



Auteur

Anne CHARRASSE

Praticien Hospitalier.

Expertise :

Responsable d'une unité de reconstitution de cytotoxiques, membre de la société Française de Pharmacie Oncologique.

Déclaration publique d'intérêts :

Expert pour Eisai.

Correspondance :

Centre Hospitalier
Princesse Grace
service Pharmacie/URC
Avenue Pasteur
98000 Monaco
acharrasse@chpg.mc

Des nouvelles molécules de demain aux NBIC en passant par les biosimilaires et les biotechnologies

La prise en charge thérapeutique du cancer ne cesse d'évoluer. De nouvelles molécules apparaissent dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du cancer que ce soit du sein, du digestif, du poumon, gynécologique, urologique ou hématologique. L'arrivée sur le marché, au moment où le brevet du médicament biologique de référence tombe dans le domaine public, des biosimilaires pose de nombreuses questions qui n'ont pas encore trouvé leur réponse. Qu'en est-il de la biosimilarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité? Y a-t-il interchangeabilité? Font-ils réellement faire

des économies et donc sont-ils moteurs de l'innovation?

L'innovation peut prendre la forme des NBIC, conjonction des sciences cognitives, de l'informatique, de la biotechnologie et des nanotechnologies. Et pouvant aboutir à l'utilisation en routine du séquençage du génome. Elle peut être représentée également par les biotechnologies et en particulier la nanomédecine et les nanomolécules.

Ceci montre la compétitivité de la France en recherche clinique.

Introduction

De nombreux sujets ont été abordés lors des sessions transversales organisées avec la participation de la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique) pendant la 1^{re} Biennale Monégasque de Cancérologie.

Le pipeline

Une session sur les molécules de demain a essayé au travers de 6 présentations de présenter de manière non exhaustive les futures thérapeutiques de demain.

Sein

Dans le cancer du sein⁽¹⁾ un *pipeline* plein de promesses a été présenté, promesses qui, malheureusement, ne sont confirmées que dans moins de 10%. L'irruption de la biologie dans la recherche de nouvelles molécules est confirmée avec la mutation HER2 sans hyperexpression du récepteur où la fonction est parfois plus importante que prévue. L'exemple est donné avec la phase II de nératinib qui inhibe le fonctionnement d'HER2 chez des patients sans hyperexpression mais avec des mutations.

D'autres pistes de développement sont ouvertes avec des molécules inhibitrices de tyrosine kinase multicibles : exemple, les anti-SARC.

La plus grande catégorie en développement est les inhibiteurs de CDK4,5 ou 6 qui bloquent la prolifération, permettent le contrôle de la maladie avec un profil de toxicité atypique mais plus léger (syndrome dépressif et hématologique). Dans les cancers d'évolution lente associés à l'hormonothérapie le faslodex reste le partenaire incontournable.

Digestif

Le *pipeline* des cancers digestifs⁽²⁾ présente 4 nouvelles AMM en 2014.

- L'affibercept dans le CRC métastatique en deuxième ligne en association avec le Folfiri après traitement par Folfax. C'est un anti-VEGF Trap présentant une bonne tolérance.
- Le régorafénib dans le CRC métastatique en dernière ligne a une toxicité spécifique de syndrome mains-pieds. Cinquante pour cent des patients progressent à 2 mois mais le bénéfice doit être réévalué au-delà de ces 2 mois.
- Le ramucirumab dans le cancer gastrique métastatique en 2^{de} ligne est un anti-VEGFR2 humanisé qui a la particularité de ne pas fonctionner sur les patients asiatiques. Il présente peu de toxicité.
- La 4^e molécule est le nab-paclitaxel (Abraxane®) dans le cancer du pancréas avec également une AMM dans le cancer du sein. Il se situe en 1^{re} ligne métastatique sans limite d'âge ; c'est une nouvelle forme galénique du Paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'Albumine.

Seul handicap pour toutes ces molécules : pas de facteurs prédictifs sauf pour la mutation Ras, facteur de non-réponse dans le cancer du colon.

Poumon

Deux nouvelles AMM émergent dans le cancer du poumon⁽³⁾ avec l'afatinib EGFR muté en 1^{re} ligne chez les patients TKI naïf et le crizotinib chez les patients présentant un réarrangement de ALK en 2^{de} ligne après platine mais présentant en effets secondaires des troubles de la vision périphériques réversibles. Toujours dans le cancer du poumon, de nombreuses phases III sont attendues en 2014 :

- l'EGFR-TKI : l'erlotinib + metmab (anticorps antiNet) ;
- le ramucirumab en 2^e ligne ;
- Le nivolumab qui est une nouvelle immunothérapie anti-PD1 en 2^{de} ligne ;
- l'éribuline en 3^e ligne ;
- le dabrafénib à utiliser si mutation Braf V600E.

Gynécologie

Le plus grand défi des cancers gynécologiques^[4] est les cancers de haut grade (les bas grades étant beaucoup plus rares). Plusieurs types de traitement ont leur place.

- Les anti-angiogéniques avec le nintendanib, le pazopanib (en monothérapie, en maintenance), le cédiranib (dans les rechutes sensibles au platine. Durant l'étude il y a eu un changement de dose et objectif) et le trébananib (dans les rechutes sensibles au platine, avec une excellente tolérance).
- Les Anti-PARP chez les BRCA mutés représentés par l'olaparib en maintenance chez les patients sensibles au Platine et le rucaparib en phase II.
- Le ciblage du récepteur du folate avec le vintafolide qui permet de faire de l'imagerie prédictive et dont l'association au Caelyx® a montré sa supériorité par rapport au Caelyx® en monothérapie. Son AMM est attendue sur la base d'une étude de phase II randomisée.

Urologie

En urologie^[5], dans le cancer du testicule les résultats de l'étude GETUG 13 : étude de phase III de chimiothérapie personnalisée basée sur la diminution des marqueurs dans les tumeurs germinales (GCT) de mauvais pronostic. La baisse de ce marqueur peut être prédictive sur la survie dès J21. Ainsi à J21 soit les marqueurs baissent et on poursuit le traitement avec 4 BEP, soit il y a hausse des marqueurs et la pratique du *dose-dense regimen* permet de réduire le risque de progression ou de mort de 34 %.

Le cancer de la prostate est marqué par la redécouverte du récepteur aux androgènes avec l'étude de phase III PREVAIL et l'enzalutamide qui empêche l'internalisation de ce récepteur.

Il est urgent d'attendre les études présentées à l'ASCO 2014 dans le cancer de la vessie.

Hématologie

En hématologie^[6] dans la thrombocytémie essentielle l'étude de phase III ANAHYDRET qui étudie l'anagrélide à formulation non immédiate *versus* l'Hydrea montre une équivalence d'efficacité mais dans l'étude les cas graves étaient exclus.

Dans le myélome multiple dormant de haut risque présentation du lénalidomide associé à la dexaméthasone.

Dans la leucémie myéloïde aiguë une étude de phase III chez le sujet jeune a montré les résultats négatifs du mylotarg en traitement d'induction et de consolidation post consolidation.

La LLC voit l'émergence de l'idélasib inhibiteur PI3KDelta utilisé en association avec le rituximab (375 mg/m²) avec traitement de maintenance avec le rituximab en monothérapie (500 mg/m²). Résultats très positifs qui ont fait arrêter l'étude en cours.

Les biosimilaires

La table ronde sur les biosimilaires a fait l'objet d'échanges animés.

Le générique est une copie chimique d'une molécule de petite taille alors qu'un biosimilaire issu de la

biologie (production à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant) est un similaire d'un médicament biologique de référence et concerne de grosses molécules plus complexes. Nous ne sommes plus dans l'identité mais dans la similarité qui se fait sur les propriétés physico-chimiques et biologiques, le mécanisme d'action, la réponse clinique et la sécurité.

Il existe 130 biomédicaments dont 14 biosimilaires avec des AMM européennes, encadrées par l'EMA qui a émis des lignes directrices en 2012 pour produire des biosimilaires.

L'EMA exige une équivalence de résultats thérapeutiques avec pour chaque indication, une justification par des études cliniques sur l'efficacité et la sécurité (immunogénicité, induction de production d'anticorps, suivi de pharmacovigilance). Mais des doutes pour certains existent sur la qualité de certaines études cliniques.

Dans la pharmacopée Américaine (USP) existence de 2 monographies (rituximab et trastuzumab) avec des normes de variation acceptables bien définies par une évaluation biologique.

En conclusion, sur les biosimilaires il se dégage plus pour l'instant de jugements de valeur que de vérités. Et de très nombreuses questions surgissent.

- La substitution par des biosimilaires et l'interchangeabilité d'un biosimilaire sont évoquées dans le PLFSS mais pas autorisées. Les laboratoires pharmaceutiques et les médecins n'y sont pas favorables. Et les politiques ?
- Fait-on des économies avec les biosimilaires et donc sont-ils moteurs de l'innovation ?
- Le pouvoir politique avait attaqué les pharmaciens sur les génériques, transpose-t-il le débat aux médecins avec les biosimilaires ?

Innovations en cancérologie

Une matinée de présentations était consacrée aux innovations en cancérologie avec une session génomique et une session biotechnologie.

Lors de la partie génomique, le Dr Laurent Alexandre^[7] nous a entretenu d'un sujet d'avenir : le cancérologue et les NBIC.

Les NBIC sont la conjonction des sciences cognitives, de l'informatique, de la biotechnologie et des nanotechnologies.

La révolution technologique que nous sommes en train de vivre va bouleverser la médecine de demain, tout particulièrement en oncologie. Le séquençage du génome qui sera un jour de routine favorisera prédiction, dépistage précoce et médecine personnalisée par une définition plus précise du type de tumeur et de la thérapeutique adaptée à utiliser. Bien entendu, cela posera des questions d'éthique (notamment par rapport à la gestion des risques, de la prédiction). Cela devrait également révolutionner le métier du cancérologue qui passera par un apprentissage de la gestion et de l'exploitation de toutes ces données (concept de *Big Data*), créant en amont des métiers et une industrie de la gestion de ces *Big Data* et des algorithmes pour les exploiter.

La session Biotechnologie a vu le Dr Francois Sarkozy, Président de *Publicis Healthcare Consulting*, présenter

les résultats de l'enquête sur la compétitivité de la France en recherche clinique qu'il réalise tous les deux ans pour le compte du LEEM⁽⁸⁾.

Avec 157 études sur 527 l'onco-hématologie est la 1^{re} aire thérapeutique en nombre d'essais cliniques en France. Quarante pour cent des essais de phase 1 et 2 en France sont faits en oncologie. Le nombre de patients moyens recrutés par centre est également plus élevé en onco-hématologie *versus* les autres domaines thérapeutiques et la France est dans le peloton de tête sur ce critère. Les types de cancer pour lesquels le nombre d'essais cliniques en France est important sont l'hématologie, le poumon, le colorectal et le sein. Sur le plan administratif, la France a progressé en termes de délais d'autorisation (accord de l'ANSM et accord des CPP plus rapides que précédemment), en revanche le délai d'approbation des contrats hospitaliers reste très long.

Bien entendu ces chiffres moyens masquent des divergences : ainsi 10 % des centres recrutent la moitié des patients dans les essais, l'Île-de-France et la région Sud-Ouest sont les 2 premières régions en termes de recrutement. En conclusion, l'oncologie est très clairement le domaine thérapeutique le plus dynamique en termes d'essais cliniques et un atout français dans la compétition internationale.

Puis le Dr Christophe Pasik, président du laboratoire Keocyt et membre du comité des sciences du vivant et de la santé au Medef, qui réfléchit notamment sur la filière cancer en France, a montré le dynamisme des biotechs en oncologie en France⁽⁹⁾.

La France dispose d'atouts incontestables dans ce domaine, des compétences en recherche fondamentale, un nombre important d'essais cliniques en onco-hématologie, 30 % (soit plus de 120 entreprises) des biotechs en France travaillent sur des produits d'oncologie, 80 % des projets en nanomédecine sont en oncologie.

Cette dynamique est un facteur de développement économique qui doit être soutenu et accompagné par les pouvoirs publics. Elle favorise le lien entre grands groupes pharmaceutiques et industries de santé, biotech et le monde académique et hospitalier. Des initiatives telles que le Cancer campus de Villejuif ou l'accompagnement mis en place par Clara (Cancéropole d'Auvergne Rhône-Alpes) visent

à apporter leur soutien et à favoriser ce lien entre les différents intervenants. Une meilleure sélection des projets soutenus accompagnée d'un soutien financier pour les phases critiques (financement des essais cliniques phase 1, 2) permettrait de consolider la compétitivité des biotechs françaises en oncologie dans l'environnement international.

Et un exemple de biotech française dynamique a été apporté par la présentation du Docteur Borghi travaillant pour Nanobiotix sur le NanoXray, nouveau traitement local pour les tumeurs solides⁽¹⁰⁾. Nanobiotix est une biotech leader en nanomédecine considérée comme une nouvelle approche dans le traitement du cancer et spécialisée dans le développement de nanoparticules radio-amplificatrices dans des indications multiples en oncologie.

La question clé est « comment délivrer une dose d'énergie dans la cellule tumorale sans toucher les tissus sains ? ». NanoXray est la plateforme technologique augmentant la délivrance de doses de radiation au sein même de la tumeur. Trois produits de cette catégorie sont en développement, ciblant des indications et applications multiples : NBTXR3 en injection locale dans les sarcomes des tissus mous et les cancers tête et cou, NBTXIV en IV dans les mêmes indications et NBTX TOPO déposé dans le lit tumoral après tumorectomie.

Enfin le Dr Delval de l'ANSM a présenté les dispositifs innovation de l'agence en rappelant notamment les grandes lignes et les évolutions récentes des mécanismes d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) qu'elles soient nominatives ou de cohorte. Les ATU représentent un nombre important de patients (pour les nominatives en 2013, 19 000 patients ont été concernés (dont 30 % d'enfants), pour 220 médicaments).

Conclusion

La prise en charge thérapeutique du cancer évolue de manière considérable. Ceci est dû à une évolution des connaissances avec une intégration des nouvelles voies thérapeutiques et l'arrivée des *Big Data*. Mais aussi à une personnalisation de la médecine ainsi qu'à un accès élargi pour le patient aux nouveaux traitements.

1. Pivot X. *Nouvelles molécules-Cancer du sein*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
2. Ychou M. *Session pipeline-Cancers digestifs*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie;2014 Jan ; Monaco.
3. Barlesi F. *Pipeline et CBNPC*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
4. Freyer G. *Médicaments innovants dans le cancer de l'ovaire*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
5. Massard C. *Quoi de neuf en 2013-2014-Cancers urologiques*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
6. Costello C. *Session Pipeline hématologie : les essais de phase III publiés*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
7. Alexandre L. *Les oncologues face aux NBIC : le défi de demain ?* 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
8. Sarkozy F. *Enseignement à tirer des enquêtes du LEEM*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
9. Pasik C. *Cancer : moteur des biotechnologies françaises*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.
10. Borghi E. *NanoXray un nouveau traitement local pour les tumeurs solides*. 11^e Biennale Monégasque de Cancérologie ; 2014 Jan ; Monaco.