

Exigences réglementaires dans le développement des anti-angiogéniques

Le professeur Jean-François Bergmann s'intéresse à la méthodologie et à l'évaluation thérapeutique. Il est Vice-président de la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il poursuit ses activités de recherche en thérapeutique, notamment dans le domaine de la pharmacologie clinique des antithrombotiques.



Jean François Bergmann,
Service de médecine A,
Hôpital Lariboisière, Paris

Propos recueillis par Gérard Tobelem

La mise sur le marché d'un nouvel anti-angiogénique suit-elle des règles communes à tous les médicaments ?

Jean-François Bergmann : Certaines règles d'enregistrement sont communes à tous les médicaments, y compris les anti-angiogéniques. Il faut d'abord que des études précliniques chez l'animal aient permis d'apprécier le mécanisme d'action du médicament, mais surtout de définir sa toxicité, ses effets mutagènes et cancérigènes, ainsi que la phytotoxicité et son pouvoir mutagène. Ces études sont systématiques mais non suspensives, en particulier pour les produits de cancérologie. Les dossiers doivent aussi systématiquement contenir des informations de toxicologie humaine, avec des études de phase I permettant de connaître la dose toxique chez l'homme et des études de phase II-III permettant de s'assurer de l'efficacité antitumorale. Il est absolument nécessaire d'avoir des éléments concernant les risques du traitement, afin d'approcher un rapport bénéfices/risques. Bien évidemment, et tout particulièrement pour les produits de biotechnologie, il est indispensable d'avoir des éléments de sécu-

rité pharmaceutique permettant de s'assurer de la qualité de production du médicament.

Il faut souligner que tous les produits anti-angiogéniques, comme tous les produits issus de la biotechnologie, sont désormais enregistrés suivant une procédure centralisée européenne. L'acceptation d'une AMM est donc synchronisée pour tous les pays d'Europe avec les mêmes indications et les mêmes résumés des caractéristiques du produit. Le libellé d'AMM doit, *in fine*, correspondre aux situations pathologiques évaluées dans les essais cliniques, mais doit aussi répondre aux exigences réglementaires européennes.

Y a-t-il des spécificités de développement et d'enregistrement pour un anti-angiogénique ?

Jean-François Bergmann : Plusieurs particularités de ce type de médicament doivent être soulignées en termes d'enregistrement : concernant le dossier préclinique, il faut souligner que pour certains de ces produits l'absence de modèle animal prédictif de l'effet thérapeutique chez l'homme rend difficile la sélection des molécules pour le développement préclinique. De

plus, les études de toxicité chez l'animal ne sont pas facilement transposables à l'homme.

Les études de phase I (recherche d'une dose toxique chez l'homme) peuvent parfois être difficilement réalisées chez le volontaire sain, qui ne sera pas forcément un bon sujet d'expérimentation permettant de prévoir les effets indésirables lors d'une utilisation thérapeutique chez le malade.

Les études de phase II ont pour but de rechercher la dose efficace en termes d'activité pharmacologique. Elles ne sont pas faciles à mener avec les anti-angiogéniques car il n'y a pas forcément de relation dose-effet.

Les grandes études d'efficacité de phase III réalisées chez le malade peuvent être précédées d'études de plus petite taille lorsqu'il existe des critères intermédiaires (*surrogate*). Ainsi en cancérologie classique, à une taille tumorale, l'évolution d'un marqueur tumoral peut servir de critère intermédiaire lors des essais préliminaires en début de phase II. Pour les anti-angiogéniques, il n'y a pas ce type de marqueur d'efficacité, d'où la double obligation d'aller directement dans les études de phase III avec des critères cliniques et des effectifs de patients importants. Ces études de phase III sont le pivot du dossier d'enregistrement et leur méthodologie doit être rigoureuse. Dans le cas présent, une efficacité tumorale doit être différenciée d'un effet thérapeutique spécifique des anti-angiogéniques. L'objectif n'est plus la réduction d'une taille tumorale, il faut donc utiliser des critères très puissants

mais imposant des essais lourds et prolongés tels que la survie sans récurrence ou des critères de morbi-mortalité. La mesure de l'échappement thérapeutique est elle aussi plus compliquée avec ce type de médicament. Pour certaines tumeurs il est possible, et notamment grâce à l'immuno-histochimie, de définir une population cible potentiellement répondeuse à une nouvelle chimiothérapie. Dans le cas de l'angiogénèse, ce « screening » de populations à fort potentiel de réponse n'est pas toujours facile, ce qui oblige à faire des essais thérapeutiques dans des populations non sélectionnées, avec le risque qu'une population non répondeuse étouffe ou dilue une efficacité thérapeutique observable dans la population potentiellement répondeuse.

Enfin, il faut souligner les difficultés d'évaluation de la toxicité de ces produits. Les effets indésirables ne sont connus que tardivement, alors que le développement est déjà très avancé. Les effets cardiovasculaires, désormais bien décrits, n'étaient pas prévisibles en début de développement et il est toujours difficile d'analyser un dossier d'enregistrement pour lequel la toxicité reste incomplètement cernée, rendant bien difficile l'évaluation du rapport bénéfices/risques.

Y a-t-il d'autres difficultés pour l'évaluation des anti-angiogéniques ?

Jean-François Bergmann : Dans ce domaine en pleine évolution, le développement des nouveaux

INTERVIEW

médicaments se fait en même temps que le développement des connaissances sur l'angiogenèse elle-même. Il y a un parallèle entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et la recherche thérapeutique, qui sont génératrices de grands espoirs et de progrès médicamenteux précoces, mais qui imposent aussi une adaptation permanente des connaissances, donc des modes de compréhension et d'évaluation des nouveaux médicaments. De plus, certains résultats thérapeutiques extrêmement positifs imposent une évaluation en urgence, compte tenu des bénéfices thérapeutiques escomptés pour certains malades. Evaluer en urgence est donc légitime mais est souvent bien difficile, surtout lorsque l'efficacité théra-

peutique est étayée sur des études à faible effectif et sans suivi prolongé. La crainte de l'apparition d'effets indésirables graves tardifs ou d'un échappement thérapeutique secondaire rend difficile les décisions d'enregistrement dans ce contexte d'urgence.

Il faut aussi souligner le très vaste champ encore inexploré de la recherche thérapeutique de ces médicaments : certains ne devraient-ils pas être testés en association ? Faut-il tenter des combinaisons d'anti-angiogéniques avec des chimiothérapies traditionnelles ? Certaines molécules sont-elles plutôt adaptées à un traitement précoce et d'autres à des cancers plus évolués ? Quelle dose, quelle durée de traitement,

quelle chronologie thérapeutique en combinaison avec la chimiothérapie ou la radiothérapie ? L'action spécifique d'anticorps monoclonaux sur la cible endothéliale tumorale et saine n'expose-t-elle pas à terme à des complications inattendues ?

Quels devraient être les grands axes de l'évaluation thérapeutique de ces médicaments pour l'avenir ?

Jean-François Bergmann : Il faut d'abord souligner que le développement aussi rapide des connaissances concernant l'angiogenèse va permettre dans les prochaines années de mieux établir des recommandations pour le développement de ces molécules. Des

guide-lines européennes vont sûrement faciliter les plans de développement. Il faut d'ailleurs souligner que de nombreuses cibles thérapeutiques jusque-là inexplorées pourraient apparaître dans l'avenir, hors même de la cancérologie, ce qui posera de nouveaux problèmes spécifiques de développement et imposera de nouvelles recommandations de la part des agences d'enregistrement. Il faut aussi espérer l'apparition de marqueurs intermédiaires d'efficacité. Une meilleure connaissance de la valeur prédictive des modifications des cellules endothéliales circulantes pourrait être une voie importante d'aide à la conception des essais cliniques et à l'évaluation des thérapeutiques. ▲