

Un développement clinique innovant : les phases précoces

Les Ateliers de la Recherche Clinique
Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse



31 Janvier 2019

Lucie Pillon, pour le laboratoire



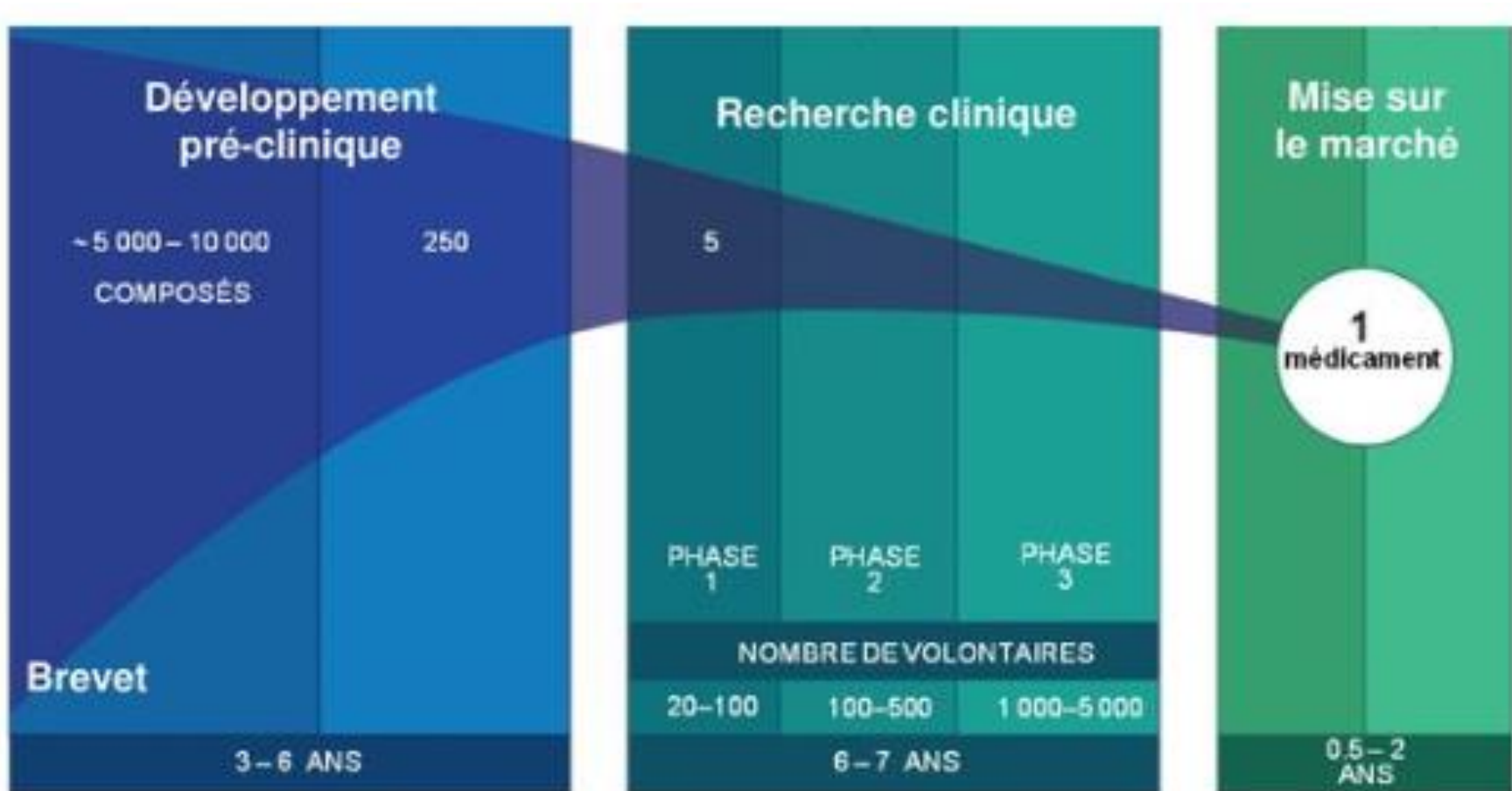
Plan

- Les phases précoces: spécificités
- Situation de la recherche clinique en France
- Initiatives récentes pour améliorer l'attractivité de la France

Les phases précoces: spécificités

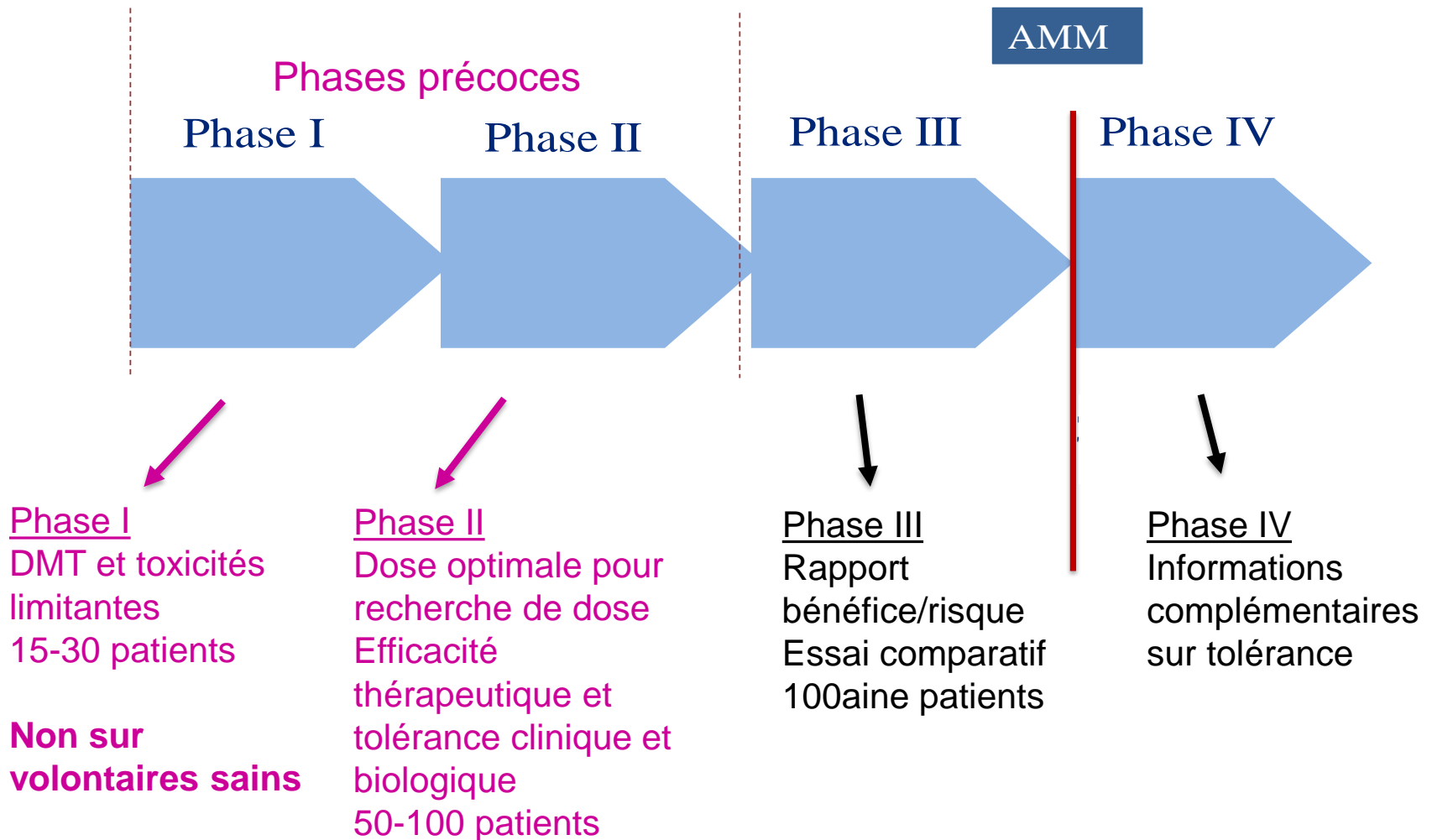
Le développement d'une molécule

De la recherche à sa mise sur le marché, le développement d'un nouveau médicament dure environ une quinzaine d'années :



Les différentes phases du développement clinique

En oncologie – schéma « classique »:



Essais de phases précoces - définition

- Ils représentent **le premier stade d'évaluation d'un nouveau médicament chez l'Homme.**
- Ils consistent à évaluer:
 - **la sécurité d'emploi de nouvelles molécules** (administrées seules ou en association avec une autre thérapie), **de nouvelles modalités d'administration** (par comprimés plutôt que par injection, par exemple), **de nouvelles techniques de traitement** (nouveau type d'opération chirurgicale ou de radiothérapie, par exemple)
 - **leur devenir dans l'organisme,**
 - **les effets indésirables** qu'elles peuvent produire chez l'Homme, ainsi qu'à obtenir les **premiers indices de son activité anti-tumorale.**

Ce sont des essais cliniques complexes avec des enjeux importants pour les patients, les centres et les promoteurs.

Essais de phases précoces – point de vue des patients

Avantages	Inconvénients
<p>Accéder à un traitement innovant. En général, patients pour qui les traitements conventionnels n'ont pas été efficaces.</p> <p>=> espoir</p>	<p>Nombre de patients restreint et peu représentatif de la population réelle:</p> <ul style="list-style-type: none">• un bon état général (PS 0 ou 1),• des fonctions cardiaques, rénales, hépatiques et hématologiques préservées,• l'absence de co-morbidités majeures.
<p>Bénéficier d'un plan de traitement et d'un suivi continu et rapproché, pendant toute la durée de l'étude.</p>	<p>Multiples examens, déplacements sur centre, pendant et après l'étude.</p>
	<p>Peu d'information disponible à ce stade sur les potentiels effets indésirables (EI), voire toxiques.</p>

Essais de phases précoces – point de vue des centres

Avantages	Inconvénients
Permettre l'accès de patients à des traitements innovants.	Peu de patients par cohorte.
Etudes avec des designs novateurs.	Le but de ces études n'est pas de rechercher directement un effet thérapeutique (bénéfice clinique possible : une régression tumorale, stabilisation de la maladie par ex)
Travailler sur des molécules/technologies nouvelles.	Certaines études sont limitées à certains centres. Autorisations/labellisations nécessaires.
Suivi médical très rapproché des patients, pour détecter très rapidement les EI potentiellement reliés au traitement.	Ressources nécessaires en terme de personnel /matériel / place (pour hospitalisations etc).
Collaboration étroite avec les médecins des autres centres/pays participant, et avec les équipes scientifiques et médicales en charge du développement des produits.	Communication rapprochée qui nécessite du temps.

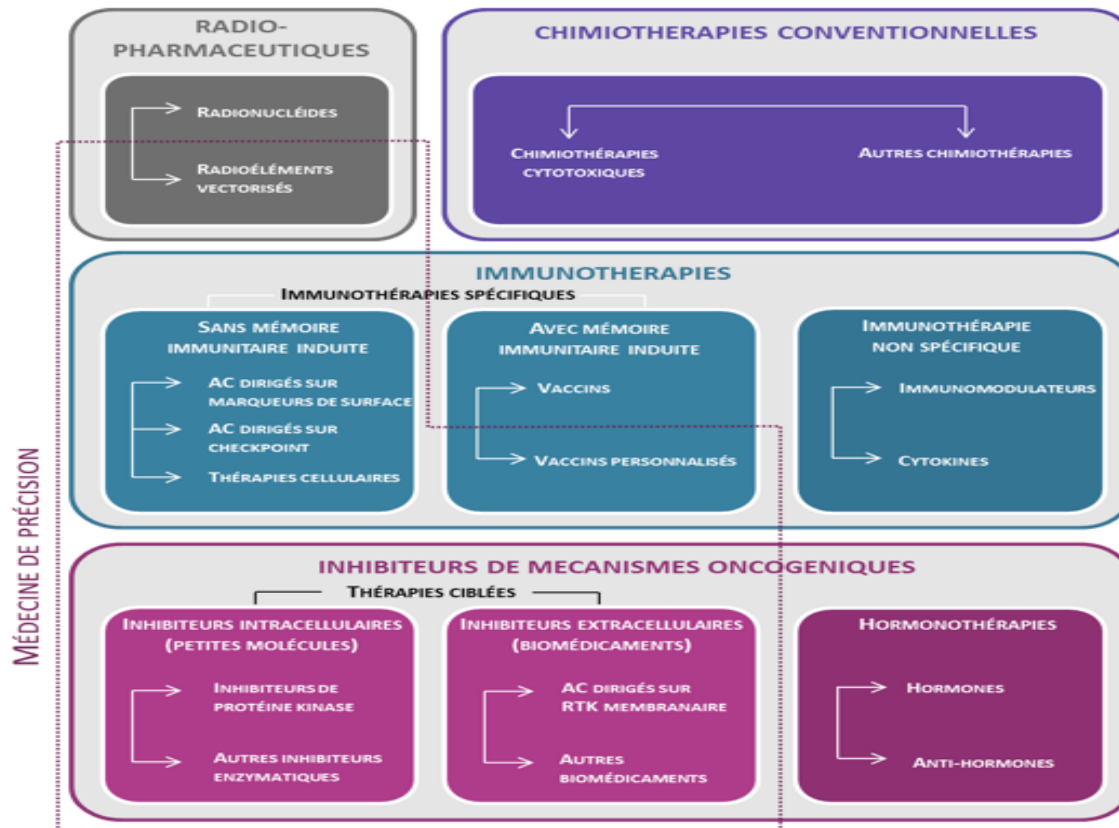
Essais de phases précoces – point de vue des promoteurs

Avantages	Inconvénients
Permettre l'accès de patients à des traitements innovants	<ul style="list-style-type: none">➤ Patients hétérogènes (différentes pathologies, gravités, antécédents etc), antécédents complexes➤ Nombre de patients par cohorte est faible. <p>La recherche de dose est souvent faite sur le profil de toxicité et non sur l'efficacité sur la cible thérapeutique.</p>
Suivi très rapproché en terme d'efficacité et de tolérance	<p>Analyses de données fréquentes, Comité de revue de données qui prend la décision d'arrêter ou de continuer l'étude.</p> <p>La toxicité peut apparaître tardivement.</p>
Travail en étroite collaboration avec des centres spécialisés/KOL	Nombre limité de centres
Travailler sur des molécules/technologies innovantes	Couteux => pris en charge principalement par les laboratoires pharmaceutiques ou les sociétés de biotechnologie
Permet auprès de la maison mère de s'assurer d'être sollicités pour la réalisation des phases plus tardives	

Méthodologie des essais – évolution de l'approche traditionnelle (1/2)

- Au développement des thérapies ciblées:
 - Altérations moléculaires spécifiques ciblées,
 - 28 plateformes génétiques réparties sur le territoire

Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa)



Méthodologie des essais – évolution de l'approche traditionnelle (2/2)

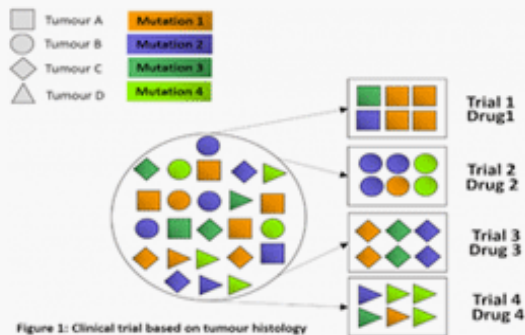
- L'évolution de la modélisation, de création de nouveaux designs d'essais cliniques par ex. les essais de phase 0, de phase 1/2, « basket », « umbrella »



출처 : <https://www.bhdsyndrome.org>

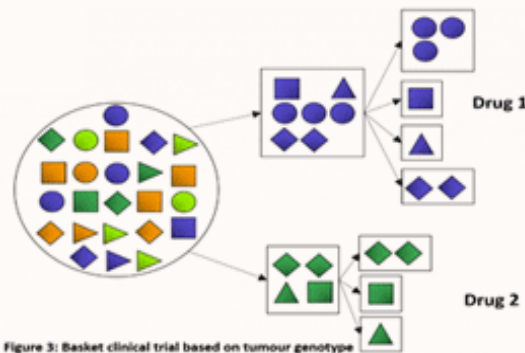
Traditional trial

Clinical trial based on tumor histology



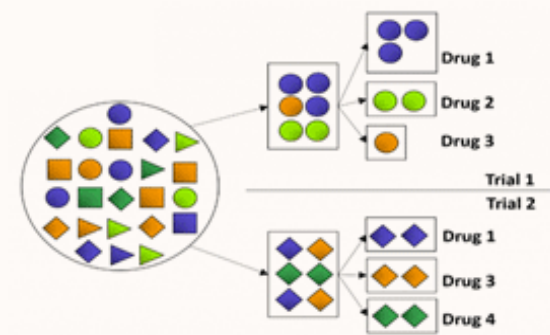
Single drug targeting a single mutation

Basket trials



Multiple drugs targeting multiple mutations

Umbrella trials



Vers une médecine personnalisée

La prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient.

Ceci permet de prescrire un traitement aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier et d'éviter un traitement inutile, parfois toxique et coûteux aux autres patients.

L'émergence des thérapies ciblées multiplie de ce fait le nombre d'essais de phases précoces.

Cependant:

- ces molécules sont majoritairement testées aux stades précoces à l'étranger,
- n'arrivent en France que dans les phases plus tardives de leur développement => non accès rapide à ces traitements innovants pour les patients Français.

Situation de la recherche clinique en France

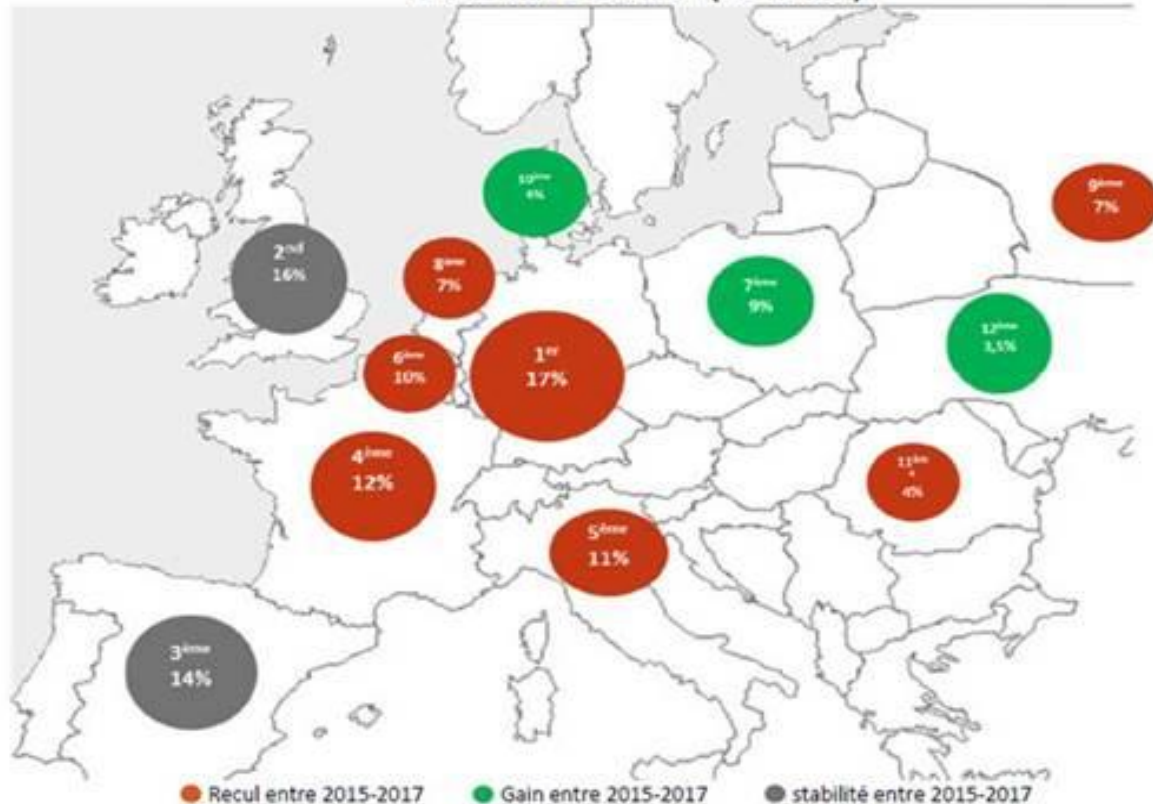
(Données de l'enquête « attractivité 2018 » du LEEM, qui présente un état de lieux de la recherche menée en France entre 2016 et 2017)

Globalement: la France moins attractive en terme de recherche clinique

La France se positionne au 4^{ème} rang européen en terme de participation



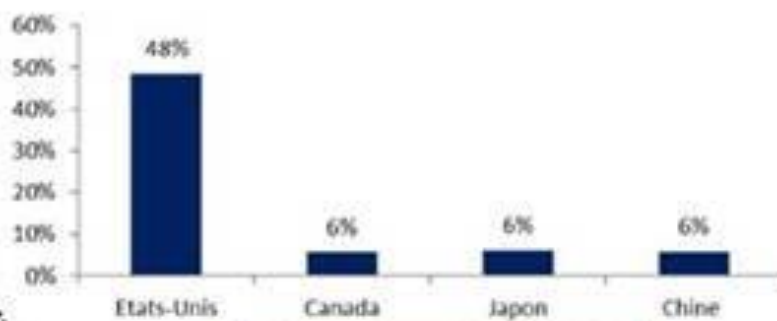
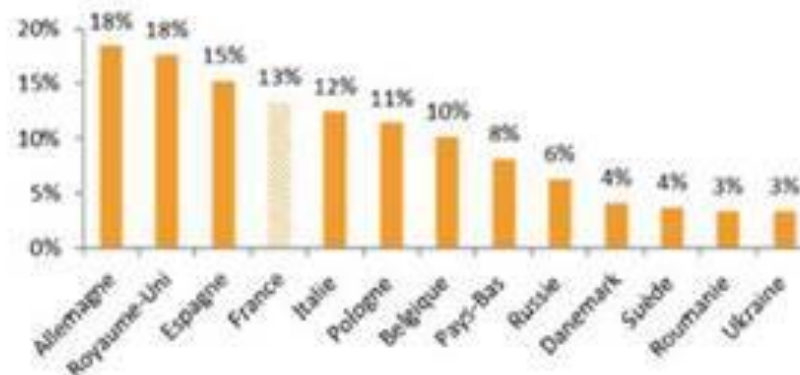
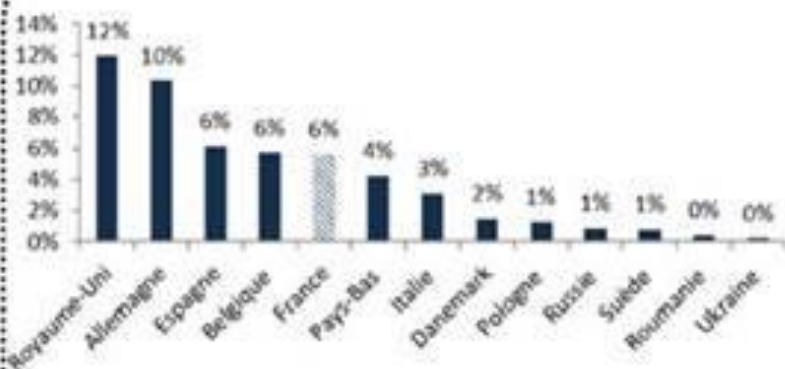
Participation des pays européens aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017 (n= 8 390)



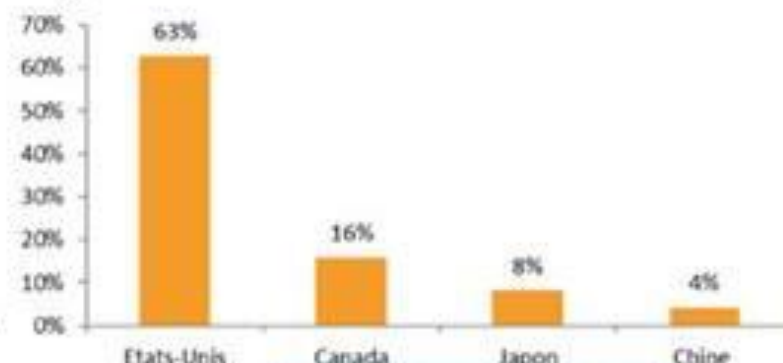
La part de la France est limitée dans les essais industriels internationaux de phases 1 et 2



Participation des pays aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017 en fonction des phases



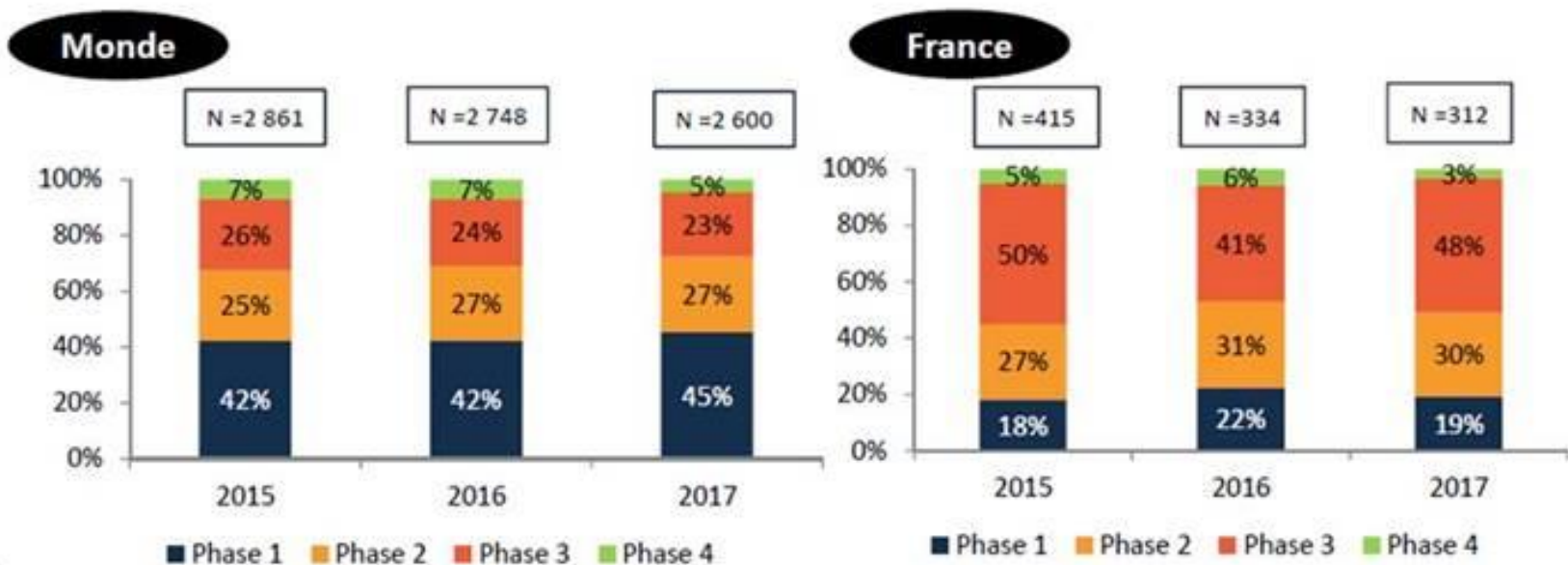
Phase 1 n=3518 (43%)



Phase 2 n=2137 (26%)

La part des essais de phases 1 et 2 reste faible en France

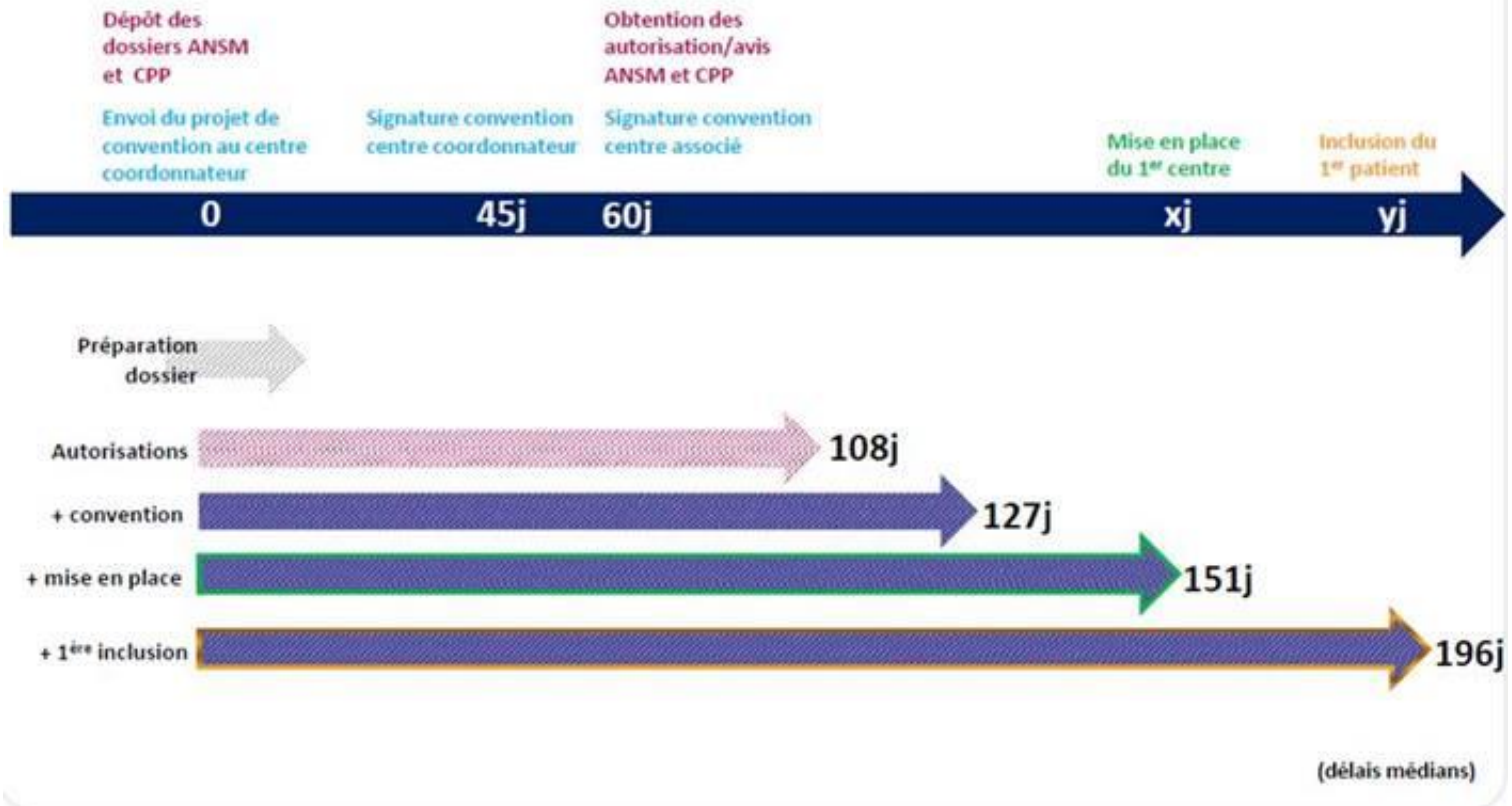
Evolution de la répartition du nombre d'essais industriels en fonction des phases (2015-2017)



Parmi les essais impliquant la France, 49% sont des essais de phases 1 et 2 (versus 72% dans le monde)

Délais pour démarrage des études

Le délai entre la 1^{ère} demande d'autorisation et l'inclusion du 1^{er} patient est de 196 jours pour les essais en oncologie



Le contexte

Nouveautés réglementaires:

- Règlement européen du médicament n° 536/2014 => phase pilote
- Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux Recherches Impliquant la Personne Humaine => tirage au sort des CPPs
- Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la Convention Unique => mise en place

Autre évènement:

Accident mortel lors d'un essai clinique d'une molécule à Rennes en janvier 2016

=> Délais dans l'obtention des autorisations réglementaires.

Initiatives récentes pour améliorer l'attractivité de la France

- création d'une cellule dédiée aux essais précoces:
 - A partir du 18 décembre 2017,
 - cette cellule instruit « *les essais cliniques de phases précoces portant sur le médicament qui sont définis comme des essais de première administration chez l'homme ainsi que les essais cliniques permettant de renforcer la connaissance initiale chez l'homme des profils de tolérance, sécurité, pharmacocinétique et pharmacodynamique. Ces essais sont réalisés chez des volontaires sains ou des patients. Ce sont des essais de phase 1 ou des essais de phase 1-2 (dès lors que la phase 1 se déroule sur le territoire français).* »
 - « *Sont exclus du périmètre de la cellule les essais portant sur les produits de thérapie génique et cellulaire, tissus, organes et cellules, ainsi que les vaccins et dispositifs médicaux* ».

- dispositif de procédure accélérée ("fast track") pour certaines études cliniques:
 - Applicable depuis oct-2018,
 - Cette procédure est optionnelle, basée sur le volontariat des promoteurs.
 - Elle ne remplace pas la phase pilote, il s'agit d'une procédure parallèle.

« Fast track »

L'enjeu principal de la mise en place de cette procédure Fast-Track pour les essais cliniques de médicaments est de permettre un **accès plus rapide** :

- aux traitements innovants pour les patients (=> Fast-Track 1)
- à la mise en place de nouveaux essais avec une molécule connue (=> Fast-Track 2)

	FT1	FT2
	Accès à l'innovation	Soutien au développement
Objectifs	Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques	Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM
Critères d'éligibilité	Essais précoces [1] Onco pédiatrie et hémato pédiatrie Maladies rares Soutien institutionnel à l'innovation (cad suite à des programmes de recherche institutionnel [2], par ex : PHRC, CLU ² , PRT-S, PRT-K, PREPS, PHRIP, STIC, PAIR.)	Molécule ou association de molécules déjà évaluées en France Et dans la même indication [3] que l'essai concerné
Critères de non éligibilité	Essai portant sur le volontaire sain Essai design complexe MTI = Médicament de thérapie innovante	1 ^{er} essai France Essai design complexe MTI = Médicament de thérapie innovante

[3] ou indication « similaire » mais en tout état de cause, essai pour lequel les données en qualité pharmaceutique et sécurité non clinique ont déjà été évaluées (pas de nouvelles données qualité ou non clinique dans la demande d'AEC déposée)

Etape	Dates jalons proposées dans le cadre de la Procédure FT 1
Recevabilité	à J7
Evaluation avec demandes d'objections motivées par l'ANSM	à J21
Réponse promoteur	+ 8 j = à J29
Evaluation des réponses par l'ANSM puis Notification	+ 11 j = à J40

Etape	Dates jalons proposées dans le cadre de la Procédure FT 2
Recevabilité	à J7
Evaluation avec demandes d'objections motivées par l'ANSM	à J14
Réponse promoteur	+ 8 j = à J22
Evaluation des réponses par l'ANSM puis Notification	+ 3 j = à J25

Au niveau des CPPs

LOI n° 2018-892 du 17 octobre 2018 relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes :

- nouvelle loi définitivement adoptée en oct-2018 par le Parlement pour améliorer les délais de l'évaluation éthique des projets d'essais cliniques.
- Cette loi va moduler le tirage au sort des CPP, pour tenir compte de leur disponibilité et de leur compétence dans le domaine thérapeutique concerné par chaque essai.

Initiatives de l'INCa

Crée par la loi de santé publique du 9 août 2004

2 métiers :

- développement d'expertises dans le domaine du cancer
- programmation scientifique, évaluation et financement de projets

Mesures des plans cancer concernant les essais de phases précoces:

Mesure 1



- Action 1.3a : Structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux.
- Action 1.4 : Établir des partenariats de recherche et développement entre les laboratoires internationaux et les acteurs de la recherche en cancérologie fédérés dans l'ITMO Cancer (LIR-G5-LEEM).



Action 5.3 : Poursuivre l'effort de développement de centres d'essais précoces (CLIP²) pour une meilleure couverture territoriale et favoriser la création de centres dédiés aux enfants.

Des partenariats avec l'industrie pharmaceutique devront être développés pour accélérer la prise en compte des cancers rares et des cancers pédiatriques.

Centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²)

La labellisation de ces centres a été initiée en 2010.

Types de centres:

- Etablissements de santé hospitalo-universitaires (CHU, CLCC)
- Autorisation à traiter des patients en cancérologie (chimiothérapie et chirurgie)
- Doivent disposer de lieux autorisés à mener des recherches biomédicales aux termes de l'article L1121-13 du code de santé Publique
- Site unique au sein de l'établissement

Pré requis

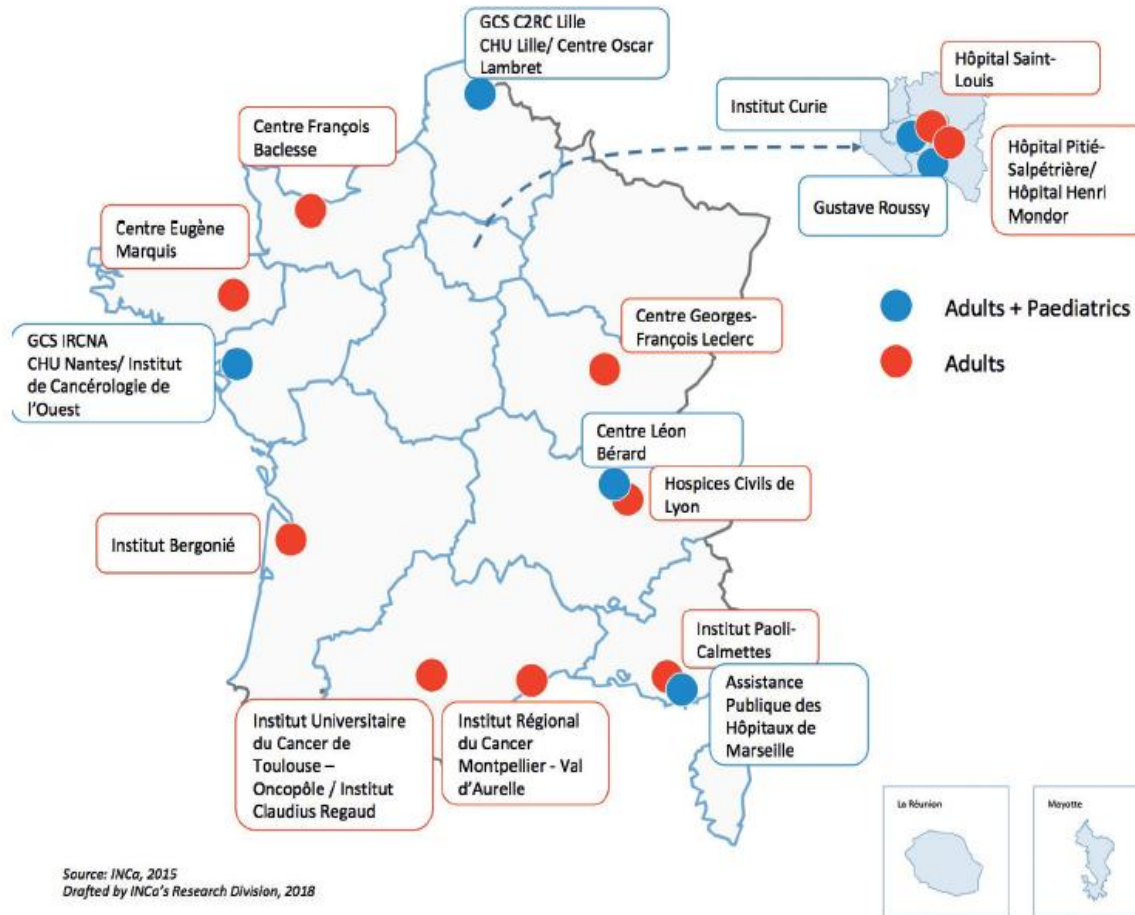
- Ressources humaines dédiées concernant les différents métiers impliqués dans la réalisation d'un essai de phase précoce (Investigateurs cliniciens, personnel soignant, techniciens, pharmaciens, personne compétente dans le domaine de la pharmacovigilance, personnel de recherche clinique, TEC,...)
- Disposer d'un lieu dédié (au sein du site) et des différents plateaux techniques et laboratoires nécessaires à la réalisation de tels essais
- Disposer d'un service administratif et/ou juridique en charge de la gestion des essais et de leur bonne réalisation selon les standards internationaux (S.O.P.) les plus stricts
- Faire preuve d'une expérience de haut niveau concernant la recherche clinique précoce en cancérologie (publications...)
- Démontrer une capacité à travailler en collaboration avec d'autres institutions/équipes, au niveau national comme international

Principaux critères d'évaluation

- Description du projet
- Liste et description des procédures de qualité(QA/QC)
- Liste des organismes et/ou des industriels utilisant le centre pour réaliser des essais de phase précoce (promotion et/ou participation)
- Liste des publications attribuables au centre d'essais cliniques de phase précoce des dernières années
- Rapport d'activité
- Description de l'organisation (SOP)
- Description des lieux et des moyens humains dédiés
- Description des différentes structures et plateaux techniques utilisés

Centres CLIP²

Actuellement, 16 CLIP² sont labellisés jusqu'en 2019.



Le programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé)



En juin 2013, l'INCa a lancé un programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées (AcSé) en accord avec l'ANSM:

- vise à proposer à des malades, adultes et enfants, atteints d'un cancer et en échec thérapeutique, des **thérapies ciblant des mutations génétiques** décelées dans leur tumeur, indépendamment de l'organe concerné.
- se décline en différents **essais cliniques de phase 2** portant sur des médicaments innovants ayant obtenu une **AMM dans une autre indication**.

Conclusion



Au niveau Français:

- Experts très motivés
- Centres de référence, CLIP²
- Amélioration des délais réglementaires et contractuels attendue suite aux initiatives prises.

Au niveau international:

Important de rester attractifs en recherche clinique au niveau mondial, que ce soit sur les phases précoces ou plus tardives.