

**19<sup>e</sup> colloque 2019**

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :  
comment les intégrer ?**

---

**Méthode et perspectives**

**Christophe Tournigand**

Département d'oncologie médicale  
Hôpital Henri Mondor, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil  
Université Paris Est Créteil, Paris, France

---

## Abstract

*La pratique clinique courante repose sur la médecine basée sur des données probantes. Elle nécessite donc l'utilisation consciencieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décision. Ces données reposent sur des études cliniques dont il est nécessaire de bien comprendre la méthodologie. Le schéma classique des phases de développement des médicaments comprend une évaluation préclinique puis une évaluation clinique reposant sur 4 phases (phase I à phase IV). Même si ce mode de développement reste d'actualité, il n'est pas sans poser de questions en cancérologie. En effet le développement des médicaments récents tels que les thérapies ciblées puis l'immunothérapie a montré que ce développement linéaire n'était pas applicable dans certaines situations. Cette transformation de la méthodologie des essais cliniques interroge tant les essais précoces de phase I que les essais de phase II (essais de phase II randomisés) et ceux de phase III. Nous verrons au travers de cet article quelles peuvent être les perspectives des essais cliniques de nouvelle génération.*

## INTRODUCTION

La recherche en oncologie est un domaine particulièrement actif depuis quelques années, en particulier dans les essais cliniques de phase I. Ceux-ci sont en expansion, certains achevés et d'autres en cours, certains comportant de très nombreux effectifs de patients. Les localisations tumorales les plus fréquentes sont la prostate, le poumon, le sein, et le rein ; le cancer colorectal et le carcinome hépatocellulaire font aussi l'objet de nombreuses études. Les variations dans le temps que l'on constate dans l'historique de cette recherche sont liées aux innovations thérapeutiques mises à disposition au fil des années.

## LE MÉDICAMENT À L'ÉTUDE, RAPPELS HISTORIQUES

Dès le 11<sup>ème</sup> siècle, Avicenne marquait les premiers pas de la recherche thérapeutique et en posait les bases. L'héritage de ses travaux consiste en une série d'affirmations sur le médicament à essayer. L'expérimentation doit en être faite sur le corps humain et le médicament doit être pur et libre de tout caractère externe accidentel. Il doit être utilisé sur une maladie simple et non sur une maladie complexe, et doit être testé avec deux types de maladies contraires du fait qu'un médicament guérit parfois une maladie par ses qualités essentielles et d'autres fois de façon accidentelle. Sa qualité et sa force doivent être adaptées à l'intensité de la maladie. Avicenne insiste également sur l'importance du temps d'action : celui-ci doit être respecté – notion que la pharmacologie d'aujourd'hui a intégrée en prenant en compte la pharmacocinétique du produit et en considérant qu'il faut laisser au médicament le temps d'agir – et son effet doit être permanent ou s'observer dans de nombreux cas de manière à exclure la possibilité d'un effet accidentel, lié au hasard. Notamment en oncologie, il est intéressant de mettre cette affirmation en perspective avec l'effet du produit sur le long terme, et son devenir en termes de rechute ou de résistance thérapeutique.

Il est intéressant également de rappeler certains anciens essais thérapeutiques tels que l'essai de James Lind, en 1757, sur l'effet de la vitamine C dans le scorbut : 12 marins scorbutiques étaient divisés en 6 groupes de 2, les patients recevant soit du cidre (groupe 1), soit de l'acide sulfurique (groupe 2), du vinaigre (groupe 3), une concoction d'herbes et d'épices (groupe 4), de l'eau de mer (groupe 5) ou des oranges et citrons (groupe 6). Seul le dernier groupe a rapidement guéri. La méthodologie simple adoptée dans cet essai a jeté les bases de l'essai randomisé moderne.

## INNOVER DANS LES SCHÉMAS DE DÉVELOPPEMENT

Le schéma ordinaire de développement d'un médicament passe par quatre phases visant chacune un objectif précis :

- la phase I évalue la tolérance d'un produit dans de petits groupes de sujets,
- la phase II détermine sur cette base la dose optimale,
- la phase III compare son efficacité versus placebo ou produit de référence,
- la phase IV observe les effets du médicament sur le long terme.

Aujourd'hui, l'évolution des essais de phase I suggère de s'interroger sur la méthodologie traditionnelle.

On assiste au développement des cohortes d'extension permettant de passer, en phase I, de petits nombres de patients à des effectifs plus étendus, comme dans l'essai KEYNOTE 001 en immunothérapie où l'effectif de départ (n=30) a atteint un effectif de 1235 patients avec les cohortes d'extension.<sup>[1-3]</sup> Cette extension favorise, par exemple, l'observation de certaines populations de patients plus répondeuses que d'autres, battant en brèche la procédure classique de développement.

Une autre stratégie historique veut qu'en situation d'incurabilité certaines immunothérapies soient essayées en 3<sup>ème</sup> ligne. Puis, selon l'efficacité il sera tenté de les passer en 2<sup>ème</sup> puis en 1<sup>ère</sup> ligne jusqu'à concevoir que ce qui s'est montré efficace dans ce schéma peut l'être également en adjuvant. Néanmoins, si certaines molécules telles

que l'oxaliplatine, la 5-FU, la gemcitabine, les taxanes, et le trastuzumab ont montré une certaine efficacité comme adjuvants, dans le cancer digestif l'irinotécan, efficace en situation métastatique, et le bévacizumab, efficace en thérapie ciblée, ont rencontré un échec comme adjuvants. De telles observations suggèrent que les phases I ne devraient pas forcément se positionner dans les situations d'impasse thérapeutique mais être préalablement testées avec des biomarqueurs.

## INNOVER EN PHASE PRÉCOCE

Le dogme longtemps admis était celui qui voulait que plus la dose augmente, plus l'efficacité augmente, ainsi que la toxicité. Néanmoins, ceci n'est pas avéré dans toutes les situations, notamment avec les dernières molécules, anticorps, immunothérapie, TKI (*tyrosine kinase inhibitors*, en français inhibiteurs de la tyrosine kinase) ou thérapies ciblées. L'augmentation de la dose n'induit pas toujours une augmentation de l'efficacité et il arrive souvent qu'un plateau soit atteint. En outre, une augmentation trop importante de la dose peut s'avérer délétère, notamment pour des raisons de toxicité.

## INNOVER DANS L'ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE

Les données de toxicité rapportées dans la littérature, de la phase I à la phase IV, sont assez limitées. Il y a quelques années on notait les toxicités de tous grades, y compris les grades 1 et 2, ou les toxicités par cycle. Dans certaines publications princeps de phase III, un tableau recense la proportion des toxicités tous grades et par grade.

On notera que les publications plus récentes s'intéressent essentiellement aux toxicités de grades 3 et 4, ne rapportant que peu d'information sur les toxicités de grade 2. En dépit de l'incidence d'une toxicité de grade 4 précoce, susceptible parfois de passer inaperçue en termes cliniques ou ayant tendance à diminuer par la suite – en particulier si celle-ci est hématologique – le patient peut voir sa qualité de vie dégradée du fait d'une toxicité de grade 2 chronique, altérant considérablement son vécu pendant plusieurs mois.

De fait, l'évaluation de la toxicité telle que rapportée dans la littérature montre souvent une absence d'évaluation de l'effet dans le temps avec, cotées seulement par les grades CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) des toxicités aiguës, moyennes ou tardives. Une équipe d'hématologues de la Mayo Clinic a évalué deux types de chimiothérapies, le FOLFOX et l'IROX, observant les profils de toxicité au fur et à mesure des cycles.<sup>[4]</sup> Ces profils s'avèrent extrêmement différents : les toxicités restent relativement modérées initialement et augmentent progressivement avec le FOLFOX tandis qu'avec l'IROX les toxicités ont tendance à diminuer.<sup>[4]</sup>

De même, la littérature manque de données sur les effets secondaires à long terme.

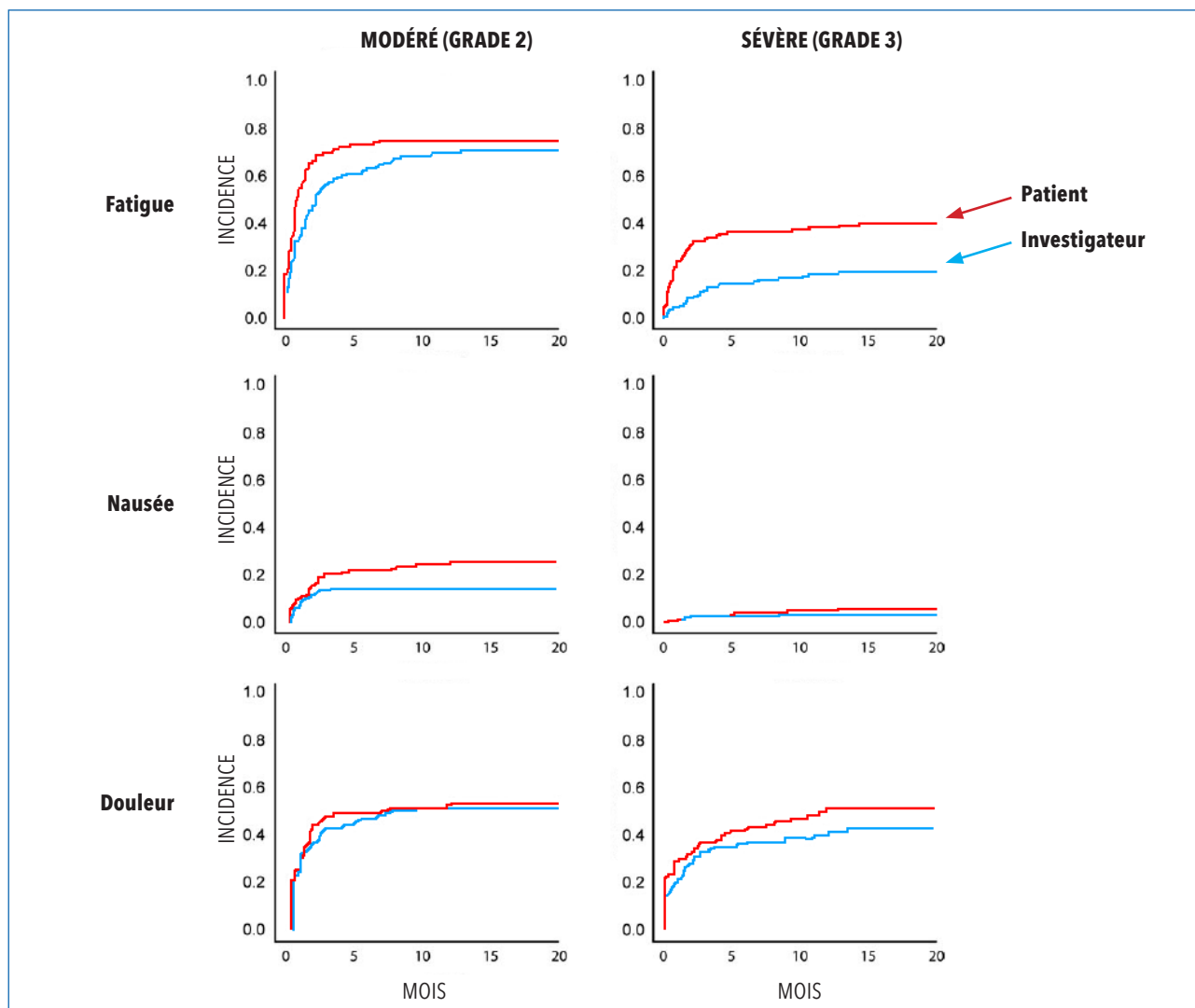
Les données de PRO (*patient-reported outcomes*) traduisant le ressenti du patient lui-même quant aux effets de son traitement, sont aussi trop rarement rapportées. La question qui se pose est celle de la qualité du médecin oncologue évaluateur par rapport au patient. Selon Ethan Basch et al,<sup>[5]</sup> au vu des toxicités telles que codées par le patient vs celles codées par l'évaluateur, le patient serait en réalité un meilleur évaluateur que l'investigateur (**Figure 1**).<sup>[5]</sup> Selon ces auteurs, les évaluations CTCAE des cliniciens, collectées longitudinalement, permettent de mieux prévoir les événements cliniques défavorables, tandis que les rapports des patients reflètent mieux l'état de santé quotidien.<sup>[5]</sup>

Devant l'insuffisance d'informations dans la littérature quant à l'évaluation de la toxicité, il apparaît nécessaire de remettre en question la façon de l'évaluer. Une amélioration à apporter consisterait à différencier les toxicités précoces vs tardives et les toxicités aiguës vs chroniques. La prise en compte des PRO pour évaluer la toxicité est un concept qui commence aujourd'hui à être introduit progressivement dans les évaluations. Comme préconisé par Basch et al,<sup>[5]</sup> la complémentarité des évaluations du clinicien et du patient, chacune

fournissant des informations cliniquement significatives, justifie de collecter ces deux types de données dans les essais thérapeutiques.

**Figure 1.** Incidence cumulative des symptômes telle que rapportée par les patients versus les cliniciens et par mois de suivi. Symptômes de grade 2 (modéré) ou 3 (sévère) selon la classification CTCAE, version 3.0.<sup>[5]</sup>

Traduit et adapté de la référence [5], Basch et al, Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1624-32, avec la permission de l'Oxford University Press. OUP is not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. Springer Nature is solely responsible for the translation in this publication/reprint.



## LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Cette procédure qui consiste à garantir un consentement clair, loyal, adapté et compréhensible obéit aux règles des BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) suivant les standards ICH (International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice E6). Bien qu’il soit indispensable d’appliquer cette règle des BPC, il apparaît peu sûr que cette procédure soit efficace et le patient correctement « éclairé ». En effet le formulaire de consentement est long et complexe, et contient quantité d’abréviations, un certain nombre de redondances, de contradictions et de détails injustifiés voire effrayants pour les patients. Il est aujourd’hui admis qu’environ 40 % des patients ne comprennent pas ce document. Des propositions d’amélioration et de simplification (3-5 pages, 1200-1800 mots) ont été publiées sous l’égide de la Fondation ARCAD<sup>[6]</sup> sur les cancers digestifs, destinées à mieux s’assurer que le consentement du patient est véritablement éclairé. Leur mise en pratique nécessite l’adhésion de l’ensemble de la profession.

## AUTRES POINTS D'AMÉLIORATION

En termes pratiques, il apparaît indispensable d'apporter d'autres améliorations afin que la recherche française en oncologie soit compétitive par rapport à celle d'autres pays. Celles-ci incluent :

- l'accélération des délais d'autorisation d'un essai ;
- le problème des délais et de la compétence des CPP (Comité de Protection des Personnes), tirés au sort avec le risque que le comité désigné ne soit pas véritablement au fait de l'oncologie et de la complexité de certains essais ;
- les critères d'appartenance à un DSMB (*Data Safety and Monitoring Board* ou Comité de surveillance et de suivi) ;
- la prise en compte dans les phases III du principe d'équipoise clinique, concept éthique selon lequel dans une étude randomisée les deux traitements doivent être relativement équilibrés. Ce principe pose la question de l'éthique de randomiser un traitement dont l'efficacité est connue par rapport à un standard peu efficace ou obsolète ;
- la nécessité d'essais économes en termes de bilan carbone.

## CONCLUSION

Bien que le schéma classique de développement des médicaments reste d'actualité, il n'est pas sans poser de questions en oncologie. La méthodologie des essais cliniques quant aux thérapies de nouvelle génération, ainsi que les procédures nationales entourant la mise en œuvre de ces essais, appellent quelques innovations et améliorations.

---

## RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4286-93.
  - [2] Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013;369:134-44.
  - [3] Khoja L, Butler MO, Kang SP, Ebbinghaus S, Joshua AM. Pembrolizumab. J ImmunoTher Cancer 2015;3:36
  - [4] Thanarajasingam G, Atherton PJ, Novotny PJ, Loprinzi CL, Sloan JA, Grothey A. Longitudinal adverse event assessment in oncology clinical trials: the Toxicity over Time (ToxT) analysis of Alliance trials NCCTG N9741 and 979254. Lancet Oncol. 2016;17:663-70.
  - [5] Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1624-32.
  - [6] Bleiberg H, Decoster G, de Gramont A, Rougier P, Sobrero A, Benson A, et al. A need to simplify informed consent documents in cancer clinical trials. A position paper of the ARCAD Group. Ann Oncol. 2017;28: 922-930.
-