

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESES 2018 / TOU3 /2005

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Clémentine MAUBREY

Le 2 Mars 2018 à Toulouse

**IMMUNOTHÉRAPIE EN CANCÉROLOGIE : EXEMPLE
D'ATEZOLIZUMAB DANS LE CANCER DE LA VESSIE**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Édouard GAIRIN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Édouard GAIRIN

1^{er} assesseur : Madame le Professeur Bettina COUDERC

2^{ème} assesseur : Monsieur le Professeur Bruno SEGUI

3^{ème} assesseur : Madame le Docteur Estelle HOCQUET

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Oirique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUIILLAR ONDAT B.	IXort Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Oirique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Oirique
Mme SERONIE-VIVEN S.	Bioclimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. ()	Olimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (')	Bactériologie • Virologie
Mme BON C.	Biochimie
M. BOUJILA J. (*)	Olimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sériologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. ()	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie/Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	mmrdologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELODURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Olimie thérapeutique
Mme ECHNARD-OUIN V.	Physiologie
Mme ELGARAH F.	Olimie Pharmaceutic, Je
Mme ELHAGE S.	Olimie Pharmaceutic, Je
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOE B.	Olimie Pharmaceutic, Je
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE AZENC	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A. C.	PharmacogKSie
M. LEMARE A.	Biochimie
M. MARI G.	PharmacogKSie
Mme MREY G. ()	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OUCHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. ()	Olimie Analytique
M. SAINTE RE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J. L.	Olimie Pharmaceutic, Je
M. SUDOR J. (*)	Olimie Analytique
Mme TERRISSE A-O.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	PharmacogKSie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématique, Jes

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme ODOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A. M.	Biochimie
METSU O.	Pharmacologie
Mme PALUDET M. N.	Chimie thérapeutique
M. PAGESA.	Pharmacie Oirique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A. S.	Biophysique

REMERCIEMENTS :

A mon président de thèse, Monsieur Gairin, je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour vos conseils et votre accompagnement et notamment lors de mes années d'études à la faculté de pharmacie de Toulouse. Je garde de nombreux souvenirs de vos cours et de votre aide avec la filière industrie.

A Madame Couderc et Monsieur Segui, un grand merci pour avoir accepté de faire partie de mon Jury avec autant d'enthousiasme.

A mon amie Estelle Hocquet, merci de faire partie de mon Jury et merci pour ton aide au quotidien sur des sujets divers et variés.

A mon mentor, Charlotte Hamelin, merci de m'avoir accompagné dès mes premières années dans le monde professionnel. Merci pour tes conseils, ton écoute précieuse et pour ton accompagnement même sur cette thèse.

A mes parents, Charlotte et Benoit, merci d'avoir toujours été là pendant ces longues années d'études et surtout lors de la première année de PACES.

A mes amis fidèles depuis notre enfance, Alix, Alice, Lauriane, Quentin, Paul, Alexandre, Simon, Olivier, Alexandre, Bertrand, le quotidien ne serait pas pareil sans vous. Un merci tout particulier à Alice pour ton aide sur cette thèse et tes encouragements.

A Alix, Sophie, Margaux, Marie, Albane, Julia, merci pour tous ces moments où l'on a pu grandir ensemble.

A mon Gang de l'ESCP, merci pour cette dernière année d'étude mémorable et tous les souvenirs qu'on continue de construire ensemble.

A Arnaud, merci pour ton soutien pendant ces nombreux week-end de rédaction de thèse, merci de m'avoir nourrie avec amour mais surtout merci d'être là chaque jour.

Table des matières

Table des figures :	8
Listes des abréviations :	10
Introduction :	13
PARTIE 1 : Le système immunitaire	15
A) Définition	15
B) Le système immunitaire inné	16
1. Les barrières cutanées muqueuses	16
2. Interactions PPR-PAMP	16
3. Les phagocytes	17
4. Les cellules NK et ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac)	19
5. Les mastocytes	20
6. La réaction inflammatoire.....	20
C) Le système immunitaire acquis	21
1. L'immunité acquise à médiation cellulaire	22
2. Immunité à médiation humorale	24
PARTIE 2 : L'immunothérapie	27
A) Immuno-surveillance	27
B) Les types d'immunothérapies	30
1. Les anticorps monoclonaux inhibiteurs	30
2. Les anticorps monoclonaux pour restaurer les fonctions effectrices des LT :	32
i. Anti-CTLA4	32
ii. PD1	33
iii. PDL1.....	34
3. Perspectives	35
i. IDO inhibiteurs (epacadostat)	35
ii. CAR-T	36
iii. Virothérapie oncolytique.....	36
4. Orientation de l'immunothérapie	37
i. Charge tumorale	37
ii. Biomarqueurs tumoraux et immunomonitoring	39
iii. Évaluation de la réponse des bloqueurs des rétrocontrôles inhibiteurs	41
iv. Vers une médecine personnalisée	42
v. Timing du traitement optimal	44
PARTIE 3 : Atezolizumab dans le cancer de la vessie	46
A) Cancer de la vessie	46
1. La vessie	46
2. Physiopathologie.....	46
3. Epidémiologie	48
4. Facteurs de risques	49
5. Diagnostic	50
i. Signes cliniques et interrogatoire	50
ii. Examen physique.....	51
iii. Examens complémentaires	51
6. Évolution métastatique du cancer de la vessie.....	53
7. Prise en charge.....	53
i. Prises en charge des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle – TVNIM.....	54
ii. Prises en charge des tumeurs de la vessie infiltrantes du muscle et non métastatiques – TVIM	56
iii. Prises en charge des tumeurs de la vessie infiltrante du muscle et métastatiques – TVIM.....	57
B) Intégration de l'innovation dans le secteur pharmaceutique	59

1.	Le cycle de vie du médicament	59
i.	De la recherche aux phases précliniques	60
ii.	Les essais cliniques	60
iii.	De la mise sur le marché du médicament à sa commercialisation.....	62
2.	L'innovation et l'accès aux soins	65
i.	Les essais cliniques	66
ii.	Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).....	66
iii.	Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) :	67
iv.	Programme AcSé :	67
C)	Atezolizumab	69
1.	Historique	69
2.	Mécanisme d'action.....	70
3.	Développement clinique d'atezolizumab	71
i.	Étude de phase I :	72
ii.	Étude de phase II : IMvigor 210	73
iii.	Étude de phase III : IMvigor 211	79
iv.	Demande d'autorisation de mise sur le marché	82
	Conclusion :.....	84
	Références bibliographiques :	85
	ANNEXES :.....	90

Table des figures :

Figure 1 : William B. Coley. (1862-1936)	14
Figure 2 : Exemple d'une interaction PAMP/PRR entre un agent pathogène et une cellule du système immunitaire innée (Phagocyte) Consultée sur pimsdaddy.com le 10 Aout 2017.	17
Figure 3 : Les étapes de la phagocytose, consulté sur aquaportail.com le 10 Aout 2017.....	18
Figure 4 : Reconnaissance des cellules NK et retrocontrôle. Consulté sur immunology.org "Natural killer cells" le 12 Aout 2017.	19
Figure 5 : Orientation de la réponse immunitaire. Source interne.	23
Figure 6 : Les différentes étapes de différenciation d'un LT CD8+. Source interne.....	23
Figure 7 : Les différentes étapes de différenciation d'un LT CD4+. Source interne.....	25
Figure 8 : Constitution d'un anticorps. Consulté sur innate-pharma.com le 14 Aout 2017....	25
Figure 9 : Cycle anti-tumoral. Chen D.S., 2013.....	27
Figure 10 : Activation des lymphocytes T par un antigène tumoral.....	28
Figure 11 : Migration et infiltration lymphocytaire vers le site tumoral	29
Figure 12 : Points de contrôles immunitaires, (Abbas AK, Lichtman AH, 2012)	29
Figure 13 : Mécanisme d'action du bévacizumab (Avastin) Source Interne Roche.	31
Figure 14 : Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire - CTLA4 (DANIEL R., 2013)....	33
Figure 15 : Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire – PD1 (Source E-cancer)	34
Figure 16 : Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire – PDL1 (Source E-cancer).....	35
Figure 17 : Principe de la CAR-T cell therapy (Kudchodkar S.B., 2014)	36
Figure 18 : Prévalence de mutations somatiques à travers les types de cancer humain (Ludmil B. Alexandrov, Serena Nik-Zainal, David C. Wedge at al, 2013)	38
Figure 19 : Corrélation entre la fréquence médiane des mutations somatiques et le taux de ORR des agents de ciblage à pD-1 / pD-L1 dans les tumeurs solides. (Champiat S. Ferté C. et al., 2014)	39
Figure 20 : Exemple de test compagnon développés pour AntiPDL1 et AntiPD1.	40
Figure 21 : Méthodologie des tests de séquençages génomiques. Source interne.	43
Figure 22 : Figure : l'appareil urinaire masculin et féminin (ESMO 2016).....	46
Figure 23 : Classifications des tumeurs de la vessie.	47
Figure 24 : Couche cellulaire de la vessie en fonction du stade du cancer. (Document interne)	48
Figure 25 : Cytoscopie chez la femme (Document interne de formation)	52
Figure 26 : Résection transurétrale de la vessie. (Document interne de formation)	52
Figure 27 : Site métastatique préférentiel du cancer de la vessie. (D'après Lebret T., 2008). 53	
Figure 28 : Classification des tumeurs TVNIM.....	54
Figure 29 : Molécule de Mytomyicine.....	55
Figure 30 : Prises-en charge selon les guidelines de l'EAU, 2016. Witjes A.J., 2014.	58
Figure 31 : Principale étape de la mise sur le marché d'un médicament, source Interpharm.	59
Figure 32 : Résumé des phases d'essais cliniques pour un candidat médicament (Ligue cancer, 2016).....	61
Figure 33 : Taux de remboursement en fonction du niveau de SMR.....	63
Figure 34 : Les différents niveaux d'ASMR.	64
Figure 35 : Mécanisme d'action de l'atzolizumab (ASCO 2016)	70
Figure 36 : Design IMvigir 210.....	73

Figure 37 : Analyse en sous-groupe IMvigor 210 (Asco 2016)	75
Figure 38 : Analyse en sous-groupe durée de réponse IMvigor 210 (Asco 2016)	76
Figure 39 : Analyse de la survie globale IMvigor 210 (Asco 2016)	76
Figure 40 : Analyse de la survie globale IMvigor 210 (Asco 2016)	78
Figure 41 : Design IMvigor 211.....	79
Figure 42 : Données d'efficacité d'IMvigor 211. (RCP atezolizumab).....	80

Listes des abréviations :

ACSE : Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes
ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des Anticorps
ADME : Administration distribution métabolisme élimination
ADN : Acide désoxyribonucléique
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
ANSM : Agence national de la sécurité du médicament
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
BPC : Bonnes pratiques cliniques
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CE : Comité européen
CEPS : Comité économique des produits de santé
CD4 : Cluster de différenciation 4
CD8 : Cluster de différenciation 4
CD20 : Cluster de différenciation 4
CHMP : Committee for Medical Products of Human use
CIRC : Centre international de recherche contre le cancer
CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CR : Réponse complète
CT : Commission de la transparence
CTLA4 : Protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques 4
DOR : Durée de réponse
ECBU : Examen cytbactériologique des urines
ECOG : Eastern cooperative oncology group
EMA : Agence européenne du médicament
EPAR : European public assessment reports
FDA : Food and drug administration
HAS : Haute autorité de santé
HER 2 : Human epidermal receptor 2
HLA : Antigènes des leucocytes humains
IC : Cellules immunitaires
INCA : Institut national du cancer
INVS : Institut national de veille sanitaire
IRRC : Immune-related response criteria
NK : Natural killer
ORR : Taux de reponse objective
PAMP : Modèles moléculaires associés aux pathogènes
PD1 : Programmed cell death-1
PDL1: Death-ligand programmé 1
PFS : Survie sans progression
PS : Performance status
RCP : Résumé caractéristique du produit
RP : Réponse complete
RTU : Recommandation temporaire d'utilisation
RTUV : résection transurétrale de la vessie

SMR : Service médical rendu

TCR : Recepteur cellulaire des lymphocytes T

TNM : Classification des tumeurs malignes

TVIM: Tumeurs de la vessie infiltrant le muscle

TVNIM : Tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction :

En 2015, on dénombre plus de 380 000 nouveaux cas de cancers en France dont plus de 149000 décès (Inca 2015) et le nombre de cas par année pourrait encore augmenter ces dix prochaines années. Face à ce « mal du siècle » grandissant, les chercheurs essaient d'identifier les causes des différents cancers afin de trouver des solutions thérapeutiques adaptées pour lutter contre ces pathologies.

La première approche thérapeutique des cancers à voir le jour a été la chirurgie dès les années 1800 grâce à la mise au point de l'anesthésie générale en 1846. Cette découverte révolutionnaire a permis aux chercheurs de mettre en point plusieurs méthodes de chirurgie pour enlever les tumeurs. C'est par exemple le cas du Dr. Halsted qui a mis au point et pratiqué la première technique d'ablation radicale du sein en 1890.

Malgré ces premières avancées, les chercheurs ont fait une autre découverte :

Même si la chirurgie permettait d'enlever une grande partie de la tumeur, certains patients pouvaient récidiver et pas forcément de manière locale mais également dans endroit différent du corps. Les chercheurs ont alors compris que les cellules cancéreuses pouvaient se déplacer de la tumeur primitive vers un autre endroit du corps. C'est ainsi qu'est apparu le concept de métastase et que d'autres types de thérapeutiques comme la chimiothérapie et la radiothérapie ont vu le jour pour compléter l'action de la chirurgie.

La radiothérapie est un traitement locorégional qui consiste à utiliser des rayonnements pour éliminer les cellules cancéreuses en empêcher celles-ci de se multiplier. Cette avancée thérapeutique a pu émerger grâce à la découverte des rayons X par Wilhelm Conrad Rontgen en 1895. Dès cette découverte les premières utilisations à des fins thérapeutiques sont apparus comme la première tentative du traitement d'une rechute locale de cancer du sein par Emile Grubbe en 1896. Mais comme la chirurgie, la radiothérapie ne pouvait pas traiter les cancers métastatiques dont les cellules tumorales disséminent dans l'organisme.

L'arrivée des chimiothérapies dans un premier temps a permis d'amener une solution thérapeutique contre les cellules tumorales locales ou métastatiques car celles-ci vont cibler les cellules qui se multiplient de manière incontrôlés. Cependant, les chimiothérapies pouvant également agir sur les autres cellules de l'organisme, elles peuvent avoir des effets secondaires importants pour les patients. Pour trouver des solutions thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques pour les patients, les notions de thérapie ciblée et médecine de

précision sont alors apparus et notamment grâce aux découvertes des cibles thérapeutiques précises et dépendantes du type de cancer.

Dernièrement, la science est allée encore plus loin grâce à une connaissance approfondie du système immunitaire et du rôle de la cellule cancéreuse avec celui-ci, on parle alors d'immunothérapie.

Le premier concept d'immunothérapie anti-cancéreuse chez l'homme a fait son apparition en 1891 grâce au chercheur W.B. Coley. Ce dernier a observé, initialement, la disparition d'un sarcome chez l'un de ses patients ayant présenté un érysipèle important associé à une forte fièvre.



Figure 1 : William B. Coley. (1862-1936)

Le docteur Coley a donc émis l'hypothèse que les effets secondaires d'une infection bactérienne pouvaient réduire la taille d'une tumeur. Il a alors fait l'expérience d'injecter volontairement un streptocoque chez un patient atteint d'un sarcome inopérable. Il a ainsi observé que les résultats obtenus étaient globalement supérieurs à ceux de la chimiothérapie et que cela était reproductible sur d'autres tumeurs. Ainsi est né le concept d'immunothérapie au début du XX^{ème} siècle. (Donald HM, 2003)

Nous allons décrire lors de cette thèse les principales fonctions du système immunitaire, puis nous verrons dans un second temps le concept de l'immunothérapie.

Enfin, à travers la molécule d'atezolizumab nous décrirons un exemple d'immunothérapie dans le cancer de la vessie qui est en cours de développement par les laboratoires Roche et qui pourrait révolutionner la prise en charge du cancer de la vessie.

PARTIE 1 : Le système immunitaire

A) Définition

Le système immunitaire correspond à l'ensemble des mécanismes de défense mis en œuvre par l'organisme pour lutter contre l'attaque d'éléments étrangers tels que les virus, les bactéries, les parasites ou les cellules cancéreuses. Quand le système immunitaire est sollicité, on parle de réponse immunitaire.

Il existe deux types de réponses immunitaires :

- la réponse immunitaire innée
- et la réponse immunitaire acquise.

L'immunité innée est une réponse immunitaire dite "non spécifique", c'est-à-dire qu'elle fonctionne sans distinguer le type d'infection combattue. Elle est mise en jeu immédiatement et n'est pas spécifique à l'agent pathogène.

L'immunité acquise, encore appelée adaptative, est, quant à elle, spécifique de l'antigène et intervient plus tardivement.

L'équilibre du système immunitaire repose sur sa capacité à distinguer des molécules du soi ou du non soi c'est-à-dire des molécules propres à notre organisme ou bien des molécules à éliminer.

Pour pouvoir distinguer ces deux types de molécules, il existe le complexe majeur d'Histocompatibilité (CMH). Ces protéines portées par la membrane de nos cellules, sont parfois appelées « Les antigènes HLA » et constituent notre « soi ». Ces protéines sont destinées à être « vues » et « reconnues » par nos cellules immunitaires qui circulent. Le système HLA représente donc une véritable carte individuelle d'identité de nos cellules. Dans ce système HLA, on peut distinguer deux types de système d'histocompatibilité : Le CMH de classe 1 où seuls les globules rouges ne possèdent pas de marqueur de cette classe et le CMH de classe 2 présent à la surface des cellules pouvant présenter les antigènes.

Une des limites d'efficacité et de sensibilité du système immunitaire repose donc sur la spécificité de la distinction entre le soi et le non-soi.

Enfin, l'Immunité innée agit en étroite coopération avec l'immunité acquise et joue un rôle majeur dans l'engagement des réponses immunitaires spécifiques. C'est ce que nous allons voir plus en détails dans les parties suivantes. (ASSIM, 2013)

B) Le système immunitaire inné

1. Les barrières cutanées muqueuses

Les barrières cutanéomuqueuses constituent les premières lignes de défense naturelle contre les agents infectieux. Elles sont un modèle de défense constitutif et empêchent l'adhésion avec les virus, parasites et bactéries. On distingue deux éléments au sein de ce modèle constitutif : la peau et les muqueuses.

La peau est une barrière efficace contre les différents types d'intrusions. C'est un épithélium multi-stratifié et kératinisé qui est présent sur toute la surface externe de l'homme. Grâce à ses différentes caractéristiques, la peau peut constituer différentes barrières :

- Barrière mécanique grâce à la desquamation de la peau et sa faible perméabilité qui empêche le développement parasitaire, bactérien et viral.
- Barrière biologique grâce à l'ensemble des bactéries se situant sur la peau et la muqueuse, appelée également flore commensale.
- Barrière chimique grâce aux protéines et peptides antimicrobiens présents à la surface de la peau.

Les muqueuses, contrairement à la peau, sont des épithéliums non kératinisés. Elles sont donc plus sensibles aux attaques infectieuses et disposent d'un élément de défense supplémentaire : le mucus. Il contient des substances antimicrobiennes.

2. Interactions PPR-PAMP

Une fois la pénétration des corps étrangers dans l'organisme, les molécules du « non soi » vont être reconnues par une interaction entre différents récepteurs. En effet, sur les molécules du « non soi », il y a des récepteurs spécifiques appelés PAMP (pour *Pathogen Associated Molecular Patterns*) qui vont être reconnus par des récepteurs « du soi » appelés

PRR (pour « *Pattern Recognition Receptors* »). L'interaction spécifique entre ces deux récepteurs va constituer un signal de danger induisant une réponse immunitaire innée. Les PRR sont exprimés par différentes cellules du système immunitaire innée : les cellules dendritiques, les cellules NK, les macrophages, les phagocytes, les mastocytes, et les cellulaires résidentes. Nous détaillerons ces cellules ultérieurement. (Beutler B., 2004)

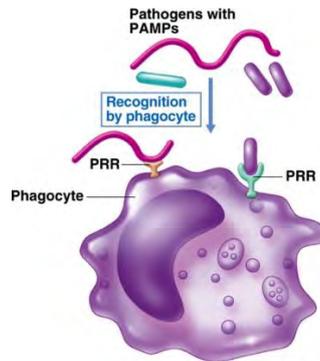


Figure 2 : Exemple d'une interaction PAMP/PRR entre un agent pathogène et une cellule du système immunitaire innée (Phagocyte) Consultée sur pimsdaddy.com le 10 Aout 2017.

3. Les phagocytes

Les phagocytes sont les principales cellules du système immunitaire inné. Parmi les phagocytes on compte les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques ainsi que les polynucléaires. Le rôle principal de ces cellules est la phagocytose qui correspond à la capacité d'endocyter des cellules mortes ou bactéries afin de les éliminer. Ces cellules sont de véritables « éboueurs » de l'organisme.

Les monocytes, provenant de la famille des leucocytes, sont des cellules sanguines immatures qui proviennent de la moelle osseuse. Elles pourront être à l'origine des macrophages ainsi que des cellules dendritiques, une fois que leur différenciation aura été réalisée au sein des tissus de l'organisme.

Les macrophages sont des cellules ubiquitaires qui peuvent avoir des noms spécifiques en fonction des tissus dans lesquels elles se trouvent. Par exemple dans le foie, les macrophages sont appelés cellules de Kupffer. Leur rôle principal est le nettoyage de l'organisme grâce à leur capacité de phagocytose. La phagocytose a lieu en quatre étapes principales : Adhésion / Absorption / Digestion / Rejet des débris comme on peut le voir dans le schéma ci-dessous.

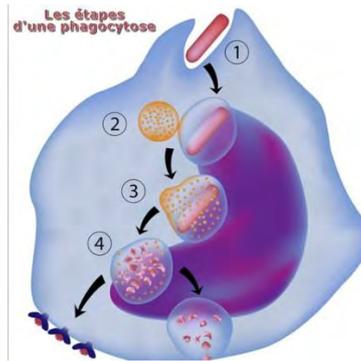


Figure 3 : Les étapes de la phagocytose, consulté sur aquaportail.com le 10 Aout 2017.

Les cellules dendritiques, quant à elles, ont davantage un rôle de présentation des antigènes aux autres cellules du système immunitaire. Face à une molécule de « non soi », la cellule dendritique peut activer ses capacités de phagocytoses afin de présenter un antigène de la molécule du « non soi » à sa surface. La cellule dendritique quitte alors son lieu de résidence et migre vers les organes lymphoïdes secondaires pour activer les lymphocytes B et T (Cellules de l'immunité acquises que nous développerons ultérieurement). Leur rôle est donc extrêmement important car elles permettent le relai entre le système immunitaire inné et acquis. Ces cellules jouent également un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance du « soi » grâce à sa sélection négative des lymphocytes T au niveau du thymus.

Enfin, il existe également les cellules polynucléaires. Celles-ci sont de trois sortes :

- Les polynucléaires neutrophiles qui sont majoritaires dans le sang. Ce sont des cellules circulantes au niveau des vaisseaux sanguins qui peuvent être attirées sur le lieu de l'infection par les chimiokines. Elles passent alors vers le tissu conjonctif cible grâce à la diapédèse. Les polynucléaires neutrophiles sont les seuls parmi les cellules polynucléaires à mourir après la phagocytose.
- Les polynucléaires basophiles sont, quant à eux, moins nombreux et tiennent majoritairement un rôle dans l'allergie.
- Enfin, les polynucléaires éosinophiles ont surtout une action antiparasitaire et jouent également un rôle dans l'allergie.

4. Les cellules NK et ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac)

Les cellules NK proviennent de la famille des lymphocytes. Ces cellules ont la capacité de tuer des cellules infectées tout en respectant les cellules saines. Pour se faire, elles ont à leurs surfaces deux récepteurs :

- Un récepteur activateur qui reconnaît le ligand activateur à la surface des cellules infectées
- Un récepteur inhibiteur reconnaissant les molécules du complexe majeur histocompatibilité de classe 1

Comme vu précédemment, on retrouve ces molécules du CMH1 sur l'ensemble des cellules saines ce qui permet alors d'exercer un rétro-contrôle négatif sur la cellule NK lorsque la cellule est saine.

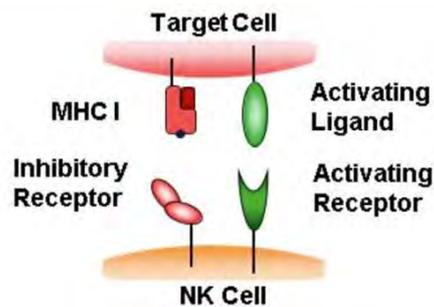


Figure 4 : Reconnaissance des cellules NK et rétrocontrôle. Consulté sur immunology.org "Natural killer cells" le 12 Aout 2017.

Un des rôles spécifiques de ces cellules est la mort cellulaire par ADCC (Antibody Dependent Cell Cytotoxicity). En effet, les cellules NK ont la possibilité de reconnaître le fragment Fc des Anticorps grâce à leur récepteur membranaire CD16. L'anticorps est lui-même lié à un antigène d'une cellule anormale. Une fois que la cellule NK aura reconnu le fragment FC de l'anticorps, elle provoquera la destruction de la cellule anormale par cytotoxicité grâce à sa capacité de dégranulation. En effet, la cellule NK libère le contenu de ses granules cytoplasmiques, en particulier la perforine, qui forment des pores dans la membrane de la cellule cible. Contrairement aux lymphocytes B et T que nous détaillerons plus tard, les cellules NK ne sont pas spécifiques d'un antigène donné et c'est pour cela qu'elles appartiennent au système immunitaire inné. Cependant, elles permettent de faire le lien avec le système immunitaire acquis via le complexe anticorps-antigène. (Cooper, 2001)

5. Les mastocytes

Les mastocytes ont un rôle important dans le processus d'inflammation et notamment dans le processus allergique. En effet, tout comme les cellules NK, les mastocytes expriment à leur surface des récepteurs capables de reconnaître les fragments Fc des anticorps ce qui peut provoquer le processus de dégranulation c'est-à-dire la libération de médiateurs immunoréactifs tels que l'héparine ou l'histamine. Les mastocytes peuvent libérer d'autres médiateurs tels que des chimiokines ou cytokines qui vont avoir un rôle de coordination entre l'immunité innée et acquise. (Rivera J., 2008)

6. La réaction inflammatoire

Maintenant que nous avons vu les principaux acteurs du système immunitaire inné et leurs rôles, nous allons voir comment ces cellules peuvent interagir entre elles lors d'une réponse immunitaire innée. Il s'agit du mécanisme de réaction inflammatoire qui comprend plusieurs étapes.

Tout d'abord les agents pathogènes traversent l'épiderme pour atteindre ensuite le derme. Ces agents pathogènes vont ensuite se multiplier, c'est le début de l'infection.

Face à cette intrusion, le système immunitaire inné entraîne la libération de médiateurs chimiques par certains leucocytes (les mastocytes par exemple). Ces médiateurs vont entraîner une vasodilatation locale avec une augmentation de la perméabilité vasculaire qui permet le passage des leucocytes du sang vers le lieu de l'agression.

Les premières cellules à arriver sur place sont les polynucléaires neutrophiles puis les lymphocytes et les monocytes/macrophages par diapédèse c'est-à-dire par migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires. Ces cellules sortent des vaisseaux sanguins en réponse à des signaux chimiques inflammatoires pour combattre l'agresseur dans le tissu.

Les leucocytes alors mobilisés vont détruire le corps étranger par différents mécanismes décrits précédemment par exemple par phagocytose ou encore par cytotoxicité des cellules NK.

Cette réaction inflammatoire se manifeste par des signes cliniques propres à l'inflammation : la chaleur, l'œdème, la rougeur ou même la fièvre.

Si cette réponse innée est suffisante, l'infection est enrayée. Sinon, la réponse immunitaire acquise est activée. (Nguyen SH., 2005)

C) Le système immunitaire acquis

Nous venons de voir la première ligne de défense que met en place l'organisme face à un organisme envahisseur. Cependant lorsque les défenses immunitaires non spécifiques n'arrivent pas à maîtriser cet envahisseur, la deuxième et dernière ligne de défense se met en place : la réponse immunitaire acquise.

L'immunité acquise, également appelée adaptative, est spécifique de l'antigène et développe une mémoire permettant une réaction plus rapide et plus efficace lors d'un deuxième contact avec le même antigène. Sa mise en œuvre est cependant plus lente que la réponse innée.

L'immunité acquise peut s'activer grâce à deux types de réponses :

- L'immunité acquise à médiation cellulaire par activation des lymphocytes T
- L'immunité acquise à médiation humorale par activation des lymphocytes B

Toutes ces cellules de l'immunité communiquent entre elles soit par un contact physique direct grâce à des molécules d'adhésion, soit grâce à la sécrétion de cytokines. (Chimiokines, interférons, interleukines)

Contrairement à l'immunité innée, l'immunité acquise est basée sur une distinction très fine du soi et du non soi grâce aux récepteurs lymphocytaires TCR et BCR qui sont capables de reconnaître un déterminant antigénique spécifique. En effet, afin d'éviter les réactions auto-immunes, les lymphocytes reconnaissant des antigènes du soi sont éliminés au cours de leur maturation.

Nous allons développer dans cette partie, ces deux types de réponses et voir comment elles peuvent être reliées.

(ASSIM, 2013)

1. L'immunité acquise à médiation cellulaire

Les lymphocytes T sont responsables de la réponse à médiation cellulaire. Il existe trois sous-types de lymphocytes impliqués dans cette réponse :

- Les LT CD4+ qui correspondent aux lymphocytes T helper ou T auxiliaires. Ces lymphocytes jouent un rôle très important dans la coordination de la réponse immunitaire en activant les autres cellules immunocompétentes. Les LT CD4+ une fois activés grâce à la reconnaissance de l'antigène présenté par le CMH, vont favoriser l'immunité cellulaire via les LT CD8+, ou humorale via les LB en fonction des cas.
- Les LT CD8+ également appelés LT cytotoxiques qui jouent un rôle primordial dans la défense contre les virus et les bactéries à multiplication intracellulaire.
- Les LT régulateurs qui ont pour rôle de maintenir un équilibre au sein de la population des LT cytotoxiques.

L'activation des LT CD4+ nécessite l'implication de plusieurs signaux.

Le premier signal est la reconnaissance de l'antigène spécifique via le TCR présent à la surface du LT CD4+. En effet, l'antigène va être présenté par le CMH d'une cellule présentatrice d'antigène (le plus souvent, une cellule dendritique).

Des signaux de co-stimulation viennent compléter ce premier contact. Ils correspondent à l'interaction entre des ligands de surface présents sur la CPA et le LT CD4+ naïfs.

Enfin, la sécrétion de cytokines par le CPA est le dernier signal qui entre en jeu pour la différenciation et la prolifération des LT CD4+. Selon le type de cytokines libéré (qui dépend de l'antigène impliqué), le LT CD4+ se différencie en lymphocyte Th1, Th2, ou Th17.

Cette différenciation des LT CD4+ naïfs, orientera alors le type de réponse. (Voir schéma ci-dessous)

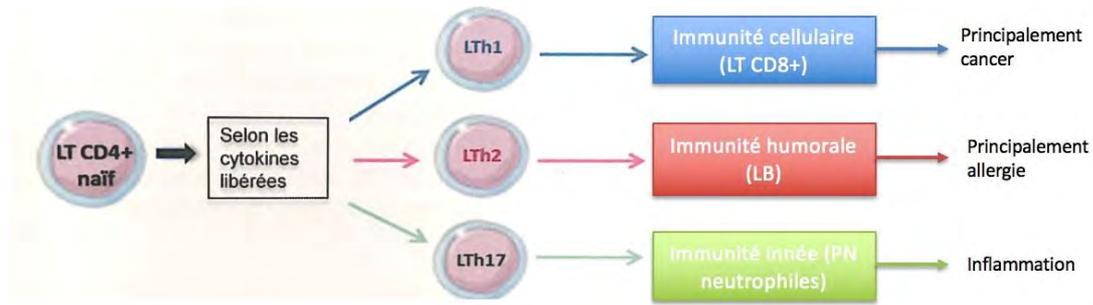


Figure 5 : Orientation de la réponse immunitaire. Source interne.

Lorsque les LT CD4 Th1 orientent la réponse immunitaire vers une immunité à médiation cellulaire, il existe trois étapes principales.

Tout d'abord le LT CD8+ sont activés par les cytokines sécrétées par les LT CD4 Th1 spécifiques du même antigène.

Ensuite, le LT CD8 se divise pour former des clones activés, capables de détruire les cellules présentant cet antigène via leur CMH de classe 1. Cela correspond majoritairement à des cellules infectées par un virus, une bactérie ou des cellules cancéreuses. Parmi ces LT CD8+, on trouve des « LT CD8+ activés mémoires » qui permettent lors d'un 2^{ème} contact avec l'antigène, d'avoir une réponse plus rapide et plus importante.

Enfin, la dernière étape est la destruction de la cellule infectée ou de la cellule cancéreuse. Cette cytotoxicité passe par la libération de toxines, par le LT CD8+, capables de perforer la membrane de la cellule cible ou d'entraîner sa mort cellulaire par apoptose. (Nguyen SH. 2005)

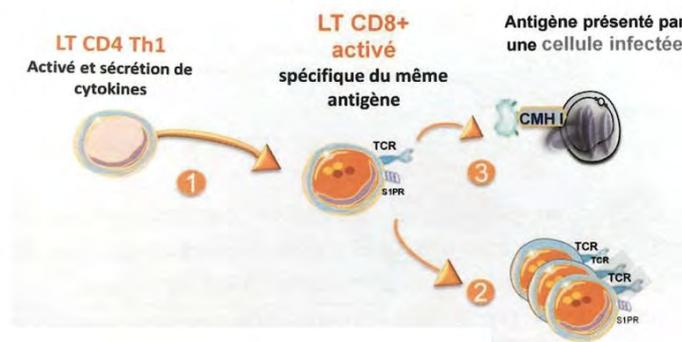


Figure 6 : Les différentes étapes de différenciation d'un LT CD8+. Source interne.

2. Immunité à médiation humorale

L'orientation de la réponse immunitaire par les LT CD4 Th2 vers une immunité à médiation humorale comprend trois étapes principales.

Tout d'abord, les lymphocytes B s'activent par les cytokines sécrétées via les LT CD4 Th2 spécifiques du même antigène.

Ensuite, cela génère une prolifération et une différenciation des LB en plasmocytes. Le plasmocyte secrète alors des anticorps spécifiques de l'antigène. De même que pour les LT, les LB se différencient en « LB activés mémoire » qui permet, lors d'un second contact avec l'antigène, une réponse plus rapide et plus efficace.

Enfin, une fois l'anticorps libéré celui-ci se fixe sur l'antigène pour former un complexe immun.

S'en suit ensuite, la neutralisation et l'élimination de l'antigène par différentes méthodes :

- Soit par phagocytose : Par exemple, certaines bactéries pathogènes ont des capsules polysaccharidiques empêchant leur phagocytose directe mais lorsqu'elles sont recouvertes d'anticorps, elles deviennent sensibles à la phagocytose. On parle également de processus d'opsonisation.
- Soit par cytotoxicité dépendante du complément (CDC) : Les anticorps fixés sur un antigène peuvent activer le système du complément en entraînant la formation d'un complexe d'attaque membranaire. Ce complexe est alors capable de provoquer la lyse d'une cellule recouverte d'anticorps.
- Soit par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) : Les anticorps fixés sur une cellule infectée peuvent interagir directement avec les cellules NK via des récepteurs spécifiques. Cette interaction active la destruction de la cellule par les cellules NK. (Nguyen SH. 2005)

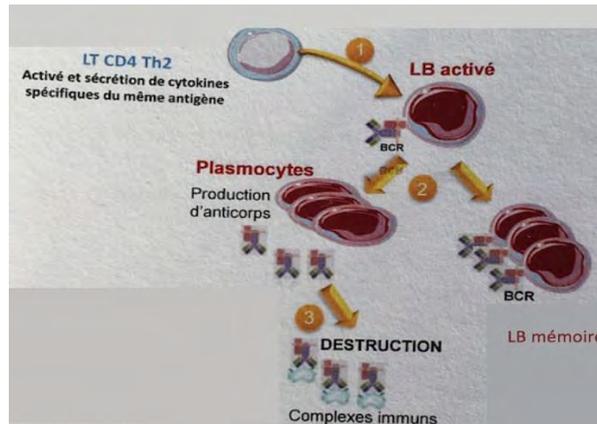


Figure 7 : Les différentes étapes de différenciation d'un LT CD4+. Source interne.

Les anticorps sont donc les clés de cette immunité acquise à médiation humorale, ce sont des immunoglobulines.

Les anticorps ont une forme de Y et sont composés de domaines variables et de domaines constants :

- Les domaines variables sont situés aux extrémités des « bras » de l'anticorps et constituent, de chaque côté, le site de reconnaissance de l'antigène. Chaque molécule d'immunoglobuline possède deux sites de liaison à l'antigène et ces deux sites sont identiques. C'est d'ailleurs pour ça qu'il est possible de fixer deux molécules d'antigène par anticorps. Chaque anticorps est spécifique à un antigène unique grâce à ces domaines variables.
- Les domaines constants interviennent uniquement dans la réponse immunitaire qui suit la reconnaissance de l'antigène.

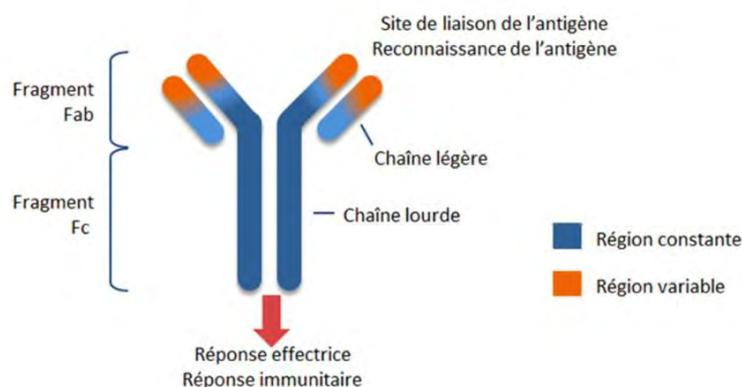


Figure 8 : Constitution d'un anticorps. Consulté sur innate-pharma.com le 14 Aout 2017.

Il existe cinq classes d'immunoglobulines qui se distinguent les unes des autres par des changements de structure de la région constante de leurs chaînes. Ces immunoglobulines ont des propriétés et localisations différentes :

- IgG : Ce sont les plus nombreuses, elles sont localisées dans le sang et agissent sur les virus et les bactéries. Les IgG traversent le placenta.
- IgM : Ces immunoglobulines sont impliquées au début de la réponse immunitaire et luttent contre les bactéries et les virus.
- IgE : Ces immunoglobulines ont principalement un rôle dans les mécanismes allergiques et parasitaires.
- IgA : Ces immunoglobulines permettent la protection des muqueuses et sont présentes dans le lait maternel.
- IgD : Ces immunoglobulines sont impliquées dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.

Après avoir observé l'ensemble du système immunitaire, nous allons découvrir le principe d'immunothérapie en cancérologie. Le principe de l'immunothérapie est de stimuler le système immunitaire du patient pour renforcer les défenses immunitaires face aux cellules cancéreuses. Nous allons nous intéresser à l'origine de ce concept, à ce en quoi il consiste et quelles en sont les perspectives.

PARTIE 2 : L'immunothérapie

A) Immuno-surveillance

L'immuno-surveillance est un terme utilisé pour décrire les processus par lesquels les cellules du système immunitaire recherchent et reconnaissent des agents pathogènes étrangers, tels que des bactéries et des virus, ou des cellules précancéreuses et cancéreuses dans le corps. (Burnet F.M, 1970)

L'immuno-surveillance a également un rôle anti-tumoral qui a été décrit et modélisé par Dan Chen et Ira Melmann. Leur modélisation porte le nom de cycle de l'immunité anti-tumorale. Ce cycle comprend sept étapes que nous allons décrire dans les paragraphes ci-dessous. (Chen D.S., 2013)

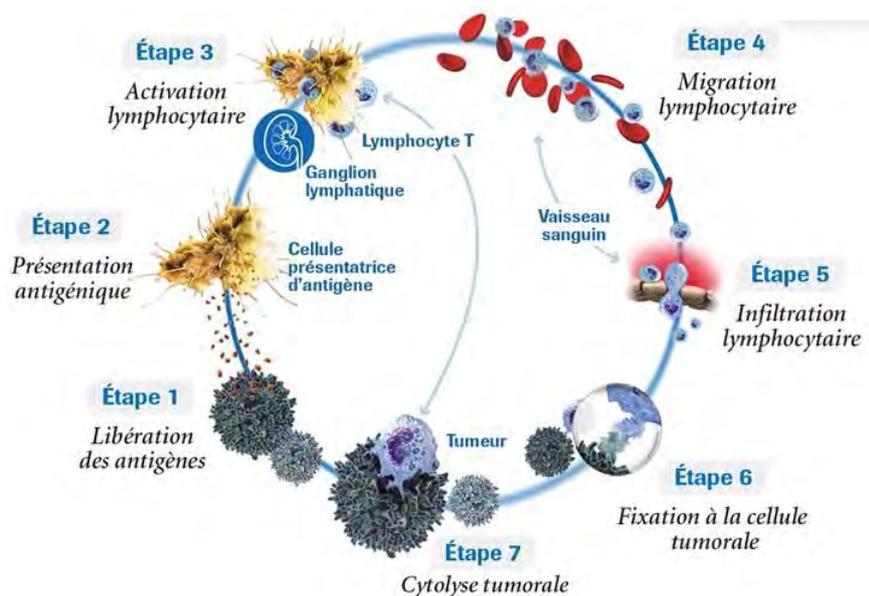


Figure 9 : Cycle anti-tumoral. Chen D.S., 2013.

Étape 1 : Libération des antigènes

La première étape consiste en la libération d'antigènes par les cellules tumorales. En effet, la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale (appelée également oncogène) peut produire des antigènes spécifiques de tumeurs qui sont libérés par la cellule tumorale. (Croce CM, 2008)

Ces antigènes sont généralement des protéines mutées ou surexprimées. Ces antigènes tumoraux sont alors capturés par les cellules dendritiques pour être présentés en fonction

de leurs localisations. Si les antigènes pénètrent le corps à travers l'épithélium ou s'ils proviennent de l'intérieur des épithéliums, ils sont capturés par les CPA dans les tissus. Les antigènes sont alors transportés à travers le système lymphatique jusqu'au ganglion lymphatique grâce aux CPA. Si les antigènes entrent directement dans la circulation sanguine, ils seront alors reconnus par les CPA dans la rate.

Étape 2 : Présentation antigénique

Les antigènes sont ensuite présentés aux lymphocytes T pour initier la réponse immunitaire, comme vu précédemment. Pour pouvoir présenter ces antigènes, les cellules présentatrices d'antigènes vont, dans un premier temps, les internaliser et les digérer par endocytoses puis vont les présenter à leur surface grâce aux molécules du CMH.

Étape 3 : Activation lymphocytaire

Les cellules présentatrices d'antigènes présentent alors les antigènes aux lymphocytes T naïfs CD8+ et CD4+. L'activation de ces lymphocytes est régulée par des points de contrôles immunitaires au travers de l'interactions entre co-stimulateurs et inhibiteurs. La cascade d'activation nécessite trois types de signaux : Un via les cytokines, un via le TCR et un via le récepteur de co-stimulation CD28.

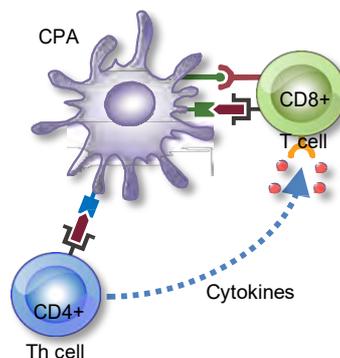


Figure 10 : Activation des lymphocytes T par un antigène tumoral

Étape 4 et 5 : Migration et infiltration lymphocytaire

Ensuite, les lymphocytes T activés migrent vers la périphérie de la tumeur et pénètrent dans le micro-environnement tumoral. Ils sont attirés jusqu'au site d'action par des selectines puis ils roulent le long de l'endothélium jusqu'à ce que les chimiokines déclenchent une adhésion ferme. L'adhésion se produit grâce à la liaison des intégrines des lymphocytes T

avec les molécules de l'endothélium. Enfin, les lymphocytes migrent au travers de l'endothélium jusqu'au site d'action selon le mécanisme de diapédèse ci-dessous :

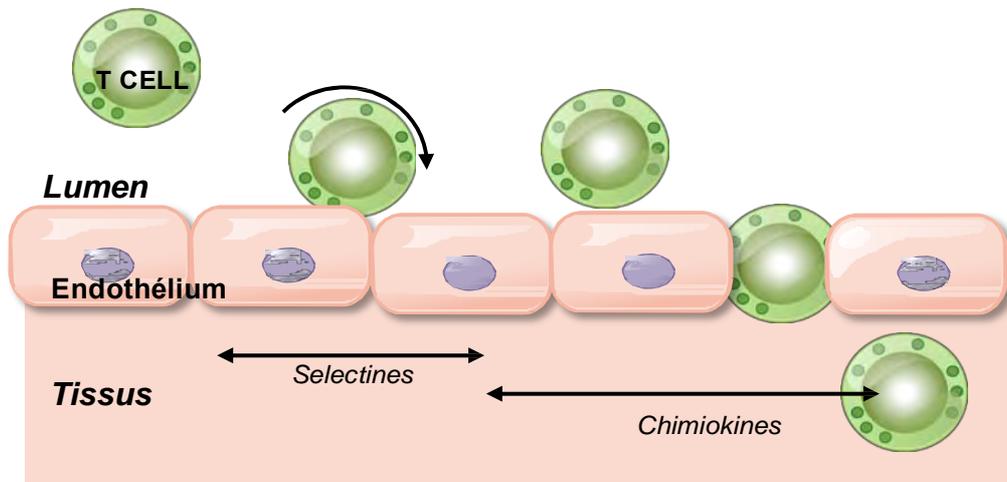


Figure 11 : Migration et infiltration lymphocytaire vers le site tumoral

Étape 6 : Fixation à la cellule tumorale

Une fois au sein du tissu, les lymphocytes T activés vont reconnaître et se lier aux cellules tumorales via une interaction de leurs récepteurs lymphocytaires (TCR) avec les antigènes tumoraux à la surface des cellules cancéreuses présentées par les CMH. Le résultat des interactions entre le TCR des lymphocytes T et les molécules du CMH est déterminé par de nombreux points de contrôles immunitaires. En effet, il existe plusieurs récepteurs d'activation et d'inhibition sur un lymphocytes T. Certains de ces récepteurs peuvent faire l'objet d'une voie thérapeutique pour lutter contre les cellules cancéreuses et nous aurons l'occasion de le voir avec les récepteurs CTLA4 ou PD-1.

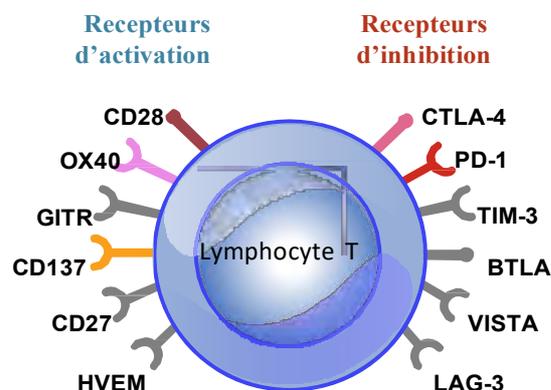


Figure 12 : Points de contrôles immunitaires, (Abbas AK, Lichtman AH, 2012)

Etape 7 : Cytolyse tumorale

Une fois que les LT ont été activés à la suite de l'interaction avec les cellules cancéreuses, celles-ci vont pouvoir induire l'apoptose des cellules cancéreuses grâce à leur fonction cytotoxique décrite précédemment.

Enfin, la mort des cellules cancéreuses libère des antigènes tumoraux supplémentaires et cela renforce le cycle de l'immunité avec une ampleur plus importante appelée épitope ou propagation de l'antigène.

Nous venons de voir l'ensemble des étapes permettant au système immunitaire d'éliminer une cellule cancéreuse. Or, les cellules cancéreuses peuvent mettre en place des mécanismes d'évolution leur permettant de ne plus être détectées comme anormales par le système immunitaire. On parle alors de camouflage cellulaire. Il faut alors renforcer le système immunitaire par différentes thérapeutiques pour l'éviter et continuer d'éliminer les cellules cancéreuses.

Nous allons désormais voir les différents types de solutions thérapeutiques existantes pour contrer l'échappement de ces cellules et renforcer le système immunitaire. On parle alors d'immunothérapie des cancers.

B) Les types d'immunothérapies

1. Les anticorps monoclonaux inhibiteurs

Une des premières approches thérapeutiques repose sur l'utilisation des anticorps monoclonaux. Cette approche a d'ailleurs révolutionné le traitement du cancer. Les anticorps monoclonaux peuvent agir contre trois cibles différentes :

- Les antigènes tumoraux
- Les récepteurs des cellules tumorales
- Les ligands exprimés par les cellules tumorales

Le mécanisme d'action d'un anticorps monoclonal peut être très varié. Ces anticorps peuvent ainsi avoir une action cytotoxique directe ou bien des effets cytotoxiques qui nécessitent l'intervention du système immunitaire. Les anticorps peuvent également bloquer des signaux d'activation essentiels à la prolifération et/ou la survie des cellules. Enfin, certains anticorps peuvent également attirer des molécules du microenvironnement tumoral comme des cytokines ce qui favorise l'activité anti-tumorale. (Zitvogel L., Hannani D., Martin F, 2014)

Prenons l'exemple du bevacizumab, anticorps monoclonal recombinant humanisé. Cet anticorps est un anti-VEGF c'est-à-dire qu'il se fixe à la molécule VEGF l'empêchant ainsi de se fixer aux récepteurs FLT1 et KDR sur les cellules endothéliales. En temps normal, l'activation de ces récepteurs au niveau des cellules endothéliales permet une croissance des vaisseaux sanguins notamment vers les cellules cancéreuses. Ainsi, en inhibant cette voie, les tumeurs cancéreuses meurent, faute d'avoir les éléments nécessaires pour leur survie via la circulation sanguine.

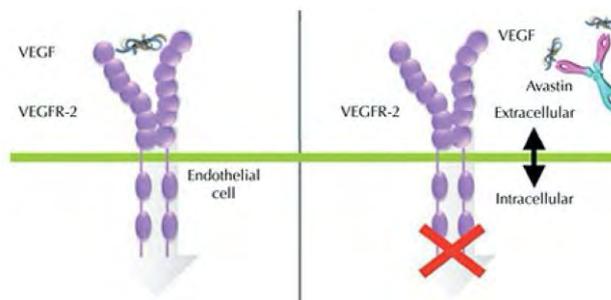


Figure 13 : Mécanisme d'action du bévacizumab (Avastin) Source Interne Roche.

Le bevacizumab est un traitement utilisé dans de nombreux cancers comme le cancer du sein, du côlon ou gynécologique.

Le trastuzumab constitue un autre exemple d'anticorps utilisé en traitement anti-cancéreux. Il est un anticorps monoclonal qui se fixe au récepteur de la protéine HER-2 au niveau de son domaine extracellulaire. HER-2 («human epidermal receptor 2) est un facteur de croissance sur les tissus épidermiques. Dans un certain type de cancer du sein, la protéine HER-2 est surexprimée ce qui provoque une prolifération des cellules. Le blocage du récepteur HER 2 grâce au trastuzumab permet ainsi d'empêcher cette prolifération. De plus, le trastuzumab exerce une activité cytotoxique cellulaire dépendante des anticorps contre les cellules

tumorales qui sur-expriment la protéine HER-2. Cet anticorps a révolutionné la prise en charge des cancers HER-2 positif. (Romond E.H, 2005)

2. Les anticorps monoclonaux pour restaurer les fonctions effectrices des LT :

i. Anti-CTLA4

Comme vu précédemment, le lymphocyte T ne peut reconnaître un antigène que si celui-ci est présenté par une CPA et au moyen d'un complexe où il est associé aux molécules du CMH. Le lymphocyte T reconnaît le complexe Antigène/CMH grâce à son récepteur TCR qui est le récepteur de l'antigène du lymphocyte T.

Parallèlement à cette reconnaissance spécifique par le TCR, il existe des voies de co-stimulation entre la CPA et le lymphocyte T qui favorisent, ou au contraire, inhibent l'activation du lymphocyte T.

Par exemple, les lymphocytes T possèdent, à leurs surfaces, des récepteurs CTLA4. Ces récepteurs peuvent se lier aux corécepteurs B7 présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. En se liant aux cellules présentatrices d'antigène via B7, le signal d'activation du lymphocyte, habituellement exercé par CD28, sera alors bloqué. En effet, le récepteur CD28 à la surface des cellules T entre en compétition avec le récepteur CTLA4 pour le B7.

De plus, l'interaction CTLA4-B7 va induire une sécrétion de facteurs inhibiteurs par la cellule présentatrice d'antigène tel que l'IDO : Indolamine dioxygénase. Ce mécanisme de compétition entre le CD28 et le CTLA4 permet, en temps normal, une régulation de la réponse immunitaire pour éviter les réactions auto-immunes excessives. (Mccoy K.D., Le Gros G., 1999)

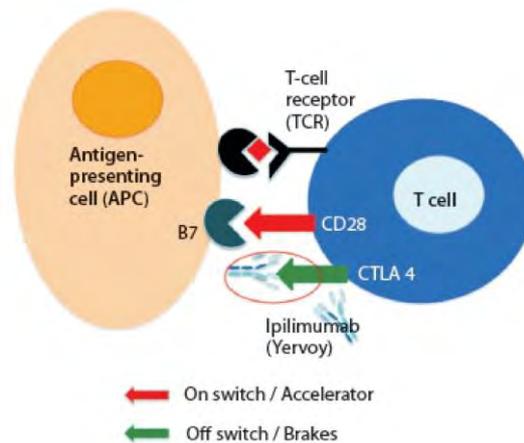


Figure 14 : Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire - CTLA4 (DANIEL R., 2013)

Les cellules cancéreuses ont également ces corécepteurs B7. Une des stratégies thérapeutiques d'immunothérapie a donc été de développer un anti CTLA-4 pour bloquer le récepteur CTLA-4 à la surface des lymphocytes T permettant ainsi une activation indirecte des lymphocytes T.

La première molécule anti-CTLA4 est l'ipilimumab (Yervoy®) et a été une des stratégies thérapeutiques précurseurs chez les patients BRAF mutés atteints d'un mélanome métastatique. Cette molécule a été testée dans deux essais cliniques de phase trois et a permis, à chaque fois, d'augmenter la survie globale des patients de manière significative. L'anti-CTLA4 a été le premier inhibiteur de point de contrôle du cycle immunitaire.

ii. PD1

Il existe d'autres voies de co-stimulation entre le CPA et un lymphocyte T. Ces voies sont également présentes à la surface des cellules cancéreuses. L'une de ces voies correspond à la liaison entre le ligand PDL1, présent sur les cellules dendritiques et cellules cancéreuses, et son récepteur PDL-1 sur les lymphocytes T.

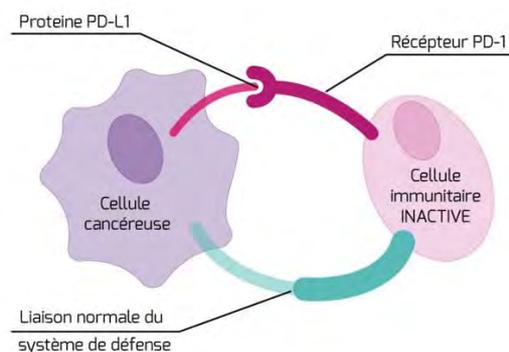


Figure 15 : Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire – PD1 (Source E-cancer)

La liaison PDL-1 avec le récepteur PD1 va inhiber le lymphocyte T et rendre la cellule immunitaire inactive. Une des autres stratégies thérapeutiques a donc été de développer un anti-PD1 qui se fixe aux récepteurs PD1 des lymphocytes T et empêche ainsi l'inhibition du lymphocyte.

La premier AntiPD1 mis sur le marché est le Nivolumab (Opdivo[®]). Il a, tout d'abord, obtenu son AMM dans le mélanome avancé en 2015, puis dans différentes indications comme le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), le carcinome à cellules rénales, le lymphome de hodgkin classique, le cancer épidermoïde de la tête et du cou et enfin le carcinome urothélial. Autre exemple d'AntiPD1 est le Pembrolizumab (Keytruda[®]). Il a également eu son AMM initialement dans le mélanome avancé puis dans les cancers bronchiques non à petites cellules ainsi que le lymphome de Hodgkin.

Ces nouvelles classes thérapeutiques ont révolutionné la prise en charge de ces différents cancers. Par exemple, dans la phase III de nivolumab dans le cancers du poumons non à petites cellules, pour le plupart déjà lourdement prétraités, la survie médiane n'a pas encore été atteinte. La survie à 1 et 2 ans pour les cancers du poumons épidermoïdes était respectivement de 44% et 41%, et pour les cancers du poumons non épidermoïdes de 44% et 17%. Ces résultats sont très encourageants pour la prise en charge des patients. (Brahmer J.R., Horn L et al., 2013)

iii. PDL1

Dernièrement, certains chercheurs se sont également intéressés au blocage directement du ligand PDL1 sur la cellule cancéreuse. C'est un de ces mécanismes, le mécanisme d'action d'Atezolizumab dans le cancer de la vessie, que nous développerons dans la troisième partie.

Cependant, il est à noter que ce soit avec un antiPD1 ou un antiPDL1, le blocage de ces points de contrôles permet de rétablir les fonctions du lymphocyte T et donc d'activer le système immunitaire pour éliminer la cellule cancéreuse.

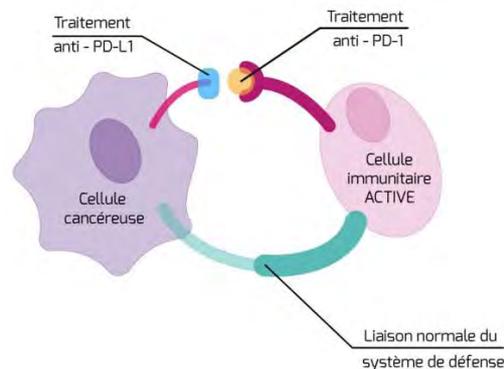


Figure 16 : Schéma des mécanismes de contrôle immunitaire – PDL1 (Source E-cancer)

Ce mécanisme d'action a déjà su démontrer de nombreux résultats positifs et encourageants dans la prise en charge des cancers. De nombreux essais cliniques sont à venir pour le développement de ces molécules. On attend plus de 61 essais cliniques de phase 2 ou 3 avec un antiPD1 ou antiPDL1 entre 2016 et 2025. (Inca, mai 2017) (Voir annexe 1 pour détails des essais)

3. Perspectives

La compréhension de plus en plus poussée du système immunitaire, et de son interaction avec les cellules cancéreuses, conduit les chercheurs et scientifiques à développer de nouvelles innovations thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints de cancers. Nous allons voir quelques exemples d'innovations à venir en immunothérapie.

i. IDO inhibiteurs (epacadostat)

IDO (Indoleamine 2,3-Dioxygénase) est une enzyme exprimée par les cellules tumorales qui a pour but de dégrader l'acide aminé tryptophane dans le microenvironnement tumoral.

Or, le tryptophane est un acide aminé essentiel au bon fonctionnement des lymphocytes.

Les cellules cancéreuses, en produisant l'IDO, diminuent ainsi l'efficacité des lymphocytes T en agissant indirectement sur le lymphocyte T via le microenvironnement. C'est pourquoi certains chercheurs se sont intéressés au développement d'une molécule capable de bloquer l'IDO. (Mbongue J.C., Vaccines 2015)

Pour l'instant un seul IDO inhibiteurs est en cours de développement. Il s'agit de l'épocadostat des laboratoires Amgen. Ces derniers ont fait le choix de tester le développement de cette molécule en association à un checkpoint inhibiteur (nivolumab, antiPD1) dans le mélanome avancé. A ce stade, les résultats préliminaires présentés à la session de l'ASCO 2017 sont très encourageants.

ii. CAR-T

Une autre perspective à venir est l'injection de lymphocytes génétiquement modifiés *in vitro* pour renforcer le système immunitaire via la reconnaissance des cellules tumorales et en les éliminant. On appelle ces cellules CAR-T pour cellules T porteuses d'un récepteur chimérique. Les CAR T-cells sont des lymphocytes directement prélevés sur le patient et modifiés génétiquement pour exprimer à la surface des lymphocyte un récepteur chimérique artificiel très spécifique de l'antigène tumoral. Cela permet de cibler au maximum la destruction des cellules tumorales (Brudno J.N., Nature 2017). Le premier CAR-T cell en cours de développement est un anti-CD19 dans la leucémie réfractaire. Les premiers résultats étaient impressionnants avec plus de 90% de rémission complète chez les patients. (Le Bris, 2016)

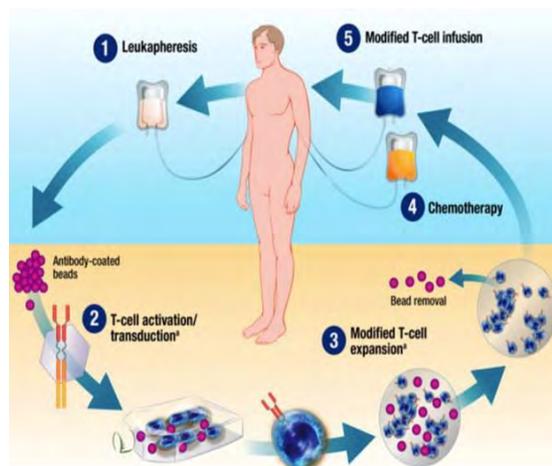


Figure 17 : Principe de la CAR-T cell therapy (Kudchodkar S.B., 2014)

iii. Virothérapie oncolytique

Le concept de virothérapie oncolytique est issu d'observations cliniques rapportant des épisodes de régressions tumorales coïncidant avec des infections virales naturelles.

L'utilisation de virus à des fins thérapeutiques en cancérologie a mis longtemps à se développer en vue du mécanisme complexe pour développer ce virus médicament et des bénéfices cliniques qui restaient limités. C'est grâce au développement de nouvelles technologies comme l'*ADN recombinant* et aux connaissances plus avancées sur la virologie, que le développement des virus oncolytiques dans les thérapies cancéreuses s'est amplifié. Le premier *adénovirus recombinant* à entrer dans un essai clinique est l'Onyx-15. La première autorisation de mise sur le marché a été accordée par les autorités chinoises pour un adénovirus en 2005.

Le prochain virus oncolytique en développement est le talimogène laherparepvec, appelé également T-VEC. C'est un herpes simplex modifié qui est en cours de développement dans le traitement contre le mélanome. (Zitvogel L., Hannani D., Martin F, 2014)

4. Orientation de l'immunothérapie

i. Charge tumorale

Comme nous venons de le voir, les anticorps anti-PD-1 / PD-L1 apparaissent comme des thérapies anticancéreuses prometteuses. Il semblerait, cependant, que toutes les tumeurs ne répondent pas de la même façon à ces inhibiteurs du point de contrôle immunitaire. En effet, on constate, dans différentes analyses, que les taux de réponse élevés à ces molécules sont principalement présents parmi les patients atteints de tumeurs qui ont un niveau élevé de mutations somatiques, comme le mélanome ou le carcinome pulmonaire à petites cellules. Pour rappel, une cellule devient cancéreuse par mutations ou modifications du génome qui confèrent à la cellule un avantage sélectif permettant ainsi le développement d'un clone cellulaire « muté ». En fonction du type de cancer, le nombre d'altération génétiques est différent, comme on peut le voir sur le figure ci-dessous.

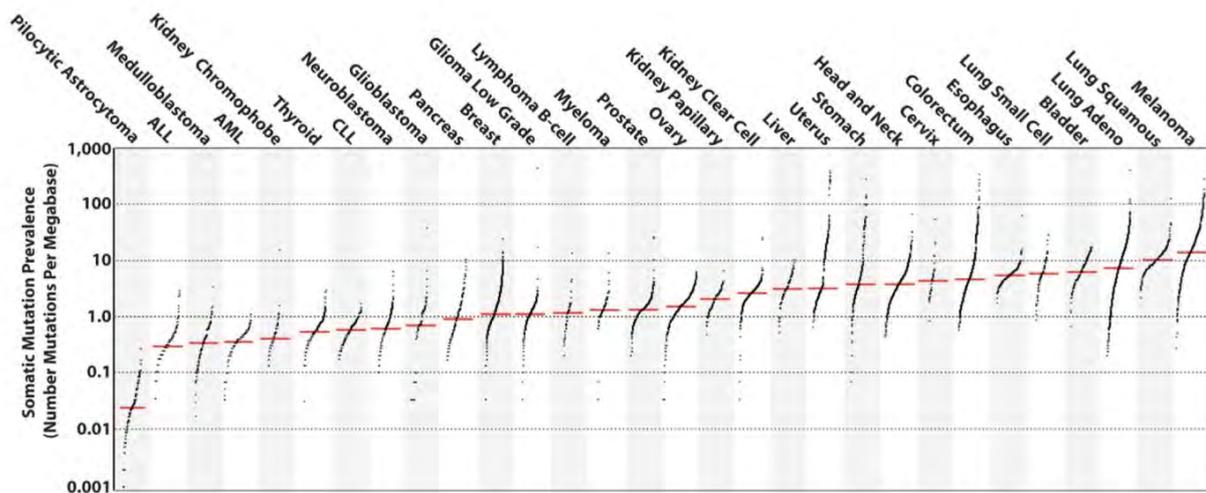


Figure 18 : Prévalence de mutations somatiques à travers les types de cancer humain (Ludmil B. Alexandrov, Serena Nik-Zainal, David C. Wedge et al, 2013)

La fréquence des mutations somatiques s'est révélée très variable dans tous les types de cancer, allant de 0,001 à plus de 400 par mégabase (Mb). Le taux de mutation le plus élevé est observé dans le mélanome (médiane de 13,2 mutations par Mo) et dans le CPNPC (8,17 et 6,43 mutations par Mb pour, respectivement, le sous-type squameux et le sous-type non squameux), dans lesquelles les mutations sont connues pour être secondaires à la lumière UV et à l'exposition à la fumée du tabac, respectivement.

Pour évaluer cette hypothèse de lien entre l'efficacité de ces inhibiteurs du point de contrôle immunitaire et le taux de mutation somatique, une équipe de chercheur a examiné le taux de réponse global (ORR) aux agents de ciblage PD-1 / PD-L1 parmi les patients atteints de tumeurs solides. Ils'ont comparé à une charge mutationnelle rapportée dans la littérature pour des néoplasmes du même type. (Champiat S. Ferté C. et al., 2014)

On peut voir la synthèse de leurs résultats dans la figure ci-dessous.

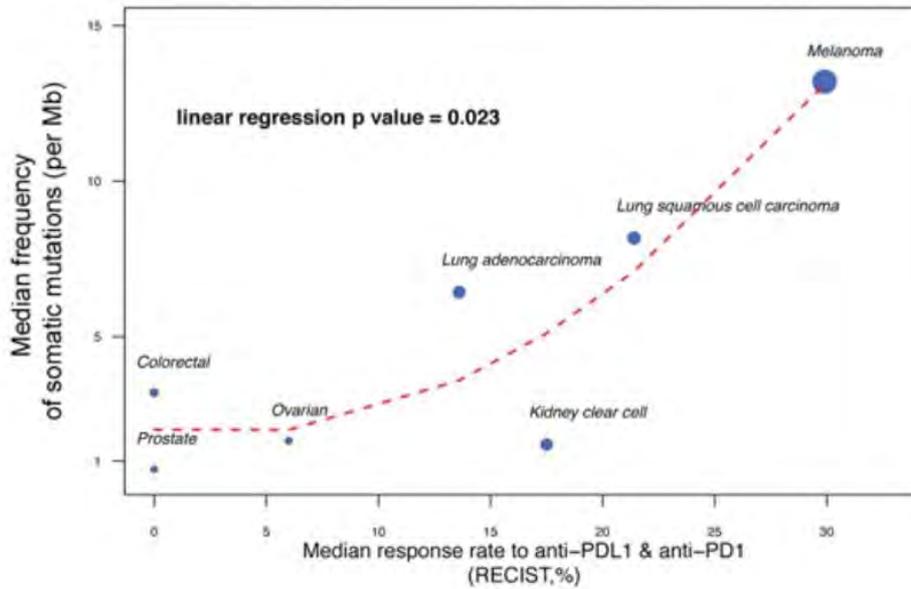


Figure 19 : Corrélation entre la fréquence médiane des mutations somatiques et le taux de ORR des agents de ciblage à pD-1 / pD-L1 dans les tumeurs solides. (Champiat S. Ferté C. et al., 2014)

On constate à travers cette courbe une corrélation entre la fréquence de mutation somatique et la réponse aux traitements par un anti-PD1 ou anti-PDL1.

Ces chercheurs ont donc émis l'hypothèse selon laquelle des taux élevés d'hétérogénéité mutationnelle dans la tumeur pourraient être la clé du succès des thérapies de ciblage des points de contrôle immunitaire.

ii. Biomarqueurs tumoraux et immunomonitoring

Au cours des dernières années, la découverte de biomarqueurs pour les thérapies ciblées a été primordiale pour un grand nombre de succès dans le traitement des cancers. Sachant que tous les traitements ne sont pas efficaces pour tous les patients, l'inclusion de biomarqueurs dans les essais cliniques est fortement recommandée. L'identification de biomarqueurs peut, à la fois, permettre de déterminer le profil de patient bénéficiant d'une thérapie spécifique mais peut aussi permettre d'améliorer la compréhension du fonctionnement et des mécanismes d'action des traitements notamment sur les mécanismes de résistance au traitement.

Cependant, les méthodes d'évaluation existantes pour la chimiothérapie ne peuvent pas s'appliquer pour l'immunothérapie (Hoos A., et al., 2010). C'est ainsi qu'est apparu le

concept d'immuno-monitoring qui va suivre les biomarqueurs immunologiques. Le but de l'immunomonitoring est de trouver des biomarqueurs pronostiques et prédictifs chez les patients traités par immunothérapie. Certains biomarqueurs ont été identifiés, comme par exemple l'expression de PD-L1 par la tumeur qui permettrait de prédire la réponse éventuelle des patients. (Herbst RS, 2014) L'analyse de ce potentiel biomarqueur prédictif est aujourd'hui largement représentée dans les études cliniques. En effet, tous les laboratoires développant un anti PD1 ou anti PDL-1 associent sa molécule à un test compagnon pour déterminer le statut PD-L1 de la tumeur.

	Anticorps (IHC)	Méthode de détection
Nivolumab	28-8	Dako
Pembrolizumab	22C3	Dako
Atezolizumab	SP142	Ventana
Durvalumab	SP263	Ventana

Figure 20 : Exemple de test compagnon développés pour AntiPDL1 et AntiPD1.

Comme on peut le voir, de nombreuses méthodes et anticorps existent et créent ainsi des variabilités dans l'analyse de ces facteurs prédictifs ainsi qu'une faible reproductivité des données. L'harmonisation des analyses de biomarqueurs devient une étape essentielle pour permettre de comparer les différentes données recueillies lors des essais cliniques.

Concernant la valeur prédictive de la réponse au traitement en fonction du biomarqueur PDL1, les résultats sont souvent discordants d'une molécule à l'autre et même, pour une molécule, en fonction d'un essai clinique à l'autre. Ce qui ressort à l'heure actuelle des différents essais cliniques, c'est que la population de patients PDL1 positifs permet d'enrichir la population répondant au traitement. En revanche, certains patients avec une tumeur PDL1 négative semble répondre de la même manière au traitement que les patients PDL1 positifs et, notamment, en termes de réponse durable. A l'heure actuelle, il est donc difficile de sélectionner les patients uniquement sur le biomarqueur PDL1 au risque d'éliminer une catégorie de patient qui peut quand même répondre au traitement. De nombreuses études sont en cours pour mieux comprendre le rôle de ce biomarqueur qui reste un candidat largement prometteur.

D'autres biomarqueurs peuvent aussi être découverts pour prédire la toxicité des traitements. Par exemple, l'expression du gène CD77 et CEACAM1 est associée à la toxicité gastro-intestinale lors d'un traitement par un anti CTLA4. (Shahabi V. et al. 2013)

L'identification de ces biomarqueurs est donc un enjeu primordial dans le développement des immunothérapies, et ce d'autant plus dans un contexte de limitation des dépenses de l'Assurance Maladie et du fait du coût important de ces nouveaux traitements. En effet, la détermination d'un biomarqueur pourrait être bénéfique pour donner le traitement le plus efficient possible au patient.

iii. Évaluation de la réponse des bloqueurs des rétrocontrôles inhibiteurs

Un des enjeux majeurs de l'immunothérapie, au-delà de l'immunomonitoring, est l'évaluation de la réponse aux traitements. En effet, les réponses observées, sous les agents bloquants des rétrocontrôles inhibiteurs, peuvent se manifester de différentes façons et sont très différentes des réponses observées par les agents cytotoxiques classiques. (Wolchok et al., 2009)

En effet, les réponses anti-tumorales provoquées grâce au système immunitaire peuvent avoir besoin d'un temps plus long pour apparaître par rapport aux thérapies ciblées ou chimiothérapies classiques. Chez certains patients qui viennent de commencer une immunothérapie, on retrouve même des cas de « pseudo-progression », c'est-à-dire une augmentation de la taille de la tumeur voire l'apparition de nouvelles tumeurs. Dans les deux cas, cela peut être symptomatique. Cette pseudo-progression est en fait liée à une infiltration tumorale immunitaire et, particulièrement, des lymphocytes T cytotoxiques. Ce phénomène peut être difficile à distinguer d'une réelle progression de la tumeur.

Il est donc important d'avoir ces notions à l'esprit lors de l'évaluation du traitement car les critères d'évaluation classiques radiologiques sont susceptibles de sous-estimer la réponse aux traitements. En effet, les augmentations ou les apparitions de lésions sont considérées comme une progression. Ces pseudo-progressions et leurs absences de détection entraînent parfois un arrêt prématuré du traitement alors que le patient répond à celui-ci.

D'autres critères d'évaluation ont vu le jour depuis lors pour essayer de contourner le problème de pseudo-progression. C'est par exemple le cas des critères irRC (Immune-related

response criteria) qui permettent de considérer des patients répondeurs alors que des nouvelles lésions apparaissent si les autres lésions présentent au baseline diminuent. Cependant, ces méthodes sont encore en cours d'évaluation bien qu'elles aient été utilisées dans différents essais cliniques comme pour les essais de l'ipilimumab dans le mélanome.

iv. Vers une médecine personnalisée

Comme vu précédemment, on suppose à l'heure actuelle qu'un fort taux de mutations génétiques est associé à une meilleure réponse à l'immunothérapie. Une des solutions pour optimiser la prise en charge des patients bénéficiant d'une immunothérapie est d'évaluer le profil immunitaire de la tumeur. En fonction des résultats, cela peut permettre d'optimiser le traitement pour une meilleure chance de succès thérapeutique. Pour cela, il faut analyser l'ensemble des gènes de la tumeur susceptibles d'avoir eu une mutation et d'être impliqués dans le processus du cancer. On parle de profil génomique. C'est justement ce que propose Roche en partenariat avec la fondation médecine : le test FondationOne[®]. Ce test permet de réaliser le séquençage des régions codantes de plus de 300 gènes impliqués dans le processus de cancérogénèse ainsi que de certains introns de gènes régulièrement altérés ou réarrangés dans les tumeurs solides (Voir l'ensemble des gènes analysés dans l'annexe 2). Ce test permet donc d'évaluer la charge mutationnelle de la tumeur d'un patient (également appelé Tumor Mutational Burden) afin de déterminer si le patient est le plus à même de bénéficier et de répondre à une immunothérapie. (Frampton GM et al., 2106)

FondationOne va identifier les quatre classes d'altérations moléculaires (Altérations du nombre de copies, insertions ou délétions, réarrangements et substitution de base) en utilisant la technique du séquençage à haut débit par capture hybride. Il permet d'identifier, en une seule fois, toutes les classes d'altérations génomiques par rapport aux autres tests classiques d'identifications des altérations génomiques.

		Méthodologie du test				
Mesure		IHC	ISH	PCR monogène ou multiplexe	Séquençage de nouvelles générations (NGS) par PCR	FoundationOne® Séquençage de nouvelle génération (NGS) par capture hybride
Al térations des gènes	Expression de la protéine	■				
	Substitutions			■	■	■
	Insertions et délétions			■	■	■
	Altérations du nombre de copies		■			■
	Réarrangements		■			■

Figure 21 : Méthodologie des tests de séquençages génomiques. Source interne.

FoundationOne[®] a une sensibilité et une spécificité de plus de 99% (Garret M Frampton, 2013) ce qui lui a permis d'obtenir un marquage CE, la certification par le CLIA (Clinical laboratory improvement amendments) ainsi que la validation par le NewYorkState department of Health. Une fois le test réalisé sur un échantillon tumoral du patient, le médecin, ainsi que le biologiste, reçoivent un rapport complet des résultats de FoundationOne qui associe les altérations génétiques trouvées aux immunothérapies et / ou aux essais cliniques ouverts (Voir un exemple de rapport en annexe 3).

Le médecin peut alors choisir la thérapie qui lui semble la plus adaptée pour son patient.

Pour l'instant le test FoundationOne n'est pas encore remboursé en France mais son potentiel remboursement est en cours d'évaluation.

Si ces tests de séquençages génomiques permettent sur le long terme de donner la bonne molécule au bon patient, cela garantirait un gain en efficacité pour le patient et, d'un point de vue économique, cela permettrait de donner la molécule la plus efficace possible au patient.

Le séquençage génomique est un véritable enjeu de santé publique, à tel point que l'Etat a même mis en place un plan « Médecine France génomique 2025 ». Le but de ce plan est de développer 12 plateformes génomiques à visées diagnostique et de suivi thérapeutique dans les prochaines années.

Pour l'instant deux plateformes de séquençages ont été sélectionnées :

- SEQOIA portée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy
- AURAGEN portée par les Hospices Civils de Lyon, le CHU de Grenoble, le CHU de Saint-Etienne, le CHU de Clermont-Ferrand, le Centre Léon Bérard, le Centre Jean Perrin et l'Institut de cancérologie de la Loire.

Les pouvoirs publics ont donc également à cœur de développer la médecine personnalisée qui est l'innovation de demain en termes de diagnostic, pronostic et traitement et ce d'autant plus en immunothérapie, pour obtenir une adaptation thérapeutique bien plus efficace. (AVIESAN, 2016)

v. Timing du traitement optimal

Comme nous avons pu le voir tout au long de cette partie, de nouvelles molécules contre le cancer n'ont cessé de voir le jour ces dernières années. Cependant, une question subsiste encore : quel est le timing optimal pour donner ces thérapies à un patient atteint d'un cancer ?

Prenons l'exemple des chimiothérapies classiques, celles-ci peuvent être données à différents stades de la maladie :

- Néo-adjuvant : Chimiothérapie donnée avant toutes autres molécules et avant même la chirurgie ou la radiothérapie. Cette étape a pour but de diminuer la taille de la tumeur.
- Adjuvant : Chimiothérapie donnée après que la tumeur ait été majoritairement ou totalement enlevée par chirurgie ou radiothérapie. L'objectif de ce type de chimiothérapie est d'éliminer les cellules tumorales disséminées dans l'organisme pour éviter le risque de récurrence ou de métastases.

- Métastatique : Chimiothérapie donnée pour traiter les métastases, c'est-à-dire quand les cellules cancéreuses se sont disséminées dans l'organisme. La localisation des métastases varie en fonction du type de cancer.

Pour l'instant, les différentes études rapportées avec de l'immunothérapie sont surtout faites chez des patients atteints de cancers métastatiques ou avancés. Une compréhension complète des effets immunologiques des immunothérapies, de leur dynamique pharmacologique et de la séquence optimale du traitement, sont trois facteurs clés pour obtenir le meilleur bénéfice clinique pour les patients. Les chercheurs comptent beaucoup sur l'immunomonitoring pour répondre en partie à ces questions. Cela guidera la combinaison appropriée de traitements et permettra le séquençage correct de l'ordre et de l'intervalle des différentes modalités thérapeutiques. (Elham B. N., Marij J.P. 2016)

Après avoir appréhendé le concept de l'immunothérapie et ses enjeux, nous allons désormais voir au travers d'atezolizumab, un exemple d'immunothérapie ainsi que l'impact que cette nouvelle molécule peut avoir sur la prise en charge actuelle dans le cancer de la vessie. Nous allons également nous intéresser à l'enjeu de l'innovation thérapeutique pour l'industrie pharmaceutique et à la difficulté de la mise sur le marché de ces nouvelles molécules.

PARTIE 3 : Atezolizumab dans le cancer de la vessie

A) Cancer de la vessie

1. La vessie

La vessie est un organe situé sous les reins, à l'arrière du pubis. On peut rapprocher la vessie à une poche qui permet d'accumuler l'urine qui arrive des reins par les uretères. L'urine est alors stockée avant d'être évacuée par l'urètre.

Il y a quelques particularités entre l'appareil urinaire de l'homme et de la femme. La vessie de l'homme se situe devant le rectum alors que chez les femmes la vessie se trouve en avant de l'utérus et du vagin. Chez l'homme, l'urètre mesure environ 25 cm de long et se prolonge dans le pénis. Alors que chez la femme, l'urètre mesure entre environ 5 cm de long et s'ouvre dans la vulve.

La vessie peut stocker jusqu'à 500 ml d'urine chez un adulte sain avant d'être expulsée volontairement grâce à la contraction du muscle de la paroi vésicale. Tout cela est contrôlé par le sphincter externe.

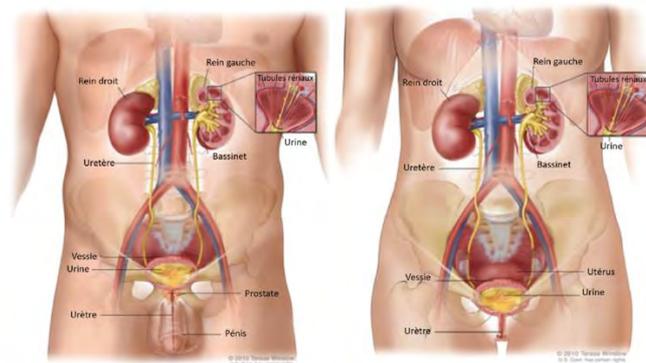


Figure 22 : Figure : l'appareil urinaire masculin et féminin (ESMO 2016)

2. Physiopathologie

Le cancer de la vessie est un développement anormal de cellules au niveau de la paroi interne de la vessie. La paroi de la vessie est constituée de plusieurs couches de tissus à partir desquelles un cancer peut se développer. Cependant, le cancer de la vessie se développe majoritairement dans l'urothélium. On appelle ces tumeurs des *carcinomes transitionnels* car l'urothélium, également appelé épithélium transitionnel, est l'épithélium

de revêtement de tout l'appareil urinaire. Dans 10% des cas, le cancer de la vessie peut prendre naissance dans d'autres couches de la paroi mais nous ne développerons pas ces tumeurs dans cette thèse.

Dans les tumeurs urothéliales, on peut distinguer deux types :

- Celles qui n'envahissent pas le muscle de la vessie. On parle de tumeur de la vessie non infiltrante du muscle- TVNIM (appelée auparavant superficielle). Ce type de cancer de la vessie représente 80% des cas. Il n'y a que l'épithélium de revêtement ou le chorion qui sont envahis.
- Celles qui envahissent le muscle de la vessie. On parle alors de tumeur de vessie avec infiltration musculaire – TVIM (dites également infiltrante) Cela correspond à 20% des cas.

Ces types de tumeurs sont classés par stade allant du stade pTa au stade pT4. Voir ci-dessous.

Stade T	Description	Dénomination	Fréquence au diagnostic initial et survie à 5 ans
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	Tumeur de vessie non infiltrante du muscle – TVNIM (superficielle)	70 à 80 % des cancers de vessie Survie à 5 ans > 80 %
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion		
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle		
≥ pT2	Tumeur qui infiltre au moins le muscle	Tumeur de vessie avec infiltration musculaire – TVIM	20 à 30 % des cancers de vessie Survie à 5 ans < 50 %

Figure 23 : Classifications des tumeurs de la vessie.

La classification de la tumeur peut être faite de manière encore plus importante grâce à la classification TNM qui est une classification clinique, pré-thérapeutique mais qui prend également en compte les adénopathies régionales ainsi que les métastases à distance (Voir détails en annexe 4).

Plus le stade de la tumeur va être avancé, plus l'envahissement des couches de la vessie va être importante comme on le voit sur le schéma ci-dessous. (Patard J.J, 2013)

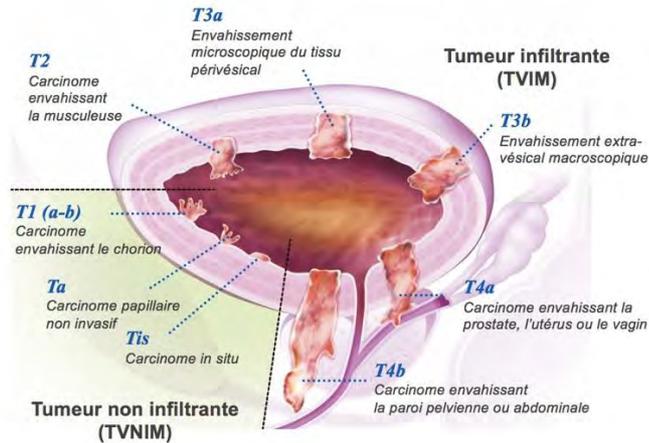


Figure 24 : Couche cellulaire de la vessie en fonction du stade du cancer. (Document interne)

On comprend alors que la prise en charge du cancer de la vessie dépendra également du stade auquel le patient est atteint nécessitant des traitements plus ou moins agressifs.

3. Epidémiologie

Le cancer de la vessie est le 7^{ème} cancer le plus fréquent en France avec 11 965 nouveaux cas estimés en France en 2012 et 4 772 décès. Le cancer de la vessie est le second cancer urologique après le cancer de la prostate.

Dans 80% des cas, il concerne les hommes. L'âgemoyen pour développer un cancer de la vessie est de 70 ans. (INCA, 2015)

Cependant, depuis les années 1990, l'incidence du cancer de la vessie est en baisse avec - 2,5% entre 2000 et 2005. Cela est potentiellement dû à une diminution de l'exposition à certains facteurs de risques.

Toutefois, l'InVS a classé le cancer de la vessie en 3^{ème} position pour les cancers à surveiller selon des critères en lien avec l'environnement, qui nous allons le voir, est l'un des principaux facteurs de risque. (INCA, 2010)

4. Facteurs de risques

Le principal facteur de risque du cancer de la vessie est le tabagisme actif. En effet, celui-ci multiplie par 3 la probabilité de développer un cancer de la vessie. Cela s'explique par le fait que plusieurs substances cancérigènes issues de la combustion de cigarette vont passer dans le sang puis dans l'urine. Celles-ci n'étant pas éliminées immédiatement, les substances cancérigènes vont être en contact avec la paroi de la vessie pendant son stockage. La relation de causalité entre la consommation de tabac et le cancer de la vessie a été reconnue par le CIRC depuis 1985. On peut trouver plus de 4 000 produits chimiques dans une cigarette et dans sa fumée. Les principales substances identifiées comme favorisant l'apparition d'un cancer de la vessie sont l'arsenic et le benzopyrène. En 2000, 53% des cancers de la vessie en France étaient attribuables au tabagisme chez l'homme et 39% chez la femme. Enfin, avec l'introduction d'additifs de plus en plus toxiques dans les cigarettes ainsi que de l'évolution du conditionnement, on peut s'attendre à une hausse importante de l'influence du tabagisme actif. (Cancer environnement, 2017)

Les carcinogènes industriels sont également un facteur de risque important. La découverte d'un cancer de la vessie implique d'ailleurs systématiquement la recherche d'une exposition professionnelle. Les principaux carcinogènes sont les amines aromatiques et les travaux comportant l'emploi des goudrons, suie de combustion de charbon, l'huile et brais de houille. Il n'existe pas de données d'exposition en vie entière des hommes en France. Cependant l'InVS a estimé à 14,2% les cas qui sont attribuables aux facteurs professionnels en se basant sur la littérature internationale. De plus, les cas de cancers de la vessie d'origine professionnelle sont souvent mal diagnostiqués et entraînent donc une sous-déclaration en tant que maladie professionnelle. Les principaux métiers concernés sont ceux du caoutchouc, du goudron, de la teinture et de la métallurgie.

Certaines substances médicamenteuses sont également identifiées comme facteurs de risque du cancer de la vessie :

- La phénacétine utilisée comme antidouleurs
- Le cyclophosphamide utilisé en chimiothérapies
- La chlornaphazine qui a d'ailleurs été précocement arrêtée lors de son développement

La radiothérapie pelvienne, peut également être un facteur de risque.

Enfin d'autres facteurs de risque ont été identifiés à moindre échelle comme des facteurs infectieux comme, par exemple, l'une des variétés de bilharziose que l'on peut trouver dans les régions de Moyen Orient et Afrique ou encore l'arsenic qui peut se trouver dans l'eau de boisson à partir d'une ingestion supérieure à 80 microgrammes par jour. (Cancer environnement, 2017)

5. Diagnostic

i. Signes cliniques et interrogatoire

Le principal signe clinique de découverte du cancer de la vessie est la présence de sang dans les urines appelée hématurie macroscopique. En effet, le cancer de la vessie est révélé dans 80% des cas par ce symptôme qui est majoritairement indolore.

D'autres symptômes peuvent être à l'origine de la découverte du cancer de la vessie comme des mictions impérieuses, des brûlures urinaires ou encore des fréquences excessives des mictions (pollakiuries). Ces signes irritatifs vésicaux représentent 20% des cas. La persistance de ces symptômes doit faire évoquer le diagnostic et notamment en l'absence d'infection urinaire concomitante ou de lithiase.

Des douleurs pelviennes ou lombaires, une altération de l'état général ou encore des douleurs osseuses (signes de métastases à distances) peuvent être des signes cliniques évocateurs de l'extension du cancer de la vessie.

La première phase de diagnostic a lieu lors du bilan initial grâce à l'interrogatoire. En effet, face aux symptômes évoqués précédemment, il est primordial de rechercher des facteurs de risques potentiels. Il faut également penser à éliminer une infection urinaire grâce à un simple ECBU. Ensuite, un examen physique et des examens complémentaires sont réalisés. (INCA, 2010)

ii. Examen physique

L'examen clinique consiste en une palpation sus-pubienne avec touchers pelviens c'est-à-dire à un toucher rectal chez l'homme et toucher rectal et vaginal pour la femme. Cette palpation sert à la recherche d'un blindage pelvien. Cependant, l'examen physique est habituellement normal pour les stades précoces et permet une approche diagnostique en cas de TVIM. (INCA, 2010)

iii. Examens complémentaires

Plusieurs examens sont nécessaires pour déterminer le diagnostic du cancer de la vessie (Collège français des Urologues, 2014) :

- En première intention, une échographie de l'appareil urinaire par voie sus-pubienne est recommandée. Cela permet d'explorer le haut de l'appareil urinaire ainsi que la vessie. Cette échographie doit être faite à vessie pleine. Même en cas d'examen normal, les autres examens complémentaires doivent être réalisés.
- Ensuite une cytologie urinaire doit être réalisée. Il permet de rechercher la présence de cellules tumorales. Il s'agit d'un examen anatomopathologique car l'examen consiste en une analyse au microscope de la morphologie des cellules. Une cytologie urinaire positive traduit la présence d'une tumeur à n'importe quel endroit dans la voie excrétrice urinaire, il faut donc continuer les examens complémentaires. De plus, la cytologie est souvent moins performante pour les cancers de la vessie de faible grade.
- Après avoir contrôlé la stérilité des urines grâce à un ECBU, l'examen de référence pour le diagnostic du cancer de la vessie est la cystoscopie. Celle-ci consiste à un examen de l'intérieur de la vessie grâce à un tube rigide muni d'une lumière et de fibres optiques.

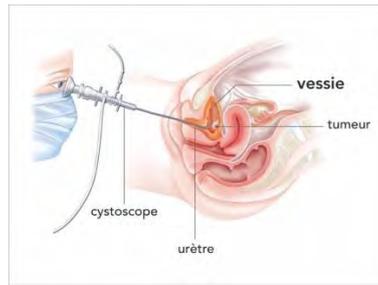


Figure 25 : Cystoscopie chez la femme (Document interne de formation)

La cystoscopie permet de déterminer l'aspect de la tumeur, sa taille et la topographie. Une cystoscopie normale permet d'exclure le diagnostic de tumeurs de la vessie. Elle est réalisée au niveau de l'urètre sous anesthésie locale et sans hospitalisation.

- Si la cystoscopie s'avère positive, une résection transurétrale de la vessie (RTUV) est faite. Celle-ci consiste en une opération chirurgicale réalisée sous anesthésie générale ou locorégionale. Elle permet d'avoir le diagnostic histologique et constitue également un geste thérapeutique. En effet, lorsque la tumeur n'infiltré par le muscle, l'examen permet une résection des lésions suspectes.

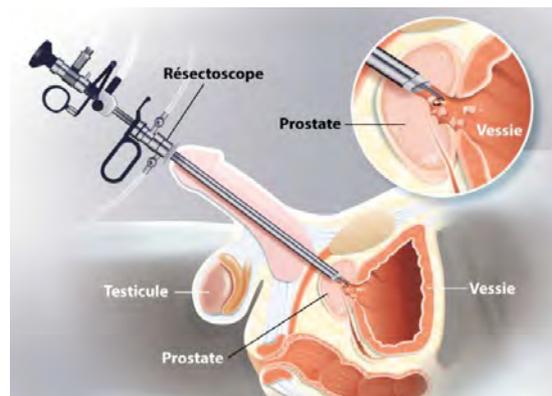


Figure 26 : Résection transurétrale de la vessie. (Document interne de formation)

- Enfin, un examen anatomopathologique des copeaux de résection est fait et permet de déterminer le stade selon la classification TNM ainsi que le grade de la tumeur. Cet examen peut prendre entre 2 à 3 semaines avant d'obtenir les résultats.

D'autres examens peuvent être réalisés pour approfondir le bilan d'extension de la tumeur comme par exemple un uroscanner ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

6. Évolution métastatique du cancer de la vessie

Les cancers de la vessie non infiltrants du muscle (TVNIM) sont majoritairement des cancers avec des types histologiques de bas grade. Pour les TVNIM, le risque de récurrence est de 60 à 70% dès la première année. Lorsque ces tumeurs récidivent, le risque de progression vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques concerne 10 à 20% des patients.

Pour les cancers de la vessie infiltrants (TVIM), les lésions cellulaires sont majoritairement de haut grade. On retrouve un envahissement ganglionnaire chez 20 à 60% des patients. On retrouve d'emblée des métastases pour 7% des patients. (CCFU, 2017)

Les sites métastatiques préférentiels du cancer de la vessie sont les poumons, le foie, les ganglions de drainage et les os. Voir schéma ci-dessous.

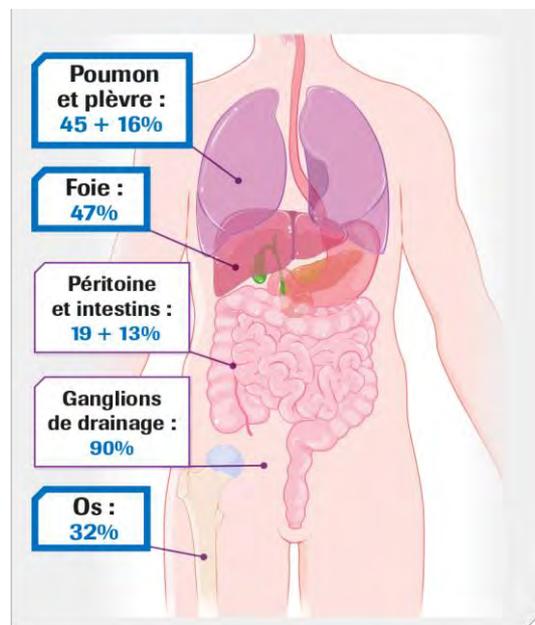


Figure 27 : Site métastatique préférentiel du cancer de la vessie. (D'après Lebret T., 2008)

7. Prise en charge

La prise en charge du cancer de la vessie est très dépendante de son stade. En effet, la survie des patients qui ont une TVNIM à 5 ans est de plus de 80% alors que celle pour les patients avec une TVIM est <50%. (Collège français des urologues, 2014)

Pour les TVNIM, les risques principaux sont la récurrence, qui peut apparaître dans 60% des cas ou l'évolution vers une TVIM, dans 15% des cas. Le suivi de ces tumeurs est donc primordial.

Pour les TVIM, l'évolution métastatique est le principal risque et cause de décès pour les patients.

La prise en charge est multidisciplinaire et le choix de traitement est discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Lors de ces réunions, et avec l'accord du patient, le choix du traitement le plus adéquat est décidé selon l'avis d'au moins trois médecins de spécialités différentes : un chirurgien urologue, un anatomopathologiste, un radiologue, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute ou autres professionnels impliqués.

Nous allons détailler les options thérapeutiques disponibles en fonction du stade de la tumeur et de son grade.

i. Prises en charge des tumeurs de la vessie non infiltrantes du muscle – TVNIM

Comme on peut le voir sur le tableau ci-dessous, au sein des TVNIM on peut encore distinguer trois types différents selon le risque de progression et de récurrence. Le choix du traitement se fera en fonction de cette classification. (INCA, 2010)

Risque faible	- Ta unique, bas grade ou LMP* (grades 1 et 2) et diamètre < 3 cm et non récidivée
Risque intermédiaire	- Ta bas grade (grade 1 et 2) ou LMP multifocal et/ou récidivante - T1 de bas grade (grade 1-2)
Risque élevé	- Ta haut grade (grade 3) - T1 haut grade (grade 3) ou T1 récidivante - CIS (carcinome <i>in situ</i>)

*LMP : *Low Malignancy Potential* (tumeur à faible potentiel de malignité).

Figure 28 : Classification des tumeurs TVNIM

Nous l'avons vu précédemment, le premier geste thérapeutique est également un geste diagnostique puisqu'il s'agit de la résection transurétrale de la vessie. Dans la plupart des cas, ce geste suffit à enlever toute la tumeur mais un traitement adjuvant est néanmoins recommandé après la résection pour éviter tout risque de récurrence et de progression.

En effet, tous les patients à la suite de la résection transurétrale vont recevoir immédiatement après une instillation postopératoire intravésicale de chimiothérapie. La recommandation est de faire l'instillation dans les six premières heures suivant l'opération ou au plus tard dans les 24 heures. Majoritairement, la molécule instillée est la mitomycine

C mais, dans certains cas, cela peut être une instillation d'épirubicine ou de doxorubicine. La mitomycine C appartient à la classe des antinéoplasiques et antibiotiques. Elle est extraite du *Streptomyces caespitosus*.

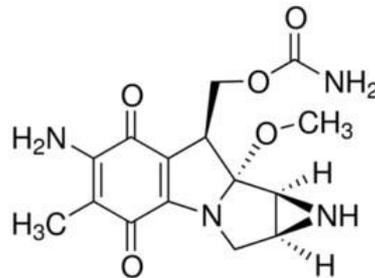


Figure 29 : Molécule de Mytomycine

La Mitomycine C est une molécule instable à pH acide et à des pH très basiques. Une urine acide va donc inactiver toute instillation de Mitomycine C.

Son mécanisme d'action dépend d'un effet alkylant c'est-à-dire de la formation d'adduits avec l'ADN, surtout en phases G1 et S du cycle cellulaire. Cependant, cette molécule semble également avoir un effet sur l'ARN en inhibant sa synthèse.

Pour une efficacité optimale de l'instillation, il faut prévoir une réduction de la diurèse 8h avant l'instillation. Il est également recommandé de boire des eaux minérales alcalines le matin ou, dès la veille, pour alcaliniser les urines.

Lorsque le risque de récurrence et de progression sont intermédiaires, des instillations hebdomadaires sont recommandées. Celles-ci se font sur 8 semaines consécutives après la cicatrisation vésicale qui arrive au bout de 4 à 6 semaines.

Si le risque de récurrence devient élevé, il est alors recommandé de faire des instillations endovésicales de bacille de Calmette et Guérin (BCG). Le nombre d'instillation est très dépendant de la tolérance du BCG par le patient et cela d'un point de vue local et général car celle-ci est souvent la cause de l'arrêt du traitement.

Cependant, en cas d'échec à l'un de ces traitements et dans certaines formes à haut risque de progression, une cystectomie peut être envisagée.

Le choix se fera en fonction du risque de récurrence qui peut se mesurer avec les facteurs principaux de risques suivants : Tumeurs multifocales et Tumeurs > 3cm de diamètre ainsi que du risque de progression vers une tumeur invasive du muscle qui peut se mesurer avec

les principaux facteurs de risques suivants : Stade T1 + le haut grade + la présence de carcinome *in situ* associé.

ii. Prises en charge des tumeurs de la vessie infiltrantes du muscle et non métastatiques – TVIM

Une des premières solutions envisagées pour ce type de tumeur est la chirurgie par une cystectomie qui peut être totale ou partielle. Majoritairement, le traitement de première intention repose sur une cystectomie totale à réaliser au plus tard dans les trois mois qui suivent le diagnostic. Lors de l'intervention, un curage ganglionnaire pelvien étendu et bilatéral doit être réalisé.

Chez l'homme, on procède à l'ablation des vésicules séminales et de la prostate. Si cela est nécessaire en cas d'atteinte de l'urètre, une urétrectomie peut être également réalisée.

Chez la femme, on procède à une pelvectomie antérieure avec une hystérectomie totale (soit l'ablation de tout l'utérus y compris du col utérin).

Enfin, on procède à la continuité urinaire. Cela est réalisé grâce à une déviation urinaire externe réalisée au moyen d'une stomie urinaire ou interne par la réalisation d'une néovessie à partir d'un segment digestif.

Une deuxième solution peut être la chimiothérapie, que celle-ci soit avant la chirurgie (appelée chimiothérapie néoadjuvante) ou après la chirurgie en complément de l'opération (appelée chimiothérapie adjuvante). La chimiothérapie avant chirurgie est discutée lorsqu'une réduction du volume tumoral avant l'intervention est nécessaire. La survie globale après une cystectomie radicale est seulement d'environ 50% (Stein J. 2006), la chimiothérapie néoadjuvante permet ainsi d'augmenter les chances pour le patient. La chimiothérapie consiste en une polychimiothérapie selon le schéma M-VAC : méthotrexate/vinblastine/doxorubicine/cisplatine.

Celle-ci ne peut être indiquée qu'en l'absence de contre-indication à une chimiothérapie par cisplatine.

La chimiothérapie adjuvante, est, quant à elle, discutée lors de la découverte de facteurs de mauvais pronostic à l'histologie. Les données sur la chimiothérapie adjuvante sont limitées :

cinq essais randomisés seulement ont été publiés avec plusieurs limitations et une méta-analyse a été réalisée avec seulement 491 patients (ABC, 2005). Au total, les données ne sont pas assez convaincantes pour émettre une recommandation sans équivoque pour l'utilisation immédiate de la chimiothérapie adjuvante par rapport à la chimiothérapie au moment de la rechute.

Enfin, une troisième option peut être la radiochimiothérapie concomitante. Cette option est souvent réservée pour un stade T2 comme alternative à la cystectomie. Si la réponse à la radiochimiothérapie est incomplète après plusieurs séances, une cystectomie de rattrapage peut être envisagée.

iii. Prises en charge des tumeurs de la vessie infiltrante du muscle et métastatiques – TVIM

Le traitement de première intention pour les cancers TVIM métastatiques est la chimiothérapie à base de cisplatine. Le cisplatine est alors associée à une combinaison à base de doxorubicine, vinblastine et methotrexate. Le cisplatine peut également être associée à la gemcitabine. Le cisplatine est un antinéoplasique cytostatique. Son mécanisme d'action peut être apparenté à celui des alkylants.

Le cisplatine se lie avec l'ADN dont il inhibe la synthèse des ponts inter et intracaténaux.

Cependant, plus de 50% des patients ne sont pas éligibles au cisplatine à cause d'un mauvais PS, une altération de la fonction rénale, ou de comorbidités (Dash A., 2006)

Chez ces patients, l'association carboplatine / gemcitabine a été rapporté plus actif (taux de réponse : 42%) et moins toxique comparé à l'association avec du méthotrexate / carboplatine / vinblastine. Cependant, il n'y avait aucune différence significative pour la survie globale des patients entre ces deux traitements. (De Santis M., 2012)

Pour les patients éligibles à la cisplatine et dans le cas où la progression se produit 6-12 mois après la première ligne chimiothérapie combinée à base de cisplatine, une réintroduction avec une combinaison de cisplatine est une stratégie à envisager.

En cas d'échec à ces traitements, il n'existe pas vraiment d'alternative efficace en seconde ligne. Quelques essais de phase 2 ont montré des taux de réponse faibles pour plusieurs médicaments. Une récente étude randomisée de phase 3, comparant la vinflunine associée au meilleur soin de soutien contre les meilleurs soins de soutien seuls après un traitement

de première intention à base de platine, a montré un taux de réponse modeste (8,6%), et un bénéfice de survie après vinflunine qui était statistiquement significatif. (Bellmunt J., 2009) Actuellement, la vinflunine est le seul médicament agréé par European Medicines Agency en deuxième ligne de traitement.

A l'heure actuelle, l'algorithme de prise en charge des tumeurs de la vessie métastatique peut être résumé de la manière suivante :

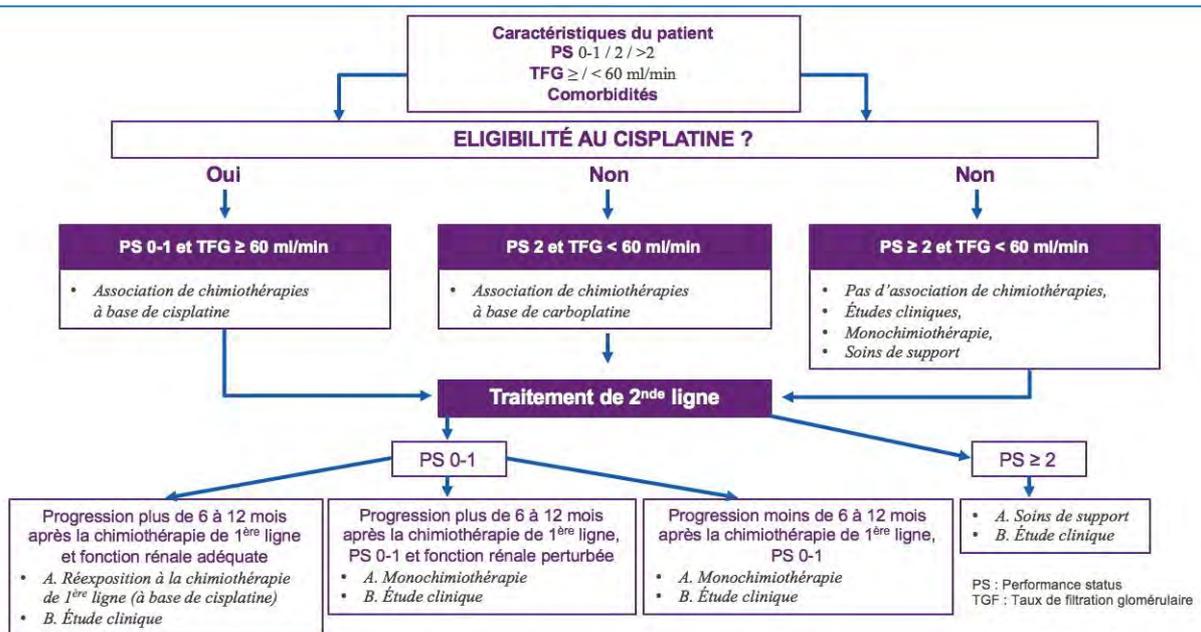


Figure 30 : Prises-en charge selon les guidelines de l'EAU, 2016. Witjes A.J., 2014.

Actuellement, il existe très peu de solutions thérapeutiques pour les patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique et ce d'autant plus chez les patients non éligibles à la cisplatine.

La très récente arrivée de l'immunothérapie comme choix supplémentaire pour ces patients est une véritable source d'espoir pour les patients et les oncologues. Nous détaillerons ces traitements en dernière partie. (EAU guidelines on Muscle-invasive and metastatic cancer. 2016)

B) Intégration de l'innovation dans le secteur pharmaceutique

Un besoin médical non couvert existe dans certaines pathologies, notamment chez les patients atteints d'un le cancer de la vessie métastatique ou inéligibles au cisplatine. L'enjeu revient alors, en partie, aux industries pharmaceutiques de rechercher et développer des traitements innovants pour la prise en charge de telles maladies. Cependant, le développement de nouvelles molécules sur le marché n'est pas si évident pour une industrie qui doit faire face à de nombreuses contraintes et délais avant de pouvoir mettre sur le marché une nouvelle molécule thérapeutique. Nous allons voir dans cette partie les différentes phases du cycle de vie du médicament avant sa mise sur le marché pour ensuite aborder les difficultés en termes d'accès aux marchés.

1. Le cycle de vie du médicament

Bien que l'apport de nouveaux médicaments sur le marché soit primordial pour guérir des maladies jusqu'alors incurables, ce processus peut être long et complexe. Il faut en moyenne plus de 12 ans entre la découverte scientifique et la commercialisation d'un nouveau médicament et un investissement de plus d'un milliard d'euros pour chaque nouveau médicament arrivant sur le marché. (ANSM 2012)

Le schéma ci-dessous reprend les principales étapes du cycle de vie d'un médicament, nous allons les détailler par la suite.

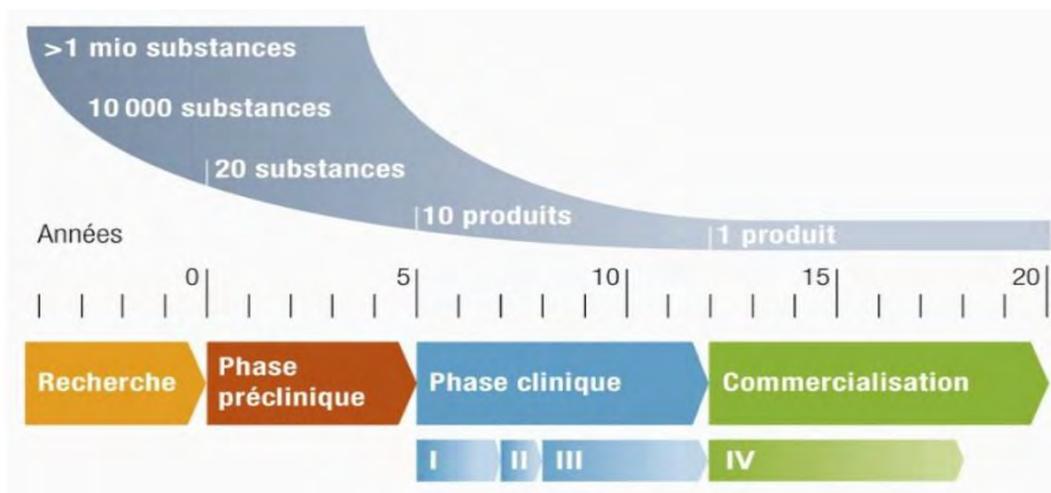


Figure 31 : Principale étape de la mise sur le marché d'un médicament, source Interpharm.

i. De la recherche aux phases précliniques

La recherche clinique va être différente d'un laboratoire pharmaceutique à l'autre. En effet, celle-ci dépend, certes, des besoins médicaux et des avancées de recherche fondamentale dans les laboratoires publics (Hôpitaux, Universités) mais elle dépend également de la stratégie d'entreprise et de la recherche fondamentale menée au sein du laboratoire. C'est généralement à cette étape qu'intervient le dépôt de brevet qui est valable pour une durée de 20 ans. Une fois le médicament-candidat identifié par la recherche, il faut que celui-ci soit testé dans des phases précliniques pour trouver la molécule qui sera ensuite testée sur l'homme. Lors de ces phases précliniques, on teste, généralement sur des animaux, le profil pharmacocinétique et toxicologique des molécules. Ces deux phases prennent environ 5 ans. (LEEM, 2012)

ii. Les essais cliniques

Les essais cliniques comprennent différentes phases permettant de tester le profil de sécurité du médicament jusqu'à son efficacité. Ces essais sont nécessaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. (AMM) Toutes ces phases sont encadrées par la loi grâce au respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Elles sont dirigées sous la responsabilité d'un promoteur qui peut être un laboratoire pharmaceutique.

Il existe trois phases lors de ces études :

- Les études de phases 1 sont faites sur un petit groupe de volontaires sains et ont pour objectif de déterminer la tolérance et la pharmacologie dynamique du médicament aussi appelées ADME : Administration, Distribution, Métabolisme, Elimination c'est à dire le devenir du médicament dans l'organisme. Pour des raisons éthiques, pour certains types de maladies et notamment en cancérologie, les études de phase 1 sont réalisées sur des patients.
- Les études de phase 2 sont faites sur un petit groupe de patients, ~~soit de personnes~~ malades. Cette phase est déterminante pour connaître la dose optimale du candidat médicament c'est-à-dire la dose qui apportera le maximum d'efficacité pour un minimum d'effets indésirables. Une fois cette étape validée, s'en suivent les étapes

de développement à grande échelle, également appelé « Proof of concept » (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2013)

- Enfin, les études de phase 3 sont les plus importantes pour le développement d'un médicament. Ces études sont menées sur une grande population de malades. Cela dépend de la cible initiale du marché, mais cela peut aller de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients. Ces études permettent d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament par rapport à un placebo ou par rapport à un traitement déjà existant sur le marché. (LEEM, 2012)

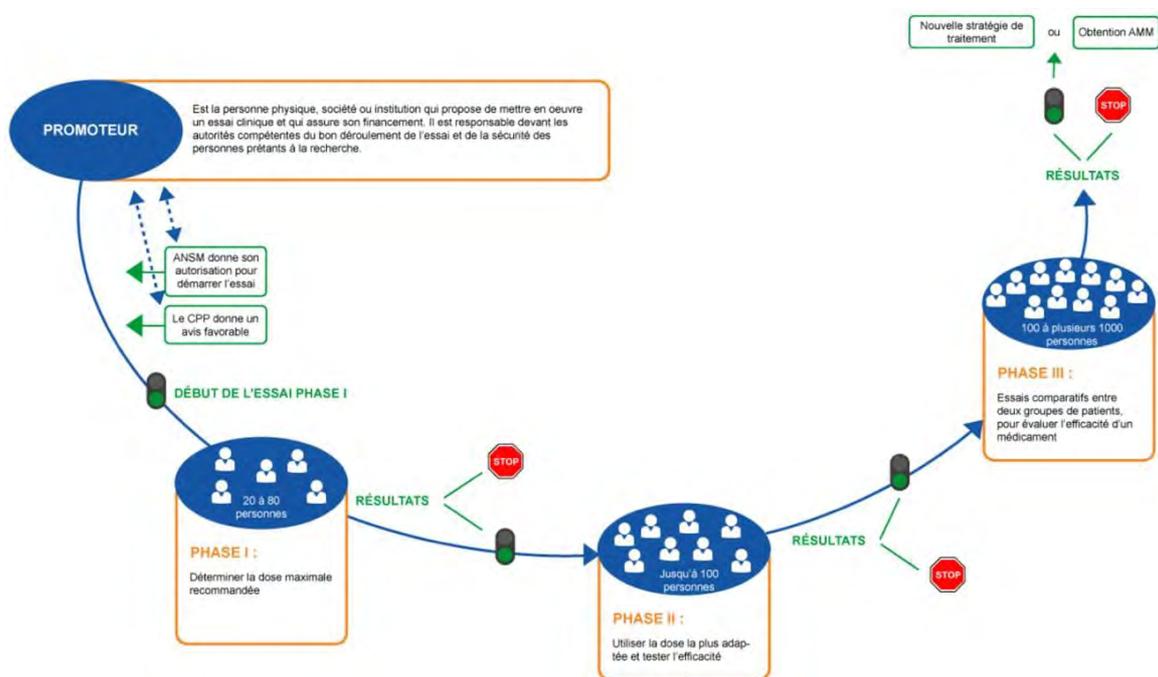


Figure 32 : Résumé des phases d'essais cliniques pour un candidat médicament (Ligue cancer, 2016).

Ces essais cliniques peuvent prendre entre 5 à 8 ans et permettent d'avoir tous les résultats nécessaires à la demande d'autorisation de mise sur le marché. (AMM) Cependant, les essais cliniques peuvent s'arrêter à tout moment si les effets indésirables sont trop importants ou si les critères d'efficacité ne sont pas atteints. On comprend alors tout l'enjeu de l'innovation pour une industrie pharmaceutique qui demande du temps, des investissements financiers alors même qu'existe un risque d'arrêt de cet investissement en cours de route. Sur les 10 000 substances potentielles lors du développement d'un médicament, seule une molécule sera retenue à la fin de ces 10-12 années de R&D. (LEEM, 2012)

iii. De la mise sur le marché du médicament à sa commercialisation

Une fois toutes ces étapes réalisées, le laboratoire fait une demande d'AMM auprès des autorités compétentes (ANSM, 2013) :

- Soit auprès de l'EMA (European Medicines Agency) pour une demande européenne. Il existe trois procédures pour obtenir une AMM européenne. Tout d'abord les procédures centralisées qui sont obligatoires pour les médicaments innovants comme les médicaments issus de biotechnologies ou pour les médicaments orphelins. C'est le Committee for Medical Products of Human use (CHMP) qui est en charge d'évaluer les demandes relatives aux médicaments dans le cadre de cette procédure. Le laboratoire a accès ensuite à l'ensemble du marché communautaire. Une autre procédure est la procédure de reconnaissance mutuelle qui permet la reconnaissance par les États membres d'une AMM déjà octroyée par un Etat membre de référence. Enfin, la procédure décentralisée permet de déposer une demande d'AMM dans plusieurs États membres de l'Union Européenne. L'obtention de l'AMM entraîne ensuite une phase de notification nationale dans les pays concernés (ANSM, 2013).
- Soit auprès de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) pour une demande nationale.

Cette demande se base sur un dossier d'enregistrement monté par le laboratoire comprenant les données de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament pour une indication donnée, suite aux études précliniques et cliniques. Aucune considération économique n'est prise en compte dans l'évaluation du dossier d'AMM. En effet, l'aspect économique du médicament vient après l'obtention de l'AMM et demeure propre à chaque pays. Cette dernière phase va permettre la commercialisation du médicament. En France, il s'écoule plus d'un an entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation du médicament c'est-à-dire son inscription ou non sur la liste des spécialités remboursables et la fixation de son prix. Cette année supplémentaire retarde le processus d'accès aux soins et le processus d'innovation.

Nous verrons plus loin, comment l'accès aux innovations thérapeutiques peut être accéléré.

En France, la première étape dans la commercialisation d'un médicament est son évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS). La commission de la transparence est une autorité indépendante de l'Etat qui est composée de scientifiques tels que des médecins ou pharmaciens.

La commission évalue le médicament et rédige un avis selon deux critères :

- Le Service Médical Rendu (SMR) : Celui-ci prend en compte la gravité de la pathologie, le rapport entre l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques disponibles ainsi que son intérêt pour la santé publique. Le SMR peut avoir 4 niveaux : d'important à insuffisant. Le SMR permet de déterminer le taux de remboursement d'un médicament par l'Uncam (Union Nationale des Caisse d'Assurance Maladie). Plus ce niveau sera élevé, plus le taux de remboursement sera important. Seuls les trois premiers niveaux de SMR entraînent un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables. (HAS, 2014)

Voir schéma ci-dessous :

SMR	Taux de remboursement
Important	100 à 65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	0%

Figure 33 : Taux de remboursement en fonction du niveau de SMR

Le SMR peut évoluer en fonction du temps, il est donc réévalué tous les 5 ans pour les produits de ville. Il peut également être réévalué avec l'arrivée de nouveaux entrants sur le marché et déclencher la réévaluation de la classe thérapeutique concernée.

En 2015, le service médical rendu (SMR) a été jugé comme important dans 219 avis (193 en inscription/26 en extension d'indication), modéré dans 32 avis (26/6), faible dans 15 avis (14/1) et insuffisant dans 42 avis (34/8). (APM News, 2016)

- L'Amélioration du Service Médicale Rendu : La commission compare les bénéfices du nouveau médicament par rapport à ceux déjà existants. C'est un critère majeur pour déterminer le prix du médicament par la suite. Il existe 5 niveaux d'ASMR :

Niveau d'ASMR	
I	Progrès thérapeutique majeur
II	Amélioration importante en termes d'efficacité ou de réduction des EI
III	Amélioration modeste en termes d'efficacité ou de réduction des EI
IV	Amélioration mineure en termes d'efficacité ou de réduction des EI
V	Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription

Figure 34 : Les différents niveaux d'ASMR.

Par exemple en 2015, il n'y a eu aucune ASMR I, une seule ASMR II (importante), pour l'extension d'indication de Votubia* (évérolimus, Novartis) en pédiatrie dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, six ASMR III (modérée), uniquement pour des inscriptions, et 34 ASMR IV (25 en inscription, neuf pour des extensions d'indication). En 2015, la CT a également attribué 194 ASMR V (inexistante) pour des produits en primo-inscription et 22 pour une extension d'indication (APM News, 2016). La découverte et la mise sur le marché de molécules innovantes qui apportent un progrès thérapeutique majeur ne sont donc pas évidentes.

Une fois cet avis rédigé, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) intervient pour la fixation du prix du médicament. Le principal critère qui intervient dans la fixation du prix est l'ASMR c'est-à-dire la valeur ajoutée thérapeutique du médicament. Par exemple, pour une ASMR I, II ou III, le laboratoire peut obtenir un prix supérieur au comparateur. Pour une ASMR IV, le prix fixé est identique ou inférieur au comparateur. Enfin, pour une ASMR V, le prix devra engendrer une économie pour l'Assurance Maladie si le laboratoire veut que ce médicament soit remboursé. Le CEPS se base également sur le prix des autres options thérapeutiques du même type D'autres critères importants intervenant dans la fixation du prix, sont le volume prévisionnel des ventes et la taille de la population cible. En effet, un

médicament n'aura pas le même prix s'il est destiné à 100 ou 100 000 patients. Plus les prévisions de ventes sont élevées et plus le prix fixé est revu à la baisse. (LEEM 2012)

Une fois le prix déterminé par le CEPS, les laboratoires signent une convention qui comprend plusieurs aspects :

- un accord « prix/volume », au-delà duquel des compensations financières devront être versées par le laboratoire aux autorités de santé.
- un engagement du laboratoire à favoriser le bon usage du nouveau médicament.
- un engagement à réaliser des études post-remboursement (études observationnelles ou études d'impact sur les conditions d'utilisation dans la vie réelle), qui permettront la réévaluation quinquennale. (LEEM, 2012).

Le cycle de vie du médicament est donc un processus long et complexe qui n'aboutit pas forcément à la commercialisation d'un médicament. Nous avons pu voir précédemment que le laboratoire fait une demande de brevet pour protéger son innovation dès les phases précliniques. Un brevet permet aux laboratoires d'avoir l'exclusivité de leurs molécules pour une durée de 20 ans avant que celui-ci ne tombe dans le domaine du public et que les médicaments génériques ou biosimilaires puissent arriver sur le marché. Ils peuvent également, dans certains cas, prolonger l'exclusivité de leur molécule pour une durée de 5 ans grâce au Certificat Complémentaire de Protection. Le brevet est l'unique garantie pour un laboratoire pharmaceutique de rentabiliser la R&D qui a été nécessaire pour développer l'innovation.

2. L'innovation et l'accès aux soins

Nous venons de voir le processus pour développer et mettre sur le marché un médicament. Cependant, tous les médicaments n'ont pas le même degré d'innovation. En effet, certains peuvent être des « me-too » appartenant à une classe thérapeutique déjà existante mais apportant des solutions innovantes en termes de qualité de vie pour les patients et d'autres peuvent être de véritables innovations thérapeutiques. Dans ce cas, il s'agit d'une nouvelle entité chimique ou biologique qui permet le développement de nouvelles spécialités. Ces

nouvelles molécules ouvrent la voie à de nouvelles classes thérapeutiques, on les appelle les médicaments « First in class » (Sermet, 2007). Ce type d'innovation est proche de l'innovation de rupture puisque ces innovations répondent à un véritable besoin médical non satisfait, appelé également « unmet need ».

Dans le cas de ces innovations qui répondent à un véritable besoin médical, on peut comprendre que l'accès aux soins de ces molécules soit un véritable enjeu de santé publique. Or, on l'a vu précédemment, la phase de recherche clinique peut prendre jusqu'à 8 ans dans certains cas. Pour ces molécules innovantes, il existe des solutions pour permettre aux patients un accès précoce à celles-ci :

i. Les essais cliniques

Comme nous l'avons vu précédemment, les phases II et III concernent les patients, qui sont par définition, malades. Un des moyens pour un patient d'accéder à une innovation thérapeutique est de participer à un essai clinique. Cependant, il y a une inégalité géographique car tous les centres hospitaliers n'auront pas accès à cet essai clinique. De plus, ces phases étant encore des phases de recherche et développement, les critères d'inclusion des patients sont très stricts et tous les patients ne sont donc pas éligibles.

ii. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

L'ATU permet l'accès aux molécules innovantes avant leur AMM. Cette procédure exceptionnelle n'est valable que pour les médicaments destinés à soigner des pathologies graves ou rares et où il n'existe pas de solution thérapeutique. Il faut également que le niveau de sécurité et d'efficacité de la molécule soit suffisant pour faire une demande d'ATU. Cette demande arrive généralement après les résultats de phase II, et pendant la phase III.

Pour le laboratoire pharmaceutique, l'ATU est également un moyen de protéger sa nouvelle découverte car l'ATU n'est délivrée qu'en absence d'alternative thérapeutique. Il faut donc que la molécule soit la première sur le marché. L'ATU permet donc de bénéficier de la place de 1^{er} sur le marché, avant l'AMM. L'ATU se termine au moment de l'obtention de l'AMM. Une fois l'AMM obtenue, si le produit était en ATU de cohorte, les packs commerciaux

doivent être mis à disposition des patients dans les 3 mois suivants l'AMM, à un prix fixé par le laboratoire dans l'attente de la publication du prix au JO.

Il existe deux sortes d'ATU : (ANSM, 2015)

- Les ATU dite nominatives qui sont faites à la demande du médecin prescripteur et qui s'adressent à un seul patient nommément désigné.
- Les ATU dite de cohortes qui sont faites à la demande du laboratoire et qui concerne un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

iii. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) :

Ce dispositif s'applique aux médicaments possédant déjà une AMM. La demande d'une RTU est justifiée pour une utilisation du médicament dans une autre indication que son AMM initiale. En effet, dans certains cas, où aucune option thérapeutique n'existe pour un patient donné, le médecin prescripteur peut parfois choisir une molécule dont il connaît des mécanismes d'actions potentielles actifs sur la pathologie de son patient mais pour laquelle il n'existe pas d'AMM. L'élaboration d'une RTU par l'ANSM peut alors se faire lorsqu'un besoin thérapeutique non couvert est identifié par l'ANSM ou sur signalement de différentes instances, en particulier l'INCa pour le champ de l'oncologie. (ANSM, 2015)

iv. Programme AcSé :

Dans certains domaines où les déserts thérapeutiques subsistent, et où l'innovation est primordiale pour apporter des solutions aux patients - comme l'oncologie - certaines instances mettent en place des programmes pour répondre à ces besoins. C'est le cas par exemple de l'Institut National du Cancer (INCa) qui en accord avec l'ANSM, a souhaité s'engager dans des essais cliniques d'un nouveau type avec le programme AcSé (Accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes). Il s'adresse à des patients atteints de cancers, en échec de traitements validés et dont l'état de santé et l'évolution de la maladie justifient l'administration

Bien que la découverte de nouvelle molécule soit primordiale pour soigner les maladies de demain, l'innovation dans le secteur pharmaceutique rencontre bien des défis. Nous allons en citer quelques-uns.

Tout d'abord, un élément indispensable est à noter : le business model de l'industrie pharmaceutique est en train de changer. En effet, jusqu'à présent, les laboratoires pharmaceutiques finançaient la majeure partie de leur R&D grâce aux revenus de leurs blockbusters. Mais vingt ans après, ces blockbusters tombent désormais dans le domaine public et l'arrivée des génériques entraîne une baisse de prix massive. En effet, ces nouveaux arrivants n'ont pas à supporter le coût de développement et les prix sont donc plus bas.

De plus, les autorités de santé ont créé le tarif forfaitaire afin de favoriser l'alignement du prix des médicaments princeps sur celui des génériques (DRESS, 2014).

Un autre défi important pour l'innovation est la difficulté à trouver de nouvelles molécules. En effet, un grand nombre de besoins médicaux sont désormais couverts et il est devenu de plus en plus difficile de trouver de nouvelles molécules. Les laboratoires qui souhaitent innover doivent désormais se tourner vers des pathologies moins répandues et plus complexes (PwC, 2007). Ainsi, malgré un doublement des investissements en R&D durant ces cinq dernières années, la production d'innovations a chuté de plus de la moitié (PwC, 2010).

Une autre limite est l'accroissement des coûts de la R&D. L'innovation dans l'industrie pharmaceutique a longtemps reposé sur des découvertes grâce à la chimie mais depuis les années 1970, les biotechnologies ont permis d'identifier de nouvelles cibles et ces technologies avancées sont extrêmement coûteuses. (Serre, 2008)

Malgré ces défis, l'innovation et l'investissement en R&D des laboratoires pharmaceutiques restent primordiaux pour répondre aux questions de santé publique de demain.

Après avoir vu les différentes étapes pour la mise sur le marché et les défis auxquels l'industrie pharmaceutique se confrontent, nous allons nous intéresser à l'histoire d'atezolizumab dans le cancer de la vessie, molécule appartenant au laboratoire Roche.

C) Atezolizumab

1. Historique

Genentech, une filiale appartenant à Hoffmann-La Roche, a développé l'atezolizumab (Tecentriq®) comme traitement de certaines tumeurs hématologiques malignes et de certaines tumeurs solides. Roche a eu de nombreuses collaborations avec d'autres laboratoires pharmaceutiques pour diversifier le développement de l'atezolizumab :

- En Juillet 2014, Genentech est entré en collaboration avec Incyte pour évaluer la combinaison d'atezolizumab avec l'epacadostat chez les patients avec un cancer des poumons non à petite cellule (NSCLC).
- En Juin 2015, Amgen et Roche ont signé un accord pour investiguer le talimogene laherparpvec et l'atezolizumab chez les patients avec une tumeur solide.
- En Mars 2016, Genetech est entré en collaboration avec Kite Pharma pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en combinaison avec KTE C19 chez les patients atteints d'un lymphome réfractaire agressif non hodgkinnnien.
- En Avril 2016, Astex Pharmaceuticals et Genetech se sont mis d'accord pour évaluer la combinaison du guadecitabine et de l'atezolizumab dans le traitement de leucémies myéloïdes aiguës.

En France, les principales perspectives de développement de l'atezolizumab sont chez les patients atteints d'un cancer de la vessie que nous allons traiter dans de cette partie mais également chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) pour lequel la FDA vient d'approuver cette molécule. (Markham, 2016)

2. Mécanisme d'action

Atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé sélectivement contre le récepteur PD-L1 (Programmed death ligand 1) présent à la surface des cellules dendritiques et à la surface des cellules cancéreuses. La fixation de l'atezolizumab sur le PD-L1 va empêcher son interaction avec le PD-1 et le B7. Cependant, cela n'affecte pas la liaison du PD-L2 au PD1. Comme vu précédemment, en inhibant les interactions avec les récepteurs PD-1 et B7, le mécanisme de rétrocontrôle négatif des lymphocytes T est levé et l'immunité anticancéreuse est alors renforcée. Les lymphocytes T vont pouvoir agir contre les cellules cancéreuses.

Atezolizumab a été conçu avec une modification du domaine du fragment cristallisable, qui élimine la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps à des doses cliniquement pertinentes, ce qui empêche l'épuisement des cellules T activées. (Herbst RS, 2014)

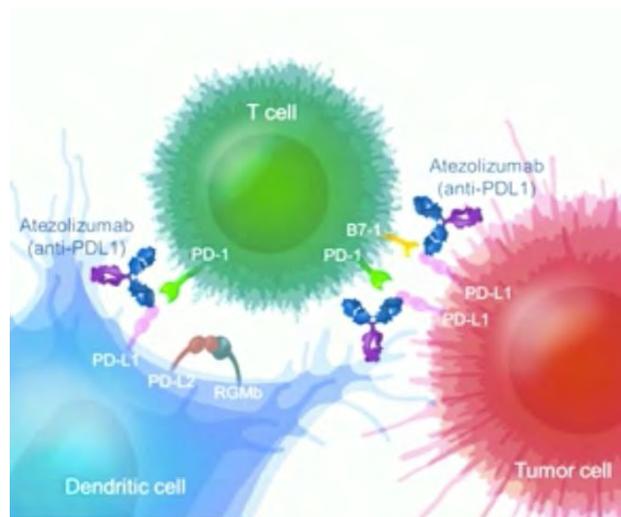


Figure 35 : Mécanisme d'action de l'atezolizumab (ASCO 2016)

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, anticorps monoclonal. Code ATC : non encore attribué

Nous allons désormais voir les différentes études cliniques d'atezolizumab qui ont servi pour la constitution du dossier de demande d'autorisation sur le marché.

Quelque soit l'étude, l'expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires (CI) a été évaluée grâce au test compagnon VENTANA en fonction de trois niveaux de notation :

- Cellules exprimant PD-L1 <1% = IC0
- Cellules exprimant PD-L1 entre 1% et 5% = IC1
- Cellules exprimant PD-L1 >5% = IC2/3

Ces distinctions sont importantes car elles permettent d'avoir des analyses en sous-groupe et de corrélérer ou non la réponse au taux de PDL1.

3. Développement clinique d'atezolizumab

Avant de rentrer dans le détail des études, il est important de comprendre les différents critères pouvant être utilisés en oncologie pour évaluer l'efficacité d'une molécule car ces critères sont très spécifiques aux domaines de l'oncologie :

- ORR : Le taux de réponse global objectif (ORR) correspond à la proportion de patients avec une réduction de la taille de la tumeur, pendant une durée minimale prédéfinie. Il est décliné selon l'intensité de la réponse : réponse complète (CR) et réponse partielle (PR). Le taux de réponse renseigne directement sur l'activité anti-tumorale du traitement. Il peut être déterminé plus rapidement que les données de survie et par des essais de moindre ampleur (FDA, 2007).
- DOR : La durée de réponse objective correspond au temps écoulé entre la réponse au traitement et la première progression sous traitement
- PFS : La survie sans progression correspond au temps écoulé entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause (Saad ED., 2012). C'est aujourd'hui un critère dit « de substitution » validé par les autorités de santé pour l'enregistrement des traitements anti-cancéreux aux Etats-Unis (FDA, 2007) et en Europe (EMA, 2012) : il existe une forte corrélation entre OS (survie globale) et PFS, et les résultats de PFS permettent de prédire le bénéfice clinique en termes survie globale. La PFS reflète la croissance tumorale et peut être évaluée avant qu'un bénéfice en termes de survie globale soit observable. Elle permet d'évaluer le bénéfice thérapeutique plus rapidement et avec un nombre d'événements moins important. (FDA, 2007)

- OS : La survie globale correspond au temps écoulé depuis la randomisation jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause ; elle est mesurée sur la population en ITT (FDA, 2007). Elle est généralement exprimée en médiane de survie et présentée sous forme d'une courbe de Kaplan-Meier, et peut également être exprimée au travers des taux de survie à 1 an, 2 ans, 3 ans, etc. L'OS est un critère simple, précis et universellement admis pour mesurer l'efficacité d'un traitement anti-tumoral. En revanche, la survie globale est influencée par les lignes de traitements ultérieures, reçues après progression ou sortie de l'étude, et est alors susceptible d'être biaisée

i. Étude de phase I :

Cette première étude de phase I consistait à l'étude de l'Atezolizumab à 15mg/kg ou 1200lg une fois toutes les trois semaines chez les patients atteints d'un cancer de la vessie en phase métastatique et préalablement traités. En effet, comme vu précédemment, les essais de phase I se font normalement sur une population de patients non malades. Mais pour des raisons éthiques, en cancérologie, ces phases 1 se font également chez une population de patients déjà atteints du cancer étudié.

Cet essai clinique a été réalisé sur une population de 85 patients. Dans cette population, à la date cutoff de Septembre 2014, 46 exprimés le PD-L1 selon le score de IC2/3, 38 selon ICO/1 et un seul patient avait un statut inconnu. Le taux de réponses objectives était de 46% (6 complètes et 15 partielles) pour le groupe IC2/3 et de 16% (6 partielles) pour le groupe ICO/1. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte au moment de l'analyse. La médiane de survie sans progression était de 24 semaines pour le groupe IC2/3 et de 8 semaines pour le groupe ICO/1. Les taux de survie globale à 24 semaines étaient de 85% et 71% respectivement dans les deux groupes alors que la médiane n'était pas encore atteinte dans l'un ou l'autre groupe. Le taux de réponse global respectif chez les patients atteints de métastases viscérales était de 32% (3 complètes et 7 partielles) dans la cohorte IC2/3 (n=31) et de 12% (4 partielles) dans la cohorte ICO/1 (n=33). (Petrylak DP, 2015)

ii. Etude de phase II : IMvigor 210

IMvigor est un essai clinique de phase II, international, multicentrique, non comparateur et avec deux cohortes. La population de patients correspondait à des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. Il y avait 438 patients au total répartis selon le design suivant :

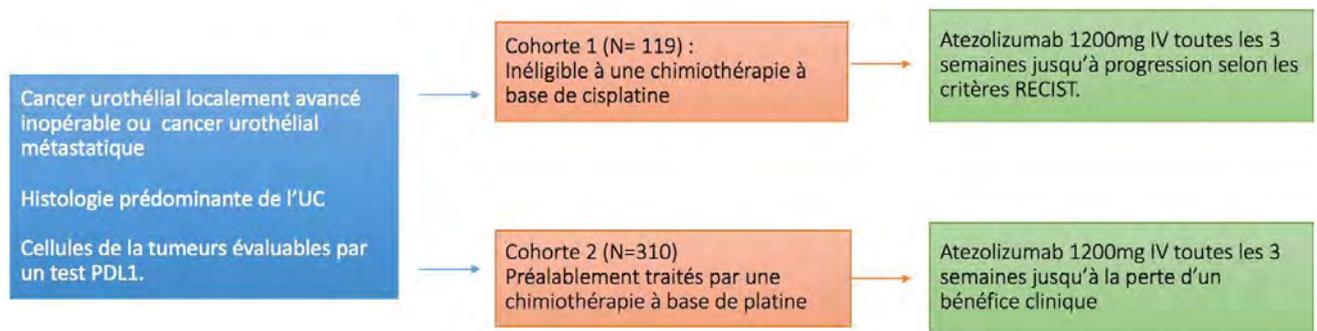


Figure 36 : Design IMvigor 210

Le critère principal de cette étude IMvigor 210 était le taux de réponse global objectif (ORR) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) suivant les critères RECIST v1.1. (Voir annexe 5 pour les critères RECIST)

L'ORR correspond à la proportion de patients avec une réduction de la taille de la tumeur pendant une durée minimale prédéfinie. Ce taux est décliné selon l'intensité de la réponse : réponse complète (CR) et réponse partielle (PR).

Les critères secondaires de l'étude étaient la durée de réponse (DOR), la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) ainsi que la tolérance.

Dans un premier temps nous allons nous intéresser à la cohorte 1 des patients. Cela concerne 119 patients traités.

La cohorte 1 devait suivre des critères d'inclusion spécifiques :

- Aucun traitement préalable (Temps >12 mois depuis une chimiothérapie périopérative)
- ECOG PS 0-2
- L'inadmissibilité à la cisplatine basée sur au moins un des éléments suivants :
 - à Insuffisance rénale avec un GFR (<60 et >30mL/min
 - à Perte auditive de grade 2 et plus ou neuropathie périphérique

à ECOG PS 2

Pour rappel, concernant la cohorte 1, des patients inéligibles à la cisplatine correspondent à une population de patients graves. En effet, ces patients sont pris en charge par des chimiothérapies sans cisplatine et malgré des taux de réponse raisonnables, la durée de la réponse est courte sans un bénéfice de survie éprouvé.

Par exemple, l'association gemcitabine / carboplatine qui sert de norme dans ce cadre est associée à 36% d'ORR, un MOS de 9,3 mois et un taux d'interruption de 21% en raison de la toxicité.

Sur ces 119 patients :

98 d'entre eux ont eu un traitement discontinu :

à 10 à cause d'effets indésirables

à 75 par progression de la maladie

à 13 pour d'autres raisons

Sur ces 119 patients :

62 ont arrêté l'étude :

à 56 sont morts

à 6 pour d'autres raisons multiples

Sur ces 119 patients :

- 33% appartenait au sous-groupe IC0
- 40% au groupe IC1
- 27% au groupe IC2/3

L'analyse primaire a été faite lorsque tous les patients ont été suivis pendant 24 semaines au minimum.

Sur ces 119 patients, le taux de réponse objective (ORR) était de 24% avec 7% de réponse complète et 17% de réponse partielle.

Le taux de réponse a également été évalué en fonction des sous-groupes IC :

	IC2/3 n=32	IC 1/2/3 n=80	IC 1 N=48	IC0 n=39	All patients n=119
ORR (avec IC à 95%)	28% (14,47)	25% (16,36)	23% (12, 37)	21% (9,36)	24% (16,32)
Réponse complète	6%	6%	6%	8%	7%
Réponse partielle	22%	19%	17%	13%	17%

Selon cette analyse en sous-groupe, plus l'expression de PDL1 est faible, plus le taux de réponse globale et de réponse partielle l'est également.

Cependant, quelque soit le sous-groupe, on observe également des réponses complètes.

Il est également intéressant de noter, à l'aide l'analyse ci-dessous, que l'efficacité est observée également dans des sous-groupes avec de faibles facteurs pronostic de base et octogénaire.

Subgroup	ORR ^a	95% CI
Demographics and prior treatment		
Age ≥ 80 years (n = 25)	28%	12, 49
Perioperative chemo ^b (n = 22)	36%	17, 59
Primary tumor sites		
Bladder/urethra (n = 85)	17%	9, 26
Upper tract (n = 33)	42%	25, 61
Metastatic sites at baseline		
Lymph node only (n = 31)	32%	17, 51
Visceral ^c (n = 78)	15%	8, 25
Liver (n = 25)	12%	3, 31
Cisplatin ineligibility criteria		
Impaired renal function (n = 83)	27%	17, 37
ECOG PS2 (n = 24)	25%	10, 47
Renal impairment and ECOG PS2 (n = 8)	25%	3, 65

Figure 37 : Analyse en sous-groupe IMvigor 210 (Asco 2016)

De plus, pour cette cohorte inéligible à la cisplatine, quelque soit le motif, la réponse est équivalente.

Concernant les critères secondaires :

Comme on peut le voir dans le spider-plot ci-dessous, la médiane de durée de réponse n'avait pas encore été atteinte lors de la présentation des résultats, et ce, quelque soit le sous-groupes de patients. 75% des réponses étaient en cours lors du suivi médian à 14,4 mois.

On peut également observer dans ce graphique que la réponse était rapide. En effet, la médiane du temps de réponse était :

- 2,1 mois dans l'IC2/3
- 2,4 mois dans l'IC1
- 2,0 mois dans l'IC0

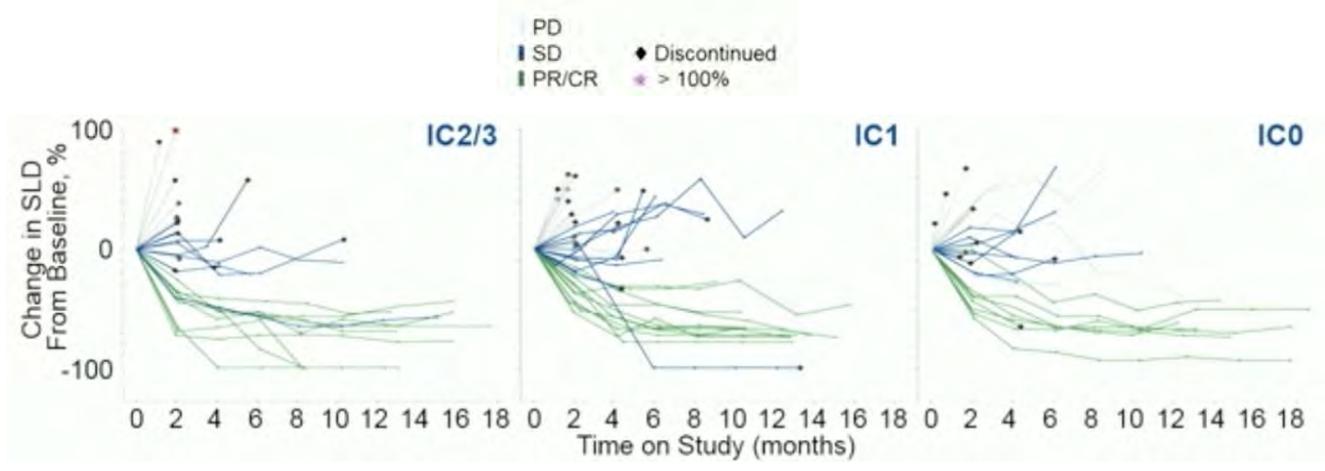


Figure 38 : Analyse en sous-groupe durée de réponse IMvigor 210 (Asco 2016)

Autre critère secondaire : La survie globale.

Comme on peut l'observer dans le graphique ci-dessous, la survie globale à un an était de 57% avec une médiane de survie globale de 14,8 mois donc plus d'une patient sur 2 était en vie à 1 an après le début de l'étude.

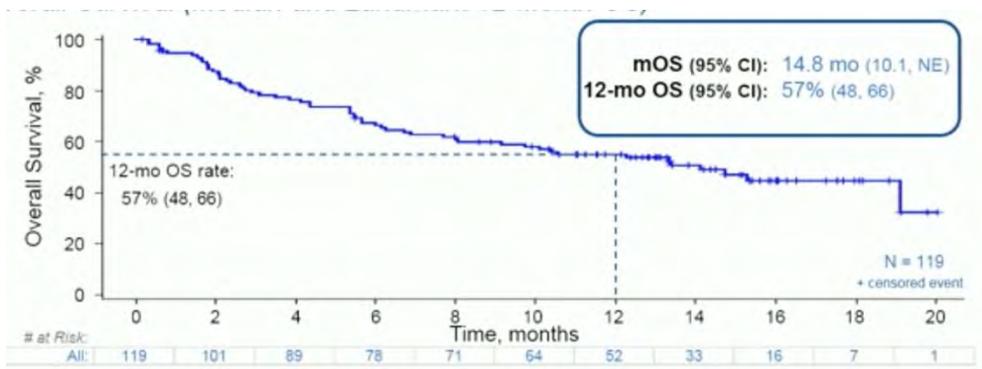


Figure 39 : Analyse de la survie globale IMvigor 210 (Asco 2016)

Concernant les données de Tolérance, on observe que seulement 6% des patients ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable et 35% ont eu des interruptions de dose liées à un évènement indésirable.

De plus, d'après le tableau ci-dessous, le traitement semble être globalement bien toléré avec 15% de grade 3-4 liés au traitement et 1% de grade 5.

Effet indésirable (n=119)	Toutes les causes	Du au traitement
Toutes les classes	96%	66%
Grade 3-4	45%	15%
Grade 5	3%	1%

Les effets indésirables les plus observés étaient : La fatigue (30% dont 3% de grade 3-4), la diarrhée (11% dont 1% de grade 3-4) et le prurit (11% dont 1% de grade 3-4).

Ces résultats, qui ont été présentés à l'ASCO 2016 en session plénière par le coordinateur de l'étude Arjun Vasant Balar, ont suscité un véritable intérêt auprès de la communauté scientifique car ils étaient de loin plus importants que ceux normalement observés chez les patients inéligibles à la cisplatine. (<https://am.asco.org/first-line-atezolizumab-active-metastatic-urothelial-carcinoma>)

La cohorte 2 (Rosenberg. J, 2016), quant à elle, incluait des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu au moins une chimiothérapie à base de platine ou dont la maladie avait progressé dans les 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante contenant du platine.

Cette cohorte comprenait 310 patients.

Sur ces 310 patients :

248 d'entre eux ont eu un traitement discontinu :

à 13 à cause d'effets indésirables

à 211 par progression de la maladie

à 9 patients se sont retirés

à 15 pour d'autres raisons

Sur ces 310 patients :

- 103 appartenait au sous-groupe IC0
- 107 au groupe IC1
- 100 au groupe IC2/3

Dans la cohorte 2, le critère principal d'évaluation était également l'ORR. Celui-ci a été évalué par deux méthodes différentes :

- Une suivant les critères RECIST version 1.1 par un comité de revu indépendant
- et l'autre évalué par l'investigateur suivant les critères RECIST modifiés (mRECIST).

Nous nous focaliserons sur la première méthode via les critères RECIST version 1.1 revus par un comité indépendant.

Selon cette méthode, sur 310 patients, le taux de réponse objective (ORR) était de 15% avec 5% de réponse complète et 10% de réponse partielle.

Le taux de réponse a également été évalué en fonction des sous-groupes IC :

	IC2/3 n=100	IC 1/2/3 n=207	IC 1 N=107	IC0 n=103	All patients n=310
ORR (avec IC à 95%)	26% (18,36)	18% (13,24)	10% (5, 18)	8% (9,36)	15% (11,19)
Réponse complète	11%	6%	2%	2%	5%
Réponse partielle	15%	12%	8%	6%	10%

On observe également que, dans cette analyse en sous-groupe, plus l'expression de PDL1 est faible plus le taux de réponse globale et de réponse partielle l'est également et ce résultat est plus marqué en comparaison avec celui issu de la cohorte 1.

Concernant le critère secondaire de survie globale, comme on peut l'observer dans le graphique ci-dessous :

Le taux de survie globale à 12 mois était de 48% (IC 95% 38-58) dans le groupe IC2/3, 30% (IC 95% 20-39) dans le groupe IC 1 et de 29% (IC 95% 20-39) dans le groupe IC 0.

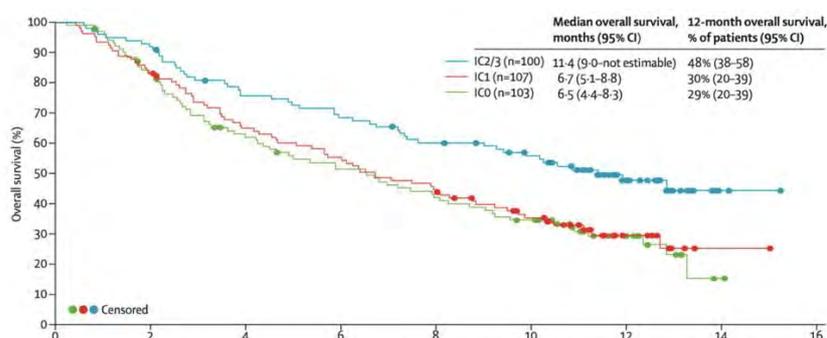


Figure 40 : Analyse de la survie globale IMvigor 210 (Asco 2016)

Concernant les données de Tolérance, le traitement a également été bien toléré dans cette cohorte de patient avec 16% d'effet indésirables liés au traitement de grade 3-4.

Les effets indésirables les plus observés étaient : La fatigue (30% dont 2% de grade 3-4), les nausées (14% dont 0% de grade 3-4) et la perte d'appétit (12% dont 1% de grade 3-4).

iii. Étude de phase III : IMvigor 211

IMvigor 211 était un essai clinique de phase III, multicentrique, international, en ouvert, randomisé. Il a été fait afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'atezolizumab comparé à une chimiothérapie (l'investigateur avait le choix d'utiliser la vinflunine, le docétaxel ou le paclitaxel) chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine.

L'étude a été réalisée sur une population totale de 931 patients. Ces patients ont été randomisés selon un rapport 1 : 1 pour avoir une chimiothérapie ou l'atezolizumab. La randomisation des patients a été faite selon plusieurs critères :

- Le statut d'expression de PD-L1 sur les IC
- La chimiothérapie
- Présence ou non de métastases hépatiques
- Nombre de facteurs de risque pronostiques = Délai < 3 mois depuis la précédente chimiothérapie, taux d'hémoglobine < 10 g/dl et indice de performance ECOG > 0.

Le design de l'étude répondait au schéma suivant :



Figure 41 : Design IMvigor 211

La vessie était le site primaire de la tumeur pour 71,1 % des patients et 25,4 % des patients avaient un carcinome urothélial des voies supérieures.

Le critère principal de l'étude IMvigor 211 était la survie globale (OS) et les critères secondaires étaient :

- La survie sans progression (PFS)
- Le taux de réponse globale (ORR)
- Et la durée de réponse (DOR)

L'ensemble des résultats d'efficacité est résumé dans le tableau ci-dessous

Critère d'évaluation d'efficacité	Atezolizumab (n = 467)	Chimiothérapie (n = 464)
Critère principal d'évaluation d'efficacité		
OS		
Nombre de décès (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Temps médian avant événements (mois)	8,6	8,0
IC à 95 %	(7,8 ; 9,6)	(7,2 ; 8,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,85 (0,73 ; 0,99)	
Valeur de p**	0,0378	
OS à 12 mois (%)*	39,2 %	32,4 %
Critères secondaires et exploratoires d'évaluation		
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)		
Nombre d'événements (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	2,1	4,0
IC à 95 %	(2,1 ; 2,2)	(3,4 ; 4,2)
Hazard ratio stratifié (IC à 95 %)	1,10 (0,95 ; 1,26)	
ORR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Nombre de répondeurs confirmés (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
IC à 95 %	(10,45 ; 16,87)	(10,47 ; 16,91)
Nombre de réponses complètes (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Nombre de réponses partielles (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Nombre de maladies stables (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
DOR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Médiane en mois ***	21,7	7,4
IC à 95 %	(13,0 ; 21,7)	(6,1 ; 10,3)

Figure 42 : Données d'efficacité d'IMvigor 211. (RCP atezolizumab)

Malheureusement, lors de cette étude, le critère principal n'a pas été atteint. L'atezolizumab n'a pas démontré un bénéfice de survie statistiquement significatif comparé à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité. Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, les résultats d'efficacité sont assez proches entre le groupe traité par atezolizumab ou le groupe par chimiothérapie. En effet, dans la population totale, la médiane de survie globale était de 8,6 mois pour le groupe atezolizumab vs 8,0 mois dans le groupe chimiothérapie.

La première population, analysée de manière statistique, était prédéfinie et il s'agissait de la population IC 2/3. Dans cette population, le Hazard ratio était de 0,87 (avec un intervalle de confiance à 95 % : [0,63 ; 1,21]) pour des médianes de survie globale de 11,1 mois dans le groupe atezolizumab vs 10,6 mois dans le groupe de chimiothérapies. La valeur de p selon le test du log-rank stratifié était de 0,41 et, par conséquent, les résultats sont considérés comme non statistiquement significatifs dans cette population.

Ces résultats ont déçu l'ensemble de la communauté scientifique qui s'attendait à des résultats très encourageants au vu des premiers résultats observés lors d'IMvigor 210.

De plus, face aux résultats prometteurs d'IMvigor 210 et aux besoins médicaux importants, plus de 600 patients bénéficient d'une ATU nominatives pour l'atezolizumab. Ces ATU, ont été octroyées avant les résultats de la phase 3 et cela soulève des problématiques d'accès aux soins pour les nouveaux patients qui ne bénéficiaient pas encore de l'ATU.

Les résultats observés chez les patients traités par atezolizumab dans IMvigor211 étaient généralement similaires à ceux observés dans une population similaire dans l'étude IMvigor210 de phase II. Les données IMvigor211 vont être examinées de manière approfondie afin de mieux comprendre ces résultats, et notamment l'observation initiale selon laquelle les résultats du bras de chimiothérapie étaient meilleurs que les hypothèses de conception de l'étude. Les données complètes de IMvigor211 seront présentées plus tard dans l'année 2018.

iv. Demande d'autorisation de mise sur le marché

Atezolizumab a reçu l'approbation accélérée de la Food and Drug Administration (FDA) basée sur le taux de réponse tumorale et la durée de réponse qu'on a pu observer lors de l'étude IMvigor210 pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment non traité et inéligibles à un traitement à base de cisplatine et chez des patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment traité par chimiothérapie. IMvigor211 était une étude pivotale randomisée conçue pour appuyer l'approbation complète à l'échelle mondiale et servir d'étude de confirmation pour convertir l'approbation accélérée en approbation complète aux États-Unis.

Face à ces données, le laboratoire pharmaceutique a choisi de déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché aux autorités compétentes en Europe, c'est à dire l'EMA. Malgré des résultats de phase 3 négatifs pour le critère principal comme vu précédemment, l'EMA a accordé l'autorisation de mise sur le marché d'atezolizumab chez les patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine. Pour l'EMA, l'atezolizumab pouvait être approuvé car *« Dans le cadre du traitement du carcinome urothélial, on a constaté que Tecentriq réduit la taille de la tumeur chez les patients ayant déjà tenté une chimiothérapie à base de platine ou chez les patients qui ne sont pas éligibles pour ce type de traitement. Tecentriq peut également augmenter la survie de 3 ou 4 mois chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ayant peu d'options thérapeutiques. De plus, ses effets indésirables sont considérés comme maîtrisables et sont moins problématiques que ceux des traitements de chimiothérapie standards. »* Ces données ont été rendues publiques dans l'EPAR publié par l'EMA. En effet, l'EMA publie un EPAR pour chaque médicament ayant reçu une autorisation de mise sur le marché par la Commission européenne à suite d'une évaluation du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. Les EPAR sont des rapports d'évaluation scientifique complets de médicaments autorisés au niveau de l'Union européenne. (Voir EPAR d'Atezolizumab en annexe 6)

Comme vu précédemment, l'autorisation de mise sur le marché n'est pas la dernière phase avant que les patients puissent bénéficier du traitement. La dernière étape consiste à l'évaluation du dossier par la Commission de la Transparence pour avoir un avis sur l'ASMR

et l'SMR afin de bénéficier d'une inscription sur la liste des spécialités remboursables. Enfin, une fois cet avis de la CT obtenu, le laboratoire devra négocier le prix du médicament avec les autorités de santé du CEPS. Cependant, bien qu'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament avec une phase 3 négative se soit déjà vue, une inscription sur les listes des spécialités remboursables est, quant à elle, bien plus difficile. De plus atezolizumab ne peut pas bénéficier d'un remboursement hospitalier classique en groupe homogène de séjour (GHS) car son prix excède l'enveloppe budgétaire dédiée aux chimiothérapies. Il doit donc être pris en charge à l'hôpital sur la « liste en sus » comme la plupart des médicaments innovants et onéreux. Pour être pris en charge sur la « liste en sus », la molécule doit prouver son caractère innovant avec à minima un SMR important et un ASMR de niveau 1, 2 ou 3. Or pour bénéficier d'un tel niveau de SMR ou ASMR, il faut pouvoir prouver le bénéfice de la molécule étudiée et il semble difficile d'atteindre ces niveaux d'évaluation avec une phase 3 négative.

Atezolizumab pourrait donc se retrouver dans la situation suivante : il bénéficierait d'une autorisation de mise sur le marché mais aucune prise en charge possible pour le patient par la suite. Si un médicament d'une telle envergure n'est pas pris en charge, le patient ne pourra pas avoir accès à la molécule.

Ces discussions sont en cours entre les autorités de santé et le laboratoire mais ne seront rendues publiques que dans plusieurs mois. D'ici-là, seuls les patients ayant eu une ATU peuvent continuer de bénéficier du traitement.

Conclusion :

La découverte de l'immunothérapie a permis d'ouvrir les perspectives pour de nombreux cancers n'ayant pas de solutions thérapeutique optimale à l'heure actuelle. C'est d'ailleurs le cas avec les anti-PDL1 qui ont permis d'apporter une nouvelle solution thérapeutique pour la prise en charge du cancer de la vessie. Cependant, comme on a pu le voir pendant cette thèse, il ne suffit pas de trouver une molécule innovante, il faut également franchir toutes les étapes avant la mise sur le marché du médicament et de le rendre accessible pour le patient. Ces phases sont longues et contraignantes et même si des résultats très prometteurs peuvent apparaître, cela ne garantit pas le succès de la molécule jusqu'à la fin de son développement. A cause de sa phase 3 négative, le futur d'atezolizumab dans la prise en charge du cancer de la vessie est incertains.

Heureusement pour les patients, des antiPD1 sont également en cours de développement dans le cancer de la vessie et présentent des résultats très encourageants. C'est le cas de la molécule pembrolizumab (Keytruda©) des laboratoires MSD qui a récemment publié ses résultats de phase 3 positifs et qui vient d'obtenir une AMM dans le cancer de la vessie métastatique.

La prochaine étape revient donc à l'HAS qui va devoir évaluer ces nouvelles molécules (atezolizumab, pembrolizumab) et rendre son avis de la commission de la transparence.

Reste à savoir si l'atezolizumab va pouvoir être pris en charge alors qu'une molécule de la même classe a réussi à obtenir des résultats de phase 3 positifs.

Nous aurons la réponse à cette interrogation courant Avril 2018 puisqu'un délai de 18 mois à partir de l'AMM est généralement nécessaire pour qu'une molécule soit évalué.

Références bibliographiques :

ABBAS A.K., LICHTMAN A.H., PILLAI S, « Basic immunology: Functions and disorders of the immune system » 4th edition, 2012.

ABC : Advanced Bladder Cancer « Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data » Eur Urol;48:189–201, discussion 199–201, 2005.

ASSIM « Collèges des enseignants d'immunologie », Elsevier Masson. 2013.

AVIESAN, (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) « France médecine génomique », 2016.

BELLMUNT J., THE ODORE C., DEMKOV T., et al. « Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. » J Clin Oncol, 27:4454–61, 2009.

BEUTLER B. « Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. » Nature Jul 8;430(6996):257-63, 2004.

BRAHMER J.R., HORN L., ANTONIA S.J., et al. « Survival and long-term follow-up of the phase 1 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer » J. Clin. Oncol. 31., 2013.

BRUDNO J.N., KOCHENDERFER J.N., « Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma », NATURE REVIEWS, CLINICAL ONCOLOGY, 128, Aout 2017.

BURNET F.M, « The concept of immunosurveillance. », Prog. Exp. Tumor Res, 13,1-27, 1970.

CANCER ENVIRONNEMENT, « Cancer de la vessie » guide à télécharger sur <http://www.cancer-environnement.fr/>. Dernière consultation le 5 Septembre 2017.

CCFU, « Recommandation en onco-urologie : tumeurs de la vessie », à télécharger sur <http://www.uofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-tumeurs-de-la-vessie.html>. Dernière consultation le 5 Septembre 2017.

CHAMPIAT S., FERTE C., et al. « Exomics and immunogenics. Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy » *Oncoimmunology* 3, 2014.

CHEN D.S., MELLMAN I., « Oncology meets immunology; the cancer immunity cycle » , *Immunity* 39, 1–10, 2013.

COLLEGE FRANÇAIS DES UROLOGUES, « Tumeurs de la vessie », item 311, 2014.

COOPER MA., FEHNIGER TA., CALIGIURI MA. « The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.* » Nov;22(11):633-40, 2001.

CROCE CM, «Oncogenes and cancer». *N Engl J Med.* 358 (5): 502–11, 2008.

DASH A, GALSKY MD, VICKERS AJ, et al. «Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder.» *Cancer* ;107: 506–13, 2006.

DANIEL R, « New Targets and New Mechanisms in Lung Cancer », *Oncology Journal*, Lung cancer. 2013

DE SANTIS M, BELLMUNT J, MEAD G, et al. « Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/ vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC Study 30986 ». *J Clin Oncol*, 30:191–9, 2012.

DONALD HM., « "Coley" Spontaneous Regression: Cancer and the Immune System », Xlibris, 2003.

ELHAM B.N, MARIJ J.P., et al. « The importance of correctly timing cancer immunotherapy » EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, 2017 VOL. 17, NO. 1, 87–103, 2016.

ESMO. « Cancer de la vessie » Série guides pour les patients. Téléchargeable sur www.fondsanticancer.org. ESMO/ACF. 2016

EMA. «Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. » 13 Dec 2012.

FDA. « Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. » May 2007.

FRAMPTON GM. et al. “Assessment and comparison of tumor mutational burden (TMB) and microsatellite instability status (MSI) in > 40,000 cancer genomes”. Abstract 520, ESMO 2106.

FRAMPTON GM. et al. « Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing » Nature Biotechnology 31, 1023–1031, 2013.

HERBST RS, SORIA JC, KOWANETZ M., et al., « Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients » Nature. 515 (7528) : 563-7, 2014.

HOOS A., EGGERMONT A.M., JANETZKI S, et al., « Improved endpoints for cancer immunotherapy trials » Cancer inst. 102, 18, 2010.

INCA. « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïtique, cancer de la vessie » Guide affection longue durée, Mai 2010.

INCA « Le prix des médicaments anticancéreux », Mai 2017.

INCA. « Les cancers en France » Edition 2015, téléchargeable sur e-cancer.fr, Janvier 2015.

LE BRIS Y., BENE C., « Le point sur les CAR T-cells », Revue d'oncologie hématologie pédiatrique, 4, 73, 202-209, 2016.

LEBRET. T., MEJEAN A., « Sites métastatiques atypiques des tumeurs urothéliales », progrès en urologie , Suppl. 7, S289–S297, 2008.

LUDMIL B. ALEXENDROV, NIK-ZAINAL S., WEDGE C. David et al, « Signatures of mutational processes in human cancer » Nature. 22; 500(7463): 415–421, 2013.

MARCUS R., IMRIE K. « CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma » Blood 105 : 1417-1423, 2005.

MARKHAM A., « Atezolizumab : first global approval » Drugs 76 : 1227-1232. 2016.

MBONGUE J.C., « The Role of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase in Immune Suppression and Autoimmunity », Vaccines Sep; 3(3): 703–729, 2015.

MCCOY K.D, LE GROS G., « The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses » Immunol Cell Biol. 77(1):1-10, 1999.

NGUYEN SH. ALLIN PFISTER AN., « Manuel d'anatomie et de physiologie » 2005.

PATARD. J.J., BAUMERT H., BENSALAH K. , « Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein », Progrès en Urologie, Suppl. 2 S177-S204, 2013.

PETRYLAK DP., POWLES T., BELLMUNT J., et al., « A phase Ia study of MPDL3280A : updated response and survival data in urothelial bladder cancer (UBC) » J Clin Oncol. 33, 2015.

RIVERA J., FIERRA N.A., OLIVERA A., et al., « New Insights on Mast Cell Activation via the High Affinity Receptor for IgE », Adv Immunol. 98: 85–120, 2008.

ROMOND E.H., « Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. » *New England. K. Med.* 353 : 1673-1684, 2005.

ROSENBERG J., HOFFMAN-CENSITS J., POWLES T. at al., « Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial » *Lancet* 387: 1909–20, 2016.

SAAD ED, et al., « Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure? » *J Clin Oncol* 2012;30:1750-1754.

STEIN JP,SKINNER DG., « Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. » *World J Urol*, 24:296–304, 2006.

Witjes A.J., COMPERAT E., COWAN N.C, et al « EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines », *EUROPEAN UROLOGY* 65 ,778–792, 2014.

ZITVOGEL L., HANNANI D., MARTIN F., « Immunothérapies des cancers au troisième millénaire », *EDP Sciences*, 26- 278... , 2014.

ANNEXES :

ANNEXE 1 :

Bilan des essais cliniques de phase 2/3 et de phase 3 évaluant un anti-PD1 ou un autre PDL1.
(Inca, mai 2017)

Bilan des essais cliniques de phases 2/3 et 3 enregistrés sur la base clinicaltrials.gov			
Année	Localisation	Stratégie thérapeutique	n
2017	Estomac	≥ 1ère ligne	2
	Poumon à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	2
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4
	Vessie	1ère ligne	1
	Primitif du foie	1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	1ère ligne	1
	Myélomes	≥ 1ère ligne	1
	Sein triple négatif	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	≥ 1ère ligne	1
	Tête et cou	≥ 1ère ligne	2
	Tête et cou	1ère ligne	1
2018	Estomac	≥ 1ère ligne	1
	Estomac	1ère ligne	1
	Œsophage	≥ 1ère ligne	1
	Ovaire	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	4
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	4
	Rein	1ère ligne	1
	Carcinome hépatocellulaire	≥ 1ère ligne	1
	Métastases cérébrales	≥ 1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	≥ 1ère ligne	1
	Mélanomes cutanés	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Lymphome de Hodgkin	≥ 1ère ligne	1
	Myélomes	1ère ligne	1
Tête et cou	≥ 1ère ligne	1	
2019	Estomac	1ère ligne	1
	Œsophage	≥ 1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	3
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	≥ 1ère ligne	1
	Colorectal MSI-H ou dMMR	≥ 1ère ligne	1
	Métastases hépatiques	≥ 1ère ligne	1
	Glioblastome	1ère ligne	1
2020	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
	Rein	1ère ligne	1
	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Mélanomes cutanés et oculaires	≥ 1ère ligne	1
2021	Sein triple négatif	1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
2022	Vessie	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
2023	Sein triple négatif	adjuvant/néo-adjuvant	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
2024	Poumon non à petites cellules	1ère ligne	1
	Poumon non à petites cellules	≥ 1ère ligne	1
2025	Poumon non à petites cellules	adjuvant/néo-adjuvant	1
Total général			61

Source : clinicaltrials.gov

ANNEXE 2 :

Liste des gènes étudiés grâce au test FoundationOne. (Source Roche)



CURRENT GENE LIST⁵

FoundationOne identifies all classes of alterations in each of the genes listed below. As a pan-cancer test, FoundationOne is designed to interrogate the entire coding sequence of 315 cancer-related genes plus introns from 28 genes often rearranged or altered in cancer. These genes are known to be somatically altered in solid cancers based on recent scientific and clinical literature.

CURRENT GENE LIST									
ABL1	BRAF	CHEK1	FANCC	GATA3	JAK2	MITF	PDGF1G2	RBM10	STAT4
ABL2	BRCA1	CHEK2	FANCD2	GATA4	JAK3	MLH1	PDGFRA	RET	STK11
ACVR1B	BRCA2	CIC	FANCE	GATA6	JUN	MPL	PDGFRB	RICTOR	SUFU
AKT1	BRD4	CREBBP	FANCF	GID4 (C17orf39)	KAT6A (MYST3)	MRE11A	PK1	RNF43	SYK
AKT2	BRIP1	CRKL	FANCG	GLI1	KDM5A	MSH2	PIK3C2B	ROS1	TAF1
AKT3	BTG1	CRLF2	FANCL	GNA11	KDM5C	MSH6	PIK3CA	RPTOR	TBX3
ALK	BTK	CSF1R	FAS	GNA13	KDM6A	MTOR	PIK3CB	RUNX1	TERC
AMER1 (FAM123B)	C11orf30 (EMSY)	CTCF	FAT1	GNAQ	KDR	MUTYH	PIK3CG	RUNX1T1	TERT (promoter only)
APC	CARD11	CTNNA1	FBXW7	GNAS	KEAP1	MYC	PIK3R1	SDHA	TET2
AR	CBFB	CTNNB1	FGF10	GPR124	KEL	MYCL (MYCL1)	PIK3R2	SDHB	TGFBR2
ARAF	CBL	CUL3	FGF14	GRIN2A	KIT	MYCN	PLCG2	SDHC	TNFAIP3
ARFRP1	CCND1	CYLD	FGF19	GRM3	KLHL6	MYD88	PMS2	SDHD	TNFRSF14
ARID1A	CCND2	DAXX	FGF23	GSK3B	KMT2A (MLL)	NF1	POLD1	SETD2	TOP1
ARID1B	CCND3	DDR2	FGF3	H3F3A	KMT2C (MLL3)	NF2	POLE	SF3B1	TOP2A
ARID2	CCNE1	DICER1	FGF4	HGF	KMT2D (MLL2)	NFE2L2	PPP2R1A	SLIT2	TP53
ASXL1	CD274	DNMT3A	FGF6	HNF1A	KRAS	NFKB1A	PRDM1	SMAD2	TSC1
ATM	CD79A	DOT1L	FGFR1	HRAS	LMO1	NKX2-1	PREX2	SMAD3	TSC2
ATR	CD79B	EGFR	FGFR2	HSD3B1	LRP1B	NOTCH1	PRKARIA	SMAD4	TSHR
ATRX	CDC73	EP300	FGFR3	HSP90AA1	LYN	NOTCH2	PRKCI	SMARCA4	U2AF1
AURKA	CDH1	EPHA3	FGFR4	IDH1	LZTR1	NOTCH3	PRKDC	SMARCB1	VEGFA
AURKB	CDK12	EPHA5	FH	IDH2	MAGI2	NPM1	PRSS8	SMO	VHL
AXIN1	CDK4	EPHA7	FLCN	IGF1R	MAP2K1	NRAS	PTCH1	SNCAIP	WISP3
AXL	CDK6	EPHB1	FLT1	IGF2	MAP2K2	NSD1	PTEN	SOCS1	WT1
BAP1	CDK8	ERBB2	FLT3	IKBKE	MAP2K4	NTRK1	PTPN11	SOX10	XPO1
BARD1	CDKN1A	ERBB3	FLT4	IKZF1	MAP3K1	NTRK2	QKI	SOX2	ZBTB2
BCL2	CDKN1B	ERBB4	FOXL2	IL7R	MCL1	NTRK3	RAC1	SOX9	ZNF217
BCL2L1	CDKN2A	ERG	FOXP1	INHBA	MDM2	NUP93	RAD50	SPEN	ZNF703
BCL2L2	CDKN2B	ERRF1	FRS2	INPP4B	MDM4	PAK3	RAD51	SPOP	
BCL6	CDKN2C	ESR1	FUBP1	IRF2	MED12	PALB2	RAF1	SPTA1	
BCOR	CEBPA	EZH2	GABRA6	IRF4	MEF2B	PARK2	RANBP2	SRC	
BCORL1	CHD2	FAM46C	GATA1	IRS2	MEN1	PAX5	RARA	STAG2	
BLM	CHD4	FANCA	GATA2	JAK1	MET	PBRM1	RBI	STAT3	
SELECT REARRANGEMENTS									
ALK	BRAF	BRD4	ETV4	FGFR1	KIT	MYC	NTRK2	RARA	TPR52
BCL2	BRCA1	EGFR	ETV5	FGFR2	MSH2	NOTCH2	PDGFRA	RET	
BCR	BRCA2	ETV1	ETV6	FGFR3	MYB	NTRK1	RAF1	ROS1	

* The analytic validation of FoundationOne, based on a prior version of the assay (234 genes, 19 select rearrangements) was published in Nature Biotechnology¹ and established the performance specifications required to deliver the high level of accuracy routinely obtained for all classes of genomic alterations by FoundationOne. This updated version of FoundationOne met these performance specifications by demonstrating high concordance with genomic profiles of ninety four clinical specimens previously profiled on the validated version of FoundationOne.

¹ G. Francion, et al., "Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing", Nat Biotechnol. 2015 Oct 20.

² Based on analysis of coverage and rearrangement structure in the COSMIC database for solid tumor fusion genes where alteration prevalence could be established, complemented by detection of avian rearrangements in cell line fibroblast experiments.

³ Based on ALK rearrangement concordance analysis vs. a standard clinical FISH assay.

⁴ Please contact client.services@foundationmedicine.com to set up an interactive Cancer Explorer account.

⁵ Current as of August 18th, 2014. Please visit www.foundationmedicine.com/foundationone for the most current gene list.

ANNEXE 3 :

Extrait d'un rapport fondation one. (Source Roche)

		Patient Name	Report Date	Tumor Type Ovary endometrioid adenocarcinoma
		Sex Female	Ordering Physician	Specimen Received
FMI Case #	Additional Recipient	Specimen Site	Ovary	
Medical Record #	Medical Facility ID #	Date of Collection		
Specimen ID	Pathologist	Specimen Type		

ABOUT THE TEST:

FoundationOne™ is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic alterations within hundreds of cancer-related genes.

PATIENT RESULTS

- 22 genomic findings
- 5 therapies associated with potential clinical benefit
- 0 therapies associated with lack of response
- 19 clinical trials

TUMOR TYPE: OVARY ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA

Genomic Alterations Identified[†]

PIK3CA R88Q
PTEN W111*
ARID1A F2141fs*59
RNF43 G659fs*41
ASXL1 G645fs*58
CHEK2 Y329fs*20
CREBBP Q2248*
CTCF E363fs*30, T317fs*91
ESR1 S463P
GATA2 A75fs*5
HNF1A G292fs*25
MAP3K1 E265*, W751*
MLL2 P2354fs*30
MLL3 K2797fs*26
PAX5 V26G
PIK3R1 I405del
QKI K134fs*14
SLIT2 Q100H

Additional Findings[†]

Microsatellite status MSI-High
Tumor Mutation Burden TMB-High; 33.54 Muts/Mb

[†] For a complete list of the genes assayed and performance specifications, please refer to the Appendix

THERAPEUTIC IMPLICATIONS

For more comprehensive information please log on to the Interactive Cancer Explorer™

To set up your Interactive Cancer Explorer account, contact your sales representative or call 1-888-988-3639.

Electronically Signed by Jeffrey S. Ross, M.D. | Jeffrey S. Ross, M.D., Medical Director | CLIA Number: 2202027531 | 11 August 2016
 Foundation Medicine, Inc., 150 2nd Street, 1st Floor, Cambridge, MA 02141 | 1-888-988-3639

Genomic Finding Detected	FDA Approved Therapies (fraposent'\$tumor-type)	FDA Approved Therapies (n-thcrtl.Wnor-type)	
<i>Miaosatellite status</i> MSI-Hit:f	None	Nivoblmab Pembroilizumab	Yes,see clinical trials section
<i>PJK3CA</i> RBSQ	None	Everclimus Tem.siroliimus	Yes,see clinical trials section
<i>PTEN</i> W111"	None	Everclimus Tem.siroliimus	Yes,see clinical trials section
<i>Tumor Mutation Burden</i> TM8-HiTN:33.54 Muu/Mb	None	Atezdi:zumab Nivoblmab Pembroilizumab	Yes,see clinical trials section
<i>AR/DIA</i> f2141&".59	None	None	Yes,see clinical trials section
RNF43 G659f-41	None	None	Yes,see clinical trials section
<i>ASXU</i> G645&"S8	None	None	None
<i>CHEIC2</i> YJ29b"20	None	None	None
<i>CREBBP</i> Q2248"	None	None	None
<i>CTCF</i> U63&"30,017k"91	None	None	None
<i>ESR1</i> j#00	None	None	None
<i>GATA2</i> A75b"S	None	None	None
<i>HNF1A</i> G292&"25	None	None	None
<i>MAP3K1</i> E26S",W7S1"	None	None	None
<i>MLL2</i> P23S4h"30	None	None	None
MLL3 K7797f-76	None	None	None
<i>PAXS</i> V26G	None	None	None

For more comprehensive information please log on to the Interactive Cancer Explorer

To set up your Interactive Cancer Explorer account, contact your sales representative or call 1-888-988-3639.

SiMd "tjifll'eVS...._M.0.I.S.IIoII, tr.tb,.....s t o.aor 1CIIAN_._: 2XIII»S.lt IIIIOU
foIMidofMI*IM, Ioe.l.SO)ooS-,l"foM, MI.OHCl11 W WIU!)

GENOMIC ALTERATIONS

GENE
ALTERATION

• *Microsatellite*
instability
MSI-High

INTERPRETATION

Gene and Alteration: Microsatellite instability (MSI) is a condition of genetic hypermutability that generates excessive amounts of short insertion/deletion mutations in the genome; it generally occurs at microsatellite DNA sequences and is caused by a deficiency in DNA mismatch repair (MMR) in the tumor. Defective MMR and consequent MSI occur as a result of genetic or epigenetic inactivation of one of the MMR pathway proteins, primarily MSH1, MSH2, MSH6, or PMS2. The tumor seen here has a high level of MSI, equivalent to the clinical definition of an MSI-high (MSI-H) tumor: one with mutations in >3 of microsatellite markers*. MSI-H status indicates high-level deficiency in MMR and typically correlates with loss of expression of at least one, and often two, MMR family proteins... While approximately 80% of MSI-H tumors arise due to somatic inactivation of an MMR pathway protein, about 20% arise due to germline mutations in one of the MMR genes, which are associated with a condition known as Lynch syndrome (also known as hereditary non-polyposis colorectal cancer or HNPCC). Lynch syndrome leads to an increased risk of colorectal, endometrial, gastric, and other cancers >> and has an estimated prevalence in the general population of 1:600 to 1:200. Therefore, in the appropriate clinical context, germline testing of MSH1, MSH2, MSH6, and PMS2 is recommended.

Frequency and Prognosis: MSI has been reported in 1.6-19.7% of ovarian cancer samples, including 3.8% (1/26) ovarian endometrioid adenocarcinomas, 10.0% (3/30) ovarian clear cell carcinoma (OCCC) (Strid et al., 2016; ASCO Abstract 5514) and 84.1% (11/13) of ovarian cystadenocarcinomas. MSI-H was also frequently observed in ovarian cystadenomas (6/6/10) and normal ovary tissue (78.6%; 11/14). No association of MSI-H with stage or survival was found. However, increased PD-1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes were reported in MSI-H OCCC (Strickland et al., 2016; ASCO Abstract 5514).

Potential Treatment Strategies: On the basis of emerging clinical evidence, MSI-H and associated increased mutational burden may predict sensitivity to anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors. In a study of the approved therapies nivolumab (Overman et al., 2016; ASCO Abstract 3501) and pembrolizumab, pembrolizumab therapy resulted in a significantly higher objective response rate in MSI-H colorectal cancer (CRC) compared with MSS CRC (40% vs 0%). Similarly, a clinical study of nivolumab, alone or in combination with ipilimumab, in patients with CRC reported a significantly higher response rate in patients with tumors with high MSI than those without (Ovannan et al., 2016; ASCO Abstract 3501). An earlier case study reported that nivolumab therapy resulted in a complete response in a patient with MSI-H CRC. In the Phase 1b KEYNOTE-049 trial, of 4 patients with MSI-H gastric cancer, 2 patients reported partial responses, and 2 experienced progressive disease in response to pembrolizumab. The efficacy of immunotherapies in other MSI-H solid tumors is currently under investigation in clinical trials.

• *PIK3CA*
R88Q

Gene and Alteration: PIK3CA encodes p115 alpha, which is the catalytic subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). The PI3K pathway is involved in cell signaling that regulates a number of critical cellular functions, including cell growth, proliferation, differentiation, motility, and survival. PIK3CA alterations that have been characterized as activating, such as observed here, are predicted to be oncogenic.

For more information, please refer to the FoundationOne Knowledge Base.

To set up your FoundationOne report, contact your Hies representative at 1-888-816-3639.

FOUNDATIONONE
FoundationOne is a registered trademark of FoundationOne, Inc. © 2018 FoundationOne, Inc. All rights reserved. MSK-18-00001

ANNEXE 4 :

Classification TNM

T (Tumeur)

- Tx : tumeur primitive ne pouvant être classée ;
T0 : pas de tumeur primitive décelable ;
Ta : tumeur papillaire non invasive ;
Tis : carcinome *in situ* : « tumeur plane » ;
T1 : tumeur envahissant le chorion ;
T2 : tumeur envahissant la musculature ;
▪ T2a : tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne),
▪ T2b : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe) ;
T3 : tumeur envahissant le tissu périspinal ;
▪ T3a : envahissement microscopique,
▪ T3b : envahissement macroscopique (masse extravésicale) ;
T4 : envahissement d'un organe périspinal ou de la paroi ;
▪ T4a : prostate, utérus ou vagin,
▪ T4b : paroi pelvienne ou paroi abdominale.
-

N (Adénopathies régionales)

- Nx : ganglions non évaluables ;
N0 : pas de métastase ganglionnaire.
Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés :
N1 : un seul ganglion atteint ;
N2 : plusieurs ganglions atteints.
Atteinte des ganglions de l'iliaque commune :
N3 : un ou plusieurs ganglions.
-

M (Métastases à distance)

- M0 Pas de métastase à distance ;
- M1 Présence de métastases à distance.

ANNEXE 5:

Critères RECISTS.

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, O. 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 réalement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviques détectées 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 doubles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASEUNE), même si/s diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion double, 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 doubles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASEUNE).

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 base. 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 BASEUNE, 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

ANNEXE 6:

EPAR de l'EMA pour atezolizumab.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/524735/2017
EMA/H/C/004143

Résumé EPAR à l'intention du public

Tecentriq atézolizumab

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Tecentriq. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle l'Agence a procédé a conduit à recommander son autorisation au sein de l'UE ainsi que ses conditions d'utilisation. Il ne vise pas à fournir des conseils pratiques sur la façon d'utiliser Tecentriq.

Pour obtenir des informations pratiques sur l'utilisation de Tecentriq, les patients sont invités à lire la notice ou à contacter leur médecin ou leur pharmacien.

Qu'est-ce que Tecentriq et dans quel cas est-il utilisé?

Tecentriq est un médicament anticancéreux pour le traitement du carcinome urothélial (un cancer de la vessie et de l'appareil urinaire) et un type de cancer du poumon appelé «cancer bronchique non à petites cellules».

Tecentriq est utilisé lorsque ces cancers ont atteint un stade avancé ou se sont propagés dans d'autres parties du corps. Pour le traitement du carcinome urothélial, le médicament est destiné aux patients ayant déjà tenté une chimiothérapie à base de platine ou aux patients qui ne sont pas éligibles pour un traitement par cisplatine. Les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules doivent avoir reçu une chimiothérapie préalable et les patients présentant certaines mutations (anomalies) génétiques ayant répondu à une thérapie ciblée doivent avoir reçu ces traitements avant d'être traités par Tecentriq.

Tecentriq contient le principe actif atézolizumab.

Comment Tecentriq est-il utilisé?

Tecentriq s'administre en perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine toutes les 3 semaines et le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice et qu'il ne souffre

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union



d'aucun effet indésirable non maîtrisable. Il peut s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement chez les patients présentant certains effets indésirables, notamment une inflammation des poumons, du foie ou de l'intestin, des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou des nerfs, des éruptions cutanées et des réactions à la perfusion. Pour plus d'informations, voir la notice.

TecentriQ n'est délivré que sur ordonnance et le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Comment Tecentriq agit-il?

Le principe actif de TecentriQ, l'atézolizumab, est un anticorps monoclonal, un type de protéine conçue pour reconnaître et se lier à une protéine appelée «PD-L1» (programmed death-ligand 1, ligand de mort programmée 1), présente à la surface de nombreuses cellules cancéreuses.

La protéine PD-L1 agit en désactivant les cellules immunitaires qui, à défaut, s'attaqueraient aux cellules cancéreuses. En se liant à la protéine PD-L1 et en réduisant ses effets, TecentriQ augmente la capacité du système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses et donc à ralentir la progression de la maladie.

Quels sont les bénéfices de Tecentriq démontrés au cours des études?

Carcinome urothélial

On a constaté que TecentriQ réduit la taille des tumeurs chez les patients atteints d'un carcinome urothélial avancé ou disséminé. Au cours d'une étude réalisée chez 429 patients, 23% des patients qui n'étaient pas éligibles pour une chimiothérapie au platine et 16% des patients ayant reçu une chimiothérapie au platine auparavant ont répondu au traitement par TecentriQ (la réponse au traitement étant une élimination partielle ou complète des tumeurs d'un patient).

Au cours d'une autre étude réalisée chez 931 patients atteints d'un carcinome urothélial, on a constaté que la durée de survie des patients traités par TecentriQ était légèrement plus longue (8,6 mois) que celle des patients ayant reçu une chimiothérapie (8 mois). Il est cependant possible que la différence observée soit due au hasard. Une réponse a même été observée chez les patients atteints d'un cancer ne produisant pas une grande quantité de PD-L1.

Cancer bronchique non à petites cellules

Chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ayant atteint un stade avancé ou s'étant disséminé, on a constaté que TecentriQ était plus efficace qu'un médicament comparateur en termes d'allongement de la durée de survie des patients. Au cours d'une étude principale réalisée chez 850 patients, la durée de survie moyenne des patients sous TecentriQ était de 14 mois alors qu'elle était de 10 mois en moyenne chez les patients traités par docétaxel, un autre médicament anticancéreux. Des résultats similaires ont été observés au cours d'une seconde étude sur le cancer pulmonaire réalisée chez 287 patients: la durée de survie moyenne était de 13 mois chez les patients sous TecentriQ alors qu'elle était de 10 mois chez les patients sous docétaxel.

Quels sont les risques associés à l'utilisation de Tecentriq?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous TecentriQ (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) sont la fatigue, une diminution de l'appétit, des nausées et des vomissements, des difficultés respiratoires, la diarrhée, des éruptions, la fièvre, des douleurs articulaires, la faiblesse et des démangeaisons. Pour une liste complète des effets indésirables et des restrictions, voir la notice.

Pourquoi Tecentriq est-il approuvé?

Dans le cadre du traitement du carcinome urothélial, on a constaté que Tecentriq réduit la taille de la tumeur chez les patients ayant déjà tenté une chimiothérapie à base de platine ou chez les patients qui ne sont pas éligibles pour ce type de traitement. Tecentriq peut également augmenter la survie de 3 ou 4 mois chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ayant peu d'options thérapeutiques. De plus, ses effets indésirables sont considérés comme maîtrisables et sont moins problématiques que ceux des traitements de chimiothérapie standards.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Tecentriq?

La société-qui commercialise Tecentriq mettra en place un programme éducationnel destiné aux patients et aux professionnels des soins de santé pour leur expliquer que des effets indésirables graves de nature immunologique peuvent survenir pendant le traitement et leur indiquer la marche à suivre pour minimiser les risques. De plus, la société réalise et termine actuellement des études afin de fournir plus de données sur la sécurité du médicament et sur l'efficacité de Tecentriq en cas de carcinome urothélial.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Tecentriq ont également été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Autres informations relatives à Tecentriq:

L'EPAR complet relatif à Tecentriq est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/FindMedicine/HumanMedicines/EuropeanPublicAssessmentReports. Pour plus d'informations sur le traitement par Tecentriq, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

TITLE: Immunotherapy in oncology: Example of atezolizumab in bladder cancer.

ABSTRACT

Immunotherapy in the treatment of cancer is a new pharmacological concept that complements radiotherapy, surgery and chemotherapy. Immunotherapy by stimulating the defense mechanisms of the immune system can directly destroy the cancer cell without affecting healthy cells. The arrival of monoclonal antibodies has revolutionized the management of certain cancers such as breast cancer. Atezolizumab, anti-PDL1, blocks a control point on T lymphocytes, normally inhibited by cancer cells and thus restore the functions of the lymphocyte. This new molecule has had very promising results in phase 2 in bladder cancer but has recently failed in phase 3. With more than 600 patients in ATU and a large demand of health professionals, atezolizumab is being studied by health authorities.

AUTEUR : Clémentine MAUBREY

TITRE : Immunothérapie en oncologie : Exemple d'atezolizumab dans le cancer de la vessie.

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Jean Edouard GAIRIN.

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : le 02/03/2018 à Toulouse

RESUME

L'immunothérapie dans la prise en charge des cancers est un nouveau concept pharmacologique qui vient compléter la radiothérapie, la chirurgie et la chimiothérapie. L'immunothérapie en stimulant les mécanismes de défenses du système immunitaire permet de détruire directement la cellule cancéreuse sans toucher les cellules saines. L'arrivée des anticorps monoclonaux ont permis de révolutionner la prise en charge de certains cancers comme le cancer du sein. L'atezolizumab, anti-PDL1, permet de bloquer un point de contrôle sur les lymphocyte T, normalement inhibé par les cellules cancéreuses et ainsi rétablir les fonctions du lymphocyte. Cette nouvelle molécule a eu des résultats très prometteurs en phase 2 dans le cancer de la vessie mais a récemment échoué en phase 3. Avec plus de 600 patients en ATU et une demande importante des professionnels de santé, atezolizumab est en cours d'étude par les autorités de santé.

MOTS-CLES : Système immunitaire, immunothérapie, oncologie, atezolizumab, cancer de la vessie.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Cancérologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : Faculté des sciences pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse