

# Zoom Recherche Clinique

## EDITO

La place du patient dans la recherche clinique : cette question importante s'inscrit dans les objectifs de l'INCa qui fait de la participation active des patients à la recherche clinique l'une des priorités du Plan Cancer 2009 – 2013.

Car c'est bien évidemment une place centrale que doivent occuper les patients qui acceptent de participer à nos essais. Cette place ne peut être investie sans une information éclairée, qui leur permettra de choisir, ou non, de prendre part à un essai clinique.

Si le médecin est souvent le premier maillon de cette information, un certain nombre de sites internet offrent une information bien détaillée sur la recherche clinique : il s'agit en premier lieu du site Infocancer<sup>(1)</sup> du Groupe GINECO que je vous encourage à visiter pour la richesse de son contenu. Les sites de l'INCa<sup>(2)</sup> et d'Onco Bretagne<sup>(3)</sup> répertorient également l'ensemble des essais en cours dans les établissements de notre région, prouvant son dynamisme en terme de recherche clinique.

Cette information est aussi l'un des objectifs de l'association BEC 22 qui interviendra le 9 février prochain, en partenariat avec La Ligue Contre le Cancer, lors d'une soirée santé organisée par la municipalité de Saint Briec. L'équipe du BEC 22 y sera bien entendu disponible pour répondre aux questions de chacun, patient ou personnel médical, et se joint à moi pour vous souhaiter à tous une très bonne année 2012 !

Aude VINCENT

(1) (2) (3) : adresses en page 6

## SOMMAIRE

Secrets des profondeurs :  
de nouveaux médicaments venus de la mer.

De la recherche clinique à la commercialisation : un point sur l'accès des patients aux innovations thérapeutiques.

Le cycle du médicament.

Essai clinique PROSELICA :  
comment accéder à un traitement efficace non commercialisé ?

Les adresses des sites internet d'information sur la recherche clinique.



### **Secrets des profondeurs : De nouveaux médicaments venus de la mer.**

La vie est apparue dans le milieu marin et les trois quarts de la surface terrestre sont recouverts par les océans. Leur riche biodiversité comporte notamment une multitude d'espèces d'invertébrés qui ne possèdent pas de moyens de défense physiques (comme des coquilles ou des piquants).

Ces invertébrés ont donc développé, pour se protéger, des molécules biologiquement actives qu'ils utilisent pour attaquer des proies ou défendre leur habitat.

La variété fascinante des organismes marins laisse ainsi entrevoir une extraordinaire multiplicité de nouvelles possibilités en matière de découvertes pharmaceutiques.

L'exploration des mers n'en est encore qu'à ses débuts : en effet, bien que la biodiversité des océans soit bien plus riche que celle des espaces émergés, on dénombre seulement 11 000 produits naturels d'origine marine, contre plus de 155 000 produits naturels d'origine terrestre.



Les éponges marines sont devenues le centre de nombreuses études après que l'on ait découvert, en 1959, que certaines d'entre elles produisaient des substances antimicrobiennes actives.

Les biologistes et les chimistes du monde entier se sont alors mis à chercher des produits naturels d'origine marine, ce qui a conduit à l'essor de ce que l'on appelle "la bioprospection". Dans les années 1980, la découverte de plusieurs composés d'origine marine ayant la capacité d'inhiber la croissance des cultures cellulaires a suscité l'intérêt de l'industrie pharmaceutique.



Ecteinascidia turbinata dans son milieu naturel

La recherche sur les produits marins se compose de plusieurs phases : collecte de spécimens, classification sur l'échelle des espèces, extraction de molécules potentiellement actives, évaluation de leur activité thérapeutique, puis identification et isolement de la structure responsable de cette activité.

Lorsqu'une molécule est prometteuse, une demande de brevet est immédiatement déposée. Ensuite, cette molécule est testée, et si les résultats sont positifs, des études sont menées sur des sujets humains lors d'essais cliniques. Une fois cette dernière étape validée, le produit est enregistré comme nouveau médicament et commercialisé.



Ecteinascidia turbinata dans son milieu naturel

Une part croissante et prometteuse de la recherche pharmaceutique actuelle est donc détenue par le milieu marin où les organismes vivants ont développé des molécules tout à fait exceptionnelles sur le plan biologique.

C'est le cas de la trabectédine, commercialisée sous le nom de Yondelis®, d'abord en traitement du sarcome des tissus mous, puis en traitement du cancer de l'ovaire. Ce médicament offre un excellent exemple de ce qui peut être développé grâce à la recherche sur les organismes marins. Le principe actif du Yondelis® a été extrait de l'ascidie Ecteinascidia turbinata (le nom savant du violet) par un laboratoire pharmaceutique espagnol dont la recherche pionnière a été récompensée en 2007 quand l'agence européenne des médicaments (EMA) en a autorisé la commercialisation.

Plus récemment, un laboratoire pharmaceutique japonais a reçu l'autorisation de commercialisation pour l'éribuline (Halaven®) dont nous vous avons parlé dans un précédent numéro. Ce médicament est issu d'une éponge marine et a démontré une redoutable efficacité dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé.

La Clinique Armoricaine de Radiologie a d'ailleurs participé à certaines des études ayant conduit à ces autorisations et pu faire bénéficier certaines patientes de ces deux nouveaux médicaments prometteurs.



Nul doute que ces deux exemples vous montrent à quel point l'océan est source d'innovations thérapeutiques en cancérologie. Le Cancéropôle Grand Ouest l'a bien compris en ouvrant dès 2003 le programme "Valorisation des produits de la mer en cancérologie" dont les objectifs sont le développement d'agents anticancéreux issus ou dérivés du milieu marin.

## De la recherche clinique à la commercialisation : un point sur l'accès des patients aux innovations thérapeutiques.

Vous avez peut-être été informés dans le courant de l'année 2011 de la commercialisation prochaine de plusieurs médicaments anticancéreux qui vont venir renforcer l'arsenal thérapeutique disponible pour lutter contre le cancer de la prostate et du sein. Il s'agit respectivement du cabazitaxel (Jevtana®) et de l'éribuline (Halaven®).



Or, nous sommes actuellement confrontés, pour ces médicaments, à des délais importants entre l'autorisation de commercialisation et leur réelle mise à disposition pour les patients concernés. Ce fut aussi le cas pour la trabectédine (Yondelis®) dans le cancer de l'ovaire.

Ce "temps mort" nous a conduit à nous poser les questions suivantes :



Comment et par qui est attribuée une autorisation de mise sur le marché ?

Quelles sont les autorités décisionnaires impliquées dans ce processus ?

Qu'est-ce qu'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ou ATU) ?

Comment faire lorsqu'un médicament a obtenu son AMM et n'est pas encore disponible ?

Le développement de nouveaux médicaments est l'un des fondements des avancées thérapeutiques en cancérologie.

Si une large proportion des molécules issues de la recherche fondamentale finit au rebut lors du développement pré clinique (essais sur des cellules in vitro et sur l'animal), une petite fraction d'entre elles rentre en phase de développement clinique :

ce sont les essais de phase I pour la première administration chez l'humain (recherche de la dose maximale tolérée), de phase II pour l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité, et de phase III pour la comparaison au traitement dit "standard".

L'ensemble des résultats de ces essais est compilé au sein du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM). C'est ce dossier qui va être présenté aux instances décisionnaires en vue de l'attribution d'une autorisation de commercialisation.

En France, c'est l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) qui statue sur le rapport entre l'efficacité du médicament et les effets secondaires répertoriés dans le dossier. Si ce rapport est en faveur d'un bénéfice pour les patients, l'AMM est obtenue en France.

En Europe, l'agence responsable de cette évaluation est l'EMA (European Medicines Evaluation Agency). Sa décision est alors valable pour tous les pays européens. Aux USA, il s'agit de la FDA (Food and Drug Administration).

Nous pensons tous qu'à partir de ce moment, il serait logique que tous les patients puissent bénéficier immédiatement du médicament, d'autant plus si celui-ci s'avère très efficace...



Mais le processus ne s'arrête pas là :

En effet, si une demande de remboursement est requise (ce qui est le cas pour tous les médicaments anticancéreux), le dossier est alors soumis à la commission de transparence de l'AFSSAPS, puis à la Commission Économique des Produits de Santé (CEPS), composée d'agents de l'administration et de la Sécurité Sociale, qui fixe le "juste prix" et le taux de remboursement.

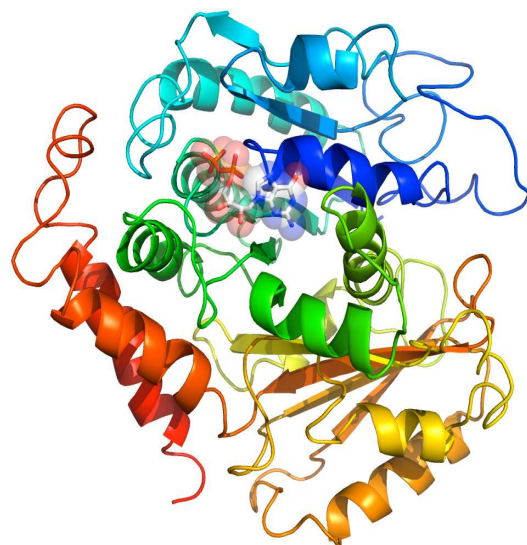
La procédure de traitement du dossier d'AMM peut ainsi durer plusieurs mois...

Pour contourner ce problème et pallier à ces délais, le ministère de la santé a mis en place en 1994 un système nommé "ATU" dont vous avez peut-être déjà entendu parler. Il s'agit d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation qui peut être initiée en attendant la validation définitive de l'AMM, celle du prix et du taux de remboursement du médicament.

Deux types d'ATU existent : L'ATU dite "nominative" demandée à l'AFSSAPS pour un patient donné par le médecin qui doit motiver sa demande, et l'ATU dite "de cohorte" mise en place pour un groupe de patients répondant à certains critères et dont le traitement sera réalisé selon un protocole de suivi bien spécifique.

Mais le protocole d'ATU est mis en place pour une durée donnée. Il arrive donc que cette ATU prenne fin avant que le dossier de commercialisation ne soit validé... La meilleure possibilité pour faire bénéficier les patients du médicament est alors de leur proposer de participer à une étude clinique.

Prenons l'exemple de l'éribuline, qui sera commercialisée sous le nom de Halaven<sup>®</sup>, dans le cancer du sein : L'étude **EMBRACE**, à laquelle la Clinique Armoricaine de Radiologie a participé, a montré des résultats très favorables qui ont conduit la FDA et l'EMA à délivrer respectivement une AMM en novembre 2010 et mars 2011.



*Vue 3D de la molécule d'éribuline*

A ce jour, nous avons pu faire bénéficier plusieurs patientes du médicament dans le cadre d'une ATU nominative qui s'est arrêtée le 22 juin 2011.

Depuis ce jour, le dossier administratif reste en cours de traitement...

En attendant la mise à disposition, il peut exister un système de dérogations : les dossiers des patients sont examinés au cas par cas par le ministère de la santé qui assume alors le refus éventuel de délivrer le médicament. En cas de refus, il n'y a aucun moyen d'obtenir le traitement pour le patient.

Aux Etats-Unis, les associations de patients se mobilisent fortement pour réduire ces délais. Il est vraisemblable que l'Europe soit amenée à l'avenir à suivre le même exemple.

En attendant, gageons que ces nouveaux médicaments soient disponibles dès le début de cette nouvelle année pour nous permettre de répondre encore mieux aux besoins de nos patients.

Aude VINCENT



### Le cycle du médicament

Le schéma ci-contre, issu de la rubrique "infographies" de la médiathèque du LEEM (Les Entreprises du Médicaments) vous présente de manière synthétique les grandes étapes qui jalonnent la vie d'un médicament, de sa découverte à son utilisation en pratique courante.

Le site internet du LEEM (<http://www.leem.org>) possède une large documentation liée à la recherche clinique et à l'innovation thérapeutique.







## Essai clinique PROSELICA : Comment accéder à un traitement efficace non commercialisé ?

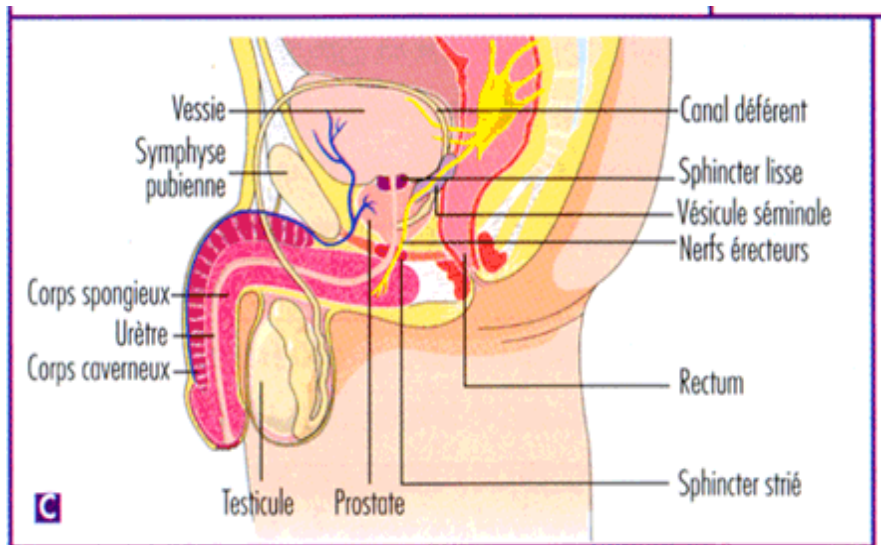
Le cancer de la prostate est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde. Les possibilités de traitement du cancer de la prostate métastatique sont tout d'abord l'hormonothérapie puis la chimiothérapie.



Dans les années 1990, la chimiothérapie par mitoxantrone (Novantrone®) a été la première chimiothérapie approuvée pour le cancer de la prostate métastatique.

En 2004, une étude comparant Novantrone® et docétaxel (Taxotère®) a démontré que le Taxotère® prolongeait la survie des patients atteints de cette pathologie.

Le Taxotère® est donc devenu le traitement de chimiothérapie utilisé en première intention lorsque l'hormonothérapie ne suffit plus.



Anatomie de l'appareil urogénital masculin

Plus récemment, le cabazitaxel (Jevtana®), une nouvelle chimiothérapie à base de taxanes, a été étudiée après échec du Taxotère®. La comparaison Novantrone® et Jevtana® a montré un bénéfice en terme de survie pour le traitement par Jevtana®.

En revanche, la toxicité du Jevtana® est globalement supérieure à celle de la Novantrone®.

Le parcours du Jevtana® en vue de rendre son accès possible aux patients a été celui décrit dans l'article précédent et l'AMM a été obtenue en Europe en mars 2011.

Le médicament a été disponible grâce à une ATU jusqu'en juillet 2011 mais depuis... Le Jevtana® n'est toujours pas commercialisé...

Parallèlement, et sans remettre en cause l'autorisation accordée de ce produit, les autorités de santé ont émis des requêtes sur la toxicité du Jevtana®; L'une de ces requêtes concerne la toxicité rénale du produit et a conduit à la mise en place de l'étude **PROSELICA**.

Le but de l'étude **PROSELICA** à laquelle nous participons activement depuis juin 2011, est de répondre à la question suivante : le Jevtana® à la dose de 20mg/m<sup>2</sup> serait-il aussi efficace mais mieux toléré qu'à la dose de 25mg/m<sup>2</sup> ?

A ce jour, 13 patients ont pu débuter un traitement par Jevtana® à la Clinique Armoricaïne de Radiologie dans le cadre de cette étude. Le surcroît de travail que cela occasionne est important pour l'ensemble du personnel du service d'oncologie, mais pour les patients qui donnent leur consentement et qui sont inclus dans cet essai clinique, c'est **l'unique moyen** actuel de bénéficier de ce traitement dont l'efficacité est prouvée.



Florence SUR

### Les adresses des sites internet d'information sur la recherche clinique

Les sites internet cités dans l'édito sont consultables aux adresses suivantes :

- (1) <http://www.arcagy.org/infocancer>
- (2) <http://www.e-cancer.fr/recherche>
- (3) <http://www.oncobretagne.fr>

Le site de La Ligue Contre le Cancer possède également un onglet dédié à la recherche clinique. Vous pouvez le consulter à l'adresse : <http://www.ligue-cancer.net>