

19^e colloque 2019

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

Essais cliniques de phase I : nouvelles méthodes

Christophe Massard

Département d'Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces (DITEP), Gustave-Roussy Cancer Campus, Villejuif
Radiothérapie Moléculaire INSERM unité 1030, Paris
Faculté de Médecine, Université de Paris Saclay, Paris, France

Abstract

La prise en charge des patients atteints de cancer a été complètement bouleversée durant ces cinq dernières années par la mise à disposition de nouveaux traitements appelés thérapies ciblées (thérapies moléculaires ciblées), et des immunothérapies. Ceci a été rendu possible par une meilleure connaissance du processus tumoral. La terminologie « thérapies moléculaires ciblées » fait référence à des stratégies thérapeutiques dirigées contre des anomalies moléculaires qui seraient impliquées dans le processus de transformation néoplasique. Les nouvelles immunothérapies modulent le système immunitaire pour réactiver une réponse anti-tumorale. Les connaissances fondamentales en biologie moléculaire ont modifié notre vision du cancer. De plus, de nombreux travaux ont essayé de transférer ces connaissances du laboratoire au « lit du malade ». Ces études ont permis de mieux caractériser d'un point de vue moléculaire et immunologique les différents types de cancers, et de commencer à raisonner non plus en « maladies d'organes » (cancer du sein, cancer du poumon, cancer du côlon...), mais de classer les tumeurs en fonction de certaines anomalies moléculaires qui sont impliquées dans le processus cancéreux (cancer du sein HER-2 positive, mutation de EGFR de certains cancers du poumon, mutation KRAS des cancers du côlon). Ces connaissances permettent non seulement de proposer une nouvelle nosologie du cancer, mais également d'entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Ainsi, la méthodologie des essais cliniques a changé grâce à l'introduction de nouvelles études comme les essais précoces ou les essais dit « basket ». La cancérologie reste une discipline thérapeutique active, et les oncologues médicaux sont en général moins intéressés par un savoir pur que par un savoir qui permet d'envisager de nouvelles stratégies de traitement de plus en plus individualisées.

NOUVEAUX TRAITEMENTS, NOUVELLES CIBLES, NOUVELLE MÉTHODOLOGIE

La meilleure connaissance que nous avons actuellement du processus du cancer a induit des changements considérables dans la conduite de la recherche dans ce domaine. La méthodologie des essais cliniques en oncologie se trouve quelque peu bousculée par de nouvelles cibles identifiées ces dernières années. Le screening moléculaire est une avancée qui marque un tournant et l'immunothérapie fait l'objet d'une intense activité de recherche.

Le design des études est en pleine évolution. Le paradigme classique du développement des médicaments, faisant succéder les phases I, II, et III, est considéré comme un processus trop lent en recherche oncologique, car il y a urgence à mettre de nouvelles thérapeutiques à la disposition des patients. Le schéma de développement en oncologie consiste aujourd'hui en une phase dite I/II qui correspond à une phase I + une phase II, dans un même design. La phase I explore les toxicités et définit la MTD (*maximum tolerated dose* ou dose maximale tolérée) dans une petite population de malades ; la phase II est une extension de la phase I à une population plus importante. L'étude de phase I/II est plus économe et surtout plus rapide. L'efficacité des nouveaux médicaments, tels que les thérapies ciblées dans les populations enrichies ou l'immunothérapie avec les anti-PD-1 montrant des taux de réponse dès la phase I, ont rendu obsolète la conduite d'une phase II classique. Ainsi, les phases I/II des études en oncologie définissent l'activité clinique et la toxicité du produit, tout en explorant des biomarqueurs d'activité et des biomarqueurs de réponse. Certains médicaments ont été approuvés sur la base d'études I/II en Europe mais surtout aux Etats-Unis, par la FDA (Food and Drug Administration).^[1]

Les phases III restent néanmoins indispensables, les données de toxicité à long terme étant mal captées dans les phases I/II. En termes de stratégie, une importante réflexion est à conduire quant aux phases III, avec notamment les essais *platform*. A la différence des essais de type *basket* qui étudient l'innocuité, l'efficacité et l'effet d'un seul IMP (*investigational medicinal product* ou produit expérimental) ou d'une association d'IMPs dans une variété de populations, et des essais de type *umbrella* qui étudient plusieurs IMPs dans une même population, les essais de type *platform* peuvent tester plusieurs IMPs dans une ou plusieurs populations, selon un design complexe et hautement dynamique.^[2] L'essai *platform*, communément utilisé dans la recherche en oncologie, a notamment une utilité pour définir au mieux les stratégies pour les patients chez lesquels il n'est pas possible de déterminer dès la phase I si l'IMP utilisé est supérieur au traitement standard.

IMMUNOTHÉRAPIES ET THÉRAPIES CIBLÉES

L'immunothérapie représente un potentiel prometteur et diversifié, mais néanmoins particulièrement complexe. Un intense travail de recherche est mené pour déterminer la manière de développer ces médicaments qui montrent peu ou pas d'effets secondaires et ont parfois un mécanisme d'action spécifique. En immunothérapie, c'est la prise en compte des mécanismes d'action ainsi que l'interrogation sur l'existence d'un effet PK-PD (pharmacocinétique-pharmacodynamie) qui ont justifié la modification des designs et le glissement vers le nouveau paradigme de la phase I/II, souvent conduite sans critères cliniques clairs. Il existe aujourd'hui en immunothérapie un très large éventail d'études totalement agnostiques (cœur de la phase I) : quel que soit le patient et quel que soit son cancer, un traitement en phase I apparaît possible, avec des bénéfices compte tenu des niveaux d'activité extrêmement prometteurs.^[1]

Qu'il s'agisse de thérapies ciblées ou d'immunothérapie, plus de 900 nouveaux médicaments devraient occuper la scène des essais cliniques au cours de la décennie, avec plus de 5900 essais cliniques, majoritairement en phase précoce I/II. Il est à noter que plus de 43 % des procédures d'approbation à la FDA concernent des produits d'oncologie. Le nouveau paradigme qui permet de maximiser l'utilisation des ressources en termes de patients, de moyens financiers et de temps, ainsi que de minimiser les difficultés pour les patients, est de nature à accélérer l'approbation et la mise à disposition de meilleures thérapeutiques. C'est ainsi qu'ont été enregistrés sur résultats de phase I, des agents tels que le pembrolizumab (1137 patients) et le crizotinib (550 patients) il y a plus de 10 ans, et le céritinib (304 patients) enregistré en 2014.^[1] Ce processus qui facilite un accès rapide à des molécules innovantes intéresse autant les industriels que les académiques et a fortiori les patients.

Aujourd'hui, l'ère des essais de phase I en oncologie comportant de petits échantillons de patients non sélectionnés apparaît définitivement révolue ; les nouvelles thérapies puissantes et prometteuses justifient des essais de phase I massifs recrutant des centaines sinon des milliers de patients.^[1] Actuellement sont à l'étude de nombreuses thérapies ciblées en phase I mais également des immunothérapies. Réaliser une pré-sélection par essai ou identifier des patients pour « nourrir » une phase I est un procédé qui, bien qu'intéressant pour l'industriel, est voué à l'échec dans la pratique, car il nécessite un effort considérable pour dépister et sélectionner des patients correspondant au type de cancer à l'étude. L'expérience a montré un taux de 1 à 10 % d'identification de patients avec une tumeur présentant les biomarqueurs après dépistage de milliers de patients. En revanche un large dépistage moléculaire en amont, identifiant le bon protocole pour le patient et son type de cancer, présente davantage d'intérêt pour les patients et pour les investigateurs. La France, où le dépistage systématique a cours depuis plus de 10 ans, est particulièrement performante dans ce domaine.

LES ESSAIS DE PHASE I EN 2019, INNOVATIONS ET MÉDECINE DE PRÉCISION

L'expérience de la recherche en oncologie montre que, très régulièrement, une innovation majeure bouleverse la recherche clinique, en particulier dans les phases I, et que disposer d'une infrastructure en amont donne un avantage compétitif pour participer à des phases I.

Intensification et extension

Ainsi, à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif, un grand nombre de patients sont suivis pour différents types de cancers dont une part importante (environ 25 % des patients) pour des tumeurs hématologiques. L'adoption des nouvelles méthodes relevant de la médecine de précision, ou médecine moléculaire, s'y traduit par la modification de la phase I classique et un véritable bouleversement de la phase II. Le changement de méthodologie consiste en une escalade de dose chez des patients avec ou sans anomalie moléculaire. Cette phase d'escalade de dose est suivie d'une phase d'extension incluant plusieurs centaines de patients porteurs d'anomalies moléculaires et de tumeurs très particulières.

L'ESCAT et les cibles actionnables

Afin de favoriser, par l'utilisation d'un langage commun pour notifier et interpréter des données génomiques cliniquement pertinentes, l'implémentation de la médecine de précision dans les RCP moléculaires et la prise en charge clinique du cancer, l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) a récemment proposé un système de classification des « anomalies actionnables », l'ESCAT (*ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*).^[3] La notion d'« actionnabilité » renvoie à la susceptibilité d'une anomalie de constituer la cible d'un traitement (thérapie ciblée). L'ESCAT est une échelle permettant de hiérarchiser les mutations tumorales comme marqueurs pour sélectionner les patients éligibles aux thérapies ciblées, système basé sur les preuves cliniques soutenant l'intérêt de ces anomalies en tant que cibles thérapeutiques.^[3] Cette classification définit six niveaux de preuves cliniques, en fonction des implications en termes de gestion des patients :

- Niveau I : cibles prêtes à être intégrées dans les décisions cliniques de routine.
- Niveau II : cibles expérimentales susceptibles de définir une population de patients pouvant bénéficier d'une thérapie ciblée, mais des données supplémentaires sont nécessaires.
- Niveau III : bénéfice clinique précédemment démontré dans d'autres types de tumeurs ou pour des cibles moléculaires similaires.
- Niveau IV : preuve précliniques d'actionnabilité.
- Niveau V : preuve justifiant des approches de co-ciblage.
- Niveau X : absence ou insuffisance de preuves d'actionnabilité.

À titre d'exemple de cible prête à être intégrée dans les décisions cliniques de routine, on peut citer le cancer du poumon : *EGFRm*, *T790M*, *ALKr*, *ROSI*, *BRAFm*, *METm* pour lequel l'accès au traitement doit être considéré comme la norme de soins. Dès les phases I/II certains traitements ont obtenu une approbation sur la base de

taux de réponse à 50 % ou 80 % montrant la non-nécessité d'une phase III randomisée. En revanche, quand l'objectif est de démontrer la supériorité d'un traitement, la démarche classique reste valide.

Le screening moléculaire

Le réseau français avec la plateforme INCa-CLIP (Centres labellisés INCa de phase précoce) a conféré à la France une importante compétitivité sur le plan international, en particulier en oncologie thoracique. En pratiquant le dépistage systématique depuis de nombreuses années, y compris pour le gène *KRAS*, l'INCa dispose actuellement d'assez larges panels de gènes. Ce dépistage moléculaire réalisé en amont, en dehors de l'essai clinique, permet d'identifier à la fois les patients, leur type de tumeur, et les études cliniques dont ils devraient bénéficier.

Une innovation : les *KRAS* inhibiteurs

La mise à disposition de certains médicaments qui ciblent la mutation du gène *KRAS G12C* constitue une première en oncologie thoracique. Une étude de phase I a évalué la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité d'un inhibiteur de *KRAS* (AMG 510) chez des patients présentant des tumeurs solides avancées et porteurs d'une mutation du gène *KRAS G12C*.^[4,5] Celle-ci n'est pas fréquente mais elle est trouvée surtout dans les adénocarcinomes bronchiques primitifs et les cancers colorectaux. Le processus de développement de ce premier inhibiteur de *KRAS* avance rapidement, la phase II ayant commencé 12 mois seulement après la toute première administration en phase I. Des taux de réponse intéressants ont été observés dans plusieurs types de tumeurs chez des patients fortement prétraités. Les taux de réponse dans le cancer du poumon non à petites cellules sont prolongés (25 à 35 semaines).^[5]

Schémas d'étude complexes, le potentiel

Les schémas d'étude complexes permettent de tester, outre l'IMP, des associations ou des traitements non usuels. Ainsi, la radiothérapie pour laquelle il n'est pas possible de dédier une phase I peut en revanche être intégrée dans la phase d'extension, en association, comme cela peut être réalisé avec un autre médicament. De même, et toujours selon ce principe d'extension, peuvent être testées des maladies « orphelines », hématologiques. De fait, l'hématologie a été intégrée dès ses débuts au SITEP (Service des Innovations Thérapeutiques et Essais Précoces) parce qu'il est probable que dans certains cas, la « véritable » maladie ne soit pas la tumeur solide mais la maladie hématologique. Le meilleur exemple en est l'épigénétique, qui étudie les mécanismes complexes modifiant l'expression des gènes.^[6] On ne sait pas aujourd'hui comment et selon quelle méthodologie développer l'épigénétique : en combinaison, en séquences ?^[7] La maladie où l'épigénétique semble importante est le lymphome dans ses différents types.^[8] Les inhibiteurs de l'*HDAC*, *EZH2*, *BET*, *PRMT5* et *IDH* ont une activité très spécifique dans les lymphomes. Il est indispensable d'intégrer dans les phases I des patients avec des maladies particulières qui sont des marqueurs de substitution de ces maladies, et de ne pas commettre l'erreur d'exclure les patients avec une maladie hématologique de type lymphome, myélome ou leucémie aiguë.

MODIFICATIONS DU SCHÉMA D'ÉTUDE DANS LES PHASES I EN IMMUNOTHÉRAPIE

C'est l'immunothérapie qui a bousculé le schéma d'étude classique de l'escalade de dose / extension du fait du peu de toxicité et de la MTD qui peut n'être atteinte qu'après 6 ou 9 mois, en fonction de la façon d'évaluer la toxicité. Il est aussi possible de concevoir des extensions avec différents types de cohortes pour examiner l'efficacité dans différents types de cancer.

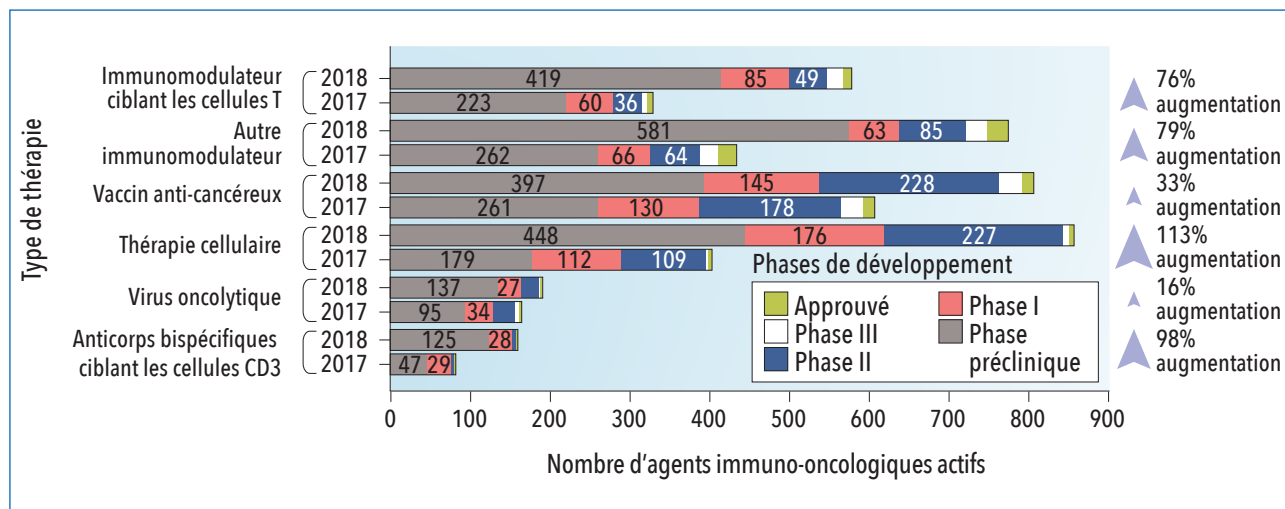
Le groupe du TAT (*Targeted Anticancer Therapies*)^[9] définit depuis 10 ans des règles sur les essais cliniques de phase I. Au-delà de ses recommandations sur la conduite des phases I en immunothérapie, il soulève quelques questions méthodologiques, en particulier sur la combinaison PD-1/PD-L1, posant notamment la question de la réduction de la redondance. Tang et al^[10] ont montré l'évolution du paysage de l'immunothérapie, investi par un nombre sans précédent de nouveaux agents et de sociétés d'investigation. Les progrès de

l'immuno-oncologie ces dernières années, avec l'évolution des combinaisons anti-PD-1+CTLA4 et anti-PD-1+chimiothérapie, modifient la norme de soins dans de nombreux types de cancer, et réécrivent régulièrement le paradigme des traitements anticancéreux et du développement des médicaments.^[10] En 17 mois (2017-2019), on observe une augmentation considérable du nombre d'essais actifs utilisant une stratégie d'association : 835 essais supplémentaires testant plus de 100 cibles supplémentaires.^[10]

Néanmoins, le nombre des associations atteint aujourd'hui un plateau et ce sont les thérapies cellulaires dont le nombre augmente le plus en phase I (113 %) (**Figure 1**).^[11]

Figure 1. Tendances de la recherche en immunothérapie dans le monde. 3394 traitements actifs ont été identifiés dans six classes principales en septembre 2018, soit une augmentation de 67% par rapport à l'évaluation précédente.

Traduit avec permission de Springer Nature : Reference [11] Nat Rev Drug Discovery 2018;17:783-4. Tang et al. Trends in the global immuno-oncology landscape. © 2018.



Les ADC (*antibody-drug conjugates*) ou anticorps couplés (anticorps monoclonal couplé à un agent cytotoxique) sont des pro-drogues telles que le T-DM1^[12] ou le DS-8201a^[13] conçues pour améliorer l'indice thérapeutique en fournissant des charges utiles anti-tumorales aux cellules ciblées. Ces médicaments ont un rôle dans les cas de surexpression d'une cible telle que HER2^[12,13] ou CEACAM5^[14], associée ou non à la carcinogénèse, ouvrant de nouveaux champs d'investigation pour la phase I, avec une activité communiquée qui semble intéressante.

CONCLUSION

En oncologie, la compréhension de la cause et de la maladie, comme celle du mécanisme d'action des médicaments, influe sur le design des études dès les phases I. Les phases II et le dépistage moléculaire ont fondamentalement changé la conduite des études qu'elles soient de type *basket* ou autre. L'immunothérapie a été une véritable révolution pour certains cancers et la chimiothérapie fait son retour avec les ADC qui se présentent comme une nouvelle option. Il faut noter toutefois que la principale leçon à retenir de la recherche en oncologie est que nous n'avons pas tant besoin de patients pour des essais mais de plus d'essais cliniques pour les patients, justifiant l'intérêt du pré-screening.

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

- [1] Postel-Vinay S, Soria JC. Phase I trials in oncology: a new era has started. *Ann Oncol* 2015; 26:7-9.
 - [2] Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG). Available on <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/clinical-trials/clinical-trials-on-medicinal-products/komplexe-klinische-studien.html>. Accessed 2019-12-17.
 - [3] Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29:1895-1902.
 - [4] Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, et al. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019; 575:217-223.
 - [5] Govindan R, Fakih MG, Price TJ, Falchook GS, Desai J, Kuo JC, et al. Phase 1 Study of AMG 510, a Novel KRAS G12C Inhibitor, in Advanced Solid Tumors With KRAS p. G12C Mutation. Oral presentation at ESMO 2019.
 - [6] Arrowsmith CH, Bountra C, Fish PV, Lee K, Schapira M. Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:384-400.
 - [7] Mohammad HP, Barbash O, Creasy CL. Targeting epigenetic modifications in cancer therapy: erasing the roadmap to cancer. *Nat Med* 2019; 25:403-418.
 - [8] Sermer D, Pasqualucci L, Wendel HG, Melnick A, Younes A. Emerging epigenetic-modulating therapies in lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16:494-507.
 - [9] Seymour L, et al. MDICT Report. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/TAT-2018-Targeted-Anticancer-Therapies/MDICT-report>.
 - [10] Tang J, Shalabi M, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol* 2018; 29:84-91.
 - [11] Tang J, Pearce L, O'Donnell-Tormey J, Hubbard-Lucey VM. Trends in the global immuno-oncology landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17:783-784.
 - [12] Peters S, Stahel R, Bubendorf L, Bonomi P, Villegas A, Kowalski DM, et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Previously Treated HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Efficacy, Safety, and Biomarkers. *Clin Cancer Res* 2019; 25:64-72.
 - [13] Tsurutani J, Park H, Doi T, Modi S, Takahashi S, Nakagawa K. Updated Results of Phase 1 Study of DS-8201a in HER2-Expressing or eMutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thor Oncol* 2018; 13: OA02.07.
 - [14] Decary S, Berne PF, Nicolazzi C, Lefebvre AM, Dabdoubi T, Cameron B, et al. A novel anti-CEACAM5 maytansinoid-antibody-drug conjugate for the treatment of colorectal, lung and gastric tumors. Proceedings AACR 106th Annual Meeting 2015; Abstract 1688.
-