

### Mise à disposition de thérapies ciblées : l'ANSM mobilisée à toutes les étapes

La France est mobilisée, à travers l'ANSM, pour faciliter la mise à disposition précoce des thérapies ciblées dans les meilleures conditions. Par ses activités d'autorisation des essais cliniques, de délivrance des ATU de cohorte, d'encadrement des prescriptions et, dans un cadre européen, de délivrance des avis scientifiques et des autorisations de mise sur le marché (AMM), l'Agence française est positionnée pour repérer précocement les innovations thérapeutiques, accompagner leur développement et accélérer leur mise à disposition du plus grand nombre de patients susceptibles d'en bénéficier.

Les thérapies ciblées constituent actuellement le domaine thérapeutique le plus actif en termes d'innovations thérapeutiques. Environ 90 % d'entre elles sont utilisées pour le traitement des cancers et elles représentent près de 80 % des nouvelles AMM en cancérologie. Ces dernières sont toutes délivrées au niveau européen dans le cadre de la procédure centralisée.

### Un quart des avis scientifiques sollicités au niveau européen portent sur des thérapies ciblées

Environ 40 % des avis scientifiques demandés par les industriels à l'Agence européenne, afin de préparer le plus efficacement possible leur demande d'AMM, concernent la cancérologie et l'hématologie, les thérapies ciblées représentent l'essentiel des demandes (environ 25 % de tous les avis sollicités). L'ANSM est très investie dans cette activité, depuis l'instruction des dossiers jusqu'à l'adoption des avis communs par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA dans lequel siègent tous les Etats Membres.

### Des essais cliniques d'un nouveau type

L'activité d'autorisation des essais cliniques a pour objectifs de permettre aux patients français de bénéficier d'essais de qualité, garantissant leur sécurité et participant à la progression des connaissances scientifiques. Une quarantaine de demandes d'autorisation d'essais cliniques en cancérologie sont enregistrées chaque mois par l'Agence, ceux-ci vont d'un premier essai chez l'homme d'une nouvelle molécule à des essais portant sur de nouvelles associations ou nouveaux protocoles impliquant d'anciennes molécules. Deux essais actuellement en cours concernent des thérapies ciblées, une demande d'autorisation devrait rapidement être déposée pour un nouvel essai qui sera le premier du programme AcSé « accès sécurisé aux thérapies ciblées », développé à l'initiative de l'Institut National de Cancer afin de promouvoir l'accès aux thérapies innovantes sur tout le territoire. Ce programme va permettre de proposer aux patients atteints de cancers métastatiques en échec thérapeutique, des thérapies ciblant les anomalies moléculaires présentes dans leur tumeur, quel que soit l'organe concerné. Il s'agit d'essais novateurs, il en existe seulement deux de ce type en cours, l'un portant sur le vemurafénib dans les cancers BRAF V600, l'autre portant sur plusieurs molécules et plusieurs mutations promu par l'Institut Curie (étude Shiva). L'ANSM accompagne ces stratégies de traitement basées sur le « profil biologique » afin de garantir la sécurité des patients et s'assurer qu'elles n'induisent aucune perte de chance par rapport aux traitements conventionnels. L'Agence souhaite privilégier les essais cliniques aux ATU nominatives, en effet les autorisations délivrées pour les essais clinique garantissent la mise en place d'une sécurisation adéquate des patients et permettent, sur la base de protocoles scientifiques de qualité, de générer des résultats robustes de preuve de concept ou de démonstration d'efficacité.

### Les ATU de cohorte permettent l'accès précoce aux thérapies ciblées

Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte permettent la mise à disposition précoce de thérapies ciblées, avant l'obtention de l'AMM, lorsque l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées pour des patients qui, pour diverses raisons (éloignement géographique, clôture de l'essai, critères d'inclusion sélectifs) ne peuvent pas être inclus dans un essai clinique. Si elles n'ont pas, comme les essais cliniques, l'objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament, les ATU de cohorte donnent un statut au produit en attendant la délivrance de l'AMM. Elles permettent ainsi de prendre en

charge, dans les meilleures conditions, les patients pour lesquels aucun traitement approprié n'est disponible et qui sont susceptibles de bénéficier de la thérapie. Ce cadre assure également un recueil des données de suivi et de surveillance du produit sur un groupe de patient.

Trois thérapies ciblées ont ainsi été mises à disposition précocement dans le cadre d'une ATU de cohorte :

- le vémurafénib a été disponible 12 mois avant l'obtention de l'AMM pour les patients atteints de mélanome métastatique porteurs de la mutation BRAF V600E, après échec d'au moins une ligne de traitement au stade métastatique ; 700 patients ont ainsi pu bénéficier de cette thérapie ciblée dont les premières données d'efficacité montraient une réduction de la tumeur d'au moins 30 % chez plus de la moitié des patients traités, ce qui était particulièrement encourageant par rapport aux autres traitements autorisés. L'ATU de cohorte a pris fin dès l'obtention de l'AMM dans cette indication, en février 2012.
- le crizotinib, inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase, a obtenu une ATU de cohorte en mars 2012, dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules présentant une mutation du gène ALK. Quatre mois plus tard, près de 200 patients avaient pu bénéficier de ce traitement.
- le ruxolitinib, inhibiteur de JAK1 et 2, a également obtenu une ATU de cohorte en avril 2012 dans le traitement symptomatique de la myélofibrose primitive ou secondaire.

Une autre ATU de cohorte portant sur le régorafénib, inhibiteur de protéine-kinases multiples, a reçu un avis favorable de la commission d'AMM du 25 octobre 2012. L'ATU concerne le traitement de patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique, en échec de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'un traitement par anti VEGF ou par anti EGFR (si le cancer exprime le gène KRAS non muté) ou en cas de contre indication à ces traitements. Une demande d'AMM a été déposée pour ce produit en août 2012 au niveau européen.

De nouvelles demandes d'ATU de cohorte sont en cours d'évaluation.

De plus en plus de patients français bénéficient ainsi des thérapies innovantes, sans attendre la délivrance de l'AMM.

### **70 à 80 % des demandes d'AMM en cancérologie concernent des thérapies ciblées**

Parmi les nouvelles AMM délivrées en cancérologie au niveau européen, 70 à 80 % concernent des thérapies ciblées, qui représentent l'un des rares domaines d'activité en croissance.

La France a fait figure de précurseur en diffusant, en 2005, le premier Protocole Temporaire de Traitement (PTT) qui a permis d'étendre l'indication du trastuzumab (Herceptin), initialement indiqué dans le cancer du sein métastatique (surexprimant HER2), au traitement adjuvant du cancer du sein (HER2). Ce PTT a été diffusé par l'INCa et l'ANSM, 4 mois après la publication des résultats très favorables qui montraient une diminution par deux du risque de récurrence. Les femmes concernées ont ainsi pu bénéficier de ce traitement 9 mois avant l'extension de l'AMM dans cette indication. Le dispositif des RTU, qui vient d'être mis en place par l'Agence pour encadrer les prescriptions non conformes à l'AMM, lorsque des données scientifiques laissent présumer un rapport bénéfice/risque favorable et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ou d'ATU de cohorte dans l'indication concernée, va aussi faciliter l'accès précoce aux innovations tout en sécurisant leur utilisation.

### **Un accès équitable aux tests génétiques sur tout le territoire**

Les conditions de prescription et de délivrance des thérapies ciblées font également l'objet d'une attention particulière.

La thérapie ciblée agit sur un mécanisme biologique (altération génétique) au sein des cellules cancéreuses. Des tests moléculaires sont nécessaires pour identifier la présence dans des proportions suffisantes ou non du mécanisme biologique qui sera ciblé par la thérapie. Le test dit « compagnon » d'une thérapie ciblée va permettre d'en limiter la prescription aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier.

La réalisation du test compagnon est assurée dans les meilleures conditions en France grâce au réseau, unique au monde, des 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire mis en place dès 2006 et soutenu par l'Institut national du cancer. Ces plateformes réalisent les tests moléculaires pour l'ensemble des patients d'une région, en garantissent la qualité et assurent ainsi sur tout le territoire un accès équitable aux thérapies innovantes. L'adéquation entre les résultats des tests et le traitement mis en œuvre est essentielle et c'est pour cela que la prescription initiale de ces traitements est réservée aux oncologues.

### **Vers un développement coordonné des thérapies ciblées et de leurs tests compagnons**

Actuellement en Europe, le dépôt de l'AMM du médicament est dissocié de la procédure de mise à disposition du test compagnon qui dépend d'une réglementation différente. La France souhaite apporter une cohérence dans ce domaine, comme c'est le cas aux Etats-Unis, afin qu'une thérapie ciblée soit rendue disponible avec son test compagnon. C'est dans ce même objectif que, dans les avis scientifiques rendus au niveau européen, l'ANSM pèse pour que le développement d'une thérapie soit assorti d'un travail très précis, sur les plans scientifiques et statistiques, sur la qualification de la cible. Cela permettrait, lorsqu'une thérapie arrive sur le marché, de savoir très précisément quels seront les patients qui pourront en bénéficier et ceux

chez lesquels le traitement a peu de chance d'être efficace et qu'il est inutile d'exposer aux effets secondaires de ces traitements.

### **Des voies de recherche prometteuses**

Actuellement, le grand nombre de thérapies ciblées en cours de développement laisse entrevoir des voies de recherche prometteuses.

La première porterait sur l'identification de plusieurs cibles dans une même tumeur sur lesquelles il serait possible d'agir simultanément ou successivement.

Une autre voie est d'agir sur les cellules cancéreuses porteuses d'une altération spécifique liée au développement du cancer, quel que soit l'organe atteint. Cette approche comporte toutefois plusieurs limites : la thérapie doit arriver jusqu'à la cible (pour les tumeurs cérébrales, par exemple, le franchissement de la barrière hémato-encéphalique peut être une difficulté), la pénétration du médicament dans la tumeur doit être correctement assurée (des variations importantes peuvent être observées selon les types de tumeurs), et enfin la cible doit être pertinente (plusieurs marqueurs peuvent être retrouvés dans une même tumeur avec des impacts très variables sur la croissance tumorale). De plus, la relation dose/effet et la toxicité d'une thérapie dépendent aussi des caractéristiques des patients (âge, facteurs de risques associés...) or, selon les cancers, les populations concernées peuvent être très différentes.

### **Une surveillance des patients nécessaire sur le long terme**

La surveillance des thérapies ciblées est la même que celle des autres médicaments, mais de nouvelles questions se posent. En effet, si les effets indésirables des chimiothérapies classiques sont observés pendant le traitement et dans les mois qui suivent, ceux des thérapies ciblées peuvent être encore plus différés et liés à des dérèglements plus durables. Ces thérapies touchent à des mécanismes cellulaires profonds, certains cancers vont ré-exprimer des systèmes de croissance présents au moment du développement embryonnaire et le risque tératogène peut être augmenté sur des tissus qui se divisent vite (cellules sanguines, intestinales...). Les patients ainsi traités nécessitent donc une surveillance très particulière à court, moyen et long terme et il faut s'attendre à des effets qui n'ont aucun rapport et qui sont plus difficiles à contrôler que ceux des autres traitements.