé des résultats. Il introduit la notion de « personnes », et précise les exigences nécessaires à la garantie de la sécurité et le

bien-être de ces personnes. Enfin il permet certaines flexibilités telles que la dérogation au principe de consentement pour les essais cliniques de type « cluster trials » ou l'allègement des dossiers pour les recherches à faible niveau d'intervention.
(35)

3.1.2.2 La réglementation des essais cliniques pédiatriques en Europe : le règlement 1901/2006

Le règlement 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, a été adopté en décembre 2006. Il vise à faciliter le développement de médicaments destinés aux enfants, à améliorer l'accessibilité de ces traitements, et également s'assurer que les médicaments sont de qualité appropriée, et fournir de l'information sur les médicaments en pédiatrie.

Le règlement est organisé autour de 3 principes :

- Encourager la recherche de traitements en pédiatrie ;
- S'assurer que les médicaments utilisés chez les enfants sont autorisés explicitement pour une telle utilisation, en portant particulièrement attention à l'adéquation de la forme galénique au regard de l'âge ;
- Améliorer les informations disponibles relatives aux médicaments utilisés chez les enfants.

Afin de répondre à ces trois principes, les régulateurs ont défini des obligations et des incitations pour les promoteurs. L'idée des régulateurs est qu'un promoteur qui développe un traitement chez l'adulte devrait évaluer sa potentielle utilisation chez l'enfant.

3.1.2.1.a Les obligations

Dès les phases précoces du développement d'un médicament sans AMM, d'une nouvelle AMM ou d'une variation (modification) de l'AMM, protégé par un brevet, les promoteurs sont obligés de proposer à l'Agence Européenne du Médicament un

programme visant à évaluer le médicament potentiel chez l'enfant. Ce programme est appelé Plan d'Investigation Pédiatriques (PIP).

Le PIP doit prévoir les mesures qui permettront d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du traitement dans la population pédiatrique concernée. Il s'agit notamment des mesures d'adaptation de la formulation facilitant la prise chez l'enfant, ou la rendant plus sûre, plus efficace ou plus acceptable. (36)

Une entreprise qui ne proposerait pas un tel programme peut voir bloquer l'autorisation de mise sur le marché du médicament qu'elle développe chez l'adulte. Il existe cependant des dérogations s'il est peu probable que le médicament soit utilisé chez l'enfant.

Les médicaments qui sont déjà autorisés mais ne sont plus protégés par un brevet et qui sont destinés à un usage exclusif chez l'adulte peuvent faire l'objet d'une AMM autorisant l'utilisation du médicament chez l'enfant (PUMA pour *Paediatric Use Marketing Authorisation* en anglais).

Afin de répondre aux obligations, et d'adapter le plan de développement de son traitement, une entreprise peut bénéficier gratuitement du conseil scientifique de l'Agence Européenne du Médicament.

Le règlement prévoit par ailleurs la création du Comité Pédiatrique qui a expertise et compétence dans le développement et l'évaluation de tous les aspects des médicaments en pédiatrie. Il est composé de 5 membres du CHMP, de 6 membres professionnels de santé ou issus des associations de patients, et 20 experts issus des Etats Membres.

3.1.2.1.b Les incitations

Les promoteurs qui étudient la potentielle utilisation de leur traitement chez l'enfant peuvent bénéficier de plusieurs mesures incitatives.

- Si le promoteur réalise un PIP :
 - Extension de six mois du certificat de protection.

- Deux années d'exclusivité commerciale, en plus des dix ans, pour les médicaments orphelins.
- Un conseil scientifique et une aide à la conception du développement du médicament fournis par l'EMA gratuitement. (37)
- Si le promoteur réalise un PUMA :
 - Bénéficiaire de la procédure d'évaluation centralisée,
 - Dix ans de protection du marché,
 - Octroi de l'autorisation sous le même nom et charte marketing que le médicament premièrement autorisé dans la mesure où la substance active est inchangée, et que le titulaire de l'AMM est le même,
 - Une exemption partielle des taxes demandées par la procédure centralisée, et des activités post-AMM pendant une année.

En plus de ces mesures incitatives prévues par le règlement pédiatrique, chaque Etat Membre a mis en place ses propres mesures pour inciter le développement et à la mise sur le marché des médicaments pédiatriques. Un inventaire de ces mesures est disponible sur le site de l'EMA : *Inventory of Community and Member State rewards and incentives to support research into, and the development and availability of, medicinal products for paediatric use.* (38)

3.1.2.1.c Améliorer la connaissance des pathologies pédiatriques

En plus des incitations, quatre autres mesures existent pour améliorer la connaissance des pathologies pédiatriques :

- La constitution d'un réseau européen de recherche pédiatrique (*Enpr-EMA*) qui connectant les organisations de recherches, les investigateurs et les centres possédant une expertise dans la conduite et la réalisation d'essais cliniques chez les enfants. (39)
- La création d'un inventaire européen des besoins médicaux pédiatriques. (40)
- La création d'une base de données publique des essais cliniques réalisés chez l'enfant. (41)

- La soumission par les industriels à l'Agence pour examen toutes les études pédiatriques existantes pour les médicaments autorisés. (42)

La mise en place du règlement pédiatrique a permis de définir le cadre réglementaire régissant la réalisation des essais cliniques. Les obligations imposées aux industrielles permettent de garantir le respect du droit et des principes éthiques et les mesures incitatives telles que les PIP ont pour but d'inciter le développement de médicaments, et d'accroître les connaissances et les compétences en pédiatrie.

Par ailleurs des dispositifs pensés par l'EMA permettent d'inciter les industriels à se lancer dans le développement de médicaments dans les maladies rares.

- La désignation orpheline, qui prévoit des incitations financières pour les firmes développant des médicaments indiqués dans les maladies rares,
- Le dispositif PRIME : qui est une aide apportée par l'EMA dans la conception du plan de développement.

3.3 Dispositifs incitatifs pour favoriser le développement de médicaments en oncologie pédiatrie

3.3.1 Désignation orpheline

Les industriels développant un médicament dans une maladie rare et grave peu bénéficier d'incitations s'il obtient la désignation de médicament orphelin. La désignation est octroyée si le médicament répond aux conditions suivantes :

- Le médicament est destiné au traitement, la prévention ou le diagnostic d'une pathologie qui représente une menace du pronostic vital ou qui est source d'une invalidité chronique.

- La prévalence² de la pathologie est inférieure à 5 cas sur 10 000, ou est telle qu'elle ne permet pas de prévoir un retour sur investissement suffisant pour justifier les dépenses de recherche et développement.
- Il n'existe pas de moyen de diagnostiquer, de prévenir ou de traiter la pathologie. Cependant, si un tel moyen existe, le médicament candidat à la nomination orphelin, doit apporter un bénéfice significatif.

La désignation de médicament orphelin est adoptée par le Comité des médicaments orphelins de l'EMA, et confirmé par vote de la Commission Européenne avant que l'AMM soit accordée. Le demandeur de bénéficier des aides suivantes :

- Une aide à la conception du protocole des essais cliniques,
- Une assistance scientifique spécifique pour le médicament en développement,
- Une exclusivité de marché une fois l'AMM obtenue.

Si cette désignation est obtenue pour un médicament pédiatrique, la protection du certificat est de deux années supplémentaires. Cette mesure peut s'additionner aux dix ans de protections obtenus dans le cadre de la réalisation d'un PIP.

Les cancers pédiatriques étant des maladies rares, les promoteurs peuvent bénéficier de la désignation de médicament orphelin, en plus des avantages accordés par la réglementation pédiatrique dans le cadre de la réalisation d'un PIP ou d'un PUMA.(36)

3.3.2 PRIME : priority medicines

PRIME est une procédure de l'EMA qui vise à favoriser le développement de médicament voué à répondre à un besoin médical non satisfait. Le programme concerne les médicaments que l'EMA considère comme prioritaires. Ce sont les traitements qui peuvent apporter un avantage thérapeutique majeur dans une pathologie par rapport aux traitements existants, ou des traitements destinés aux

² Rapport du nombre de cas d'un trouble morbide à l'effectif total d'une population, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, à un moment ou pendant une période donnée.(43)

patients en impasse thérapeutique. A ce titre, l'onco-pédiatrie est un domaine thérapeutique particulièrement concerné de ce programme.

Basée sur le volontariat des promoteurs, la procédure est destinée aux substances qui présentent des données cliniques prometteuses. Elle bénéficie d'un dialogue privilégié avec l'EMA, afin d'optimiser en amont le plan de développement et d'accélérer l'évaluation clinique. Cette procédure se base sur le cadre réglementaire existant.

Plusieurs dispositifs sont ainsi prévus :

- Un rapporteur de l'EMA est désigné en amont de la demande d'AMM, afin d'aider le demandeur à produire des données.
- Une réunion de lancement avec le rapporteur et un groupe d'experts multidisciplinaires permet d'aider le demandeur afin de concevoir la stratégie de développement et la stratégie réglementaire.
- Un point de contact dédié est désigné au sein de l'EMA.
- Un suivi régulier de l'avancement du développement est prévu, notamment avec les instances qui négocient les prix et les remboursements des médicaments. En effet, de plus en plus, c'est la négociation du prix et du remboursement d'un médicament qui retarde sa mise sur le marché, et qui empêche les patients d'en bénéficier.
- Garantie une éligibilité à l'évaluation accélérée lorsque le demandeur soumettra sa demande d'AMM après avoir obtenu les données générées par les essais cliniques.

La figure 4, ci-dessous, illustre les recommandations adoptées (au 15 novembre 2018).

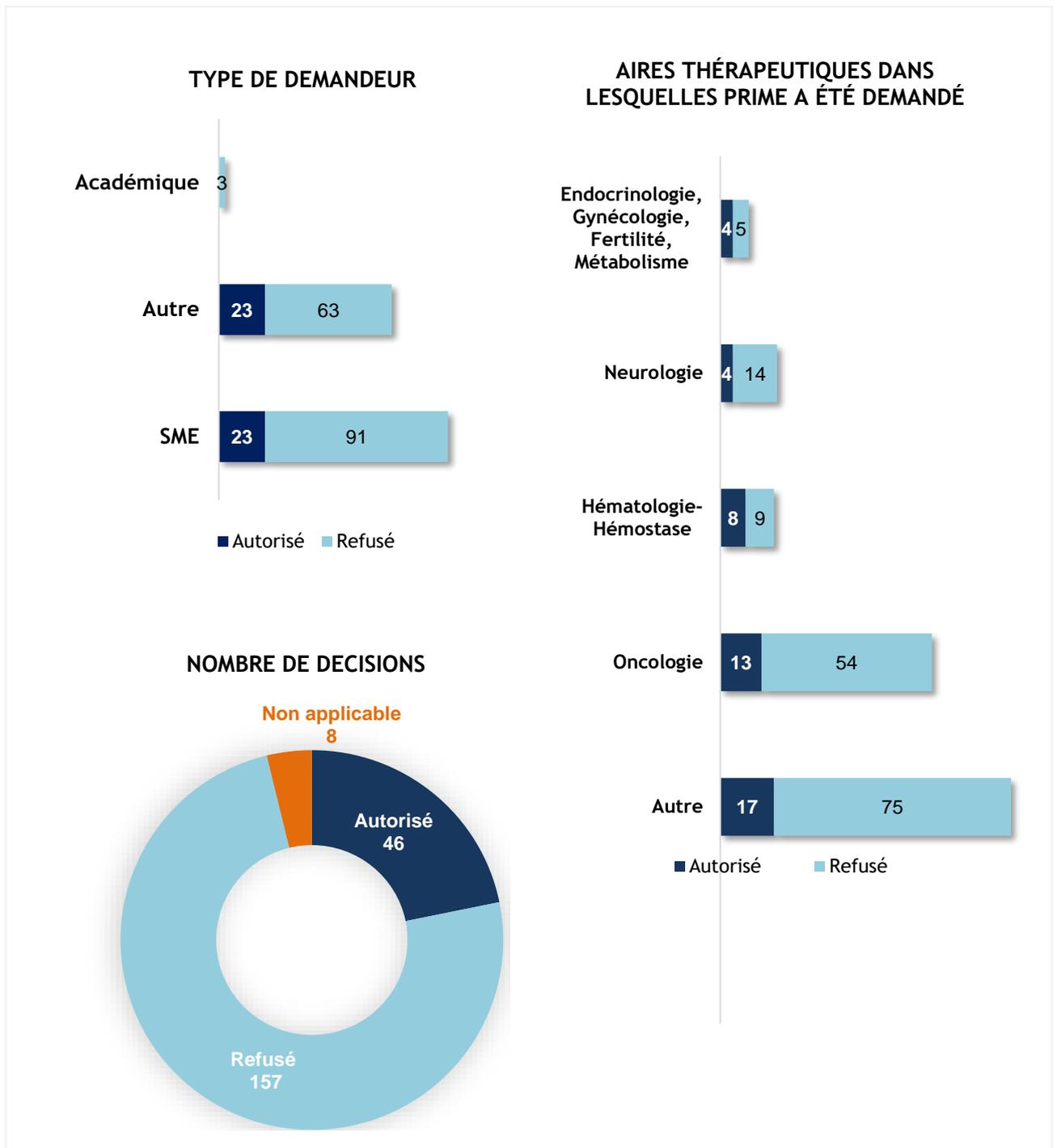


Figure 6 : Dispositif PRIME, état des lieux au 15 novembre 2018 (44)

Quarante-six molécules en développement bénéficiant de PRIME, 157 demandes ont été rejetées, et 8 n'étaient pas recevables.

Les bénéficiaires sont pour moitié des petites et moyennes entreprises (*SME, pour Small and Medium Enterprise*), et pour moitié des entités, autres que des structures académiques, comme des laboratoires pharmaceutiques.

On peut remarquer que : L'oncologie est l'aire thérapeutique dans laquelle le plus de demande a été faite pour PRIME (54 demandes), et que c'est également dans ces domaines que le plus de demandes ont été accordées (13 demandes accordées). L'oncologie se place devant la neurologie et l'hématologie-hémostase. (44)

3.4 L'effet de la mise en place du règlement pédiatriques et des mesures incitatives de l'EMA sur le développement en oncologie pédiatrique

Après avoir présenté le règlement pédiatrique, qui encadre la réalisation des essais, il est intéressant d'observer les effets de la mise en place du règlement pédiatrique, et les effets des mesures incitatives, telles que la désignation orpheline et le dispositif PRIME sur le nombre d'AMM octroyées en oncologie pédiatrique.

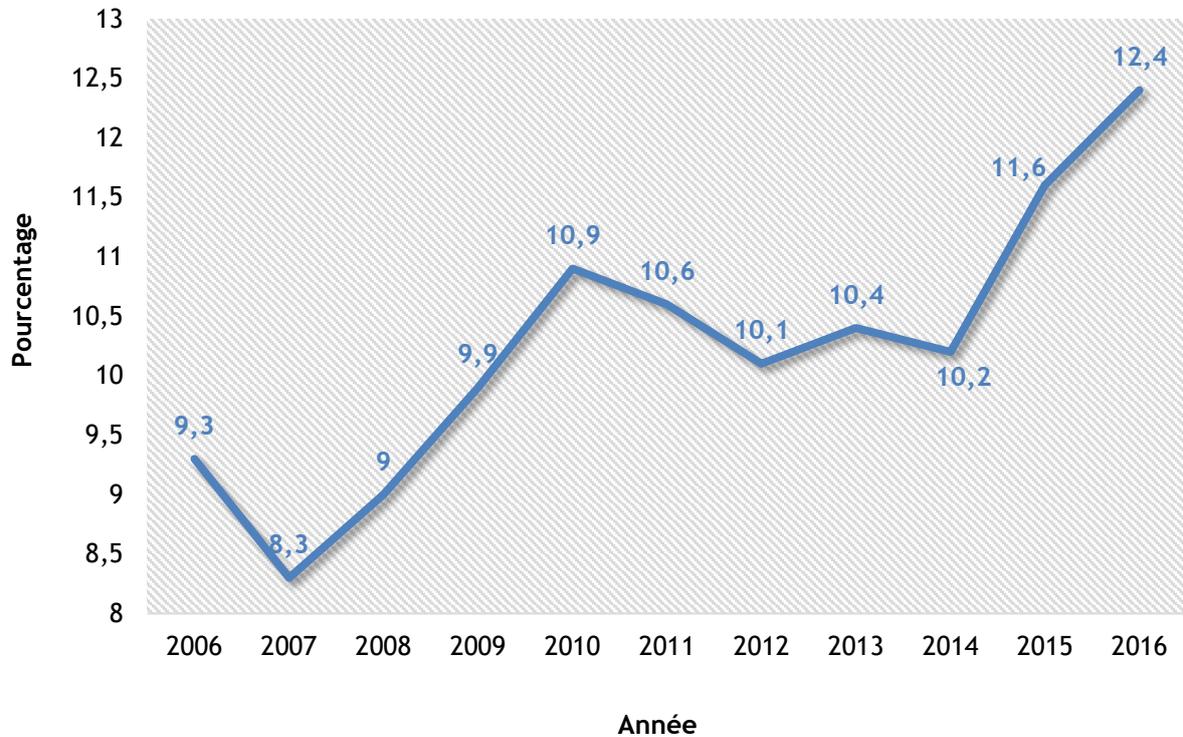
3.4.1 L'effets au niveau du nombre d'essais cliniques lancés en pédiatrie.

Plus de 1000 Plans d'Investigations Pédiatriques ont été accordés entre 2007 et 2017 et 131 complétés en 2016.

Fin 2016, 93 PIP ont été menés en oncologie, 10 ont été complétés et 5 ont permis d'obtenir une indication pédiatrique.

La figure 11 illustre l'augmentation du nombre d'essais cliniques lancés en pédiatrie depuis 2007.

Figure 7 : Evolution du nombre d'essais cliniques pédiatriques lancés entre 2006 et 2016 (en pourcentage du nombre total d'essais cliniques lancés) (45)



On observe que depuis 2007, le pourcentage d'essais cliniques pédiatriques lancés suit une évolution croissante : représentant 8.3 % en 2007, les essais cliniques pédiatriques représentent 12.4% l'ensemble des essais lancés.

3.4.2 L'effet au niveau du nombre de nouvelles d'AMM pédiatriques octroyées

Entre 2007 et 2016 260 nouveaux médicaments (nouvelle AMM et nouvelle indication) ont été autorisés. (46)

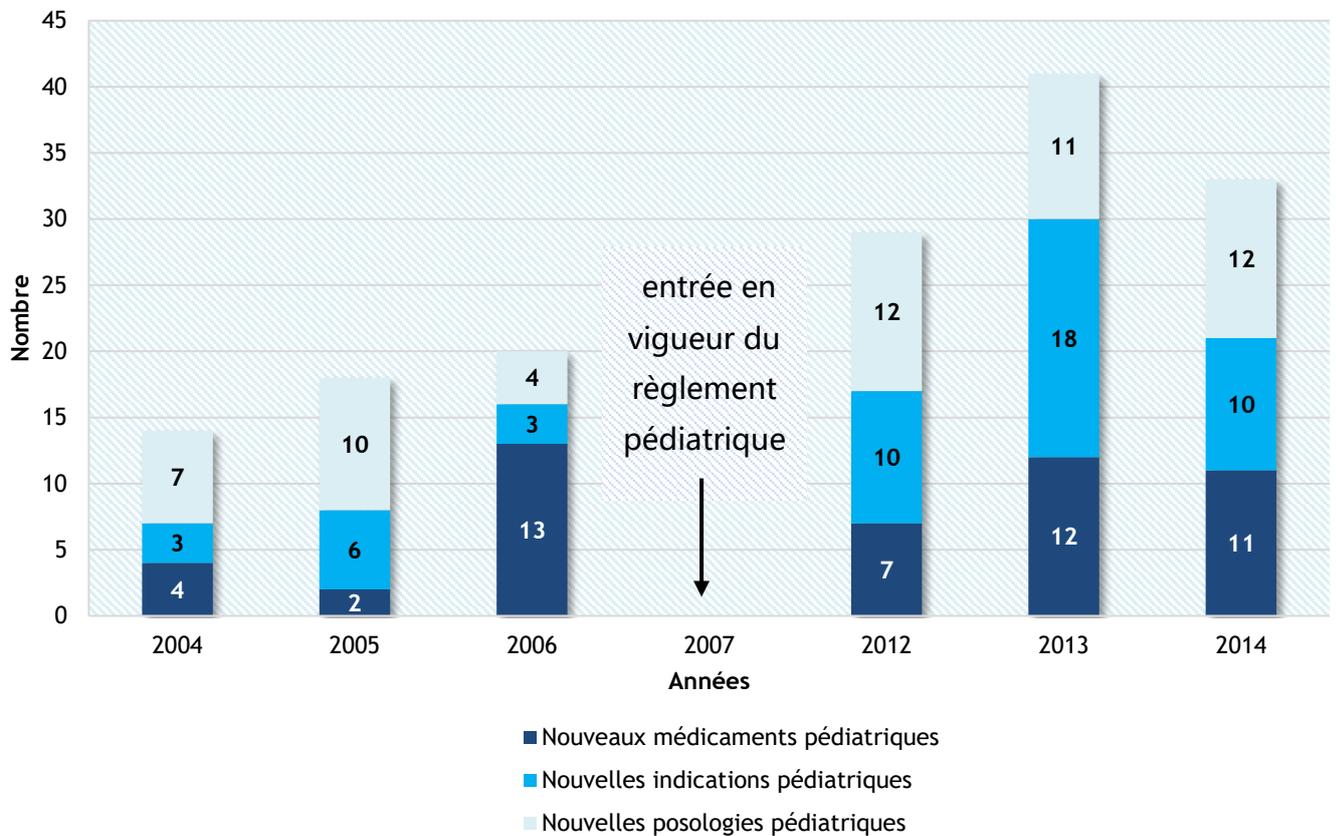
Sur les 92 avis positifs émis par l'EMA en 2017, 23 concernaient des traitements en oncologie, soit environ le double par rapport aux 13 avis positifs rendus en 2016. Malgré cette augmentation du nombre d'avis positifs, le nombre d'avis rendu pour les enfants reste faible. (45)

Dans son rapport publié évaluant l'impact de la réglementation pédiatrique, 10 ans après sa mise en place, l'EMA indique que parmi les mesures incitatives, certaines ont échoué à obtenir l'effet escompté : seuls 3 PUMA ont été autorisés en 10 ans.

Si on regarde le nombre de nouvelles AMM, la figure 9, ci-dessous, illustre l'évolution du nombre de médicaments pédiatriques autorisés après la mise en place du règlement. On observe que globalement, par rapport à avant 2007, les nombres de nouveaux médicaments pédiatriques, de nouvelles indications pédiatriques et de nouvelles posologies pédiatriques ont augmentés. Exemple en comparant 2004 et 2014 :

- Nouveaux médicaments : 4 en 2004 / 11 en 2014,
- Nouvelles indications pédiatriques : 3 en 2004 / 10 en 2014,
- Nouvelles posologies pédiatriques : 7 nouvelles en 2004 / 12 en 2014.

Figure 8 : Nombre de médicaments pédiatriques avant, et après le règlement pédiatrique (45)



Ces résultats positifs peuvent s'expliquer par la mise en place du cadre réglementaire relatif aux essais cliniques pédiatriques et la création de mesures incitatives, bien que certaines ne rencontrent pas le succès escompté.

Par ailleurs, le tableau, ci-après, (figure 9) illustre le fait que la création d'une réglementation pédiatrique permet d'encourager le développement clinique. A la différence du Japon et du Canada, les Etats-Unis et l'Union Européenne disposent d'une réglementation pédiatrique. Que ce soit en terme de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications pédiatriques, les résultats sont meilleurs dans les zones dotées d'une réglementation pédiatrique.

Region	Union-Européenne (UE)	Etats-Unis (EU)	Japon	Canada
Nouveaux médicaments pédiatriques	80	76	12	38
Nouvelles indications pédiatriques	141	173	38	107
Total	221	249	50	145

Figure 9 : Tableau illustrant la différence au niveau du nombre de nouveaux médicaments et de nouvelles indications pédiatriques autorisés entre 2007 et 2015, entre les régions disposant d'une réglementation pédiatrique (Etats-Unis et Union-Européenne) par rapport aux pays régions n'en disposant pas (Canada et Japon). (45)

On observe que dans les régions disposant d'une réglementation pédiatrique (UE et EU), le nombre de médicaments pédiatriques autorisés est plus important. Cependant, on peut également noter que le nombre de médicaments autorisés est aussi fonction de la taille du marché régional.

Cette réglementation permet d'établir un cadre, de définir la façon de procéder. Ces informations sont bénéfiques pour les promoteurs qui peuvent anticiper et optimiser leurs plans de développement. Par ailleurs les mesures financières incitatives sont également bénéfiques pour motiver les promoteurs. Ces mesures ont permis de stimuler le nombre d'essais cliniques menés chez les enfants. (47)

Bien que les résultats soient encourageants, de nombreux enfants atteints de cancer sont en impasse thérapeutique. Ceci peut notamment s'expliquer par le fait que, les difficultés inhérentes à l'onco-pédiatrie telles que la faible incidence de la maladie, la prise en compte des principes éthiques, ou encore la logistique à déployer pour mettre en place des essais pédiatriques, représentent toujours un véritable défi à relever pour le promoteur. (45)

Face à la lourdeur de la mise en place et de la conduite des ECR, les Protocoles Maitres sont vus par de nombreux experts comme étant une solution efficace pour l'évaluation des molécules en onco-pédiatrie.

DEUXIEME PARTIE

LES MASTER PROTOCOLS

1 DEFINITION DES *MASTER PROTOCOLS*

Traditionnellement, les essais cliniques se déroulent en trois phases distinctes :

- La phase I cherche à identifier la dose maximale et évaluer la sécurité sur une population dont la taille est comprise entre une dizaine et une cinquantaine d'individus.
- La phase II mesure l'efficacité sur environ 500 volontaires. Elle peut aussi mesurer la sécurité du médicament.
- La phase III compare la balance bénéfice-risque et l'efficacité du nouveau traitement à celle d'un traitement disposant déjà d'une AMM dans la pathologie étudiée. Elle est menée sur environ une population comprise entre 500 et plus de 1000 individus. (48)

Le développement clinique est davantage détaillé en Annexe I.

Les modalités selon lesquelles sont menées les essais sont définies au travers de la réglementation et très encadrées. Ces règles très strictes permettent de faire respecter les droits et la sécurité du patient et également la qualité des résultats obtenus. Cependant elle ne permet de répondre qu'à un nombre limité de question. Evaluer d'un médicament sur une seule cible dans le cadre d'un unique essai clinique impose la multiplication du nombre d'essais à réaliser, et donc, de longs délais de développements, et aussi la mobilisation de ressources financières importantes afin de répondre aux nombreuses questions posées. Aux yeux de nombreux experts la méthodologie utilisée est de moins en moins adaptée au développement des nouveaux traitements dans les maladies rares, et donc notamment en onco-pédiatrie. Une nouvelle méthodologie plus flexible, utilisée dans le cadre de Protocoles Maitres, ou *Master Protocols*, (*MAPs*) en anglais, semble être plus efficiente ou pertinente ?

1.1 Définition

Nés il y a une dizaine d'année, les MAPs sont des essais cliniques adaptatifs : les données recueillies au cours de l'essai peuvent en modifier le déroulement, sans en compromettre la validité et l'intégrité. Si on visualise un essai clinique comme une succession d'étapes, chaque étape peut être adaptée en fonction des résultats qui ont été obtenus au cours des étapes précédentes. (49)

Les MAPs permettent par ailleurs d'évaluer simultanément, au sein d'un même essai, de multiples traitements, sur des sujets qui peuvent présenter une pathologie, ou un ensemble de sous types de pathologies. En oncologie, plusieurs sous-types de cancers définis en fonctions des altérations biologiques des cellules tumorales peuvent être étudiés simultanément. Les MAPs sont ainsi pensés pour répondre à de multiples questions au sein d'un même essai. (50)

En fonction de leur méthodologie, les *Master Protocols* peuvent être différenciés en trois types : les essais paniers, les essais parapluies et les essais plateformes.

1.2 Les essais paniers (basket trials, ou bucket trials)

Un essai « panier » est conçu afin de pouvoir étudier une substance active, seule ou une combinaison, dans différentes sous-populations, qui peuvent par exemple être définies en fonction du stade de la maladie, de son histologie, de la présence de biomarqueurs, de caractéristiques démographiques, ou encore en fonction des lignes thérapeutiques préalablement reçues. (51)

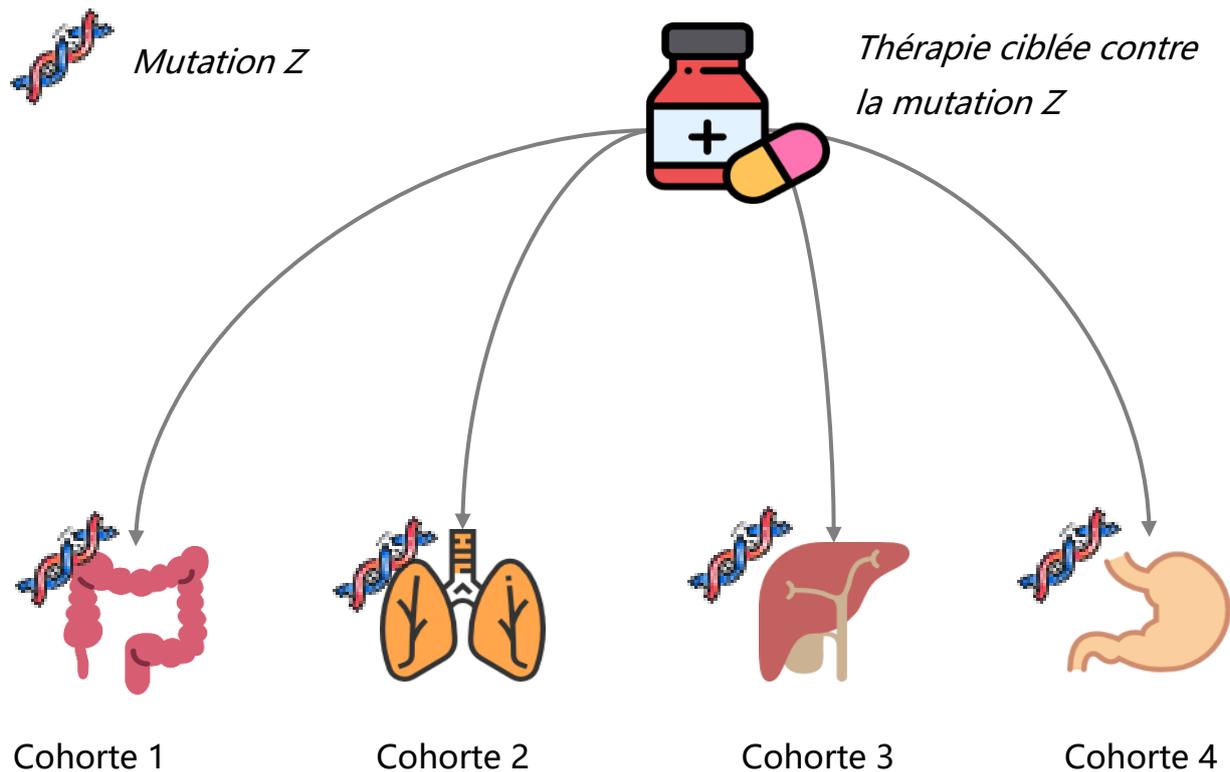


Figure 10 : Schéma d'un essai panier

Une molécule est évaluée dans plusieurs cohortes simultanément. Dans cet exemple, la molécule est évaluée dans quatre types de cancers simultanément. Tous les patients partagent la même anomalie moléculaire au niveau de leur cancer. La répartition dans les cohortes se fait en fonction de l'organe touché.

L'étude est divisée en sous-études, menées indépendamment dans chaque sous-population. Chaque sous-étude répond ainsi :

- A des objectifs spécifiques,
- A un rationnel scientifique qui définit les critères de chacune des sous-populations,
- A un plan statistique comprenant la justification de la taille de chaque population et les règles d'arrêt précoce.

1.3 Les essais parapluies (Umbrella trials)

Les essais parapluie, ou « *umbrella trials* » explorent l'efficacité de plusieurs thérapies, seules ou en association, dans une population exprimant une pathologie,

ou un sous type de pathologie, comme par exemple les différents sous types histologiques d'un même cancer. Chaque traitement étudié cible une anomalie moléculaire spécifique à une sous-population. Les anomalies qui peuvent être identifiées et contre lesquelles peuvent être adressée un (ou plusieurs) traitement(s) ciblé(s) sont appelées mutations actionnables. (51)

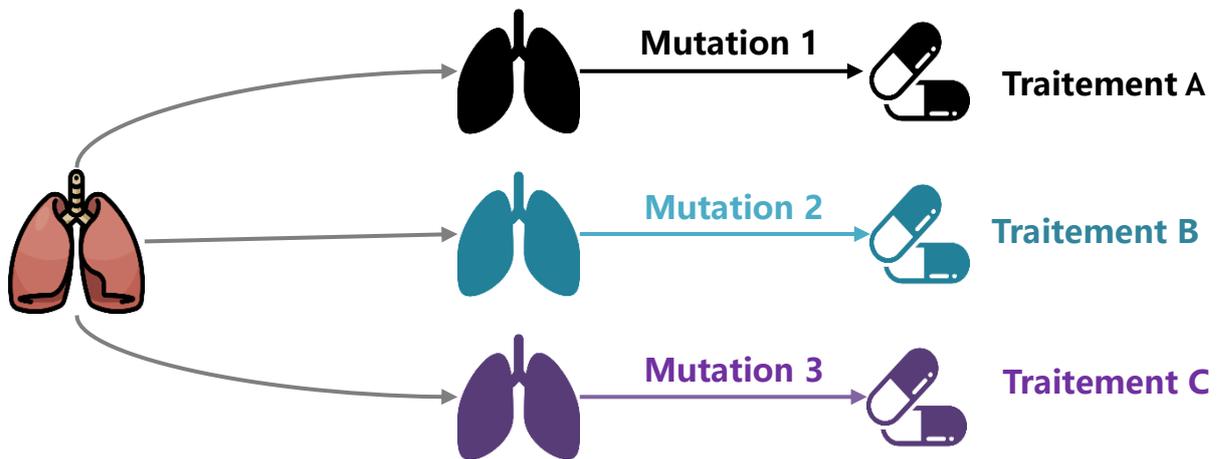


Figure 11 : Schéma d'un essai parapluie

Dans cet exemple, les patients atteints d'un cancer du poumon sont répartis dans plusieurs cohortes en fonction de la mutation qu'ils expriment. Chaque cohorte reçoit le traitement ciblant la mutation actionnable.

1.4 Les essais plateformes (Platform trials)

Un essai plateforme reprend les caractéristiques des essais parapluies et des essais paniers. Il permet d'investiguer, au sein d'un même protocole, de multiples stratégies thérapeutiques, sur de multiples populations, de façon continue et simultanée. Les bras de traitements peuvent être ajoutés ou supprimés en fonction des résultats obtenus au cours de l'essai. (52)

Le schéma de la figure 14 est un exemple d'essai plateforme.

Après l'inclusion des patients dans l'étude, un screening centralisé (continuous screening) permet d'adresser les patients dans la sous-étude du protocole la plus appropriée au profil tumoral du patient (Cohorte biomarqueur A, B, ou C). Les patients

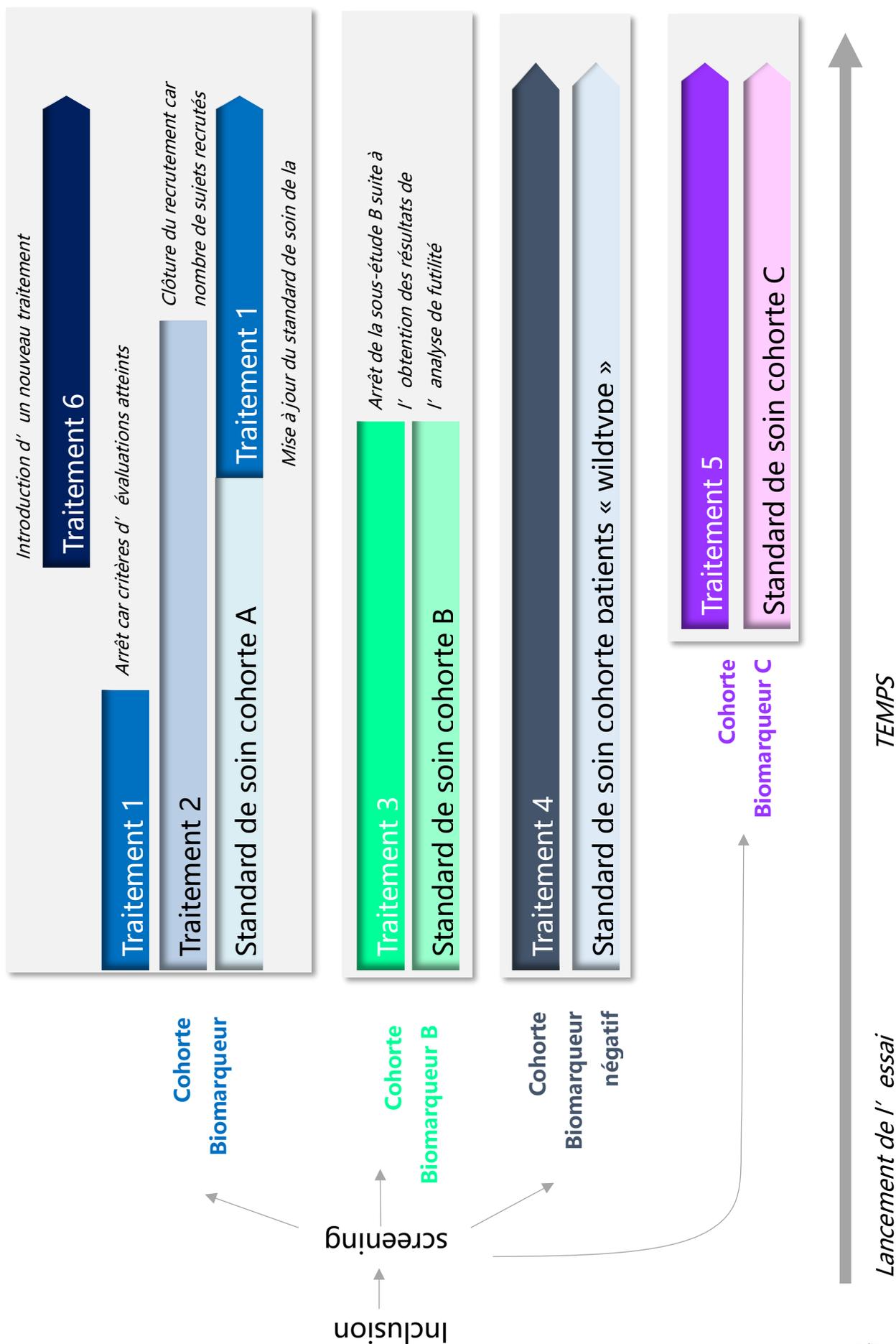
chez qui aucun biomarqueur est retrouvé (patients « wildtype »), peuvent être inclus dans une cohorte dédiée.

Dans chacune de ces sous-études, différents bras de traitement permettent d'investiguer une, ou de multiples stratégies thérapeutiques simultanément (traitement 1, 2, 3, 4, 5, 6), par rapport aux standards de soins (standard de soin A/B/C), ou au standard de soin des patients wildtype (standard de soin wildtype).

En cours d'essai :

- Une nouvelle molécule peut être ajoutée dans un bras existant (traitement 6).*
- L'évaluation d'une molécule peut être arrêtée si les objectifs d'évaluations sont atteints (traitement 1).*
- Un standard de soin peut être modifié suite à l'évolution des pratiques (traitement 1 devient le standard de soin dans la cohorte A suite à des résultats positifs).*
- Une molécule peut être arrêtée s'il s'avère qu'à l'issue de l'analyse de futilité, les résultats ne sont pas atteints (traitement 3 dans la cohorte B).*
- Un bras de traitement peut être ajouté (Cohorte C), si l'évolution de la pratique permet d'explorer un biomarqueur et qu'une potentielle thérapie dirigée contre ce biomarqueur existe.*

Figure 12 : Schéma type d'un *Master Protocol* (53)



2 L'ESSORT DES MASTER PROTOCOLS EN ONCOLOGIE

Un facteur pouvant expliquer l'essor des MAPs est notamment les limites du modèle standard qui se révèle complexe à mettre en place et à conduire dans les maladies rares, et notamment en oncologie.

2.1 Les limites du modèle standard en oncologie

Les connaissances en oncologie se sont grandement étoffées au cours des 20 dernières années. Le cancer, qui était considéré comme une seule entité s'est stratifié en de multiples sous-maladies caractérisées par le profil biologique des tumeurs. Deux paramètres permettent de comprendre les limites du modèle standard pour évaluer les molécules en oncologie :

- Les molécules répondent à des mécanismes d'action précis qui ne peuvent être observés que sur des populations de petites tailles.
- Le modèle standard est concurrencé par la méthodologie plus flexible des MAPs.

2.1.1 Complexité des nouvelles thérapies en oncologie

2.1.1.1 Evolution des connaissances dans le cancer

L'oncologie est un domaine thérapeutique qui a pu particulièrement bénéficier des progrès réalisés dans la génomique et dans la biologie moléculaire. Le rôle des mutations dans le développement de certains cancers est connu depuis 1914, et les

travaux de Boveri. Cependant, ce n'est vraiment que depuis les années 2000 que les cliniciens ont pu les utiliser pour adapter les traitements en clinique.

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par les biomarqueurs qu'elles expriment. Sous ce terme se cache plusieurs entités :

- Une mutation qui active un oncogène³ qui expriment des gènes mutés,
- Une voie métabolique
- Une mutation conférant une résistance des cellules cancéreuses à un traitement
- L'expression de protéines par la tumeur (54)

En somme, il existe 3 types de biomarqueurs :

- Le biomarqueur diagnostique pour différencier un malade d'un état physiologique
- Le biomarqueur pronostique pour prédire l'évolution du cancer (risque d'une rechute...)
- Les biomarqueurs prédictifs qui permettent d'anticiper l'efficacité d'un traitement. (55)

Un biomarqueur peut être à la fois pronostique et prédictif.

De nombreux programmes de séquençage génétique ont pu être lancés à travers le monde durant la dernière décennie afin d'identifier des biomarqueurs. Le profil des tumeurs a ainsi pu être dressé : on sait maintenant qu'un même cancer peut exprimer des mutations génétiques différentes. Si l'on prend l'exemple du cancer du poumon, les patients peuvent être stratifiés en fonction des mutations génétiques exprimées telles que les mutations d'EGFR, d'EML4-ALK ou encore d'EGFR T790M.

Dans le sens contraire, des cancers différents peuvent partager la même mutation génétique : la mutation BRAF v600e est par exemple retrouvée dans le carcinome papillaire thyroïdien et dans le mélanome.(56)

³ Oncogène : gène qui lorsqu'il est muté est responsable de la formation et du développement des cellules cancéreuses.

Actuellement on a identifié près d'une centaine de gènes pouvant influencer le développement et la progression des cellules cancéreuses lorsqu'ils sont la cible de mutations conductrices. Ces mutations conductrices, impliquées dans la formation et le développement du cancer peuvent être accompagnées de mutations passagères qui ne stimulent pas le développement de la maladie. Dans la plupart des cancers, moins de dix mutations conductrices sont observées, mais l'ensemble des mutations conductrices et passagères peuvent être comprises entre une dizaine ou entre plusieurs centaines. (57)

2.1.1.2 L'essor des thérapies ciblées

Tirant parti de l'évolution des connaissances sur le cancer, les traitements associés ont également considérablement évolué au cours des dix dernières années. Les thérapies de dernières générations, les thérapies ciblées, ciblent les protéines exprimées spécifiquement par les cellules cancéreuses, ou bloquent les voies métaboliques activées chez le malade.

En 2000, le trastuzumab a été la première thérapie ciblée mise sur le marché dans le cancer du sein métastatique HER2 positif. En janvier 2018, 39 thérapies ciblées avaient été mises sur le marché parmi lesquelles des agents chimiothérapeutiques de petite taille qui ciblent des altérations de l'ADN, ou des anticorps monoclonaux qui ciblent des protéines surexprimées par les tumeurs. (58)

On observe une accélération notable depuis les années 2010, puisqu'en 2015, 60 % des AMM initiales dans le cancer avaient été octroyées entre 2012 et 2015 (14)

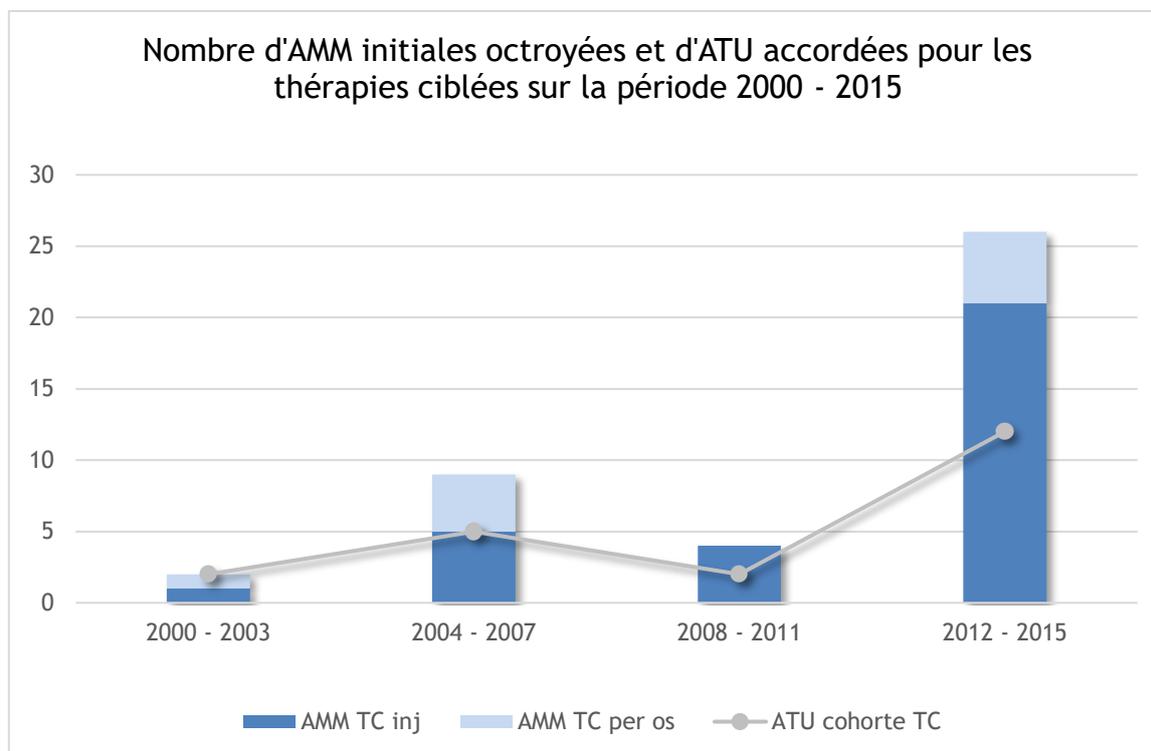


Figure 13 : Evolution du nombre d'AMM et d'ATU accordées pour les thérapies ciblées (TC).

*AMM TC inj : AMM accordée pour une thérapie ciblée injectable
AMM TC per os : AMM accordée pour une thérapie ciblée per os
ATU cohorte TC : ATU accordées pour les thérapies ciblées*

L'administration de ces thérapies de précision est rendue possible grâce au développement des techniques de criblage moléculaire qui permettent d'identifier les biomarqueurs tumoraux. A titre d'exemple, en 2014, 117 000 tests ont été réalisés chez près de 70 000 patients afin de leur adresser une des 21 thérapies ciblées. (14)

Mutation activable	Thérapie ciblée	
	Inhibiteur intracellulaire	Inhibiteur extracellulaire
ALK	crizotinib, ceritinib	
BCR-ABL	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
BTK	ibrutinib	
CDK	palbociclib	
KIT	imatinib, sunitinib, regorafenib	
EGFR	erlotinib, gefinitib, afatinib, osimertinib	cetuximab, panitumumab
HEDGEHOG	vismodegib	
HER	lapatinib	trastuzumab, emtansine, pertuzumab
JAK	ruxolitinib	
MEK	trametinib, cobimetinib	
m-TOR	temsirolimus, everolimus	
PARP	olaparib	
PDGFR	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, lenvatinib, nintedanib	
PI3K	idelalisib	
BRAF	vemurafenib, dabrafenib	
RANK		enosumab
RET	ponatinib, sunitinib, regorafenib, lenvatinib, vantedanib, cabozantinib	
VEGF/VEGFR	axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, nintedanib, regorafenib, lenvatinib, vantedanib, cabozantinib,	bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
MET	cabozantinib	
ROS1	crizotinib	

Figure 14 : Mutations activables et thérapies les ciblant spécifiquement

Un exemple type de la thérapie ciblée est le nivolumab (OPDIVO). La substance active est un anticorps dirigé contre le récepteur PD-1 (*Programmed Death-1*). Il bloque la liaison de PD1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2.

La liaison PD1 avec PD-L1 / PD-L2 « inhibe » le système immunitaire. Ces ligands, PD-L1 et PD-L2 peuvent être exprimées par les cellules cancéreuses ou les cellules du micro environnement tumoral. En se liant à PD1, les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire et se développent plus facilement. Le nivolumab, en se liant à PD1, en empêche l'interaction avec PD-L1 / PD-L2 des cellules tumorales. (59)

Ce traitement a obtenu une AMM initiale en 2015 dans le mélanome en monothérapie, puis dans le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde (CPNPC) et au type non épidermoïde 1 an plus tard. Enfin, il a reçu en 2016 une indication dans le mélanome en association à une autre thérapie ciblée (l'ipilimumab).

Durant les essais cliniques il a été montré que les patients atteints du CPNPC ont trois fois plus de chances de survie à long terme sous Opdivo par rapport au standard de soin (en fonction de l'histologie de la tumeur).

Afin de déterminer la dose à administrer et pour évaluer l'efficacité de la molécule, de nouveaux paramètres et critères d'évaluation sont utilisés, tels que des mesures de la pharmacocinétique ou du niveau d'inhibition de la cible dans les tissus sains, ou encore l'imagerie fonctionnelle. (60)

L'avantage des thérapies ciblées est qu'elles sont dirigées spécifiquement contre une anomalie biologique présente chez le patient. Elles permettent de traiter efficacement certaines pathologies, en minimisant les effets secondaires liés à l'utilisation à long terme des traitements.

Bien que les essais cliniques randomisés contrôlés en double aveugle constituent la méthodologie la plus robuste pour s'affranchir des biais statistiques et apporter des résultats robustes, cette méthodologie éprouve des difficultés pour l'évaluation de molécules en oncologie notamment pour des raisons méthodologiques, éthiques ou par manque de moyens financiers ou humains.

2.1.2 Limites méthodologiques

2.1.2.1 Un modèle peut flexible

Le modèle standard des essais cliniques, consiste à évaluer une question clairement définie en amont, dans le cadre d'un unique essai clinique. Cette méthode permet de générer des données qui s'affranchissent du hasard et des biais lors de la réalisation de l'essai et lors de l'analyse de résultats.

A titre d'exemple, la FDA définit dans la section 505(d) du *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* les standards que doit respecter la méthodologie des essais cliniques, afin que les données générées soient considérées comme robustes. Ainsi, pour une demande d'AMM aux Etats-Unis :

- Les résultats doivent être observés dans au moins deux essais indépendants.
- Une erreur de type I, ou risque alpha, de 2.5%. Ce type d'erreur consiste en rejeter une hypothèse nulle alors qu'elle est vraie. En recherche clinique, cette erreur consiste à accepter, à tort, qu'il existe une différence entre deux traitements. Cette erreur est la plus grave en probabilité clinique, car elle peut aboutir à mettre sur le marché des traitements inefficaces. Le risque de commettre cette erreur est quantifiée par une valeur : p. La FDA demande à ce que p soit égal à 0.025 (risque alpha = 2.5 %) en test unilatéral, ou que p soit égal à 0.05 (risque alpha = 5%) en test bilatéral⁴. A ces valeurs de p, la différence observée est significative, Il est peu probable qu'elle soit le fait du hasard.
- Que les effets du traitement soient mesurés sur des critères cliniquement significatifs.
- Que le profil bénéfice-risque pour le volontaire soit acceptable.

⁴ Dans un test unilatéral, le sens de la différence est pris en compte. On cherche à étudier si un traitement est supérieur, ou inférieur à un autre traitement.

Dans un test bilatéral, le sens de la différence entre deux traitements n'est pas pris en compte. On étudie une simple différence d'efficacité entre deux traitements.

Ces exigences sont les standards communément admis, nécessaires pour obtenir une AMM (61)

Cependant cette méthode s'avère être lourde à mettre en place. Il peut se passer jusqu'à 15 ans entre la découverte de la molécule d'intérêt, les essais cliniques et l'approbation réglementaire. Seulement 13% des molécules évaluées en phase I sont mises sur le marché. Parmi ces 13%, seuls 34% ont des résultats "statistiquement significatifs". Afin de pouvoir démontrer la preuve de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une nouvelle substance, les promoteurs doivent multiplier les essais cliniques, qui représentent un investissement considérable en termes d'engagement financier. (62)

2.1.2.2 L'hétérogénéité des cancers

Le principe de la médecine de précision est de cibler une tumeur selon son profil biologique, caractérisée par ses biomarqueurs, ou ses mutations génomiques. Cette stratégie est une évolution par rapport aux premières stratégies qui consistaient à choisir un agent chimiothérapeutique en fonction de l'organe atteint. A mesure que les populations d'étude se raffinent en oncologie, l'évaluation des thérapies ciblées est confrontée à une caractéristique des cancers : l'hétérogénéité inter et intra patient.

En effet un même type tumoral peut présenter un profil biologique et moléculaire différent selon les patients (les patients peuvent exprimer des mutations différentes pour un même type tumoral). De surcroit, au sein d'un même patient, la même tumeur peut présenter une hétérogénéité intra-patient en fonction de son évolution spatiale et temporelle : les biomarqueurs exprimés peuvent être différent en fonction du tissu tumoral (périphérie de la tumeur, métastase...) ou en fonction des stades d'évolution de la tumeur. Les patients peuvent donc être répartis en sous-groupe partageant les mêmes caractéristiques inter-patient, mais ces sous-groupes sont petits en termes de taille de population. La méthodologie traditionnelle de l'ECR est confrontée à la difficulté d'évaluer des thérapies ciblées sur des biomarqueurs dont l'incidence est faible. (63)

Dans l'exemple de la pédiatrie, du fait du faible nombre de patient, et du fait des considérations éthiques relatives à l'inclusion des enfants, la réalisation d'un essai de

phase III, nécessitant un grand nombre de patient, est impossible au niveau national, et ne peut se concevoir, qu'avec difficulté, au niveau international. Les essais doivent par ailleurs s'étendre sur de longues durées.

Afin d'illustrer cette problématique nous pouvons prendre l'exemple de Donald A. Il imagine une situation dans laquelle :

- Un traitement expérimental est comparé à un traitement contrôle.
- Le critère primaire d'efficacité est défini par la survenue d'un événement négatif.
- Une diminution du risque de 25 % doit pouvoir être détectée avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5% (test bilatéral). (64)

Si le temps médian d'apparition de l'événement est de 3 ans dans le bras contrôle, le rythme d'inclusion doit être de 4 volontaires par mois. Ces volontaires doivent être suivis au moins 3 ans. La réalisation d'un tel essai nécessite le recrutement de 650 patients, et les conclusions ne pourraient être tirées qu'au bout de 16 ans. Après une telle période, les conclusions d'un tel essai seraient obsolètes au regard de l'évolution des connaissances. Les critères de ces exemples sont beaucoup trop stricts pour rendre cet essai réalisable. (64)

Pour rendre l'essai réalisable, des concessions doivent être réalisées : en diminuant par exemple le nombre de sujets recrutés, ou en augmentant le niveau de détection du risque. Ce sont notamment ces concessions méthodologiques qui font que certains effets indésirables, sont non détectés lors des essais cliniques, et ne se révèlent que lorsque le médicament est autorisé et utilisé par un nombre important de patients. (64)

2.2 Evolution des méthodes d'évaluation de l'efficacité des traitements anti-cancéreux

2.2.1 Affinement de la classification des cancers

Historiquement, pour évaluer les traitements de première génération en oncologie, les chimiothérapies, les essais cliniques étaient menés sur des groupes de population caractérisés en fonction :

- De la localisation de la tumeur primitive, qui est l'emplacement où la tumeur naît,
- Du stade de la maladie, défini en fonction de la taille de la tumeur et de sa propagation dans l'organisme.

Grace aux progrès de la biologie moléculaire (voir partie 2.1.1.1), il est maintenant possible de caractériser finement les cancers au niveau moléculaire. Au sein d'une population porteuse d'un même type de cancer, des sous-groupes de population peuvent être définis en fonction des variations du profil biologique de la tumeur (65) Si les caractéristiques des cancers se sont affinées, les critères d'évaluation de l'efficacité des traitements ont également évolué.

2.2.2 Les critères d'évaluations

Les principaux critères d'évaluation utilisés pour mesurer l'efficacité des traitements dans les essais cliniques sont les suivants :

- OS : La survie globale (ou *Overall Survival*, OS, en anglais). Il correspond au temps entre le diagnostic, ou le début du traitement, et la mort du patient. Ce critère se mesure facilement et est celui qui a le plus de poids puisqu'il permet d'évaluer précisément et facilement l'efficacité et la tolérance du traitement. L'un des inconvénients de ce critère est qu'il nécessite l'évaluation du médicament sur un grand nombre de patients. (4)
- PFS : Le temps de survie sans progression (ou PFS pour *Progression Free Survival*), est un critère qui nécessite moins de patient pour être évalué. Il se base sur l'évolution de la taille de la tumeur et de ces métastases le cas échéant. La mesure est effectuée selon des critères objectifs, comme par exemple les critères RECIST (pour *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* en anglais) pour les tumeurs solides. Cependant, ce critère peut être compliqué à évaluer dans certaines situations :
 - La définition des critères peut varier selon les essais,
 - L'évaluation de la progression peut être victime de biais lors de la mesure.

Enfin la méthode est lourde pour le patient car elle nécessite la réalisation de nombreux examens radiologiques et peut être complexe à planifier dans le cadre d'une évaluation entre plusieurs traitements.

- ORR : Afin de faire face à ces difficultés méthodologiques, un critère qui se développe est le taux de réponse objectif (ou *Objective Response Rate*, ou ORR en anglais). Il mesure la proportion des patients qui bénéficie d'une diminution de la charge tumorale. Ce critère peut être évalué dans des populations plus faibles que celles nécessaires pour évaluer la survie globale. (4)

D'autres critères existent, mais l'objet était de présenter ici les deux critères emblématiques dans l'évaluation des traitements en oncologie : les critères historiques (OS et PFS), complexes à mesurer, et un critère qui se mesure plus facilement (ORR), mais qui n'est pas forcément représentatif cliniquement.

2.2.3 Evolution des critères d'évaluation

Historiquement la mesure de l'efficacité, était basée sur la mesure de la survie globale (OS), ou du temps sans progression (PFS). Ce critère était évalué dans le cadre des essais cliniques randomisés, contrôlés, notamment pour s'affranchir des biais et du hasard. Ces deux paramètres permettent d'obtenir des résultats probants au niveau de l'efficacité et de la tolérance clinique.

Cependant, ce paradigme a évolué depuis les années 2010. En 2013, ce la FDA a mis en place des procédures d'évaluation accélérées pour les demandes d'AMM des médicaments qui apportent une solution aux patients en impasse thérapeutique, ou pour les médicaments qui traitent une condition sérieuse, ou menaçant le pronostic vital.

Ces procédures d'évaluations accélérées se basent sur des essais ne possédant pas de bras contrôle. De nouvelles molécules ont ainsi été approuvées uniquement sur la base d'une évaluation de l'efficacité se basant sur l'ORR. Ce paramètre consiste en une mesure de la diminution de masse tumorale. Il présente l'avantage de pouvoir être mesuré sur des populations de petite taille, et ne nécessite pas d'être contrôlé à un standard de soin.

Bien que cette mesure soit basée sur des critères objectifs de mesure, une diminution de la masse tumorale ne présente pas forcément de bénéfice pour le patient au niveau clinique.

Ainsi, pour être pertinente au niveau clinique, les experts s'accordent à dire que l'ORR doit avoir une valeur importante, au moins 30%. (66) Des paramètres additionnels doivent également être mesurés : la durée de la réponse, le volume tumoral, les sites de la réponse ou encore le nombre de réponses complètes (nombre de patients en rémission après avoir reçu le traitement évalué en rémission). (67)

Une analyse de Geoffrey R. et al., évaluant les demandes basées sur la mesure de l'ORR pour des molécules dans le cancer du poumon non à petite cellule, dans le cancer colorectal, dans le carcinome rénal et dans le mélanome a permis de faire ressortir que :

- Les molécules qui présentaient un ORR supérieur à 45% avaient 100% d'approbation.
- Les molécules qui présentaient un ORR supérieur à 30 % avaient un taux d'approbation de 89%.

Dans ces quatre types cancers, la réponse de la tumeur au traitement peut facilement être évaluée via la méthode RECIST. Dans certains autres cancers, comme le cancer du sein, de la prostate ou des ovaires, cette mesure est difficile car la réalisation d'imagerie est plus complexe. (68)

On voit ainsi que l'ORR est un critère auxquels les demandeurs ont de plus en plus recourt pour démontrer l'efficacité des nouvelles thérapies en oncologie. Pour qu'il soit pertinent cliniquement, il doit avoir une valeur importante (au moins 30 %). Les autorités acceptent que cet ORR puisse être mesuré dans le cadre d'essais ne respectant pas les codes de l'ECR dans certaines conditions.

2.2.4 Certaines conditions à remplir

Les conditions exigées proposées par la FDA pour qu'un essai puisse se baser sur une mesure de l'ORR pour apprécier l'efficacité d'un traitement sont les suivants :

- Un effet thérapeutique sans précédent est observé dans une indication pour laquelle il n'existe pas de solution thérapeutique,
- Une population participant à l'essai caractérisée avec précision,
- Un rationnel scientifique robuste pour concevoir un rapport bénéfice risque favorable pour le patient. (15)

L'oncologie est une aire thérapeutique qui répond aux critères ci-dessus, notamment du fait de l'essor de la médecine de précision : la population qui participe à l'essai peut être caractérisée avec précision, en particulier grâce aux biomarqueurs. Cependant ce raffinement des critères d'inclusion, du fait de la caractérisation précise de la population de l'essai, engendre des difficultés dans le recrutement. Cet élément ne favorise pas la réalisation des ECR. (62)

L'intérêt pour ces essais, considérés comme la référence (ou gold-standard) pour la génération de preuves robustes diminue en oncologie, au fur à mesure que les traitements se personnalisent.

2.3 Les *Master Protocols* : nouveau gold-standard en oncologie ?

En 2010, *the Institute of Medicine* soulevait les défis auxquels font face les organisations impliquées dans le développement de nouveaux traitements en oncologie, et appelait à repenser la stratégie d'évaluation des nouvelles molécules, notamment en évitant les essais redondants. (62)

Les *Master Protocols*, en permettant d'évaluer de multiples molécules simultanément, seules ou en association, sur différentes sous-populations caractérisées par des profils génomiques ou par des biomarqueurs répondent aux préoccupations du rapport de l'*Institute of Medicine*.

La FDA prend l'exemple de 5 études menées simultanément dans le carcinome rénal avancé. Chacune de ces 5 études contient un bras contrôle contenant le sunitinib.

Nom de l'essai	Traitement étudié	Contrôle utilisé
Checkmate 214	ipilimumab + nivolumab	Sunitinib
Keynote 426	pembrolizumab + axitinib	Sunitinib
Javelin Renal 001	avelumab + axitinib	Sunitinib
NCT02420821	Atezolimumab + bevacizumab	Sunitinib
NCT02811861	Lenvatinib + everolimus	Sunitinib

Figure 15 : exemple de redondance dans 5 essais cliniques traditionnels menés de façon indépendante. (69)

La mutualisation des moyens de ces 5 essais, dans le cadre d'un unique Master Protocol aurait permis d'économiser des ressources au niveau financier, et humain, de limiter le nombre de patients inclus dans le bras contrôle et aurait permis d'économiser du temps nécessaire pour les démarches administratives et réglementaires. (69)

La même année, *the National Cancer Institute's Investigational Drug Steering Committee* a créé une cellule de travail, *The Clinical Trial Design Task Force*, afin de faire évoluer la façon dont sont conduits les essais cliniques. La cellule proposait notamment les possibilités :

- D'analyser les données, même en cas de fin prématurée d'essai (pour manque d'efficacité ou à la suite d'une analyse de futilité⁵),
- D'étendre la durée des essais,
- D'identifier des sous-groupes prédictifs,
- De réaliser des essais combinés (phase II/III combinés),
- De faire évoluer les essais en études confirmatoires,
- D'ajouter, ou d'arrêter des bras de traitement en cours d'essai.(70)

Un des signes qui témoigne de l'essor des MAPs est la publication par la FDA en octobre 2018 de recommandations aux promoteurs développant des molécules, notamment en oncologie : *Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics. Guidance for Industry.*

⁵ Analyse menée en cours d'essai afin de s'assurer que la réalisation de l'essai est toujours pertinente pour les sujets au regard des résultats intermédiaires obtenus.

Ces lignes directrices concernent la conception et la conduite des essais évaluant simultanément plus d'une molécule dans un/ou plusieurs types de cancers au sein du même essai. (71)

Enfin, dans un communiqué de la FDA publié sur le site en octobre 2018, Scott GOTTLIEB, délégué de l'Agence confiait que « les *Master Protocols* bien conçus qui évaluent de multiples molécules dans une unique pathologie, une unique molécule dans de multiples pathologies, ou de multiples molécules dans de multiples pathologies, ou sous-types de pathologies peuvent fournir des réponses plus rapidement et de façon plus efficiente que les essais cliniques traditionnels ». (72)

Les MAPs sont adaptés au développement de molécules chez l'enfant :

- Les connaissances sur la biologie des cancers pédiatriques s'étoffent, permettant de concevoir des études s'appuyant sur l'identification de biomarqueur et d'adresser le bon patient vers le bon traitement
- Les patients atteints de cancers peuvent être distingués en de multiples sous-populations définies précisément par des biomarqueurs
- Les réseaux d'essais cliniques pédiatriques sont bien établis à travers le monde, permettant de concevoir des essais multicentriques pour pouvoir recruter la population nécessaire.
- De multiples molécules peuvent être testées simultanément au sein du même essai, permettant de pouvoir limiter le nombre de patient nécessaire. (73)

3 INTERET ET LIMITES DES *MASTER* PROTOCOLS

3.1 Intérêts

3.1.1 Un intérêt certain en oncologie

Les MAPs présentent un intérêt particulier en oncologie, notamment depuis l'essor des thérapies ciblées. Leur flexibilité permet d'évaluer simultanément de multiples thérapies afin d'appréhender l'hétérogénéité inter et intra-patient au sein d'une même classe histologique de cancer.

Le profilage du profil biologique tumoral permet d'identifier la thérapie ciblée adaptée pour le patient. Le patient est adressé dans la sous-étude adaptée aux mutations exprimées par la tumeur. Ainsi, un même MAPs peut explorer de multiples mutations simultanément. Cette méthodologie est bien plus efficace que de multiples ECR menés de façon indépendante.

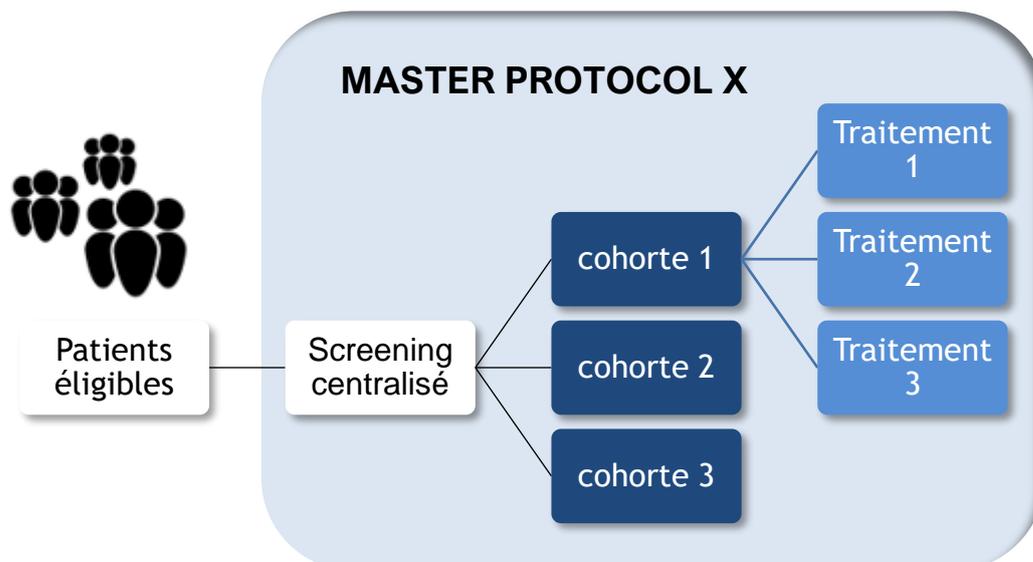


Figure 16 : schéma du screening centralisé

3.1.2 Limiter la population recrutée

Le recours à un unique bras contrôle commun à plusieurs bras de traitement, comme le recommande notamment la FDA dans ses recommandations (61), permet de diminuer le nombre de patient à recruter, et d'en limiter le nombre inclus dans bras contrôle. Pour une étude comportant deux bras expérimentaux et un bras contrôle, le gain en termes de personnes à recruter peut-être de l'ordre de 25 %. (64)

La multiplicité des cohortes au sein d'un même essai, a pour conséquence d'améliorer le taux d'éligibilité et le taux de recrutement d'un *Master Protocol*.(70)

La réalisation d'un unique screening centralisé permet de réaliser un gain de temps et une économie de moyen. Par ailleurs, ceci limite l'exposition du patient aux actes médicaux et représente également pour lui un gain de temps, puisque ce dernier n'a pas besoin de multiplier les inclusions, et donc les interventions, avant de pouvoir participer à l'essai clinique adapté à son profil tumoral.

3.1.3 Réalisation d'économie et gain de temps

En traitant plusieurs questions en un seul essai, les MAPs permettent de mutualiser les moyens financiers et humains puisque de multiples questions et hypothèses peuvent être traitées en parallèle, plutôt que de façon séquentielle.

Les MAPs sont particulièrement adaptés aux maladies rares, domaine dans lequel les investissements financiers sont importants, et le recrutement est un véritable défi du fait du faible nombre de patient existant. A titre d'exemple, une analyse de Deloitte a permis de mettre en évidence pour les promoteurs une économie entre 12 et 15% des coûts, et un gain de temps de 13 à 18% dans la réalisation de l'essai.

Les tableaux ci-dessous détaillent à quels niveaux les moyens peuvent être économisés et le temps peut être gagné :

Coût	Réduction estimée (en pourcentage) *
Vérification des données sources	10-20%
Recrutement des sites	20-25%
Monitoring des sites	20-25%
Démarches administratives	20-25%
Bras control mutualisé	30-35%
Frais généraux	30-35%
Economies cumulées	12-15%

Figure 17 : tableau récapitulant les réductions de coût possible

Temps	Réduction estimée (en pourcentage) *
Recrutement des patients	10-15%
Démarrage de l'étude	25-30%
Gain cumulé	13-18%

Figure 18 : Tableau récapitulant les gains de temps possibles

* Les économies sont estimées sur la base d'entretien réalisées avec 12 personnes impliquées dans les Masters Protocols, au sein de structures académiques, organisations à but non lucratif et d'industries pharmaceutiques.

(74)

3.1.4 Génération de données.

Par ailleurs, les MAPs, qui peuvent être conduits sur de longues périodes génèrent un nombre important de données qui permet :

- De développer et de préciser les connaissances sur la maladie.
- De mieux appréhender l'efficacité et la tolérance des traitements.

Par ailleurs, la structure adaptative permet de prendre en compte l'évolution des connaissances, et d'adapter la structure de l'essai, en ajoutant ou supprimant un bras de traitement, ou en faisant évoluer le bras contrôle, afin que les données générées par l'essai ne soient pas dépassées.

3.2 Défis

3.2.1 Lourdeurs de mise en place et de conduite

La conception, la mise en place et la conduite de telles études nécessitent un travail de réflexion sur le plan éthique statistique et réglementaire beaucoup plus important que ce qui est demandé pour un ECR. Les ressources financières doivent être conséquentes, et les ressources humaines doivent être hautement qualifiées.

L'implication de plusieurs intervenants, comme :

- De multiples industriels, pour la mise à disposition des traitements,
- De co-promoteurs ou d'organisations de recherche par contrat (*CRO pour Contract Research Organisation*) pour la mise en place et la conduite d'essais dans les différents pays,
- Des partenaires institutionnels et académiques pour partager les moyens financiers et intellectuels,

au sein d'un même essai peut provoquer des lourdeurs dans la mise en place et dans l'exécution des processus. (75)

3.2.2. La complexité du cancer

Une des complexités dans le traitement du cancer est expliquée par le fait que près d'une centaine de gènes peuvent influencer le développement et la progression des cellules cancéreuses lorsqu'ils sont la cible de mutations conductrices. Ces mutations impliquées dans la formation et le développement du cancer peuvent être accompagnées de mutations passagères qui ne stimulent pas le développement de la maladie. Dans la plupart des cancers, moins de dix mutations conductrices sont observées, mais l'ensemble des mutations conductrices et passagère peut être comprise entre une dizaine ou entre plusieurs centaines. (57)

On comprend que le choix de la mutation est un paramètre fondamental dans le succès d'une stratégie thérapeutique. Il existe encore donc un large travail à faire au niveau des cibles actionnables en fonctions des tumeurs afin d'identifier les mutations

pertinentes (celles qui se manifestent par des événements cliniques), et actionnables (celles qui peuvent être ciblées par une thérapie ciblée).

Les progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis de réaliser une carte des mutations en fonction du type de cancer. La majorité des programmes ne permet pas d'identifier les mutations dont l'incidence est inférieure à 5-10%. Ainsi pour les cancers pédiatriques, pour lesquels il existe un faible nombre de patient, il reste un grand nombre d'anomalies moléculaires à identifier.

3.2.2 Sélectionner des mutations cliniquement pertinentes

Dans certaines situations, une thérapie ciblée contre une mutation génomique peut être efficace dans un type histologique de cancer, mais se révéler inefficace dans un autre type. Par exemple, les mélanomes mutés BRAFV600E sont sensibles à la thérapie ciblée inhibant la voie BRAF, alors que les cellules mutées BRAF V600E dans le cancer du côlon, y sont insensibles. Cette variation dans l'efficacité des traitements représente un challenge dans la conception des cohortes. Dans ces situations, la caractérisation histologique des cancers est plus adaptée que la caractérisation moléculaire. (70)

L'expression d'un biomarqueur par les cellules cancéreuses ne garantit pas l'efficacité de la thérapie ciblée.

Par ailleurs, certains patients présentent simultanément de multiples mutations génétiques explorées dans plusieurs cohortes d'un même MAPs. Si les mutations exprimées par le patient ont la même incidence, le patient pourra être randomisé aléatoirement dans l'une des cohortes. Cependant si un patient exprime une mutation dont l'incidence est très faible, la randomisation devrait être cassée et le patient inclus dans la cohorte explorant la mutation prioritaire (mutation la plus rare). Un travail de priorisation des mutations, notamment en fonction de leur incidence dans la population ou de leur rôle dans la genèse et le développement du cancer doit être fait. (76)

3.2.3 Calibrer et harmoniser les pratiques de d'identification et de recherche des biomarqueurs

Un travail de réflexion est également mené au niveau de la définition du tissu utilisé pour l'analyse moléculaire. Cette analyse peut-elle consister en la recherche d'un biomarqueur dans le sang ou doit-elle être menée sur du tissu tumoral ? péri-tumoral ? ou doit-elle se baser sur des mutations germinales ? L'origine du tissu peut être une source d'hétérogénéité dans l'interprétation des résultats.

La méthode utilisée durant la phase de screening pour vérifier la présence de biomarqueurs doit être précise en termes de sensibilité et de spécificité, reproductible et réalisable notamment en termes de budget et de délai d'obtention des résultats. (76)

Afin de définir la méthodologie à mettre en place pour que les résultats puissent être prise en compte dans les décisions des régulateurs et in fine des prescripteurs, les agences commencent à émettre des recommandations relatives aux études guidées par l'identification des biomarqueurs. (77)

3.2.4 Une méthodologie pas adaptée à toutes les situations

Par ailleurs, ces essais non contrôlés sont adaptés pour évaluer les traitements dans les maladies dans lesquelles populations à inclure peuvent être définies avec précision, en ayant par exemple recours aux biomarqueurs, où à l'analyse génomique et qu'il existe une thérapie ciblant l'anomalie moléculaire caractérisant la population de l'essai. Ce type d'étude n'est donc pas adapté pour toutes les pathologies et tous les traitements.

Parmi les nombreux *Master Protocols* existant, le programme AcSé ESMART, promu par l'Institut National du Cancer est un exemple de Protocol évaluant de multiples molécules sur de multiples cancers. Ce partenariat entre l'INCa et des industriels, qui mettent à dispositions des traitements qui sont déjà commercialisés chez l'adulte, ou qui sont en cours de développement, a pour objectif de mettre à disposition des

traitements nouveaux pour des enfants souffrant d'un cancer et qui sont en impasse thérapeutique. Le programme permet par ailleurs de générer des données sur les traitements et les maladies, afin d'identifier de potentiels traitements en onco-pédiatrie.

TROISIEME PARTIE

LE PROGRAMME ACSE ESMART : UN MASTER PROTOCOL POUR ACCELERER ET SECURISER LA MISE A DISPOSITION DE TRAITEMENTS INNOVANTS EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

1 NAISSANCE DU PROGRAMME

1.1 Le constat

Les concepteurs du programme sont partis de l'observation que de nombreux traitements ciblant une anomalie moléculaire, ont obtenus un libellé d'AMM dans un type de tumeur chez l'adulte. Cependant, un certain nombre d'autres histologiques types de cancers peuvent exprimer la même anomalie moléculaire.

Prenons l'exemple de l'Herceptine (trastuzumab) qui est la première thérapie mise à disposition dans le cancer du sein HER2 positif. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui a été mis sur le marché avec pour indication cancer du sein sur-exprimant la protéine HER2. Avant de le commercialiser, le laboratoire a évalué l'efficacité et la sécurité de son traitement dans le cadre d'essais cliniques menés sur une population de patients sur-exprimant la protéine cible.

Cependant, des cancers gastriques peuvent également sur-exprimer HER2. Comme la physiopathologie d'un cancer gastrique est différente de celle d'un cancer du sein, les résultats obtenus dans le cadre d'essais menés sur une population atteinte par un cancer du sein sur-exprimant HER2 ne sont donc pas transposables dans une population atteinte par un cancer gastrique sur-exprimant HER2, et ce, même si le rationnel scientifique peut permettre de penser que le trastuzumab pourrait être efficace dans ces cancers gastriques. Les patients atteints d'un cancer gastrique positif à HER2 sont donc en impasse thérapeutique.

Ainsi les traitements existants ne peuvent pas être utilisés que si le médecin engage sa propre utilisation et prescrit le médicament hors-AMM. Cette prescription hors-AMM ne permet pas l'utilisation des traitements dans un cadre sécurisé.

Par ailleurs, les dispositifs existants pour encadrer le hors-AMM (ATU et RTU), ne permettent pas de générer des données et donc de faire progresser les connaissances sur les maladies et les traitements.

Face à l'absence de dispositif réglementaire permettant la mise à disposition des traitements innovants chez des patients en impasses thérapeutiques dans un cadre sécurisé, et permettant d'accroître les connaissances sur les traitements et les maladies, l'Institut National du Cancer (INCa) a lancé en 2013 le programme AcSé, pour « Accès Sécurisé ».

Le programme a pour objectif de favoriser et d'accélérer la mise à disposition, dans un contexte sécurisé, des traitements ciblés innovants aux patients atteints d'un cancer et qui sont en échec thérapeutique. Les traitements concernés sont les thérapies ciblées qui ont obtenu récemment, ou qui vont obtenir, une AMM pour le traitement d'un cancer.

Il permet également de collecter des données d'efficacité et de tolérance sur les traitements ciblés, chez les patients atteints de cancers de différents types cytologiques ou histologiques, porteurs d'une anomalie moléculaire.

Les patients éligibles sont les malades en impasse thérapeutique (aucun médicament ne dispose d'AMM), et pour laquelle il n'existe pas d'essai clinique, d'ATU ou de RTU.

1.2 Le concepteur

C'est l'INCa qui est à l'origine du programme AcSé en 2013.

L'INCa se définit comme « agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer ». C'est un Groupement d'Intérêt Public (GIP) créé par la loi de santé publique du 9 août 2004. En son sein, l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les organismes de recherche et les fédérations hospitalières agissent. Les principales missions de l'INCa sont :

- « Coordonner les actions de lutte contre les cancers », en partenariat avec les associations et les institutions impliquées dans la lutte contre le cancer.
- « Initier et soutenir l'innovation scientifique, médicale, technologique et organisationnelle », en lançant des appels projets.

- « Concourir à la structuration d'organisations », en reconnaissant ou labellisant par le suivi et l'évaluation des centres œuvrant dans le dépistage, le soin, et la recherche.
- « Produire des expertises », L'INCa publie des recommandations nationales, des référentiels des rapports et des avis notamment suite aux saisines du ministère chargé de la santé.
- « Produire, analyser et évaluer des données », en utilisant des outils de veilles, des études ou du recueil de données.
- « Favoriser l'appropriation des connaissances et des bonnes pratiques ».

L'INCa placé sous la tutelle conjointe du ministère des Solidarités et de la Santé, et du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. (78)

Le programme AcSé est né de la collaboration entre l'INCa et l'ANSM, notamment grâce à la signature en 2014 d'un accord-cadre entre l'Institut et l'Agence en définissant les actions à mettre en place afin de répondre aux priorités définies dans le plan cancer 2014-2019, notamment la mesure 5.6. (79)

Les mesures visent à :

- Identifier des pratiques nouvelles,
- Définir une méthodologie d'évaluation appropriée,
- Eviter les usages hors-AMM non encadrés,

en oncologie. (76)

2 LE PRINCIPE DU PROGRAMME ACSE

2.1 L'égalité d'accès aux traitements en France

Le programme est basé sur le profilage biologique de la tumeur, afin d'identifier une anomalie moléculaire pouvant être ciblée par un traitement innovant administré dans le cadre d'un essai clinique. Le profilage est effectué dans l'une des 28 plateformes régionales de génétique moléculaire, coordonnées par l'INCa.

Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers

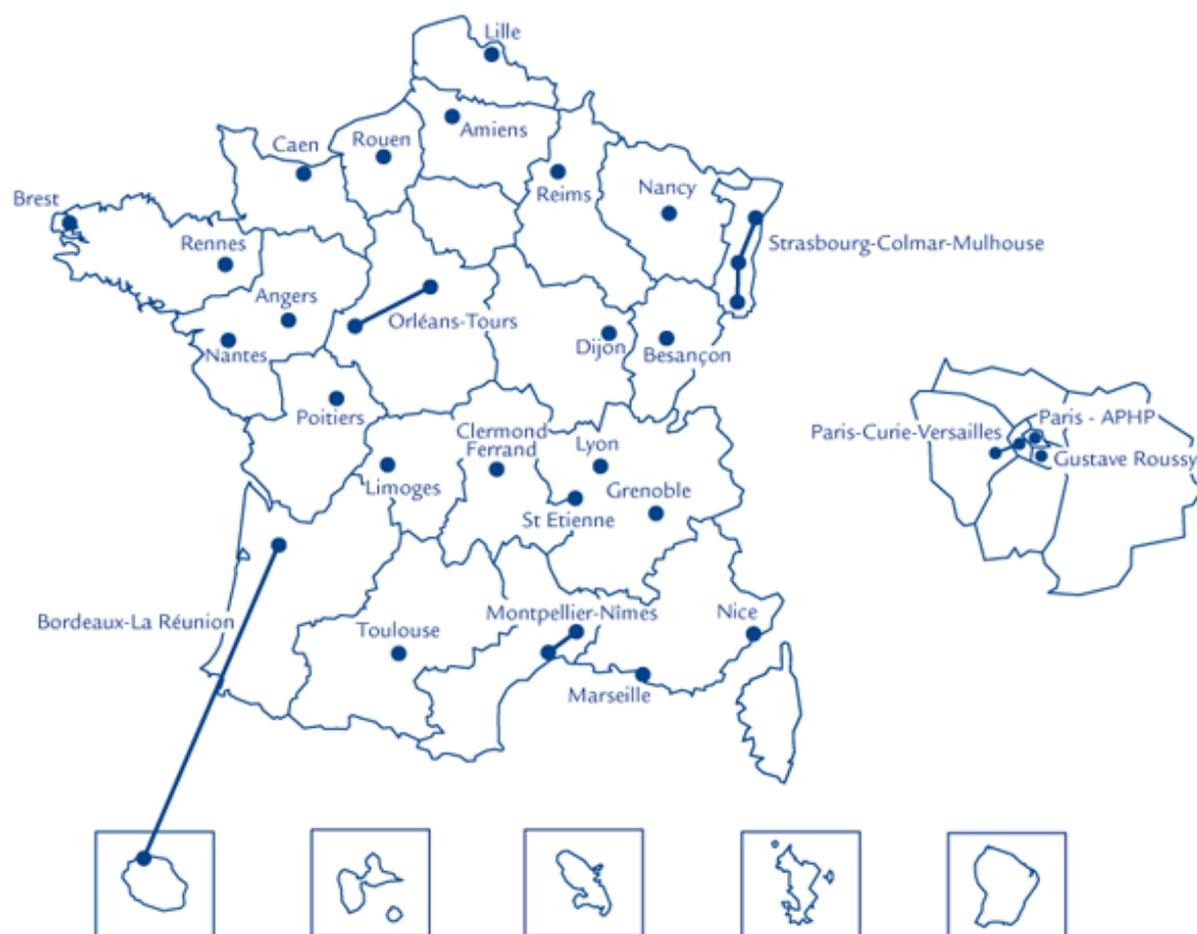


Figure 19 : Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers en France (80)

Si le profilage moléculaire indique que cette dernière peut répondre à une thérapie ciblée étudiée dans un essai du programme AcSé, le patient se voit la possibilité d'être inclus dans un des essais. Cet essai est mené sur la base d'un rationnel scientifique consistant, permettant d'évoquer une réponse au traitement.

2.2 Rationnel scientifique et flexibilité

Les tumeurs concernées par le programme sont celles sur lesquels la présence de biomarqueurs d'intérêt ou d'anomalie moléculaire, peut être confirmée par une analyse génétique. Le choix des pathologies à investiguer se fait sur la base des données épidémiologiques disponibles dans la littérature.

L'un des objectifs du programme AcSé est de décrire l'incidence des biomarqueurs sélectionnés pour l'étude. Cette description se fait sur la base des données générées à partir de cohorte dont l'effectif doit être suffisamment important. Ainsi l'analyse des biomarqueurs est arrêtée lorsque la fréquence est inférieure à 1% d'un échantillon de 500 tumeurs collectée, sauf si une réponse tumorale est observée.

2.3 En pratique

Le clinicien qui souhaite inclure un patient dans le programme AcSé adresse une prescription de tests moléculaires à une plateforme d'analyse, selon le même circuit que celui utilisé pour les analyses de routine. Les plateformes vont alors rechercher les altérations des gènes suivantes :

- Translocation d'ALK,
- Amplification d'ALK,
- Mutation d'ALK dans les exons 23 à 25 du gène,
- Amplification de MET,
- Mutation de MET dans les exons 14 et 16 à 19 du gène,
- Translocation de ROS1.

Les patients positifs portant une tumeur avec une altération moléculaire étudiée dans le cadre du programme AcSé se voient proposer des traitements utilisés hors AMM.

Cependant, à la différence d'un usage dans le cadre d'une ATU, d'une RTU, ou d'un pur usage hors-AMM, l'administration de la molécule dans le cadre du programme AcSé se fait dans des conditions de sécurité très strictes. Les mesures adéquates en matière de suivi et de pharmacovigilance permettent d'assurer la sécurité des volontaires.

A date, trois essais cliniques sont promus dans le cadre du programme AcSé :

- AcSé crizotinib,
- AcSé vérumafenib,
- AcSé ESMART.

3 LES DIFFERENTS ESSAIS CLINIQUES ACSE

Avant de lancer l'essai AcSé ESMART chez l'enfant, l'INCa a lancé deux essais cliniques chez l'adulte : AcSé crizotinib et AcSé vemurafenib. AcSé ESMART sera présenté plus en détail dans le point 4 de cette partie, car sa méthodologie est plus complexe que les essais AcSé crizotinib et AcSé vemurafenib.

Programme AcSé

AcSé Crizotinib
2013

AcSé Verumafenib
2014

AcSé ESMART
2016

3.1 AcSé crizotinib

3.1.1 Objectif

AcSé crizotinib (Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug) vise à savoir quels types de cancers, et quels patients peuvent bénéficier du vérafénib, afin de mieux déterminer les modalités de traitement.

3.1.2 Produit à l'étude

Le crizotinib est une molécule inhibitrice qui cible les tumeurs présentant des altérations des gènes des récepteurs à activité tyrosine kinase ALK, MET, RON ou ROS1. Ces mutations sont retrouvées dans plus de 20 types de cancers différents dont le cancer du poumon, des lymphomes, des neuroblastomes, des cancers colorectaux et du sein.

La molécule dispose d'une AMM depuis 2012 pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et dont la tumeur présente une translocation activatrice du gène *ALK*, mais bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France dans la prise en charge de cancers du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS1.

Le traitement est proposé sous forme de capsule, ou de solution buvable pour les patients de moins de 12 ans ou en incapacité d'avaler. La posologie est identique à celle du résumé caractéristique produit.

3.1.3 L'étude

Lancée en juin 2013, l'étude est promue par UNICANCER et cofinancé par la Fondation ARC pour la recherche contre le cancer. 169 centres participent au recrutement des patients à travers la France.

En 2015, 131 patients étaient inclus. Parmi eux :

- Une réponse tumorale a été observée chez 72% souffrant d'un cancer du poumon avec une altération ROS 1, et 44% étaient sans maladie progressive après 12 mois de traitement ;
- Une réponse a été observée chez 28 % de ceux souffrant d'un cancer du poumon avec une amplification de MET, ainsi que les adultes et enfants ayant un lymphome ou une TM.

3.2 AcSé vemurafenib

3.2.1 Objectif

L'essai AcSé vemurafenib (Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations) est ouvert aux inclusions en 2014 a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vemurafenib chez les patients atteints de différents types de cancers, tous exprimant la mutation V600 du gène BRAF.

3.2.2 Le produit

Le vemurafenib est un inhibiteur de la protéine BRAF, impliquée dans les processus de division et de prolifération cellulaire. La protéine est suractivée dans les cellules cancéreuses quand le gène BRAF est muté.

Le traitement a obtenu une AMM en 2011 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

3.2.3 L'étude

Ouvert aux inclusions en 2014, l'essai est également promu par UNICANCER en France et vis à inclure 500 patients adultes. L'étude pourra être ouverte aux mineurs lorsque les données pharmacologiques en pédiatrie seront disponibles.

Les cancers éligibles sont les cancers suivants présentant une altération du gène BRAF :

- Cancer du poumon non à petites cellules
- Cancer de l'ovaire
- Cholangiocarcinome (forme assez rare de cancer du foie)
- Cancer de la thyroïde
- Cancer de la prostate
- Cancer de la vessie
- Sarcome/GIST
- Myélome multiple
- Leucémie Lymphoïde Chronique
- Leucémie à tricholeucocytes
- Autres cancers présentant une altération activatrice de BRAF

Pour chaque type de cancers, des cohortes de 30 à 50 patients sont constituées.

Après la mise en place de ces deux essais chez l'adulte, l'essai ESMART a été mis en place. Sa conception est bien plus complexe que ces deux précédents essais.

4 ACSE ESMART : UN *MASTER PROTOCOL* POUR ACCELERER ET SECURISER LA MISE A DISPOSITION DE THERAPIES INNOVANTES EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

4.1 Le cadre de l'essai

4.2 La population

4.3 Design de l'étude

4.4 Traitements étudiés

4.5 Mesure de l'efficacité

Ces différents bras partagent les mêmes objectifs primaires : la réponse objective de la tumeur, et le temps sans progression. Ils sont évalués après 56 jours, selon des critères objectifs d'évaluation (RECIST pour les tumeurs solides, RANO⁸ pour les glioblastomes et les critères INRC pour les neuroblastomes).

Les patients reçoivent le traitement, jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité intolérable, un ratio bénéfice-

⁸ *Response assessment in neuro-oncology criteria*

risque inadapté, ou la décision d'arrêter de la part du patient ou de ses parents. (84)

CONCLUSION

Essai plateforme, étude adaptative, combinaison de phases... L'essai AcSé ESMART répond à tous les codes du *Master Protocol*.

Le programme permet de répondre aux défis de la recherche clinique en oncopédiatrie :

- La souplesse du programme permet de s'adapter à l'évolution des connaissances, et mettant à jour les standards de soin ou en ouvrant de nouveaux bras de traitements en fonction de l'évolution des connaissances, ou encore en fermant certains bras en fonction des résultats préliminaires.
- La multiplication des bras au sein d'un même essai permet d'améliorer le taux de recrutement de l'essai en permettant d'investiguer de multiples investigations simultanément.

Au 12 juin 2018, 397 patients ont été recrutés, la date prévue de fin de l'essai est de janvier 2022. (84)

Le programme se veut être plus qu'un protocole visant à évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements : il permet de mettre à disposition dans un cadre sécurisé des thérapies innovantes aux enfants atteints d'un cancer et qui sont en échec thérapeutique. Le programme permet par ailleurs de générer un nombre important de donnée sur le profil biologique de tumeurs rares.

Sa mise en place et sa réalisation nécessitent la coordination d'une structure institutionnelle, de plusieurs industriels, et des plateformes d'analyses génomiques réparties sur l'ensemble du territoire. Par ailleurs un travail de dialogue avec les autorités de santé a été nécessaire en amont de la demande d'autorisation d'essai clinique, ou en amont des demandes de modifications du protocole.

En mutualisant les ressources financières et intellectuelles, ce type d'essai permet de faire face aux difficultés inhérentes au développement de médicaments en oncologie pédiatrique, ou dans les maladies rares de façon générale.

Les défis posés par l'évaluation des médicaments sur des populations faibles en nombres sont notamment à l'origine de la naissance d'un mouvement qui vise à assouplir les normes encadrant la réalisation des essais cliniques dans les maladies rares.

Cette évolution de paradigme est soutenue par les déclarations de membre de la FDA. Pour Janet Woodcock, directrice du centre de l'évaluation et de la recherche pour les médicaments de la FDA, le *Master Protocol* permet de répondre à plus de questions, de façon plus efficiente, et plus rapidement qu'un protocole standard. (53) En 2017, deux membres de la FDA expliquaient également dans le *New England Journal of Medicine*, que dans le domaine de la médecine de précision, les *Master Protocols*, qui étudient plusieurs molécules et plusieurs maladies simultanément, allaient devenir indispensables pour obtenir un niveau de preuve permettant l'évaluation des thérapies ciblées. (28)

Cependant, du fait de la complexité du plan de l'étude, et du nombre de partenaires impliqués, ce type de protocole peut être lourd à mettre en place et à conduire. Par ailleurs, comme ces protocoles sont nouveaux, il reste un travail à effectuer, afin de se concerter pour définir les biomarqueurs qui présentent un intérêt clinique pour le patient, pour harmoniser les méthodes d'identification de ces derniers, ou encore pour définir les critères pour apprécier l'efficacité des traitements.

Enfin notons que pour le moment, les autorités européennes tiennent à conserver, dans la mesure du possible, la dernière phase d'évaluation, les essais de phase III traditionnels, après les phases d'essais adaptatifs. (71)

Ces Protocoles Maitres sont donc plutôt un moyen pour identifier rapidement des signaux d'intérêt tels que la réponse à un traitement, ou une mauvaise tolérance, et ce, particulièrement dans le domaine des maladies rares et de l'onco-pédiatrie, afin de sélectionner des potentiels médicaments pouvant être évalués sur des populations plus larges. Il est fort possible cependant que cette exigence des autorités s'estompe au fur et à mesure que le concept se rodera. (48)

ANNEXES

ANNEXE 1 : RAPPEL SUR LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

La mise sur le marché d'un médicament est un processus long et complexe, qui nécessite une dizaine d'année de travaux de recherche préclinique et clinique.

Durant la phase préclinique, la structure d'une molécule, dont une activité potentielle avec une cible dans l'organisme a été identifiée au cours de la recherche fondamentale, est optimisée in-vitro, afin d'améliorer ses interactions avec l'organisme. Elle est ensuite testée in-vivo chez l'animal afin d'y détecter des effets indésirables graves, et de déterminer une première dose à administrer chez l'Homme.

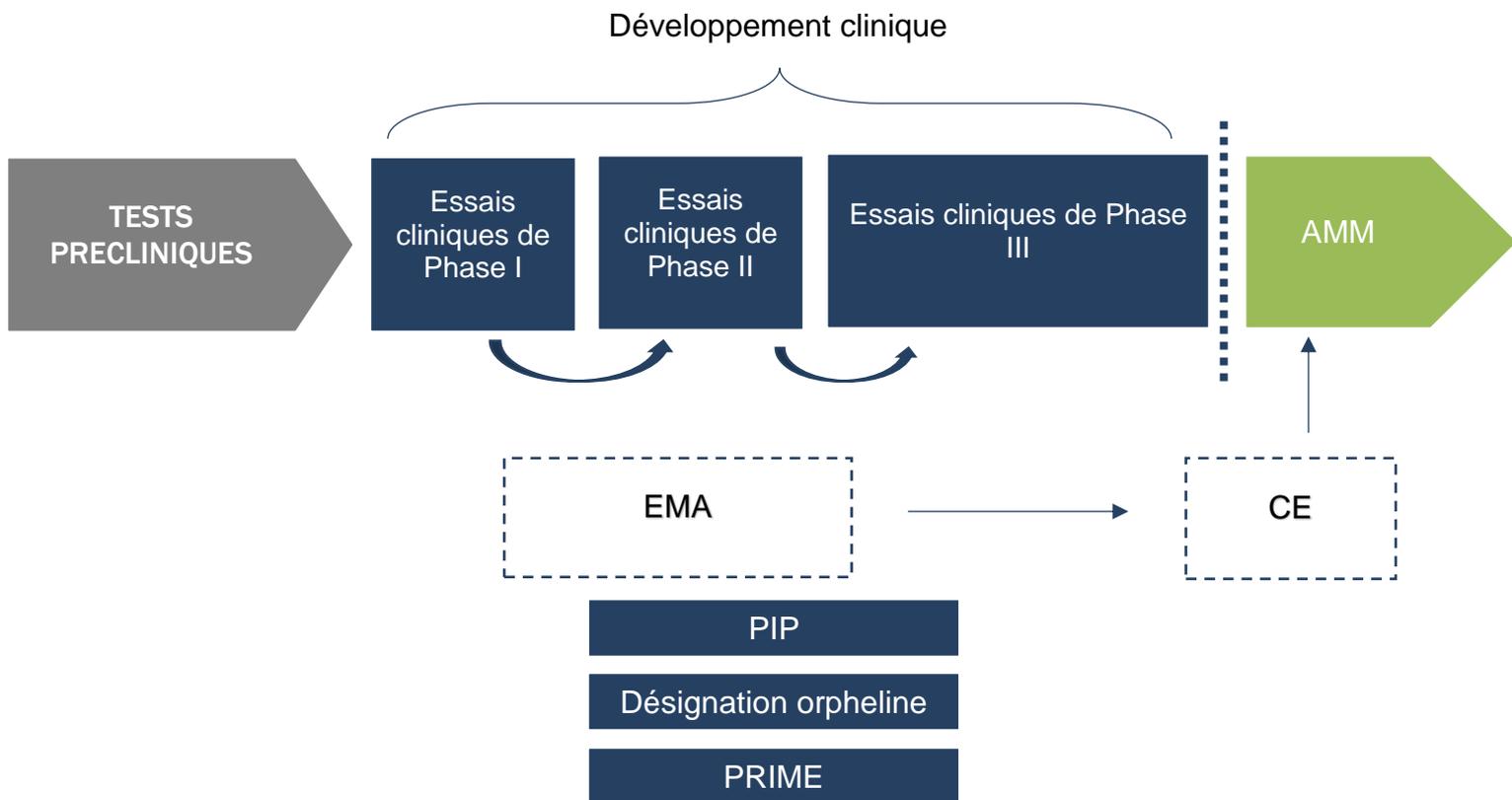
Si les résultats sont bons, la molécule peut être évaluée par un promoteur dans le cadre d'essai clinique. La phase clinique est décomposée en trois phases :

- Les essais de phase I permettent notamment d'évaluer la tolérance, et d'identifier les potentiels effets indésirables chez des dizaines de volontaires.
- Les essais de phase II, ou études pilotes, permettent de déterminer la dose optimale. Ils sont menés sur plusieurs centaines de volontaires.
- Les essais de phase III, ou études pivots, permettent de comparer l'efficacité du médicament au traitement de référence, ou à un placebo, dans une population comprise entre plusieurs centaines et plusieurs milliers de volontaires.

Pour 1 médicament approuvé par les autorités de santé, 10 000 composés auront été analysés au cours de la recherche fondamentale, environ 250 testés en phases précliniques, et 5 évalués en phase clinique. Le processus présente un taux d'échec extrêmement important, et nécessite un investissement financier de l'ordre du milliard d'euros.

Enfin, les essais de phase IV, menés après la commercialisation du médicament sont conduits pour étudier les effets secondaires ou les interactions médicamenteuses qui peuvent apparaître lorsque le médicament est utilisé en vie réelle.

ANNEXE 2 : SCHEMA DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE AU SEIN DE L'UNION EUROPEENNE



Ce schéma illustre les trois phases du développement clinique, la place de l'EMA et de la Commission Européenne (CE).

L'EMA prévoit des dispositifs pour inciter le développement de traitement :

- en pédiatrie avec le plan d'investigation pédiatrique (PIP),
- dans les maladies rares, avec la désignation orpheline,

L'EMA prévoit par ailleurs, avec le dispositif PRIME, une aide à la conception et à la mise en place du plan de développement pour les traitements voués à répondre à un besoin médical non satisfait dans un domaine thérapeutique clé.

Afin de mettre son médicament sur le marché, le promoteur soumet les résultats des essais cliniques à l'EMA. Celle-ci émet un avis sur lequel se basera la Commission Européenne pour autoriser, ou non, la mise sur le marché du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. International Classification of Diseases for Oncology [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <http://codes.iarc.fr/>
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 14 févr 2005;103(7):1457-67.
3. ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population | European Medicines Agency [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population>
4. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique - Ref: RAINCMETRO17 [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>
5. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
6. Les cancers de l'enfant [Internet]. Institut Curie. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-cancers-de-lenfant>
7. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1
8. International Statistics (Summary of IARC Report) [Internet]. ACCO. 2016 [cité 25 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.acco.org/global-childhood-cancer-statistics/>
9. Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents - Cancérologie pédiatrique [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents>
10. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol*. déc 2013;14(12):1212-8.
11. Kymriah® (tisagenlecleucel), first-in-class CAR-T therapy from Novartis, receives second FDA approval to treat appropriate r/r patients with large B-cell lymphoma [Internet]. Novartis. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/kymriahr-tisagenlecleucel-first->

class-car-t-therapy-from-novartis-receives-second-fda-approval-treat-appropriate-rr-patients-large-b-cell-lymphoma

12. Vers un vaccin personnalisé contre le cancer du cerveau - Communiqués de presse - UNIGE [Internet]. 2018 [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.unige.ch/communication/communiques/2018/vers-un-vaccin-personnalise-contre-le-cancer-du-cerveau/>
13. VIDAL - Interféron alfa [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/10737/interferon_alfa/
14. LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN /État des lieux et enjeux - Recherche Google [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/search?ei=1ZNAXOP1LMGkgweqqobQBw&q=LES+TH%C3%89RAPIES+CIBL%C3%89ES+DANS+LE+TRAITEMENT+DU+CANCER+EN+%2F%C3%89tat+des+lieux+et+enjeux&oq=LES+TH%C3%89RAPIES+CIBL%C3%89ES+DANS+LE+TRAITEMENT+DU+CANCER+EN+%2F%C3%89tat+des+lieux+et+enjeux&gs_l=psy-ab.3...3690.3690..3957...0.0..0.128.128.0j1.....0....1..gws-wiz.....0i71.GKI5xNBbk1M
15. VIDAL - Bévacicumab [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22676/bevacizumab/>
16. LETROZOLE BIOGARAN 2,5 mg, comprimé pelliculé, 2010/07/19. :23.
17. DICOM_Lisa.C. Les médicaments pédiatriques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>
18. Aouati SK, Allache A, Guettaf A, Guettaf S, Laouamen Y. SFP PC-26 - Utilisation des médicaments hors AMM en pédiatrie. Arch Pédiatrie. 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):916.
19. Pédiatrie : les prescriptions hors AMM, une réalité persistante en France (étude) [Internet]. VIDAL. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15099/pediatrie_les_prescriptions_hors_amm_une_realite_persistante_en_france_etude/
20. Thouvenel C, Gény MS, Demirdjian S, Vassal G. Autorisation de mise sur le marché et information pédiatrique pour les médicaments de chimiothérapie des cancers : état des lieux et propositions. /data/revues/0929693x/v0009i07/01009666/ [Internet]. [cité 26 oct 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/10365>
21. Vassal G, Kearns P, Blanc P, Scobie N, Heenen D, Pearson A. Orphan Drug Regulation: A missed opportunity for children and adolescents with cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 14 août 2017;84:149-58.

22. Pharmacocinétique chez l'enfant - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/principes-du-traitement-m%C3%A9dicamenteux-chez-l-enfant/pharmacocin%C3%A9tique-chez-l-enfant>
23. Particularités pharmacologiques de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions hydroélectrolytiques. 2010;14.
24. Manchon M. Théophylline. Bioforma–Cahiers de Formation Biologie médicale. No 9:79-88 [Internet]. 1997 [cité 5 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0493F.pdf>
25. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278615.htm>
26. Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, et al. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. *Pediatrics*. 1 janv 2015;135(1):49-58.
27. An Nguyen K, Mimouni Y, Lajoinie A, Paret N, Castellan C, Malik S, et al. Relation entre effets indésirables médicamenteux et prescription hors ou sans autorisation de mise sur le marché (AMM). *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 1 mai 2015;63:S77.
28. Code de la santé publique - Article L5121-12-1. Code de la santé publique.
29. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
30. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)
31. Marketing authorisation | European Medicines Agency [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>
32. Bavdekar SB. Pediatric clinical trials. *Perspect Clin Res*. 2013;4(1):89-99.
33. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/home.html>
34. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs. :7.

35. Essais cliniques : publication d'un nouveau règlement européen - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information>
36. pip incitative - Recherche Google [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=pip+incitative&rlz=1C1GGRV_enGB817GB817&oq=pip+incitative&aqs=chrome..69i57.3864j1j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8
37. Rewards and incentives for paediatric medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/rewards-incentives-paediatric-medicines>
38. Paediatric-use marketing authorisations | European Medicines Agency [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>
39. Heikkurinen M. Mission statement of the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). :1.
40. Needs for paediatric medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/needs-paediatric-medicines>
41. Clinical Trials Register [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
42. Smith - 2015 - Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parlia.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
43. Larousse É. Définitions : prévalence - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pr%C3%A9valence/63858>
44. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
45. Pearson AD, Heenen D, Kearns PR, Goeres A, Marshall LV, Blanc P, et al. 10-year report on the European Paediatric Regulation and its impact on new drugs for children's cancers. *Lancet Oncol.* 1 mars 2018;19(3):285-7.

46. SMS-oncology. EMA anticancer drug recommendations for approval in 2017 [Internet]. SMS-oncology. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://sms-oncology.com/news/blog/ema-anticancer-drug-recommendations-for-approval-in-2017/>
47. EFPIA Welcomes Paediatric Medicines Regulation Report and Reiterates its Commitment to Progress in this Area [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/27102017-efpia-welcomes-paediatric-medicines-regulation-report-and-reiterates-its-commitment-to-progress-in-this-area>
48. Les essais cliniques s'adaptent [Internet]. Laboratoire Roche. 2017 [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://laboratoire-roche.sciencesetavenir.fr/les-essais-cliniques-sadaptent/>
49. Nouvelles approches des essais cliniques : méthodologies adaptatives [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/nouvelles-approches-des-essais-cliniques-methodologies-adaptatives/>
50. Master protocols [Internet]. Deloitte Insights. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/insights/us/en/industry/life-sciences/master-protocol-clinical-trial-drug-development-process.html>
51. Khan T, Stewart M, Blackman S, Rousseau R, Donoghue M, Cohen K, et al. Accelerating Pediatric Cancer Drug Development: Challenges and Opportunities for Pediatric Master Protocols. *Ther Innov Regul Sci*. 1 janv 2018;2168479018774533.
52. Saville BR, Berry SM. Efficiencies of platform clinical trials: A vision of the future. *Clin Trials Lond Engl*. 2016;13(3):358-66.
53. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, éditeurs. *N Engl J Med*. 6 juill 2017;377(1):62-70.
54. Chabner BA. Considerations About the Use of Biomarkers in Cancer Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*. janv 2018;103(1):25-7.
55. IC93_Biomarqueurs.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: http://www.cancer.lu/sites/cancer/files/files/IC93_Biomarqueurs.pdf
56. Redman MW, Allegra CJ. THE MASTER PROTOCOL CONCEPT. *Semin Oncol*. oct 2015;42(5):724-30.
57. Hygiene GM&. Gènes et cancers: que faut-il savoir sur le sujet? [Internet]. Gènes et cancers: que faut-il savoir sur le sujet? - Planete sante. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: </Magazine/Cancer/Cancer-et-genetique/Genes-et-cancers-que-faut-il-savoir-sur-le-sujet>

58. Le cancer : vers une médecine personnalisée et un traitement à la carte [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.lamutuellegenerale.fr/le-mag-sante/prevention/le-cancer-vers-une-medecine-personnalisee-et-un-traitement-la-carte.html>
59. Barlesi F, Robert C. Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le mélanome et le cancer bronchique. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 mai 2017;3(3):139-47.
60. Brunetto AT, Roesler R, Abujamra AL, de Castro CG, Schwartzmann G, Brunetto AL. The process of drug development in pediatric oncology: a review of basic principals and a look into the future. *Clin Investig.* sept 2011;1(9):1237-49.
61. FDA Guidance for Industry Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products - ECA Academy [Internet]. [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/fda-guidance-for-industryproviding-clinical-evidence-ofeffectiveness-for-human-drugs-andbiological-products>
62. Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol.* janv 2017;28(1):34-43.
63. Catenacci DVT. Next-generation clinical trials: Novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Mol Oncol.* mai 2015;9(5):967-96.
64. Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Mol Oncol.* mai 2015;9(5):951.
65. MD BSPKGMRHDD-LWE. Master Protocols in Oncology: A Review of the Landscape [Internet]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/master-protocols-oncology-review-landscape>
66. Regulatory Endpoints for Approval: ORR, OS, or PFS? [Internet]. Medscape. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/865757>
67. Accelerating Pediatric Drug Development | Friends of Cancer Research [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.focr.org/events/accelerating-pediatric-drug-development>
68. Oxnard GR, Wilcox KH, Gonen M, Polotsky M, Hirsch BR, Schwartz LH. Response Rate as a Regulatory End Point in Single-Arm Studies of Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 1 juin 2016;2(6):772-9.
69. Sridhara R. Master Protocols – FDA Oncology Experience. 2018;32.
70. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples | *Annals of Oncology* | Oxford

Academic [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/article/28/1/34/2977285>

71. FDA Officials: Master Protocols Needed for Precision Medicine [Internet]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.raps.org/regulatory-focus™/news-articles/2017/7/fda-officials-master-protocols-needed-for-precision-medicine>
72. FDA In Brief > FDA in Brief: FDA modernizes clinical trial designs and approaches for drug development, proposing new guidance on the use of adaptive designs and master protocols [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/FDAInBrief/ucm621969.htm>
73. Accelerating Pediatric Drug Development: Master Protocols May Be a Way to Go - The ASCO Post [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/april-25-2017/accelerating-pediatric-drug-development-master-protocols-may-be-a-way-to-go/>
74. Master Protocols: Shifting the Drug Development Paradigm | Deloitte Insights [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/insights/us/en/industry/life-sciences/master-protocol-clinical-trial-drug-development-process.html>
75. Master protocol design advantages and challenges in clinical trials [Internet]. [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2018/10/31/Master-protocol-design-advantages-and-challenges-in-clinical-trials>
76. Un rapport de l'ANSM fait le point sur les essais cliniques d'un nouveau type en cancérologie - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Un-rapport-de-l-ANSM-fait-le-point-sur-les-essais-cliniques-d-un-nouveau-type-en-cancerologie-Point-d-Information>
77. Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection. 2011;21.
78. Missions et domaines d'intervention - Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Missions>
79. L'INCa et l'ANSM signent un accord-cadre renforçant leur collaboration pour la mise en œuvre des mesures du Plan cancer sur les médicaments - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-INCa-et-l-ANSM-signent-un-accord-cadre-renforçant-leur-collaboration-pour-la-mise-en-aeuvre-des-mesures-du-Plan-cancer-sur-les-medicaments-Point-d-Information>

80. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation - Les plateformes de génétique moléculaire des cancers [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
81. SPEC [Internet]. Gustave Roussy. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/spec>
82. AcSé eSMART, un essai dédié aux enfants - Le programme AcSé [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe/AcSe-eSMART>
83. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP²) - Structuration de la recherche clinique [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>
84. European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02813135>
85. Geogerger B, Schleiermacher G, Pierron G, Lacroix L, Deloger M, Bessoltane N, et al. Abstract CT004: European pediatric precision medicine program in recurrent tumors: first results from MAPPYACTS molecular profiling trial towards AcSe-ESMART proof-of-concept study. *Cancer Res.* 1 juill 2017;77:CT004-CT004.
86. Thérapies ciblées et immunothérapies : un essai exceptionnel chez 300 enfants [Internet]. Medscape. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: <http://français.medscape.com/viewarticle/3602484>
87. Permettre aux enfants d'accéder aux traitements innovants : l'essai AcSé-ESMART | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: </projets/permets-les-enfants-accéder-traitements-innovants-essai-acse-esmart>
88. Méthodologies des essais cliniques [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/>
89. Registre des essais cliniques en France | U-Link [Internet]. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <http://u-link.eu/registre-des-essais-cliniques-en-france-0?page=1&keywords=esmart#results-top>

Vu, le Président du jury,

Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de thèse,

Gaël GRIMANDI

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom – Prénom : GONTIER - Pierre-Alexis

Titre de la thèse : Favoriser le développement de thérapies ciblées en oncologie pédiatrique en ayant recours aux Protocoles Maitres : exemple de l'étude ESMART du programme AcSé

Résumé : Essais Paniers, Essais Parapluies, Essais Plateforme... Ces termes désignent des essais cliniques nés il y a une dizaine d'année : les Protocoles Maitres (ou *Master Protocols* en anglais). De nombreux experts voient en ces essais un moyen d'évaluer de façon plus efficiente les nouvelles thérapies en onco-pédiatrie par rapport à la méthode de référence : l'Essai Contrôlé Randomisé. L'exemple du programme AcSé ESMART, promu par l'Institut National du Cancer illustrera le propos de cette thèse.

MOTS CLES

ESSAIS CLINIQUES, ONCO-PEDIATRIE, MASTER PROTOCOLS, ESSAIS PANIERS, ESSAIS PARAPLUIES, ESSAIS PLATEFORMES

Président : Mr Gaël GRIMANDI, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Nantes

Assesseurs : Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Delphine VUILLIER, Docteur en pharmacie, Responsable du Service promotion des études cliniques, Gustave Roussy

Adresse de l'auteur : 11, La sencive de Saint-Savin, 44360, Saint-Etienne-de-Montluc