

# La médecine personnalisée en oncologie

---

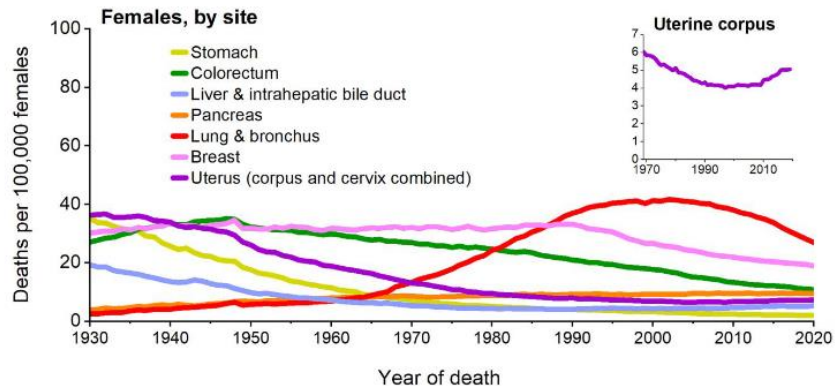
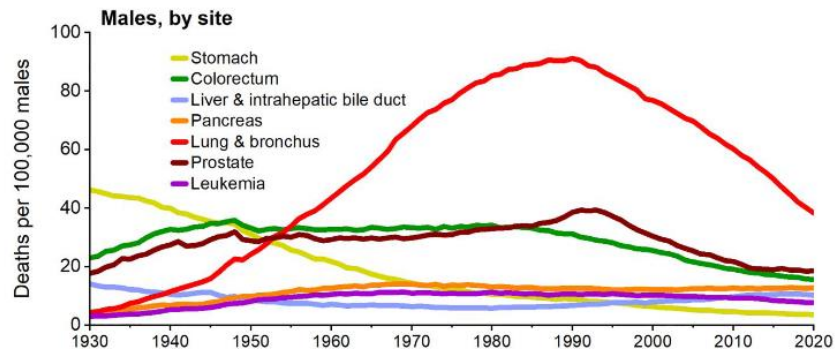
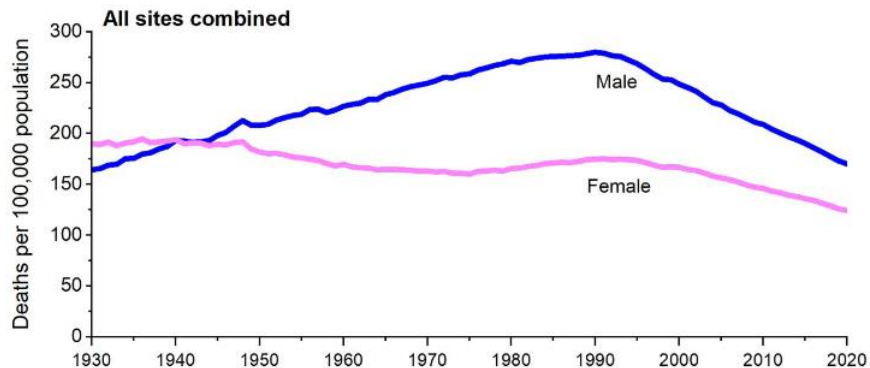
Denis MORO-SIBILOT  
SHUPP CHU de Grenoble-Alpes



# Liens d'intérêts

- Au cours des 3 dernières années avec les sociétés Pharmaceutiques suivantes
- Recherches cliniques : Roche, Pfizer, BMS, MSD, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Abbvie, Takeda, Lilly
- Advisory Boards : Roche, Pfizer, BMS, MSD, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Abbvie, Takeda, Lilly, Amgen, Becton Dickinson, Mylan
- Cours, formations : Roche, Pfizer, BMS, MSD, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Abbvie, Takeda, Lilly
- Aides pour des recherches : Roche, Pfizer, BMS, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Abbvie

# Des progrès dans la prise en charge des cancers



# Révolution des traitements du cancer


## L'arsenal médical de lutte contre le cancer

### 1 TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

- CHIRURGIE**  
Ablation de la tumeur et parfois de ses extensions (métastases)
- RADIOTHÉRAPIE**  
Utilisation des radiations ionisantes pour détruire directement les cellules cancéreuses en cassant leur ADN
- CHIMIOTHÉRAPIE**  
Traitement médicamenteux visant à détruire les cellules en division rapide dans l'organisme

### 2 THÉRAPIES CIBLÉES

Récepteurs



**Vise les cellules cancéreuses** porteuses de mutations spécifiques en ciblant leurs **récepteurs**.

Ces techniques visent les cellules cancéreuses, mais **détruisent aussi des cellules saines**

Infographie  
**LE FIGARO**

### 3 IMMUNOTHÉRAPIE

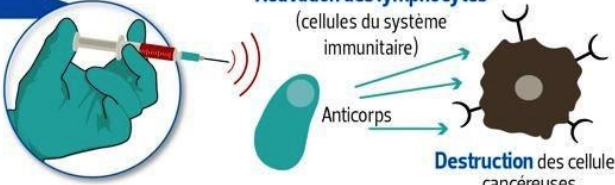
Réactivation du système immunitaire contre les cellules cancéreuses

**DOUBLE AVANTAGE**  
Pas d'hospitalisation et moins d'effets secondaires que la chimiothérapie.

**Activation des lymphocytes**  
(cellules du système immunitaire)

Anticorps

**Destruction** des cellules cancéreuses



# Anniversaire : 20 ans.....



## Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sordella, Ph.D., Sarada Gurubhagavatula, M.D., Ross A. Okimoto, B.S., Brian W. Brannigan, B.A., Patricia L. Harris, M.S., Sara M. Hasserlat, B.A., Jeffrey G. Supko, Ph.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., David N. Louis, M.D., David C. Christiani, M.D., Jeff Settleman, Ph.D., and Daniel A. Haber, M.D., Ph.D.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Most patients with non–small-cell lung cancer have no response to the tyrosine kinase inhibitor gefitinib, which targets the epidermal growth factor receptor (EGFR). However, about 10 percent of patients have a rapid and often dramatic clinical response. The molecular mechanisms underlying sensitivity to gefitinib are unknown.

#### METHODS

We searched for mutations in the EGFR gene in primary tumors from patients with non–small-cell lung cancer who had a response to gefitinib, those who did not have a response, and those who had not been exposed to gefitinib. The functional consequences of identified mutations were evaluated after the mutant proteins were expressed in cultured cells.

#### RESULTS

Somatic mutations were identified in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene in eight of nine patients with gefitinib-responsive lung cancer, as compared with none of the seven patients with no response ( $P < 0.001$ ). Mutations were either small, in-frame deletions or amino acid substitutions clustered around the ATP-binding pocket of the tyrosine kinase domain. Similar mutations were detected in tumors from 2 of 25 patients with primary non–small-cell lung cancer who had not been exposed to gefitinib (8 percent). All mutations were heterozygous, and identical mutations were observed in multiple patients, suggesting an additive specific gain of function. In vitro, EGFR mutants demonstrated enhanced tyrosine kinase activity in response to epidermal growth factor and increased sensitivity to inhibition by gefitinib.

#### CONCLUSIONS

A subgroup of patients with non–small-cell lung cancer have specific mutations in the EGFR gene, which correlate with clinical responsiveness to the tyrosine kinase inhibitor gefitinib. These mutations lead to increased growth factor signaling and confer susceptibility to the inhibitor. Screening for such mutations in lung cancers may identify patients who will have a response to gefitinib.

From the Cancer Center (T.J.L., D.W.B., B.S., S.G., R.A.O., B.W.B., P.L.H., S.M.H., J.G.S., F.G.H., D.N.L., D.C.C., J.S., D.A.H.) and the Departments of Medicine (T.J.L., D.W.B., J.G.S., F.G.H., D.C.C., J.S., D.A.H.) and Pathology (D.N.L.), Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, and the Harvard School of Public Health (S.G., D.C.C.)—all in Boston. Address reprint requests to Dr. Haber at MGH Cancer Center, 849 LRI, 13th St., Charlestown, MA 02129, or at haber@hms.harvard.edu.

Dr. Lynch, Bell, and Sordella contributed equally to the article.

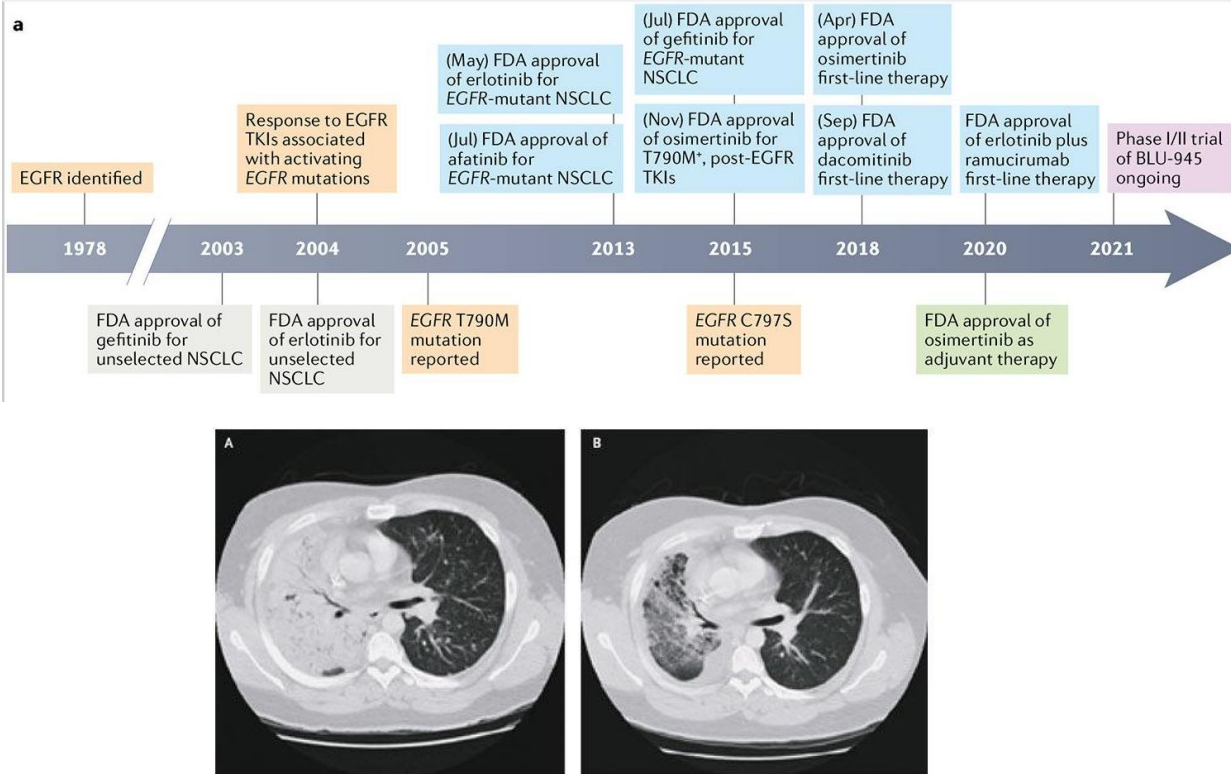
This article was published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) on April 29, 2004.

*N Engl J Med* 2004;350:2129-39.  
Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

N ENGL J MED 350:21 2004

2129

The New England Journal of Medicine  
Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) on March 20, 2023. For personal use only. No other uses without permission.  
Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



# Révolution des traitements du cancer

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer

Julie R. Brahmer, M.D., Scott S. Tykodi, M.D., Ph.D., Laura Q. M. Chow, M.D., Wen-Jen Hwu, M.D., Ph.D., Suzanne L. Topalian, M.D., Patrick Hwu, M.D., Charles G. Drake, M.D., Ph.D., Luis H. Camacho, M.D., M.P.H., John Kauh, M.D., Kuntle Odunsi, M.D., Ph.D., Henry C. Pitot, M.D., Omid Hamid, M.D., Shailender Dhillani, M.D., Renato Martins, M.D., M.P.H., Keith Eaton, M.D., Ph.D., Shuming Chen, Ph.D., Theresa M. Salay, M.S., Suresh Alaparthi, Ph.D., Joseph F. Grosso, Ph.D., Alan J. Korman, Ph.D., Susan M. Parker, Ph.D., Shruti Agrawal, Ph.D., Stacie M. Goldberg, M.D., Drew M. Pardoll, M.D., Ph.D., Ashok Gupta, M.D., Ph.D., and Jon M. Wigginton, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Programmed death 1 (PD-1) protein, a T-cell coinhibitory receptor, and one of its ligands, PD-L1, play a pivotal role in the ability of tumor cells to evade the host's immune system. Blockade of interactions between PD-1 and PD-L1 enhances immune function in vitro and mediates antitumor activity in preclinical models.

METHODS

In this multicenter phase 1 trial, we administered intravenous anti-PD-L1 antibody at escalating doses ranging from 0.3 to 10 mg per kilogram of body weight to patients with selected advanced cancers. Anti-PD-L1 antibody was administered every 14 days in 6-week cycles for up to 16 cycles or until the patient had a complete response or confirmed disease progression.

RESULTS

As of February 24, 2012, a total of 207 patients — 75 with non-small-cell lung cancer, 55 with melanoma, 18 with colorectal cancer, 17 with renal-cell cancer, 17 with ovarian cancer, 14 with pancreatic cancer, 7 with gastric cancer, and 4 with breast cancer — had received anti-PD-L1 antibody. The median duration of therapy was 12 weeks (range, 2 to 11). Grade 3 or 4 toxic effects that investigators considered to be related to treatment occurred in 9% of patients. Among patients with a response that could be evaluated, an objective response (a complete or partial response) was observed in 59 of 52 patients with melanoma, 2 of 17 with renal-cell cancer, 5 of 49 with non-small-cell lung cancer, and 1 of 17 with ovarian cancer. Responses lasted for 1 year or more in 8 of 16 patients with at least 1 year of follow-up.

CONCLUSIONS

Antibody-mediated blockade of PD-L1 induced durable tumor regression (objective response rate of 6 to 17%) and prolonged stabilization of disease (rates of 12 to 43% at 24 weeks) in patients with advanced cancers, including non-small-cell lung cancer, melanoma, and renal-cell cancer. (Funded by Bristol-Myers Squibb and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00729664.)

n. engl. j. med. 366:2455-65. www.nejm.org June 28, 2012

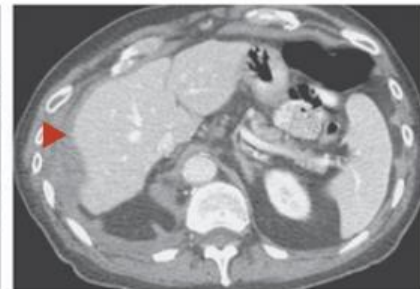
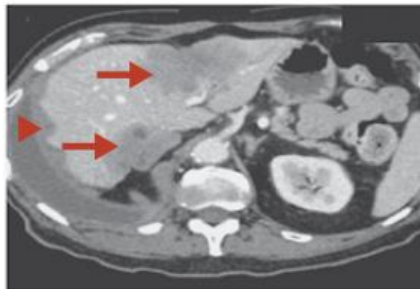
The New England Journal of Medicine  
Downloaded from nejm.org on March 22, 2023. For personal use only. No other uses without permission.  
Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

2455

## B Non-Small-Cell Lung Cancer

Before Treatment

15 Months



From Johns Hopkins University School of Medicine and the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore (J.R.B., S.L.T., C.C.D., S.C., T.M.S., D.M.P.); University of Washington and Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle (S.S.T., Q.M.C., S.B., R.M., K.E.); M.D. Anderson Cancer Center (W.J.H., P.H.) and St. Luke's Episcopal Hospital Cancer Center (L.H.C.) — both in Houston; Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta (J.K.); Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY (K.O.); Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN (J.F.C.); Angeles Clinic, Santa Monica (O.H.); and Bristol-Myers Squibb, Millata (A.J.). — both in California; and Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ (S.A., J.F.G., S.M.P., S.A., S.M.G., A.C., J.M.W.). Address reprint requests to Dr. Brahmer at the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Building/Waousson CB 024, 1650 Orleans St., Baltimore, MD 21231.

Drs. Brahmer and Tykodi contributed equally to this article.

This article (10.1056/NEJMoa1200094) was published on June 2, 2012, and updated on June 28, 2012, at NEJM.org.

N Engl J Med 2012;366:2455-65.  
Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

# Bénéfice de la médecine personnalisée

**Patients**



**Industrie  
Pharmaceutique**



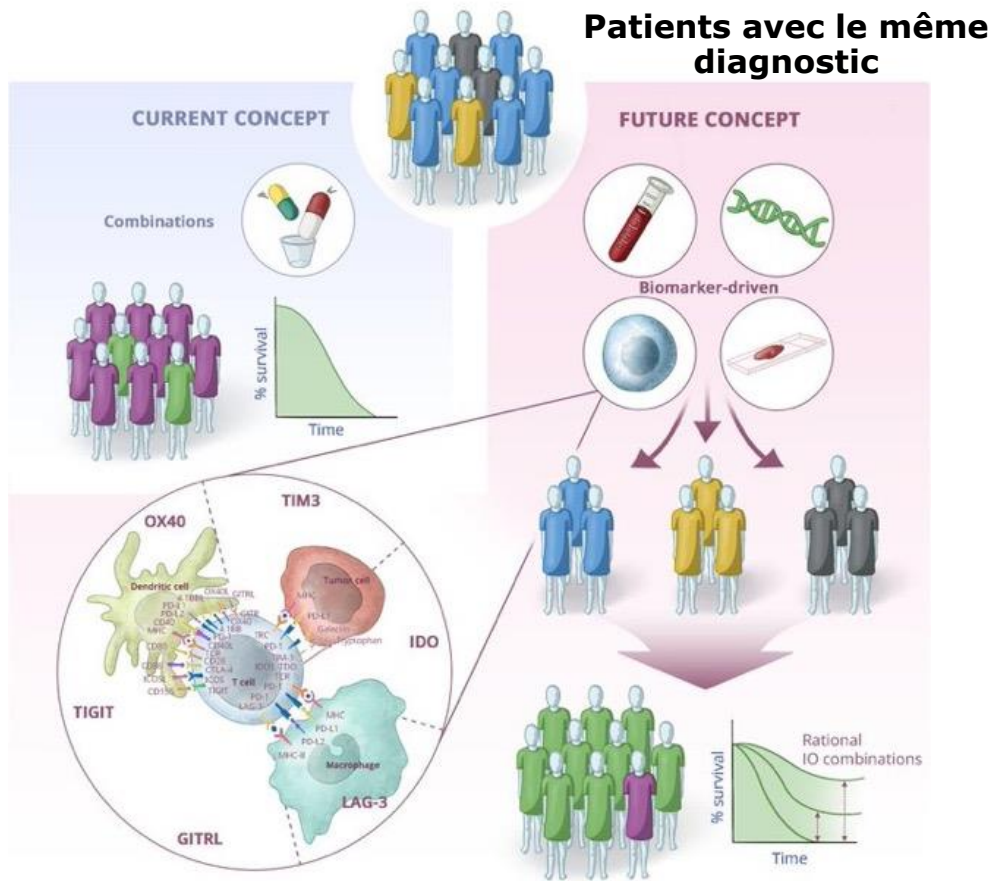
AMM  
conditionnées

**Equipes  
médicales**



**Organismes  
Payeurs**

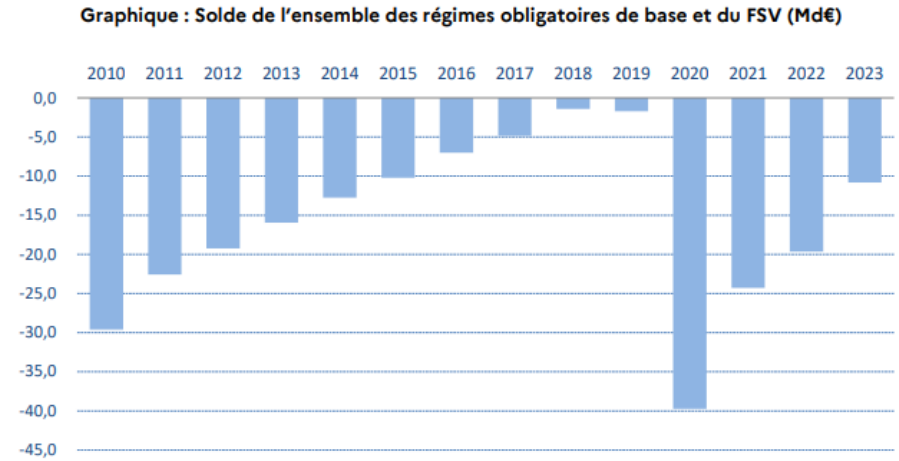
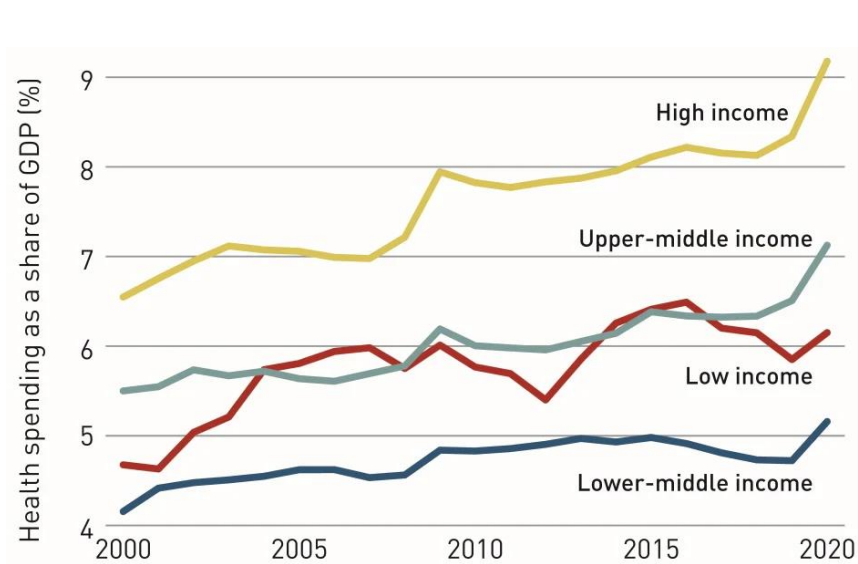




Prescrire pour chaque patient le meilleur traitement



# Point de vue des organismes payeurs.....



Le solde des comptes de la sécurité sociale en 2023 s'établit à -10,8 milliards d'euros

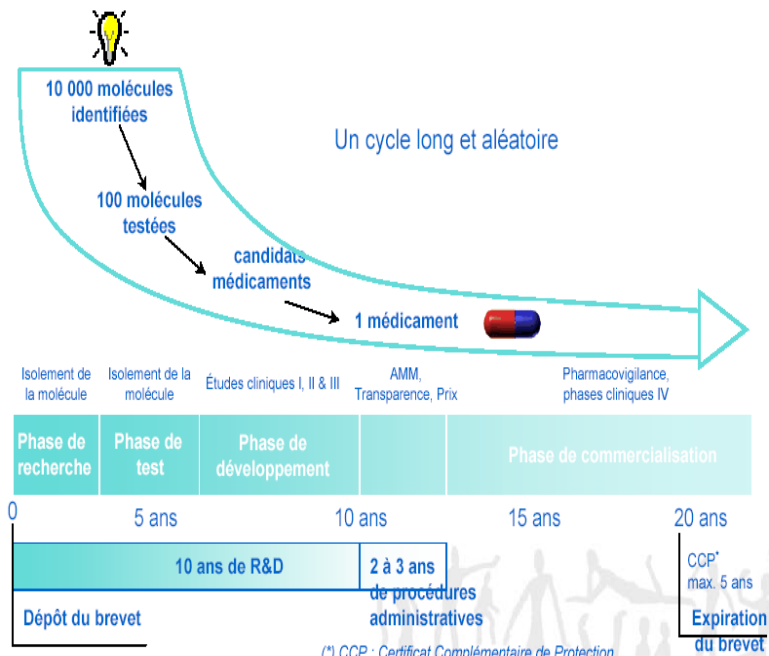
- Maintenir l'innovation thérapeutique en maîtrisant les coûts
- Réserver certains médicaments innovants à ceux qui en bénéficient le plus

## Point de vue des industriels.....

- En 2000 la FDA, l'Université d'Arizona, le Stanford Research Institute publient un rapport: « Critical Path Initiative List ».
  - Inquiétude face au faible taux de rentabilité du développement classique
  - Limites des essais avec augmentation du risque d'erreur car comparaisons statistiques multiples, analyses intermédiaires inopinées)
  
- En 2004 :
  - développement d'un nouveau médicament 10 à 15 ans
  - coût moyen de développement d'un médicament = 1,5 Milliard \$
  - faible productivité (1 mise sur le marché pour 10000 composés identifiés)

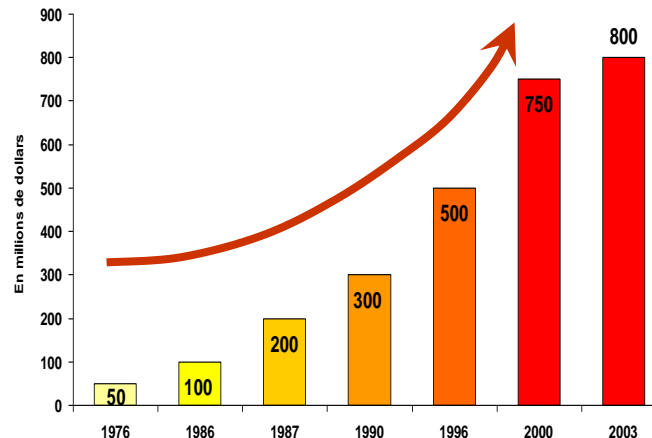
# Point de vue des industriels..... la recherche et le développement des nouveaux médicaments, un processus long et coûteux

De l'idée au produit : genèse d'un médicament



Le coût de l'innovation en croissance exponentielle depuis 20 ans (US\$)

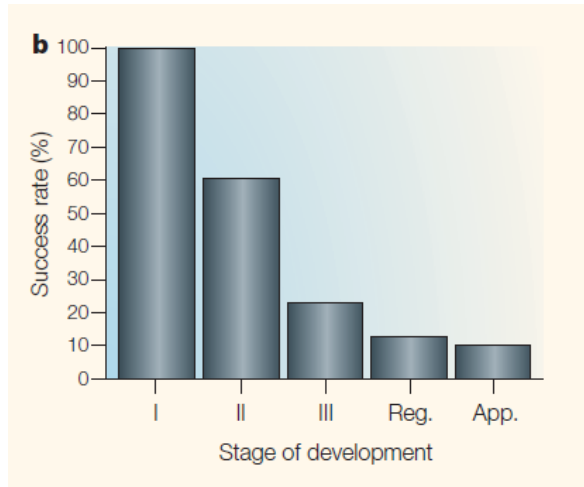
Évolution du coût d'une molécule innovante de 1976 à 2000



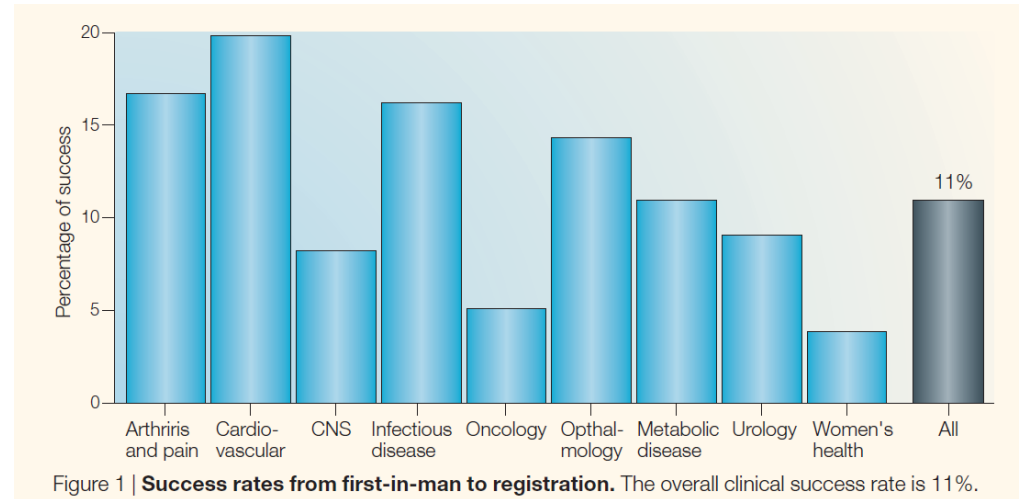
Sources : Arthur D. Little

# Point de vue des industriels.....

## Réduire le taux d'attrition des médicaments



Taux de succès par phase de développement



Taux de succès par spécialité

# Recommandations du « Critical Path Opportunities Report » de 2006

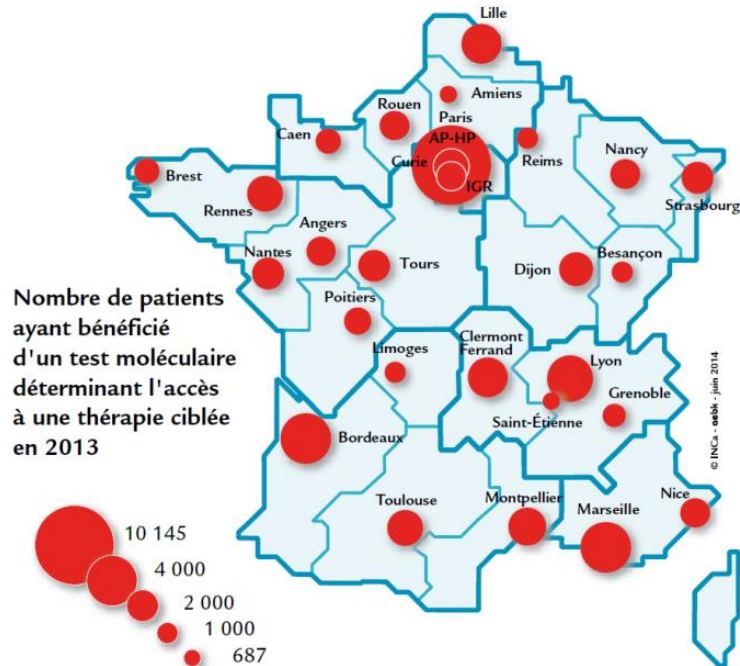
- Développement de biomarqueurs « surrogates endpoints » prédictifs de l'efficacité et de la tolérance
- Rationalisation clinique efficace : sécurisation des patients, avec contrôle d'innocuité (méthodologies probabilistes modernes)
- Bioinformatique
- Qualité de fabrication
- Lutte contre les infections émergentes
- Recherche clinique en pédiatrie

# Comment passer du monde probabiliste au monde personnalisé ?

- Identifier des biomarqueurs : ADN, ARN, protéines, méthylome .....
  - Plan Cancer 2003 et plateformes de biologie moléculaire des cancers
  - « Biopsies liquides »
- Traitements ciblés :
  - ITK
  - Immunothérapies
  - Nouvelles molécules de ciblage
- Nouvelle méthodologie des essais cliniques

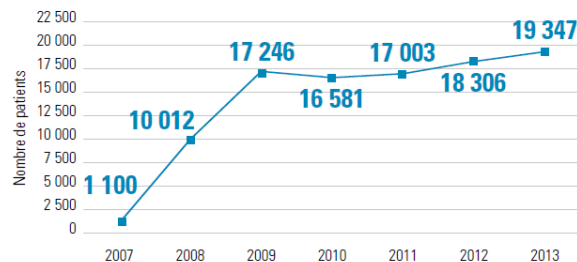
# Plan Cancer 2003 : Les plateformes de biologie moléculaire des cancers

Dépistage moléculaire prédictif en France en 2013 : activité des 28 centres de génétique moléculaire

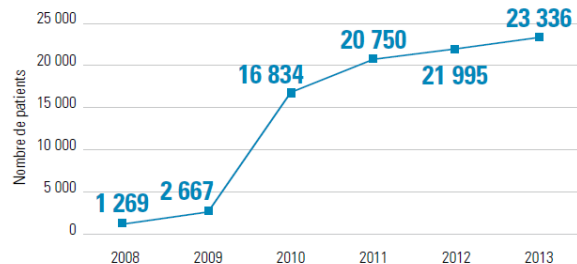


Source : INCa 2014  
Traitement : Pôle Recherche et Innovation - INCa - 2014

DÉPISTAGE K-RAS POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM



DÉPISTAGE EGFR POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON



Dépistage moléculaire prédictif en France en 2013 : activité des 28 centres de génétique moléculaire

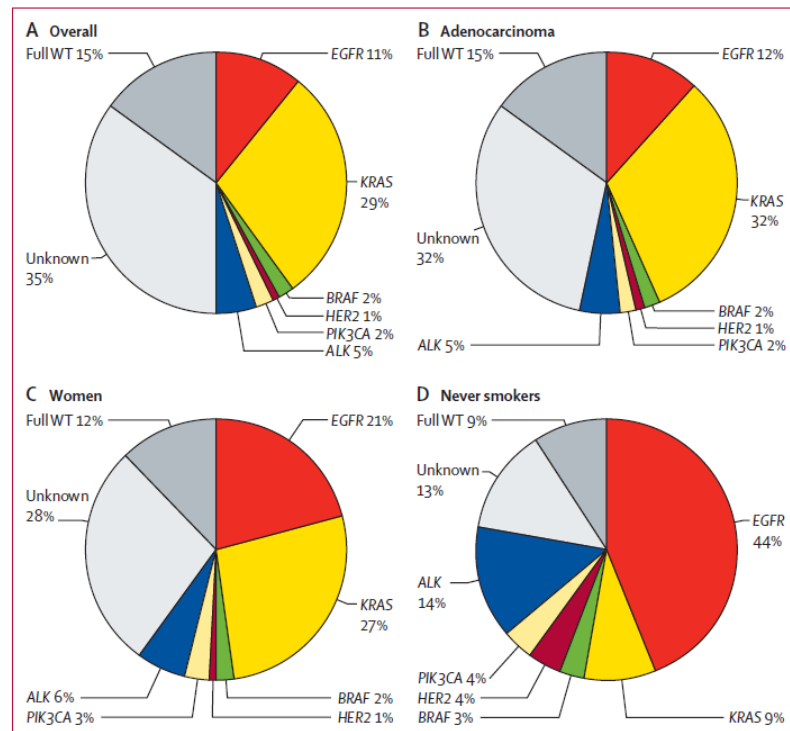
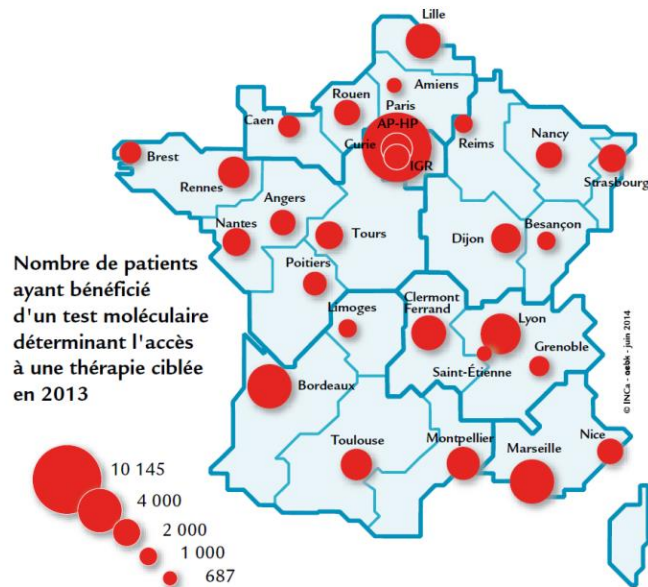


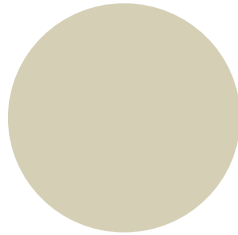
Figure 2: Frequency of genetic alterations

Frequency of molecular alterations in six genes from 18 679 analysed samples (expressed as the percentage of positive samples for each molecular alteration relative to the number of available analyses, with unknown representing the cases with at least one unknown result after assessment of the six genes). Full WT=patients with an established molecular profile without an EGFR, KRAS, BRAF, HER2 (ERBB2), or PIK3CA mutation or ALK rearrangement. (A) Overall population, (B) adenocarcinoma only, (C) women only, and (D) never smokers only.



# Révolution du testing moléculaire

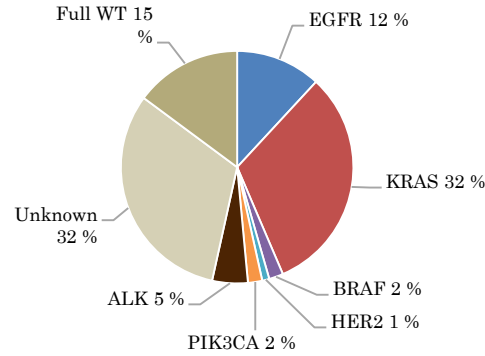
2005



Chimiothérapie

2015

N = 17 664 (76 % ADC)  
6 cancer-associated genes



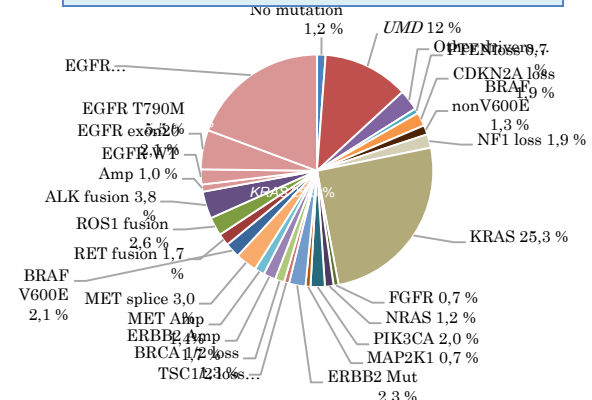
→ 21 % potentially actionable alterations

Barlesi, Mazières. Lancet 2015

Chimiothérapie  
Thérapies ciblées  
(EGFR, ALK)

2020

N = 860 ADC  
≥ 300 cancer-associated genes



→ 87 % potentially actionable alterations

Jordan. Cancer Discovery 2017

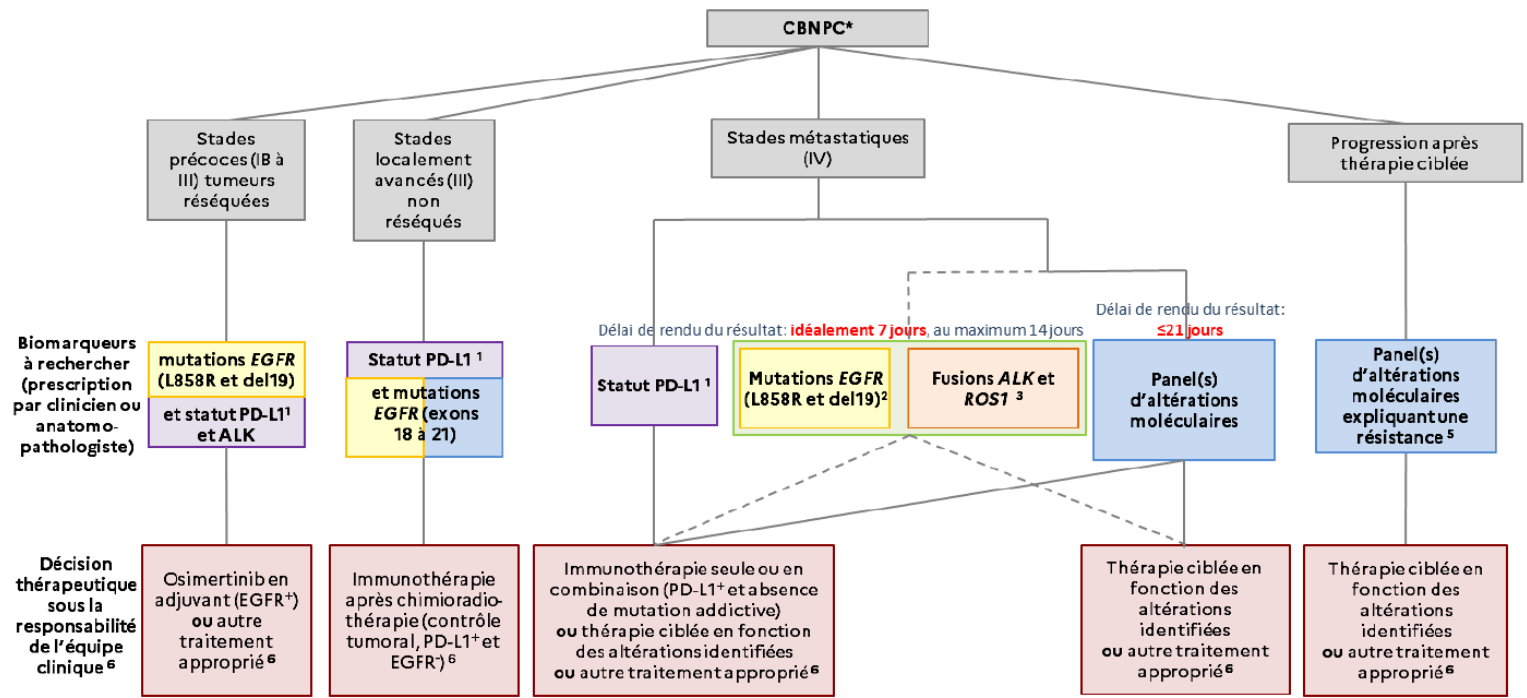
Chimiothérapie  
Immunothérapie  
Thérapies ciblées

Réponse, survie

**PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES**

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

**Arbre décisionnel : biomarqueurs nécessaires au traitement des patients atteints de cbnpc**



  IHC    
   Test(s) ciblé(s) moléculaires    
   NGS ADN et/ou ARN    
   IHC, validé si besoin par technique moléculaire    
   Si urgence et/ou impossibilité de tenir les délais

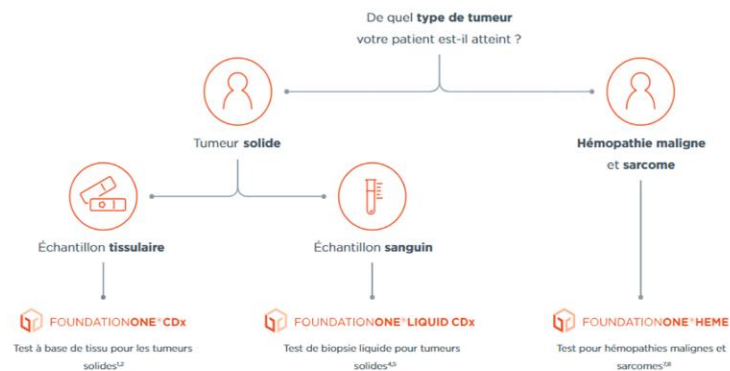
# Fin de la lune de miel : époque de la concurrence

## Notre portefeuille de solutions

Un portefeuille de solutions de haute qualité

Un portefeuille de solutions de haute qualité pour soutenir votre prise de décision thérapeutique au moment le plus pertinent du parcours de soin de vos patients

Notre portefeuille de solutions de profilage génomique large, de haute qualité, fournit des informations personnalisées et rapides pour éclairer la prise de décision thérapeutique des professionnels de santé au moment le plus pertinent du parcours de soins de vos patient.<sup>1-8</sup>

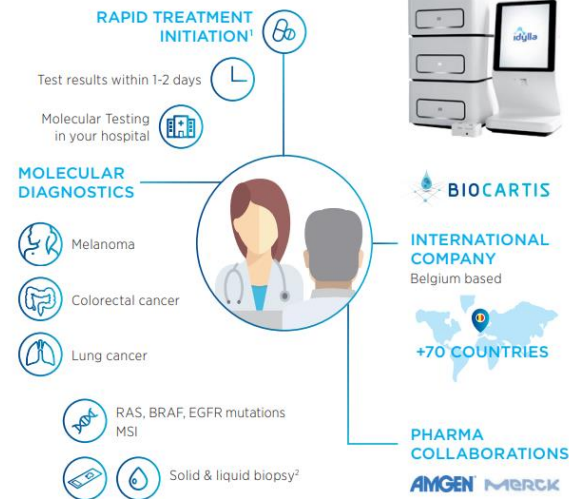


Precision oncology is helping patients at all stages of cancer

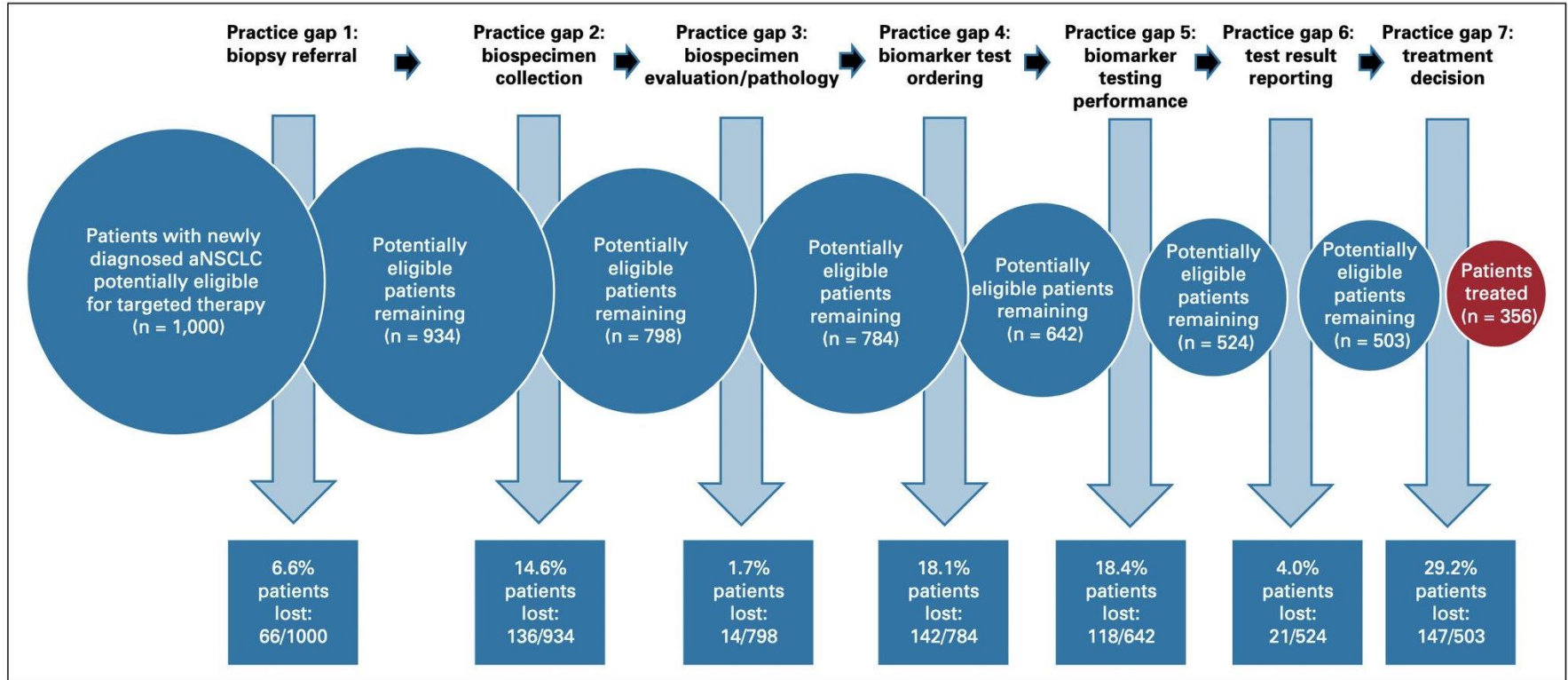


## WHAT DOES IDYLLA™ MEAN FOR CANCER PATIENTS?

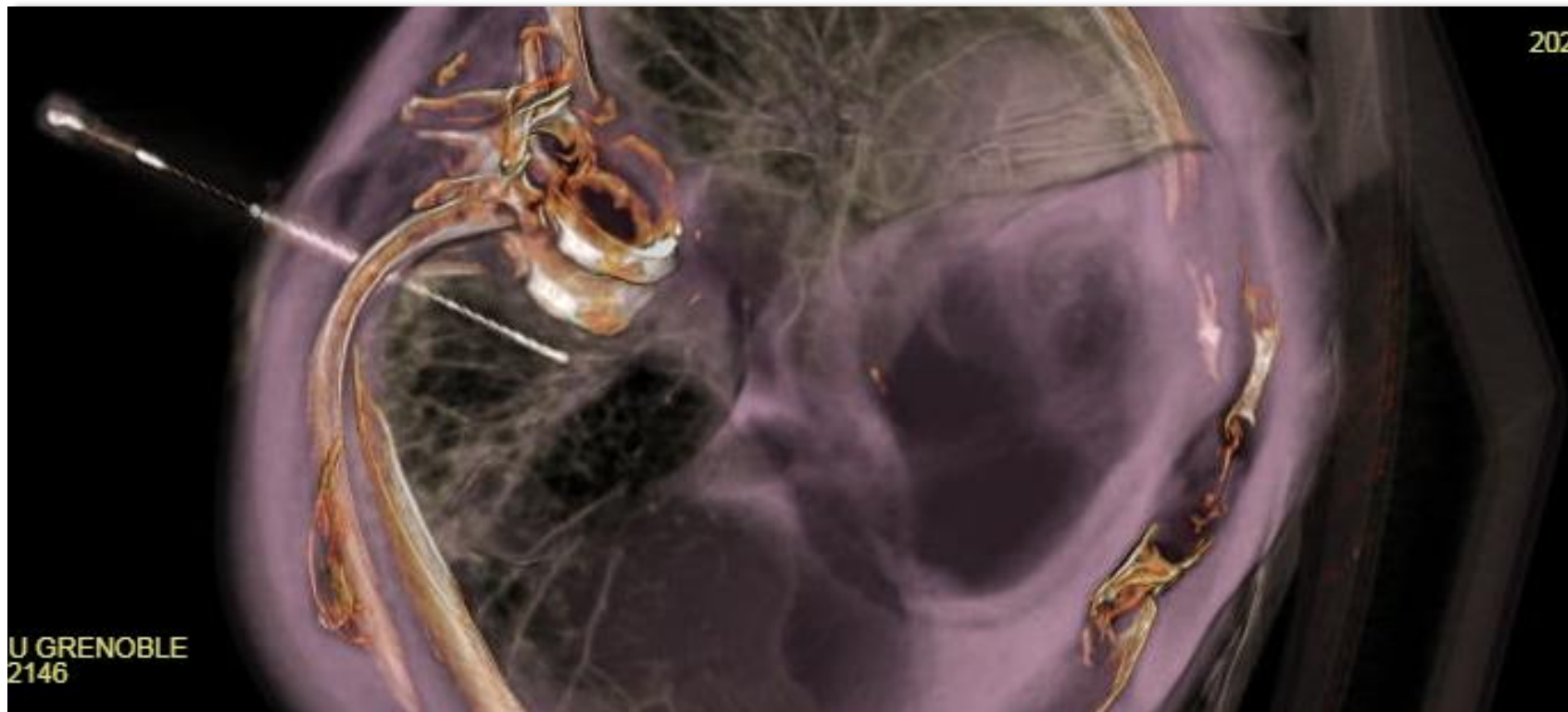
High Precision Diagnostics for Personalized Medicine



# Un défi : l'équité d'accès à la biologie moléculaire



# Difficultés d'accès à la biologie moléculaire

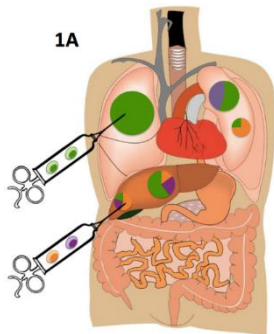


# Un défi : l'équité d'accès à la biologie moléculaire

- Raisons médicales
  - Tumeurs peu accessibles (cerveau, poumon unique etc)
  - Obstacle anatomique
  - Contre indication (hémostasie..)
  - Exiguïté du matériel biopsique
  - Épuisement et qualité du matériel
  - Refus du patient
    - ✓ Accès à la sédation
  - Pression patient /famille pour débuter un traitement le plus vite possible
- Raison logistiques et humaines
  - Délais d'accès au plateau technique
  - Délais d'accès à la sédation
  - Délais de transfert des biopsies
  - Délais de réalisation des analyses
  - Délais de rendu de résultat
  - Concurrence des plateformes
  - Coût des analyses et mode de prescription

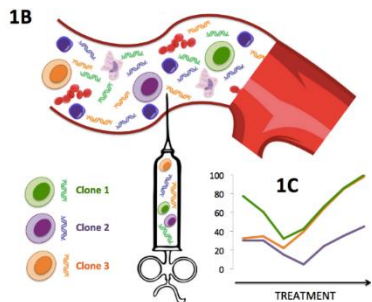


# Biopsies et biopsies liquides



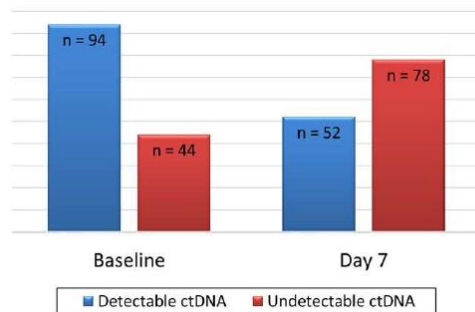
**Biopsie**

- Procédure invasive
- Nécessité d'un plateau technique
- Risques et contre indications
- Potentiel de répétition limité
- Indispensable pour l'histologie



**Biopsie liquide**

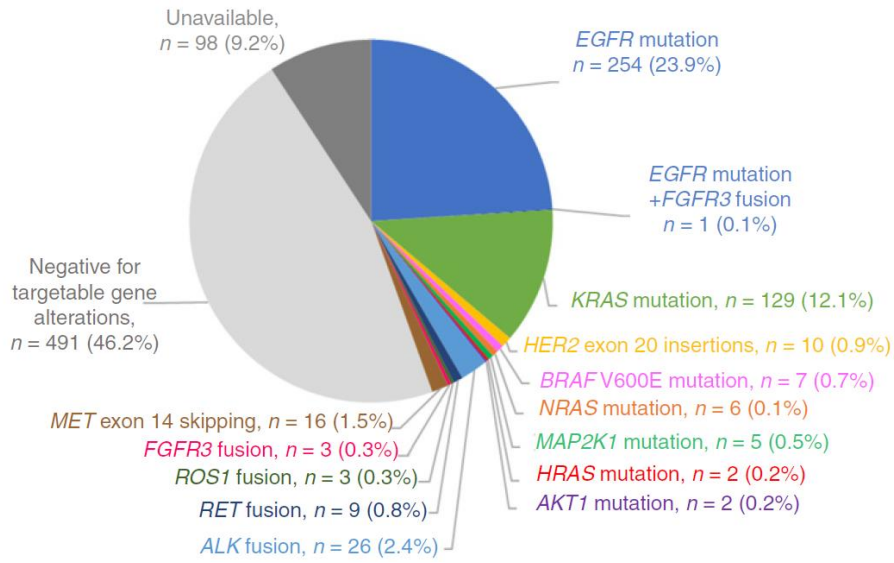
Détection de ct DNA après 7 j d'osimertinib



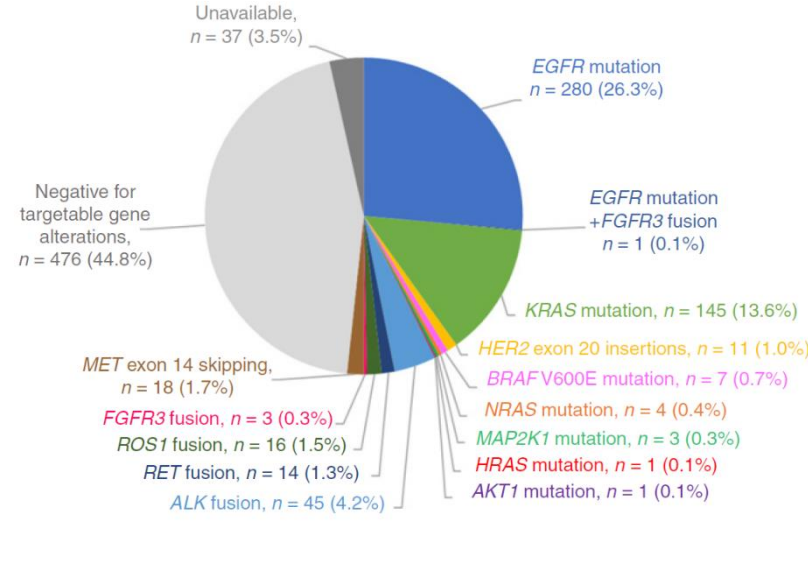
- Procédure Non invasive
- Procédure ambulatoire
- Aucun risques et contre indications
- Potentiel de répétition infini
- Suivi moléculaire, pronostic, rechute
- Sensibilité à améliorer

# Concordance analyses tissu & ADNtc - larges cohortes

**A** Plasma cfDNA sequencing (N = 1,062)



**B** Tissue assay (N = 1,062)

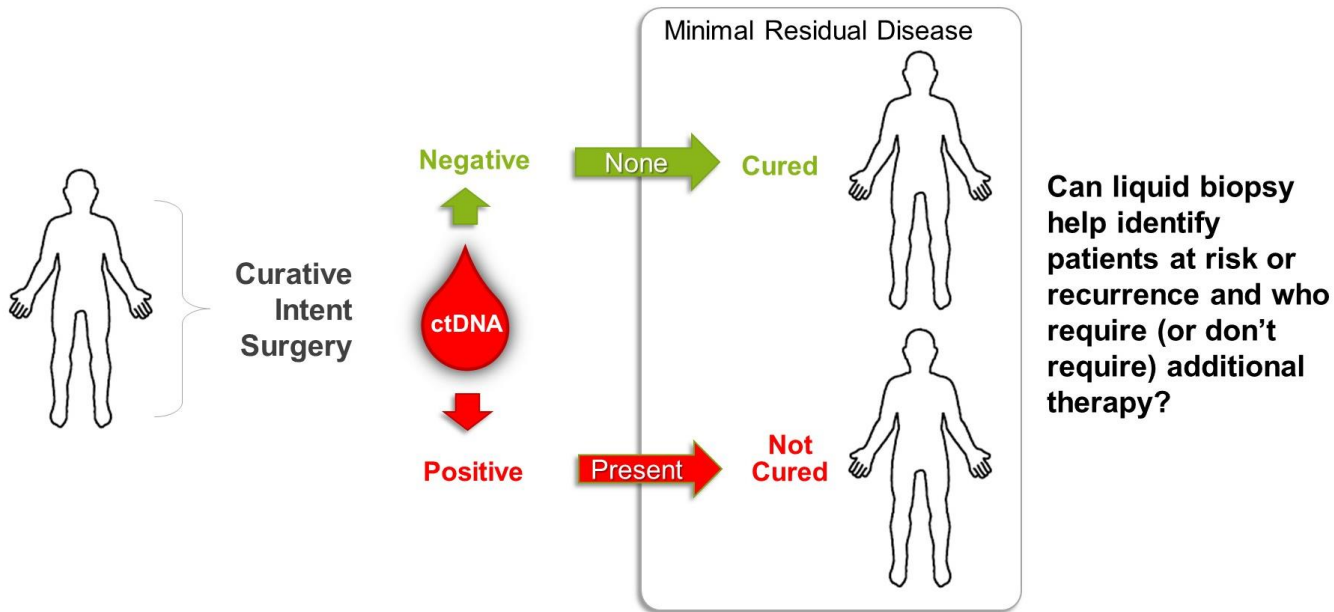


	Plasma	Tissu
Analyse réalisable	91%	97%
TAT (jours)	10 (6-27)	22 (12-57)
Altération ciblable détectée	473 / 44,5%	549 / 51,7%

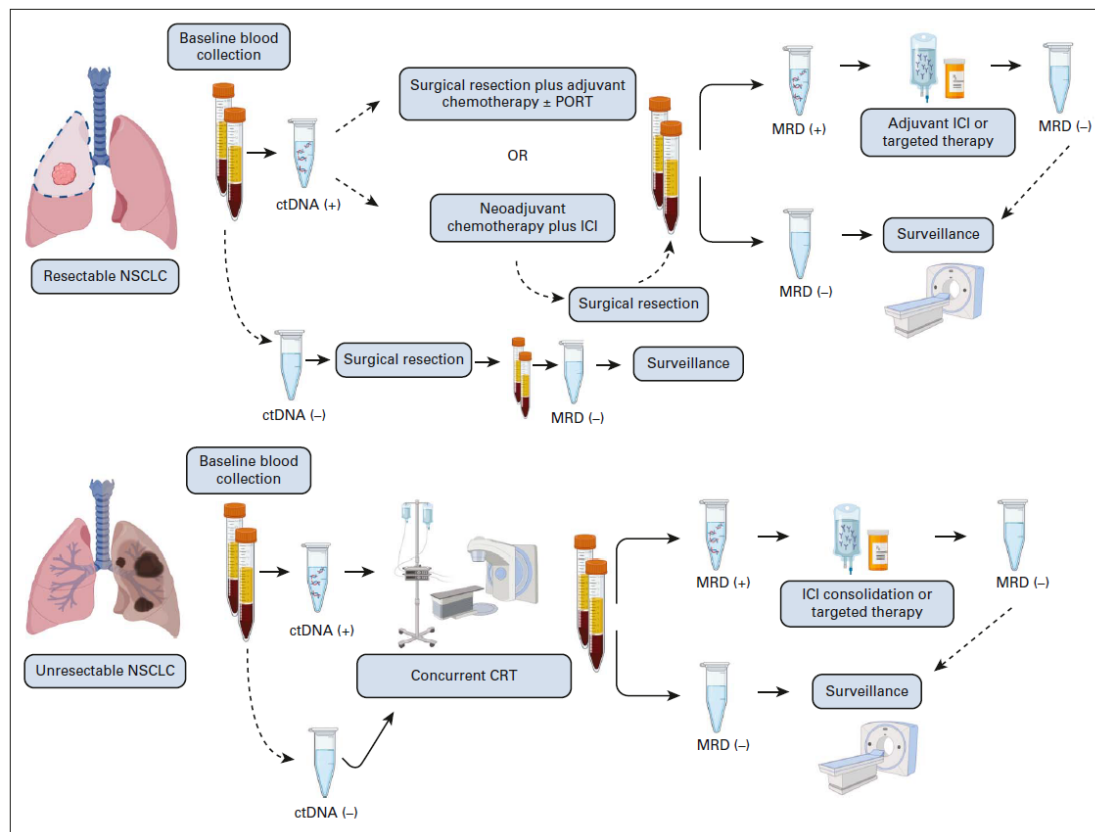


# Biopsies et biopsies liquides

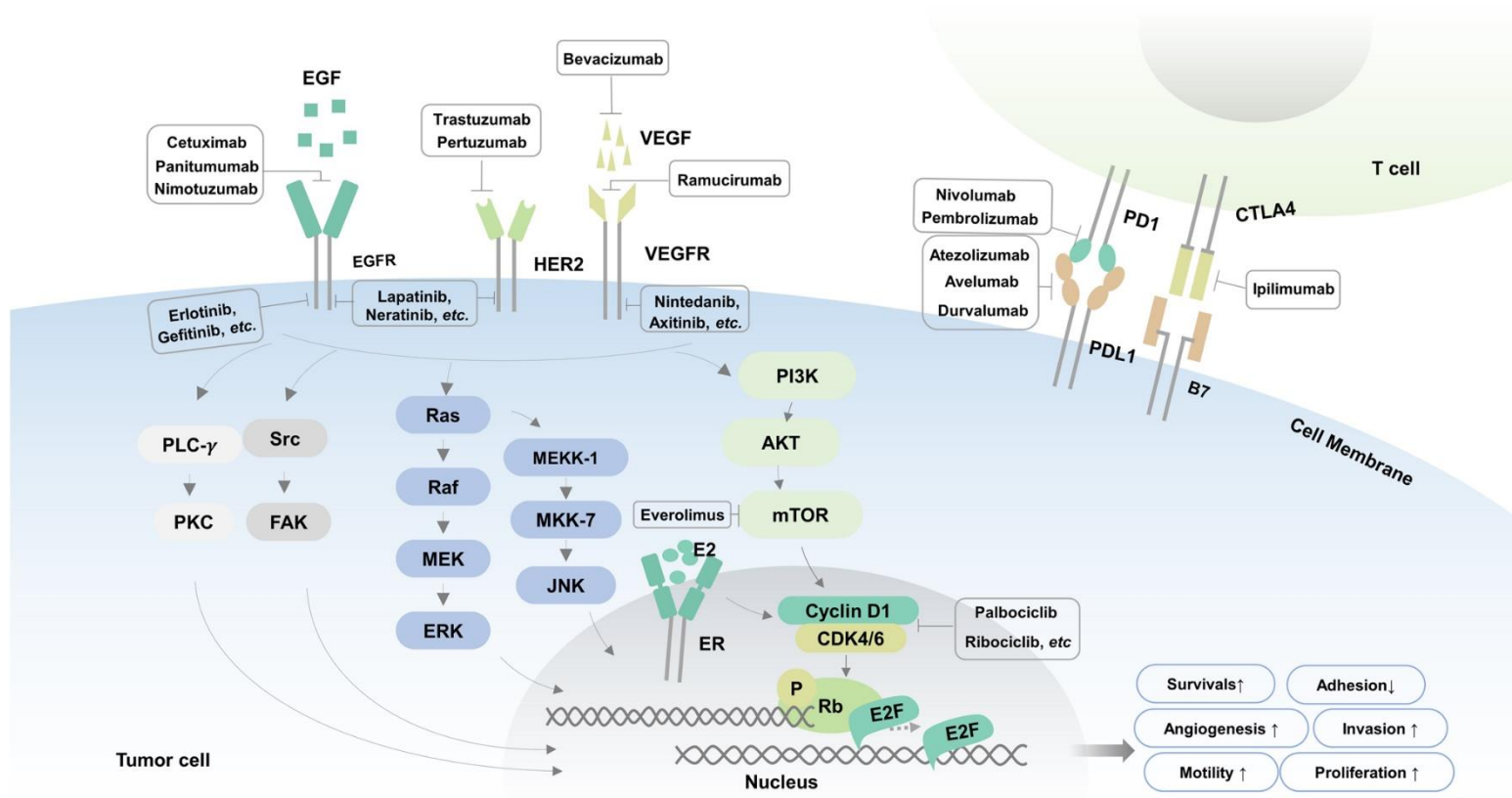
## Minimal Residual Disease: The Solution?



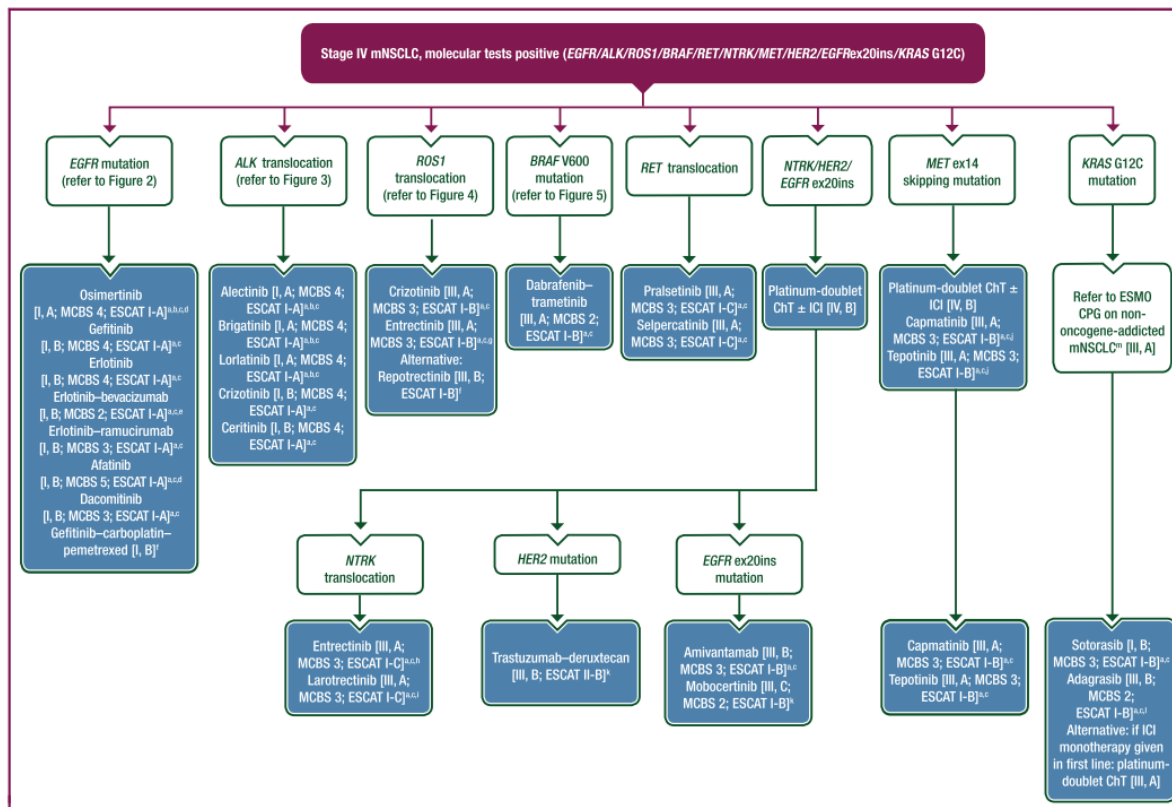
# Futur des biopsies liquides : la maladie résiduelle



# Les traitements ciblés

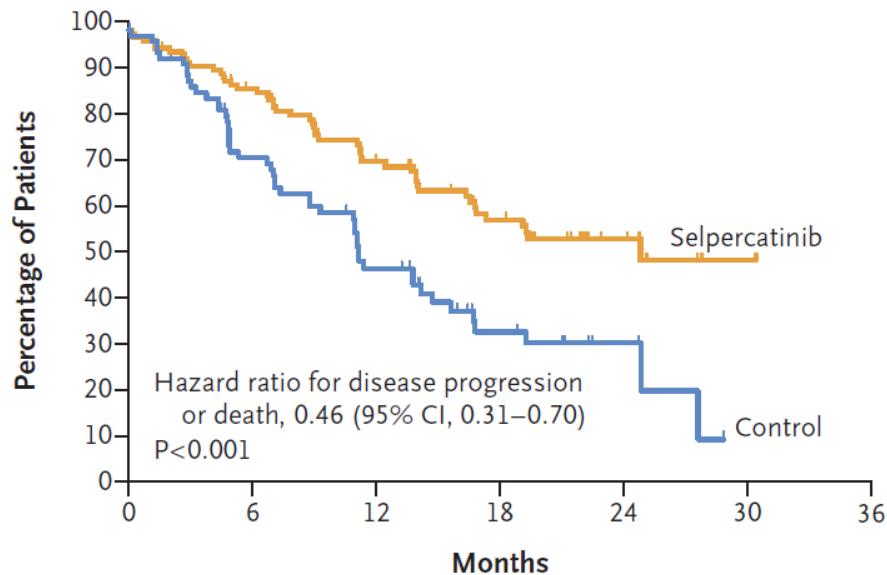


# Les traitements ciblés : les petites molécules , ITK et autres



# Les traitements ciblés : Ciblage des réarrangements de RET

A Progression-free Survival, Intention-to-Treat–Pembrolizumab Population



**No. at Risk**

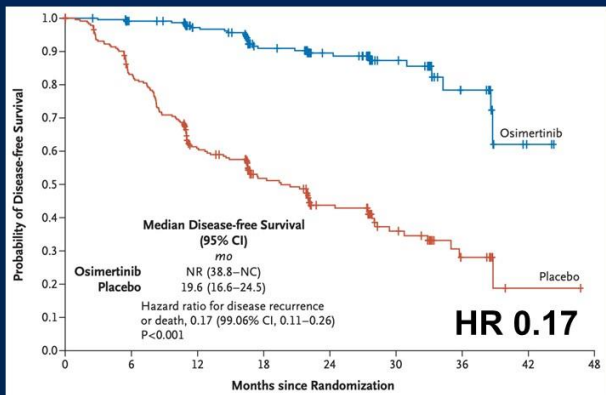
Selpercatinib	129	105	72	44	16	2	0
Control	83	55	29	15	6	0	0

# Les traitements ciblés : extension d'utilisation dans les stades précoces

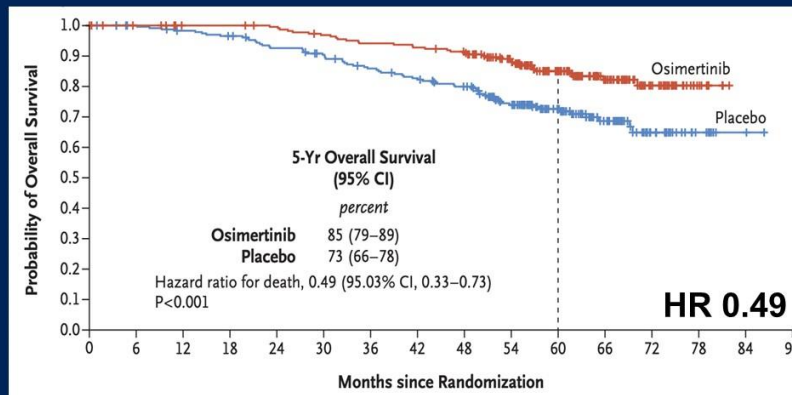
5

## Surgically resected NSCLC with *EGFR* classical mutation: **ADAURA** trial

- Primary Endpoint: DFS in stage II/III



- Key Secondary Endpoint: OS in stage II/III

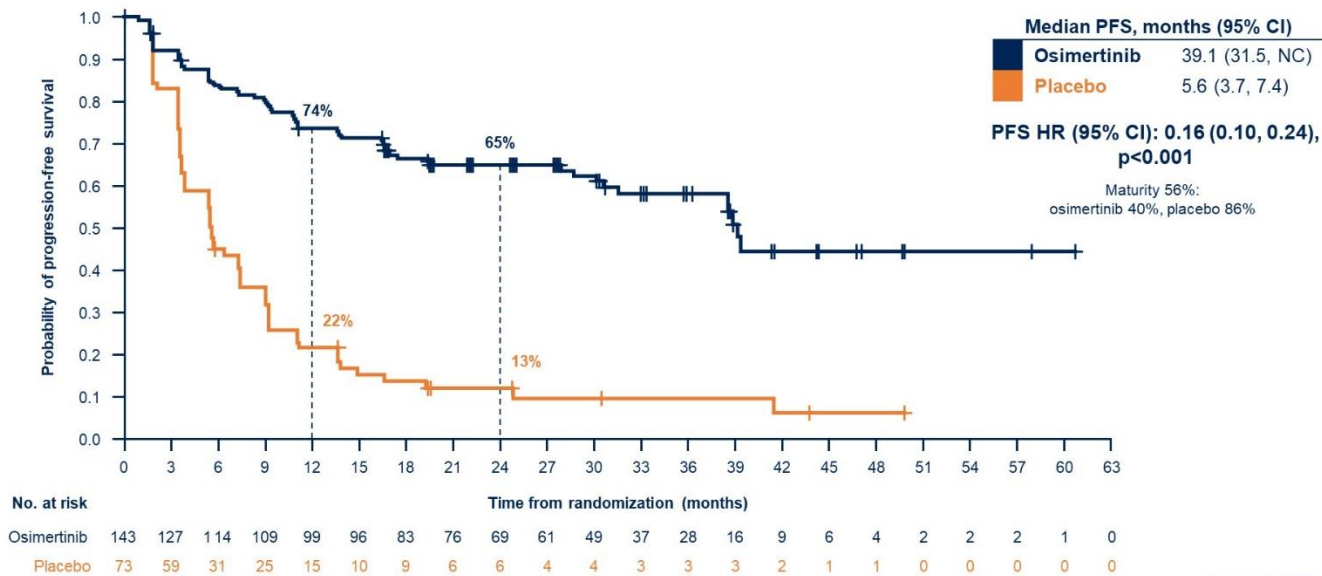


- Overall safety is consistent with known AE with osimertinib, no new safety signals

YL Wu et al 2020 NEJM, Tsuboi et al 2023 NEJM

# Les traitements ciblés : extension d'utilisation dans les stades précoces

## Progression-free survival by BICR



Tick marks indicate censored data. Median follow-up for PFS (all patients): osimertinib 22.0 months, placebo 5.6 months. Median follow-up for PFS (censored patients): osimertinib 27.7 months, placebo 19.5 months.

# Les addictions oncogéniques

Anomalie moléculaire	impact	fréquence	traitement
Mutations EGFR ex 19 , ex 21	Très fort	10-15%	ITK première , seconde ligne
Mutations insertion EGFR ex 20	Très fort	1%	Amivantamab ?
Mutations Braf V600E	fort	1%	Anti Braf et anti MEK
Mutations HER2	fort	1%	Trastuzumab deruxtecan ?
Mutations Ras G12C	fort	10%	Sotorasib, adagrasib
Fusion ALK	Très fort	5%	ITK première , 3 ème ligne
Fusion ROS1	Très fort	1%	ITK première , 3 ème ligne
Fusions RET	Très fort	1%	ITK première ligne
Fusions NTRK	fort	rarissime	ITK non remboursé
Mutation MET exon 14	fort	3%	ITK
Autres anomalies de MET	À déterminer	-	-



## Toxicités modérées et souvent tardives : Sévérité vs tolérabilité



Folliculite Grade 2 ITK  
EGFR

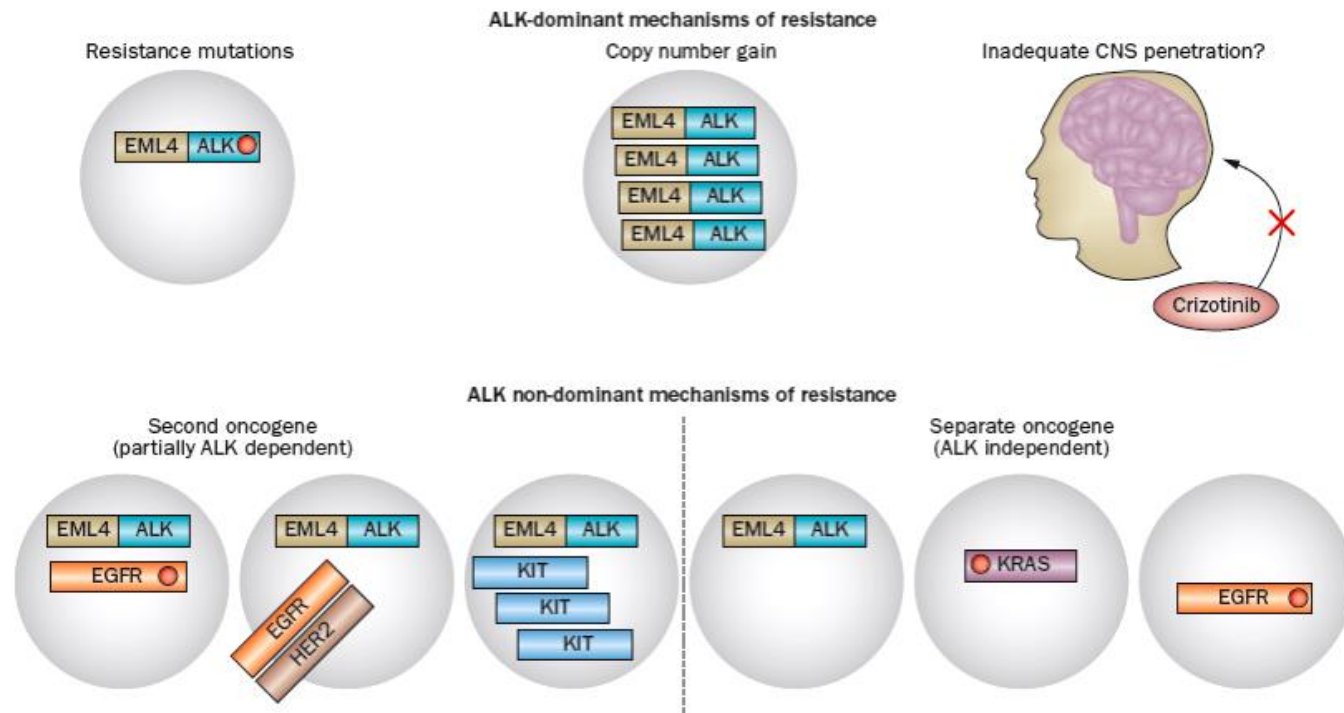


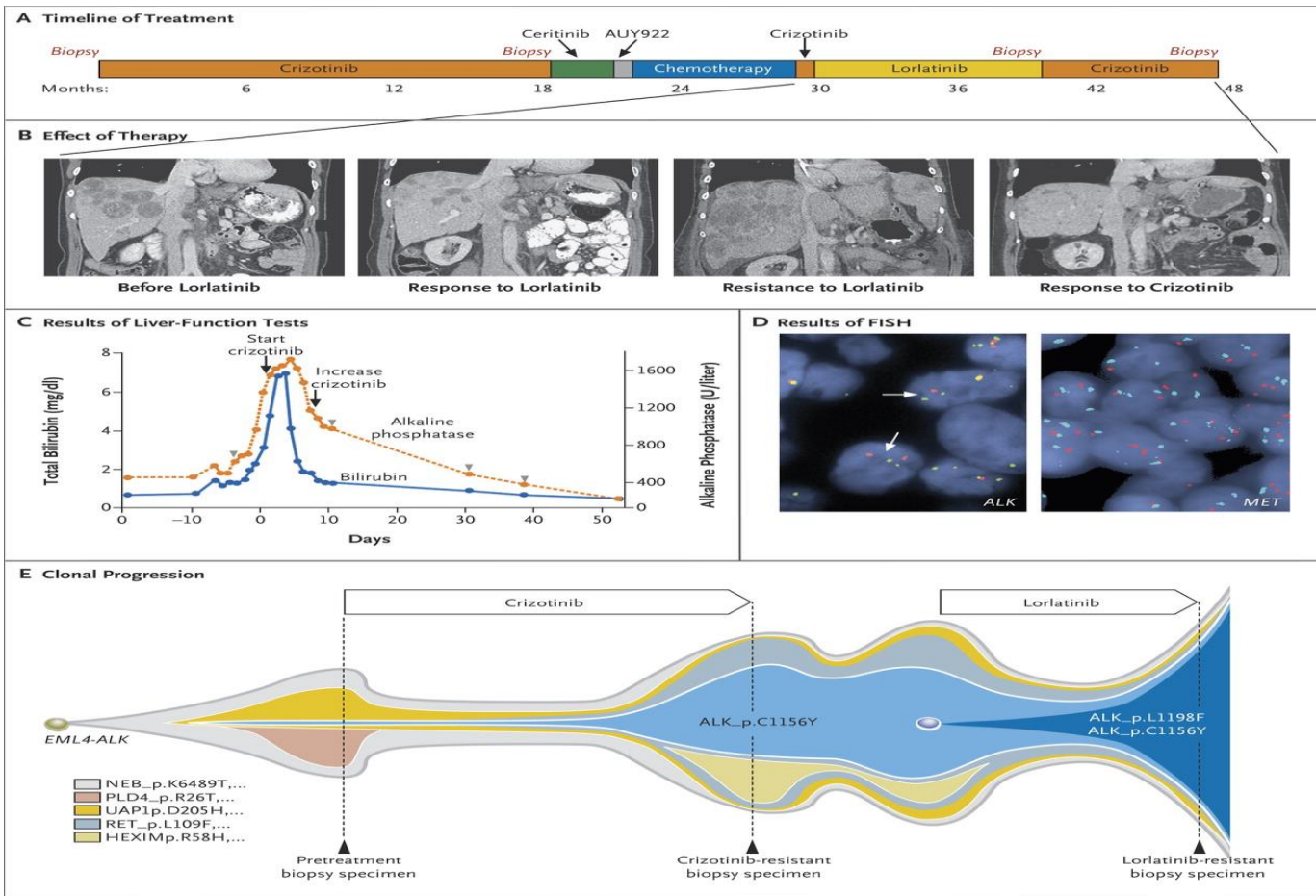
Grade 2 Syndrome main-  
pied sorafenib

### Tolerable?

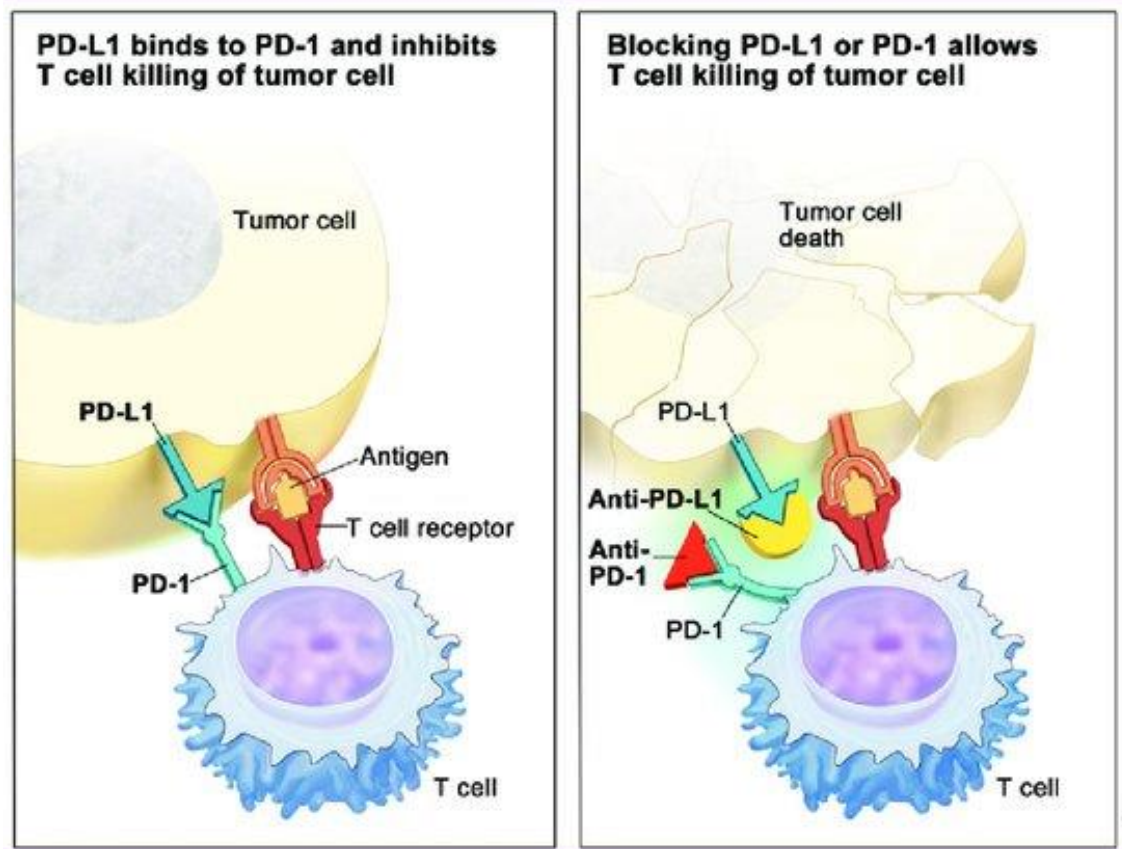
Effet indésirable	Grade 2
Diarrhées	Augmentation de 4-6 selles / j
Bouche sèche	Apports alimentaires.. Boissons... Choix alimentaires..

# traitements ciblés : les résistances



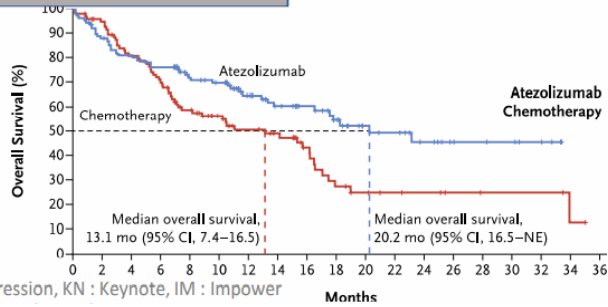


# Immunothérapie : le ciblage PD1/PD-L1

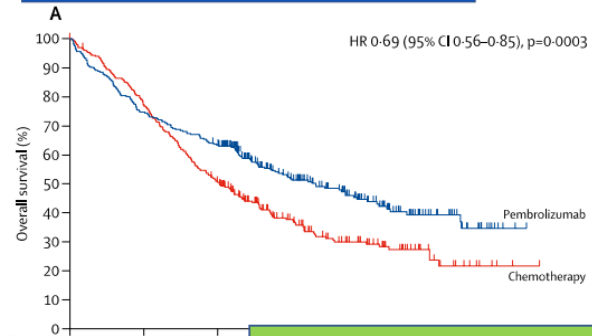


# Immunothérapie : le ciblage PD1/PD-L1

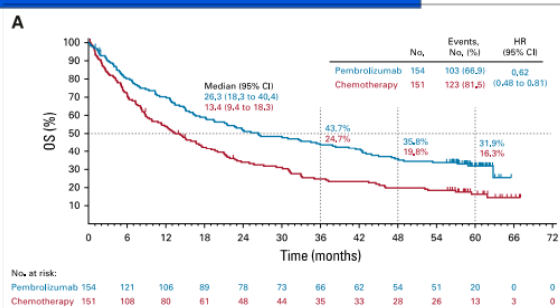
IM 110 : 20.2 mois, mFU 15.7



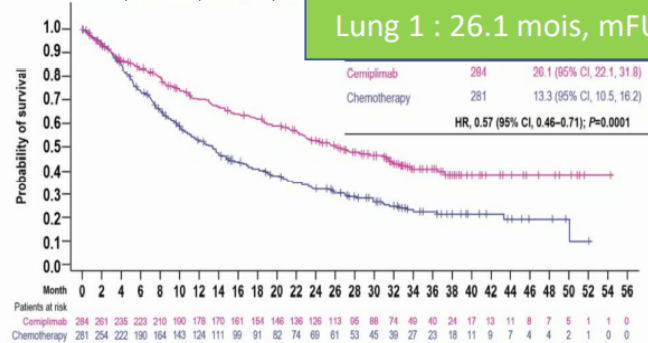
KN 042 : 20 mois, mFU 12.8



KN 024 : 26.3 mois, mFU\* 59.9

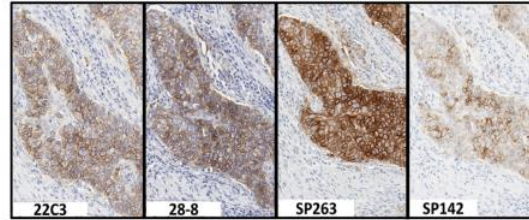
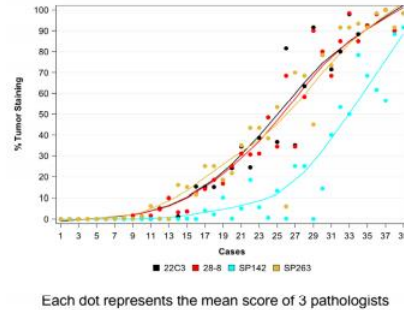


Lung 1 : 26.1 mois, mFU 37.1



Reck JCO 2021, Mok Lancet 2019, Herbst NEJM octobre 2020, Ozguroglu ESMO 2022

# Choix thérapeutique en fonction de l'expression du PD-L1



3 assays showed similar staining characteristics for PD-L1 staining on tumor cells, but SP142 comparatively showed less tumor cells stained

- L'expression de PD-L1 est une variable continue
- Expression associée à la survie à long terme en mono IO
- Expression évaluable sur tous types de prélèvements : cytoblocs, biopsies, pièces opératoires
- Contexte de variabilité de l'expression dans le temps et d'hétérogénéité de l'expression
- Variabilité des techniques et des anticorps

# Choix thérapeutique en fonction de l'expression du PD-L1

- Variabilité des techniques et des anticorps
- Etude IMPower 150

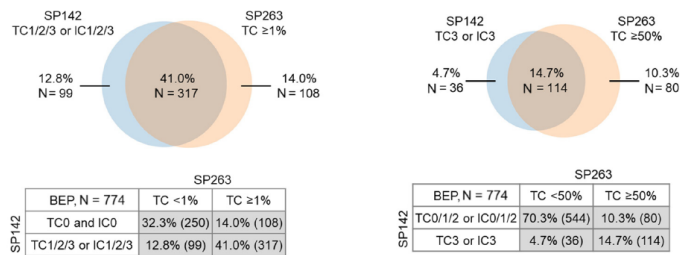
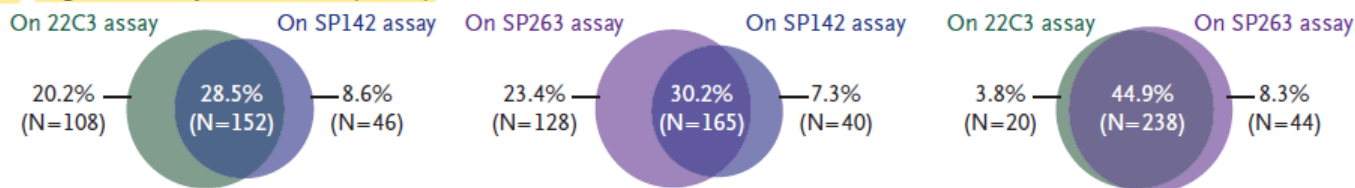


Figure 4. Concordance between SP142 and SP263 PD-L1-defined subgroups. Venn diagrams of overlapping and unique populations for SP142 and SP263 according to (A) PD-L1 positive and (B) PD-L1 high expression status. BEP, biomarker-evaluable population; IC, tumor-infiltrating immune cells; PD-L1, programmed death-ligand 1; TC, tumor cells.

- Etude IMPower 110

## A High PD-L1 Expression on Any Assay

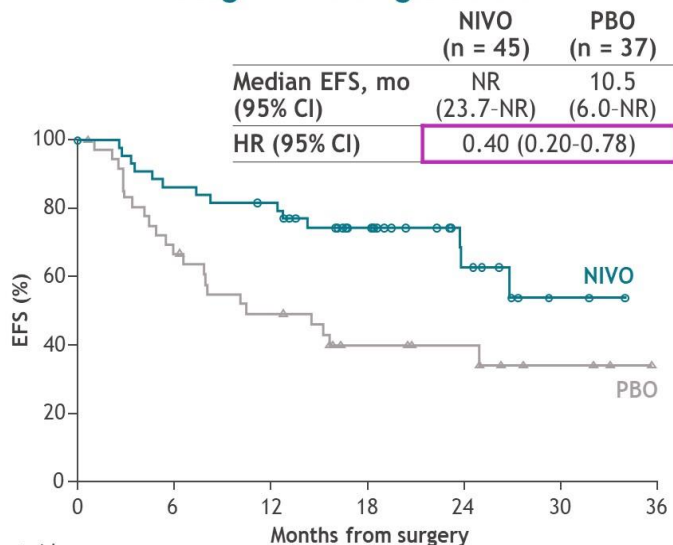


# Immunothérapie : extension aux stades précoces

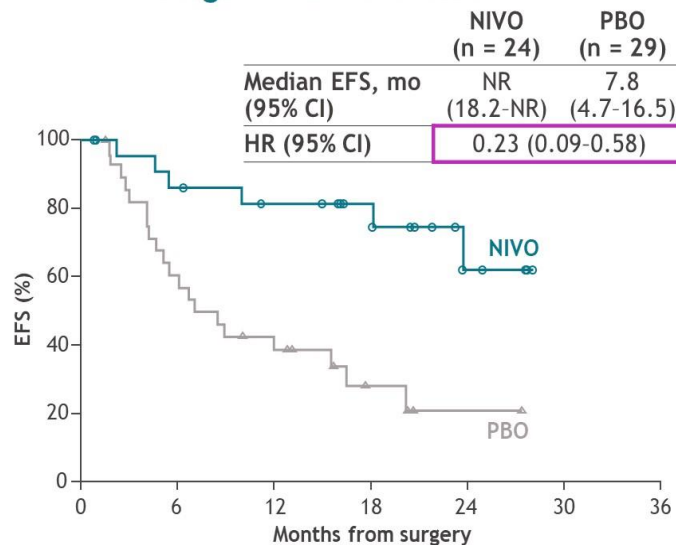
CheckMate 77T: clinical outcomes with perioperative NIVO by nodal status

## Landmark EFS from definitive surgery

Stage III N2 single-station<sup>a</sup>



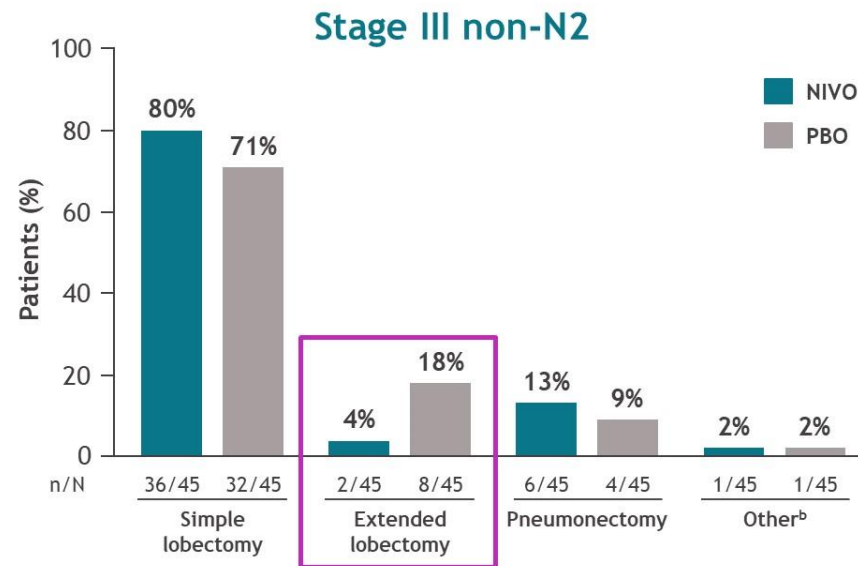
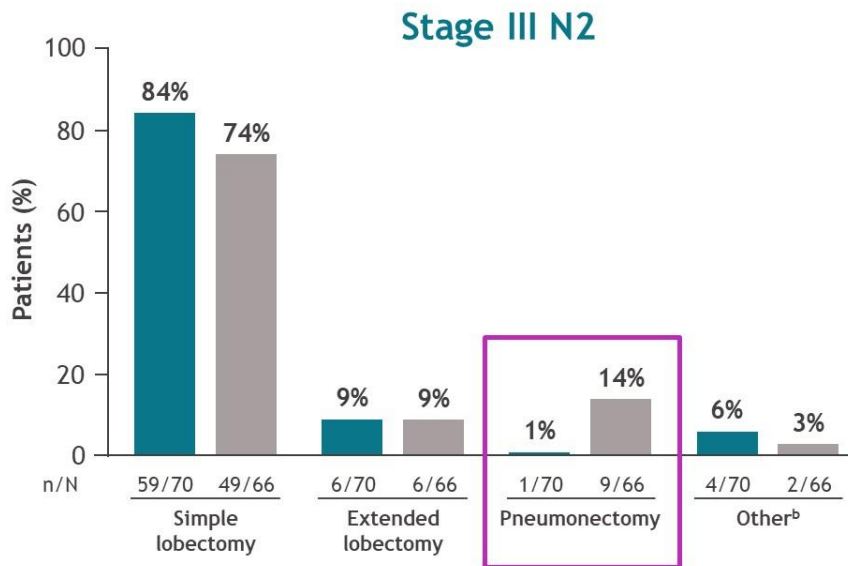
Stage III N2 multi-station<sup>a</sup>



Median follow-up (range): 25.4 months (15.7-44.2). <sup>a</sup>N2 subcategory was not reported in 1 patient in the NIVO arm.



# Extent of resection<sup>a</sup>

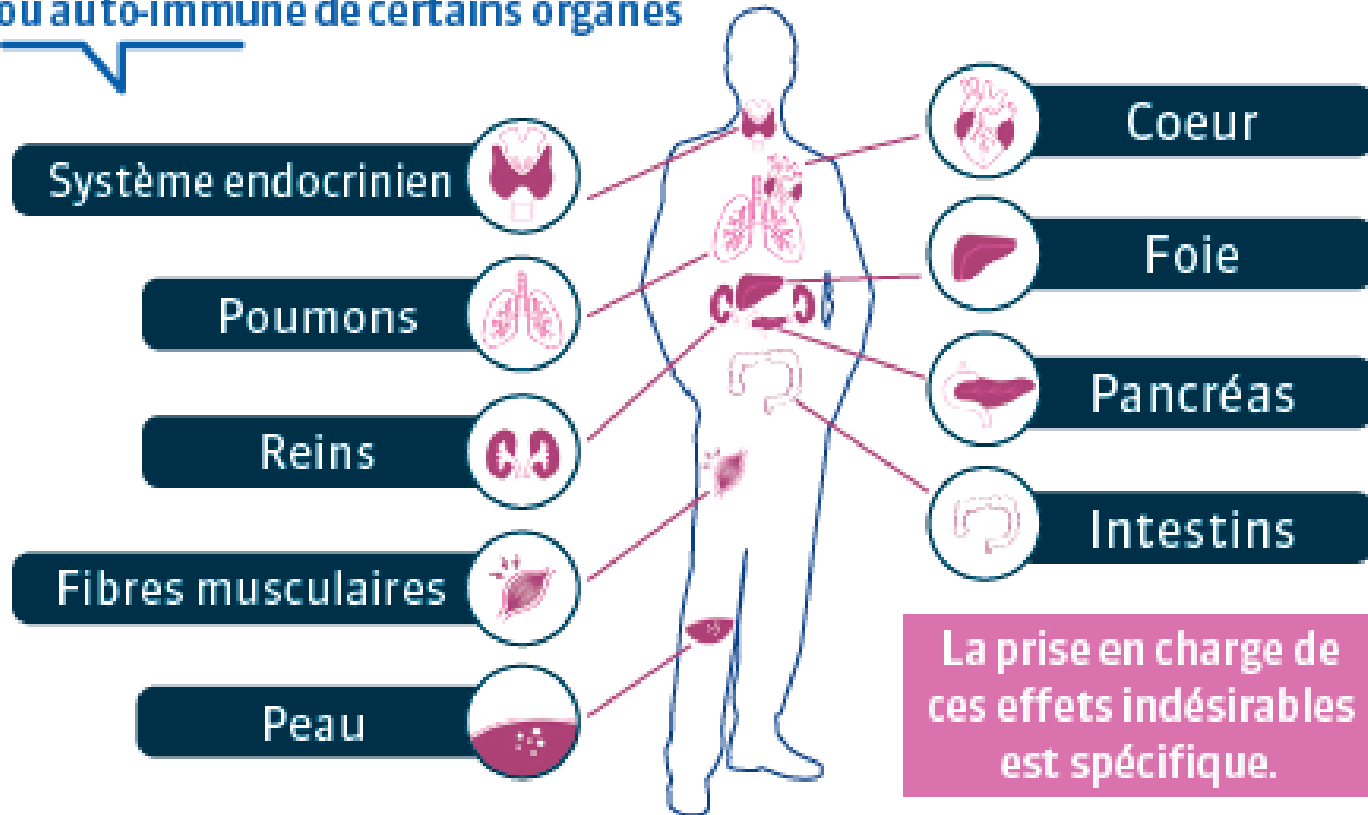


	NIVO (n = 70)	PBO (n = 66)
Median duration of surgery, min (IQR)	213.5 (180.0-343.5)	216.0 (149.0-292.0)
Median length of hospital stay, days (IQR)	9.0 (6.0-13.0)	8.0 (5.0-13.0)
Complete resection (R0), %	86 <sup>c</sup>	86 <sup>d</sup>

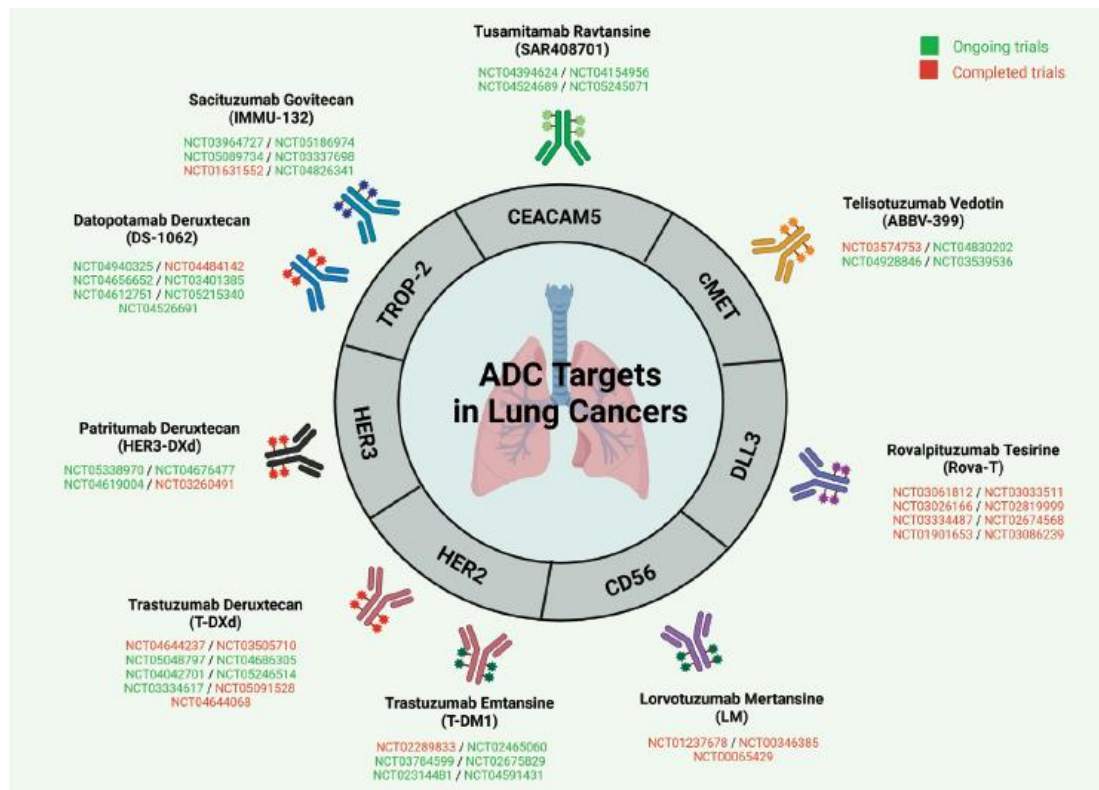
	NIVO (n = 45)	PBO (n = 45)
Median duration of surgery, min (IQR)	240.0 (160.0-323.0)	249.0 (163.0-330.0)
Median length of hospital stay, days (IQR)	8.0 (7.0-14.0)	9.0 (6.5-11.0)
Complete resection (R0), %	84 <sup>e</sup>	87 <sup>f</sup>

<sup>a</sup>Patients may have had ≥ 1 type of surgery. <sup>b</sup>Also includes segmentectomy and wedge resection. <sup>c</sup>R1/R2: 14%. <sup>d</sup>R1/R2: 14%. <sup>e</sup>R1/R2: 16%. <sup>f</sup>R1/R2: 13%.

Je reçois une immunothérapie qui peut générer une toxicité inflammatoire ou auto-immune de certains organes

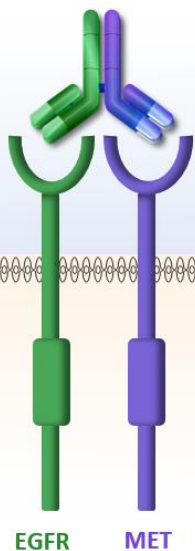


# Nouveaux traitements ciblés : les anticorps chargés

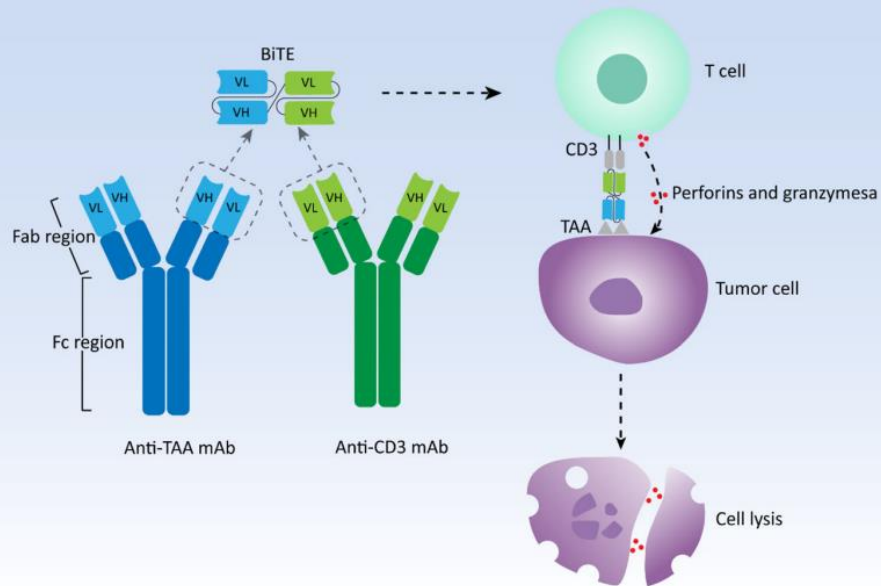
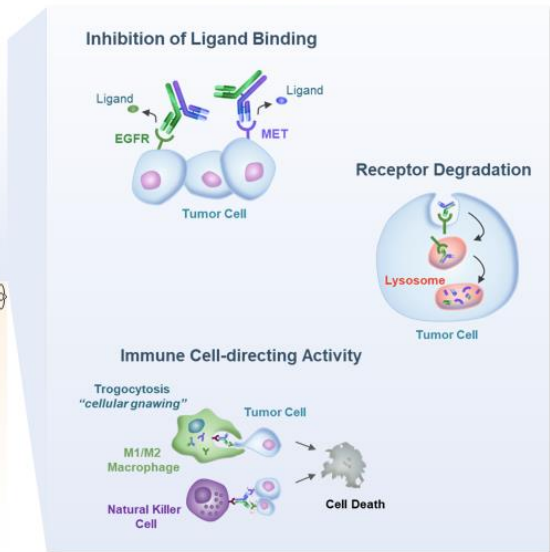




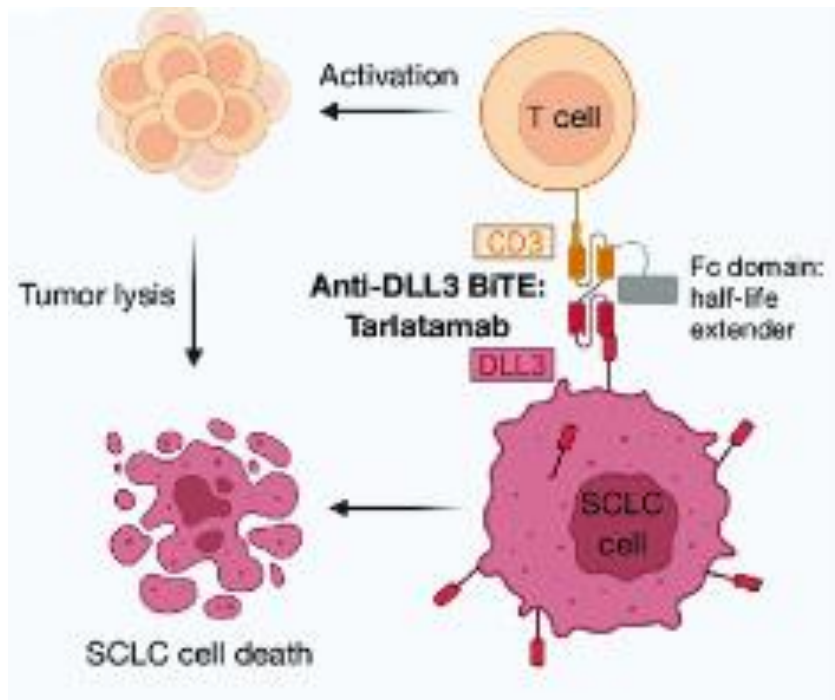
# Nouveaux traitements ciblés : les anticorps bispécifiques et T Cell engagers



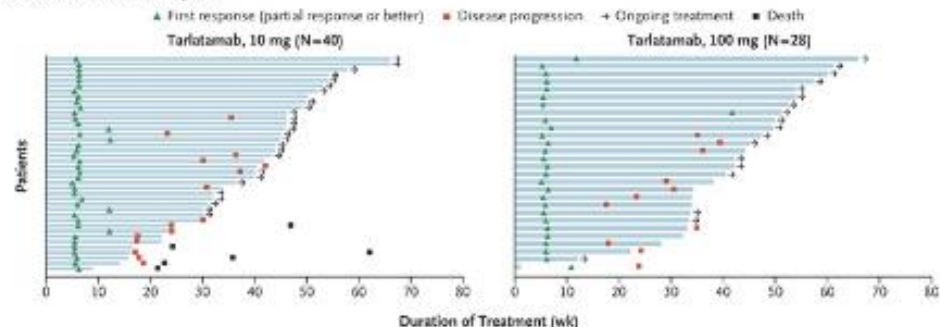
Amivantamab MOA



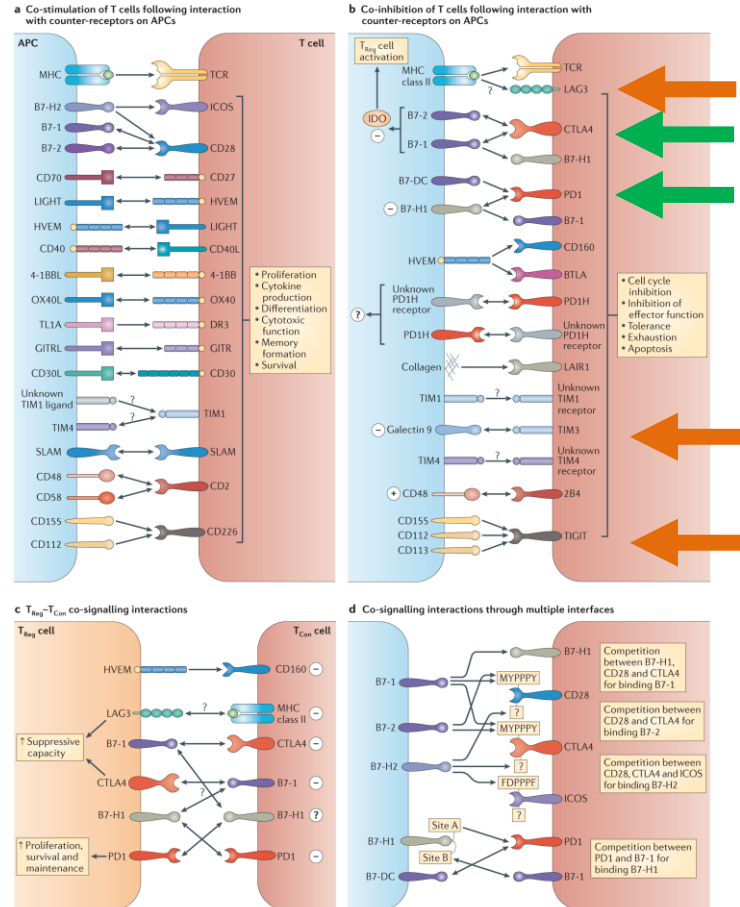
# Nouveaux traitements ciblés : les anticorps bispécifiques et T Cell engagers



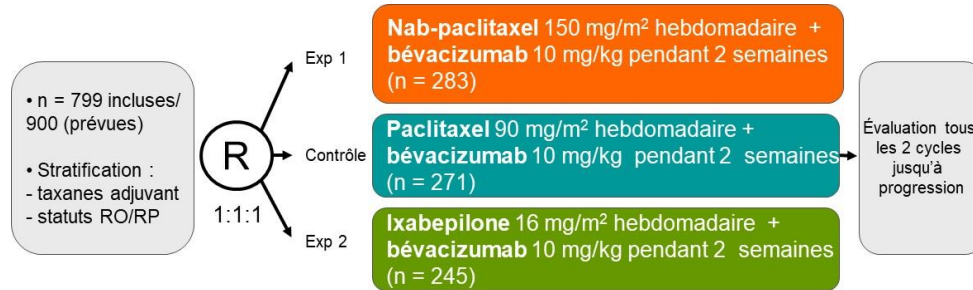
A Onset and Duration of Response



# Nouveaux ICI



# Adapter la recherche clinique a ce nouveau contexte



- Durée des études, sélection des patients
- Adapter les méthodes statistiques
- Professionnalisation de la recherche clinique (ICH BPC ...)
- Coûts de la recherche



# Modification du design des études cliniques (avant)

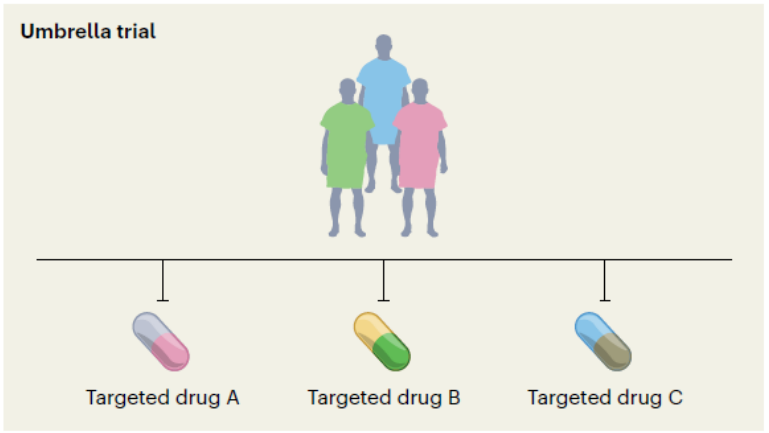
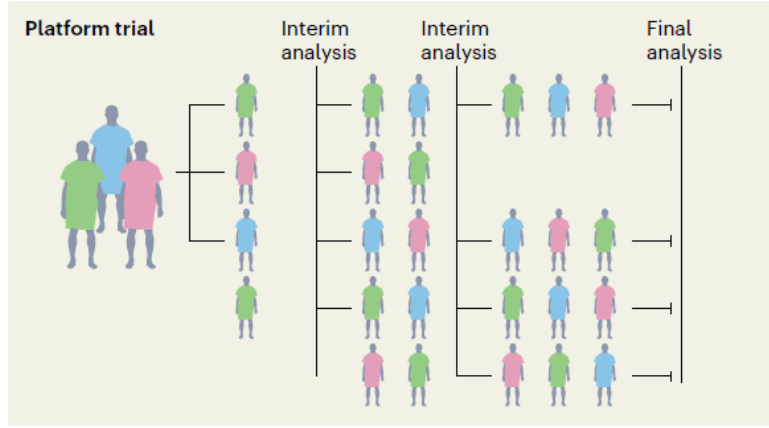
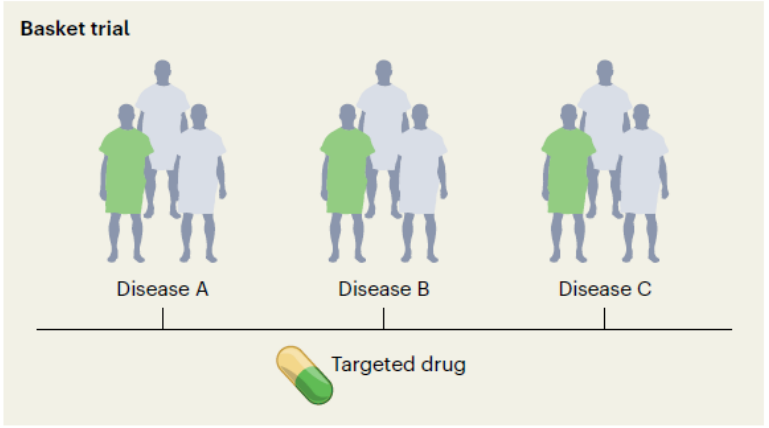


	Phase I	Phase II	Phase III
RATIONNEL	Établir la DMT	Établir l'activité	Comparer
THEME PRINCIPAL	Tolérance	Activité	Efficacité
OBJECTIF	Toxicité (DLT)	Réponse (RO%)	Survie (SSP, SG)
N (patients)	20-60	20-200	200-2000
VALEUR POUR L'ENREGISTREMENT	Nulle	Limitée	Majeure

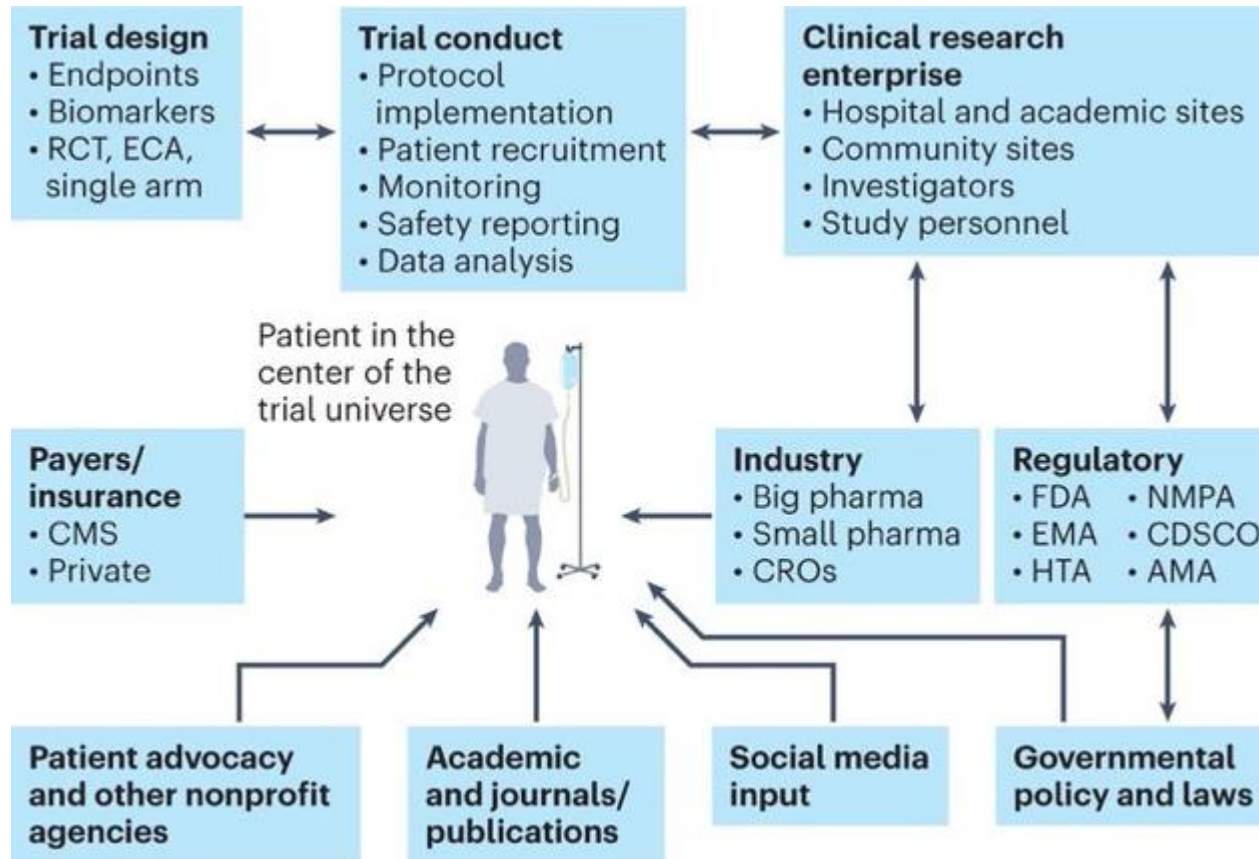
# Modification du design des études cliniques (maintenant)



RATIONNEL	DMT et activité	Comparer
THEME PRINCIPAL	Tolérance & activité & biomarqueurs	Efficacité
OBJECTIF	Toxicité & réponse (tous et populations sélectionnées) & données préliminaires de survie	Survie (SSP, SG)
N (patients)	100-1000+	200-2000
VALEUR POUR L'ENREGISTREMENT	Reelle (conditional, breakthrough)	Majeur




- Statistiques hiérarchisées
- Objectifs multiples
- HR avec impact clinique
- ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale



# Académiques, l'union fait la force.....

**IFCT** Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

A propos de l'IFCT | Etudes cliniques | Publications | Formations & événements | Espace patients | Espace membres | EN



FAVORISER L'ACCÈS À L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE AU BÉNÉFICE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON

### L'IFCT en chiffres

402 membres	330 centres	52 études terminées ou en suivi	10 études en cours d'inclusion
----------------	----------------	------------------------------------	-----------------------------------

### Actualités

- 21 Mar 2023** Signature d'une convention de partenariat entre La Ligue contre le cancer et les GCO  
[EN SAVOIR +](#)
- 14 Mar 2023** Formation INVEST (24 mars) : inscriptions  
Être investigateur au quotidien : Bonnes Pratiques Cliniques  
Partages d'expériences pratiques  
[EN SAVOIR +](#)
- 28 Fév 2023** Indication de tests moléculaires dans le CBNPC  
Voir le référentiel INCa réalisé avec la participation de l'IFCT au sein du groupe d'experts  
[EN SAVOIR +](#)
- 27 Fév 2023** Transparence des résultats des essais cliniques

[La recherche](#)  
Nos essais cliniques

[Publications](#)  
Toutes nos publications

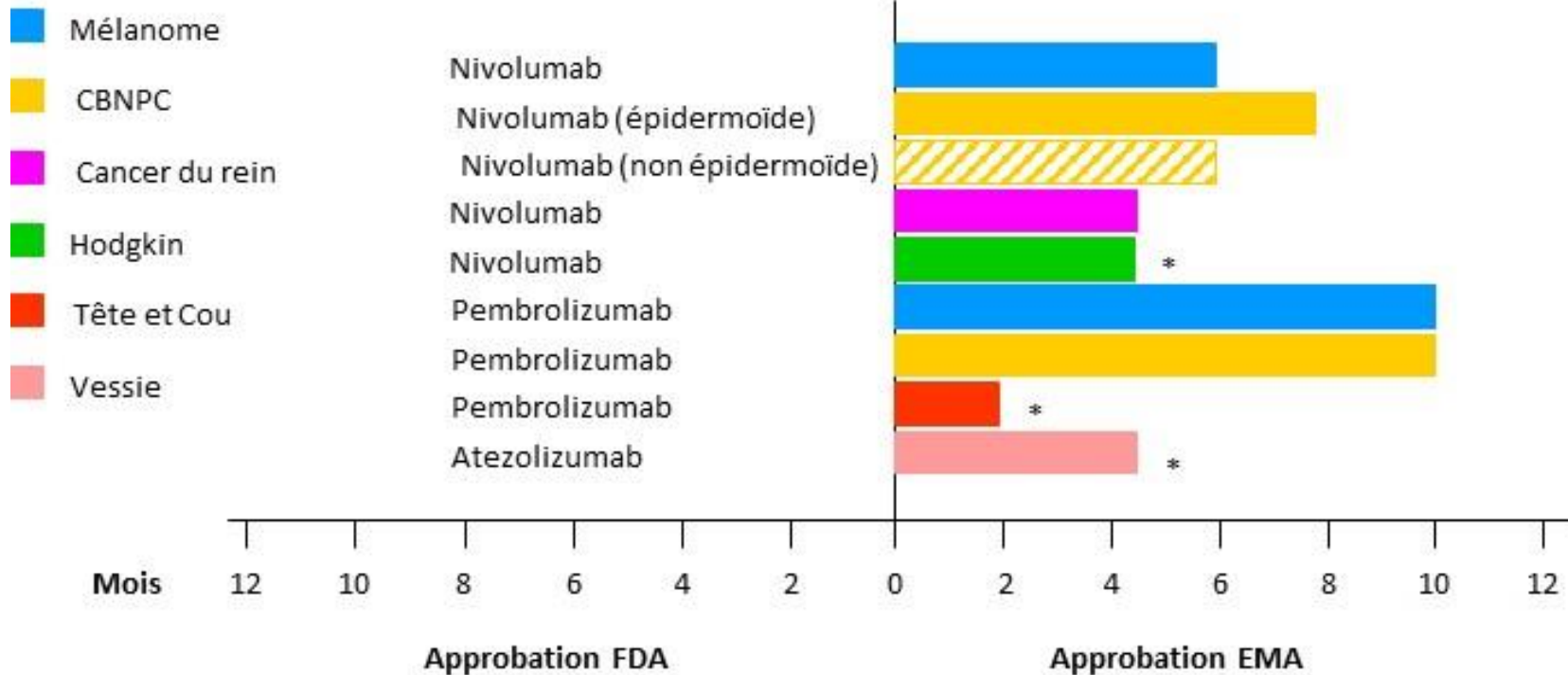


# Adapter le progrès au monde réel

- Education thérapeutique, FMC
  - Effets secondaires
  - Interactions médicamenteuses, alimentaires ...
- Adapter les structures académiques au changement
  - Risque majeur de perte de savoir faire
- Adapter la société au concept de « cancer orphelin »
- Adapter les agences réglementaires au changements actuels

# FDA contre EMA pour les AMM en immunothérapie

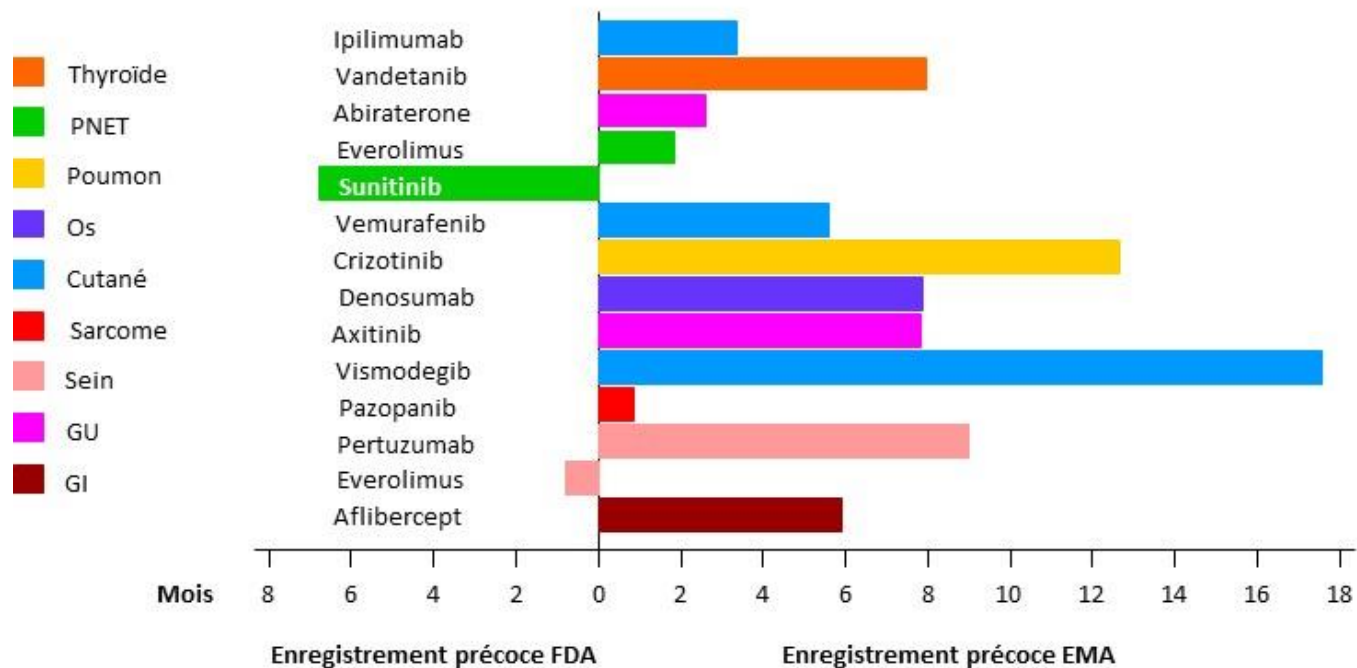
Différence dans la durée d'approbation des enregistrements AMM entre l'EMA et la FDA



\* En attente

# Durées d'enregistrement FDA contre EMA : traitements ciblés

Différence dans la durée d'approbation des enregistrements AMM entre l'EMA et la FDA





# Limitation of worldwide access to targeted therapies

## EFPIA patients W.A.I.T indicator 2021 Survey

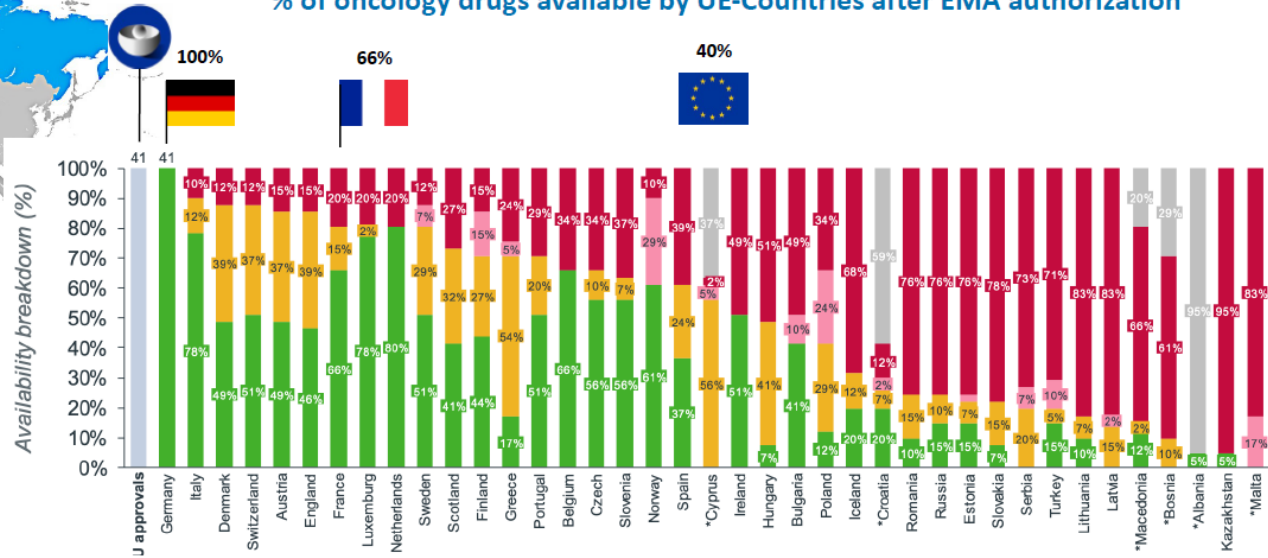
Updated July 2022



Availability definition

Description	Status
Full reimbursement through a national reimbursement system	Available
Full automatic reimbursement by a hospital budget (e.g. Nordic system)	
Limited reimbursement to specific subpopulations of approved indication	Available (marked LA*)
Limited reimbursement on a national named patient basis (individual patient)	
Limited reimbursement while decision is pending (where system permits)	
Availability through a special program (e.g. managed entry agreements)	
Available only within the private market at the patients expense	Only privately available
Not reimbursed, or not reimbursed while awaiting decision	Not available

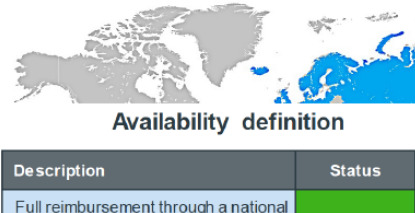
% of oncology drugs available by UE-Countries after EMA authorization



# Limitation of worldwide access to targeted therapies

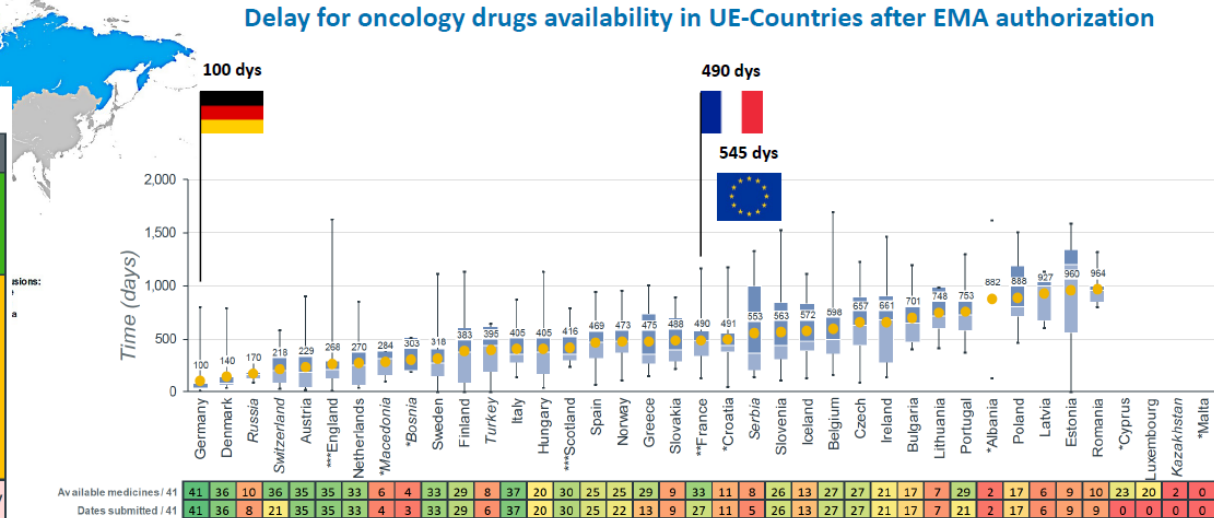
## EFPIA patients W.A.I.T indicator 2021 Survey

Updated July 2022



**Availability definition**

Description	Status
Full reimbursement through a national reimbursement system	Available
Full automatic reimbursement by a hospital budget (e.g. Nordic system)	
Limited reimbursement to specific subpopulations of approved indication	Available (marked LA*)
Limited reimbursement on a national named patient basis (individual patient)	
Limited reimbursement while decision is pending (where system permits)	
Availability through a special program (e.g. managed entry agreements)	
Available only within the private market at the patients expense	Only privately available
Not reimbursed, or not reimbursed while awaiting decision	Not available



Newton M, IQWiA July 2022

Le Parisien

À la une Île-de-France & Oise En continu Faits divers Politique Économie Société Sports Culture Étudiant Vidéos Guide Shopping Codes promo

Société, Santé

## Cancer : la difficulté d'accès aux médicaments innovants, « une perte de chance énorme pour les patients »

Des médecins réputés de la cancérologie s'insurgent de récents avis défavorables des autorités de santé pour le remboursement de médicaments anticancéreux, alors même qu'ils présentent des résultats parfois spectaculaires. Des patients qui en ont bénéficié, comme Suzanne, veulent également faire entendre la voix des malades.

RoseUp Newsletters Nous contacter

Accueil L'association Rose Magazine Maisons RoseUp Nos actions Pourquoi adhérer à RoseUp? Nous soutenir


Accueil > Magazine > Article > Interview > Accès aux médicaments innovants en oncologie : "On y est toujours pas"

24 FÉVRIER 2023

INTERVIEW

## Accès aux médicaments innovants en oncologie : "On y est toujours pas"

Après avoir rendu 7 avis défavorables pour des traitements contre le cancer, la HAS publie une révision de sa méthode d'évaluation des médicaments innovants. L'aboutissement d'un travail de 17 mois qui ne va pas assez loin selon le Pr Pascal Pujol, président de la Société française de médecine prédictive et



Le Monde

Se connecter S'abonner

ACTUALITÉS ÉCONOMIE VIDÉOS DÉBATS CULTURE LE GOÛT DU MONDE SERVICES

Le Monde chez votre marchand de journaux

CRUCIVERBISTES, À VOS CRAYONS ! 100 GRILLES

SCIENTES - MÉDECINE

TRIBUNE

Hervé Avet-Loiseau Professeur  
Laurent Gillot

## Les patients atteints de cancer doivent avoir accès à l'innovation thérapeutique

Dans une tribune au « Monde », un médecin spécialiste du myélome, Hervé Avet-Loiseau, et un représentant d'une association de patients, Laurent Gillot, regrettent l'avis défavorable donné à un nouveau médicament traitant ce cancer de la moelle osseuse.

Publié le 03 mars 2023 à 12h00, mis à jour le 03 mars 2023 à 17h04 | Lecture 3 min.

Ajouter à vos sélections

Article réservé aux abonnés



# Goulot d'étranglement au niveau de la HAS

- Recommandation de comparaisons randomisées
- Quasi impossible en situation de maladie rare
  - exemple fusion NTRK <1% des CBNPC
  - Moins de 75 cas/an en France

**EBM analysis**

 **OPEN ACCESS**

## Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health

Antoine Vanier,<sup>1,2</sup> Judith Fernandez ,<sup>3</sup> Sophie Kelley,<sup>1</sup> Lise Alter,<sup>1</sup> Patrick Semenzato,<sup>1</sup> Corinne Alberti,<sup>3,4</sup> Sylvie Chevreton,<sup>5</sup> Dominique Costagliola,<sup>6</sup> Michel Cucherat,<sup>7</sup> Bruno Falissard,<sup>8</sup> François Gueyffier,<sup>9</sup> Jérôme Lambert,<sup>5</sup> Etienne Lengliné,<sup>10</sup> Clara Locher ,<sup>11</sup> Florian Naudet ,<sup>12-13</sup> Raphael Porcher,<sup>14</sup> Rodolphe Thibaut,<sup>15</sup> Muriel Vray,<sup>16</sup> Sarah Zohar,<sup>17,18</sup> Pierre Cochat,<sup>19</sup> Dominique Le Guludec<sup>19</sup>

**The challenge of accelerated clinical developments**

In France, decisions for reimbursement taken by the Ministry of Health are based on appraisal by an independent Health Technology Assessment body (HTA): the 'Haute Autorité de santé' (HAS). HAS grades the clinical added value of any medicinal product for which a manufacturer seeks reimbursement. This appraisal considers different types of clinical and patient-centred outcomes, including patient-reported ones. Under certain conditions, a concomitant economic assessment which accounts for patients' preferences in the form of utility values is also performed.

As providing fast access to breakthrough therapies is a critical expectation from patients, clinicians and health policy makers, the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration have established various accelerated approval pathways. These procedures lead to conditional approvals frequently based on uncontrolled (ie, single arm) pivotal trials.<sup>1,2</sup> Approvals based on uncontrolled trials are also motivated by submission sometimes being considered unacceptable or unethical, or because the pathophysiological rationale is assumed to be important when proving effectiveness (eg, a treatment with molecular target in oncology).<sup>3,4</sup>

However, expected benefits based on uncontrolled trials as evidence are frequently not confirmed. The results of meta-epidemiological studies illustrate that approvals based on such evidence entail a high level of uncertainty leading to ethical concerns.<sup>5-8</sup> For patients, this may have deleterious consequences such as the use of products for which the benefits remain unknown,<sup>9,10</sup> the overestimation of benefits with no further confirmation<sup>11</sup> or the increased risks of adverse events.<sup>12-14</sup> This high level of uncertainty may also impact health system sustainability.

While ensuring rapid access to valuable treatments is of utmost importance to patients, maintaining an adequate balance with the performance of relevant HTA in this context is highly challenging. Thus, the French Minister of Health requested HAS to provide recommendations. A consultation of patient associations, academics, manufacturers and various institutions was conducted from October 2021 to January 2022. With the support of an expert committee, a qualitative summary of the consultation has led to the prioritisation of recommendations, which are developed below (details on the consultation process are available in an online supplemental appendix).

**Need for evidence from comparative designs allowing causal interpretation of treatment effect estimation**

Performing relevant HTA requires that an unbiased estimate of the treatment effect is available. Thus, the additional effect must be disentangled beyond effects due to the natural course of the medical condition, the placebo effect, various sources of bias and the effect of alternative(s). To produce such an estimate, the simplest and most consensual methodological choice is a comparison of the treatment of interest to a control by conducting a randomised controlled trial (RCT). Randomising treatment allocation balances both known and unknown confounders between groups, which enables the causal attribution of an observed effect to the investigated treatment. Other characteristics such as blinding and intention to treat analysis principles reduce the risk of bias and thereby lead to an estimation of treatment effect with the highest certainty of results.

Therefore, RCTs should still be systematically considered by manufacturers during clinical development.

**Accelerating rapid access to innovative treatments by adapting the traditional RCT design**

While RCTs are the gold standard for producing clinical evidence, HAS acknowledges that the strict

10.1136/bmjopen-2022-022091

Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-022091>). For numbered citations see end of article.

Correspondence to: Doctor Antoine Vanier, Health Technology Assessment Department, Haute Autorité de Santé, La Place Salomon, 92110, France. [a.vanier@has.ssa.fr](mailto:a.vanier@has.ssa.fr)

Check for updates

Author(s) for their employer(s) 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

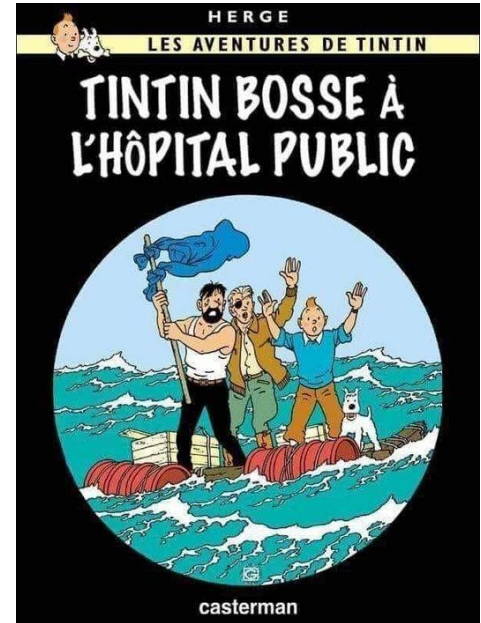
To cite: Vanier A, Fernandez J, Kelley S, et al. *BMJ Evidence-Based Medicine* (Epub ahead of print). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-022091>

# Partenariat avec les associations de patients

**ALK+**  
CANCER  
POUMON  
FRANCE **ROS1**



- Des progrès significatifs dans un contexte difficile .....
  - Emergence des associations de patients
  - Beaucoup de nouvelles molécules
  - La lune de miel de « biomarqueur France » est finie...
  - Risque important de perte du « savoir faire »
- (recherche clinique et biomarqueurs)



- Nouvelles modalités d'accès à l'innovation complexes, illisibles parfois
- Doctrine de la HAS révisée mais peut mieux faire...