



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE (arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le lundi 20, février, 2023 à POITIERS
par **Madame GOMA Aude-Emilie**

Aspects cliniques et réglementaires du développement des médicaments oncologiques en Europe et aux Etats-Unis
--

Composition du jury :

Président : Monsieur GREGOIRE Nicolas, Maître de conférences en pharmacologie et pharmacométrie

Membres : Monsieur BOCRY Jean-François, Docteur en pharmacie, Affaires réglementaires

Directeur de thèse : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur en toxicologie



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biotechnologies
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herbolarisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

REMERCIEMENTS

A Monsieur **Nicolas GREGOIRE, Maître de conférences en pharmacologie et pharmacométrie**

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse et pour votre disponibilité. Je tiens à vous remercier pour m'avoir aussi accueilli en stage de pharmacocinétique au sein de l'unité INSERM U1070. En m'ouvrant les portes de votre unité de recherche, vous m'avez permis de réaliser mon premier travail d'initiation à la recherche. Ce fut une belle expérience.

A Monsieur **Bernard FAUCONNEAU, Professeur des universités, professeur de toxicologie à la faculté de médecine et pharmacie de Poitiers**

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie infiniment pour l'intérêt porté à mon sujet de thèse, pour votre disponibilité et vos cours de toxicologie que j'ai beaucoup appréciés.

A Monsieur **Jean-François BOCRY, Docteur en pharmacie, Affaires réglementaires**

Pour m'avoir encadré durant toute la rédaction de cette thèse. Pour votre regard critique, votre écoute, votre disponibilité et vos précieux conseils, sans lesquels ce travail n'aurait pas abouti. Je vous exprime aussi toute ma gratitude pour m'avoir accueilli au sein du département oncologie des affaires réglementaires des Laboratoires Servier, lors de mes stages et de m'avoir fait confiance.

A **l'équipe Servier** que j'ai côtoyé lors de mes stages et maintenant en tant que chargée d'affaires réglementaires. Chers (ères) collègues, je vous remercie du fond du cœur pour votre accueil chaleureux, votre bienveillance, votre patience et vos conseils dans la conduite de mes missions. Je n'aurais pu espérer mieux comme début dans l'industrie pharmaceutique.

A **Tania**, merci pour ta bonne humeur et tes conseils durant la rédaction de ma thèse.

A **mes parents** que je ne remercierai jamais assez pour m'avoir toujours entouré, encouragé et soutenu dans mes choix. Pour votre amour, vos conseils et votre présence malgré les 7000 kilomètres qui nous séparaient. Merci pour tout papa et maman.

A ma **petite sœur Laurine**, avec qui je partage tout : fous rires, délires, joies, peines, pleurs, difficultés et craintes. Ces années étudiantes avec toi ont été riches en émotions. Deux années de PACES pour toi comme pour moi, avant que tu ne te diriges vers les études de médecine et moi de pharmacie. Tu es bientôt interne en médecine ! J'ai tellement hâte de voir ton évolution en tant que personne et professionnelle de santé. Merci de notre soutien mutuel.

A l'ensemble de **ma famille, mes grands-mères, oncles, tantes, cousins et cousines** et à toutes les personnes que je n'ai pu citer, je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements.

A **mes amis Clément, Claire, Ecaterina et Halima** pour nos années ensemble à la faculté, pour nos discussions sans fin sur des sujets existentiels, merci d'avoir été si présents, j'ai beaucoup appris sur moi-même à vos côtés.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES ILLUSTRATIONS	7
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION.....	10
I. DEVELOPPEMENT CLINIQUE.....	12
1. Objectifs et cadre réglementaire.....	12
2. Aperçu général du développement clinique	15
3. Les nouvelles conceptions d'essais en oncologie.....	19
3.1 Définition et objectifs	19
3.2 Les master protocols et les adaptive designs	20
3.2.1 Définition des concepts	20
3.2.2 Les essais basket.....	23
3.2.3 Les essais umbrella	24
3.2.4 Les essais plateformes	25
3.3 Etude pivot: single-arm trial	26
4. Critères de jugement et mesure des résultats.....	28
4.1 Définition	28
4.2 Critères de jugement utilisés en oncologie	28
4.1.1 Les critères cliniques centrés sur le patient.....	29
4.1.2 Les critères cliniques centrés sur la tumeur.....	30
5. Les Companion Diagnostics (CDx)	32
5.1 Concept et objectifs.....	32
5.2 Développement et cadre réglementaire européen et américain	33
5.2.1 Union Européenne	33
5.2.2 Etats-Unis	34
5.3 Concept du marqueur prédictif	35
5.4 Domaines d'application	35
6. Les spécificités du développement pédiatrique en oncologie	37
6.1 Cadre réglementaire des études pédiatriques en Europe.....	38
6.2 Cadre réglementaire des études pédiatriques aux Etats-Unis	39
6.2.1 Le BPCA et le PREA.....	39
6.2.2 Le RACE	40
6.3 Paediatric Investigation Plan (UE).....	42

6.4	Pediatric Study Plan (US)	43
6.5	Challenges et enjeux du développement pédiatrique	45
7.	Interactions réglementaires lors du développement	48
7.1	Europe : Scientific Advice	49
7.2	Etats-Unis : IND meetings et Special protocol assessment	50
7.3	Parallel scientific advice (PSA)	51
7.4	Les comités consultatifs	52
II.	EVALUATION ET ACCES PRECOCE AUX MEDICAMENTS ONCOLOGIQUES .	54
1.	Evaluation réglementaire standard des anticancéreux.....	54
1.1	Union Européenne	54
1.2	Etats-Unis.....	56
2.	Cancers rares et Orphan Drug Designation en Europe et aux Etats-Unis.....	57
2.1	Cadre réglementaire	57
2.1.1	Union Européenne	57
2.1.2	Etats-Unis	58
2.2	Prévalence et autres critères clés.....	59
2.3	Processus d'évaluation d'une demande d'orphan drug designation	59
2.3.1	Union Européenne	59
2.3.2	Etats-Unis	61
2.3.3	Soumissions parallèles entre EMA et FDA	62
2.4	Exclusivité commerciale et dérogations	62
2.4.1	Union européenne.....	62
2.4.2	Etats-Unis	63
2.5	Application et impact sur les anticancéreux	63
3.	Les expedited programs en Europe et aux Etats-Unis.....	67
3.1	Accelerated assessment & Priority review.....	68
3.1.1	Union Européenne	68
3.1.2	Etats-Unis	68
3.2	Accelerated approval et AMM conditionnelle.....	69
3.2.1	Union Européenne	69
3.2.2	Etats-Unis	69
3.2.3	Application de l'accelerated approval et de l'AMM conditionnelle en oncologie.	71
3.3	Fast-Track, Breakthrough therapy designation et Priority Medicines	72
3.3.1	Union Européenne	72

3.3.2	Etats-Unis	73
3.3.3	Application du BTD et du PRIME en oncologie.....	74
CONCLUSION		77
ANNEXES		79
BIBLIOGRAPHIE		84
RESUME.....		92
SERMENT DE GALIEN		93

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Lancements de nouvelles substances actives on oncologie dans le monde - 2012-2021	15
Figure 2 : Le design 3+3 en oncologie	16
Figure 3 : Simon's design en 2 étapes	17
Figure 4 : Pourcentage d'essais présentant de nouveaux designs cliniques (en fonction de la date de lancement) – 2011-2021	19
Figure 5 : Schéma d'un essai traditionnel et d'un adaptive design	21
Figure 6 : Schéma du concept de master protocol	22
Figure 7 : Essai basket avec et sans groupe contrôle	23
Figure 8 : Essai umbrella avec et sans groupe contrôle	25
Figure 9 : Essai plateforme.....	26
Figure 10 : Schéma de la protection des médicaments	39
Figure 11: Délais d'évaluation du PIP par le PDCO	43
Figure 12 : Score ESMO-MCBS attribué aux essais cliniques dont le médicament expérimental a reçu une BTD.....	76
Tableau 1: Requis réglementaires US et UE du développement pédiatrique.....	42
Tableau 2: Interactions avec les autorités compétentes au cours du développement.....	49
Tableau 3: Avantages du statut de médicament orphelin en UE et aux US	63
Tableau 4 : Nouvelles substances actives lancées aux US en oncologie (2021).....	66
Tableau 5: Nouvelles substances actives lancées en UE en oncologie (2021)	66
Tableau 6 : Comparaison entre AMM conditionnelle et Accelerated approval	70

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCO	Société américaine d'oncologie clinique
BLA	Biologics license application
BPCA	Best pharmaceuticals for children act
BTB	Breakthrough therapy designation
CAT	Comité des thérapies avancées
CDER	Center for drug evaluation and research
CDRH	Centre pour les dispositifs médicaux et la santé radiologique
CDx	Companion diagnostic
CE	Conformité européenne
CHMP	Comité d'évaluation des médicaments à usage humain
CMC	Chemistry, manufacturing and controls
CMS	Etat membre concerné
COMP	Comité des médicaments orphelins
CR	Réponse complète
CTD	Common technical document (= dossier d'AMM)
CPP	Certificat complémentaire de protection
DFS	Survie sans maladie
DLT	Toxicités limitant la dose
DoR	Durée de la réponse
EC	Commission européenne
EFS	Survie sans survenue d'évènement
EMA	Agence européenne du médicament
EOP1 / EOP2	Fin de phase 1 / phase 2
EPAR	European public assessment report
ESMO	Société européenne d'oncologie médicale
FDA	Food & drug administration
FDMA	Food and drug administration modernization act
ICH	Conférence internationale d'harmonisation
IDE	Investigational device exemptions
IND	Investigational new drug application
irRC	Critères immune related response
IVD	Dispositif de diagnostic in vitro
IVDD	Directive sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
IVDR	Réglementation sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
LAL	Leucémie lymphoblastique aiguë
LoQ	Liste de questions
MCBS	Magnitude clinical benefit scale
MRD	Maladie résiduelle minimale ou mesurable
MTD	Dose maximale tolérée
NDA	New drug application

NSCLC	Cancer du poumon non à petites cellules
ODA	Orphan drug act
ODAC	Comité consultatif des médicaments oncologiques
ODD	Statut de médicament orphelin
OOPD	Office du développement des médicaments orphelins
ORR	Taux de réponse objective
OS	Survie globale
PAES	Etudes post-AMM d'efficacité
PASS	Etudes post-AMM de sécurité
PDCO	Comité pédiatrique (UE)
PDUFA	Prescription drug user fee act
PeRC	Comité pédiatrique (US)
PFS	Survie sans progression de la maladie
PIP	Paediatric investigation plan
PME	Petites-moyennes entreprises
PRAC	Comité de pharmacovigilance
PREA	Pediatric research equity act
PRIME	PRiority MEDicines
PSA	Avis scientifiques parallèles (=parallel scientific advice)
PSP	Pediatric study plan
QoL	Qualité de vie
RACE	Research to accelerate cures and equity for children act
RCT	Essais randomisés contrôlés
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
RMS	Etat membre de référence
SAG	Scientific advice group
SAT	Etude à bras unique
SAWP	Scientific advice working Party
SOC	Traitement de référence
SPA	Evaluation spéciale du protocole (=Special protocol assessment)
UE	Union européenne
US	Etats-Unis

INTRODUCTION

La lutte contre le cancer est actuellement un enjeu de santé publique majeur au sein des sociétés occidentales, de part une incidence qui augmente considérablement en raison d'un mode de vie sédentaire et de l'exposition à divers facteurs de risques.

En 2020, plus de 19,2 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués (tout sexe et âge confondus) dans le monde. Les cancers les plus diagnostiqués sont celui du sein (11,7%), du poumon (11,4%) et le cancer colorectal (10%) **(1)**. Malgré l'apparition de nouvelles thérapies antinéoplasiques et de nouvelles cibles thérapeutiques, le cancer reste l'une des pathologies les plus dommageables, avec des pronostics parfois très défavorables **(2)** ainsi qu'une mortalité d'environ un décès sur quatre en Europe et aux Etats-Unis. **(3)**

Étant donné le besoin urgent de nouveaux médicaments, plus efficaces et présentant un profil de toxicité atténué, l'oncologie est devenue un secteur clé d'innovation au sein de l'industrie pharmaceutique mais aussi en milieu universitaire. Des approches nouvelles, personnalisées et prometteuses permettent de soigner plus précisément certains types de cancers à la prévalence rare. Cette recherche est très tournée vers les patients présentant un besoin médical important c'est-à-dire pour lesquels le pronostic est défavorable, avec des alternatives thérapeutiques limitées voire inexistantes.

Le paysage réglementaire du développement des médicaments anticancéreux, s'est ainsi complexifié mais aussi adapté au besoin urgent des patients d'avoir un accès précoce à ces thérapies. Ces technologies de plus en plus pointues, de plus en plus coûteuses se doivent ainsi de répondre à des exigences scientifiques et réglementaires d'efficacité, de sécurité et de qualité établies par les autorités compétentes. **(4)**

J'aborderai ainsi dans une première partie le développement clinique en oncologie et ses spécificités qui contribuent à une optimisation de l'essai au travers de :

- *La sélection des patients* - réalisée par l'intermédiaire d'un companion diagnostic (CDx), et qui permet ainsi de choisir sur la base d'un biomarqueur, la population atteinte de cancer la plus susceptible de répondre au traitement.
- *L'utilisation de schémas cliniques adaptatifs* - qui sont souvent plus efficaces et plus éthiques que les essais traditionnels car ils font souvent un meilleur usage des ressources temps, argent et peuvent nécessiter moins de patients. **(5)**

- *Le choix de critères d'évaluation adaptés* - qui apportent des informations précieuses sur la qualité de vie et/ou l'échec d'un traitement et qui contribuent ainsi à la prise de décision clinique. **(6)**

J'aborderai également dans cette partie, le développement pédiatrique où de nombreuses avancées ont été apportées en oncologie depuis quelques années, bien que davantage de nouveaux traitements sont attendus afin de traiter au mieux les cancers pédiatriques qui sont souvent des maladies rares par essence. **(7)**

Dans une seconde partie je présenterai le statut de médicament orphelin (ODD) et les avantages qu'il procure dans le développement des anticancéreux, puis j'évoquerai les expedited programs, qui sont des programmes émis par les autorités compétentes afin de faciliter le développement et l'évaluation de nouveaux médicaments. Leur objectif est ainsi de permettre un accès plus rapide de ces médicaments aux patients dont les besoins thérapeutiques sont non-satisfaits. **(8)**

Ces outils que sont l'attribution du statut de médicament orphelins et les expedited programs, présentent des similarités entre l'Europe et les Etats-Unis mais aussi des différences qui peuvent considérablement influencer la mise sur le marché des anticancéreux.

La mise sur le marché des anticancéreux, outre l'utilisation de ces outils cliniques et réglementaires nécessite un dialogue entre les industries de santé et les autorités compétentes tourné vers l'intérêt des patients. **(4)**

I. DEVELOPPEMENT CLINIQUE

1. Objectifs et cadre réglementaire

Les essais cliniques font suite aux études non-cliniques et ont pour premier objectif de comprendre les mécanismes d'actions et les effets thérapeutiques d'une intervention (ici d'un médicament expérimental) au sein d'une population cible. Cependant l'objectif final est d'obtenir à partir des données évaluées une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation est délivrée par les autorités compétentes lorsque les données attestent de l'efficacité et de la sécurité du médicament selon un rapport bénéfice-risque positif. **(9)**

Il existe deux principaux types d'études cliniques :

- Les études interventionnelles communément appelées essais cliniques
- Les études observationnelles, qui diffèrent par le fait que les participants ne sont pas assignés à un traitement. Ici, les investigateurs sont dans l'observation des conséquences de la prise d'un traitement par les patients, dans des conditions de vie réelles. **(10)**

Les essais cliniques sont réglementés par la directive ICH E6 qui constitue les recommandations des bonnes pratiques cliniques de la conférence internationale d'harmonisation (ICH). Les territoires fondateurs sont l'Union européenne (UE), les Etats-Unis (US) et le Japon. Il s'agit d'une norme internationale pour la qualité éthique et scientifique de la conception, de la réalisation, de l'enregistrement et l'analyse des essais impliquant la participation de sujets humains. Aujourd'hui, la plupart des organismes de réglementation suivent les directives de l'ICH. La conformité à cette norme assure que les données des essais cliniques sont intègres mais aussi que les droits, la sécurité et le bien-être des patients sont protégés conformément aux principes qui trouvent leur origine dans la déclaration d'Helsinki **(11)**, publiée en 1964 par l'association médicale mondiale. La déclaration d'Helsinki est ainsi constituée d'un ensemble de principes éthiques créés pour maintenir des normes éthiques élevées dans le cadre de la recherche impliquant des sujets humains et leurs dérivés biologiques **(12)**. L'objectif principal est de garantir la protection et le consentement des individus y participant.

L'ICH E6 a ainsi instauré des recommandations auxquels doivent répondre les promoteurs et les investigateurs afin de permettre une bonne conduite des essais :

- *Les devoirs du promoteur (le promoteur est celui qui prend l'initiative de l'étude clinique et en assure le financement, l'organisation et l'exécution)* – qui s'exercent à travers la bonne gestion et l'analyse des données cliniques ; la sélection des investigateurs qui se doivent d'être qualifiés ; ainsi que la mise en place d'un comité d'éthique indépendant dont le rôle est d'examiner le caractère approprié du protocole ainsi que les risques et les avantages pour les participants à l'étude.
- *Les devoirs de l'investigateur* - qui concernent le recueil du consentement du patient et une conduite de l'étude en accord avec le protocole, que ce soit dans la collecte des données, la notification d'effets indésirables et le suivi des patients. **(13)**

En plus de ces devoirs, l'ICH E6 détaille la documentation clé du développement clinique, comme le protocole clinique. Le protocole clinique décrit ainsi : les objectifs ; le design de l'essai ; les critères d'inclusion ; les critères de jugement ; les principes de randomisation et d'aveugle ou encore les procédures d'évaluation de la sécurité, de l'efficacité de l'essai. A savoir qu'au cours de l'étude ce document peut faire l'objet de modifications nationales ou internationales à travers le principe d'amendements.

Il est également détaillé au sein de l'ICH E6, des informations sur la brochure investigateur. Cette brochure est un document fourni aux investigateurs et autres professionnels de santé impliqués dans la conduite d'essais cliniques. C'est une compilation des données non cliniques et cliniques importantes pour l'étude du médicament chez l'homme. Ces informations sont nécessaires à l'investigateur pour évaluer la pertinence d'un essai ou encore le rapport bénéfice-risque, et il fournit également des informations utiles pour la gestion clinique des participants (par exemple : des informations sur les doses à administrer, les procédures de surveillance etc.)

L'ICH E6 n'est pas une norme figée et a fait l'objet de plusieurs processus de révision. Le plus récent ayant été initié avec la diffusion d'un addendum en 2016 et dont le but est d'encourager l'implémentation de nouvelles approches de management des essais cliniques via l'amélioration de l'utilisation de la technologie ; via le système de gestion de la qualité ; ou encore la surveillance basée sur les risques, tout en mettant l'accent sur la protection des sujets humains et l'intégrité des données. **(11)(14)**

Plus récemment encore, indépendamment de l'ICH E6, il a été mis en place en Europe, la réglementation (EC) n°536/2014 sur les essais cliniques, implémentée en janvier 2022 et qui

remplace la directive européenne (2001/20/EC). L'introduction de cette réglementation, plus contraignante que la directive a pour objectif d'harmoniser la conduite des essais que ce soit à travers la soumission des demandes d'essais cliniques ou les procédures d'évaluation. Elle a également pour but d'améliorer la transparence des données auprès du public. De ce fait, de nombreux documents nécessaires à la soumission ou concernant les résultats de l'étude pourront être disponibles après anonymisation. L'ensemble de ces actions sont réalisées dans une base de données unique, appelée Clinical Trials Information System (CTIS) dont il existe un volet pour le promoteur, un volet pour les autorités compétentes et un volet public. **(15)**

Des recommandations plus spécifiques au développement des anticancéreux ont été émises par la Food & Drug Administration (FDA) et l'agence européenne du médicament (EMA) afin de guider leur développement, telles que « *Evaluation of anticancer medicinal products in man* » **(16)** régulièrement mise à jour et balayant les différentes phases cliniques, les classes d'anticancéreux ainsi que des points précis du développement comme la prise en compte des populations, des designs ou des principes de randomisation et d'aveugle. D'autres guidelines moins généralistes, pouvant orienter et préciser le développement de certains anticancéreux peuvent être utilisées. **(17)**

Aux Etats-Unis les recommandations majeures sont basées sur :

- La sélection des patients par l'intermédiaire d'un companion diagnostic (CDx).
- Les designs cliniques avec des points focus sur les études first-in-man, les masters protocols, les critères de jugement à utiliser dans le cadre d'essais cliniques oncologiques.
- L'inclusion des enfants et des personnes âgées dans le développement clinique. **(18)**

L'Europe et les Etats-Unis représentent la majeure partie du marché actuel des médicaments oncologiques avec 68% des ventes mondiales **(19)**, le développement clinique est alors très souvent adapté en prenant en compte les requis cliniques de ces deux territoires.

2. Aperçu général du développement clinique

L'augmentation considérable du nombre de cancer dans le monde a induit un accroissement et une amélioration de la recherche oncologique.

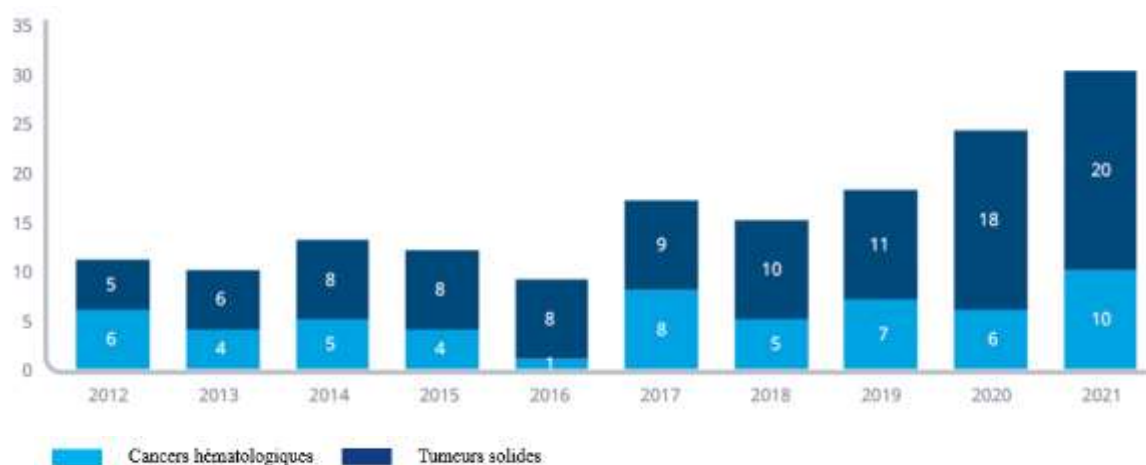


Figure 1 : Lancements de nouvelles substances actives en oncologie dans le monde - 2012-2021

Source : IQVIA Institute, Apr. 2022 (20)

Afin de commercialiser des médicaments anticancéreux efficaces pour les patients, il est nécessaire de les tester et de les étudier de manière approfondie sur l'homme au moyen de ces essais. Traditionnellement ce développement clinique a été mené en 4 phases :

- Phase 1 : Cette phase consiste à administrer un nouvel anticancéreux à un faible nombre de patients, environ une douzaine. La spécificité liée au développement d'anticancéreux est que l'administration se fait à des patients et non à des volontaires sains pour des raisons de sécurité et d'éthique. Ces études sont donc très souvent ouvertes à différents types de cancers. (21)

L'objectif principal de cette phase est d'identifier la dose la plus sûre, les intervalles de doses et les voies d'administration. De ce fait, des tests de pharmacocinétique, de pharmacodynamie ainsi que l'évaluation du profil de sécurité et de toxicité du médicament sont réalisés.

Concernant la dose, les critères de jugement utilisés seront la mesure « des toxicités limitant la dose » (DLT) et de « la dose maximale tolérée » (MTD). L'apparition d'une DLT, chez un patient suggère qu'il a vécu un événement indésirable lié à la prise du médicament, et que cet événement est pré-spécifié dans le protocole comme étant non acceptable. Son apparition peut empêcher l'administration de la dose supérieure. (22)

La MTD, quant à elle, correspond à la plus haute dose pour laquelle un traitement produira l'effet escompté sans induire des effets indésirables considérés comme inacceptables. (23)

C'est très souvent selon le design 3+3 utilisé en oncologie, que sont mesurés ces critères.

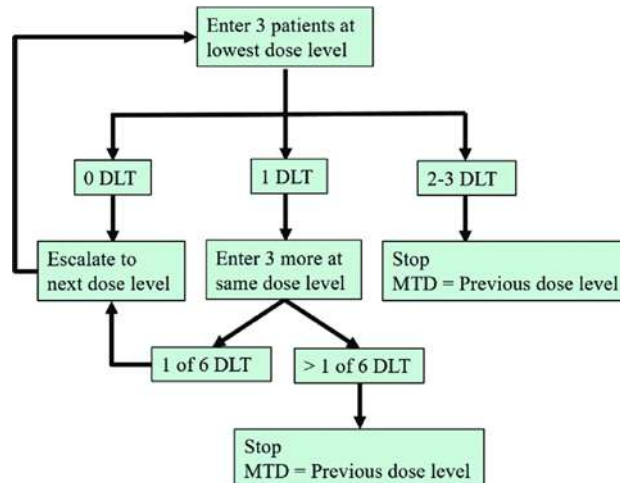


Figure 2 : Le design 3+3 en oncologie

Source : Kim et al. (2018) (24)

Après obtention de la MTD cette dernière sera souvent utilisée comme la dose initiale de la phase 2. Dans le cadre des thérapies ciblées, certaines ayant une toxicité plus faible, la MTD ne peut être atteinte et correspond à la plus haute dose étudiée. De ce fait elle est peu pertinente et doit être remplacée par un autre critère de jugement plus approprié telle que la dose minimale nécessaire pour inhiber au maximum la cible concernée. On est donc ici à la fois sur un volet sécurité et efficacité.

- Phase 2 : L'objectif principal de la phase 2 est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement (22) mais aussi de trouver la meilleure gamme de doses (21). Lors de ces essais, le nombre de patients est d'environ 50 à quelques plusieurs centaines. (21)(22)

Ces essais testent généralement le médicament expérimental sur des patients atteints d'un seul type de cancer contrairement à la phase 1, dans la mesure où les données issues des études non-cliniques et de la phase 1 ont donné un aperçu du mécanisme d'action du médicament et de son efficacité sur certains cancers. Les critères d'éligibilité vont aussi permettre d'affiner l'indication et selon le protocole, seules peuvent être incluses par exemple les pathologies cancéreuses dites de novo (pathologie n'ayant pas encore reçu de traitement anticancéreux administré en première ligne) ou encore des pathologies de novo, réfractaires ou en rechute.

Contrairement aux phases 2 d'autres aires thérapeutiques, les phases 2 en oncologie ont souvent été réalisées sans bras comparateur et en ouvert (single-arm ; open-labelled trials) en opposition aux études randomisées en double aveugle. Ce schéma est adopté principalement pour des raisons logistiques, mais aussi dans un but d'accélération du développement.

Ce type d'essai restent toutefois pertinents et permettent de montrer des résultats solides de l'efficacité du traitement, et ce d'autant plus lorsqu'ils sont associés à un comparateur externe historique, c'est-à-dire une population tirée d'essais cliniques antérieurs et présentant la même homogénéité, ce qui les rend plus intéressants.

Le design clinique le plus utilisé, est le Simon's design, un design en deux étapes. Dans ce design est inclus lors de la phase 2 un nombre de patients N_1 ; et est prédéfini de manière statistique à partir de cette population, un nombre de patients X_1 qui potentiellement répondra au traitement. Si ce nombre X_1 est atteint, on passe à l'étape suivante selon le même principe en recrutant une population supplémentaire (N_2). Si encore une fois les patients répondent positivement au traitement, le traitement sera ainsi considéré comme efficace. Dans le cas contraire, le traitement est arrêté pour manque d'efficacité. (22)

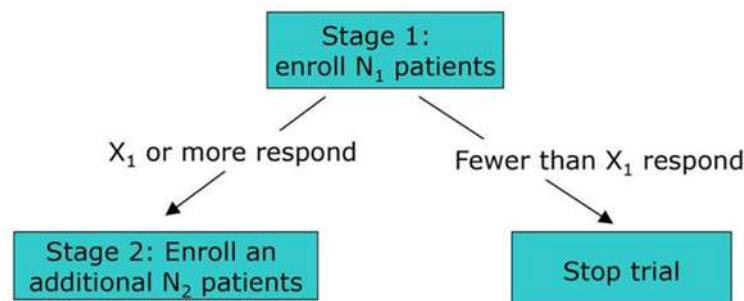


Figure 3 : Simon's design en 2 étapes

Source : Overview of Standard Phase II Design Issues, Elisabeth Hill (25)

Cette phase va ainsi permettre d'affiner la certitude de la dose trouvée en phase 1 et fournir les informations nécessaires à la conduite de la phase 3. (25)

- Phase 3 : Les essais de phases 3 oncologiques sont très souvent des essais dits randomisés contrôlés (RCT). Les patients sont donc sélectionnés selon les critères d'inclusion puis répartis entre deux bras par randomisation, de telle sorte à ce qu'ils reçoivent d'un côté le médicament expérimental ou le traitement de référence dans cette pathologie. Dans les RCT l'investigateur

et les patients ne sont pas au courant du traitement administré, ce qui permet de limiter les biais. **(21)(22)**

Dans le cadre des médicaments anticancéreux, les patients sont autorisés pour des raisons éthiques à prendre d'autres thérapies anti-cancéreuses après la progression de la maladie. Toutefois cela peut induire des biais dans l'interprétation des critères de jugement principaux. **(22)**

Au sein des essais randomisés, il est possible de réaliser un cross over. Cela signifie que les patients assignés au traitement de référence, se voient offrir après rupture de l'aveugle, le médicament expérimental. Ce croisement unidirectionnel est pré-spécifié dans le protocole, et intervient au moment de la progression de la maladie **(26)** ou après que la supériorité clinique du médicament expérimental a été prouvée. **(27)**

- Phase 4 : Les études de phase 4 sont quant à elles, liées au domaine de la pharmacovigilance et ont pour objectif d'évaluer l'usage du médicament dans les conditions d'attribution de l'AMM. Les études sont divisées en études post-AMM de sécurité (PASS) et en études post-AMM d'efficacité (PAES) **(28)**. Les PASS sont des études réalisées après l'autorisation d'un médicament afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la sécurité du médicament ou analyser l'efficacité des mesures de gestion des risques **(29)**. Les PAES se définissent comme des études menées ultérieurement dans le cadre de l'indication thérapeutique autorisée, afin de lever des incertitudes identifiées par les autorités réglementaires (au sein de l'UE), sur des aspects d'efficacité et de preuve de bénéfices qui devraient être, ou ne peuvent être, traités qu'après autorisation de mise sur le marché. **(30)**

Dans le cadre des études en oncologie, étant donné que le développement est très souvent accéléré afin de permettre un accès précoce à ces médicaments aux patients, beaucoup de médicaments possèdent une AMM conditionnelle donc partielle. Pour obtenir une AMM complète les promoteurs après la conduite des phases antérieures, se doivent d'accomplir certaines études demandées par les autorités en post-AMM. Aux Etats-Unis, on parle de post-marketing commitments.

3. Les nouvelles conceptions d'essais en oncologie

3.1 Définition et objectifs

Un essai clinique bien conçu et bien mené est indispensable pour évaluer l'effet thérapeutique de nouveaux médicaments. Il s'agit d'une composante essentielle au développement des médicaments. **(31)**

Contrairement aux conceptions d'essais traditionnels, les nouveaux schémas cliniques (c'est-à-dire, les adaptive designs et les master protocols) sont conçus comme des essais cliniques qui permettent d'apporter des modifications planifiées de façon prospective à un ou plusieurs aspects de la conception en fonction des données accumulées par les sujets de l'essai. **(32)**

Globalement, ces schémas présentent de nombreux avantages, dont une meilleure optimisation des ressources et une plus grande flexibilité, très souvent recherchées en oncologie en raison du coût important de ces études et du faible nombre de patients disponibles. **(31)**

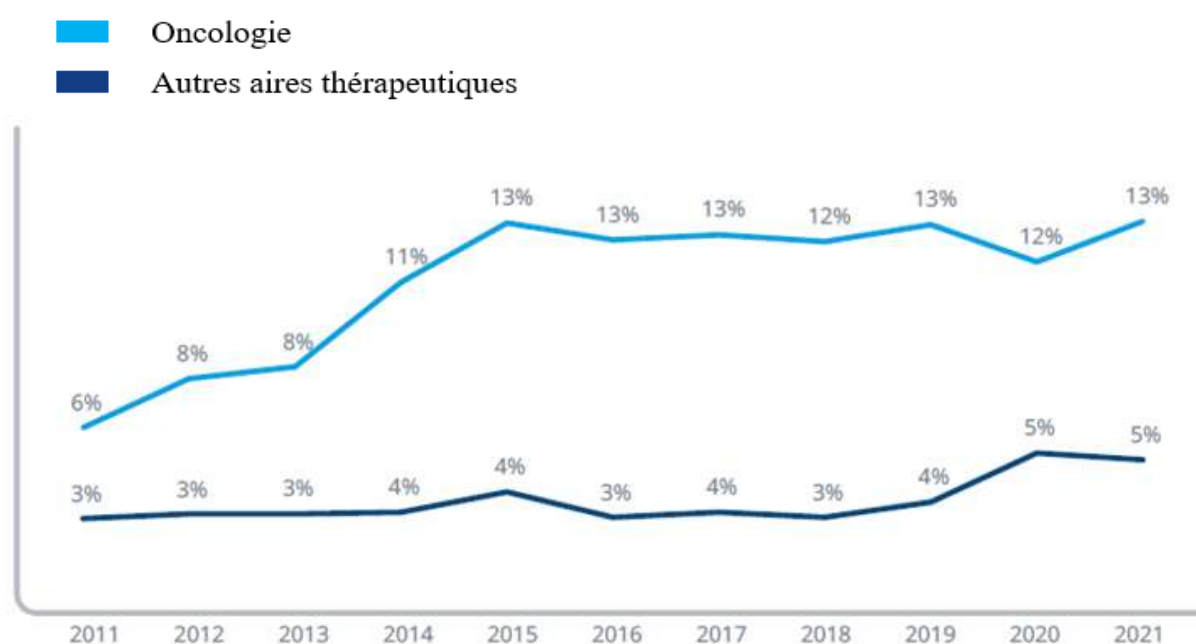


Figure 4 : Pourcentage d'essais présentant de nouveaux designs cliniques (en fonction de la date de lancement) – 2011-2021

Source : IQVIA Institute, Apr. 2020 **(20)**

Les nouvelles conceptions d'essais en oncologie ont quasiment doublé au cours de la dernière décennie et ont été utilisées dans plus de 550 essais commencés en 2021. Une grande partie de la croissance de l'utilisation de nouvelles conceptions d'essais en oncologie s'est produite entre 2011 et 2015.

Les essais en oncologie font plus fréquemment appel à ces schémas cliniques que les autres aires thérapeutiques. 13% des essais en oncologie utilisent ces mécanismes contre seulement 5 % dans tous les autres domaines thérapeutiques confondus en 2021. Ils sont essentiellement utilisés en phase 2 en oncologie (57%) alors que dans les autres domaines (50%), ils sont utilisés en phase 3. Cela est dû au fait qu'en oncologie, les données cliniques retenues pour l'AMM peuvent se baser sur la phase 2 notamment dans le cas d'absence d'alternatives thérapeutiques, et où il ne serait possible de comparer avec un essai RCT notre médicament expérimental à un traitement de référence en phase 3. **(20)**

3.2 Les master protocols et les adaptive designs

3.2.1 Définition des concepts

Conçus à l'origine pour l'oncologie, les master protocols ont pour objectif d'évaluer de manière simultanée un ou plusieurs médicaments expérimentaux **(33)**, chez des patients présentant une mutation génétique qui peut être ciblée par le médicament évalué. **(34)**

Ces études sont ainsi caractérisées par plusieurs sous-groupes et sous-protocoles **(33)**. Ce qui relie ces sous protocoles, c'est la présence d'un cadre opérationnel commun qui augmente l'efficacité en optimisant l'utilisation des ressources opérationnelles (à travers la sélection des site, la gestion des données, ou encore l'utilisation d'un même comité d'éthique indépendant) **(35)** et l'affectation des sujets de l'essai au sous-protocole ou au bras le plus approprié **(36)**. Le master protocol présente ainsi la capacité à inclure et étudier plusieurs maladies ou plusieurs biomarqueurs/populations. **(35)**

Ce type d'essai clinique a aussi pour particularité de faire appel au concept des adaptive designs, c'est-à-dire à un design clinique permettant de réaliser des adaptations prospectives au cours du développement et qui sont pré-spécifiées dans le protocole clinique. Ces adaptations ne sont donc pas faites sur une base ad hoc une fois que l'essai a commencé et toute modification se doit d'être justifiée dans le protocole. **(36)**

Ces adaptations peuvent inclure des suppressions/additions de populations ou de médicaments expérimentaux mais aussi des adaptations liées à la taille de la population évaluée, la sélection des patients ou encore au critère de jugement primaire. **(32)**

Des analyses intermédiaires sont généralement utilisées pour évaluer si des adaptations sont nécessaires pendant le déroulement de l'essai sur la base de critères de sécurité et/ou d'efficacité.
(36)

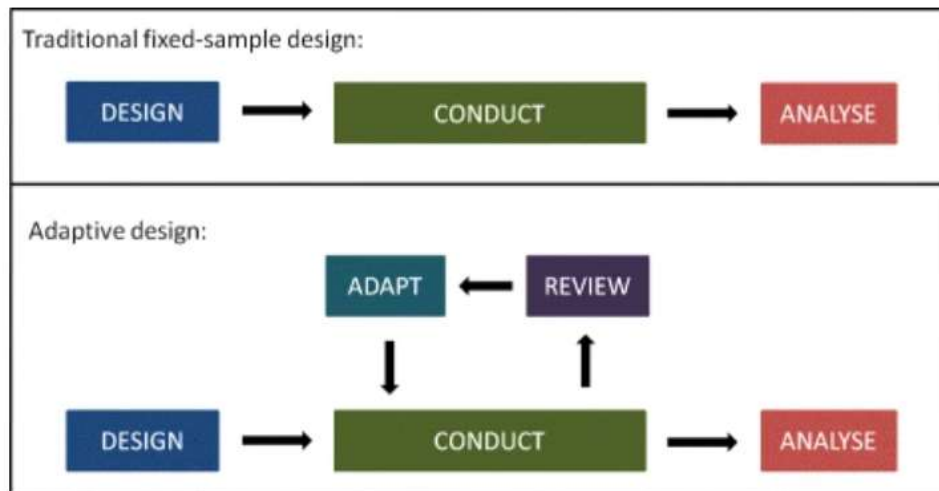


Figure 5 : Schéma d'un essai traditionnel et d'un adaptive design

Source : P. Pallmann et al. (2018) (5)

Par exemple, on peut ainsi avoir dans le cadre d'une adaptation liée à la suppression de population : 2 populations atteintes d'un cancer A et B parmi lesquelles on sélectionne les patients présentant la mutation x. On aura alors Ax ; Bx – Une partie de chaque population recevra le médicament expérimental et l'autre le traitement de référence (SOC) soit : AxME + AxSOC ; BxME + BxSOC (L'ensemble de ces 4 cohortes constituent un sous-protocole).

La sélection des patients présentant la mutation y sur le même principe, peut constituer un second sous-protocole.

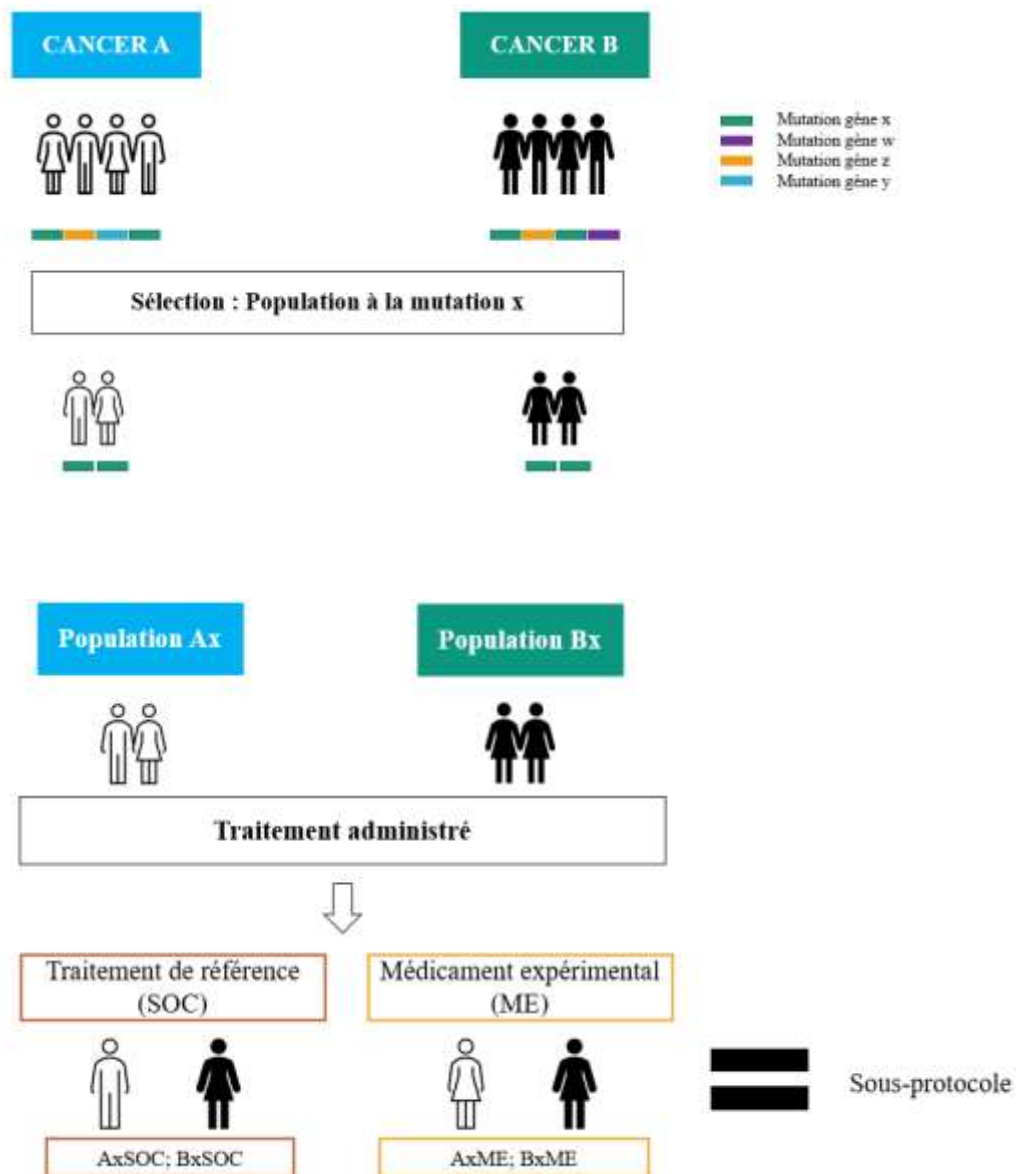


Figure 6 : Schéma du concept de master protocol

Après analyse statistique en cours d'essai, il s'avère que le médicament expérimental est plus efficace ou présente moins de risques sur la population B que A. Ici il peut être fait le choix de fermer le bras AxME, afin de continuer l'étude avec une population plus adéquate mais aussi de limiter une exposition inutile à ce traitement dans la population A. Ce qui est un avantage important de ce type d'étude.

La fermeture de sous-protocoles (dans cet exemple, de bras) est réalisée sur la base d'analyses de futilité (= non-efficacité) ou d'innocuité (= non-toxicité). (37)

Les master protocols sont surtout utilisés dans les études axées sur les biomarqueurs, et où l'utilisation d'une seule plateforme globale pour évaluer simultanément plusieurs cibles thérapeutiques. Cela permet une répartition plus efficace et plus précise des patients aux sous-protocoles les plus pertinents et accélère le développement des médicaments. **(33)** A savoir que l'ensemble de ces données sont décrites dans un protocole principal (master protocol) d'où l'appellation de ce type d'études. Ce document y décrit la conception globale de cet essai, y compris les composantes et les aspects opérationnels applicables à tous les sous-protocoles.

Les masters protocols peuvent présenter plusieurs variations à travers les essais dits baskets, umbrella et plateforme. Ces modèles de master protocols sont plus couramment utilisés en oncologie, mais peuvent être appliqués à d'autres domaines thérapeutiques si le design et leur intérêt sont clairement justifiés. **(36)**

3.2.2 Les essais basket

Un essai basket évalue une thérapie ciblée sur plusieurs maladies ou sous-types de maladies. En oncologie, cette approche est illustrée par l'évaluation des effets thérapeutiques d'un agent sur plusieurs types de tumeurs qui peuvent avoir un marqueur moléculaire ou une mutation génétique commun. Dans ce scénario, les types de tumeurs regroupés et présentant le même marqueur moléculaire/mutation génétique forment un sous-protocole (basket).

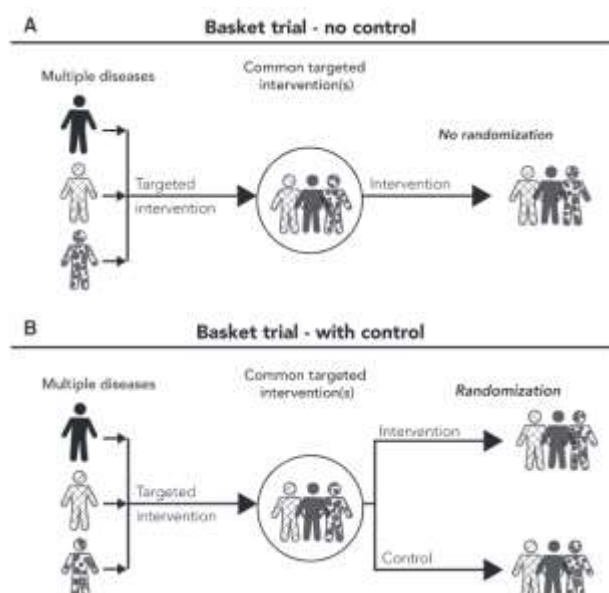


Figure 7 : Essai basket avec et sans groupe contrôle

Source : Park et al. (2019) **(38)**

Les essais baskets sont souvent menés comme des essais de phase 2, avec un seul bras. En oncologie, cette phase 2 peut constituer l'étude principale (=pivot) pour la demande d'AMM. Dans d'autres aires thérapeutiques, cette phase peut être seulement à visée exploratoire. En général le nombre de patients au sein de ses sous-protocoles est situé entre 20 et 50. Le nombre étant faible, ils donnent la possibilité de recruter plus efficacement des patients pour des cancers rares **(37)** mais aussi par ce format d'essai de limiter la nécessité de cohortes multiples, réduisant ainsi le temps de développement du médicament.

Autres avantages, un seul test de sélection des patients est développé. Cela nécessite une connaissance approfondie du mécanisme d'action du médicament afin de répondre aux besoins de la population en fonction de la présence ou non du biomarqueur. De plus, dans les essais baskets, les bras dans lesquels le médicament expérimental ne montre pas d'efficacité peuvent être interrompus plus tôt.

Malgré ces avantages, ce type d'essais présente également des limites :

- Le biomarqueur choisi doit être plausible et validé cliniquement. En l'absence de ces éléments, les résultats de l'essai peuvent ne pas être valables dans le cas où par exemple la prévalence du biomarqueur est rare dans certains sous-protocoles. De ce fait, l'étude ne peut être conduite de manière adéquate, de part une taille d'échantillon insuffisante, ou, peut-être prolongée en raison d'un retard dans le recrutement.
- Comme dit plus haut, les sous-protocoles des essais baskets sont souvent conçus comme des essais à un seul bras, de ce fait lorsque c'est le cas, l'essai basket ne permet pas de distinguer le prédictif du pronostic en raison de l'absence d'un bras de comparaison. **(39)**
- Souvent un bras de comparaison n'est pas possible car plusieurs maladies sont étudiées et les normes de soins qui existent entre ces maladies sont différentes, du coup le traitement de référence servant de comparateur est lui-même différent. **(40)**

3.2.3 Les essais umbrella

Les essais umbrella, eux, évaluent plusieurs thérapies ciblées pour une même maladie. En oncologie, des sous-études sont menées pour évaluer des thérapies ciblées correspondant à différents marqueurs moléculaires ou à des mutations génétiques au sein d'une tumeur particulière. **(37)**

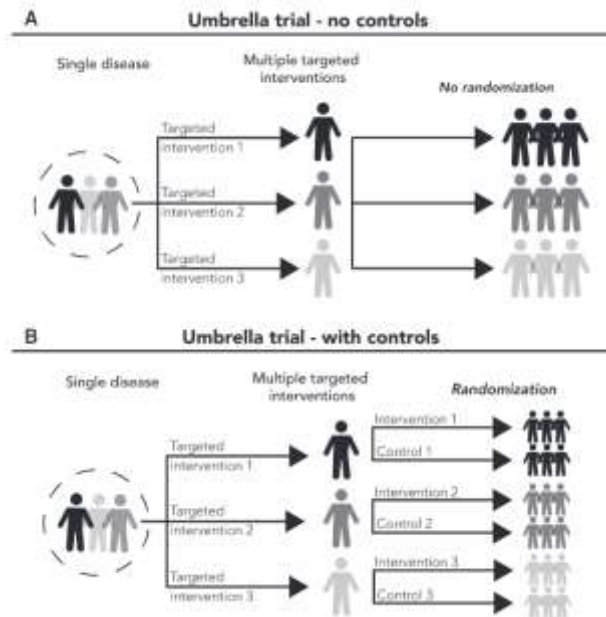


Figure 8 : Essai umbrella avec et sans groupe contrôle

Source : Park et al., (2019) (38)

Ce modèle présente l'avantage d'identifier la ou les sous-populations qui en bénéficieront le plus mais aussi d'ajouter ou de supprimer des sous-groupes de biomarqueurs (39). Par rapport aux essais en basket, il peut être plus facile de choisir le groupe témoin dans la mesure où une seule maladie est étudiée. (40)

Cependant, cette évaluation de plusieurs biomarqueurs peut accroître la complexité de l'étude d'un point de vue logistique, avec l'utilisation de plusieurs tests diagnostiques ; dans le suivi des échantillons ; des délais d'obtention des résultats de ces tests mais aussi en raison d'un nombre de patients plus important. (39)

3.2.4 Les essais plateformes

Les essais plateformes peuvent tester plusieurs médicaments expérimentaux dans une ou plusieurs populations selon un plan très dynamique (36). Ils intègrent à la fois les caractéristiques communes aux essais baskets et umbrella (41) mais aussi les défis et problématiques associées à ces deux types d'essais.

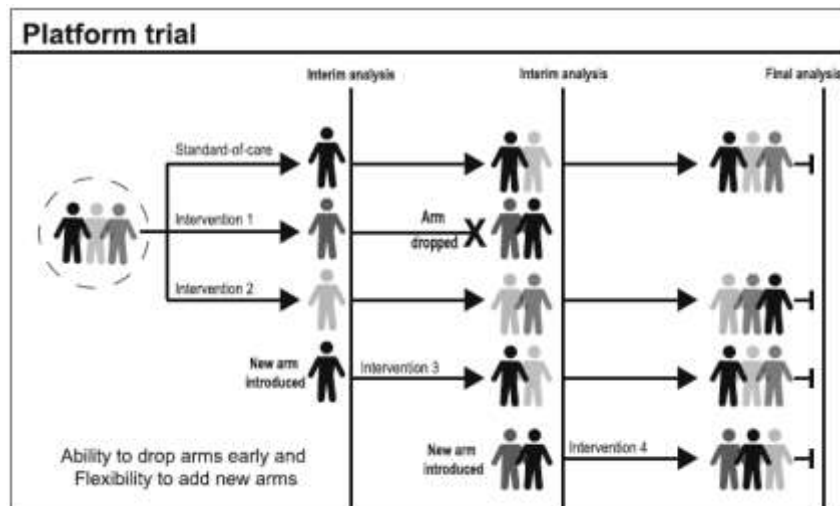


Figure 9 : Essai plateforme

Source : Park et al., (2019) (38)

3.3 Etude pivot: single-arm trial

Comme vu auparavant, les essais cliniques pivots, sans bras comparateurs sont plus nombreux en oncologie. Le paradigme traditionnel de développement des médicaments constitué de phases séquentielles et d'études randomisées, a été remis en question en oncologie et en hématologie. Les avancées en biologie moléculaire et en immunologie ont conduit aux concepts de thérapies ciblées et de médecine personnalisée. Ces découvertes ont eu de multiples conséquences sur l'évolution des plans d'études cliniques. C'est le cas notamment des masters protocols, ayant comme dénominateur commun la possibilité d'évaluer plus d'un traitement chez plus d'un type de patient ou de maladie au sein de la même structure globale d'essai, et ce potentiellement sans bras de contrôle conventionnel.

Des conceptions d'études non randomisées sans groupe de contrôle interne, sont appelées single-arm trial (SAT) (42). Le design correspond à un bras expérimental où la population reçoit le médicament à évaluer et ce sans avoir en face de bras comparateur (43). Cette conception d'essai à un seul bras n'est pas adaptée aux nouveaux médicaments cytostatiques, qui peuvent retarder la progression de la tumeur plutôt que d'en réduire la taille. De nouveaux modèles d'essais de phase 2 ont été proposés : des essais à un bras unique et qui comparent les résultats à une cohorte historique. C'est-à-dire une population issue d'un ancien essai clinique et présentant des critères d'inclusion et de non-inclusion similaires. La population servant de

comparateur est similaire à celle que l'on évalue. Les contrôles historiques sont souvent moins fiables qu'une population réelle, et peuvent présenter plus de biais. La variation des pronostics entre les populations est souvent plus importante que les effets du traitement attribués aux médicaments anticancéreux. Le choix du comparateur est donc primordial. **(44)**

Habituellement ce type de design est utilisé dans un but exploratoire et donc en phase 2, dans d'autres aires thérapeutiques.

En oncologie, ce design est très souvent utilisé dans les cancers dans la mesure où les cohortes sont très limitées mais aussi car lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, il est bien évidemment inenvisageable d'administrer un placebo à la population témoin.

La phase 2 en SAT va donc constituer en oncologie très souvent l'étude principale, c'est-à-dire l'étude pivot (et non pas la phase 3). C'est sur ces données cliniques que vont être analysées et évaluées par les autorités la mise sur le marché du médicament.

L'utilisation de ce schéma permet ainsi d'accélérer le développement du médicament dans les cancers rares, car il permet d'inclure l'ensemble des patients dans le bras expérimental. Un essai traditionnel aurait nécessité plus de patients, un temps de recrutement plus long étant donné que moins de patients peuvent être recrutés par site et que plus de sites sont nécessaires aux études cliniques.

Parmi les 42 approbations de médicaments qui ont été délivrées aux US dans le cadre d'une AMM conditionnelle, entre 2012 et 2017, 37 approbations (88%) ont été accordées sur la base d'études non comparatives. Dans toutes ces études pivots non comparatives, le taux de réponse objective (ORR) a été utilisé comme critère d'évaluation principal. **(43)**

En 2021, c'est environ 50% des nouveaux médicaments anticancéreux qui ont été approuvés sur la base d'une étude à un seul bras. **(20)**

L'utilisation de critères de jugement intermédiaires en tant que critère de jugement primaire, dans ce type d'essai est également très prisée. **(43)**

4. Critères de jugement et mesure des résultats

4.1 Définition

Un critère de jugement est un évènement, un résultat clinique ou biologique qui va être mesuré afin de déterminer de l'efficacité d'un médicament expérimental **(45) (46)**. Il doit répondre aux objectifs de l'essai et être reconnu comme significatif.

Il est de la responsabilité de ceux qui conçoivent et conduisent les essais de choisir des critères qui influenceront la prise de décision des cliniciens et des autorités.

La sélection des critères est un processus complexe et une mauvaise sélection des critères rend l'interprétation et la mise en œuvre des résultats difficiles ou impossibles. Cela peut limiter la synthèse des preuves et diminue ainsi la valeur de la recherche, en plus d'un gaspillage de ressources. **(47)**

4.2 Critères de jugement utilisés en oncologie

Un bon critère d'évaluation doit présenter certaines caractéristiques. :

- être cliniquement pertinent et bénéfique.
- être mesurable de manière efficace, notamment à l'aide d'une échelle appropriée, sensible, spécifique, et reproductible.

Pour cette raison, différents critères d'évaluation sont envisageables et préférés dans différents groupes de maladies ou dans les lignes de traitement adjuvant d'une maladie et dans les lignes de traitement des stades métastatiques d'un cancer.

Dans les essais cliniques en oncologie, il existe de nombreux critères de jugement qui peuvent être utilisés **(48)**. Comme un seul critère d'évaluation ne permet pas toujours de saisir les effets importants d'une intervention, on choisit généralement plusieurs critères d'évaluation, qui sont classés en trois catégories : primaire, secondaire ou tertiaire.

Le(s) critère(s) primaire(s) sont généralement des mesures d'efficacité qui répondent à la question principale de la recherche.

Les critères secondaires ne sont généralement pas suffisants pour influencer la prise de décision, mais ils peuvent étayer l'allégation d'efficacité en démontrant des effets supplémentaires ou en soutenant un mécanisme causal.

Si des critères d'évaluation tertiaires sont désignés, ils portent généralement sur des résultats qui se produisent moins fréquemment ou qui peuvent être utiles pour explorer de nouvelles hypothèses. **(47)**

Les critères d'évaluation des essais cliniques en oncologie peuvent être classés en deux catégories principales :

→ *Les critères cliniques centrés sur le patient* – Ce sont des variables qui reflètent le sentiment de bien-être du patient ou sa survie. Dans les essais cliniques en oncologie, ces critères incluent la survie globale (OS) et la qualité de vie (QoL). Ils évaluent un bénéfice clinique direct pour le patient.

→ *Les critères cliniques centrés sur la tumeur* comprennent les marqueurs biologiques. Dans la plupart des essais cliniques en oncologie, ces critères sont des marqueurs de laboratoire ou histologiques ayant pour but de définir la réponse à une intervention thérapeutique. Par exemple, la réponse tumorale (RECIST), les cellules tumorales circulantes, la survie sans maladie (DFS) et la survie sans progression (PFS) en font partie. **(46)**

4.1.1 Les critères cliniques centrés sur le patient

- Survie globale (= overall survival)

La survie globale (OS) est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès. Tous les patients perdus de vue ou encore en vie au moment de l'évaluation sont censurés.

L'objectif du traitement du cancer étant généralement de prolonger la survie, l'OS est souvent considéré comme le critère d'évaluation de référence dans les essais cliniques en oncologie car c'est un critère facile à mesurer ; elle est définitive puisque le point final est le décès. De plus, l'OS est objective et il est peu probable qu'elle soit biaisée par les chercheurs.

Bien qu'elle reste le critère d'évaluation clinique privilégié dans les essais cliniques en oncologie, elle présente certains inconvénients. Tout d'abord, l'attente d'un suivi à long terme des patients indique qu'une population de patients plus importante est nécessaire et que l'étude nécessitera un soutien financier plus important. De plus, elle a une utilité limitée dans les maladies qui évoluent lentement et pour lesquelles on attend une survie à long terme. Elle peut être également influencée par un traitement en plusieurs étapes, c'est-à-dire par l'utilisation séquentielle d'autres agents, des cross-overs, ce qui rend difficile l'attribution du critère clinique

à une intervention médicale spécifique **(6)**. De ce fait, cette survie globale en tant que critère est de moins en moins utilisée comme critère primaire.

L'OS était le critère d'évaluation principal dans 30% de l'ensemble des essais menés avec les médicaments contre le cancer approuvés par la FDA entre 1990 et 1999. Ce taux a diminué à 14,5% dans les essais cliniques réalisés entre 2006 et 2011 et avec l'utilisation de nombreux agents thérapeutiques ciblés, ce taux continue de baisser. **(48)**

- Qualité de vie (=quality of life)

La qualité de vie (QoL) est une mesure importante qui est rapportée par les patients et qui démontre un bénéfice clinique. Il s'agit d'une évaluation de la qualité de vie d'un patient par rapport à son état de santé au fil du temps.

L'objectif de l'inclusion de la QoL comme critère d'évaluation clinique est de compléter les résultats des critères quantitatifs tels que l'OS.

La qualité de vie est souvent utilisée comme un critère clinique secondaire pour comparer les traitements ayant des effets similaires avec des différences de toxicité (donc un risque d'effets secondaires), mais elle peut également être utilisée comme critère avec l'OS. Elle est généralement évaluée à l'aide d'un ensemble de quatre questions fondamentales. Ces quatre questions de base comprennent des concepts liés à la santé globale, la santé physique, la santé mentale et les activités de la vie quotidienne.

L'objectif est de savoir en quoi le médicament et ses effets peuvent-ils avoir un impact sur ces quatre piliers. Les items de cette enquête sont généralement brefs et fournissent des résultats faciles à interpréter. **(6)**

4.1.2 Les critères cliniques centrés sur la tumeur

Les critères de jugement autre que la survie globale et la qualité de vie, sont des critères cliniques centrés sur la tumeur, et aussi ce que l'on appelle des critères de jugement intermédiaires ou de substitution (=surrogate endpoints).

Un critère de jugement intermédiaire est destiné à remplacer un critère clinique pour l'évaluation de nouveaux traitements lorsqu'il peut être mesuré de manière plus économique, plus pratique, plus fréquente ou plus précoce que ce critère clinique. On s'attend à ce qu'un critère intermédiaire permette de prédire les avantages cliniques, les inconvénients ou l'absence d'avantages. (Par exemple, au lieu de mesurer la survie globale, pour évaluer notre médicament

entre le groupe expérimental et le groupe contrôle, on va prendre comme critère une mesure de la tumeur, au-dessous d'un certain seuil de taille, on considérera que le patient a répondu au traitement).

De nos jours, ce sont des critères de plus en plus utilisés et ce d'autant plus que le développement oncologique actuel nécessite une approbation rapide et efficace de ces nouveaux médicaments. Il est donc plus intéressant de s'orienter vers des critères axés sur des biomarqueurs plutôt que vers des critères purement cliniques à long terme. **(49)**

- Survie sans progression de la maladie (PFS ; progression free survival)

La survie sans progression fait référence au temps écoulé entre la randomisation ou le début du traitement et l'apparition de la progression de la maladie ou du décès. **(50)**

Ce critère permet de mesurer la croissance de la tumeur avant de déterminer la survie. La survie sans progression est un outil utile pour étudier les patients dont les besoins médicaux non satisfaits sont importants. L'analyse des données de survie sans progression est faussée lorsque les patients manquent les examens prévus ou abandonnent l'étude. Un autre inconvénient de la survie sans progression est que le moment précis de l'interruption de la progression du cancer est difficile à déterminer. Cela peut entraîner un biais de l'investigateur. Parfois, une maladie sous-jacente masque la capacité à mesurer la progression du cancer. **(51)**

- Survie sans survenue d'évènement (EFS ; event free survival)

La survie sans survenue d'évènement est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et un évènement qui peut inclure la progression de la maladie, l'arrêt du traitement pour une raison quelconque ou le décès.

C'est un critère intermédiaire qui peut être utilisé à la place d'un critère principal, tel que l'OS, afin de réduire la taille de l'échantillon, les coûts et la durée du suivi. Bien évidemment étant un critère intermédiaire, il doit être validé pour chaque type de tumeur, chaque traitement et chaque stade de la maladie. **(6)**

- Taux de réponse objective (ORR ; overall response rate)

On parle de taux de réponse objective (ORR) lorsqu'une proportion de patients présente une réduction de la taille de la tumeur d'un montant prédéterminé et ce pendant une période minimale. Seuls les patients présentant une maladie mesurable (selon des requis pré-établis) peuvent être recrutés avec ce critère. Il est utilisé en oncologie lors des études en phase précoce. Il est également utile pour les patients nécessitant des traitements ultérieurs et il a souvent

l'avantage de petites études plus courtes. D'un autre côté, il ne s'agit pas d'une mesure précise de l'activité du médicament, étant donné qu'il s'agit de données histologiques et il est donc sujet au biais de l'investigateur. (51)

- Réponse complète (CR ; complete response)

Une réponse complète est définie comme l'absence de preuve détectable de la présence de la tumeur. L'imagerie et l'histopathologie sont utilisées pour s'assurer que la CR peut être utilisée comme critère intermédiaire ou primaire, en fonction de la maladie ou du contexte d'utilisation. Par exemple, la CR dans le cadre d'un traitement contre le myélome multiple s'est avérée cliniquement pertinente car elle est associée à une amélioration de l'OS et à une EFS prolongée dans des études.

- Durée de la réponse (DoR ; duration of response)

La durée de la réponse (DoR) est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès chez les patients qui obtiennent une réponse ou une réponse partielle. Elle mesure la durée pendant laquelle un patient répondra au traitement sans croissance tumorale ou métastases. La DoR est utile pour évaluer les traitements qui promettent une réponse durable et, par opposition aux traitements qui fournissent une rémission temporaire sans bénéfice durable. (6)

Bien évidemment il existe d'autres critères de jugement mais de manière générale, la réponse à un critère de jugement est définie à partir de règles objectives préétablies. Dans le cas des critères centrés sur la tumeur tel que l'ORR par exemple dans le cas du pembrolizumab, utilisé dans le traitement du cancer du poumon à non petites cellules (NSCLC), l'évaluation de l'ORR a été réalisée à partir des critères « immune related response ». (irRC) ou RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) (Cf. Annexe 1). (52)

5. Les Companion Diagnostics (CDx)

5.1 Concept et objectifs

Le développement des thérapies ciblées oncologiques à travers les nouvelles conceptions cliniques et l'utilisation de critères de jugement mentionnées ci-dessus, ne serait pas possible sans la mise en place d'un test diagnostic lors de la sélection des patients.

Jusqu'à la décennie antérieure, la recherche était principalement basée sur la découverte d'agents cytotoxiques de manière empirique avant de se focaliser sur la médecine de précision avec les thérapies ciblées. Ces thérapies ciblent des molécules qui ont un rôle prépondérant

dans les voies biologiques responsables de la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses (22). De la même manière, un ciblage de ces molécules permet de traiter plus efficacement des sous-populations de patients atteint de cancers, et de prendre en compte l'hétérogénéité de ces pathologies. (21)

Aujourd'hui avec une meilleure compréhension moléculaire du cancer et de sa progression, la pratique clinique s'appuie fortement sur l'analyse in vitro afin d'obtenir des informations permettant de soutenir et/ou de guider le diagnostic et le suivi de l'efficacité thérapeutique. Les médicaments sont alors prescrits sur la base de sous-groupes de population déterminés par des dispositifs de diagnostic in vitro (IVD) (53)(54). Lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec un médicament thérapeutique, ils sont appelés companion diagnostics (CDx) (54) et leur utilisation ainsi que les procédures d'évaluation sont fortement réglementées.

Un CDx est un dispositif médical de diagnostic in vitro (IVD) permettant de sélectionner uniquement les patients chez qui un traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux qui sont diagnostiqués avec une maladie donnée et ce, en fonction de leur statut lié à un marqueur prédictif identifié par ce test. (55)

5.2 Développement et cadre réglementaire européen et américain

5.2.1 Union Européenne

En Europe, le cadre juridique des IVD, et donc par appartenance, des CDx, est en train de changer. La publication du *règlement 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (IVDR)* (Cf. Annexe 2), est entré en vigueur en mai 2017, et se substitue désormais à la *directive 98/79/EC sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, (IVDD)* après une période transitoire de 5 ans. De mai 2017 à mai 2022, les IVD et les CDx associés ont transitionnés du marquage CE sous directive, à un marquage CE sous le nouveau règlement. Pendant cette période, les nouveaux IVD pouvaient être placés sous la directive ou le règlement de 2017. Ceux qui ont été certifiés par un organisme notifié sous la directive ont jusqu'à 2024 pour mettre leur produit sur le marché.

L'IVDR établit quatre classes de risque A, B, C, et D dans l'ordre de la classe de risque la plus faible à la plus élevée. Les CDx eux, font partis de la classe C.

Selon l'IVDR, le processus d'évaluation de la conformité pour les CDx prévoit une procédure de consultation entre un organisme notifié et une autorité médicale. Cette consultation peut avoir lieu avec une autorité nationale de l'union européenne ou l'EMA, tout dépend de qui

délivre l'autorisation du produit correspondant. L'organisme notifié demandera un avis scientifique à une agence nationale ou à l'EMA sur la base d'un résumé de la sécurité et des performances du test ainsi que d'un résumé de notice d'utilisation concernant l'adéquation du dispositif avec le médicament concerné.

Le délai de la consultation est de 60 jours avec la possibilité de le prolonger une fois pour 60 jours supplémentaires.

La classification des IVD dépend ainsi de plusieurs règles telles que :

- La mise en œuvre d'un système de gestion de la qualité et l'adoption d'une approche fondée sur le risque dans l'application de la réglementation relative aux IVD.
- Les exigences générales de sécurité et de performance.
- L'évaluation des performances qui nécessitent en amont la mise en place d'un plan d'évaluation de la performance. Ces études sont réalisées tout au long de la durée de vie de l'IVD. Elles doivent être basées sur des preuves cliniques en incluant un suivi post-AMM de la performance. Ce suivi post-AMM doit inclure des rapports annuels émis pour les classes C et D des IVD.
- L'évaluation de la conformité **(54)**

5.2.2 Etats-Unis

Aux États-Unis, le développement des IVD est guidé par la réglementation IDE (Investigational Device Exemptions) qui fixe des exigences spécifiques pour les études sur les IVD. Comme les médicaments, ils doivent être évalués en conséquence. Contrairement à l'Europe, la plupart des CDx sont classés au plus haut niveau de la classification des IVD, soit la classe III (risque important) et sont régis par la réglementation susmentionnée.

En général, les dispositifs médicaux de classe III requièrent une procédure d'approbation préalable à la mise sur le marché. La demande est examinée par le centre pour les dispositifs médicaux et la santé radiologique (CDRH) de la FDA.

Pour aider les promoteurs sur le sujet, la FDA a publié un guide sur les "Principes pour le co-développement d'un companion diagnostic in vitro avec un produit thérapeutique" avec des informations sur :

- L'alignement des objectifs du produit thérapeutique et de ceux du CDx.

- L'anticipation de la complexité soulevée par l'inclusion d'un IVD dans le processus de conception de l'essai clinique d'un produit thérapeutique.
- Les données nécessaires à la demande d'une AMM. **(54)**

5.3 Concept du marqueur prédictif

Un marqueur prédictif est une caractéristique permettant de différencier les patients qui bénéficieraient d'un traitement de ceux qui n'en bénéficieraient pas. Il peut être de différents types : variante génétique, récepteur particulier, caractéristique métabolique ou biochimique, etc.

Dans sa globalité, le "marqueur prédictif" combine ainsi deux conditions :

- La première est qu'un marqueur prédictif doit obligatoirement prédire l'effet d'un traitement donné pour un critère de jugement donné.
- La seconde est que la sélection des patients à traiter par l'utilisation d'un test diagnostic permettant d'identifier le marqueur prédictif, doit avoir démontré qu'il peut permettre d'optimiser la stratégie thérapeutique en différenciant les patients chez qui le traitement aura la meilleure efficacité, et ceux qui n'auront aucun bénéfice. **(55)**

5.4 Domaines d'application

Outre la sélection des patients, l'utilisation des CDx intervient dans l'évaluation de la progression de la maladie en analysant également les marqueurs moléculaires associés mais aussi en aidant à déterminer le moment opportun concernant l'arrêt du traitement. (Par exemple, la présence d'un marqueur telle qu'une diminution d'une protéine A impliquée dans la croissance tumorale lors de l'administration du traitement, peut constituer une preuve de l'efficacité d'un traitement). **(56)**

Il convient donc de bien déterminer le marqueur prédictif car, la sélection de patients sur la base de l'identification d'un marqueur peu ou pas du tout prédictif par un test diagnostique n'est pas considéré comme un CDx. De plus, cela peut entraîner une perte de chance pour certains patients si le traitement est effectivement plus ou moins bénéfique chez tous ce qui peut poser des problèmes éthiques.

Actuellement, le principal domaine de développement de ces marqueurs est l'oncologie, où de nombreux nouveaux marqueurs candidats correspondent à des variations génétiques au sein de

proto-oncogènes (55). Les proto-oncogènes sont des gènes qui régule la croissance et la prolifération des cellules normales, mais qui ont le potentiel de contribuer au développement du cancer si leur expression est altérée (57). L'altération des proto-oncogènes, entraîne une modification de l'activité des protéines impliquées dans le processus d'oncogenèse : avec la mutation des gènes EGFR, KIT, KRAS ou BRAF, par exemple (56). Selon les proto-oncogènes touchés, on se retrouve avec de multiples sous-groupes de population au sein d'un groupe de cancers.

L'utilisation de marqueurs biologiques autre qu'en oncologie existe mais reste moindre dans les autres aires thérapeutiques. Ces marqueurs sont également utilisés pour les maladies métaboliques ou encore cardiovasculaires.

Entre 2015 et 2019, une moyenne de 65 % des approbations de médicaments par l'EMA et la FDA, toute aire confondue, ont au moins un biomarqueur pris en compte dans le processus de développement du médicament. Et en mars 2021, un total de 44 tests ont été approuvés par la FDA dont 25 ces 5 dernières années. Le cancer qui en bénéficie le plus est le NSCLC. Parmi l'ensemble des tests approuvés seuls 2 ont été approuvés dans des indications hors oncologie. (54)

Des approches similaires comme l'utilisation de dispositifs diagnostic pour l'évaluation générale de la maladie résiduelle minimale ou mesurable (MRD) sont de plus en plus utilisés. Il s'agit d'un domaine en plein expansion qui fait l'objet de nombreuses recherches dans les tumeurs malignes hématologiques et solides. Ici, l'ADN tumoral circulant et/ou d'autres biomarqueurs sont utilisés afin d'évaluer la charge tumorale résiduelle. Connaître ces marqueurs c'est la possibilité de les utiliser comme un moyen d'évaluation potentiel dans le développement clinique, que ce soit à travers l'évaluation de la réponse d'une tumeur face à un traitement ou encore dans le choix des critères de jugement, en particulier les critères de jugement intermédiaires. Ces derniers pouvant permettre de raccourcir les délais de développement clinique et ainsi de fournir rapidement des thérapies innovantes aux patients qui en ont besoin. (56)

Cette expansion continue des indications pour les CDx stimule à la fois les approches liées à la médecine personnalisée, mais permet également une recherche fondamentale et clinique basée sur une relation « drug-response ».

Les avantages d'une telle sélection des patients et de leur suivi par l'utilisation de biomarqueurs conduiraient à des essais cliniques plus petits, plus rapides, et potentiellement moins coûteux, réduisant ainsi l'exposition des patients à des thérapies inefficaces.

Cette croissance reflète également une volonté importante des régulateurs à adopter ces approches plus innovantes dans la réglementation de ces produits afin de faciliter l'accès à de nouvelles options thérapeutiques et diagnostiques. (54)

6. Les spécificités du développement pédiatrique en oncologie

Faciliter l'accès à de nouvelles thérapies et méthodes diagnostiques, ne s'appliquent pas seulement au travers du développement clinique réalisé dans un premier temps chez l'adulte, mais aussi à la population pédiatrique, où la recherche en oncologie est un peu moins en avance.

Le cancer est actuellement l'une des principales causes de décès par maladie chez les enfants dans les pays à revenu élevé. En Europe et en Amérique du Nord, 20 % des enfants atteints de cancer meurent de leur maladie.

Cependant encore aujourd'hui, bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans le développement de thérapies pour traiter les cancers de l'adulte au cours des 20 dernières années, les progrès ont été beaucoup plus lents pour les cancers pédiatriques.

Il est reconnu depuis longtemps que le développement de médicaments pédiatriques pose des défis supplémentaires par rapport à ceux rencontrés lors du développement de médicaments pour adultes, en particulier pour le développement de médicaments contre le cancer et les maladies rares.

L'entrée en vigueur de réglementations successives en Europe et aux Etats-Unis a permis progressivement d'inclure le développement pédiatrique au développement clinique et de garantir une meilleure disponibilité de médicaments sûrs et efficaces aux patients pédiatriques. (58)

Au sein des territoires ICH, il s'agit de l'ICH E11 qui standardise les investigations cliniques chez la population pédiatrique. (59)

6.1 Cadre réglementaire des études pédiatriques en Europe

Outre l'ICH E11, en Union Européenne, la réglementation pédiatrique est entrée en vigueur le 26 janvier 2007 (Pediatric Regulation n°1901/2006) et vise à garantir que les médicaments à usage pédiatrique font l'objet de recherches éthiques et qu'ils sont autorisés de manière appropriée, tout en améliorant la disponibilité des informations sur l'utilisation des médicaments pour les enfants **(60)**. Elle a également pour but de faciliter mais aussi d'augmenter le développement de ces médicaments.

Le règlement pédiatrique exige qu'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) doit être soumis pour tout nouveau produit, pour des nouvelles indications, de nouvelles voies d'administration ou de nouvelles formulations pharmaceutiques. Ce plan qui doit être soumis au comité pédiatrique de l'EMA (PDCO) doit décrire les études et le calendrier de réalisation de ces études chez les enfants afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché **(61)**. Il doit être soumis au plus tard avant la fin des études de pharmacocinétique chez l'homme. **(58)**

Les médicaments génériques, hydrides, à base de plantes ou homéopathiques et les biosimilaires sont exemptés du règlement pédiatrique. **(62)**

Cependant, les médicaments traitant les maladies orphelines sont inclus dans cette réglementation. Les nouveaux médicaments orphelins ne sont donc pas exemptés de PIP. De même le règlement pédiatrique n'est pas limité à la seule indication pour laquelle le promoteur demande la mise sur le marché pour les adultes, mais peut par exemple intégrer une définition plus large d'une affection plutôt qu'une simple indication.

À la suite de la soumission, Le PDCO travaille avec le promoteur et évalue la faisabilité et la qualité du PIP, propose des modifications ou des changements plus spécifiques avant de le finaliser. **(61)**

Lorsque les promoteurs soumettent des données répondant aux requis d'un PIP avant la perte d'exclusivité (expiration du brevet), ils reçoivent une prolongation de 6 mois du certificat complémentaire de protection d'un produit (CPP) **(58)**, voire 2 ans si le produit a obtenu le statut de médicament orphelin.



Figure 10 : Schéma de la protection des médicaments

En vertu du règlement relatif aux produits pédiatriques, un promoteur peut renoncer à soumettre un PIP, s'il est peu probable que le produit soit efficace chez les patients pédiatriques, s'il y a des raisons de croire que le médicament serait dangereux chez les enfants, que la pathologie pour laquelle le médicament pourrait être efficace ne se produit pas chez les enfants, ou si le médicament n'apporte pas un avantage thérapeutique significatif par rapport aux thérapies pédiatriques existantes. **(61)**

Le comité pédiatrique de l'EMA a ainsi dressé une liste de dérogations par classe de médicaments sur la base des critères mentionnés plus haut.

Les médicaments développés pour une pathologie figurant sur la liste d'exemption se voient automatiquement exemptés de PIP sans que le promoteur n'ait à fournir une justification. **(58)**

6.2 Cadre réglementaire des études pédiatriques aux Etats-Unis

6.2.1 Le BPCA et le PREA

Le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) introduit en 2002, succède à la Food and Drug Administration Modernization Act (FDMA) elle-même introduite en 1997 et qui présente le concept d'exclusivité pédiatrique. **(63)**

Le BPCA s'applique aux nouveaux médicaments chimiques et biologiques faisant l'objet d'un brevet. La BPCA stipule que la FDA peut ainsi émettre des requêtes écrites aux promoteurs demandant des études sur des médicaments approuvés par la FDA afin d'obtenir des informations supplémentaires (par exemple, le dosage, la sécurité et l'efficacité) pour la population pédiatrique si nécessaire. La conception, les conditions et le calendrier des études sont déterminés par la FDA dans la demande écrite. La réalisation de ces études pédiatriques est facultative, mais les promoteurs qui se conforment dans les temps à la demande écrite se verront accorder une exclusivité commerciale supplémentaire de 6 mois, quel que soit le résultat des études. De ce fait l'exclusivité s'applique ainsi aux médicaments dont l'indication a été approuvée par la FDA et contenant le principe actif évalué et ce y compris pour les formulations et indications adultes.

De plus, les demandes écrites ne sont pas limitées à l'indication approuvée chez l'adulte par la FDA, ce qui implique que la FDA peut demander des études pédiatriques sur une tout autre indication qui peut être orpheline ou non d'ailleurs. **(61)**

La réalisation des études dans le cadre du BPCA est basée sur un principe de volontariat. Les promoteurs n'y sont pas contraints.

Concernant le Pediatric Research Equity Act (PREA), le congrès américain l'adopte en 2003 **(58)**. Le PREA autorise la FDA à exiger des études pédiatriques visant à évaluer le dosage, l'administration, l'innocuité et l'efficacité de tout nouveau principe actif, de nouvelles indications, de nouvelles formes de dosage et de nouvelles voies d'administration dans les sous-populations pédiatriques pertinentes, ainsi que pour certains médicaments déjà commercialisés. **(61)**

Les études pédiatriques requises (donc obligatoires) par la PREA s'appliquent à l'indication en cours d'évaluation chez l'adulte et sont réalisées puis évaluées par les autorités réglementaires par l'intermédiaire d'un plan d'étude pédiatrique (Pediatric Study Plan). Toutefois ces études peuvent faire l'objet d'une dérogation si l'indication visée n'est pas pertinente chez l'enfant. **(58)**

La PREA exclut les médicaments anticancéreux de ces exigences en partant du principe que de nombreux cancers chez l'adulte ne surviennent pas chez les enfants. De plus, les traitements des maladies dites orphelines (définies globalement comme des maladies dont la prévalence est inférieure à 200 000 personnes aux Etats-Unis) sont elles aussi pas prises en compte et font donc aussi l'objet d'une dérogation.

Cependant, cela induit des limitations dans la mesure où jusqu'à 50 % des personnes touchées par des maladies orphelines sont des enfants, car de nombreuses maladies rares et génétiques se manifestent durant cette période. **(61)**

6.2.2 Le RACE

Suite aux limitations que pose le PREA, le congrès américain a mis en place le « Research to Accelerate Cures and Equity for Children Act » (RACE) en 2017 et qui est appliqué depuis août 2020. **(58)**

Cette nouvelle réglementation permettra à la FDA de rendre obligatoire l'évaluation de nouveaux médicaments chez les enfants atteints de cancer si la cible évaluée chez l'adulte est pertinente pour une ou plusieurs tumeurs malignes pédiatriques. **(64)**

Le RACE met ainsi à jour les exigences du PREA et exige que des études pédiatriques soient menées indépendamment du statut orphelin de la maladie et de l'indication du médicament pour les adultes, tant que la cible évaluée chez l'adulte est pertinente pour une ou plusieurs tumeurs malignes pédiatriques. **(61)(64)**

Il a été élaboré par le sous-comité d'oncologie pédiatrique de la FDA et le National Cancer Institute une liste de cibles moléculaires pédiatriques afin d'aider les promoteurs à planifier les études pédiatriques dans le cadre du RACE.

Le site web de la Pediatric Molecular Target List contient plusieurs centaines de cibles moléculaires définies comme pertinentes dans la croissance des cancers pédiatriques sur la base de preuves biologiques, ainsi qu'une liste de cibles moléculaires considérées comme non pertinentes. Les cibles non pertinentes se voient automatiquement recevoir des dérogations aux exigences du PREA en vertu du RACE.

Ces cibles non pertinentes sont par exemple les récepteurs aux œstrogènes et androgènes **(61)** ainsi que d'autres récepteurs impliqués majoritairement dans l'apparition du cancer du sein et de la prostate hormonodépendants.

En parallèle du RACE des efforts ont été déployés afin de diminuer l'âge d'éligibilité des essais adultes, passant de 18 à 12 ans et élargissant ainsi l'évaluation de nouveaux médicaments chez les adolescents, un groupe traditionnellement sous-représenté dans les essais cliniques.

L'ensemble de ces initiatives ainsi que l'extension de l'âge d'éligibilité sont extrêmement prometteurs pour garantir que de nouveaux médicaments efficaces et sûrs soient mis à la disposition des jeunes personnes atteintes de cancer. **(64)**

Le RACE ayant été mis en place récemment ; il est encore difficile d'évaluer son impact sur le développement pédiatrique des médicaments anticancéreux.

	US BPCA	US PREA (following the <i>RACE for Children Act</i>)	EMA EC 1901/2006
Voluntary/mandatory	Voluntary	Mandatory	Mandatory
Incentive	6-month patent extension	None	6-month patent extension*
Document	Written request from FDA	iPSP	PIP
Products with orphan designation	Included	Included if <i>RACE for Children Act</i> stipulation met	Included
Timing of submission of plan/waiver request	When data are available—must be submitted before loss of exclusivity to receive the incentive	End of phase 2 in adults and before phase 3 (required before submission of NDA/BLA)	Ideally at the end of phase 1 in adults
Decision-making body	FDA PeRC	FDA PeRC	EMA PDCO

BLA Biologics License Application, *BPCA Best Pharmaceuticals for Children Act*, *EMA* European Medicines Agency, *EU* European Union, *FDA* Food and Drug Administration, *iPSP* initial pediatric study plan, *NDA* New Drug Application, *PDCO* Paediatric Committee, *PeRC* Pediatric Review Committee, *PIP* pediatric investigation plan, *PREA* Pediatric Research Equity Act, *RACE* Research to Accelerate Cures and Equity, *US* United States

*Orphan-designated products may be granted a 2-year extension of exclusivity

Tableau 1: Requis réglementaires US et UE du développement pédiatrique

Source : Barry et al., (2018) (58)

6.3 Paediatric Investigation Plan (UE)

Le plan d'investigation pédiatrique dit PIP doit être prévu pour tout nouveau médicament, sans quoi l'EMA ne validera pas sa mise sur le marché (et ce même pour l'indication adulte).

Les informations majeures en lien avec le développement sont :

- Le mécanisme d'action du médicament expérimental
- La physiopathologie de la maladie chez l'adulte
- Les bénéfices thérapeutiques attendus
- L'indication proposée en pédiatrie (du nouveau-né à l'adolescent)
- Les mesures proposées pour le développement pédiatrique incluant les études non-cliniques faites sur des animaux juvéniles, la formulation galénique envisagée et les études cliniques et leur calendrier.
- Les demandes de dérogations (complètes ou partielles) ou de reports de conduite des essais.

Lors de la préparation du développement pédiatrique clinique, le laboratoire a une connaissance solide de la maladie et de sa physiologie sur les adultes mais pas sur les enfants. Le médicament afin de déterminer s'il doit être destiné à la population pédiatrique, est évalué par le comité pédiatrique de l'EMA appelé PDCO. Ce comité est composé de représentants de chaque état

membre, du comité évaluateur des médicaments à usage humain (CHMP) et des organisations de professionnels de santé et de patients.

Les questions abordées lors de ces discussions sont l'existence ou non de la pathologie chez l'enfant ; s'il existe un besoin médical important pour cette population au-delà de l'indication proposé chez l'adulte ; quelles sont les étapes nécessaires au développement ?

La soumission est ensuite faite à l'EMA et l'évaluation est réalisée par le PDCO qui peut ensuite donner son opinion dans les 9 mois (durée maximale) **(65)**. Lors de l'évaluation après les discussions du PDCO, si des problématiques nécessitant des changements ou des clarifications dans le PIP sont relevées, le chronomètre de 120 jours (durée minimale d'évaluation) est arrêté afin que le laboratoire réponde à ces questions avant de remettre de nouveau le dossier aux autorités réglementaires, et que le processus reprenne **(63)**. Beaucoup de PIP font l'objet de 3 à 5 modifications avant qu'ils ne soient validés définitivement. D'autres comités tels que le comité pédiatrique norvégien peuvent aussi intervenir dans la décision. La décision finale d'acceptation du PIP si c'est le cas pour donner suite aux discussions menées, permet de faciliter l'accès à de meilleurs médicaments pour les enfants **(65)**, dans un premier temps par leur intégration dans ce type d'essai clinique et par la suite par la mise sur le marché si approuvée par le CHMP.

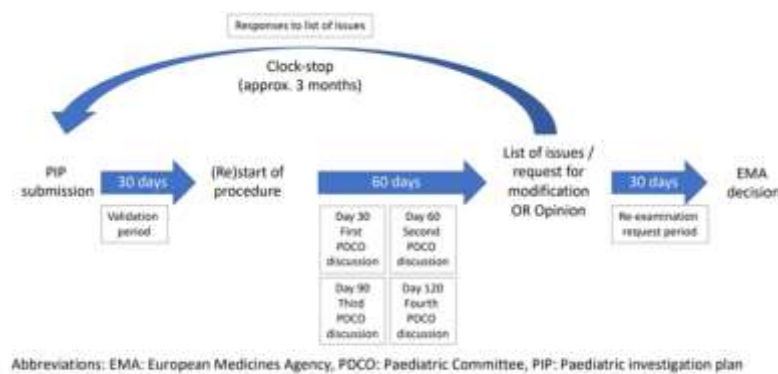


Figure 11: Délais d'évaluation du PIP par le PDCO

Source : Thèse, Huthmacher (2022) **(63)**

6.4 Pediatric Study Plan (US)

Le Pediatric Study Plan contrairement au Paediatric Investigation Plan européen est moins représenté dans le cadre du développement des médicaments oncologiques, dans la mesure où beaucoup de ces médicaments en développement possèdent le statut de médicament orphelin.

Il a été montré qu'entre 1983 et 2014 que 35% des médicaments orphelins étaient en oncologie. **(66)**

Par ce statut, ils peuvent être exemptés de PSP (n'entrent pas dans le champ d'application du PREA, à moins que la cible soit considérée comme pertinente dans le développement du cancer chez l'enfant).

Toutefois lorsque le PSP initial est soumis pour approbation, il doit être clair et fondé sur les connaissances actuelles du médicament et de l'épidémiologie de la maladie. Les promoteurs peuvent bien évidemment soumettre des modifications qui seront prises en compte sur la base de données supplémentaires telles que de nouvelles données non-cliniques et cliniques. **(67)**

Le contenu général et la structure du PSP sont comparables à ceux du PIP de l'UE **(63)**. Les informations clés que doit contenir le PSP sont :

- Un aperçu général de la pathologie chez la population pédiatrique où est caractérisé la physiopathologie de la maladie, les méthodes diagnostics ainsi que les traitements éventuels chez l'enfant. Mais aussi les possibles similarités et différences entre la population adulte et pédiatrique dans le développement de la maladie.
- Un aperçu général du médicament expérimental avec son mécanisme d'action attendu chez la population pédiatrique, l'indication voulue par le promoteur. **(67)**
- Un aperçu des études non-cliniques, de modélisation et des études cliniques qui vont être conduites avec les critères de jugement associés **(63)** ainsi qu'une discussion si applicable sur une possible extrapolation des données adultes sur l'enfant (ex : données pharmacodynamiques, ce qui permettrait d'adopter la dose à administrer)
- Les éventuelles demandes de dérogation (par exemple une dérogation dite partielle, c'est-à-dire seulement pour une sous-population pédiatrique non touchée par ce cancer), et leurs justifications.

Après soumission, une opinion écrite est émise par la FDA avec en consultation le comité pédiatrique (PeRC : Pediatric Review Committee) dans le 210 jours suivants au plus tard. Si elle est positive, les études cliniques pédiatriques pourront être menées **(67)**. Aux États-Unis, le PSP est soumis lors du dépôt du dossier d'études cliniques.

L'évaluation initiale menée par la FDA ne prend généralement pas plus de 90 jours et comprend une consultation interne avec le comité de révision pédiatrique (PeRC). Elle est suivie de 90

jours supplémentaires pour que le promoteur puisse résoudre et répondre aux commentaires de la FDA. La FDA va alors accepter ou non le PSP proposé. Ce n'est qu'au moment de l'AMM qu'elle accordera officiellement la dérogation ou le report. **(63)**

6.5 Challenges et enjeux du développement pédiatrique

Comme mentionné précédemment, le nombre d'autorisations pédiatriques a augmenté et les initiatives réglementaires créées et adaptées successivement aux États-Unis et en Europe ont eu pour but d'accroître l'étude des nouvelles thérapies anticancéreuses chez les enfants.

Actuellement près de 80% des enfants ayant un cancer, survivent au moins 5 ans après que le diagnostic a été émis, et ce avec une majorité d'enfants qui sont en fait guéris de leur cancer. Pour la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL), le cancer le plus courant chez les enfants, la survie a fait un bond de 10 à 90% depuis 1960 **(68)**, à travers la conduite d'une multitude d'études cliniques.

Toutefois, ces succès restent assez hétérogènes avec des lacunes dans certaines pathologies cancéreuses tels que les gliomes de haut grade ou encore les sarcomes métastatiques qui restent pour la plupart incurables chez cette population.

Les problématiques actuelles liées au développement de médicaments anticancéreux chez les enfants peuvent résulter de :

➔ *La prévalence* de ces cancers, qui sont tous considérés comme des maladies rares d'après la définition apportée par la FDA et l'EMA (prévalence respective requise : pas plus de 200 000 cas pour les US et pas plus de 5 cas pour 10 000 personnes en UE). Certains cancers par leur prévalence sont difficiles à étudier de manière efficace au sein d'un essai clinique traditionnel.

Auparavant, l'étude des médicaments expérimentaux étaient tournées vers les médicaments cytotoxiques et les traitements de support associés. De plus en plus, cette recherche est tournée vers de nouveaux agents comme les thérapies ciblées, ce qui nécessite de cibler au sein d'un même cancer chez une population, une sous-population présentant le marqueur moléculaire étudié. Ce qui se révèle encore plus compliqué de sélectionner encore une fois un petit nombre de patients au sein d'un échantillon réduit.

➔ *Du manque d'harmonisation entre les différentes autorités réglementaires*, mais aussi les différences de calendrier ainsi que la portée des exigences émises par l'EMA et la

FDA qui compliquent le processus de développement et la conduite de partenariats entre industries et académies. (69)

En avril 2021, afin de pallier ce manque, un document a été émis par l'EMA et la FDA : « *Common Commentary - EMA/FDA Common issues requested for discussion by the respective agency (EMA/PDCO and FDA) concerning paediatric oncology development plans.* » L'objectif est d'accélérer le développement et l'autorisation des médicaments anticancéreux destinés aux enfants, étant donné la rareté des cancers infantiles. Il décrit ainsi les informations dont les deux autorités ont généralement besoin pour leurs évaluations, afin de permettre : la soumission simultanée aux deux autorités ; des discussions coordonnées, et à plus grande échelle une collaboration internationale dans la conception et la réalisation d'essais cliniques. (70)

➔ *De l'octroi de dérogations automatiques* jusqu'à il y a peu, et en particulier dans les programmes américains pour les médicaments traitant des maladies orphelines. Les autorités réglementaires ont remédié à ce problème par l'adaptation de nouvelles mesures (Ex : RACE aux USA, ou encore l'édition de liste de cibles pertinentes dans les cancers pédiatriques et le développement clinique) cependant au vu de leur application récente, il est difficile à l'heure actuelle de connaître leur impact sur le développement clinique pédiatrique.

Dans tous les cas, avant application de ces nouvelles mesures, en Europe entre 2012 et 2015 près de 147 dérogations de classe oncologique ont été attribuées pour 89 médicaments sachant que 48 d'entre eux (54%) possédant un mécanisme d'action d'intérêt dans le développement de cancers pédiatriques. Dans une perspective différente, aux Etats-Unis, 26 médicaments ont obtenu l'approbation initiale de la FDA pour un diagnostic oncologique sur une période de 20 ans allant de 1997 à 2017 Toutefois, seuls 6 de ces agents comprenaient une indication pédiatrique. (69)

➔ *De la croissance et du développement de l'enfant.* Lors du développement d'un médicament anticancéreux est identifié une dose sûre et efficace pour l'ensemble de la population adulte. Ce qui n'est pas le cas pour les enfants où on trouve des sous-populations. Un enfant de 2 ans n'aura pas la même physiologie qu'un adolescent de 15 ans. L'enfance implique des modifications physiologiques liées à l'âge tout au long du développement et qui peuvent avoir un impact sur la pharmacologie clinique d'un médicament, tout en sachant qu'initialement un enfant ne répond pas toujours de la

même manière à un traitement qu'un adulte. Cette situation entraîne plus d'hétérogénéité et peut fragiliser les résultats obtenus.

- ➔ *De l'extrapolation adulte-enfant*, dans la mesure où la plupart des médicaments anticancéreux sont testés chez les adultes puis approuvés pour cette population avant qu'elle ne le soit chez les enfants. Cependant les cancers pédiatriques sont moléculairement et physiologiquement distincts des cancers adultes et cette extrapolation des données n'est pas chose aisée. De la même manière, peu d'études sont spécifiquement conduites dans le cadre d'anticancéreux sur la population pédiatrique (soit en tant que développement initial), ce qui peut être limitant dans l'accès à des thérapies oncologiques dans cette tranche d'âge et ce surtout pour les cancers les plus rares chez cette population. **(71)**

Quelques médicaments ont été approuvés par la FDA ou l'EMA spécifiquement pour le traitement des cancers pédiatriques les plus courants : les anticorps monoclonaux anti-GD2 pour le neuroblastome ; la clofarabine et le tisagenlecleucel pour la LAL. **(69)**

- ➔ *Du choix de la formulation*, qui doit se faire suffisamment tôt pour permettre le développement de formulations pédiatriques s'il n'en existe pas, compte tenu du temps et des dépenses nécessaires. Les formes orales développées pour un dosage fixe chez les adultes sont souvent trop grosses pour permettre un dosage approprié en fonction de la surface corporelle chez les enfants plus petits et limitent la population éligible à ceux qui peuvent avaler des gélules. De plus, des formes à concentration multiple sont souvent nécessaires pour permettre un dosage approprié en tenant compte des différences de corpulence entre les enfants et leur âge. Les retards dans le développement d'une formulation adaptée aux enfants, limitent le recrutement dans les essais pédiatriques aux enfants plus âgés et plus grands, ce qui ne représente pas de manière adéquate les patients plus jeunes et certaines histologies pédiatriques qui se produisent presque exclusivement dans ces groupes d'âges inférieurs. **(69)**

Outre ces points pratiques, le côté éthique est important à travers le consentement des patients, qui constitue un enjeu primordial.

Le consentement éclairé est considéré comme un point majeur de la recherche éthique avec des participants humains. Cependant, comme les enfants (à l'exception des enfants plus âgés et des adolescents dans certaines conditions) n'ont pas la capacité juridique de donner un

consentement éclairé. Le consentement des parents est donc obligatoire. Néanmoins, l'autorisation parentale et l'acceptation des enfants ont toutes deux des limites et peuvent être menacés par les attentes que peuvent exposer les adultes avec par exemple une "mauvaise estimation thérapeutique et compréhension du protocole clinique ". C'est-à-dire que les parents ou tuteurs surestiment les avantages ou sous-estiment les risques associés à la participation à une étude. En oncologie pédiatrique le diagnostic étant très pénible, les parents ou les tuteurs peuvent ainsi donner leur consentement lors d'une période de détresse intense, sans en mesurer pleinement l'ampleur et cela peut menacer la validité d'un consentement éclairé.

Le développement clinique des médicaments anticancéreux pédiatriques met donc en évidence les tensions entre la nécessité de protéger les mineurs contre les risques et les contraintes excessifs ainsi que l'obligation sociale de faciliter la recherche qui améliorera la prise en charge des futurs patients atteints de cancers pédiatriques.

Comme tout essai clinique, les essais cliniques pédiatriques comportent des avantages et des risques. Les organismes de réglementation supervisant la recherche pédiatrique doivent prendre en compte ces défis éthiques et évaluer soigneusement l'équilibre à trouver entre le bien-être des participants pédiatriques et la production d'informations scientifiquement valables. **(71)**

En amont, des investissements supplémentaires dans les travaux non cliniques sont nécessaires pour élargir l'éventail des cancers pédiatriques pour lesquels de nouvelles thérapies sont prêtes à passer en clinique. De plus il est peut-être nécessaire d'envisager des incitations supplémentaires pour encourager les compagnies pharmaceutiques à mener des essais cliniques dans les populations de cancers pédiatriques rares, même si on observe des avancées certaines: avant 2017, seules 4 thérapies ciblées ont reçu une indication de label pédiatrique, tandis que 11 ont obtenu un label de la FDA américaine depuis 2017. **(69)**

Toutefois au vu des dérogations qui ont été précédemment attribuées et qui le sont dans une moindre mesure actuellement, de nombreuses études approuvées n'ont pas encore été réalisés. Leur impact sur la mise sur le marché de médicaments oncologiques pédiatriques n'est donc pas encore évaluable.

7. Interactions réglementaires lors du développement

Le développement d'un médicament, et sa mise sur le marché nécessite la mise en place d'une stratégie réglementaire par le laboratoire dès les phases précoces du développement.

La soumission d'une demande d'autorisation d'essais cliniques peut être ponctuée de multiples discussions entre les deux parties, qui vont avoir lieu bien au-delà, avec l'autorisation de mise sur le marché (Cf. tableau 2). (53)

	FDA	EMA
Pre-IND	Yes	No
IND	Yes	No
CTA	No	Yes
EOP1/EOP2	Yes	No
SA	No ^a	Yes ^b
SPA	Yes	No
SAG	No	Yes
Advisory committee	Yes	Yes ^c

Abbreviations: EMA, European Medicines Agency; SAG, scientific advisory group.
^aSimilar to EOP1/EOP2.
^bEither nationally or centralized for the EU.
^cNot public.

Tableau 2: Interactions avec les autorités compétentes au cours du développement

Source : Senderowicz et al. (2014) (53)

7.1 Europe : Scientific Advice

Afin d'accompagner les promoteurs dans leur développement, les autorités réglementaires européennes leur fournissent des avis scientifiques. Ces avis au sein de l'EMA sont donnés par le Scientific Advice Working Party (SAWP). Ce groupe de travail fournit des avis scientifiques, mais aussi une assistance en matière de protocoles (appelé protocol assistance) pour les médicaments sous statut orphelin. (72)

Le demandeur (= applicant) notifie l'EMA de sa demande d'avis scientifique et envoie les questions pour lesquelles il souhaite une réponse. Lorsque la demande est validée, une équipe d'évaluation (assessment team) est mise au point au sein du SAWP. L'équipe au fil de ses discussions va préparer un rapport répondant aux questions scientifiques, qui seront ultérieurement débattus avec l'ensemble du SAWP. Lors de ces discussions, l'assessment team peut faire appel à d'autres comités de l'EMA et solliciter le demandeur afin d'obtenir des documents supplémentaires ainsi que des clarifications. La décision finale est ensuite discutée et adoptée par le CHMP avant envoi au demandeur.

Lors d'un protocole assistance, les opinions du SAWP sont transmises au CHMP et au comité des médicaments orphelins (COMP), étant donné qu'il s'agit d'un avis scientifique bien spécifique à ce type de médicament. Les membres du SAWP font ainsi parti pour certains : du COMP, du PDCO ou encore du comité des thérapies avancées (CAT).

L'EMA donne des avis scientifiques à la suite des questions posées par le promoteur d'un médicament. Le promoteur présente la manière dont il prévoit de développer son médicament et identifie les questions et les solutions possibles. L'EMA donne ensuite son avis sur les propositions émises. **(73)**

Les avis scientifiques et l'assistance au protocole sont particulièrement utiles lorsque :

- l'on développe un médicament innovant, ou un médicament répondant à un besoin médical et que dans les deux cas peu de guidelines existent.
- l'on choisit de s'écarter des lignes directrices dans son plan de développement
- le développeur de médicaments a une connaissance limitée de la réglementation des médicaments ; ce qui peut être le cas pour les petites-moyennes entreprises (PME) et les groupes universitaires. **(74)**

7.2 Etats-Unis : IND meetings et Special protocol assessment

Aux Etats-Unis, avant de soumettre le dossier de demande d'essais cliniques, appelé « investigational new drug application » (IND), un promoteur peut demander un pré-IND meeting. Le but principal de cette réunion est d'examiner les données non-cliniques afin de recevoir à terme, l'accord de la FDA permettant l'initiation des essais cliniques. Cet accord favorable intervient lorsque les données non cliniques sont suffisamment pertinentes pour passer à la phase clinique. C'est en outre l'occasion de discuter de la conception et de l'ébauche de protocole pour les essais de phase 1 et les essais suivants.

Ces réunions sont essentielles si un médicament expérimental a une nouvelle indication, ou s'il s'agit d'une nouvelle entité moléculaire, ou lorsque des données contestables ont été générées en toxicologie ou en pharmacocinétique.

Le pré-IND meeting permet ainsi de limiter le risque et de s'assurer que les données non-cliniques se traduiront par des bénéfices prévisibles pour l'homme.

À la suite du dépôt de l'IND, la revue du dossier par les autorités américaines a lieu dans les 30 jours. Si aucun avis contraire/objection concernant la conduite des essais n'est émis par la FDA, les essais peuvent commencer dès le 31ème jour.

À la fin des essais de phase 1, un promoteur peut demander une réunion de fin de phase 1 (EOP1 : end-of-phase 1) avec la FDA. Cette réunion est généralement demandée pour un médicament conçu pour traiter une maladie grave ou potentiellement mortelle. L'objectif de cette réunion est d'examiner les résultats de l'étude de phase 1 et de parvenir à un accord sur les plans de la phase 2.

Pour les meetings de fin de phase 2 (EOP2), comme pour les meetings de fin de phase 1, Le sponsor cherche un accord sur la conception de la phase 3 ainsi que sur les critères d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité. Lors de cette réunion, il est également abordé des points permettant de soutenir la mise sur le marché et la conduite des études pédiatriques. Concernant les médicaments oncologiques, ces discussions interviennent plus tôt dans le développement.

(74)

Ces réunions de fin de phases cliniques sont similaires avec les scientific advice que l'on trouve en Union Européenne. Dans le cadre de l'Europe, ces avis scientifiques peuvent être centralisés ou nationaux.

Aux Etats-Unis en plus de ce qui a été mentionné, pour déterminer si un protocole répond à des normes scientifiques et réglementaires strictes pour soutenir l'approbation d'un médicament, un promoteur peut demander une évaluation spéciale du protocole (SPA). Une fois que la SPA est reçue, la FDA s'engage à fournir des commentaires dans un délai de 45 jours. La FDA peut être d'accord avec le promoteur ou demander que des changements soient apportés par un accord écrit et signé. Cette demande de SPA a lieu suite à la phase 2, dans le cadre de la planification de la phase 3. **(53)**

7.3 Parallel scientific advice (PSA)

Concernant les Scientific Advice, l'EMA et la FDA ont mis en place un programme visant à fournir des conseils scientifiques parallèles (PSA) aux promoteurs.

L'objectif du programme PSA est de fournir un mécanisme permettant aux évaluateurs de l'EMA et aux réviseurs de la FDA d'échanger simultanément avec les promoteurs leurs points de vue sur des questions scientifiques pendant la phase de développement de nouveaux

médicaments. Ces interactions doivent permettre d'accroître le dialogue entre les deux agences et les demandeurs, mais aussi d'accélérer et de rendre plus efficace le développement. Les promoteurs peuvent en faire la demande.

Les demandes doivent porter principalement sur des questions ou des problèmes spécifiques concernant le développement d'un médicament pour lequel le promoteur souhaite obtenir des informations scientifiques supplémentaires de la part de l'EMA et de la FDA.

Le process peut avoir pour effet de favoriser l'harmonisation et une meilleure convergence entre les autorités. Cependant chaque agence conserve son propre pouvoir de décision réglementaire concernant les questions de développement des médicaments et les demandes de mise sur le marché. **(75)**

7.4 Les comités consultatifs

Les advisory committees et les scientific advice groups (SAG), respectivement de la FDA et de L'EMA sont très semblables sur le concept général. En dehors des demandes réalisées par les promoteurs pour obtenir des conseils, les entités évaluatrices des médicaments au sein de ces autorités peuvent elles aussi faire appel à des groupes d'experts spécialisés, afin d'éclaircir certains points du développement et obtenir un avis.

Lorsque le CHMP prend des décisions, il peut consulter les SAG et plus particulièrement le SAG Oncology qui va pouvoir fournir des réponses sur une base consultative à des questions concernant des sujets liés à l'oncologie et à l'hématologie clinique. Chaque comité de l'EMA peut initier une demande d'avis du SAG de sa propre initiative, ou conjointement avec un ou plusieurs autres comités concernés. **(76)**

Il en est de même pour la FDA qui peut convoquer ces comités afin de les consulter sur des questions scientifiques et réglementaires, telles que l'évaluation de nouveaux produits médicaux, l'évaluation des problèmes de sécurité, l'établissement de nouveaux programmes de développement de médicaments et la rédaction de nouvelles directives.

Dans de nombreux cas, les délibérations des comités se concluent par des votes formels et des recommandations pour examen et action ultérieure par les autorités compétentes.

Concernant l'analyse des réunions effectuées par les advisory committees aux Etats-Unis sur une période comprise entre 2008 et 2015, les aires thérapeutiques majeures ayant sollicité ces avis sont les domaines des anti-infectieux et de l'oncologie. **(77)**

Les différences majeures entre ces comités consultatifs européens et américains résident dans le fait que les meetings de la FDA sont publics, enregistrés, transcrits tandis que pour le SAG les discussions ont lieu à huis-clos bien que cela soit tout de même reflété dans le rapport d'évaluation public européen (EPAR) **(78)**. L'EPAR décrit l'évaluation d'un médicament autorisé via la procédure centralisée par l'EMA. Ce document reflète les conclusions scientifiques prises à la fin du processus d'évaluation, en fournissant les motifs de l'avis du comité sur l'approbation ou non d'une demande. **(79)**

La mise en place du SAG est pensée en cas de :

- Désaccord substantiel entre les rapporteurs sur les aspects cliniques
- Questions controversées (par exemple, fort impact sur les professionnels de la santé, le public et les autres parties prenantes).
- Aspects techniques complexes
- Mesures de minimisation des risques affectant la pratique clinique.

Mais aussi pour avoir des avis sur :

- La conception et la faisabilité d'un essai clinique
- Les principales questions de sécurité à prendre en compte après autorisation **(78)**

Pour conclure, les échanges avec les autorités et l'optimisation des essais cliniques permettent l'accélération du développement dans le but de répondre à des besoins cliniques non satisfaits dans les pathologies cancéreuses.

L'obtention de données cliniques probantes et intégrées pour la mise sur le marché des anticancéreux est attendue, ce qui nécessite une plus grande complexité dans les designs cliniques mais aussi une meilleure connaissance des marqueurs et cibles moléculaires.

Outre le développement clinique, l'accès précoce à ces thérapies est également permis grâce une mise sur le marché de nouveaux médicaments de plus en plus réalisée par le biais des expedited programs.

II. EVALUATION ET ACCES PRECOCE AUX MEDICAMENTS ONCOLOGIQUES

1. Evaluation réglementaire standard des anticancéreux

L'évaluation par les autorités est une étape déterminante pour l'enregistrement et par conséquent la mise sur le marché du médicament.

Lorsque le promoteur d'un nouveau médicament estime qu'il y a suffisamment de preuves de l'innocuité et de l'efficacité d'un médicament pour répondre aux exigences des autorités en matière de commercialisation, le demandeur fait une demande d'une mise sur le marché en soumettant aux autorités compétentes son dossier d'AMM. Ce dossier regroupe un module administratif, un module pré-clinique, un module CMC (chemistry, manufacturing and controls), un module clinique et un module résumant le développement. (53)

1.1 Union Européenne

Au sein de l'union européenne pour l'accès au marché, il existe différents types de procédures d'enregistrement :

- La procédure centralisée consiste en un dépôt du dossier d'AMM auprès de l'EMA pour évaluation. À la suite de l'évaluation et d'une opinion positive de l'EMA, l'AMM est acceptée dans tous les états membres de l'UE mais aussi de l'espace économique européen (avec l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège). Cette procédure est entrée en vigueur en 1995 et est obligatoire pour les produits suivants (74) :
 - Les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active pour traiter :
 - le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)
 - le cancer
 - le diabète
 - les maladies neurodégénératives
 - les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires
 - les maladies virales
 - les médicaments dérivés de processus biotechnologiques, tels que le génie génétique
 - les médicaments de thérapie avancée, telle que la thérapie génique, la thérapie cellulaire ou les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire

- les médicaments orphelins

Dans le cas d'une procédure centralisée, ce qui est le cas pour les médicaments oncologiques, le promoteur envoie une demande directement à l'EMA.

En amont, pour savoir si un produit peut être évalué dans le cadre de la procédure centralisée, les demandeurs doivent soumettre une demande d'éligibilité sous forme de formulaire et accompagnée d'une justification, et ce 7 à 18 mois avant la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le sponsor notifie également son projet de soumettre à l'EMA 7 mois en amont.

Les comités scientifiques de l'EMA que sont le CHMP et le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) nomme ensuite un rapporteur et un co-rapporteur qui coordonneront l'évaluation de l'EMA et prépareront les rapports d'évaluation. Des experts externes peuvent être appelés afin d'y contribuer.

Avant la soumission, le demandeur peut faire appel à des réunions de pré-soumission. Elles sont recommandées par l'EMA. Les réunions de pré-soumission sont la meilleure occasion pour les promoteurs d'obtenir des conseils procéduraux et réglementaires de la part de l'agence et permettent ainsi d'accélérer le processus de validation. **(80)**

Tout au long du processus, le rapporteur et le co-rapporteur restent l'intermédiaire entre le promoteur, le CHMP et les experts externes. Une fois l'évaluation terminée, le processus aboutit à une recommandation du CHMP auprès de la commission européenne qui décide en dernier ressort de l'approbation du médicament. **(74)**

Les délais d'évaluation pour la procédure centralisée sont de 210 jours calendaires. Mais, il est possible d'avoir un clock-stop (notamment lors des questions-réponses de l'EMA envers le promoteur) à certaines étapes. *Les commentaires ou les objections du CHMP sont alors communiqués au promoteur au travers d'une « List of Questions » (LoQ) ou « List of Outstanding Issues »*

Pour les produits présentant un intérêt significatif en termes de santé publique, ces derniers peuvent faire l'objet d'une évaluation accélérée (accelerated assessment) et dans ce cas, une opinion du CHMP pourrait être prise en 150 jours, au lieu de 210 jours. **(74)**

Outre la procédure centralisée, il y a les procédures décentralisée, de reconnaissance mutuelle et les procédures nationales.

- Les procédures nationales : elles sont indépendantes et sont strictement limitées aux médicaments qui doivent être autorisés et commercialisés dans un seul état membre. C'est une procédure qui est rarement suivie pour les nouveaux produits.
- La procédure décentralisée et de reconnaissance mutuelle : dans ces procédures les autorisations de mise sur le marché sont demandées dans plusieurs États membres en même temps, l'un d'entre eux ayant le rôle d'État membre de référence (RMS). En cas de succès, le médicament est autorisé dans le RMS et dans les autres pays concernés (États membres concernés, CMS). Ces procédures sont basées sur le principe de la reconnaissance de l'évaluation du RMS par les CMS. **(81)**

1.2 Etats-Unis

Aux Etats-Unis, le dossier est déposé à la Food & Drug Administration (FDA) et est appelé NDA (New drug application) s'il s'agit d'une petite molécule chimique et s'il s'agit d'un biologique c'est un BLA (Biologics License Application).

En amont du dépôt, le demandeur peut demander un pré-NDA/BLA meeting ce qui permettra au promoteur de faire une revue avec la FDA du contenu de son dossier. Il s'agit d'une réunion de type B dont l'objectif principal est de déterminer si la demande est adéquate et s'il est nécessaire de procéder à une évaluation avec l'advisory committee (comité consultatif) au lieu d'une revue standard, ou si des plans d'évaluation du risque ou des stratégies d'atténuations sont nécessaires à mettre en place. **(74)**

Après soumission du dossier, la FDA dispose de 60 jours pour effectuer un contrôle de complétude. Au jour 74, la FDA émet une lettre indiquant si la NDA a été acceptée pour soumission avec le type d'évaluation mené (standard ou priority review), si non une lettre de « refus de dépôt » est émise, cette dernière contenant la liste des principaux défauts et les actions nécessaires pour les corriger.

A savoir que le temps d'évaluation des demandes d'AMM soumises à la priority review est de 6 mois contrairement aux évaluations standards qui sont de 10 mois. **(53)**

L'évaluation du dossier est réalisée par le service des maladies oncologiques au sein du CDER (Center for drug evaluation and research). **(44)**

Pour certains dossiers d'AMM, le CDER peut demander conseil à un groupe d'experts, également connu sous le nom d'Oncology Drug Advisory Committee (ODAC). Au sein de

l'ODAC, le CDER et le demandeur présentent au comité les principales informations cliniques et non-cliniques afin d'obtenir un avis sur la sécurité, l'efficacité, la qualité et l'admissibilité du produit. Le CDER peut ensuite suivre ou non les conseils de l'ODAC.

Une fois que la FDA a terminé l'examen du dossier d'AMM, il y a deux résultats possibles :

- une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète. **(53)**

Une lettre de réponse complète indique que la FDA ne peut pas approuver une demande d'AMM sous sa forme actuelle. Cette lettre y décrit également les lacunes que présentent la demande. Ces lacunes peuvent être mineures (ex : labelling) ou majeures (ex : nécessité de conduire de nouveaux essais cliniques). Dans la mesure du possible, la FDA recommande des actions qui pourraient être prises afin de permettre au dossier d'obtenir l'AMM. **(82)**

2. Cancers rares et Orphan Drug Designation en Europe et aux Etats-Unis

De nombreuses maladies rares, n'ont pour le moment pas de solution thérapeutique. Afin de pallier ce manque et dans une logique de santé publique, plusieurs réglementations avec des mesures incitatives ont été émises par les différentes agences afin de permettre un développement du médicament plus large à destination de ces patients atteints de maladie rares. **(83)**

A l'heure actuelle, le statut de médicament orphelin (ODD) est en perpétuelle croissance dans les cas des cancers rares.

En Europe, les cancers rares touchent près de 4,3 millions de personnes et 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Malgré le faible nombre de personnes atteintes par indication, ces cancers rares constituent 22% de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués chaque année au sein de l'Union Européenne. **(84)** Similairement à l'Europe, aux Etats-Unis, les cancers rares eux constituent environ 20% des cas de cancers diagnostiqués. **(85)**

2.1 Cadre réglementaire

2.1.1 Union Européenne

En décembre 1999, le Parlement européen a adopté le règlement (EC) n° 141/2000 sur les médicaments orphelins. Ses objectifs sont les suivants :

- encourager l'industrie pharmaceutique et biotechnologique à développer et à mettre sur le marché des médicaments orphelins ;

- créer un comité des médicaments orphelins (COMP) au sein de l'EMA pour l'évaluation des médicaments. Il s'agit d'un comité dont le rôle est d'étudier les demandes de désignation orpheline, de conseiller et d'assister le CHMP dans les discussions sur les médicaments orphelins.

Selon ce même règlement, seuls les médicaments à usage humain peuvent être désignés comme médicaments orphelins.

En outre, la commission a adopté le règlement (EC) n° 847/2000 du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères du statut de médicament orphelin. **(86)**

Les règlements susmentionnés constituent le principal cadre réglementaire des dispositions relatives aux médicaments orphelins au sein de l'union européenne. **(83)**

2.1.2 Etats-Unis

La législation américaine a été adoptée beaucoup plus tôt, et c'est d'ailleurs de celle-ci dont s'est inspirée l'UE. Le Congrès américain a adopté en 1983 la loi sur les médicaments orphelins (Orphan Drug Act ; ODA) pour encourager le développement de médicaments dans les maladies rares. **(87)**

L'ODA a ainsi permis d'introduire des incitations financières et commerciales mais aussi d'aide au développement du médicament afin que davantage de thérapies à destination de ces maladies soient développées et mises à disposition des patients. **(88)**

L'office du développement des médicaments orphelins (OODP) est le service de la FDA qui soutient le développement ainsi que l'évaluation de nouveaux traitements pour les maladies rares. L'OOPD évalue les informations fournies par les promoteurs afin de déterminer si leurs médicaments, répondent aux critères qui permettent d'obtenir le statut de médicament orphelin. L'office travaille également avec l'office des thérapies pédiatriques (OPT) de la FDA, les communautés scientifiques, ou les agences gouvernementales sur des questions relatives aux maladies rares. **(89)**

2.2 Prévalence et autres critères clés

Dans l'union européenne pour être qualifié en tant que médicament orphelin, un médicament doit être destiné au :

- traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital ou d'une maladie chronique invalidante.
- avoir une prévalence dans l'UE inférieure à 5 sur 10 000, ou il doit être peu probable que la commercialisation du médicament génère des revenus suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement.
- De plus, il ne doit y avoir aucune méthode satisfaisante de traitement de l'affection concernée déjà sur le marché ou, si une telle méthode existe, le nouveau médicament doit apporter un avantage significatif aux personnes touchées par cette affection.

Aux États-Unis, les compagnies pharmaceutiques peuvent demander le statut de médicament orphelin auprès de la FDA en démontrant que l'affection visée touche moins de 200 000 patients par an. **(87)**

2.3 Processus d'évaluation d'une demande d'orphan drug designation

2.3.1 Union Européenne

Au sein de l'UE, les médicaments orphelins sont soumis à une procédure d'approbation centralisée obligatoire **(90)**. L'EMA encourage vivement les promoteurs à demander une réunion de pré-soumission avec l'agence avant de déposer une demande. Les demandes de désignation orpheline sont ensuite examinées par le Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA.

Le COMP va ensuite adopter un avis positif ou soulever une liste de questions à laquelle devra répondre le promoteur.

L'avis du COMP doit intervenir au plus tard le 90^e jour de la procédure, et est envoyé à la commission européenne, qui est chargée d'accorder le statut de médicament orphelin dans les 30 jours suivant sa réception. **(91)**

Le statut de médicament orphelin peut être demandé à tout moment pendant le développement du médicament, puis accordé jusqu'à ce qu'il soit de nouveau réévalué, puis maintenu ou non lors de l'autorisation de mise sur le marché, ce qui n'est pas le cas aux États-Unis.

Dans l'Union européenne, cette évaluation se fait en deux étapes **(92)** :

- Après soumission d'une demande d'Orphan drug designation à l'EMA, celle-ci est approuvée (ou non) au cours du développement si la demande répond aux critères.
- Cependant, ce statut est réévalué par l'intermédiaire du « bénéfice significatif » au moment de la mise sur le marché afin de confirmer que le médicament à approuver est toujours en adéquation avec les critères et qu'il présente un avantage considérable par rapport aux autres médicaments disponibles destinés à une pathologie/indication similaire.

Un avis négatif du COMP lors de l'autorisation de mise sur le marché n'affecte pas la balance bénéfice-risque positive établie par le Comité des médicaments humains (CHMP) mais entraîne une autorisation de mise sur le marché sans statut de médicament orphelin. Depuis janvier 2018, les rapports d'évaluation du maintien du statut de médicament orphelin sont publiés sur le site internet de l'EMA en même temps que le rapport d'évaluation public européen (EPAR), résumant la justification de l'avis du COMP. **(92)**

Ainsi si la plupart des conditions préalables au statut de médicament orphelin sont comparables entre les États-Unis et l'UE, mais comme vu plus haut la principale différence est que l'UE exige la démonstration d'un bénéfice significatif dans le cas où le médicament cible la même indication qu'un médicament déjà sur le marché.

Un "bénéfice significatif" signifie qu'un médicament présente un avantage cliniquement pertinent ou apporte une contribution majeure aux soins des patients, par rapport aux médicaments existants déjà sur le marché et qui ciblent la même affection.

Le bénéfice significatif n'est pas à confondre avec le rapport bénéfice/risque qui est différent : le rapport bénéfice/risque implique de démontrer que le bénéfice thérapeutique attendu du traitement est supérieur au risque associé au traitement. Cependant contrairement au bénéfice significatif, il n'implique pas l'obligation de démontrer son bénéfice par rapport aux autres méthodes de traitement existants pour la même pathologie.

Ainsi, un bénéfice significatif est requis au moment de la demande d'ODD, lorsqu'il peut être soutenu par des études non cliniques, mais aussi au moment de l'autorisation de mise sur le marché, lorsque des données cliniques sont disponibles. **(87)**

Un bénéfice significatif peut être justifié de deux manières : soit par un avantage cliniquement pertinent pour les patients, qui peut être défini comme une meilleure efficacité, une meilleure sécurité ou une meilleure tolérance, soit par une contribution majeure aux soins des patients, qui est un critère plus large et pourrait, par exemple, être basé sur une facilité d'administration du médicament ou une réduction de la charge de traitement. Pour fonder son bénéfice sur ce point, le produit doit être au moins équivalent en termes d'efficacité et de sécurité par rapport aux médicaments proposés. **(92)**

2.3.2 Etats-Unis

Comme à l'EMA, un promoteur peut à tout moment du développement soumettre une demande de statut de médicament orphelin à l'OOPD. Ce statut peut être demandé pour un médicament non approuvé ou pour une nouvelle utilisation d'un médicament déjà commercialisé.

En outre, il est également possible de demander le statut de médicament orphelin pour un autre médicament destiné à traiter la même maladie rare si le promoteur peut présenter une hypothèse plausible selon laquelle le médicament est cliniquement supérieur au médicament précédemment approuvé. Plusieurs promoteurs peuvent ainsi recevoir ce statut pour le même médicament, la même maladie, mais des incitations concernant l'exclusivité du marché seront fournies à celui qui recevra l'approbation pour commercialiser le médicament en premier. **(58)**

La demande est réalisée à travers un formulaire et doit inclure la prévalence et un argumentaire scientifique qui affirme que l'on peut s'attendre à ce que le médicament soit efficace pour la maladie rare. Les données d'essais cliniques sont préférables mais en l'absence de ces données, des données non cliniques pertinentes peuvent être suffisantes afin de soutenir le raisonnement scientifique.

La demande est ensuite examinée par l'OOPD qui émettra en retour : une lettre d'approbation, une lettre demandant des informations supplémentaires au promoteur ou une lettre de refus. **(93)**

2.3.3 Soumissions parallèles entre EMA et FDA

Outre ces deux procédures distinctes en Europe et aux Etats-Unis, il existe un moyen permettant une soumission parallèle dans ces deux territoires.

Afin de permettre cette soumission parallèle, l'EMA a conclu des accords spéciaux avec les régulateurs des États-Unis à cet effet. L'EMA et la FDA interagissent et collaborent régulièrement sur les thèmes des médicaments orphelins et des maladies rares. **(91)**

Cela constitue un avantage car ce type de soumission permet de simplifier le dépôt des demandes. De plus c'est aussi un moyen d'harmoniser au mieux les discussions sur le sujet entre les autorités compétentes, tout en sachant que chaque agence garde son pouvoir décisionnel.

2.4 Exclusivité commerciale et dérogations

Il existe également des différences importantes entre les réglementations et l'application du statut des médicaments orphelins aux États-Unis et en Europe.

Selon les réglementations de l'UE et des États-Unis, pour les médicaments désignés comme "orphelins", les compagnies pharmaceutiques sont en droit de recevoir des incitations, notamment des réductions des frais administratifs et une exclusivité commerciale **(87)**, afin de favoriser la mise sur le marché et d'éviter que le produit soit abandonné, ou que son développement soit retardé. **(94)**

2.4.1 Union européenne

En Europe, les médicaments ayant une le statut de médicament orphelin ont accès à :

- à des frais réduits pour une procédure de scientific advice, appelée assistance au protocole. Alors que les conseils scientifiques fournissent au promoteur des orientations sur les exigences réglementaires pour la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament, l'assistance au protocole peut également répondre aux questions concernant le bénéfice significatif. L'assistance au protocole est gratuite pour les PME enregistrées.
- un scientific advice gratuit pour les études pédiatriques
- une exclusivité commerciale de 10 ans. **(84)**

Cette exclusivité commerciale peut être prolongée de 2 années supplémentaires pour une pathologie orpheline, lorsque les résultats d'études pédiatriques sont reflétés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et que ces études ont été conduites en accord avec le PIP. La commission européenne accorde cette prolongation après avis du PDCO et du CHMP. **(95)**

Cette exclusivité commerciale garantit qu'aucun autre traitement ayant un mécanisme d'action similaire ne sera approuvé dans la même indication, sauf s'il fait preuve d'une plus grande efficacité. **(90)**

D'autres activités concernant l'autorisation de mise sur le marché et les activités post-autorisation peuvent avoir leurs frais réduits pour les PME. **(94)**

2.4.2 Etats-Unis

Aux États-Unis, les avantages du statut de médicament orphelin comprennent des subventions pour le développement, des réunions supplémentaires avec la FDA, l'exemption d'établir un plan pédiatrique et l'exemption des frais pour les demandes de nouveaux médicaments. L'exclusivité commerciale est ici de 7 ans à partir de la date d'approbation de mise sur le marché. **(87)**

Table 1 Key incentives of the orphan legislation in the EU and US

Incentives	In EU	In US
Marketing exclusivity	10 years + 2 if paediatric	7 years
Clinical development costs	–	tax credits (up 50% of clinical development costs)
Orphan designation	free of charge	free of charge
Support from agency during the development process	free of charge protocol assistance	free of charge OOPD (Office of orphan Products Development) assistance
MAA	40% fee reduction; free of charge for SMEs and for paediatric products	fee reduction
Fee reductions for SMEs	90% of fee reduction for post authorisation inspections; free of charge pre-authorisation inspections; post-authorisation activities, including annual fees, during the first year after marketing authorisation	–
Public funds	(possible) incentives from EC (i.e. research grants) (possible) incentives in single Member States for research, development and MA	grants and contract for development of orphan drugs

Tableau 3: Avantages du statut de médicament orphelin en UE et aux US

Source: Giannuzzi et al., (2017) **(94)**

2.5 Application et impact sur les anticancéreux

L'oncologie est une aire thérapeutique en forte croissance parmi les médicaments orphelins.

Aux USA, les trois principaux domaines thérapeutiques représentés dans le statut des médicaments orphelins sont : l'oncologie, la neurologie et les maladies infectieuses. **(96)** En

Europe, entre 2000 et 2012 c'est 39% de tous les médicaments approuvés par l'EMA par le biais d'une procédure centralisée qui étaient indiqués pour traiter des maladies oncologiques. **(90)**

Cette croissance des thérapies dans cette aire thérapeutique et au sein des médicaments orphelins résulte de l'impact majeur de ces pathologies sur la santé publique. Un décès sur 4 aux Etats-Unis et en Europe est lié au cancer, ce qui constitue une part non négligeable, et qui montre également que des progrès sont nécessaires afin de limiter cette mortalité. Outre cette mortalité, les cancers sont des pathologies très invalidantes pour les patients et qui nécessitent de nombreux soins et médicaments annexes, ce qui impacte grandement la qualité de vie des patients.

L'industrie pharmaceutique a pour vocation d'améliorer la prise en charge des patients, par l'intermédiaire de nouveaux traitements en tenant compte de plus en plus des spécificités du cancer et de l'individualité des patients. Développer des médicaments issus de la médecine personnalisée demande plus de ressources et c'est à ce type de médicament que s'adresse le statut de médicament orphelin. Le but étant de faire croître la recherche et les nouveaux traitement dans ces aires thérapeutiques qui en ont besoin, en mettant en place des mesures incitatives au développement.

L'oncologie, par le progrès scientifique, technologique et le besoin urgent d'un accès à ces médicaments, constitue une aire thérapeutique favorable à l'attribution du statut de médicament orphelin. Toutefois, cette différence dans l'attribution de ce statut de médicament orphelin, a été bien souvent mis en évidence entre les Etats-Unis et l'Union Européenne.

Entre 2007 et 2018, la FDA a approuvé 135 indications de médicaments anticancéreux avec le statut de médicament orphelin. (Les indications à destination de tumeurs bénignes ou encore les combinaisons d'anticancéreux n'ont pas été prises en compte). Parmi cet échantillon, 101 (75%) ont également été approuvés par l'EMA au cours de cette période, avec ou sans statut de médicament orphelin. Seules 41 de ces 101 indications de cancer ont à la fois le statut de médicament orphelin à la FDA et l'EMA.

Les États-Unis ont ainsi plus de médicaments avec ce statut en oncologie par rapport à l'Europe car les critères pour accéder à ce statut aux Etats-Unis y sont différents et plus favorables. C'est d'ailleurs le cas pour les maladies ayant reçu le statut de médicament orphelin, lors de cette période : aux Etats-Unis, les maladies ciblées par les médicaments orphelins étaient majoritairement des sous-ensembles d'un cancer relativement commun, ce qui n'était pas le cas pour ceux ayant reçus le statut de médicament orphelin en Europe. Ici, les cancers ciblés sont

des cancers rares par leur prévalence (exemple : myélome multiple, lymphome folliculaire) indépendamment des sous-ensembles (c'est-à-dire des variations génétiques/mutations) qui les composent.

L'application différente du statut de médicament orphelin aux États-Unis et dans l'UE est liée aux critères d'accès, plus exigeants en Europe. La démonstration d'un "bénéfice significatif" est obligatoire pour que les médicaments obtiennent le statut de médicament orphelin par l'EMA. L'ajout de cette condition préalable au maintien de ce statut au moment de l'approbation par la FDA aux États-Unis pourrait contribuer à réévaluer si un médicament au vu des nouvelles données collectées et des médicaments disponibles, se présente vraiment comme un médicament ciblant les maladies rares et est susceptible de constituer une plus-value pour les patients dans leur prise en charge. Ce pourrait être également une manière de rationaliser l'attribution de ce statut. **(87)**

En 2021, les États-Unis ont lancé 20 nouvelles substances actives en oncologie et l'EMA a elle approuvé 10 nouvelles substances. Seuls trois d'entre eux, en Europe, ont été développés pour lutter contre des cancers rares (avec le statut de médicament orphelin), ce qui reste sensiblement différent des lancements américains où 80% d'entre eux ont reçu la désignation orpheline. (Cf. Tableaux 5 et 6) ce qui confirme des critères plus favorables à l'obtention de ce statut. **(20)**

*ATTRIBUTES KEY: 1 = Oral 2 = Recombinant 3 = Orphan 4 = First-in-class 5 = Accelerated approval
6 = RWE 7 = U.S. Patent to launch <5 years

THERAPY AREA	INDICATION	MOLECULE	BRAND	ATTRIBUTES*						
				1	2	3	4	5	6	7
Oncology	Acute lymphoblastic leukemia (ALL) + Lymphoblastic lymphoma (LBL)	asparaginase erwinia chrysanthemi (recombinant)	Rylaze							
	Bone marrow suppression	trilaciclib	Cesela							
	Cervical cancer	tisotumab vedotin	Tivdak							
	Cholangiocarcinoma with fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mutation	infigratinib	Truseqiq							
	Chronic myelogenous leukemia	asciminib hydrochloride	Scemblix							
	Endometrial cancer	dostarlimab	Jemperli							
	HER2-positive + breast cancer	margetuximab	Margenza							
	Large b-cell lymphoma	lisocabtagene maraleucel	Breyanzi							
	Large b-cell lymphoma	loncastuximab tesirine	Zynlonta							
	Marginal zone lymphoma and follicular lymphoma	umbralisib	Ukoniq							
	Multiple myeloma	melfalan flufenamide	Pepaxo							
	Multiple myeloma	iderabtagene vicleucel	Abeoma							
	Neuroblastoma	navitamab	Danyelza							
	Non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR exon 20 insertion mutations	amivantamab	Rybrevant							
	Non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS G12C mutations	mobocertinib	Exkivity							
	Non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS G12C mutations	sotorasib	Lumakras							
	Non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET exon 14 skipping alterations	tepotinib	Tepmetko							
Diagnostics	Prostate cancer	relugolix	Orgovyx							
	Renal cell carcinoma	tivozanib	Fotivda							
	Von Hippel-Lindau (VHL) disease with associated renal cell carcinoma (RCC), hemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumors (PNET)	belzutifan	Welltreg							
Diagnostics	Ovarian cancer imaging	gallium-68 PSMA	Cytalux							
	Prostate cancer imaging	piflutolastat F 18	Pylarify							
Totals				9	9	16	13	14	3	3

Tableau 4 : Nouvelles substances actives lancées aux US en oncologie (2021)

Source : IQVIA institute (2022) (20)

*ATTRIBUTES KEY: 1 = Oral therapy 2 = Predictive biomarker 3 = Approval based on a Phase I or II trial 4 = Single arm
5 = Multi-indication at approval 6 = Orphan 7 = Conditional marketing authorization

THERAPY AREA	INDICATION	BRAND	MOLECULE	ATTRIBUTES*						
				1	2	3	4	5	6	7
Small molecules	Breast neoplasms, neoplasm metastasis	Tukysa	tucatinib							
	NSCLC, thyroid neoplasms	Retevmo	selipencatinib							
	Cholangiocarcinoma	Pemazyre	pemigatinib							
	CLL, follicular lymphoma	Copiktra	duvelisib							
	AML	Onureg	azacitidine							
	Multiple myeloma	Hexpovio	selinexor							
Biologics	Breast neoplasms	Enhertu	trastuzumab deruxtecan							
	Endometrial neoplasms	Jemperli	dostarlimab							
	Heavy cell leukemia	Lumoxiti	moretumomab pasudotox							
	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)	Eloneis	sagratofusp							
Totals				5	3	0	7	1	3	5

Tableau 5 : Nouvelles substances actives lancées en UE en oncologie (2021)

Source : IQVIA institute (2022) (20)

3. Les expedited programs en Europe et aux Etats-Unis

La création et l'octroi du statut de médicament orphelin dans les cancers rares est une aubaine car elle favorise la recherche dans ces pathologies et un meilleur accès à ces thérapeutiques. Toutefois, ce ne sont pas les seuls outils qui interviennent dans l'accès précoce aux médicaments.

Le cheminement qui mène de la démonstration initiale d'un effet thérapeutique potentiel à l'approbation d'un médicament comporte de nombreuses étapes, dont le processus peut prendre plus d'une dizaine d'années. Les progrès de la recherche se concrétisant rapidement, les processus de validation réglementaire en Europe et aux États-Unis ont été modifiés pour faciliter le développement de nouveaux médicaments, sûrs et efficaces, dans des délais raisonnables.

Des expedited programs (=programmes accélérés) ont ainsi été mis en place avec pour objectif de fournir une approbation précoce par l'intermédiaire : d'un développement et/ou une évaluation accélérée, des incitations financières pour les nouveaux médicaments qui sont considérés comme offrant des avancées cliniques substantielles ou répondant à des besoins non satisfaits. **(97)**

L'EMA dispose de quatre principaux expedited programs :

- Exceptional circumstances (1995)
- Accelerated assessment (2005)
- AMM conditionnelle (2006)
- PRIority Medicines (PRIME, 2016)

Du côté de la FDA il existe 4 initiatives réglementaires qui rationalisent le processus d'approbation :

- Fast Track (1987)
- Accelerated Approval (1992)
- Priority Review (1992)
- Breakthrough therapy designation (2012) **(98)**

Certains de ces programmes, utilisés en oncologie, seront développés dans les parties suivantes.

3.1 Accelerated assessment & Priority review

3.1.1 Union Européenne

- Accelerated Assessment

En Europe, l'EMA a aussi développé un équivalent appelé l'accelerated assessment mis en place en 2006. Cette approche vise à réduire le temps d'évaluation des médicaments présentant un intérêt thérapeutique majeur d'un point de vue santé publique et d'un point de vue innovation thérapeutique (article 14 (9) du règlement (EC) n° 726/2004).

Un avis positif du CHMP dans le cas d'une évaluation standard prend jusqu'à 210 jours (les clock-stops ne sont pas pris en compte) et est suivi d'un processus de décision de 2 à 3 mois par la Commission européenne, aboutissant à une autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'UE. Avec l'accelerated assessment cette durée passe de 210 à 150 jours. **(99)**

3.1.2 Etats-Unis

- Priority Review

En 1992, dans le cadre de la Prescription Drug User Fee Act (PDUFA), la FDA a accepté d'améliorer les délais d'évaluation des médicaments et a créé un système à deux niveaux avec une évaluation prioritaire (priority review) et une évaluation standard.

Pour améliorer ces délais, l'agence accorde une évaluation prioritaire aux demandeurs de médicaments qui :

- 1) traitent une affection grave
- 2) apporteraient une amélioration significative de la sécurité ou de l'efficacité d'une affection grave.

Les données requises sont celles contenues dans le dossier d'AMM soumis aux autorités. La priority review réduit la période cible d'évaluation par la FDA de 10 à 6 mois, et cette désignation est souvent utilisée en combinaison avec d'autres programmes de développement accéléré. **(100)**

3.2 Accelerated approval et AMM conditionnelle

L'accélération de l'approbation des médicaments signifie que la mise sur le marché de ces médicaments est donnée sur la base d'informations prometteuses qui devront à terme être confirmées, notamment en matière de sécurité, par rapport aux approbations standards. **(43)**

3.2.1 Union Européenne

- AMM conditionnelle

Depuis 2006, « le RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil », permet d'accorder l'AMM conditionnelle à des médicaments destinés à des maladies orphelines, gravement invalidantes ou potentiellement mortelles, ou à des urgences de santé publique, sur la base de preuves cliniques prometteuses. Toutes les exigences suivantes doivent être respectées :

- (1) Un rapport bénéfice/risque du médicament qui est positif
- (2) des données cliniques complètes qui confirment ce bénéfice seront fournies dans un délai raisonnable,
- (3) le besoin médical non satisfait sera comblé par un avantage thérapeutique majeur si des alternatives sont disponibles ou si un rapport bénéfice/risque favorable est établi dans des contextes où il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques,
- (4) l'avantage potentiel pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur les risques potentiels associés à un niveau plus élevé d'incertitude quant à son rapport bénéfice/risque. **(99)**

3.2.2 Etats-Unis

- Accelerated Approval

Le champ d'application de ce programme concerne les maladies graves ou menaçant le pronostic vital et donc le traitement évalué apporte un bénéfice thérapeutique significatif pour les patients par rapport aux traitements existants. **(101)**

La législation sur l'accelerated approval lancée en 2012, a ainsi permis d'approuver les demandes de nouveaux médicaments sur la base de critères de jugement intermédiaires dans les essais cliniques, notamment :

- sur la base de marqueurs dont on pourrait s'attendre à ce qu'ils confèrent un avantage clinique, comme l'amélioration de la survie globale ou la réduction de la tumeur dans le cas du cancer, ou
- sur la base d'un critère clinique intermédiaire susceptible de prédire un bénéfice clinique supérieur à la thérapie disponible, avec par exemple un effet sur la morbidité ou la mortalité.

Les promoteurs qui décident de suivre cette voie rencontrent la FDA au cours du développement du médicament et se mettent d'accord sur les critères suivants :

- un besoin non satisfait qui existe dans la population de patients étudiée
- les critères de jugement intermédiaires qui seront évalués
- l'ampleur du bénéfice qui doit être observé en utilisant le critère de jugement intermédiaire convenu.
- Les engagements post-AMM (postmarketing commitments) **(100)**

Même si l'accelerated approval est accordé sur la base d'un critère de jugement intermédiaire, Toutefois, il est important de comprendre que l'accelerated approval exige toujours la preuve d'un bénéfice clinique par des essais cliniques confirmatoires en post-AMM. L'absence d'une confirmation peut entraîner le retrait d'une indication ou du médicament du marché. **(53)**

Il s'agit d'un programme souvent utilisé en oncologie et qui est plus que nécessaire pour permettre un accès précoce à ces médicaments. En 2020, 53 % des médicaments contre le cancer ont été approuvés par la FDA par le biais de l'accelerated approval. **(102)**

Regulatory health authority (country/union)	Expedited program (year initiated)	Eligible applications ^b	Postmarketing requirements	Approval expiration
US Food and Drug Administration (United States)	Accelerated approval (1992)	New molecular entities and supplements	Confirmatory trial that verifies the clinical benefit in the same or a related population	No
European Medicines Agency (European Union)	Conditional marketing authorization (2006)	New molecular entities	Complete specific obligations to confirm positive benefit-risk balance	Yes (valid for 1 y, must renew)

Tableau 6 : Comparaison entre AMM conditionnelle et Accelerated approval

Source: Mehta et al. (2022) **(103)**

3.2.3 Application de l'accelerated approval et de l'AMM conditionnelle en oncologie.

Ces deux programmes permettant d'accélérer le développement sont très régulièrement utilisés dans le développement des médicaments oncologiques. Bien qu'ayant une forme commune (celle de mettre sur le marché des médicaments avec des données d'efficacité et de sécurité prometteuses et qui devront être étudiées et généralement sur la base d'une étude pivot de phase 1 ou 2) ils diffèrent sur de nombreux points :

- ➔ Seules les nouvelles substances thérapeutiques sont prises en considération pour l'AMM conditionnelle.

Cela contraste avec les États-Unis, qui peuvent également accorder l'accelerated approval pour des indications supplémentaires.

- ➔ De plus, contrairement à l'accelerated approval, l'AMM conditionnelle est limitée dans le temps.

Dans l'UE, l'AMM conditionnelle doit être renouvelée chaque année avec une demande et un rapport sur les obligations en cours dans le cadre des engagements post-AMM est soumis au moins 6 mois avant l'expiration **(103)**. L'AMM conditionnelle est dans ce cas soumise à des renouvellements annuels jusqu'à sa conversion en une AMM standard, pour confirmer que le rapport bénéfice/risque reste positif sur la base des preuves issues des études post-AMM et des données de pharmacovigilance **(99)**. L'accomplissement de ces engagements post-AMM existent également dans la réglementation américaine. Le délai moyen entre l'octroi de l'AMM conditionnelle et la conversion en une autorisation standard dans l'UE est de 3,5 ans. **(103)**

Du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019, 89 nouveaux traitements oncologiques ont été approuvés aux États-Unis et en Europe.

95% (85/89) de ces médicaments ont été approuvés en premier par la FDA, et dans un délai médian de 241 (150-370) jours avant l'autorisation de mise sur le marché européen. La FDA a ainsi délivré 31 accelerated approvals (35%) et l'EMA a délivré des AMM conditionnelles pour 23 d'entre elles (26%).

Les médicaments qui ont été approuvés à la fois par la FDA et l'EMA et dont la mise à disposition des patients se fait plus tôt aux États-Unis, ont pour beaucoup eu dépôt de dossier d'AMM en premier sur le territoire américain. Le délai d'évaluation n'est donc pas le seul élément influençant la mise sur le marché.

On peut aussi constater que le nombre plus faible de nouvelles thérapies oncologiques recevant une AMM conditionnelle et les délais d'évaluation médians plus élevés en Europe, sont en partie dues à des différences dans la législation des deux autorités compétentes. Elles suggèrent que l'EMA, outre les critères, est moins favorable à l'attribution d'une AMM conditionnelle. **(104)**

3.3 Fast-Track, Breakthrough therapy designation et Priority Medicines

Parmi ces programmes de développement accéléré qui ont été introduits, il y a le Fast-Track en 1997, le Breakthrough Therapy Designation (BTD) en 2012 aux Etats-Unis et le PRiority MEDicines (PRIME) en Europe en 2016.

L'objectif de ces programmes accélérés était d'améliorer la vie des patients atteints de maladies graves en raccourcissant la durée du développement des médicaments et les délais d'évaluation sans en altérer les exigences de sécurité et d'efficacité.

3.3.1 Union Européenne

- PRiority MEDicines

La désignation PRIME a été introduite par l'EMA en 2016 et permet par ses caractéristiques d'accélérer le temps de développement d'un médicament. Le PRIME partage avec le BTD le but commun de fournir de nouveaux médicaments aux patients qui manquent de traitements et d'alternatives thérapeutiques.

Les principaux critères d'éligibilité sont :

- ➔ Que le médicament en cours de développement réponde à un besoin médical non satisfait.
- ➔ Qu'il y ai des données cliniques montrant à la fois le potentiel à répondre à ce besoin et à apporter un avantage thérapeutique majeur aux patients. **(105)**

Tout promoteur engagé dans la phase d'essai clinique exploratoire du développement peut soumettre une demande de PRIME, lors de la proof of concept (= études cliniques précoces menées pour comprendre si un médicament expérimental déclenche un signal pathophysiologique, c'est-à-dire s'il produit la réponse attendue chez les individus) lorsque celle-ci met en évidence des preuves cliniques prometteuses du médicament et de son potentiel à répondre de manière significative à un besoin médical. **(106)**

L'accès au PRIME permet d'obtenir un point de contact au sein de l'EMA, pour un support continu. Des conseils sur le plan global de développement du médicament sont fournis, des avis scientifiques aux points clés/majeurs du développement ainsi qu'une réunion de lancement avec le rapporteur et le(s) comité(s) scientifique(s) pertinents de l'EMA. **(105)**

3.3.2 Etats-Unis

- Fast-Track

Le fast-track est un processus mis en place en 1997 et conçu pour faciliter le développement et accélérer l'évaluation des médicaments destinés à traiter des maladies graves et répondre à un besoin médical non satisfait. **(107)**

Le fast-track répond ainsi au besoin d'approuver les traitements de maladies graves, dont le cancer. Une demande de fast track peut être soumise à tout moment au cours du processus de développement d'un médicament et peut utiliser des données non cliniques ou cliniques.

La FDA doit répondre à la demande dans les 60 jours. Avec cette désignation, les promoteurs bénéficient de la possibilité d'interactions précoces et fréquentes avec la FDA et du processus de "rolling review" dans le cadre duquel des parties du dossier peuvent être soumises à examen avant la soumission de la demande complète. **(100)**

Aussi, la plupart des médicaments ayant reçu cette désignation peuvent être éligibles à la priority review et à l'accelerated approval. **(108)**

Entre Janvier 2012 et Décembre 2021, 27% des médicaments qui ont reçu le fast-track (attribué par le CDER) ont des indications à visée oncologique ou traite les symptômes liés à la prise d'un médicament oncologique. **(109)**

- Breakthrough Therapy Designation

La désignation breakthrough therapy, mise en place en 2012, est comme le fast-track, un processus conçu pour accélérer le développement et l'examen des médicaments destinés à traiter une affection grave. Toutefois, le médicament doit en plus indiquer d'après des données cliniques, qu'il peut apporter une amélioration significative par rapport au traitement disponible sur un ou plusieurs critères de jugement pertinents.

Les critères de jugement pertinents sont ceux qui ont un effet sur la mortalité ou la morbidité irréversible, avec par exemple :

- ➔ Un effet sur un critère de jugement intermédiaire qui pourrait prédire un bénéfice clinique ou encore qui pourrait améliorer le profil de sécurité face aux thérapies existantes.
- ➔ Un effet sur un ou plusieurs biomarqueurs pharmacodynamiques qui suggère fortement le potentiel d'un effet significatif sur la maladie.
- ➔ Un profil de sécurité significativement amélioré par rapport au traitement existant (par exemple, moins de toxicité limitant la dose pour un agent oncologique), avec des preuves d'efficacité similaire. **(110)**

La demande de BTM est réalisée par le promoteur ou la FDA – lors de la soumission de l'IND ou au plus tard à la fin de la réunion de phase 2.

L'accès au BTM, donne accès à tous les avantages du fast-track, en plus des conseils intensifs pour un développement efficace des médicaments dès la phase 1 et une participation de hauts responsables de la FDA aux discussions. **(105)**

En comparaison, au fast-track, dans la période de janvier 2012 à décembre 2021, près de 55% des médicaments qui ont reçu le BTM (attribué par le CDER) ont des indications à visée oncologique ou bien sont destinés à traiter les symptômes liés à la prise d'un anticancéreux. **(111)**

3.3.3 Application du BTM et du PRIME en oncologie

Ces deux programmes accélérés ont pour points communs d'exiger du médicament candidat qu'il démontre à partir de données non cliniques et cliniques de stade précoce (phase 1, 2), un potentiel d'une efficacité/sécurité supérieure aux traitements existants. Le PRIME met en parallèle aussi l'accent sur la nécessité de répondre à un besoin médical non satisfait. **(112)**

Entre 2012 et 2019, 140 médicaments oncologiques ont reçu un BTM, tandis que 15 ont reçu le PRIME. Bien que le BTM existe depuis plus longtemps aux Etats-Unis, on remarque que le ratio par année de médicaments ayant reçu cette désignation reste nettement supérieur au PRIME.

De manière générale, le BTM a été attribuée majoritairement aux médicaments oncologiques (48% des attributions). En Europe son équivalent, est lui attribué à l'oncologie pour environ 28% des cas depuis sa mise en place. **(105)**

Cette disparité entre le nombre et le pourcentage d'attributions de ces désignations entre l'Europe et les Etats-Unis dépendent à la fois de la réglementation en vigueur dans chaque région, des avantages émis mais aussi des instruments utilisés dans leur évaluation.

Parmi les instruments qui ont été développés pour évaluer le bénéfice clinique des médicaments oncologiques, il y a :

- ➔ Le « Magnitude Clinical Benefit Scale » (MCBS) qui est une échelle permettant de mesurer l'avantage clinique conféré par les médicaments indiqués dans le traitement des tumeurs solides. Elle prend ainsi en compte les bénéfices (ex : amélioration de la survie, de la qualité de vie) et les risques (ex : toxicité du traitement) associés au médicament. C'est une échelle qui a été mise au point par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO)
- ➔ L'ASCO value framework qui est une échelle similaire émise par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO).

Ces deux échelles, ne sont pas complètement interchangeables, le coefficient de corrélation entre les deux échelles étant de 0,68. Les différences entre les deux échelles, peuvent donc impacter l'attribution ou non du BTD ou du PRIME. *(A savoir que ces échelles ne sont pas spécifiques à l'attribution du BTD ou du PRIME).*

C'est d'ailleurs le cas de certains médicaments oncologiques ayant reçus le BTD entre la période de novembre 2013 et septembre 2018, et qui ne répondaient pas aux standards de l'ESMO, en termes de bénéfice clinique, pour prétendre à l'attribution du PRIME.

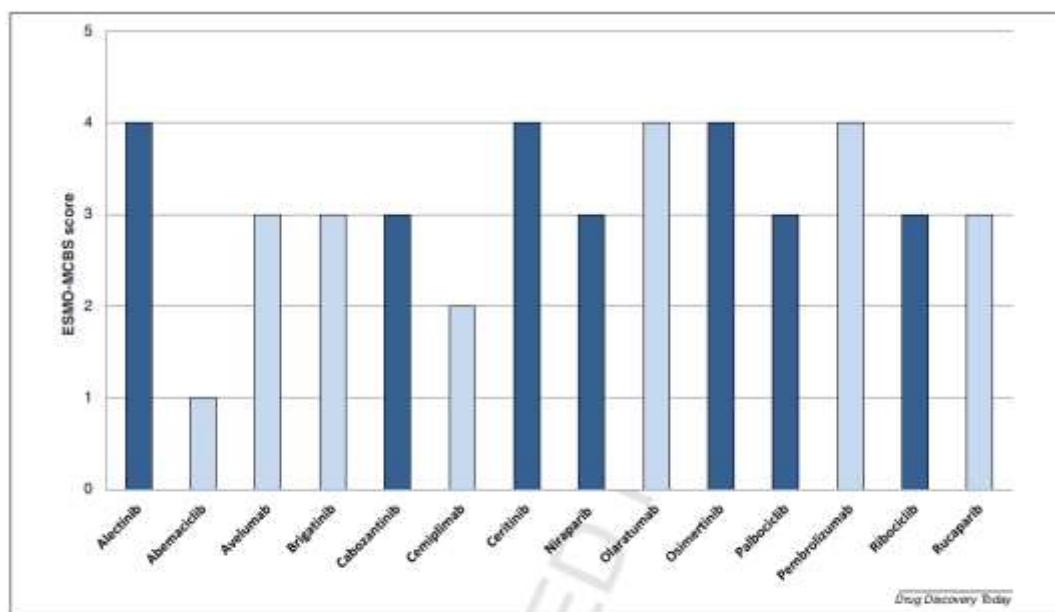


FIGURE 2
European Society for Medical Oncology (ESMO) Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) scores assigned to clinical trials investigating breakthrough therapy designation (BTD) oncology drugs. A score of 4 or 5 (noncurative therapies) corresponds to a substantial improvement in clinical benefit. ESMO-MCBS scores assigned to Phase II clinical trials (single-arm or randomized) are shown in light blue. ESMO-MCBS scores assigned to Phase III clinical trials are shown in dark blue. The ESMO-MCBS scores for clinical trials investigating alectinib, cabozantinib, certinib, niraparib, olaparumab, palbociclib, pembrolizumab, and ribociclib were published by ESMO [28]. The remaining ESMO-MCBS scores were assigned by the authors.

Figure 12 : Score ESMO-MCBS attribué aux essais cliniques dont le médicament expérimental a reçu une BTD.

Source : Mulder et al. (2020) (113)

Il en est de même pour certains standards de l'ASCO, certains médicaments n'étant pas considérés comme ayant un fort bénéfice clinique, bien qu'ils aient eu accès à un programme de développement accéléré. (113)

Au vu des résultats, il y a actuellement une difficulté à prioriser l'accès au BTD aux médicaments présentant un fort bénéfice clinique en accord avec les critères établis par les échelles ASCO et ESMO. Cela peut refléter un manque d'harmonisation systématique du niveau de bénéfice attendu dans l'attribution des expedited programs. (114)

CONCLUSION

La réglementation et les outils qui lui sont associés sont un élément majeur du développement du médicament, et ce d'autant plus en oncologie où les progrès techniques et scientifiques sont constants.

Le ciblage moléculaire des différents cancers et la nécessité de remédier aux alternatives thérapeutiques insuffisantes, ont conduit à une amélioration des essais cliniques avec une plus grande utilisation des master protocols plus flexibles mais aussi avec le besoin de développer des CDx, permettant de sélectionner la population idéale qui répondra au traitement. Parmi cette population, de plus en plus, une place est accordée au développement pédiatrique qui présente un enjeu important car les maladies cancéreuses ont la particularité d'être chez ces populations des maladies rares.

L'attribution du statut de médicament orphelin aux traitements anticancéreux, favorise l'innovation et le développement de thérapeutiques des maladies rares et pour lesquelles il existe un besoin médical urgent. Les multiples interactions avec les autorités compétentes y contribuent et vont guider les promoteurs à travers des discussions aux étapes clés du développement.

L'accès précoce à ces thérapeutiques est aussi encouragé par la mise en place par les autorités des expedited programs en Europe et aux Etats-Unis, et qui réduit la durée d'accès de ces médicaments aux populations qui en ont besoin.

Les activités de la FDA et de l'EMA sont fréquemment comparées, notamment en ce qui concerne les délais d'approbation des enregistrements des nouvelles thérapies. Des différences entre les agences réglementaires, que ce soit à travers les exigences demandées lors des essais cliniques ou les procédures d'évaluation lors de la demande d'AMM existent et cela peut affecter la mise sur le marché du médicament.

Il est d'ailleurs montré qu'entre l'Europe et les Etats-Unis, les délais d'évaluation et de mise sur le marché des médicaments sont généralement plus courts à la FDA qu'à l'EMA. **(98)** Malgré des différences dans les processus d'approbation, des études antérieures ont montré un alignement étroit entre la FDA et l'EMA dans plus de 90% des enregistrements de nouvelles thérapies, tous domaines thérapeutiques confondus **(104)**. Toutefois, la mise en place d'un cadre réglementaire plus harmonisé à l'échelle globale pourrait aider à surmonter ces défis.

Au-delà de l'aspect réglementaire, les acteurs du market access jouent un rôle prépondérant dans la mise en place du remboursement des médicaments. Il est donc nécessaire de discuter le plus tôt possible avec le market access et leurs autorités car le remboursement peut être un élément déclencheur majeur de la prescription, ce qui peut impacter l'accès aux anticancéreux.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères RECIST Version 1.1

Source : CEPD.fr

Critères RECIST version 1.1

Evaluation de la réponse tumorale (Nouveaux critères RECIST v 1.1)

"New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)" E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij ; Eur J Cancer , 45 (2 0 0 9) 2 2 8 –2 4 7.

Lésions à l'inclusion:

Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

Maladie mesurable

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de

- ≥ 10 mm au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- ≥ 10 mm par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax
- Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe ≥ 15 mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

Maladie non-mesurable

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est ≥ 10 mm et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).

Lésions cibles

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. **Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe.** La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est ≥ 15 mm.

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur *plus petit* axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	=	RP
RC	Non évalué	Non	=	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	=	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	=	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	=	PD

Commentaires relatifs à la mesurabilité des lésions à l'entrée

Lésions osseuses :

- ♦ l'imagerie par scintigraphie osseuse, PET-scan et « plain films » ne sont pas considérées comme étant adéquates pour la mesure des lésions osseuses. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer la présence ou la disparition de lésions osseuses
- ♦ Les lésions osseuses de type lytique ou de type mélangé lytique-ostéoblastique, qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérés comme des lésions mesurables, pour autant qu'elles puissent être mesurées par des techniques d'imagerie cross-sectionnelle de type CT ou IRM, et que la composante de tissus mous remplissent les conditions de mesurabilité indiquées plus haut.

Lésions kystiques :

- ♦ Les lésions qui correspondent au diagnostic de simple kyste par radiographie ne sont pas considérées comme des lésions malignes (ni mesurables, ni non-mesurables)
- ♦ Les lésions kystiques de type malin peuvent être prises en compte comme lésion mesurable pour autant qu'elles remplissent les critères de mesurabilité définis plus haut. Cependant, si le patient présente d'autres lésions non kystiques, celles-ci seront préférablement choisies comme lésion cible.

Lésions préalablement traitées localement :

- ♦ Les lésions situées dans une région préalablement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie loco-régionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, à l'exception des lésions ayant progressé depuis le traitement local. Le protocole de l'étude doit détailler les conditions spécifiques permettant de considérer de telles lésions comme étant mesurables.

Annexe 2 : Différences majeures entre la réglementation des companion diagnostic en Europe et aux Etats-Unis.

Source : Vaya et al. (2021) (54)

Table 2. Major differences in the regulation of CDx in the U.S. and in Europe (IVDR).

	U.S.—FDA	EUROPE—IVDR
Definition	An IVD companion diagnostic is an in vitro diagnostic device that provides essential information for the safe and effective use of a corresponding therapeutic product. The use of an IVD companion diagnostic device with a therapeutic product is stipulated in the instructions for use in the labeling of both the diagnostic device and the corresponding therapeutic product, including the labeling of any generic equivalents of the therapeutic product ⁵⁰	“Companion diagnostic” means a device, which is essential for the safe and effective use of a corresponding medicinal product to: (a) identify, before, and/or during treatment, patients who are most likely to benefit from the corresponding medicinal product; or (b) identify, before, and/or during treatment, patients likely to be at increased risk of serious adverse reactions as a result of treatment. ⁵³
Classification	In the vast majority of cases, FDA classifies CDx as Class III Medical Devices under the rationale that the risk associated with the use of the CDx is similar to the risk associated with the drug that will or will not be administered based on a CDx test. There may be cases when a Class II classification is appropriate with PMA (510(k)).	In IVDR, CDx are classified as class C IVDs under Rule 3.
Regulatory pathway for approval	Class III Medical Devices require a premarketing approval (PMA) procedure according to section 515 of the FD&C Act. Of the 44 currently FDA-approved CDx (last update: March 2021), 40 have been approved via the PMA procedure. Note: The IVD companion diagnostic device application will be reviewed and approved or cleared under the device authorities of the FD&C Act and relevant medical device regulations; the therapeutic product application will be reviewed and approved under section 505 of the FD&C Act (i.e., drug products) or section 351 of the Public Health Service Act (i.e., biological products) and relevant drug and biological product regulations, that is a PMA submission is reviewed by CDRH while a new drug application for a therapeutic is submitted and reviewed by CDER or then CBER.	According to IVDR (Annex IX, section 5.2), the conformity assessment process for CDx foresees a consultation procedure between a notified body and a medical authority. This could take place between any of the national regulatory authorities in the E.U. or the EMA, depending on who is responsible for the authorization of the corresponding medicinal product. Under the current directives, the interaction between medicines authorities, EMA, and notified bodies is limited to consultation procedures of devices that incorporate a medicinal substance. For the CDx consultation procedure itself, the notified body will seek a scientific opinion from a medical authority or EMA “on the basis of the draft summary of safety and performance and the draft instructions for use” regarding the suitability of the device to the medicinal product concerned. The timeframe for the consultation is 60 days with the possibility to extend once for another 60 days.

Annexe 3 : Liste des expedited programs et de leurs caractéristiques en Europe et aux Etats-Unis.

Source : Hwang et al. (2022) (114)

APPENDIX

TABLE A1. List of Key Expedited Programs and Approval Pathways

Regulatory Agency	Year	Qualifying Criteria
FDA (United States)		
Priority review	1992	Drug that treats a serious condition and, if approved, would provide a significant improvement in safety or effectiveness
Accelerated approval	1992	Drug that treats a serious condition; and generally provides a meaningful advantage over available therapies; and demonstrates an effect on a surrogate end point that is reasonably likely to predict clinical benefit or on a clinical end point that can be measured earlier than IMM that is reasonably likely to predict an effect on IMM or other clinical benefit (ie, an intermediate clinical end point)
Fast track	1997	Drug that is intended to treat a serious condition and nonclinical or clinical data demonstrate the potential to address unmet medical need
Breakthrough therapy designation	2012	Drug that is intended to treat a serious condition and preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement on a clinically significant end point(s) over available therapies
Real-time oncology review pilot program	2018	Drug that is likely to demonstrate substantial improvements over available therapy; straightforward study design; and end points that can be easily interpreted, including overall survival or progression-free survival
EMA (EU)		
Accelerated assessment	2006	Drug is expected to be of major interest for public health and therapeutic innovation
Conditional marketing authorization	2006	Drug is aimed at treating, preventing, or diagnosing seriously debilitating or life-threatening diseases and the following criteria are met: risk-benefit balance of the medicinal product is positive; it is likely that the applicant will be in a position to provide the comprehensive clinical data; unmet medical needs will be fulfilled; and the benefit to public health of the immediate availability on the market of the medicinal product concerned outweighs the risk inherent in the fact that additional data are still required
PRIME	2016	Fulfill criteria for accelerated assessment; and may offer a major therapeutic advantage over existing treatments, or benefit patients without treatment options

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/>
2. Viegas S, Ladeira C, Costa-Veiga A, Perelman J, Gajski G. Forgotten public health impacts of cancer - an overview. *Arh Hig Rada Toksikol*. 20 déc 2017;68(4):287-97.
3. Hofmarcher T, Brådvik G, Svedman C, Lindgren P, Jönsson B, Wilking N. COMPARATOR REPORT ON CANCER IN EUROPE 2019. 2019;
4. Augustus S. Drug development in oncology: a regulatory perspective. *Am J Ther*. juill 2011;18(4):323-31.
5. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them | BMC Medicine | Full Text [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1017-7>
6. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res*. 15 avr 2021;11(4):1121-31.
7. Paediatric oncology drug development – Accelerating the momentum [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/paediatric-oncology-drug-development-accelerating-the-momentum/>
8. Research C for DE and. Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2022 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics>
9. El-Hagrassy MM, Duarte DGG, Thibaut A, Lucena MFG, Fregni F. Principles of designing a clinical trial: optimizing chances of trial success. *Curr Behav Neurosci Rep*. juin 2018;5(2):143-52.
10. Learn About Clinical Studies - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
11. Ravinetto R. The revision of the ICH Good Clinical Practice guidelines: a missed opportunity? *Indian J Med Ethics*. 2017;2(4):255-9.
12. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Counc*. 21 janv 2020;17(4):548-52.
13. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE.
14. International Council for Harmonisation E6(R2) addendum: Challenges of implementation - PubMed [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29109932/>
15. EMA. Clinical Trials Information System [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>
16. EMA. Evaluation of anticancer medicinal products in man - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur:

<https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-scientific-guideline>

17. Clinical efficacy and safety: antineoplastic and immunomodulating agents | European Medicines Agency [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety/clinical-efficacy-safety-antineoplastic-immunomodulating-agents>
18. Commissioner O of the. Oncology Center of Excellence Guidance Documents. FDA [Internet]. 18 janv 2023 [cité 24 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/oncology-center-excellence-guidance-documents>
19. Pallis AG. CLINICAL DEVELOPMENT IN ONCOLOGY. 2020;
20. Global Oncology Trends 2022 [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2022>
21. Godskesen T. Patients in Clinical Cancer Trials : Understanding, Motivation and Hope. 2015 [cité 24 janv 2023]; Disponible sur: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-252542>
22. Ananthakrishnan R, Menon S. Design of oncology clinical trials: a review. Crit Rev Oncol Hematol. oct 2013;88(1):144-53.
23. Maximum tolerated dose (MTD) [Internet]. REVIVE. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://revive.gardp.org/resource/maximum-tolerated-dose-mtd/?cf=encyclopaedia>
24. Kim G, Tan HL, Chen E, Teo SC, Jang CJM, Ho J, et al. Study protocol: phase 1 dose escalating study of Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin in peritoneal metastasis. Pleura Peritoneum. 1 sept 2018;3(3):20180118.
25. Hill E. Overview of Standard Phase II Design Issues.
26. When is crossover desirable in cancer drug trials and when is it problematic? - PMC [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5961160/>
27. Isbary G, Staab TR, Amelung VE, Dintsios CM, Iking-Konert C, Nesurini SM, et al. Effect of Crossover in Oncology Clinical Trials on Evidence Levels in Early Benefit Assessment in Germany. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. juin 2018;21(6):698-706.
28. Zurita-Cruz, Barbosa-Cortés, Villasís-Keever MÁ, Zurita-Cruz, Barbosa-Cortés, Villasís-Keever MÁ. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. Rev Alerg México. juin 2019;66(2):246-53.
29. EMA. Post-authorisation safety studies (PASS) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0>
30. Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies.
31. Zang Y, Lee JJ. Adaptive clinical trial designs in oncology. Chin Clin Oncol. déc 2014;3(4):49.
32. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry | FDA [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>

33. Bogin V. Master protocols: New directions in drug discovery. *Contemp Clin Trials Commun.* juin 2020;18:100568.
34. Redman MW, Allegra CJ. The Master Protocol Concept. *Semin Oncol.* oct 2015;42(5):724-30.
35. Lu C (Cindy), Li X (Nicole), Broglio K, Bycott P, Jiang Q, Li X, et al. Practical Considerations and Recommendations for Master Protocol Framework: Basket, Umbrella and Platform Trials. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(6):1145-54.
36. Heads of Medicines Agencies: Clinical Trials Facilitation and Coordination Group [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-facilitation-and-coordination-group.html>
37. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun.* 24 août 2018;12:1-8.
38. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials.* 18 sept 2019;20(1):572.
39. Novel Study Designs in Precision Medicine - Basket, Umbrella and Platform Trials - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455953/>
40. Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *Ca.* 2020;70(2):125-37.
41. Research C for DE and. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2022 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs-and>
42. Single-Arm Clinical Trials as Pivotal Evidence for Cancer Drug Approval: A Retrospective Cohort Study of Centralized European Marketing Authorizations Between 2010 and 2019 - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32578196/>
43. Yamashita K, Kaneko M, Narukawa M. Regulatory characteristics and pivotal study design of US Food and Drug Administration approval of drugs for major vs. minor cancer. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2019;75(9):1193-200.
44. WILLIAMS G, PAZDUR R. Regulatory Considerations in Clinical Trials of Novel Anticancer Drugs. *Nov Anticancer Agents.* 31 déc 2006;263-84.
45. Definition of endpoint - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/endpoint>
46. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg.* févr 2014;151(1):17-22.
47. McLeod C, Norman R, Litton E, Saville BR, Webb S, Snelling TL. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. *Contemp Clin Trials Commun.* 12 nov 2019;16:100486.

48. Kilickap S, Demirci U, Karadurmus N, Dogan M, Akinci B, Sendur MAN. Endpoints in oncology clinical trials. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* déc 2018;23(7):1-6.
49. Statistical evaluation of surrogate endpoints with examples from cancer clinical trials - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682941/>
50. Gyawali B, Eisenhauer E, Tregear M, Booth CM. Progression-free survival: it is time for a new name. *Lancet Oncol.* 1 mars 2022;23(3):328-30.
51. Clinical Trial Endpoints for Oncology Studies [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/clinical-trial-endpoints-oncology-studies>
52. Merck Sharp & Dohme LLC. Phase I Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma (KEYNOTE 001) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 nov [cité 22 janv 2023]. Report No.: NCT01295827. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827>
53. Similarities and differences in the oncology drug approval process between FDA and European Union with emphasis on in vitro companion diagnostics - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634467/>
54. Companion Diagnostics: State of the Art and New Regulations - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34658618/>
55. Companion diagnostic test associated with a targeted therapy: definitions and assessment method [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735034/en/companion-diagnostic-test-associated-with-a-targeted-therapy-definitions-and-assessment-method
56. The value of companion diagnostics in oncology drug development - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35815729/>
57. Cline MJ. The role of proto-oncogenes in human cancer: implications for diagnosis and treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* sept 1987;13(9):1297-301.
58. Barry E, Walsh JA, Weinrich SL, Beaupre D, Blasi E, Arenson DR, et al. Navigating the Regulatory Landscape to Develop Pediatric Oncology Drugs: Expert Opinion Recommendations. *Paediatr Drugs.* juill 2021;23(4):381-94.
59. Hampson LV, Herold R, Posch M, Saperia J, Whitehead A. Bridging the gap: a review of dose investigations in paediatric investigation plans. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2014;78(4):898-907.
60. EMA. Paediatric Regulation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>
61. Ristovska L. Regulations and Data Sources on Pediatric Clinical Studies in the United States and European Union.
62. Penkov D, Tomasi P, Eichler I, Murphy D, Yao LP, Temeck J. Pediatric Medicine Development: An Overview and Comparison of Regulatory Processes in the European Union and United States. *Ther Innov Regul Sci.* 1 mai 2017;51(3):360-71.
63. Comparison of the EU and US paediatric legislations and critical analysis of the expected impact of the FDA's « RACE for Children Act » on the development of paediatric cancer medicines - DGRA e.V. - Deutsche Gesellschaft für Regulatory Affairs [Internet]. [cité 25 janv 2023].

Disponible sur: <https://www.dgra.de/deutsch/studiengang/master-thesis/2022-81415?nav=studiengang>

64. Shulman DS, DuBois SG. Winning the RACE: Expanding pediatric cancer drug approvals. *Pediatr Blood Cancer*. août 2019;66(8):e27705.
65. A Paediatric Investigation Plan Case Study | SpringerLink [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03262373>
66. Miller KL, Lanthier M. Trends In Orphan New Molecular Entities, 1983-2014: Half Were First In Class, And Rare Cancers Were The Most Frequent Target. *Health Aff Proj Hope*. mars 2016;35(3):464-70.
67. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans | FDA [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-study-plans-content-and-process-submitting-initial-pediatric-study-plans-and-amended>
68. Longo D, Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 15 oct 2015;373:1541-52.
69. Laetsch TW, DuBois SG, Bender JG, Macy ME, Moreno L. Opportunities and Challenges in Drug Development for Pediatric Cancers. *Cancer Discov*. mars 2021;11(3):545-59.
70. Common Commentary - EMA/FDA: Common issues requested for discussion by the respective agency (EMA/PDCO and FDA) concerning paediatric oncology development plans (Paediatric Investigation Plans [PIPs] and initial Pediatric Study Plans [iPSPs]).
71. Oliviero E. Success rates for anti-cancer drug development efforts in pediatric oncology [Internet]. McGill University; [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/kp78gn047>
72. EMA. Scientific advice and protocol assistance [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
73. EMA. How scientific advice works [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/how-scientific-advice-works>
74. Shahzad A, éditeur. Chapter 5 - Regulatory Process in the United States of America, Europe, China, and Japan. In: *Translational Medicine* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 25 janv 2023]. p. 109-33. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128034606000052>
75. GENERAL PRINCIPLES EMA-FDA PARALLEL SCIENTIFIC ADVICE (HUMAN MEDICINAL PRODUCTS).
76. Mandate, objectives and rules of procedure for the Inter-Committee Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology.
77. Zhang AD, Schwartz JL, Ross JS. Association Between Food and Drug Administration Advisory Committee Recommendations and Agency Actions, 2008-2015. *Milbank Q*. sept 2019;97(3):796-819.
78. Pignatti F. Scientific Advisory Groups (SAG).

79. EMA. European public assessment reports: background and context [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>
80. EMA. Authorisation of medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
81. dp_admin. Autorisation de mise sur le marché [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/autorisation-de-mise-sur-le-marche/?lang=fr>
82. Senak M. Potayto—Potahto? The Meaning of the FDA’s “Complete Response” Letters. *Am Health Drug Benefits*. sept 2008;1(7):30-1.
83. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. févr 2013;18(3-4):163-72.
84. Pauwels K, Huys I, Casteels M, Larsson K, Voltz C, Penttila K, et al. Are products with an orphan designation for oncology indications different from products for other rare indications? A retrospective analysis of European orphan designations granted between 2002-2012. *Orphanet J Rare Dis*. 16 févr 2017;12(1):36.
85. DeSantis CE, Kramer JL, Jemal A. The burden of rare cancers in the United States. *CA Cancer J Clin*. 8 juill 2017;67(4):261-72.
86. A propos des médicaments orphelins [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.orphanet-france.fr/national/FR-FR/index/a-propos-des-m%C3%A9dicaments-orphelins/>
87. Vokinger KN, Kesselheim AS. Application of orphan drug designation to cancer treatments (2008-2017): a comprehensive and comparative analysis of the USA and EU. *BMJ Open*. 10 oct 2019;9(10):e028634.
88. Miller KL, Lanthier M. Investigating the landscape of US orphan product approvals. *Orphanet J Rare Dis*. 22 oct 2018;13(1):183.
89. Commissioner O of the. Office of Orphan Products Development [Internet]. FDA. 2022 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/office-clinical-policy-and-programs/office-orphan-products-development>
90. Korchagina D, Jaroslawski S, Jadot G, Toumi M. Orphan Drugs in Oncology. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2019;213:109-42.
91. EMA. Applying for orphan designation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/applying-orphan-designation>
92. Vreman RA, de Ruijter AS, Zawada A, Tafuri G, Stoyanova-Beninska V, O’Connor D, et al. Assessment of significant benefit for orphan medicinal products by European regulators may support subsequent relative effectiveness assessments by health technology assessment organizations. *Drug Discov Today*. 1 juill 2020;25(7):1223-31.
93. Hall AK, Carlson MR. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res*. févr 2014;3(1):1-7.

94. Giannuzzi V, Conte R, Landi A, Ottomano SA, Bonifazi D, Baiardi P, et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J Rare Dis.* 3 avr 2017;12(1):64.
95. EMA. Market exclusivity: orphan medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/orphan-medicines/market-exclusivity-orphan-medicines>
96. Miller KL, Fermaglich LJ, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 9 juin 2021;16(1):265.
97. Kantor A, Haga SB. The Potential Benefit of Expedited Development and Approval Programs in Precision Medicine. *J Pers Med.* 14 janv 2021;11(1):45.
98. da Costa Gonçalves F, Demirci E, Zwiers A. A detailed analysis of expedited regulatory review time of marketing authorization applications for new anticancer drugs in the US and EU. *Clin Transl Sci.* août 2022;15(8):1959-67.
99. Martinalbo J, Bowen D, Camarero J, Chapelin M, Démolis P, Foggi P, et al. Early market access of cancer drugs in the EU. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2016;27(1):96-105.
100. Wechsler J. FDA, Congress Re-Examine Accelerated Approval Program. *Appl Clin Trials* [Internet]. 24 mars 2022 [cité 26 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/fda-s-expedited-review-process-need-speed>
101. Hoekman J, Boon WPC, Bouvy JC, Ebbers HC, de Jong JP, De Bruin ML. Use of the conditional marketing authorization pathway for oncology medicines in Europe. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2015;98(5):534-41.
102. Vokinger KN, Kesselheim AS, Glaus CEG, Hwang TJ. Therapeutic Value of Drugs Granted Accelerated Approval or Conditional Marketing Authorization in the US and Europe From 2007 to 2021. *JAMA Health Forum.* 19 août 2022;3(8):e222685.
103. Mehta GU, de Claro RA, Pazdur R. Accelerated Approval Is Not Conditional Approval: Insights From International Expedited Approval Programs. *JAMA Oncol.* 1 mars 2022;8(3):335-6.
104. Lythgoe MP, Desai A, Gyawali B, Savage P, Krell J, Warner JL, et al. Cancer Therapy Approval Timings, Review Speed, and Publication of Pivotal Registration Trials in the US and Europe, 2010-2019. *JAMA Netw Open.* 10 juin 2022;5(6):e2216183.
105. Muensterman ET, Luo Y, Parker JM. Breakthrough Therapy, PRIME and Sakigake: A Comparison Between Neuroscience and Oncology in Obtaining Preferred Regulatory Status. *Ther Innov Regul Sci.* 26 sept 2019;2168479019874062.
106. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
107. Commissioner O of the. Fast Track. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 26 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>
108. Chary KV. Expedited drug review process: Fast, but flawed. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(2):57-61.

109. Research C for DE and. Fast Track Approvals. FDA [Internet]. 24 janv 2023 [cité 26 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/fast-track-approvals>
110. Commissioner O of the. Breakthrough Therapy. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 26 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
111. Research C for DE and. Breakthrough Therapy Approvals. FDA [Internet]. 1 déc 2023 [cité 26 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/breakthrough-therapy-approvals>
112. Kondo H, Hata T, Ito K, Koike H, Kono N. The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States. *Ther Innov Regul Sci.* janv 2017;51(1):51-4.
113. Mulder J, Pasmooij AMG, Stoyanova-Beninska VV, Schellens JHM. Breakthrough therapy-designated oncology drugs: are they rightfully criticized? *Drug Discov Today.* sept 2020;25(9):1580-4.
114. Hwang TJ, Kesselheim AS, Tibau A, Lee CC, Vokinger KN. Clinical Benefit and Expedited Approval of Cancer Drugs in the United States, European Union, Switzerland, Japan, Canada, and Australia. *JCO Oncol Pract.* sept 2022;18(9):e1522-32.

RESUME

La lutte contre le cancer est actuellement un enjeu de santé publique majeur au sein des sociétés avec 19,2 millions de nouveaux cas en 2020 et près d'un décès sur 4 qui lui est attribué en Europe et aux Etats-Unis. Étant donné le besoin urgent de nouveaux médicaments, l'oncologie est devenue un secteur clé d'innovation et des approches nouvelles, personnalisées sont mises au point afin de soigner les cancers.

Parmi ces approches, l'utilisation du ciblage moléculaire des différents cancers ainsi que le développement de companion diagnostics (CDx) permettant de sélectionner la population idéale qui répondra au traitement. La nécessité de remédier aux alternatives thérapeutiques insuffisantes, a conduit à une amélioration des essais avec une plus grande utilisation des master protocols beaucoup plus flexibles. Outre ces approches, l'usage d'outils réglementaires tels que l'attribution du statut de médicament orphelin et les programmes accélérés (expedited programs) permettent également d'optimiser le développement et d'apporter un accès précoce à ces thérapeutiques sur les territoires européen et américain.

Les activités de l'EMA et de la FDA sont fréquemment comparées, notamment en ce qui concerne les exigences demandées lors des essais cliniques ou de la demande d'AMM, ce qui peut fortement influencer la mise sur le marché du médicament. Malgré les différences il existe tout de même un alignement étroit entre ces deux autorités, bien que la mise en place d'un cadre réglementaire plus harmonisé à l'échelle globale aiderait à surmonter ces défis.

Mots clés : études cliniques, développement pédiatrique, oncologie, médicament orphelin, réglementaire, expedited programs, EMA, FDA

SERMENT DE GALIEN



Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018