



HAL
open science

Méthodes pour l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin comme critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique en oncologie

Pauline De l'Estang Du Rusquec

► **To cite this version:**

Pauline De l'Estang Du Rusquec. Méthodes pour l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin comme critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique en oncologie. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASR025 . tel-04861171

HAL Id: tel-04861171

<https://theses.hal.science/tel-04861171v1>

Submitted on 2 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Méthodes pour l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin comme critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique en oncologie

Methods for using each patient as his/her own control to evaluate the efficacy of anticancer drugs

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)

Spécialité : sciences médicales et recherche clinique

Graduate school : Santé publique. Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée à l'unité de recherche U900 : **Cancer et Génome : Bioinformatique,**

Biostatistiques et Épidémiologie d'un système complexe

(INSERM, PSL Research University, Institut Curie)

Sous la direction de **Christophe LE TOURNEAU**, MD, PhD, PUPH

Thèse soutenue à Paris, le 28 novembre 2023, par

Pauline DU RUSQUEC

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Raphael PORCHER

PUPH, Université Paris Cité

Président et Rapporteur

Florence JOLY

PUPH, Université de Caen

Rapporteur

Sandrine FAIVRE

PUPH, Université Paris Cité

Examinatrice

Virginie WESTEEL

PUPH, Université de Besançon

Examinatrice

Titre : Méthodes pour l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin comme critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique en oncologie

Mots clés : Cancer, médecine personnalisée, critères de jugement, PFS ratio

Résumé : L'approche visant à utiliser chaque patient comme son propre témoin, avec le PFS ratio (PFSr : ratio de 2 PFS consécutives) comme critère de jugement, représente un outil pour s'affranchir de la randomisation et lever l'hétérogénéité tumorale induite par la médecine tumeur-agnostique. L'étude ENDOCAN-COMETE apporte une analyse descriptive originale et exhaustive de l'ensemble des inclusions en phase précoce des patients atteints de corticosurrénales en France sur la dernière décennie, pour lesquels il n'y a aucun standard au-delà de la 1^{ère} ligne et offre une vue d'ensemble sur les différentes molécules testées en phase précoce et leur efficacité propre. L'étude FFCD0307 a montré que la mesure du PFSr permettait de distinguer l'efficacité de deux séquences inversées de chimiothérapie alors que les critères de jugements habituels (ORR, PFS & OS) étaient similaires.

Nous montrons une corrélation significative mais modeste entre le PFSr et la survie globale, qui restait inférieure à celle entre la PFS2 et l'OS. L'essai SHIVA02 évaluait le bénéfice d'un traitement basé sur le portrait moléculaire de la tumeur par rapport à un traitement standard, avec une mesure idéale du PFSr. Parmi 263 patients inclus, 72 d'entre eux se sont vu proposer un traitement et 11/34 (32.4%) avaient un PFSr supérieur à 1,3. Donc 11/263 patients (<5%) ont effectivement bénéficié de leur inclusion. L'évaluation de la pertinence de l'analyse de chaque patient comme son propre témoin, mais de façon rétrospective, doit être poursuivie sur des données de vraie vie, utilisant d'autres types de molécules, et pourrait permettre de mieux comprendre l'effet globale d'une séquence thérapeutique et son éventuel caractère additif ou synergique.

Title: Methods for using each patient as his/her own control to evaluate the efficacy of anticancer drugs

Keywords: Cancer, personalized medicine, trial endpoint, PFS ratio

Abstract: The approach of using each patient as his or her own control, with the PFS ratio (PFSr: ratio of 2 consecutive PFSs) as a trial endpoint, represents a potential tool for overcoming randomization and the tumor heterogeneity induced by tumor-diagnosis medicine. This method, used in the ENDOCAN-COMETE cohort, provides an original and exhaustive descriptive analysis of all early-stage adrenocortical cancer patients included in France over the last decade, for whom there is no standard beyond 1st line. It provides an overview of the different molecules tested in the early phase and their specific efficacy. The FFCD0307 study showed that the PFSr measure was able to distinguish the efficacy of two reversed chemotherapy sequences, whereas the usual judging criteria (ORR, PFS & OS) were similar.

We showed a significant but modest correlation between PFSr and overall survival, which was lower than that between PFS2 and overall survival. The SHIVA02 trial evaluated the benefit of treatment based on tumor molecular portrait versus standard treatment, with an ideal measure of PFSr. Of 263 patients included, 72 were offered treatment and 11/34 (32.4%) had a PFSr greater than 1.3. Thus 11/263 patients (<5%) benefited from their trial inclusion. Evaluation of the relevance of analyzing each patient as his or her own control, but retrospectively, needs to be pursued on real-life data, using other types of molecules, and could provide a better understanding of the overall effect of a therapeutic sequence and its possible additive or synergistic character.

1 REMERCIEMENTS

Au Professeur Raphael PORCHER, pour avoir accepté d'être rapporteur pour ma thèse, de juger mon travail aujourd'hui, et de présider mon jury, pour sa précieuse relecture, et ses conseils avisés dans l'élaboration de ce manuscrit final, j'étais très honorée de votre présence.

Au Professeur Florence JOLY, pour avoir accepté d'être rapporteur pour ma thèse, pour sa précieuse relecture et ses conseils avisés dans l'élaboration de ce manuscrit final.

Aux Professeurs Sandrine FAIVRE et Virginie WESTEEL, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, et de juger mon travail aujourd'hui, j'étais très honorée de votre présence.

Au Professeur Xavier PAOLETTI, pour m'avoir accueillie avec le Professeur Aurélien LATOUCHE, dans leur équipe de recherche au sein de l'U900, pour m'avoir formée avec bienveillance aux biostatistiques, et m'avoir apporté ses remarques critiques et constructives tout au long de ma thèse.

Au Professeur Christophe LE TOURNEAU, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, et soutenue tout au long de ma thèse, et pour m'avoir guidée dans l'élaboration de mon projet professionnel.

A ma chère famille, en premier lieu mes Parents, piliers de notre famille, mais aussi mes frères et sœurs, beau-frère et belles sœurs, pour votre patience et votre éternel soutien.

A mes collègues, de Paris-Ouest à l'Institut Curie en passant par Nantes, pour ce très beau chemin partagé, en particulier pour cette thèse, Ségolène, Francesca et Grégoire, déjà thésés, pour leur compréhension et leur soutien.

A mes patients, source permanente de motivation dans mon travail, que ce soit en tant qu'oncologue mais aussi tout au long de cette thèse, pour leur confiance.

2 SOMMAIRE

1	Remerciements.....	3
2	Sommaire.....	4
3	Productions scientifiques	8
3.1.1	Publications issues du travail de thèse	8
3.1.2	Chapitre d’ouvrage	8
3.1.3	Article soumis à publication	8
3.1.4	Article en préparation	9
3.1.5	Articles en collaborations.....	9
4	Résumé en français.....	10
5	Résumé en anglais.....	12
6	Liste des figures.....	14
7	Liste des tableaux.....	16
8	Préambule.....	17
9	Introduction.....	19
9.1	Perspective historique de la recherche clinique en oncologie	19
9.1.1	Les premiers essais cliniques.....	19
9.1.2	Évolution des critères morphologiques basés sur l’imagerie	22
9.2	Méthodes de mesures de l’efficacité des traitements en oncologie	25
9.2.1	La survie globale.....	25
9.2.2	Critères de jugement basé sur la réponse tumorale.....	26
9.2.2.1	La durée de réponse (DOR : Duration Of Response).....	26
9.2.2.2	La survie sans progression (PFS : Progression Free Survival)	26
9.2.2.3	Le temps jusqu’à progression (TTP : Time To Progression).....	27
9.2.2.4	La survie sans échec (FFS : Failure Free Survival)	27
9.2.2.5	Le temps jusqu’à échec du traitement (TTF : Time to Treatment Failure).....	27
9.2.3	Impact du rythme des évaluation sur la survie sans progression.....	28
9.2.4	Critères de substitution pour la survie globale	29
9.2.4.1	Intérêt potentiel des critères de substitution	29
9.2.4.2	Limites des critères de substitutions	30

9.2.5	Facteurs pronostics et prédictifs de la réponse tumorale	31
9.2.5.1	Le taux de LDH	31
9.2.5.2	Le statut ECOG-Performance Status.....	33
9.2.5.3	Le score RMH	34
9.2.5.4	Les critères mENSAT-GRAS	34
9.3	Impacts de la segmentation moléculaire du cancer	37
9.3.1	Changement de design dans les essais cliniques	37
9.3.2	Changement de standards dans les conditions d'accès au marché des médicaments	40
9.3.3	Méthodes d'évaluation des traitements anti-cancéreux à l'ère des essais de médecine personnalisée ...	41
9.4	Les essais de médecine personnalisée utilisant chaque patient comme son propre témoin	42
9.4.1	Exemple du carcinome de primitif indéterminé	42
9.4.2	Les essais de médecine de précision pan-cancer utilisant le PFS ratio comme critère de jugement	43
10	Objectifs de la thèse	49
11	Matériel et Méthodes	51
11.1	Méthodologies statistiques utilisées.....	51
11.1.1	Définition et mesure du PFS ratio (GMI)	51
11.1.2	Interprétation du PFS ratio	51
11.1.3	Mesures de la survie globale	52
11.1.4	Tests de comparaison.....	53
11.1.5	Analyse de sensibilité	54
11.1.6	Tests de corrélation	54
11.1.7	Logiciels utilisés	55
11.2	Bases de données analysées.....	56
11.2.1	Cohorte ENDOCAN-COMETE	56
11.2.1.1	Le corticosurrénaome.....	56
11.2.1.2	Rationnel de l'étude	57
11.2.1.3	Objectifs de l'étude.....	58
11.2.1.4	Matériels.....	59
11.2.1.5	Analyses statistiques.....	60
11.2.2	Essai FFCD0307	61
11.2.2.1	Rationnel de l'étude	61
11.2.2.2	Objectifs de l'étude.....	61
11.2.2.3	Matériels.....	62
11.2.2.4	Analyses statistiques.....	64
11.2.3	Essai SHIVA02	66

11.2.3.1	Rationnel et objectifs de l'étude	66
11.2.3.2	Patients	67
11.2.3.3	Procédures.....	69
11.2.3.4	Traitements.....	69
11.2.3.5	Efficacité et tolérance	71
11.2.3.6	Études ancillaires	71
11.2.3.7	Analyse statistique.....	71
12	Résultats.....	73
12.1	Cohorte ENDOCAN-COMETE.....	73
12.1.1	Sélection et caractéristiques des patients au diagnostic	73
12.1.2	Inclusion dans les essais précoces.....	74
12.1.3	Réponse tumorale	74
12.1.4	Analyses de survie	75
12.1.5	Facteurs pronostics.....	76
12.1.6	Analyse du PFS ratio	76
12.2	Étude FFCD0307.....	79
12.2.1	Patients	79
12.2.2	Analyses de survie dans la population globale.....	80
12.2.2.1	TTP1 et PFS2	80
12.2.2.2	OS1 et OS3	82
12.2.3	Analyse du PFS ratio	83
12.2.3.1	Mesure du PFS ratio.....	83
12.2.3.2	Survie globale depuis la randomisation selon l'éligibilité pour le PFS ratio.....	83
12.2.3.3	PFS ratio selon la randomisation initiale	84
12.2.4	Évaluation de la survie globale en fonction du PFS ratio	85
12.2.5	Mesure de corrélation entre la survie sans progression, le PFS ratio et la survie globale	86
12.3	Étude SHIVA02.....	87
12.3.1	Patients	87
12.3.2	Procédures diagnostiques	89
12.3.3	Traitements de l'étape 1	90
12.3.4	Discussion au sein du comité de biologie moléculaire.....	91
12.3.5	Traitements de l'étape 2	92
12.3.5.1	Efficacité du traitement ciblé à partir du profil moléculaire	92
12.3.5.2	Impact des critères prédictifs sur l'efficacité du traitement ciblé	93
12.3.6	Analyse du PFS ratio	94
12.3.6.1	Évaluation du PFS ratio.....	94

12.3.6.2	Impact du PFS ratio sur la survie globale	94
12.3.7	Analyse de la survie globale	96
12.3.7.1	Mesure de la survie globale depuis l'inclusion et impact de l'éligibilité pour l'étape 2	96
12.3.7.2	Mesure de la survie globale et impact des facteurs pronostics potentiels.....	97
12.3.8	Mesure de corrélation entre la survie sans progression, le PFS ratio et la survie globale	100
13	<i>Discussion et perspectives</i>	101
14	<i>Conclusion</i>	127
15	<i>Bibliographie</i>	129
16	<i>Annexes</i>	142
17	<i>Serment des docteurs</i>	143

3 PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

3.1.1 Publications issues du travail de thèse

[Drug Development in Tissue-Agnostic Indications.](#)

du Rusquec P, Le Tourneau C. *Cancers* (Basel). 2021 Jun 2;13(11):2758. doi: 10.3390/cancers13112758. PMID: 34199382 Free PMC article. Review.

[Drug development in the era of precision medicine in oncology-Clues beyond randomization.](#)

du Rusquec P, Filleron T, Le Tourneau C. *Chin Clin Oncol*. 2021 Jun;10(3):23. doi: 10.21037/cco-21-29. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33977726 Free article.

[Evaluation of the relevance of the growth modulation index \(GMI\) from the FFCD 0307 randomized phase III trial comparing the sequence of two chemotherapeutic regimens.](#)

du Rusquec P, Guimbaud R, Le Malicot K, Gornet JM, Nguyen S, Lecomte T, Khemissa-Akouz F, Perrier H, Bouché O, Paoletti X, Le Tourneau C. *ESMO Open*. 2023 Aug 3;8(4):101616. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101616. Online ahead of print. PMID: 37542912

[Outcome of adrenocortical carcinoma patients included in early phase clinical trials: Results from the French network ENDOCAN-COMETE.](#)

Hescot S, Debien V, Hadoux J, Drui D, Haissaguerre M, de la Fouchardiere C, Vezzosi D, Do Cao C, Libé R, Le Tourneau C, Baudin E, Massard C, **du Rusquec P**; from the French ENDOCAN-COMETE network. *Eur J Cancer*. 2023 Aug;189:112917. doi: 10.1016/j.ejca.2023.05.006. Epub 2023 May 16. PMID: 37277263 Clinical Trial.

3.1.2 Chapitre d'ouvrage

Mise au point pour la revue *Correspondances en Onco-Thoracique* - Vol. III - n° 3 - juillet-août-septembre 2022 : « Critères de jugement dans les cancers rares : place du GMI/PFS ratio »

3.1.3 Article soumis à publication

Benchmarking Progression-Free Survival Ratio as primary endpoint in precision oncology clinical trials. Nichetti F, Hüllein J, **du Rusquec P**, Pleasance E, Mock A, Horak P, Ambrosini P, Rota S, Niger M, Agnelli L, Edelmann D, Le Tourneau C, Laskin J, Pruneri G, Hübschmann D, Fröhling S, de Braud F, Marianix L

3.1.4 Article en préparation

Étude SHIVA02

3.1.5 Articles en collaborations

[Fine-needle aspiration as an alternative to core needle biopsy for tumour molecular profiling in precision oncology: prospective comparative study of next-generation sequencing in cancer patients included in the SHIVA02 trial.](#)

Dupain C, Masliah-Planchon J, Gu C, Girard E, Gestraud P, **Du Rusquec P**, Borcoman E, Bello D, Ricci F, Hescot S, Sablin MP, Tresca P, de Moura A, Loirat D, Frelaut M, Vincent-Salomon A, Lecerf C, Callens C, Antonio S, Franck C, Mariani O, Bièche I, Kamal M, Le Tourneau C, Servois V. Mol Oncol. 2021 Jan;15(1):104-115. doi: 10.1002/1878-0261.12776. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32750212 Free PMC article.

[Genomic Alterations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Level of Evidence According to ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets \(ESCAT\).](#)

Marret G, Bièche I, Dupain C, Borcoman E, **du Rusquec P**, Ricci F, Hescot S, Sablin MP, Tresca P, Bello D, Dubot C, Loirat D, Frelaut M, Lecerf C, Le Tourneau C, Kamal M. JCO Precis Oncol. 2021 Nov;5:215-226. doi: 10.1200/PO.20.00280. PMID: 34994597 Review.

[Impact of the timing of tumor assessments on median progression-free survival in clinical trials in advanced cancer patients.](#)

Samaille T, Moreau Bachelard C, Coquan E, **du Rusquec P**, Paoletti X, Le Tourneau C. ESMO Open. 2022 Feb;7(1):100366. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100366. Epub 2021 Dec 31. PMID: 34979424 Free PMC article.

[Risks and benefits of anticancer drugs in advanced cancer patients: A systematic review and meta-analysis.](#)

Moreau Bachelard C, Coquan E, **du Rusquec P**, Paoletti X, Le Tourneau C. EClinicalMedicine. 2021 Sep 4;40:101130. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101130. eCollection 2021 Oct. PMID: 34746718 Free PMC article.

[A computational method for prioritizing targeted therapies in precision oncology: performance analysis in the SHIVA01 trial.](#)

Petak I, Kamal M, Dirner A, Bieche I, Doczi R, Mariani O, Filotas P, Salomon A, Vodicska B, Servois V, Varkondi E, Gentien D, Tihanyi D, Tresca P, Lakatos D, Servant N, Deri J, **du Rusquec P**, Hegedus C, Bello Roufai D, Schwab R, Dupain C, Valyi-Nagy IT, Le Tourneau C. NPJ Precis Oncol. 2021 Jun 23;5(1):59. doi: 10.1038/s41698-021-00191-2. PMID: 34162980 Free PMC article.

4 RESUME EN FRANÇAIS

Les avancées apportées par la segmentation moléculaire des cancers ouvrent la perspective à une médecine personnalisée qui a fait naître de nouveaux designs d'essais, adaptés à l'approche tumeur-agnostique. L'hétérogénéité des patients inclus remet en cause le paradigme de l'essai randomisé nécessaire à toute autorisation de mise sur le marché. Notre objectif était de mieux comprendre l'efficacité de l'approche visant à utiliser chaque patient comme son propre témoin, en évaluant la pertinence du PFS ratio (PFSr : ratio de 2 PFS consécutives) comme critère de jugement, qui représente un potentiel outil pour s'affranchir de la randomisation et lever l'hétérogénéité induite par la médecine tumeur-agnostique.

Notre étude sur le corticosurréalome (<100 cas/an en France), apporte une analyse descriptive originale et exhaustive de l'ensemble des inclusions de ces patients en phase précoce en France sur la dernière décennie, pour lesquels il n'y a aucun standard au-delà de la 1ère ligne. Trente patients ont été inclus dans 19 essais testant des molécules différentes, justifiant une approche patient propre témoin pour analyser leur efficacité. Le PFSr médian était de 1,32 et 52% des patients inclus dans un essai de phase précoce avaient un PFSr>1,3 soit un allongement de leur survie sans progression de plus de 30% par rapport à la ligne préalable. Le taux de contrôle de la maladie était de 61%, bien supérieur à celles des essais publiés en 2ème ligne. Ces résultats offrent une vue d'ensemble sur les différentes classes thérapeutiques testées et leur efficacité propre et soutiennent l'inclusion de ces patients en phases précoces.

Nous avons réanalysé les données de l'essai FFCD0307 comparant deux séquences de chimiothérapies dans le cancer de l'estomac, qui avait montré un bénéfice en termes de TTF (time to treatment failure, meilleur indicateur de la tolérance du traitement) en 1ère ligne, dans le bras B et une moindre toxicité. Les autres critères, mesurant mieux l'efficacité du traitement, étaient similaires (ORR, PFS, OS). Notre étude a permis de mettre en évidence une différence significative en termes de PFSr, avec un bénéfice pour le bras A. Le PFSr prenant

en compte les arrêts de traitements pour progression tumorale, cela explique que nos résultats en faveur du bras A, soient discordants avec ceux déjà publiés. Nous montrons une corrélation significative mais modeste entre le PFSr et la survie globale, qui était inférieure à la corrélation entre la PFS2 et la survie globale.

Nous avons évalué le bénéfice de l'approche thérapeutique basée sur l'analyse du portrait moléculaire de la tumeur par rapport à un traitement standard chez des patients présentant un cancer réfractaire, par la mesure du PFSr de façon idéale, l'originalité était que l'étude incluait les deux lignes thérapeutiques consécutives (traitements standard et ciblé) avec un rythme d'évaluation des PFS identique dans les 2 bras. Parmi les 263 patients qui ont été inclus dans l'étude SHIVA02, 72 d'entre eux se sont vu proposer un éventuel traitement et 11/34 patients traités (32.4%) avaient un PFSr supérieur à 1,3. Donc, seuls 11/263 patients (<5%) ont effectivement bénéficié de leur inclusion. Au vu des coûts humains, économiques et thérapeutiques engendrés par ce type d'essai, il est indispensable de mieux sélectionner les patients et de pouvoir inclure des patients plus tôt dans leur maladie, afin de voir si l'approche tumeur-agnostique, basée sur le profil moléculaire de la tumeur, bénéficie à un plus grand nombre de patients.

L'évaluation de la pertinence de l'analyse de chaque patient comme son propre témoin, mais de façon rétrospective, doit être poursuivie sur des données de vraie vie, utilisant d'autres types de molécules, et pourrait permettre de mieux comprendre l'effet globale d'une séquence thérapeutique et son éventuel caractère additif ou synergique.

5 RESUME EN ANGLAIS

Recent advances in the molecular segmentation of cancers have paved the way to personalized medicine, giving rise to new trial designs adapted to the tumor-agnostic approach. The heterogeneity of patients and diseases included in these trials challenges the paradigm of randomized trials required for any marketing authorization. Our aim was to better understand the effectiveness of the approach of using each patient as his or her own control, by assessing the relevance of the PFS ratio (PFSr: ratio of 2 consecutive progression free survivals) as a clinical trial endpoint, which represents a potential tool for overcoming randomization and heterogeneity induced by tumor-agnostic medicine.

Adrenocortical carcinomas are rare (<100 cases/year in France) and of poor prognosis (5-year overall survival < 15%) with no standard treatment beyond 1st line. Our study provides an original and exhaustive analysis of all patients enrolled in early-phase clinical trials in France over the last decade. Thirty patients were included in 19 trials testing various molecules, justifying an intra-patient comparison approach to analyze their efficacy. The median PFSr was 1.32, and 52% of patients included in an early-phase trial had a PFSr>1.3, i.e. a prolonged progression-free survival by more than 30% compared to the previous line. The disease control rate was 61%, much higher than in published 2nd-line trials. These results provide an overview of the different therapeutic classes tested in this situation and their specific efficacy and support the inclusion of these patients in early phase clinical trials.

We re-analyzed data from the FFCD0307 trial comparing two chemotherapy sequences as first and second line in advanced gastric cancer. The trial previously showed a significant benefit in terms of TTF (time to treatment failure, the best indicator of treatment tolerance) as 1st line in arm B with less toxicity. The other criteria, better measuring treatment efficacy, were similar (ORR, PFS, OS). Our study demonstrated a significant difference in terms of PFSr, with a benefit for arm A. As PFSr considers treatment discontinuation only due to disease progression, our results favoring arm A were different but complementary with those already

published. We also show a significant but modest correlation between PFSr and overall survival, which was lower than the correlation between PFS2 and overall survival. PFS2 predicted better overall survival than did PFSr.

We finally evaluated the benefit of a therapeutic approach based on the analysis of the tumor's molecular profile compared with standard treatment in patients with refractory cancer, by measuring the PFSr in an ideal way. The originality was that the study included both consecutive therapeutic lines (standard and targeted therapies) with an identical pace of tumor assessment in both arms. Of the 263 patients included in the SHIVA02 study, 72 were offered potential treatment and 11/34 treated patients (32.4%) had a PFSr greater than 1.3. Thus, only 11/263 patients (<5%) benefited from inclusion. In view of the human, economic and therapeutic costs generated by this kind of trial, it is essential to improve patient selection and to be able to include patients earlier in their disease, to evaluate whether the tumor-agnostic approach, based on the tumor's molecular profile, benefits a greater number of patients.

Evaluation of the relevance of analyzing each patient as his or her own control, but retrospectively, needs to be expanded on real-life data, using other types of molecules, and could lead to a better understanding of the overall effect of a therapeutic sequence and its possible additive or synergistic character.

6 LISTE DES FIGURES

Figure 1. Médecine basée sur le primitif versus Médecine tumeur-agnostique	37
Figure 2. Schéma d'un essai "basket"	38
Figure 3. Schéma d'un essai "umbrella"	38
Figure 4. Schéma d'un essai "plateform"	39
Figure 5. Modélisation de la succession des PFS	51
Figure 6. Modélisation de l'interprétation du PFS ratio	52
Figure 7. Modélisation des différentes mesures de la survie globale	53
Figure 8. Schéma de l'étude FFCD0307	63
Figure 9. Schéma de l'étude SHIVA01	66
Figure 10. Schéma de l'étude SHIVA02	68
Figure 11. PFS en phase précoce dans la cohorte ENDOCAN-COMETE	75
Figure 12. OS en phase précoce dans la cohorte ENDOCAN-COMETE	75
Figure 13. Survie globale en phase précoce selon le score RMH	76
Figure 14. Distribution du PFS ratio dans la cohorte ENDOCAN-COMETE	76
Figure 15. Distribution du PFS ratio selon le score RMH dans la cohorte ENDOCAN-COMETE	77
Figure 16. Diagramme CONSORT de l'éligibilité des patients à l'évaluation du PFS ratio dans l'étude FFCD0307	79
Figure 17. Temps jusqu'à progression en 1 ^{ère} ligne dans l'essai FFCD0307	81
Figure 18. Survie sans progression en 2 ^{ème} ligne dans l'essai FFCD0307	81
Figure 19. Survie globale depuis la randomisation dans l'étude FFCD0307	82
Figure 20. Survie globale après progression en 2 ^{ème} ligne selon la randomisation	82
Figure 21. Survie globale selon l'éligibilité pour le PFS ratio	83
Figure 22. Distribution du PFS ratio selon la randomisation dans l'essai FFCD0307	84
Figure 23. Distribution du PFS ratio selon la randomisation sans les données censurées	84
Figure 24. OS1 selon le PFS ratio dans l'étude FFCD0307	85
Figure 25. OS3 selon le PFS ratio dans l'étude FFCD0307	85
Figure 26. Diagramme consort des patients inclus dans SHIVA02 (*patients éligibles pour l'analyse du PFS ratio)	87
Figure 29. Taux de réponses à l'étape 1 dans SHIVA02	Erreur ! Signet non défini.
Figure 30. Survie sans progression à l'étape 1 dans l'étude SHIVA02	90
Figure 31. Classes thérapeutiques proposées à l'issu du Comité de Biologie Moléculaire	91
Figure 32. Classes thérapeutiques administrées à l'étape 2	91
Figure 33. Taux de réponse à l'étape 2 dans SHIVA02	92
Figure 34. PFS2 dans l'étude SHIVA02	92
Figure 35. Impact du statut ECOG-PS sur la PFS2	93
Figure 36. Impact du score RMH sur la PFS2	93
Figure 37. Impact du nombre de lignes préalables sur la PFS2	94

<i>Figure 38. Impact du PFS ratio sur la survie globale mesurée à partir du début de l'étape 1 (OS1)</i>	95
<i>Figure 39. Impact du PFS ratio sur la survie globale mesurée à partir du début de l'étape 2 (OS2)</i>	95
<i>Figure 40. Impact du PFS ratio sur la survie globale mesurée à partir de la progression après l'étape 2 (OS3)</i>	95
<i>Figure 41. Survie globale des patients inclus dans l'étude SHIVA02</i>	96
<i>Figure 42. Survie globale en fonction de l'éligibilité pour le calcul du PFS ratio dans l'étude SHIVA02</i>	96
<i>Figure 43. Survie globale depuis l'inclusion en fonction du statut ECOG</i>	97
<i>Figure 44. Impact du nombre de lignes préalables sur la survie globale (OS1)</i>	97
<i>Figure 45. Impact du taux de LDH sur la survie globale (OS1)</i>	98
<i>Figure 46. Impact du taux d'albumine sur la survie globale (OS1)</i>	98
<i>Figure 47. Impact du nombre de sites métastatiques sur la survie globale (OS1)</i>	99
<i>Figure 48. Impact du score RMH sur la survie globale (OS1)</i>	99

7 LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. L'échelle de Performance status tel que décrit par Karnofsky et al. en 1948</i>	20
<i>Tableau 2. Les différents statuts ECOG-PS</i>	33
<i>Tableau 3. Impact pronostic du stade TNM-UICC des corticosurrénales</i>	35
<i>Tableau 4. Études de médecine personnalisée utilisant le PFS ratio comme critère de jugement</i>	47
<i>Tableau 5. Algorithme thérapeutique du protocole SHIVA02</i>	70
<i>Tableau 6. Caractéristiques au diagnostic des patients inclus dans l'étude ENDOCAN-COMETE</i>	73
<i>Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans un essai précoce</i>	74
<i>Tableau 8. Essais cliniques précoces, cibles et réponses thérapeutiques dans la cohorte ENDOCAN-COMETE</i>	78
<i>Tableau 9. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai FFCD0307 selon leur éligibilité à la mesure du PFS ratio</i>	80
<i>Tableau 10. Distribution du PFS ratio dans l'étude FFCD0307</i>	83
<i>Tableau 11. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude SHIVA02 et selon l'évaluabilité pour le PFS ratio</i>	88

8 PREAMBULE

Ces dernières années, le concept de médecine personnalisée est passé en oncologie, d'un idéal intellectuel, avec l'explosion des données de l'analyse moléculaire des cancers, à une évidence éthique, devant les résultats exceptionnels de certains essais cliniques utilisant notamment les thérapies ciblées, dont l'éligibilité des patients était basée sur la présence d'une anomalie moléculaire et non pas sur un primitif tumoral particulier.

Parallèlement, les règles d'accès au marché des nouveaux médicaments se sont nettement durcies, avec dans un premier temps, sur le modèle américain, une accélération de la mise sur le marché de certaines molécules, basée sur ces résultats exceptionnels d'essais cliniques de phases 1 et 2. Cela remettait en cause le paradigme ancestral qui exigeait la conduite de deux essais cliniques randomisés de phase 3 contre un traitement standard, concordant par leurs résultats avant toute autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs cela répondait au problème évident du temps, ce temps nécessaire à recruter un nombre suffisant de patients dans les essais cliniques, afin de respecter cet idéal avant que la nouvelle molécule soit elle-même déjà dépassée par une autre, notamment pour les maladies ou les mutations rares.

Mais depuis quelques temps, malgré les données probantes de multiples essais montrant d'excellents résultats en phases 1 et 2, on observe un refus répété des autorités concernant le remboursement de certaines molécules pourtant devenues indispensables aux patients, puisque souvent uniques dans leurs indications, ou une absence de remboursement effectif après une phase temporaire d'autorisation accès précoce, faute d'essais randomisés. Il est donc nécessaire de pouvoir développer de nouvelles méthodes statistiques, afin de mieux prédire et évaluer l'efficacité des médicaments en oncologie. L'utilisation de chaque patient comme son propre témoin est une façon de se dispenser de la randomisation et de faire disparaître l'hétérogénéité induite par les essais « toutes tumeurs » et de faibles effectifs.

Cette thèse a pour objet d'évaluer cette méthodologie, avec un focus particulier sur l'utilisation du PFS ratio en oncologie.

9 INTRODUCTION

9.1 PERSPECTIVE HISTORIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOLOGIE

Un cancer, découvert à un stade localisé, peut être guéri par la chirurgie. Le risque de récurrence, qu'elle soit locale ou à distance, peut être selon la tumeur primitive, limité par d'autres traitements anti-cancéreux, comme la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie (1) et/ou les thérapies ciblées (2,3). À l'exception des tumeurs germinales et des lymphomes et malgré les progrès considérables réalisés dans le domaine de l'oncologie, l'évolution vers une maladie métastatique reste généralement incurable.

C'est alors que s'engage la course aux bénéfices en termes de durée de vie et de qualité de vie. Face à la diversification des traitements et à leurs coûts humains, économiques et sociaux, rappelons les progrès réalisés en recherche clinique au cours de ces dernières décennies afin de mieux évaluer l'efficacité des traitements anticancéreux.

9.1.1 Les premiers essais cliniques

Les années 1950 marquent le début des publications scientifiques qui concernaient l'utilisation de la chimiothérapie dans le traitement des patients atteints de cancers solides et d'hémopathies, ouvrant ainsi l'histoire de la recherche clinique en oncologie (4).

Nous retrouvons alors déjà les fondations de la recherche d'aujourd'hui. Parmi les pionniers, David A. Karnofsky & Joseph H. Burchenal reprennent en 1948 les résultats de l'un des premiers essais cliniques testant l'utilisation des moutardes azotées dans le cancer bronchique et y expliquent leur méthodologie (5).

L'effet clinique d'un traitement est alors jugé par :

- L'amélioration subjective, décrite comme le sentiment de bien-être chez le patient, une augmentation de son appétit et de sa force, le soulagement des signes spécifiques de la maladie (douleur, toux, dyspnée, orthopnée, céphalées). Chaque signe est décrit avec son degré d'amélioration (bon/stable/aucun).
- L'amélioration objective, mesurée comme la diminution de taille des lésions pulmonaires à l'imagerie, la résorption du liquide pleural, la diminution de taille des ganglions métastatiques, la chute d'une pression veineuse élevée, l'amélioration de la capacité vitale, la prise de poids, etc. Chaque signe est également qualifié par son degré d'amélioration (0/1+/2+).
- Le performance status décrit comme la capacité du patient à poursuivre ses activités, son degré de dépendance et ses besoins en soins infirmiers (tableau 1).

<i>Definition</i>	<i>%</i>	<i>Criteria</i>
Able to carry on normal activity and to work. No special care is needed.	100	Normal; no complaints; no evidence of disease.
	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Unable to work. Able to live at home, care for most personal needs. A varying amount of assistance is needed.	70	Cares for self. Unable to carry on normal activity or to do active work.
	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his needs.
	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Unable to care for self. Requires equivalent of institutional or hospital care. Disease may be progressing rapidly.	40	Disabled; requires special care and assistance.
	30	Severely disabled; hospitalization is indicated although death not imminent.
	20	Very sick; hospitalization necessary; active supportive treatment necessary.
	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead.

Tableau 1. L'échelle de Performance status tel que décrit par Karnofsky et al. en 1948

En 1959, l'Eastern Cooperative Group in Solid Tumor Chemotherapy, conduit par Charles Zubrod, publie l'évaluation des méthodes d'étude de la chimiothérapie du cancer chez l'Homme (*Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man : comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide*) avec les résultats d'un premier essai multicentrique et randomisé comparant deux agents alkylants (triethylene thiophosphoramide (thio-TEPA), considéré comme le « nouvel agent » et le methyl-bis(P-chloroethyl)amine (HN2), considéré comme le traitement « standard » (6). L'effet de chaque drogue est estimé par les paramètres suivants :

- Changement de taille tumorale, qu'il soit transitoire (c'est-à-dire, durant moins de 90 jours) ou prolongé (durant 90 jours et plus)
- Modification du nombre de métastases
- Effets indésirables majeurs (décrits comme les toxicités du traitement suffisamment intenses pour reporter la cure suivante)
- Effets bénéfiques (appétit, poids, bien-être, douleur, autres symptômes)
- Durée de survie
- Appréciation globale (jugement d'un éventuel bénéfice net pour le patient)

Les avantages de ce type d'essais sont alors décrits comme les suivants : cela permet de recruter un nombre plus important de patients que n'en procurerait un seul hôpital ; l'effet du traitement est mesuré de façon quantitative et objective, avec le moins de biais possible ; la randomisation permet de comparer directement l'effet des traitements sur des populations similaires.

Les limites de ce type d'essais sont également décrites ainsi : ils sont chronophages pour les praticiens (nécessitant des réunions pour la planification et la réalisation des études, mais également temps perdu pour se rendre à ces réunions) ; la randomisation peut limiter la comparabilité des patients ; l'inclusion des patients dans les protocoles de recherche empêchent les praticiens de jouir de leur indépendance d'action, souhaitable dans la pratique de la médecine.

9.1.2 Évolution des critères morphologiques basés sur l'imagerie

S'inspirant des travaux menés sur le cancer du sein par le Breast Cancer Task Force et l'Union for International Cancer Control's, l'OMS a publié en 1979 la première classification quantitative de la réponse tumorale radiologique (7). Ces critères ont été définis pour l'évaluation des traitements anticancéreux qui étaient disponibles à l'époque, c'est à dire la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Toutes les lésions tumorales mesurables devaient être listées, et étaient évaluées comme la somme des produits des deux diamètres les plus longs, mesurés dans deux dimensions perpendiculaires. Les lésions non mesurables devaient être également listées. La réponse au traitement était limitée à une réponse complète (disparition complète de l'ensemble des lésions) ou à une réponse partielle (réduction de plus de 50 % de la somme de toutes les lésions cibles). Indépendamment de l'évaluation globale de la maladie, si au moins une des lésions cibles était classée comme "maladie progressive", c'est-à-dire que sa taille avait augmenté de 25 % ou plus, le patient était classé comme en progression.

La variabilité de l'application des critères définis par l'OMS par les experts en oncologie a conduit à la définition des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) en 2000 (8). En particulier, le nombre total de lésions cibles étaient limité à dix (dont 5 au maximum par organe) et elles devaient mesurer au moins 10 mm au scanner spiralé. Les lésions tumorales étaient mesurées de façon unidimensionnelle et la réponse était définie comme : réponse partielle : diminution ≥ 30 % de la somme des diamètres les plus longs de chaque lésion cible // maladie progressive : augmentation > 20 %, de la somme des diamètres les plus longs de chaque lésion cible // maladie stable : aucune des deux situations précédentes.

L'évolution vers la classification RECIST1.1 en 2009 a permis de réduire le nombre total de lésions cibles à 5 (et à 2 au maximum par organe) et de limiter ainsi les biais de mesure entre radiologues, mais aussi de définir la taille minimale des adénopathies à un petit axe de 15 mm (9). Cette simplification a permis également de gagner du temps sur le plan technique.

Les critères RECIST1.1 déterminent 4 états possibles pour le patient à chaque évaluation :

- Réponse complète : disparition totale de l'ensemble des lésions tumorales, qu'elles soient cibles ou non cibles,
- Réponse partielle : diminution $\geq 30\%$ de la somme des lésions tumorales,
- Stabilité tumorale : diminution $< 30\%$ ou progression $\leq 20\%$ de la somme des lésions tumorales,
- Progression tumorale : apparition d'une/plusieurs lésions cibles ou augmentation $> 20\%$ de la somme des lésions tumorales.

Le taux de réponse globale (ORR : Overall Response Rate) inclut les patients présentant une réponse partielle ou complète.

Le taux de contrôle de la maladie (DCR : Disease Control Rate) inclut les patients en réponse partielle, complète ou avec une maladie stable.

Les critères mRECIST (modified RECIST), établis en 2010, ont permis d'introduire, outre l'évaluation morphologique, l'analyse de la vascularisation des métastases, permettant ainsi de mieux évaluer la réponse thérapeutiques des carcinomes hépatocellulaires (10). Ils ont été ensuite évalués dans d'autres sous types tumoraux, offrant une image objective de la vascularisation tumorale (et donc de « l'activité » tumorale), lorsque la maladie est morphologiquement stable ou spécifiquement pour les métastases cérébrales (11,12).

Les critères iRECIST, publiés en 2017 (13), ouvrent une nouvelle voie d'analyse de la réponse thérapeutique, en particulier pour les patients recevant de l'immunothérapie, avec l'introduction du concept de « progression non confirmée » (iUPD : immune Unconfirmed Progressive Disease). En effet, l'apparition d'une ou plusieurs nouvelle(s) lésion(s), ou la mise en évidence d'une progression tumorale morphologique à un examen d'imagerie, sont des évènements considérés comme « à confirmer » sur un examen ultérieur, réalisé après un délai minimum, généralement de quatre à six semaines. Cette stratégie est possible en cas de maintien d'un bénéfice clinique pour le patient. Cela permet de ne pas stopper trop

précocement un traitement effectivement efficace, en méconnaissant une réponse dissociée, ou encore une pseudoprogression (progression morphologique suivie d'une réponse tumorale objective), que l'on peut observer dans jusqu'à 15% des cas sous immunothérapie (14).

D'autres critères, moins fréquemment utilisés mais néanmoins en développement, sont basés sur des imageries fonctionnelles ou métaboliques, à l'aide de la TEP (tomographie à émission de positons) ; par exemple la TEP-FDG (fluorodésoxyglucose) pour tous types de cancers et d'hémopathies, la TEP-PSMA (prostate-specific membrane antigen) pour les carcinomes prostatiques, la TEP-DOTATOC (DOTA-octreotide) pour les tumeurs neuro-endocrines... (15–17).

L'ensemble de ces critères morpho-métaboliques basés sur l'imagerie, en particulier les critères RECIST1.1, sert de base à l'évaluation dynamique des patients qui sont inclus dans un essai clinique, et conditionne la valeur des critères de jugement généralement utilisés, et décrits ci-après.

9.2 METHODES DE MESURES DE L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS EN ONCOLOGIE

Les essais cliniques sont élaborés afin de répondre à une question scientifique, formulée par un objectif principal. La réponse à cet objectif est apportée par la mesure d'un critère de jugement, permettant de mettre éventuellement en évidence le bénéfice éventuel du nouveau traitement par rapport à un bras comparateur (traitement standard, placebo, surveillance simple etc...). Ce critère de jugement est un paramètre dont les qualités idéales sont les suivantes : il doit être pertinent et en accord avec l'objectif de l'étude, sa mesure doit être simple et fiable afin d'éviter tout biais d'évaluation. En oncologie, les critères de jugement classiquement utilisés sont principalement basés sur la durée de survie globale, la réponse tumorale morphologique et l'évolution de la qualité de vie du patient depuis son inclusion dans l'essai. Chacun de ces critères présente des avantages et des inconvénients.

9.2.1 La survie globale

La démonstration d'un bénéfice en survie globale (OS : Overall Survival) avec un nouveau traitement par rapport à un traitement standard est le graal de toute nouvelle molécule et la clé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament (18).

La durée de survie globale démarre à la date de randomisation et se termine à la date de décès, quelle qu'en soit la cause, ou à la date de dernière nouvelle pour les patients censurés, c'est-à-dire les patients qui ne sont pas décédés au moment de la mesure du critère de jugement. La survie globale a comme avantage d'être fiable et précise. Néanmoins, elle nécessite un suivi des patients parfois très prolongé pour être mesurée, notamment en situation néoadjuvante ou adjuvante, ou pour les maladies peu agressives en situation métastatique. Par ailleurs elle peut être affectée par différents paramètres : les éventuels traitements ultérieurs reçus par le patient (dont le cross over s'il est autorisé dans l'étude), la toxicité des traitements et les autres causes de décès prématuré, non reliées au cancer, mais aux comorbidités du patient par exemple.

9.2.2 Critères de jugement basé sur la réponse tumorale

La réponse tumorale est très largement évaluée par les critères RECIST1.1, mesurés par des scanners, qui sont réalisés régulièrement et comparés à un examen de référence, réalisé avant le début de toute intervention et servant de point de départ. A partir de cette analyse morphologique sont développés des critères de survie basés sur la réponse tumorale et sa durée, l'absence ou la présence d'une progression tumorale. Conscients que la définition des critères de jugement puisse varier selon les études (19), voici celles qui sont utilisées dans les différents projets réalisés durant cette thèse.

9.2.2.1 *La durée de réponse (DOR : Duration Of Response)*

La DOR démarre à la date de mise en évidence d'une réponse objective (complète ou partielle) et se termine à la date de progression tumorale ou de décès (20).

Si aucun des deux évènements n'a eu lieu, les patients sont censurés à la date de la dernière évaluation tumorale. La durée de réponse est souvent rapidement obtenue, mais n'est mesurable que chez les patients présentant effectivement une réponse tumorale objective. Elle est indépendante de la durée de traitement.

9.2.2.2 *La survie sans progression (PFS : Progression Free Survival)*

La PFS démarre à la date de randomisation et se termine à la date de progression tumorale ou à la date de décès, quelle qu'en soit la cause (21).

Si aucun des deux évènements n'a eu lieu, les patients sont censurés à la date de la dernière évaluation tumorale. Elle est assez rapidement obtenue, et est indépendante des traitements ultérieurs. Elle manque de spécificité pour le traitement puisqu'elle prend aussi en compte les décès non reliés à la maladie.

9.2.2.3 Le temps jusqu'à progression (TTP : Time To Progression)

Le TTP démarre à la date de randomisation et se termine à la date de progression tumorale (18).

Il est rapidement obtenu et est très spécifique du traitement. Mais il ne prend pas en compte les décès reliés au traitement, ni la toxicité des traitements.

9.2.2.4 La survie sans échec (FFS : Failure Free Survival)

La FFS démarre à la date de début de traitement (et non à la randomisation comme le TTP précédemment décrit) et se termine à la date de progression tumorale.

C'est le meilleur indicateur de l'efficacité spécifique du traitement. Néanmoins la FFS ne prend pas non plus en compte les décès ou la toxicité liés aux traitements.

9.2.2.5 Le temps jusqu'à échec du traitement (TTF : Time to Treatment Failure)

Le TTF démarre à la date de randomisation et se termine à la date de progression tumorale, d'un effet secondaire jugé trop important, à la demande du patient ou bien au décès (18,22).

C'est le meilleur indicateur de la tolérance spécifique du traitement. Le TTF est rapide à obtenir et non influencé par les traitements ultérieurs, mais ne reflète pas complètement la durée d'efficacité du traitement puisque la réponse peut se prolonger après l'arrêt prématuré du traitement (pour toxicité ou par choix du patient). Le TTF ne distingue pas les décès liés à d'autres causes.

Tous ces critères sont choisis spécifiquement à la construction des protocoles de recherche clinique, en fonction du type de bénéfice que l'on souhaite prouver.

9.2.3 Impact du rythme des évaluations sur la survie sans progression

La progression tumorale attestant de l'échec d'un traitement utilisé est, comme expliqué, généralement définie par la progression radiologique, attestée par les critères RECIST1.1. C'est donc la date de réalisation du bilan d'imagerie qui est retenue comme date de progression de la maladie pour le patient.

Or, la date réelle de progression de la maladie a lieu à un moment indéterminé entre deux évaluations (décrit comme la censure par intervalle). On peut supposer que le raccourcissement ou l'allongement de l'intervalle prévu entre deux évaluations radiologiques, ou un rythme d'évaluation différent entre deux bras de traitement en cas d'essai randomisé, sont des éléments qui peuvent induire un biais d'évaluation de la progression tumorale.

Ce concept de biais d'évaluation a été confirmé par notre équipe, dans une méta-analyse regroupant 97 essais cliniques randomisés testant une molécule contre un bras contrôle sans traitement actif (ce bras standard comportait soit un placebo, soit des soins de support uniquement) (23). Les essais analysés ont été publiés entre 2000 et 2021. Au total, 36747 patients ont été inclus dans ces essais, dont 14229 patients dans un bras contrôle. Le temps médian jusqu'à la première évaluation était de 8 semaines (rang : 3-16). La PFS était mesurée par les critères RECIST dans 89,7% des essais.

L'analyse statistique a montré une corrélation nette entre le délai prévu jusqu'à la première évaluation tumorale et la PFS médiane obtenue dans le groupe contrôle ($R^2=0,44$; $p<10^{-5}$). Le coefficient de régression était de 2,22 (IC95% 1,38-3,06 ; $p<10^{-5}$). C'est-à-dire que l'allongement du délai à la réalisation du 1^{er} scanner de 1 mois provoquait une augmentation de la PFS de 2,22 mois.

Il est donc important que le rythme des évaluations soit clairement défini au moment de leur élaboration et reste bien régulier tout au long des essais cliniques, et qu'il soit identique dans chaque bras de traitement, en cas de randomisation.

9.2.4 Critères de substitution pour la survie globale

9.2.4.1 Intérêt potentiel des critères de substitution

Le gold standard pour l'accès des nouveaux traitements au marché est la mise en évidence d'un bénéfice en survie globale d'une molécule par rapport à un traitement standard. Et en cas de durées de survie équivalentes, un bénéfice en qualité de vie, à coût équivalent. Mais l'attente de l'analyse de la survie globale d'un essai clinique pose un problème évident puisqu'elle est parfois très longue (notamment pour les maladies peu agressives, ou bien en situation néoadjuvante ou adjuvante). Avec l'augmentation croissante du nombre de molécules en développement et selon l'intensité du bénéfice thérapeutique à prouver par rapport au traitement standard, le nombre et la durée de suivi des patients à inclure dans les essais augmentent de façon considérable. Il est important d'avoir une idée précoce de leur éventuelle efficacité, sans attendre l'analyse de survie globale, par l'analyse précoce de marqueurs de substitution.

Depuis 2017, la FDA (Food and Drug administration) a publié une liste de marqueurs de substitution qui peuvent être utilisés pour favoriser le développement de traitements en hématologie et en tumeurs solides (24). Ces marqueurs de substitution sont basés sur les critères RECIST1.1 (généralement le taux de réponse globale et la durée de survie sans progression).

Une étude a montré qu'à partir de l'analyse des autorisations de la FDA concernant 107 médicaments du cancer dans 188 indications, l'utilisation du taux de réponse et de la survie sans progression comme marqueurs de substitution de la survie globale accélérerait nettement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un traitement avec une économie moyenne de 19 et 11 mois, respectivement (25).

9.2.4.2 *Limites des critères de substitutions*

Malgré des avantages cliniques et économiques évidents, ceux-ci doivent être mis en balance avec l'absence de certitude quant au bénéfice clinique résultant de l'utilisation de critères de substitution. Chacun de ces critères doit être validé dans une indication, en lien avec une classe thérapeutique, et sa pertinence dans le temps, en regard de l'évolution des traitements et des indications thérapeutiques, doit être contrôlée.

Par exemple, dans le cadre du cancer du côlon métastatique traité en première ligne, la PFS a été validée en 2007 comme marqueur de substitution de la survie globale (26). À l'époque, les essais ne testaient généralement que la chimiothérapie. Un seul des 39 essais analysés incluait un agent anti angiogénique et aucun ne testait une thérapie anti-EGFR (Epidermal growth factor receptor). Ces résultats ont été confirmés en 2016 avec l'analyse d'essai prenant en compte les traitements anti-angiogéniques (27). Mais il n'y pas plus de données en ce qui concerne les anti-EGFR, ou encore l'immunothérapie qui a bouleversé plus récemment les standards de la 1^{ère} ligne thérapeutique du cancer du côlon métastatique présentant une instabilité des microsatellites en particulier (28). Ces études doivent être réalisées afin de voir si la PFS reste un marqueur de substitution de l'OS pour cette maladie, avec les traitements actuellement disponibles sur le marché.

Pour l'immunothérapie encore, il a également été démontré qu'il n'y avait pas de corrélation claire entre ORR / PFS et OS selon l'analyse de 13 études pivots regroupant les données de 6722 patients (29).

Toujours pour l'immunothérapie, les profils de réponses observés sont très différents de ceux sous chimiothérapie : le doute sur une potentielle pseudoprogression remet en cause le principe d'utilisation d'un marqueur de substitution. Toutes tumeurs confondues, on observe habituellement des PFS et ORR plus faibles sous immunothérapie que sous chimiothérapie. Mais pour le sous-groupe qui bénéficie réellement de l'immunothérapie, on observe une courbe de survie globale inhabituelle en "plateau" avec une proportion non négligeable de patients sans progression après plusieurs années d'observations, que l'on pourra un jour

probablement considérer comme guéris et dont les facteurs prédictifs de guérison restent encore à démontrer. Enfin, après échec d'un traitement par immunothérapie, une efficacité un peu inattendue de la chimiothérapie de rattrapage a été mise en évidence dans certains cancers, comme si, malgré son échec, l'immunothérapie avait un effet bénéfique sur la survie post progression (30,31).

Ceci nous incite à évaluer l'impact des traitements et de leurs séquences sur la croissance tumorale et sa relation avec l'efficacité des traitements anticancéreux, mais également à tenter de mieux prévoir la réponse des patients aux traitements à l'aide de facteurs pronostics et prédictifs, pour, par exemple, mieux sélectionner les patients inclus dans les essais thérapeutiques.

9.2.5 Facteurs pronostics et prédictifs de la réponse tumorale

De nombreux biomarqueurs cliniques et biologiques ont été évalués afin de pouvoir prévoir l'efficacité éventuelle d'un traitement anti-cancéreux.

Les facteurs pronostics dépendent du patient et/ou de la maladie et sont indépendants du traitement administré. Les facteurs prédictifs, quant à eux, permettent de prédire l'efficacité du traitement proposé au patient.

Ci-après sont décrits les différents facteurs pronostics qui ont été également étudié dans les cohortes utilisées dans les différents travaux de cette thèse.

9.2.5.1 *Le taux de LDH*

Le taux sérique de LDH (lactate déshydrogénase) avant l'initiation d'un traitement est reconnu comme facteur pronostic de la survie. Par exemple, une méta-analyse conduite à partir des

données de 68 essais ayant inclus un total de 31857 patients a montré qu'un taux élevé de LDH était associé à une moins bonne survie globale (hazard ratio (HR) 1,48 (IC95% 1,43-1,53 ; $p < 0,00001$; $I^2 = 93\%$)) (32). Un taux élevé de LDH initialement était également pronostic de la survie sans progression et de la survie sans maladie : les hazard ratios pour la PFS et la DFS (disease free survival, survie sans maladie) étaient de 1,70 (IC95% 1,44-2,01 ; $p < 0,00001$; $I^2 = 13\%$) et 1,86 (IC95% 1,15-3,01 ; $p = 0,01$; $I^2 = 88\%$), respectivement. L'analyse du taux de LDH comme une variable continue a également montré qu'un taux plus élevé de LDH était associé à une moins bonne survie globale (HR 2,11 (IC95% 1,35-3,28)).

Le dosage du taux de LDH avant et sa variation pendant le traitement a également été analysé à partir des données des essais cliniques OAK et POPLAR qui comparaient l'efficacité de l'immunothérapie par atezolizumab à une chimiothérapie par docetaxel dans le cancer bronchique non à petites cellules(33,34) : la persistance d'un taux de LDH élevé pendant le traitement augmentait le risque de décès à 6, 12, 18 et 24 semaines d'un facteur 1,3 à 2,8. Un taux élevé de LDH à 6 ou 12 semaines était associé à une moins bonne survie globale, et ceci, quelle que soit la réponse radiologique (exemple à 6 semaines : $HR_{\text{décès}} 2,10$ en cas de réponse complète ou partielle ; $HR_{\text{décès}} 1,50$ en cas de maladie stable ; $p < 0,01$)(35).

Dans le cadre du mélanome, des considérations similaires avec l'analyse du taux de LDH avant le traitement, comme facteur pronostic de la survie globale (survie globale à 1 an 44,4% versus 80,8% ; $p = 0,00022$). Il a également été montré que le taux de LDH était un facteur prédictif puisque que son augmentation de plus de 25% était associée à une moins bonne survie globale ($p < 0,0001$), et que sa diminution était associée à une meilleure réponse tumorale (36,37).

Des données similaires ont été publiées pour établir de nombreux autres facteurs pronostics en oncologie : le taux d'albumine (38), le rapport neutrophiles/lymphocytes (39,40), certains sites métastatiques comme le foie (41), le taux d'ADN tumoral circulant (42,43), la présence ou la disparition d'une mutation spécifique dans le sang des patients, etc...

La connaissance de ces marqueurs peut avoir un effet sur la prise de décision thérapeutique et induire une escalade ou une désescalade thérapeutique, en cas de facteur pronostic péjoratif ou mélioratif, par exemple.

9.2.5.2 Le statut ECOG-Performance Status

L'aptitude de chaque patient à prendre soin de soi et son niveau de dépendance, illustré par le statut ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ou Performance Status a été, dès les prémices de la recherche clinique, mis en évidence comme critère pronostic majeur de la survie des patients en oncologie (44). Il est détaillé dans le tableau 2.

0	Aucune restriction physique, capable de mener ses activités et de travailler
1	Restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoire et capable d'effectuer des activités légères ou sédentaires
2	Ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% du temps diurne
3	Capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% du temps diurne
4	Complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalemment confiné au lit ou au fauteuil
5	Patient mort

Tableau 2. Les différents statuts ECOG-PS

C'est un critère d'inclusion généralement strict dans les essais cliniques. A l'exception des essais étudiant particulièrement les patients altérés (alors sélectionnés pour leur ECOG-PS à 2 ou 3), la majorité des essais cliniques sont restreints aux patients en bon état général (ECOG-PS à 0 ou 1).

Effectivement, une méta-analyse conduite chez des patients ECOG > 1 traités par immunothérapie pour un cancer bronchique non à petites cellules, a montré une moins bonne efficacité en terme de taux de réponse, de survie sans récidence et également de survie globale (45). Des études sont en cours afin de vérifier si ces patients altérés bénéficient réellement de ces traitements spécifiques.

Néanmoins, malgré ces résultats futurs, on ne peut négliger le fait que certains patients à l'état général très altéré, et chez qui serait proposé raisonnablement une prise en charge palliative d'emblée, répondent parfois de façon spectaculaire à certains traitements et déjouent clairement les pronostics.

9.2.5.3 Le score RMH

Le score RMH, élaboré par le Royal Marsden Hospital, est un score composite prenant en compte l'albuminémie (\geq ou $<$ 35g/l), le taux de LDH (\leq ou $>$ ULN ; ULN = upper limit normal, limite supérieure de la normale du laboratoire) et le nombre de sites métastatiques ($<$ ou \geq 3) du patient. Chaque critère est coté (0 ou 1). La somme des trois critères établit le score pronostic RMH de chaque patient entre 0 et 3.

Les patients avec un score à 0 ou 1 (RMH faible) sont considérés de bon pronostic, avec une survie globale médiane estimée à 74,1 semaines (IC95% 53,2-96,2). Les patients avec un score à 2 ou 3 (RMH élevé) sont considérés de mauvais pronostic, avec une survie globale médiane estimée à 24,9 semaines (IC95% 19,5-30,2).

Ces résultats ont été établis dans une analyse multivariée conduite chez 212 patients inclus dans 29 essais précoces au Royal Marsden Hospital entre janvier 2005 et juin 2006 et cherchant à valider les facteurs pronostics des patients inclus, afin de mieux sélectionner les patients pour les essais précoces (46). Ce score pronostic a été validé par la même équipe (47) et confirmé dans de nombreuses équipes et sous types tumoraux (48-51).

9.2.5.4 Les critères mENSAT-GRAS

Dans le cadre des corticosurrénales, la valeur pronostic du score RMH n'est pas connue. Pour cette tumeur très rare, qui est étudiée dans la cohorte ENDOCAN-COMETE, la classification pronostique repose sur la classification TNM et les critères GRAS (52) :

Le stade TNM est évalué avant ou après la prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive et divisé en stades UICC huitième édition (équivalent au stade ENSAT) :

- Stade I, tumeur localisée à la surrénale ≤ 5 cm (T1)
- Stade II, tumeur localisée à la surrénale > 5 cm (T2)
- Stade III, tumeur infiltrant le tissu adipeux (T3), les organes adjacents, la veine rénale et/ou la veine cave (T4) quel que soit le statut ganglionnaire ; ou tumeur (T1–T2) avec invasion des ganglions (N1)
- Stade IV tumeur, quelle que soient la taille et le statut ganglionnaire en cas de métastases à distance (M1). Le stade 4 est divisé en 3 stades IVa, IVb et IVc en cas d'invasion de 2, 3 ou >3 organes différent, incluant les ganglions, dans la classification mENSAT (53)

Le stade TNM est un facteur pronostic majeur du risque de récurrence et de survie (53–56) comme montré dans le tableau 3.

Stade	I	II	III	IV
Risque de récurrence à 5 ans	18-47%	36-62%	50-81%	-
Survie globale à 5 ans	63-88%	38-73%	19-54%	0-21%

Tableau 3. Impact pronostic du stade TNM-UICC des corticosurrénales

Les critères GRAS sont quatre critères qui prédisent de façon indépendante le risque de récurrence et la survie globale des patients avec un corticosurrénales :

- G : le grade de la tumeur (élevé si score de Weiss > 6 et/ou index Ki67 $\geq 20\%$)
- R : le statut de la résection (R0 : absence de résidu microscopique ; R1 : présence d'un résidu microscopique ; R2 : présence d'un résidu macroscopique)
- A : l'âge du patient (≥ 50 ans)
- S : la présence ou non de symptômes associés à la tumeur ou à un syndrome sécrétoire

Hormis les critères mENSAT-GRAS, évalués au diagnostic, l'évolution dynamique des autres facteurs pronostics mériterait d'être analysée afin de voir si leur corrélation à la survie se maintient au cours des traitements et du temps.

9.3 IMPACTS DE LA SEGMENTATION MOLECULAIRE DU CANCER

Les avancées majeures en termes d'analyse moléculaire du cancer ont ouvert la porte à une multitude de nouvelles questions : d'une part, elle permet de mieux comprendre le concept de cancérogenèse, d'hétérogénéité spatiale et temporelle, mais aussi d'analyser la sensibilité ou la résistance aux traitements anticancéreux. D'autre part, il n'y a plus un seul mais de multiples types de cancer, quel que soit le primitif, et qui répondront donc à différents types de traitements. Parmi toutes les anomalies moléculaires trouvées, l'idée est de trouver celle qui pilote la carcinogenèse chez un patient donné.

9.3.1 Changement de design dans les essais cliniques

La segmentation moléculaire a fait revoir les conditions de développement des médicaments, avec une transformation du design de certains essais cliniques adaptés à l'approche tumeur-agnostique, c'est-à-dire indépendamment du primitif tumoral, et de l'hétérogénéité des mutations rencontrées dans un même sous type tumoral (figure 1).

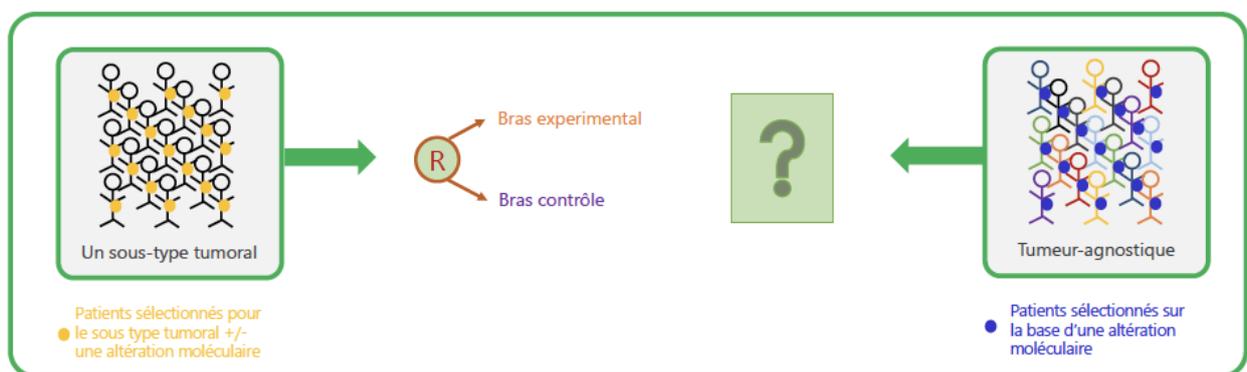


Figure 1. Médecine basée sur le primitif versus Médecine tumeur-agnostique

Ces nouveaux designs, regroupés sous le nom de masterprotocoles, incluent trois types d'essai clinique (57,58) :

- Dans un premier temps, les essais « basket » se sont développés (figure 2), incluant différents primitifs de cancers présentant diverses altérations moléculaires, comme le

programme AcSé-Crizotinib développé par UNICANCER® et qui a permis de traiter 246 patients dans plus de 20 types de cancers différents présentant des altérations des gènes ALK, MET ou ROS-1 (59). Par la suite, le programme AcSé a permis un accès précoce et privilégié à d'autres traitements sur le même principe (AcSé-Vemurafenib pour les tumeurs présentant la mutation V600 du gène BRAF, dans plus de 10 types de cancers différents ; AcSé eSMART pour l'oncologie pédiatrique ; AcSé immunothérapie, testant le nivolumab ou le pembrolizumab dans treize types de cancers rares et qui n'ont pas d'accès à l'immunothérapie de façon standardisée).

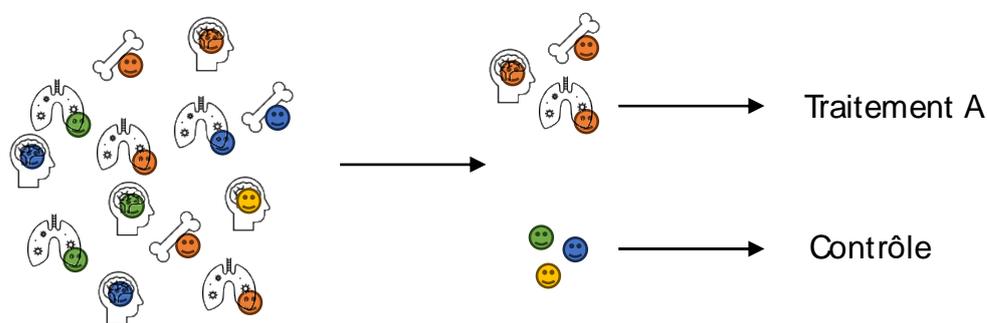


Figure 2. Schéma d'un essai "basket"

- Ensuite, les essais « umbrella » incluent quant à eux des patients avec un seul type de cancer, mais présentant des altérations moléculaires variées et ciblables par différents traitements (figure 3). Prenons l'exemple de l'essai LUNG-MAP. Dans le cadre du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), l'évolution des traitements pour les adénocarcinomes a été majeure ces dernières années, exemple type de maladie cancéreuse pour laquelle l'attente des résultats de l'analyse moléculaire est indispensable avant de déterminer la prise en charge thérapeutique.

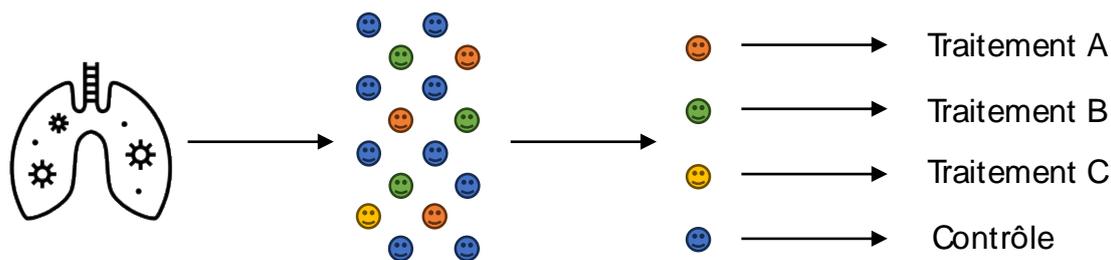


Figure 3. Schéma d'un essai "umbrella"

En ce qui concerne les CBNPC de type épidermoïdes, au-delà de la chimiothérapie à base de platine et l'immunothérapie, les alternatives thérapeutiques sont rares et une meilleure connaissance de la biologie moléculaire de ces cancers pourrait ouvrir la voie à traitements ciblés (60). Chaque patient de l'essai LUNG-MAP se voyait réaliser un portrait moléculaire et en fonction des résultats, était éventuellement éligible à l'une des quatre sous études randomisées testant un traitement ciblé contre le docetaxel, traitement de référence de la 2^{ème} ligne

- Enfin les essais « plateforme » incluent plusieurs types de cancer et proposent plusieurs interventions, leur design est dynamique, avec la possibilité d'ouvrir de nouveaux bras de traitement dans le temps adapté à l'évolution des découvertes de la recherche, et de fermer précocement des bras pour futilité en l'absence de bénéfice évident mis en évidence après inclusion de quelques patients (figure 4). Par exemple, l'essai de phase 2 I-SPY2, développé dans le cancer du sein localisé à haut risque de récurrence, a inclus plusieurs sous types de cancer du sein et proposé de multiples interventions différentes avec plusieurs groupes contrôles (61)

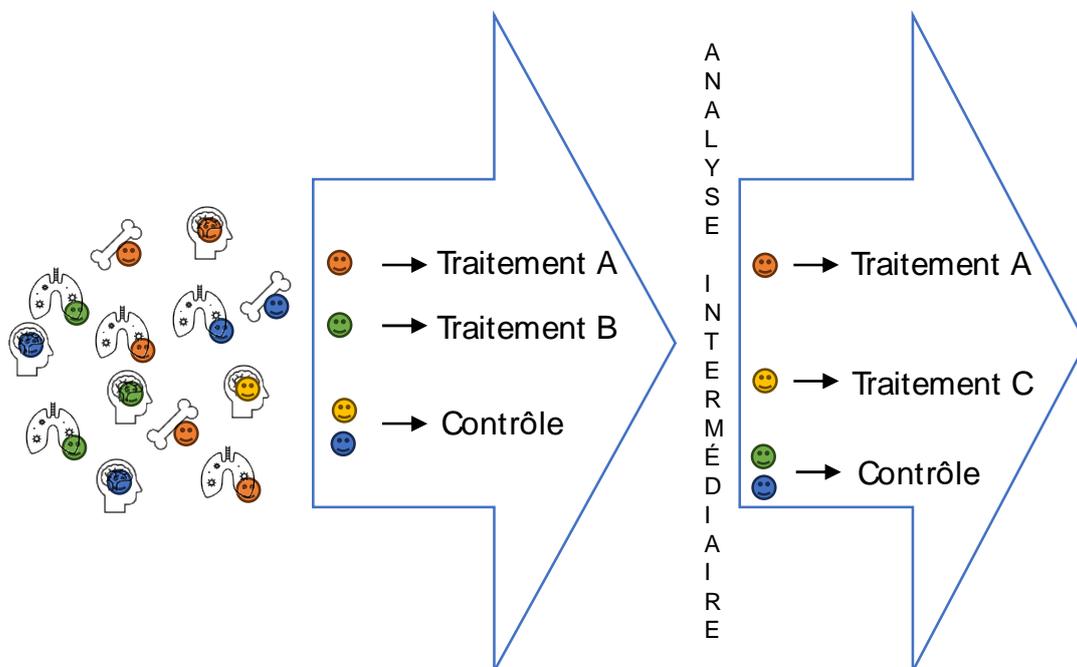


Figure 4. Schéma d'un essai "plateforme"

9.3.2 Changement de standards dans les conditions d'accès au marché des médicaments

Les indications thérapeutiques des médicaments étaient historiquement basées sur la tumeur et dans une indication particulière (maladie localisée, situation néo ou adjuvante ; maladie localement avancée ; ou maladie métastatique). Après le développement de ces nouveaux designs d'essai clinique non pas basé sur un primitif mais sur une anomalie moléculaire, on a vu une accélération de la mise sur le marché de certains médicaments, avec de nouvelles autorisations, dites tumeur-agnostiques. Il était alors nécessaire de prouver, outre l'efficacité et la pertinence clinique du traitement pour la maladie, un bénéfice en termes de survie (globale idéalement, ou un avantage net en survie sans progression) ou de qualité de vie.

Par exemple, l'autorisation de mise sur le marché du crizotinib a été basée sur un taux de réponse inhabituel de plus de 50% obtenu spécifiquement chez des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules présentant un réarrangement ALK (62). Compte tenu de ce taux de réponse exceptionnel, mais aussi de la rareté du réarrangement ALK (retrouvé dans moins de 5 % des cancers bronchiques non à petites cellules), il semblait alors impossible de mener un essai clinique randomisé contre un traitement standard avec la survie globale comme critère d'évaluation principal. Des observations similaires ont été faites ces dernières années avec de nouvelles anomalies moléculaires, créant de véritables niches thérapeutiques indépendamment du type de cancer primitif.

Plus récemment, la FDA a lancé également des processus d'AMM dits tumeur-agnostiques pour le pembrolizumab dans les tumeurs solides avec une instabilité des microsatellites (63) et l'entrectinib dans les tumeurs présentant une fusion du gène NTRK (64).

Les sociétés savantes, ASCO (American Society of Clinical Oncology) & ESMO (European Society for Medical Oncology), ont élaboré des scores de valeur pour évaluer la valeur ajoutée des nouveaux médicaments anticancéreux et guider de façon pertinente les nouvelles autorisations de mises sur le marché (65–67). Un score est associé à chaque traitement en fonction des critères d'efficacité reconnus, notamment la survie globale, la survie sans progression, le taux de réponse mais aussi le coût et de la qualité de vie.

Après l'envolée initiale des AMM de nouveaux médicaments et indications, on assiste en France, à une absence d'AMM pour certains nouveaux médicaments, malgré une période initiale d'autorisation d'accès précoce (AAP).

Pour l'oncologie thoracique par exemple, le sotorasib ciblant spécifiquement la mutation KRAS G12C ou le capmatinib ciblant les altérations de MET n'ont pas eu d'AMM post AAP. Les traitements ciblant les fusions de RET (selpercatinib, pralsetinib) ou NTRK (entrectinib, larotrectinib) n'ont ni AAP ni AMM, malgré des résultats probants, et les patients concernés par ces mutations se retrouvent sans traitement spécifique disponible pour leur maladie, en dehors des patients pouvant être inclus dans un essai clinique testant l'une de ces molécules.

9.3.3 Méthodes d'évaluation des traitements anti-cancéreux à l'ère des essais de médecine personnalisée

Les masterprotocoles ont habituellement un design d'essai clinique de phase II, avec comme critère de jugement principal le taux de réponse, mesuré selon les critères RECIST1.1 mais certains ont des critères de jugement plus ambitieux comme la survie, et comportent alors un groupe contrôle, qui reçoit un traitement standard.

En l'absence de groupe contrôle, et compte tenu d'une part de la forte hétérogénéité induite par le recrutement tumeur-agnostique, et d'autre part de la segmentation des sous types de cancers, chaque patient et l'histoire de sa maladie deviennent quasiment uniques.

L'une des voies pour évaluer la pertinence de ce type d'essai, et l'efficacité des traitements sur des populations de faible effectif, et afin de contrer cette hétérogénéité, est de considérer chaque patient comme son propre témoin/contrôle. Cette méthodologie a déjà été testée à plusieurs reprises.

9.4 LES ESSAIS DE MEDECINE PERSONNALISEE UTILISANT CHAQUE PATIENT COMME SON PROPRE TEMOIN

De nombreuses équipes se sont lancées dans la construction d'essais de phase I et II utilisant le profil moléculaire de chaque patient pour orienter spécifiquement leur traitement, le plus souvent chez des patients avec une maladie cancéreuse avancée et réfractaire à toutes les possibilités thérapeutiques, jugés en impasse thérapeutique, ou alors présentant des maladies rares, sans standards thérapeutiques évidents.

9.4.1 Exemple du carcinome de primitif indéterminé

Le programme MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research) est un projet de médecine de précision en oncologie développé dans 8 centres d'investigation en Allemagne (68).

La sous-étude « CUP » a été menée chez 70 patients présentant un carcinome de primitif indéterminé (69). Chaque patient a bénéficié d'une analyse moléculaire de sa tumeur (génomique et/ou exome) et 56/70 ont reçu une proposition de traitement ciblé par une RCP dédiée. Parmi eux, 20 des 56 patients ont été traités en accord avec la proposition. Le bénéfice clinique a été évalué par la mesure du PFS ratio, mesuré entre la PFS2 obtenue avec le traitement ciblé et la PFS1 obtenu par le traitement précédent. La PFS1 médiane était de 2,9 mois et la PFS2 médiane de 7,8 mois. Trois patients n'étaient pas évaluables pour le PFS ratio car ils n'avaient pas progressé pour le précédent traitement (PFS1). Le PFS ratio moyen était 3,6 chez les 17 patients évaluables (0,2-16,4) avec 13/17 (77%) des patients présentant un PFS ratio > 1,3. Le PFS ratio médian était 2,3 (0,2-16,4).

Les résultats d'efficacité de cette étude sont bien supérieurs à ceux attendus dans cette population et justifient clairement l'approche moléculaire pour guider le traitement spécifique de ces patients porteurs d'un carcinome de primitif indéterminé.

9.4.2 Les essais de médecine de précision pan-cancer utilisant le PFS ratio comme critère de jugement

Au début des années 2000, avec l'essor des thérapies ciblées, il est mis en évidence qu'elles apportent une nouvelle forme de réponse thérapeutique, avec leur rôle cytostatique (augmentant la proportion de patients avec une stabilisation tumorale prolongée), plutôt que la chimiothérapie, cytotoxique, dont l'effet est mieux reflété par le taux de réponse objective (70). Les traitements ciblés sont supposés ralentir ou différer la croissance tumorale.

Le PFS ratio, d'abord nommé GMI (growth modulation index) est alors construit comme le rapport de TTP2 (censuré ou non) sur TTP1 (non censuré) (71). Le GMI apparaît comme une clé pour mieux apprécier l'effet des thérapies ciblées dans les essais de phase II par rapport à celui des chimiothérapies (72).

Le PFS ratio a été utilisé pour la première fois par Von Hoff en 2010 (73) dans une étude pilote évaluant le bénéfice de l'apport d'un profil moléculaire (PM) dans la décision thérapeutique d'un patient présentant un cancer réfractaire, chaque patient étant considéré comme son propre contrôle. Parmi 86 patients chez qui un profil moléculaire a été réalisé, 84 présentaient une altération ciblable et 66 d'entre eux ont été traités par un traitement ciblé (TC). Parmi eux, 18 patients (27%) avaient un PFS ratio $\geq 1,3$ (IC95% 17%-38%) ; $p=0,007$. L'étude était positive puisque l'hypothèse nulle était que moins de 15% des patients auraient un PFS ratio $\geq 1,3$; estimant que le taux de réponse attendu à un traitement ciblé serait de 30%.

Depuis l'étude de Von Hoff, de nombreuses autres équipes ont utilisé le PFS ratio comme critère de jugement :

- Soit pour évaluer le bénéfice global des inclusions dans les essais précoces de leur centre, avec des populations et des traitements hétérogènes,
- Soit pour comparer deux traitements dans une population particulière (74), afin de tester si l'amélioration du PFS ratio obtenu pourrait prédire la survie par exemple,
- Soit pour évaluer, sur le modèle de Von Hoff, une approche basée sur le portrait

moléculaire de la tumeur pour guider le traitement, soit chez des patients atteints d'un unique type de cancer (75), soit dans une population plus hétérogène avec tous type de cancers et ayant déjà épuisé tous les traitements conventionnels.

Le tableau 4 résume les résultats de ces dernières études (73,76–86), conduites dans des populations hétérogènes de patients avec des tumeurs variées et réfractaires, ayant généralement épuisé tous les traitements possibles. Le PFS ratio est estimé comme le ratio entre la PFS2 (obtenu par le traitement ciblé (TC)) et la PFS1 obtenue avec le dernier traitement conventionnel reçu par le patient (traitement standard (TS)). Le cut-off généralement utilisé pour juger le bénéfice du nouveau traitement est un PFS ratio $\geq 1,3$; c'est-à-dire un allongement de la PFS de 30% ou plus, par rapport au traitement préalable.

On note plusieurs discordances entre ces essais :

- Tout d'abord, le nombre de patients effectivement traités par un traitement ciblé, par rapport au nombre de patients inclus dans l'étude ou au nombre de profils moléculaires réellement établis est très variable, et dépend de plusieurs facteurs : le type d'analyses moléculaires réalisées (plus il y a de tests réalisés, plus il y a théoriquement de potentielles cibles et donc plus il y a de traitements), l'état général des patients recrutés (plus cet état général est altéré, moins le patient a de chance d'être éligible à un nouveau traitement), le type de cancer inclus dans les études qui est directement lié au recrutement global du centre anti-cancéreux (certains cancers ont de nombreuses altérations potentiellement ciblables, d'autres beaucoup moins).
- Seule l'étude SHIVA (qui comparait de façon randomisé un TC et un TS) proposait un cross over, donc le PFS ratio présenté concerne les patients qui ont fait la séquence TS -> TC dans le cadre de l'étude, avec un rythme régulier des évaluations tumorales (87). Toutes les autres études ont mesuré la PFS1 de façon rétrospective, induisant un biais potentiel d'évaluation. Par ailleurs, il manque souvent les détails concernant le rythme et les modalités d'évaluation de la PFS2. Peu d'essais présentent les chiffres réels, ainsi que leur intervalle de confiance, de PFS1 (3/12) et PFS2 (8/12).

- La dernière étude (Miller et al.) présente des résultats assez exceptionnels par rapport aux autres études (la durée médiane de la PFS2 était de 6,1 mois ; le PFS ratio médian à 2,1 ; 59% de patients présentaient un PFS ratio $\geq 1,3$; la survie globale des patients inclus dans l'étude était de 25,2 mois). Néanmoins, 67/93 (72%) des patients avaient reçu un traitement « on label », c'est-à-dire déjà recommandé pour la pathologie avec un niveau de preuve élevé (niveau 1, c'est à dire le niveau maximum potentiel, qui incluait les indications validées par la FDA et les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network)). Ces résultats diffèrent nettement des autres essais, dont les résultats sont globalement assez décevants, avec une durée de PFS2 autour de 2-3 mois, un taux de réponse globale inférieur à 25%, une proportion de patients avec un PFS ratio \geq objectif de 0 à 45%.

Si l'on regarde l'ensemble des douze essais inclus dans le tableau 4, la période de publication des résultats s'étend de 2010 à 2022. Cette dernière décennie correspond à l'essor global des thérapies ciblées et de la médecine personnalisée en oncologie, avec des avancées majeures dans de nombreuses pathologies.

Prenons l'exemple du cancer bronchique non à petites cellules, qui est l'exemple type de maladie pour laquelle on ne peut s'affranchir de la recherche d'anomalies moléculaires ciblables qui conditionnent la prise en charge et la survie des patients, dès la première ligne thérapeutique en situation métastatique et maintenant en situation adjuvante, notamment dans certaines population (non-fumeur, origine asiatique, exposition professionnelle éventuelle). La Haute Autorité de Santé a permis l'autorisation de multiples drogues ciblant le gène EGFR : erlotinib depuis 2006, gefitinib (2009), afatinib (2014) et enfin l'osimertinib (2016) qui est maintenant le traitement de référence en première ligne thérapeutique et également en situation adjuvante pour les patients opérés de stade IB à IIIA en complément éventuel d'une chimiothérapie. Les autorisations de mises sur le marché des premières molécules ont été basées sur des améliorations de la survie sans progression par rapport à la

chimiothérapie, sans bénéfice pour la survie globale. Les dernières autorisations sont basées sur un bénéfice en survie sans progression et en survie globale. Les molécules étant de plus en plus efficaces.

Si l'on revient aux essais de médecine personnalisée qui avaient un recrutement tumeur-agnostique, on peut voir que les panels diagnostiques ont considérablement évolués ces dix dernières années. Ils étaient réduits pour les premiers essais à un panel génomique restreint, alors que les derniers essais explorent le génome, le transcriptome, certaines caractéristiques phénotypiques (instabilité des microsatellites et charge mutationnelle). On aurait pu imaginer, avec l'augmentation du nombre d'anomalies potentiellement ciblables, et l'amélioration de l'effet bénéfique des traitements ciblés disponibles off-label, que ces essais montreraient des résultats de plus en plus probants. Malgré cela, les résultats de ces essais n'ont pas l'air de s'améliorer réellement avec le temps.

Il faut pouvoir à l'avenir évaluer la pertinence et le rationnel de ce type d'essais cliniques, qui permettent néanmoins de faire bénéficier d'une approche innovante à des patients pour lesquelles aucune thérapie ciblée n'est aujourd'hui disponible.

Étude	Année	Objectif	Cross over autorisé	N traités/N testés	PFS1 (TS)	PFS2 (TC)	PFS ratio médian	PFS ratio moyen	Succès (PFS ratio > objectif)	ORR	DCR	OS (mois)	Référence
Von Hoff	2010	PFS ratio > 1,3	non	66/86 profils moléculaires	-	-	2,9	-	18/66 - 27%	10,0%	-	5,0	Von Hoff et al.
SHIVA	2016	PFS ratio > 1,3	oui	70/293 patients éligibles	2,00	2,30	-	-	25/70 - 37%	1,4%	-	10,9	Belin et al.
ONCO-T-PROFIL	2016	PFS ratio ≥ 1,3	non	19/50 patients inclus	-	-	-	-	8/19 - 42%	-	-	-	Seeber et al.
Indiana University	2016	PFS ratio > 1,3	non	44/168 profils moléculaires	-	2,83	-	1,3	19/44 - 43,2%	-	-	-	Radovich et al.
MOSCATO-01	2017	PFS ratio > 1,3	non	199/843 profils moléculaires	-	-	-	-	63/193 - 33%	11,0%	-	11,9	Massard et al.
CoPPO	2018	PFS ratio > 1,3	non	101/460 profils moléculaires	-	2,76	-	-	32/101 - 32%	15,0%	-	-	Tuxen et al.
I-PREDICT	2019	PFS ratio ≥ 1,3	non	83/149 patients inclus	-	3,67	-	-	24/53 - 45,3%	-	30,4%	11,8	Sicklick et al.
WINTHER	2019	PFS ratio > 1,5	non	107/303 patients inclus	-	2,01	-	-	22,4% (25% > 1,3)	11,2%	26,2%	5,9	Rodon et al.
MASTER	2021	PFS ratio > 1,3	non	362/1484 profils moléculaires	-	-	-	-	107/300 - 35,7%	23,9%	55,3%	10,4	Horak et al.
ICT trial	2021	PFS ratio ≥ 1,2	non	8/20 profils moléculaires	2,68	2,02	0,7	-	0 - 0%	0,0%	16,7%	6,8	Riedl et al.
APHM	2022	PFS ratio > 1,3	non	37/180 profils moléculaires	-	2,66	0,6	-	7/35 - 20%	19,0%	32,0%	5,3	Gouton et al.
MCC MTB	2022	PFS ratio ≥ 1,3	non	93/591 patients avec altérations	4,8	6,11	2,1	-	59%	-	-	25,2	Miller et al.

Tableau 4. Études de médecine personnalisée utilisant le PFS ratio comme critère de jugement

10 OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif général de la thèse est de mieux comprendre l'efficacité de l'approche « patient propre témoin » dans le contexte de la médecine personnalisée en oncologie, avec un focus particulier sur l'évaluation du PFS ratio.

Sont présentés ci-après les trois axes de recherche qui ont été développés au cours de cette thèse, et visent à répondre à cet objectif :

- Le premier projet a été réalisé dans un sous type de cancer rare, le corticosurréalome, pour lequel seule la 1^{ère} ligne thérapeutique associant mitotane et chimiothérapie à base de platine a prouvé son efficacité en 2012. A partir de la 2^{ème} ligne, les dossiers des patients en progression sont discutés généralement en RCP nationale COMETE, afin de proposer éventuellement une inclusion dans un essai clinique.
Le but de notre étude était donc d'analyser le bénéfice des inclusions des corticosurréalomes dans les essais précoces en France, dans la cohorte nationale ENDOCAN-COMETE, en évaluant chaque patient comme son propre témoin (88).
- Le second projet évaluait plus précisément la pertinence du PFS ratio comme critère d'évaluation de l'effet des traitements anti-cancéreux, par rapport aux critères de jugement habituellement utilisés et de comparer leurs corrélations à la survie.
Notre étude a donc consisté en une nouvelle analyse des données de l'étude FFCD0307, précédemment publiée et qui comparait deux séquences de chimiothérapie de façon randomisée en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du cancer de l'estomac avancé ou métastatique (89).
- Le troisième projet était d'évaluer le bénéfice de l'approche thérapeutique basée sur le portrait moléculaire de la tumeur par rapport à un traitement standard chez des patients présentant un cancer réfractaire, chaque patient étant considéré comme son

propre témoin.

Nous présentons les résultats de l'étude SHIVA02 (NCT03084757), conduite par l'Institut Curie et dont l'ambition était d'évaluer le PFS ratio de la façon la plus précise possible, l'originalité était que l'étude incluait les deux lignes thérapeutiques consécutives (traitements standard et ciblé) avec un rythme d'évaluation des PFS identique dans chacun des deux bras (étude non publiée).

A la suite de cette introduction, le manuscrit comporte une partie « Matériels et méthodes » qui permet de décrire les différentes cohortes de patients analysées et les méthodes statistiques utilisées. La partie suivante présente les résultats détaillés des trois études décrites ci-dessus. Enfin, la dernière partie comporte une discussion de l'ensemble de ces résultats et ouvre les perspectives envisagées à l'issue de ces travaux.

11 MATERIEL ET METHODES

11.1 METHODOLOGIES STATISTIQUES UTILISEES

11.1.1 Définition et mesure du PFS ratio (GMI)

Le PFS ratio, également dénommé GMI (growth modulation index) évalue chaque patient comme son propre témoin/contrôle. Il correspond au ratio entre la survie sans progression (PFS) de la ligne "n" (PFS2) et le temps jusqu'à progression de la ligne "n-1" (TTP1).

$$\text{PFS ratio} = \text{PFS2/TTP1}$$

Le PFS ratio est parfois décrit comme le ratio PFS2/PFS1 mais cette PFS1 correspond en réalité au TTP1 puisque les patients ne peuvent pas être décédés à l'étape 1, sinon ils n'auraient pas de valeur de PFS2 (figure 5).

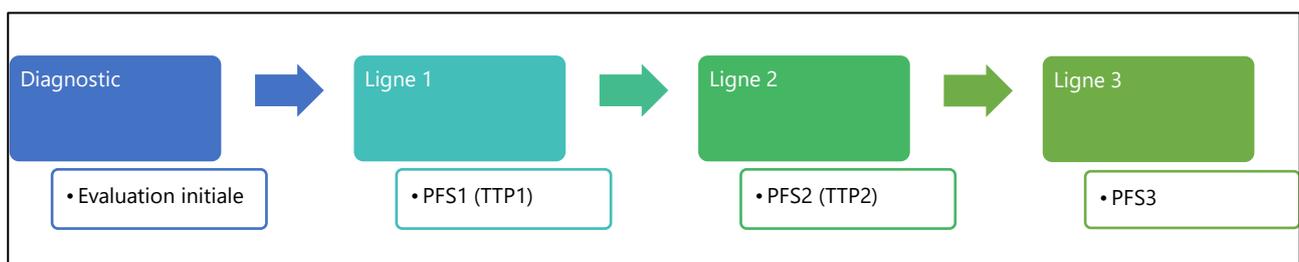


Figure 5. Modélisation de la succession des PFS

11.1.2 Interprétation du PFS ratio

On considère trois situations alternatives comme décrites à la figure 6.

Le 1^{er} scénario (A) est l'histoire naturelle de la prise en charge d'un patient en oncologie : Les traitements considérés comme les plus efficaces sont volontiers administrés en 1^{ère} intention

et, si comme théoriquement, les patients répondent de moins en moins bien, les durées de survie sans progression consécutives décroissent généralement au fil du temps.

Si l'on s'intéresse maintenant au PFS ratio de deux traitements consécutifs : La situation intermédiaire (B) est que le second traitement utilisé est moins efficace que le 1^{er} (PFS ratio <1). La 3^{ème} situation (C) considère que la PFS2 est supérieur à la PFS1 (PFS ratio >1) donc que le second traitement est finalement plus efficace que le 1^{er}.

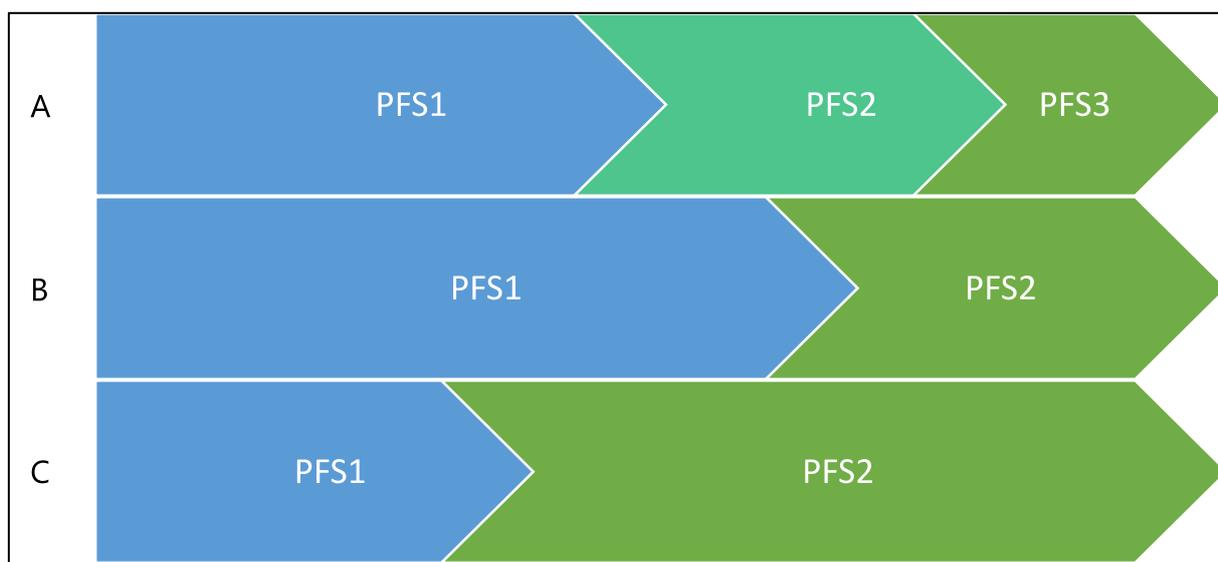


Figure 6. Modélisation de l'interprétation du PFS ratio

11.1.3 Mesures de la survie globale

Les différentes mesures de la survie globale sont expliquées dans la figure 7.

Les survies globale OS1 et OS2 sont mesurées à partir du début des traitements de première et deuxième ligne. La survie globale OS3 est mesurée à partir de la date de progression en deuxième ligne.

L'OS3 permet de mesurer l'effet global ou additif d'une séquence thérapeutique par la mesure de l'allongement éventuel de la survie post progression.

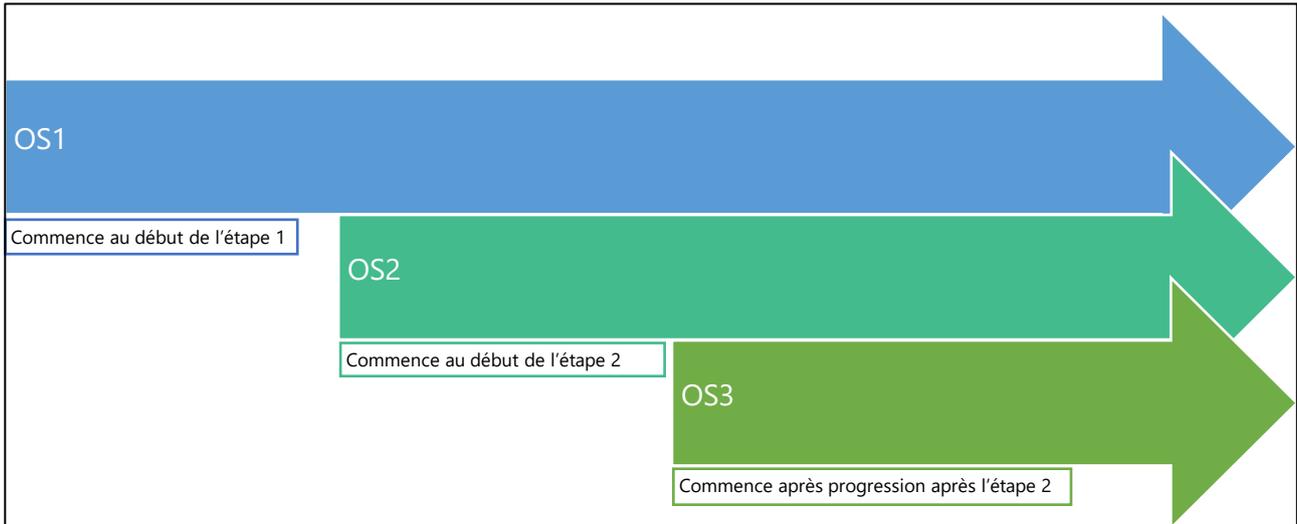


Figure 7. Modélisation des différentes mesures de la survie globale

11.1.4 Tests de comparaison

Le test des rangs de Wilcoxon est une alternative non-paramétrique au test de Student pour des échantillons appariés. Ce test permet de comparer deux mesures d'une variable quantitative (données appariées), mesurées chez les mêmes sujets, dans un ou plusieurs échantillons.

Exemple dans R : Le test des rangs de Wilcoxon a permis de comparer les PFS ratios (ici GMI) observés dans l'étude FFCD0307 en fonction du bras de randomisation (ARM).

```
wilcox.test(DB$GMI~DB$ARM, mu = 0, alternative = "two.sided")
```

```
Wilcoxon rank sum test with continuity correction
```

```
data: DB$GMI by DB$ARM
```

```
W = 4267, p-value = 0.1467
```

```
alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

11.1.5 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée lorsqu'une association entre le PFS ratio et le bras de randomisation a été mise en évidence dans l'essai FFCD0307 afin de vérifier que les résultats n'étaient pas influencés par les données censurées.

Les calculs ont donc été refaits en retirant les patients censurés pour la progression tumorale.

11.1.6 Tests de corrélation

Un test de corrélation est un test statistique non paramétrique permettant d'évaluer l'association entre deux variables aléatoires continues ou ordinales. Les différents tests ont été réalisés à l'aide de plusieurs méthodes (Spearman, Pearson et Kendall). Les résultats présentés sont ceux réalisés avec la méthode de Kendall, qui est plus adaptée aux échantillons de petites tailles.

La méthode de Kendall mesure la corrélation de rang entre deux variables. Le τ (tau) de corrélation de Kendall varie de -1 à 1 et s'interprète comme ceci :

- $\tau = 0$: pas de corrélation,
- $\tau > 0$: corrélation positive (l'une des variables est fonction croissante de l'autre)
- $\tau < 0$: corrélation négative (l'une des variables est fonction décroissante de l'autre)

Plus τ converge vers 1 en valeur absolue, plus la corrélation est forte, elle est considérée :

- Faible : $\tau < 0,3$
- Modérée : $0,3 < \tau < 0,7$
- Forte : $\tau > 0,7$

La valeur du coefficient de corrélation τ est associée à sa valeur p de signification statistique.

Exemple dans R : Les coefficients de corrélation de Kendall ont été mesurés afin de comparer

l'association entre le PFS ratio (ici GMI) et les paramètres de survie (ici la survie globale).

```
cor.test(x = DB$GMI, y = DB$OS2, method = "kendall", conf.level =
0.95)

      Kendall's rank correlation tau

data:  DB$GMI and DB$OS2
z = 1.9716, p-value = 0.04865
alternative hypothesis: true tau is not equal to 0
sample estimates:
      tau
0.1054802
```

11.1.7 Logiciels utilisés

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel R en utilisant l'environnement RStudio® (version 4.1.1 à 4.3.1).

Les tableaux et figures ont été réalisées avec les logiciels R, Excel ou PowerPoint.

11.2 BASES DE DONNEES ANALYSEES

11.2.1 Cohorte ENDOCAN-COMETE

11.2.1.1 *Le corticosurréalome*

Le corticosurréalome est une tumeur maligne très rare du cortex surrénalien. La glande surrénale est un organe pair, situé juste au-dessus du rein et divisé en deux parties : la médullosurrénale (partie centrale représentant 25% de la glande surrénale) qui sécrète les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et la corticosurrénale (partie périphérique qui représente 75% de la glande) et sécrète les hormones stéroïdes (cortisol, aldostérone et déhydroépiandrostérone (DHEA) qui est ensuite convertie en androgènes).

L'incidence du corticosurréalome est de moins de 100 nouveaux cas par an en France (ou 1 à 2 cas par million d'habitants). Chez l'adulte, ce cancer survient généralement vers l'âge de 40-50 ans, et il existe également un pic d'incidence chez l'enfant de moins de 15 ans (90).

Le diagnostic de corticosurréalome peut être suspecté devant trois types de présentation (91) :

- Un incidentalome, qui correspond à la découverte fortuite, sur une imagerie abdominale comme un scanner, réalisé pour une raison tout autre, d'une tumeur au niveau d'une des glandes surrénales ;
- Un syndrome sécrétoire, soit un ensemble de symptômes liées au fait que la tumeur sécrète en excès certaines hormones libérées naturellement par le cortex surrénalien. Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome de Cushing, caractérisé par une érythrose faciale, un visage plus rond, une bosse au niveau de la nuque, une prise de poids, des vergetures rouges, une peau plus fine et fragile ;
- Un syndrome tumoral, c'est-à-dire un ensemble de symptômes comme une fièvre, une

perte de poids, des douleurs abdominales ou lombaires ou encore la palpation d'une masse abdominale ; qui reflètent l'importance de la tumeur surrénalienne.

Le diagnostic certains repose sur l'examen anatomopathologique réalisé sur la pièce opératoire, qui est également un geste thérapeutique et représente le traitement de référence au stade localisé. Selon le risque de récurrence locale ou à distance, ce geste peut être complété par des traitements adjuvants locaux (radiothérapie, radiofréquence). Un traitement antisécrétoire complémentaire par mitotane (inhibiteur de la stéroïdogénèse) avec ou sans chimiothérapie est proposé en cas de facteurs pronostics défavorables (Ki67>10%, résection chirurgicale R1 ou R2) (92).

11.2.1.2 Rationnel de l'étude

Le pronostic des patients atteints de corticosurréalome est globalement mauvais : à 5 ans, la survie globale des patients avec un corticosurréalome métastatique est inférieure à 15% (55).

A un stade avancé ou métastatique, le traitement des patients repose sur l'association du mitotane à une chimiothérapie à base de platine, comme démontré dans l'étude prospective randomisée FIRM-ACT (93). L'étude a randomisé 304 patients qui recevaient du mitotane avec soit une polychimiothérapie par cisplatine, etoposide et doxorubicine soit de la streptozocine. Le groupe avec l'association mitotane plus polychimiothérapie avait un meilleur taux de réponse (23,2 versus 9,2% ; $p < 0,001$) et une meilleure survie sans progression (5,0 versus 2,1 mois ; hazard ratio 0,55 (IC95% 0,43-0,69 ; $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale qui était de 14,8 versus 12,0 mois ; HR 0,79 (IC 95% 0,61-1,02 ; $p = 0,07$).

A partir de la seconde ligne thérapeutique, il y a peu de données publiées et le traitement repose généralement sur une monothérapie de chimiothérapie. Les recommandations récentes de l'ESE (European Society of Endocrinology) en association avec le réseau ENS@T

(European Network for the Study of Adrenal Tumours) proposent en seconde ligne d'inclure les patients dans les essais thérapeutiques s'ils sont disponibles, en alternative à une chimiothérapie par gemcitabine ou streptozotocine, ou aux traitements locorégionaux (94). En France, les dossiers des patients sont discutés au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale.

Du fait de la rareté de la maladie, il y a très peu d'essais de phase II ou III dans cette indication, ce qui représente un réel frein à l'innovation thérapeutique. L'accès aux essais de phase I est donc indispensable aux progrès dans cette pathologie tumorale. L'accès et le bénéfice global des patients inclus dans des essais thérapeutiques précoces (phase I ou II) ne sont cependant pas connus.

11.2.1.3 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le bénéfice de l'inclusion des patients présentant un corticosurréalome dans des essais précoces, par la mesure du PFS ratio (c'est-à-dire le rapport entre la PFS obtenue dans l'essai précoce par rapport à la PFS de la ligne préalable).

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de décrire :

- Le taux d'inclusion des patients dans les essais précoces par rapport aux demandes faites/suggérées en RCP nationale COMETE,
- Les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques ; en particulier, les caractéristiques des patients, les molécules utilisées, les lignes préalables,
- Les réponses tumorales mesurées selon les critères RECIST 1.1 et observées dans les essais thérapeutiques précoces,
- La survie globale des patients inclus dans des essais thérapeutiques précoces.

11.2.1.4 Matériels

ENDOCAN-COMETE est un Réseau National de Référence, dédié à l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de Cancers de la Surrénale en France. Une RCP nationale bimensuelle permet de discuter la prise en charge thérapeutique de l'ensemble des patients atteints de corticosurréalome.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, au sein du réseau ENDOCAN-COMETE, de l'ensemble des dossiers de patients suivis pour un corticosurréalome et en RCP en France entre janvier 2009 et décembre 2019. Tous les patients qui ont été inclus dans un essai précoce ont été inclus dans notre étude. Les paramètres suivants ont été recueillis au diagnostic initial du corticosurréalome : sexe, statut ECOG-PS, taille et côté du primitif tumoral, présence ou non d'une sécrétion hormonale associée et si oui, type de sécrétion, index Ki67, score de WEISS, stade ENSAT et paramètres GRAS.

La prise en charge de chaque patient a été revue : qualité de la résection chirurgicale de la tumeur primitive, traitements complémentaires locaux adjuvants éventuels, délai jusqu'à la rechute métastatique, et prise en charge en situation métastatique : traitements utilisés, taux de réponse et survie sans progression à chaque ligne thérapeutique.

Les paramètres suivants ont été recueillis au moment de l'inclusion dans l'essai précoce : âge, statut ECOG-PS, score RMH ; et pendant l'essai clinique : taux de réponse selon les critères RECIST1.1, durées de survie sans progression et survie globale.

La nature rétrospective de la cohorte et la grande variété de molécules étudiées induisaient des biais évidents dans l'analyse poolée des données d'efficacité des différents essais cliniques. Par conséquent, nous avons choisi d'évaluer le bénéfice clinique de la stratégie en utilisant chaque patient comme son propre contrôle à l'aide du PFS ratio. Le cut-off de PFS ratio choisi pour juger de l'efficacité de l'inclusion était un PFS ratio supérieur à 1,3.

11.2.1.5 Analyses statistiques

Les données recueillies ont été résumées par leur nombre et pourcentage pour les variables catégorielles et par leur moyenne et son écart type ou leur médiane avec son étendue pour les variables continues. Les données manquantes ont été exclues pour le calcul des pourcentages. La PFS a été définie comme la durée entre le début de chaque ligne et la date de progression de la maladie ou de décès, quelle qu'en soit la cause. La survie globale (OS) a été mesurée à partir du début de l'essai clinique de phase précoce jusqu'au décès. La méthode Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les paramètres de survie (OS & PFS). Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95 % associé ont été calculés à l'aide d'un modèle de Cox. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R en utilisant l'environnement RStudio® (version 4.1.1).

11.2.2 Essai FFCD0307

11.2.2.1 Rationnel de l'étude

L'étude FFCD0307 a été menée par l'intergroupe FFCD-GERCOR-FNCLCC (Fédération francophone de cancérologie digestive - Groupe coopérateur multidisciplinaire en Oncologie - Fédération Nationale des Centres de lutte contre le cancer) et a été publiée en 2014.

Cet essai comparait deux séquences thérapeutiques inversées, administrées en 1^{ère} et 2^{ème} ligne thérapeutique du cancer de l'estomac avancé ou métastatique. Les résultats de la comparaison des traitements en première ligne thérapeutique ont été précédemment publiés (95). Le critère de jugement principal de l'étude était le TTF (temps jusqu'à l'échec du traitement qui démarre à la date de randomisation et se termine, pour rappel, à la date de progression tumorale, d'un effet secondaire jugé important, à la demande du patient ou au décès). Les auteurs ont montré une prolongation significative du TTF dans le bras B (FOLFIRI en première ligne) par rapport au bras A (ECX en première ligne) : 5,1 versus 4,2 mois ; $p=0,008$.

Il n'y avait par ailleurs pas de différence significative en termes de taux de réponse (39,2 vs 37,8%), de survie sans progression (PFS médiane 5,3 vs 5,8 mois ; $p=0,96$) ou de survie globale (9,5 vs 9,7 mois ; $p=0,95$). La tolérance était meilleure dans le bras FOLFIRI (69 vs 84% d'effets secondaires de grade 3-4 ; $p<0,001$).

11.2.2.2 Objectifs de l'étude

L'étude FFCD0307 a un design rare et particulier, puisque le traitement de seconde ligne est prédéterminé dès la randomisation précédent la première ligne thérapeutique. Le recueil exhaustif des données de l'étude permettait d'une part de pouvoir évaluer des critères de jugement habituels comme le taux de réponse, la survie sans progression ou la survie globale,

mais aussi, de pouvoir évaluer le PFS ratio et sa pertinence, en évaluant sa corrélation à la survie globale, et en comparant cette corrélation avec celle mesurée entre les critères de jugement habituels (PFS1 et PFS2) et la survie globale.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le PFS ratio en fonction du bras de randomisation initial.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient :

- De mesurer les critères de jugements habituels (PFS1, PFS2, OS1, OS2 et OS3),
- D'évaluer la proportion de patients avec un PFS ratio faible (<1,3) ou élevé (>1,3),
- De mesurer la corrélation entre le niveau (faible ou élevé) du PFS ratio et la survie globale (OS1 et OS3),
- De mesurer la corrélation entre la survie sans progression (PFS1 et PFS2) et la survie globale (OS1 et OS3),
- D'évaluer la pertinence du PFS ratio comme critère de jugement par la comparaison de ces corrélations.

11.2.2.3 Matériels

Les données brutes de l'essai ont été procurées par la FFCD (Fédération Française de Cancérologie Digestive) et réanalysées de façon rétrospective.

Cet essai de phase III randomisé et multicentrique, incluait des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique non traité en situation localement avancé ou métastatique relevant d'un traitement systémique. Les patients étaient randomisés entre deux séquences de chimiothérapie (figure 8). Les patients pouvaient avoir reçu un traitement antérieur en cas de maladie initialement localisée.

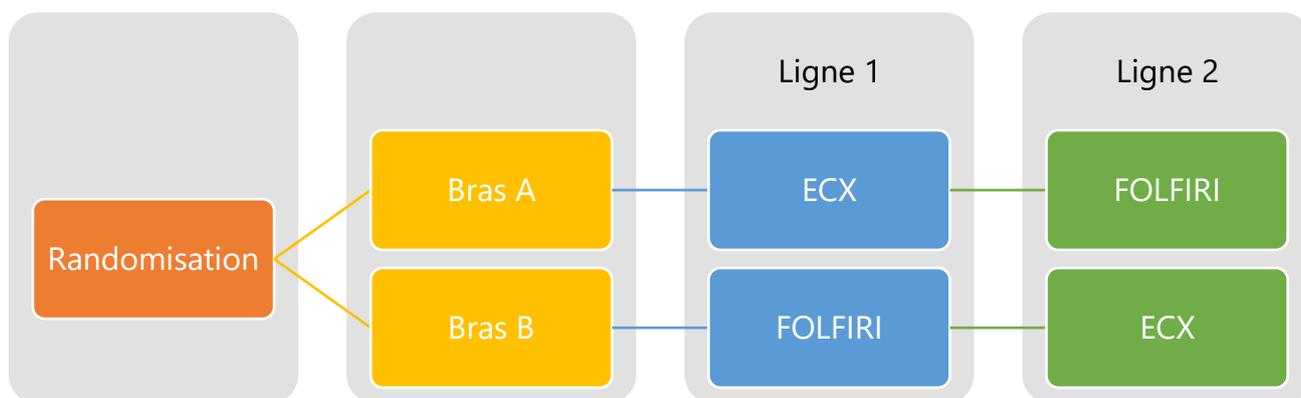


Figure 8. Schéma de l'étude FFCD0307

Les associations de chimiothérapie comportaient :

- ECX = épirubicine 50 mg/m² jour + cisplatine 60 mg/m² au J1 et capécitabine 2000 mg/m² de J2 à J15, toutes les 3 semaines.
- FOLFIRI = irinotécan 180 mg/m² + leucovorine 400 mg/m² + bolus 5FU 400 mg/m² + 5 FU 2400 mg/m² en continu sur 46 h à partir du J1, toutes les 2 semaines.

La randomisation était stratifiée en fonction du centre, du statut ECOG (0 à 2), d'un antécédent éventuel de traitement adjuvant en cas de récurrence, le site de la maladie et la présence ou non d'une lésion gastrique associée. La maladie devait être mesurable selon les critères RECIST 1.0. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé avant leur inclusion. L'étude a été approuvée par les comités d'éthique alors en vigueur.

Les évaluations par scanner TAP (thoraco-abdomino-pelvien) étaient réalisées toutes les 8 semaines dans le bras A et toutes les 9 semaines dans le bras B. La deuxième ligne de traitement, proposée après mise en évidence d'une progression tumorale à la suite du 1^{er} traitement, ne pouvait commencer que si le patient avait cliniquement et biologiquement récupéré des toxicités du traitement de 1^{ère} ligne, et après une période de wash out d'au moins 3 semaines depuis la dernière dose de chimiothérapie.

11.2.2.4 Analyses statistiques

La première ligne thérapeutique démarrait à la date de randomisation.

Afin de dissocier la date de progression en première ligne et la date de début effectif de la seconde ligne thérapeutique, la date de début de la deuxième ligne a été définie comme la date de progression de la maladie après la 1^{ère} ligne thérapeutique plus 1 jour.

Le temps jusqu'à progression (TTP) a été défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie en première ligne pour le TTP1. Le TTP2 a été défini comme le temps écoulé entre la date de début de la deuxième ligne et la date de progression de la maladie en deuxième ligne (TTP2).

La survie sans progression (PFS) a été définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation initiale et la date de progression de la maladie ou de décès pour la première ligne de traitement (PFS1). La PFS2 commençait donc le jour suivant la progression de la maladie en première ligne thérapeutique et se terminait à l'échec de la deuxième ligne (déterminé par la progression de la maladie ou le décès).

L'OS1 a été définie comme le temps écoulé entre la date de la première randomisation et la date du décès. L'OS3 a été défini comme la durée entre la progression de la maladie en 2^{ème} ligne et la date du décès (survie post-progression).

Les données de l'OS2, qui est mesurée entre la date de début de la 2^{ème} ligne thérapeutique et le décès, ont déjà été publiés et ne seront pas détaillés dans ce manuscrit (96). La survie globale en 2^{ème} ligne (OS2) des patients traités dans le bras A (ECX puis FOLFIRI en L2) était de 5,4 mois versus 4,8 mois pour les patients traités dans le bras B (FOLFIRI puis ECX en 2^{ème} ligne).

Le PFS ratio (GMI) a été définie comme le rapport entre la PFS2 et le TTP1. Le cut-off utilisé dans notre étude pour attester du bénéfice de la séquence thérapeutique dans cette étude était de 1,3.

Les critères de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan Meier et sont présentés avec leurs médianes et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les PFS ratio des deux bras de traitement ont été comparés par le test des rangs de Wilcoxon. Les coefficients de corrélation de Kendall ont été mesurés afin de comparer l'association entre le PFS ratio et les paramètres de survie.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R en utilisant l'environnement RStudio® (version 4.1.1).

11.2.3 Essai SHIVA02

11.2.3.1 Rationnel et objectifs de l'étude

L'équipe de l'Institut Curie a préalablement conduit l'essai randomisé de phase II SHIVA (également nommé SHIVA01) dont l'objectif principal était de comparer la survie sans progression obtenue avec un traitement ciblé (TC), basé sur le profil moléculaire de la tumeur (comprenant : un NGS (next generation sequencing), une analyse des CNV (copy number variation) et l'expression des différents récepteurs hormonaux), à la PFS obtenue avec un traitement standard (TS) chez des patients présentant un cancer réfractaire (Figure 9) (87).

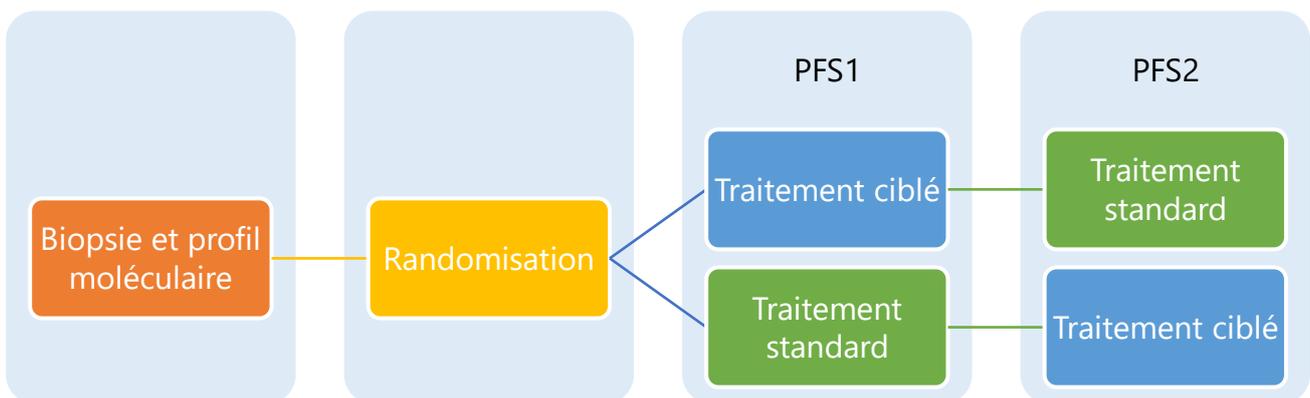


Figure 9. Schéma de l'étude SHIVA01

Dans l'étude SHIVA01, le traitement ciblé était orienté selon un algorithme prédéfini, en fonction de l'anomalie moléculaire mise en évidence et la randomisation était stratifiée selon les trois voies de signalisation suivantes : voie des récepteurs hormonaux, voie PI3K/AKT/mTOR et voie RAF/MEK. La PFS médiane était de 2,3 mois pour le traitement ciblé contre 2,0 mois pour le traitement standard (hazard ratio 0,88, IC 95% CI 0,65 - 1,19 ; p=0,41). Le cross over était possible dans les deux bras. Le sous-groupe de patients traités pour une anomalie de la voie RAF/MEK avait une PFS supérieure aux autres voies (3,7 mois vs 2,0 mois ; non significatif) (87). Le PFS ratio (PFS_{TC}/PFS_{TS}) a été mesurée chez les patients qui avaient fait le cross over TS -> TC et était supérieur à 1,3 chez 37% des patients (76).

L'étude SHIVA02 a été construite afin d'évaluer si un traitement ciblé prescrit à partir de la recherche d'altérations moléculaires améliorerait le pronostic par rapport au traitement standard, chez des patients présentant tout type de cancer réfractaire avec une altération de la voie RAF/MEK, chaque patient étant considéré comme son propre contrôle dans l'étude. L'essai SHIVA02 a été amendé afin de pouvoir inclure dans l'analyse d'efficacité l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement ciblé déterminé par les résultats du profil moléculaire, et traités en dehors ou selon l'algorithme établi et correspondant aux anomalies de la voie RAF/MEK (V7.0 du 08/03/2022, NCT03084757).

L'objectif principal de SHIVA02 était de déterminer si le traitement orienté par le profil moléculaire de la tumeur améliore le pronostic des patients par rapport au traitement standard, chaque patient était considéré comme son propre témoin. Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec un PFS ratio > 1,5. Les PFS étaient mesurée de la date de début de chaque traitement jusqu'à la date de progression selon RECIST1.1 ou la date de décès.

11.2.3.2 Patients

L'essai SHIVA02 était construit en 2 étapes consécutives, détaillées dans la figure 10.

Les critères d'éligibilités spécifiques à chaque étape étaient les suivants :

- Étape 1 : les patients devaient être âgés de 18 ans et plus, atteints d'un cancer métastatique ou récidivant, non éligibles à un traitement de 1ère intention, avec une progression documentée de leur maladie à la suite de leur dernier traitement. Une biopsie devait être faisable à l'inclusion et la maladie mesurable selon les critères RECIST1.1. Les patients devaient avoir un ECOG-PS de 0 ou 1 et des paramètres biologiques satisfaisants : Hb > 9g/dL, PNN > 1000/mm³, plaquettes > 100 G/L, créatinine < 1,5*LSN (limite supérieure de la normale), ASAT & ALAT < 3*LSN (5*LSN en cas de métastases hépatiques), bilirubine < 1,5 LSN. Les patients devaient être affilié à la Sécurité Sociale. Les femmes potentiellement

enceintes ou allaitantes devaient avoir un test de grossesse négatif et utiliser une contraception efficace. Les hommes devaient également utiliser une contraception efficace.

- Étape 2 : Les patients pour lesquels avait été mise en évidence une altération ciblable de la voie de signalisation RAF/MEK, et pour laquelle était proposée une thérapie ciblée par la RCP moléculaire, étaient éligibles à l'étape 2. Les patients devaient avoir présenté une progression selon RECIST1.1 à l'étape 1. Étaient exclus les patients qui avaient des métastases du SNC non contrôlées depuis > 3 mois, les patients éligibles à un traitement ciblé en dehors de l'algorithme de SHIVA02, approuvé pour leur maladie. Par ailleurs, les patients suivants étaient également exclus : les patients présentant une comorbidité non contrôlée (diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, hépatique ou rénale), les femmes enceintes ou allaitantes, les patients privés de leur liberté, les patients porteurs d'une infection au VIH, à l'hépatite B ou C. Les patients chez qui a été mis en évidence une altération moléculaire ciblable en dehors de la voie de signalisation RAF/MEK, et qui ont été traités par une thérapie orientée par le CBM, ont été inclus dans une cohorte dite annexe. Ils ont été suivis et analysés comme les patients inclus dans l'étape 2.

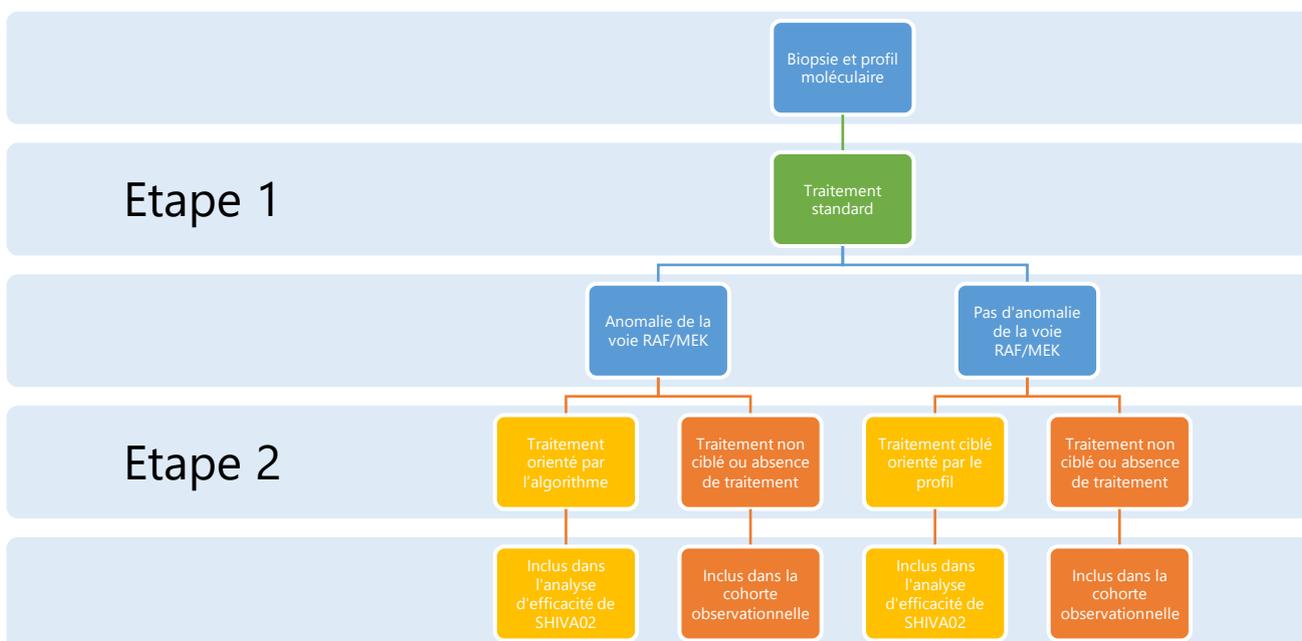


Figure 10. Schéma de l'étude SHIVA02

11.2.3.3 Procédures

Avant l'initiation d'une nouvelle ligne thérapeutique, les patients inclus dans l'étude SHIVA02 devaient subir une biopsie tumorale et une cytoponction d'un site métastatique afin de réaliser un profil moléculaire de la tumeur. Parmi les trois biopsies fraîches, un prélèvement était inclus en paraffine pour un examen anatomopathologique conventionnel. Un second prélèvement était utilisé pour les analyses moléculaires, faisables uniquement en cas de cellularité confirmée supérieure à 30% ; et les analyses suivantes étaient alors réalisées : NGS ciblé (panel TIGER Dx® ou DRAGON®) pour l'analyse des mutations, délétions et amplifications ; la recherche d'instabilité des microsatellites (statut MSI/MSS) ; et l'évaluation du TMB (tumor mutational burden). Le dernier prélèvement était congelé pour de futures analyses.

L'ensemble des résultats des analyses moléculaires était discuté au Comité de Biologie Moléculaire (CBM), composé d'oncologues, de pathologistes et de biologistes. Le CBM permettait d'identifier et d'interpréter les altérations moléculaires ciblables, de proposer une recommandation thérapeutique et de valider l'éligibilité des patients à l'étape 2.

Les patients qui n'étaient pas éligible à l'étape 2, ni inclus dans la cohorte annexe, étaient inclus dans une cohorte observationnelle et suivis pendant une durée maximale d'un an.

11.2.3.4 Traitements

Les traitements administrés ne faisaient pas partie de l'étude SHIVA02. Durant l'étape 1, les patients recevaient une ligne thérapeutique au choix de l'oncologue, ou étaient simplement surveillés en l'absence d'alternative thérapeutique disponible. Durant l'étape 2, en cas d'altération moléculaire ciblable, le CBM fournissait une recommandation thérapeutique selon un algorithme préétabli (tableau 5) pour les anomalies de la voie RAF/MEK.

Les investigateurs discutaient également l'éventuelle éligibilité du patient dans un essai thérapeutique basé sur une autre anomalie moléculaire ou encore d'un autre traitement ciblé

selon les autorisations de mises sur le marché ou les autorisations temporaires d'utilisation en vigueur.

Les recommandations thérapeutiques du CBM étaient soumises tout au long de l'étude, à l'évolution des connaissances en termes de traitement anti-cancéreux, et d'éventuelles nouvelles autorisations ou recommandations d'utilisation de traitements. Le choix de traitement de l'étape 2 revenait également à l'oncologue référent, informé de la proposition du CBM.

Tableau 5. Algorithme thérapeutique du protocole SHIVA02

Alteration moléculaire	Incidence attendue	Classe thérapeutique
<i>Mutation/amplification EGFR</i>	7	EGFR inhibiteur
<i>Mutation/amplification HER2</i>	7	Pan HER inhibiteur
<i>Mutation/amplification HER3</i>		
<i>Mutation/amplification KIT</i>	7	KIT & PDGFRA/B inhibiteur
<i>Mutation/amplification PDGFRA, B</i>		
<i>Mutation/amplification BRAF</i>	42	BRAF inhibiteur + MEK inhibiteur
<i>Mutation K/H/NRAS *</i>		
<i>Amplification KRAS *</i>		
<i>Inactivation NF1</i>		
<i>Mutation MAP2K1/MAP2K2</i>		
<i>Inactivation MAP2K4 et MAP3K1</i>		
<i>Mutation/amplification RET</i>	4	RET inhibiteur
<i>Mutation/amplification LCK</i>	1	LCK inhibiteur
<i>Mutation/amplification ALK MET</i>	6	ALK & MET inhibiteur
<i>Amplification CCND1, CDK4-6</i>	26	CDK4-6 inhibiteur
<i>Délétion/mutation CDKN2A</i>		

*sauf tumeur d'origine gastro-intestinales

11.2.3.5 Efficacité et tolérance

Durant les deux étapes de l'étude, les patients avaient une évaluation tumorale par scanners TAP qui étaient réalisés tous les 2 mois. La réponse thérapeutique était mesurée par l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1. La survie globale (OS) était mesurée à partir de la date de début de traitement de l'étape 1 (OS1), de la date de début de traitement de l'étape 2 (OS2) et de la date de progression à l'étape 2 (OS3) jusqu'à la date de décès. Les patients vivants au moment de la fin de l'étude SHIVA02 étaient censurés à la date des dernières nouvelles (dernière visite au centre investigateur).

La tolérance des traitements était évaluée par le recueil des effets secondaires selon la CTCAE (common terminology criteria for adverse events) version 4.03. Seuls les effets secondaires de grade 3 ou 4, et les effets de grade 1 ou 2 conduisant à une réduction de dose ou à un arrêt du traitement, ont été recueillis.

11.2.3.6 Études ancillaires

Les patients inclus dans l'étude SHIVA02 avaient des prélèvements d'ADN tumoral circulant (ctDNA, circulating-tumor DNA) à l'inclusion et tout au long de l'étude. La proportion de patients pour lesquelles les altérations ciblables étaient détectées par la biopsie et dans le ctDNA était évaluée. Les variations quantitatives et qualitatives des altérations moléculaires du ctDNA étaient également analysées. Enfin, la concordance des résultats de l'analyse moléculaire obtenue par la biopsie et la cytoponction a déjà été évaluée et publiée (97).

11.2.3.7 Analyse statistique

La survie sans progression (PFS) était mesurée consécutivement avec le traitement conventionnel, prescrit à l'étape 1 (PFS1) puis avec le traitement ciblé, prescrit à l'étape 2 (PFS2). Pour chaque patient, le ratio des PFS était calculé comme le rapport de ces deux PFS

(PFS2/PFS1). Dans l'essai SHIVA02, il a été estimé qu'un bénéfice clinique serait établi si la proportion de patients avec un PFS ratio $> 1,5$ était de 40% ou plus. A partir d'un plan de Fleming à une étape en fixant un taux de succès minimum de 30% (p_0), avec un risque de première espèce de 5% (α) et une puissance de 95% de détecter un taux de succès de 50%, 62 patients devraient être inclus afin d'évaluer l'efficacité de la stratégie thérapeutique. Sur les 62 premiers patients inclus dans l'analyse d'efficacité, si 25 patients ou plus avaient un PFS ratio $> 1,5$, alors l'étude serait considérée positive. A partir des données issues de l'étude SHIVA01 en termes d'incidence des altérations moléculaires, de la proportion de patients qui sortiraient de l'étude avant d'avoir pu recevoir le traitement, et de l'estimation de la compliance aux recommandations du CBM, le nombre de patients à inclure dans l'étape 1 était de 370, afin de pouvoir inclure 62 patients dans l'analyse d'efficacité (étape 2). Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R et de son environnement RStudio® (version 4.3.1).

12 RESULTATS

12.1 COHORTE ENDOCAN-COMETE

12.1.1 Sélection et caractéristiques des patients au diagnostic

Entre 2009 et 2019, la RCP locale ou nationale (COMETE) a recommandé la recherche d'une inclusion dans un essai clinique pour 141 patients dont le dossier était discuté pour initiation d'une nouvelle ligne thérapeutique. Parmi eux, 27 patients (19 %) ont été effectivement traités dans 30 essais cliniques précoces et ont été inclus dans notre étude. Les autres patients n'ont pas eu accès à l'essai pour deux raisons principales : soit ils n'étaient pas éligibles à l'essai clinique précoce (altération de l'état général, refus) ou alors aucun essai n'était disponible.

Les caractéristiques, cliniques et pathologiques, des 27 patients inclus, sont résumées dans le tableau 6. Quarante et un pourcents des patients avaient un stade ENSAT à 2 ou 3. L'indice Ki67 était ≥ 20 % chez 19/27 patients (70 %). Le délai moyen entre le diagnostic de la tumeur primitive et la récurrence ou progression métastatique était de 10 mois (1,1-81,8 mois).

Tableau 6. Caractéristiques au diagnostic des patients inclus dans l'étude ENDOCAN-COMETE

Variables	N
Total (%)	27 (100)
Sexe	
Homme (%)	9 (33.3)
Femme (%)	18 (66,7)
Age (moyenne (écart-type))	39.3 (\pm 13.5)
Stade ENSAT (%)	
2	4 (16.7)
3	6 (25.0)
4	14 (58.3)
Taille du primitif (mm) (moyenne (écart-type))	131.1 (\pm 46.1)
Ki67 (moyenne (écart-type))	35.8 (\pm 22.6)

12.1.2 Inclusion dans les essais précoces

Vingt-sept patients ont été inclus dans 30 essais cliniques : 25, 1 et 1 patients ont participé chacun à 1, 2 et 3 essais précoces, respectivement. Leurs caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau 7. Tous les patients avaient un ECOG-PS à 0 ou 1 (critère d'éligibilité dans les essais cliniques). Le score pronostic RMH était de 0, 1, 2 ou 3 chez 7 (27%), 5 (19%), 8 (31%) et 6 (23%) des patients respectivement (1 manquant). Parmi les traitements reçus au préalable, 25/27 (93%) avaient reçu une chimiothérapie à base de platine et 20/23 avaient eu un traitement local. La PFS médiane de la ligne précédent l'essai clinique était de 3,0 mois (IC95% 2-5,72) chez 27/30 patients.

Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans un essai précoce

Variables	N
Total (%)	30 (100)
Age (moyenne (écart-type))	41.6 (12.3)
ECOG-PS = 0-1 (%)	30 (100)
Score RMH (%)	
0	7 (26.9)
1	5 (19.2)
2	8 (30.8)
3	6 (23.1)
Nombre médian de lignes préalables en phase métastatique (rang)	2 (0-4)
ATCD de traitement local (%)	20 (87)
PFS médiane de la ligne précédente	3.0 mois

12.1.3 Réponse tumorale

Au total, 28/30 patients ont pu être évalués pour la réponse thérapeutique selon les critères RECIST 1.1 au cours des essais précoces. Un patient a été exclu pour cause de toxicité avant la première évaluation tumorale, et un patient a retiré son consentement. Le tableau 8

synthétise les inclusions, les cibles des traitements utilisés dans les essais précoces et les réponses obtenues : 3 (11 %) patients ont eu une réponse partielle, 14 (50 %) patients ont eu une maladie stable et 11 (39 %) patients ont eu une progression de la maladie, comme meilleure réponse soit un taux de contrôle de la maladie de 61 %. Le délai médian jusqu'à la meilleure réponse était de 1,3 mois (de 0,7 à 6,9). Deux des réponses partielles ont été obtenues avec un anticorps anti-PDL1 et une avec une combinaison de gemcitabine + anti-EGFR + anti-IGF1-R.

12.1.4 Analyses de survie

Au cours de l'essai clinique de phase précoce, la survie sans progression médiane était de 3,02 mois (IC95% 2,3-4,6) (figure 11).

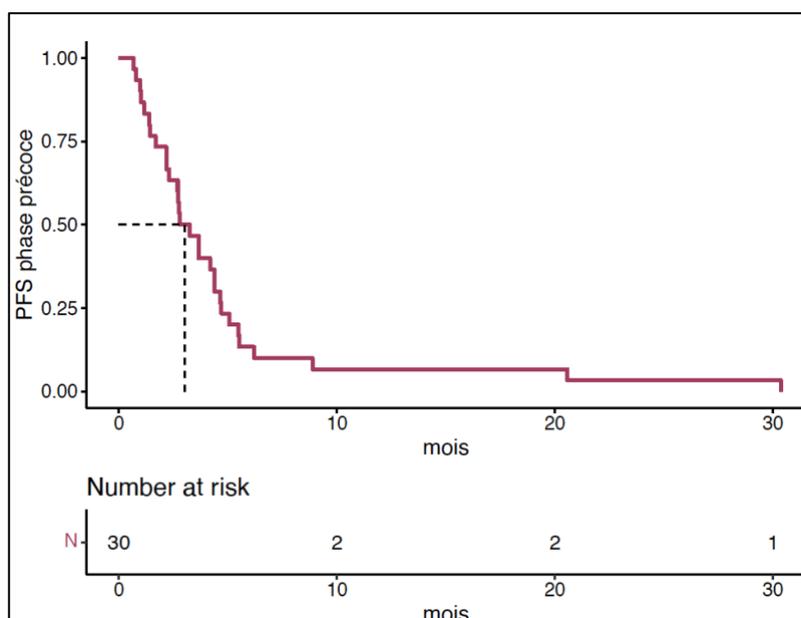
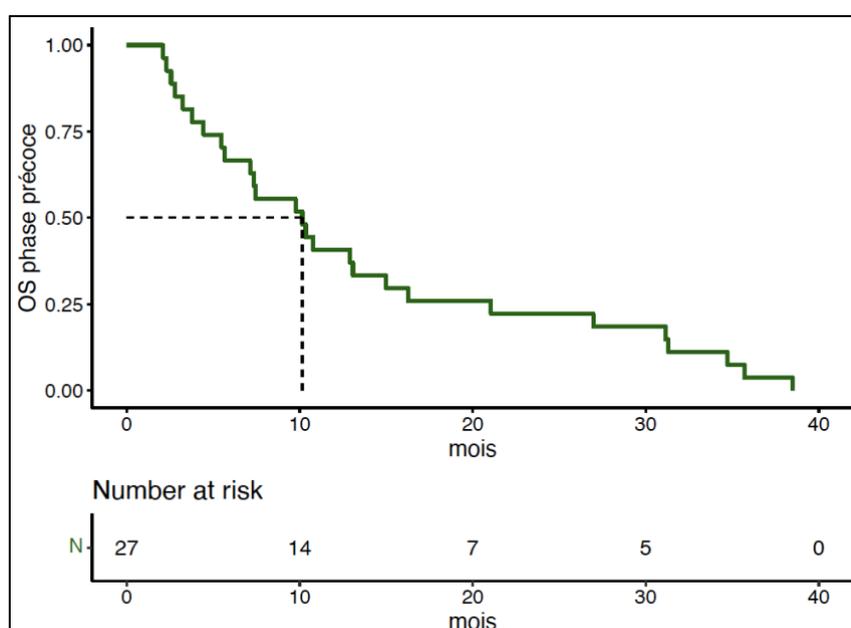


Figure 11. PFS en phase précoce dans la cohorte ENDOCAN-COMETE



La survie globale médiane était de 10,2 mois (IC95% 7,13-16,3) (figure 12).

Figure 12. OS en phase précoce dans la cohorte ENDOCAN-COMETE

12.1.5 Facteurs pronostics

Le score pronostic RMH est associé à la survie globale pour de nombreux types de tumeurs et représente un outil utile pour évaluer l'éligibilité des patients aux essais de phase I, mais il n'a jamais été validé pour le corticosurrénaome. Dans notre cohorte, le score RMH a pu être évalué chez 26 patients. Douze patients avaient un score RMH ≤ 1 et 14 patients avaient un RMH ≥ 2 . La médiane de la PFS était respectivement de 2,79 et 2,77 mois ($p = 0,56$).

La survie globale médiane était de 9,95 mois (IC95% 7,36-non atteinte) pour les patients avec un score RMH à 0 ou 1 et de 8,0 mois (IC95% 3,78-27) pour les patients avec un score RMH à 2 ou 3 ($p = 0,56$) (figure 13).

Aucune différence statistique n'a donc été constatée en ce qui concerne la PFS et l'OS en fonction du score pronostic RMH.

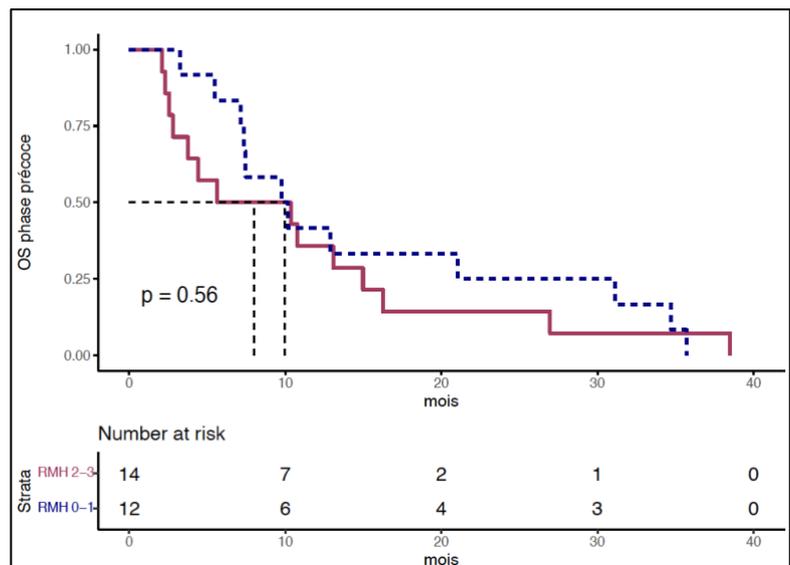
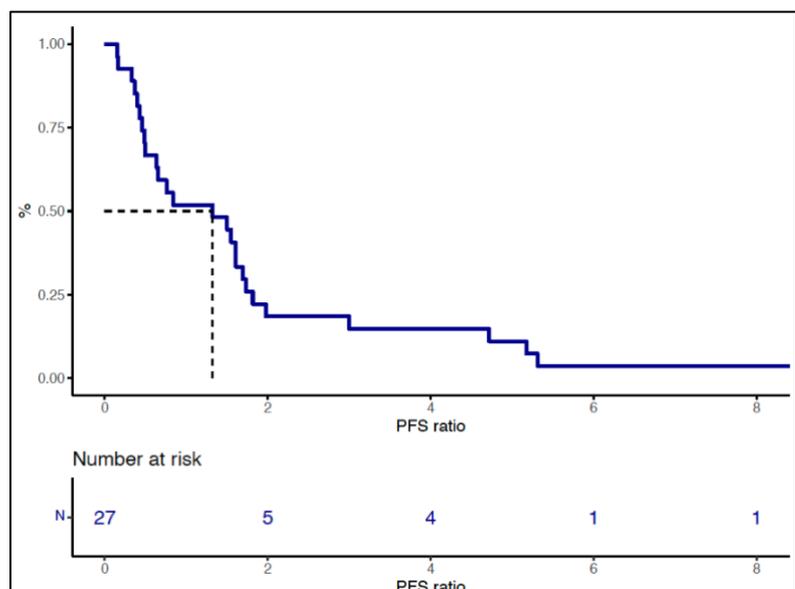


Figure 13. Survie globale en phase précoce selon le score RMH

12.1.6 Analyse du PFS ratio

Le PFS ratio était évaluable chez 27/30 patients. Le PFS ratio médian dans notre cohorte était de 1,32 (figure 14). Quatorze patients (52%) avaient un PFS ratio $> 1,3$.

Figure 14. Distribution du PFS ratio dans la cohorte ENDOCAN-COMETE



Par ailleurs, le PFS ratio était prolongé chez les patients de mauvais pronostic (RMH 2-3) par rapport aux patients de bon pronostic (RMH 0 ou 1) : le PFS ratio était de 1,6 (IC95% 1,32- non atteint) et 0,57 (IC95% 0,43-non atteint) ; $p = 0,008$; respectivement (figure 15).

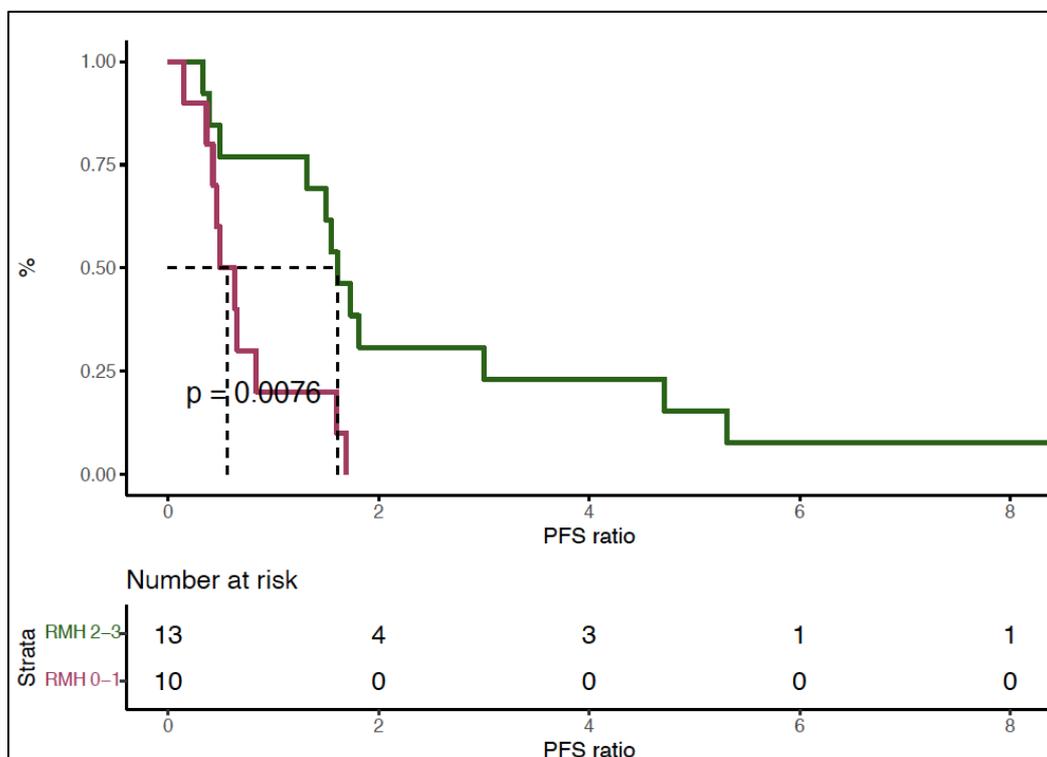


Figure 15. Distribution du PFS ratio selon le score RMH dans la cohorte ENDOCAN-COMETE

Tableau 8. Essais cliniques précoces, cibles et réponses thérapeutiques dans la cohorte ENDOCAN-COMETE

	Acronyme	Molécule	Cible	Meilleure réponse
#1	JAVELIN	Avelumab	PDL1	réponse partielle
#2	JAVELIN	Avelumab	PDL1	maladie stable
#3	JAVELIN	Avelumab	PDL1	progression
#4	JAVELIN	Avelumab	PDL1	progression
#5	JAVELIN	Avelumab	PDL1	réponse partielle
#6	JAVELIN	Avelumab	PDL1	maladie stable
#7	JAVELIN	Avelumab	PDL1	progression
#8	JAVELIN	Avelumab	PDL1	maladie stable
#8	C12-315-03/LYTIX	LTX-315	Peptide oncolytique	maladie stable
#9	JAVELIN	Avelumab	PDL1	maladie stable
#10	JAVELIN	Avelumab	PDL1	progression
#11	APL-A-010-08	Plitidepsine + gemcitabine	pro-apoptotique via la voie JNK	progression
#12	I6F-MC-JJCD	LY303947	NOTCH	indisponible
#13	EZH117208	GSK2816126	EZH2	progression
#14	GSK204653	GSK3326595	PRMT5	maladie stable
#15	W00101 IV 1 01	W0101	IGF-1R	progression
#16	BAY1000394/14484	Roniciclib	CDK1/2/4	indisponible
#17	PRIMO	Nivolumab + Ipilimumab IV + Tilsotolimod IT	PD1 + CTLA4 + TLR9	maladie stable
#18	TAS-120-202	TAS120	FGFR	maladie stable
#18	PM14-A-001-17	PM14	Composant bloquant la synthèse ARN	progression
#18	OSE144301	BI765063	SIRP α -R	progression
#19	I8J-MC-JYCA	LY3300054	PDL1	maladie stable
#20	NMS-CDCA-354	NMS-1116354	CDC7	maladie stable
#21	BP29392	Atezolizumab + RO7009789	PDL1 + CD40	maladie stable
#22	AG270-C-001	AG270	MAT2A	maladie stable
#23	AVE1642	Gemcitabine + Erlotinib + AVE1642	chimiothérapie + TKI anti EGFR + Anticorps anti IGF-1R	réponse partielle
#24	JAVELIN	Avelumab	PDL1	maladie stable
#25	PACIFIK	cisplatine + pazopanib	chimiothérapie + TKI anti VEGFR1-3	maladie stable
#26	JAVELIN	Avelumab	PDL1	progression
#27	W00101IV101	W0101	IGF-1R	progression

12.2 ÉTUDE FFCD0307

12.2.1 Patients

Parmi les 416 patients inclus dans l'étude FFCD0307, 175 (42%) d'entre eux ont progressé après la 1^{ère} et la 2^{ème} ligne et était donc évaluable pour le PFS ratio (97 dans le bras A et 78 dans le bras B) (figure 16). Leurs caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau 9. Les patients évaluable pour le PFS ratio avait un meilleur état général (44,1 vs 24,3% d'ECOG 0) et un cancer primitif plus volontiers localisé à la jonction œsogastrique (JOG) que dans l'estomac (40, 1 vs 28,5%). Les caractéristiques des deux sous-groupes étaient similaires par ailleurs.

Figure 16. Diagramme CONSORT de l'éligibilité des patients à l'évaluation du PFS ratio dans l'étude FFCD0307

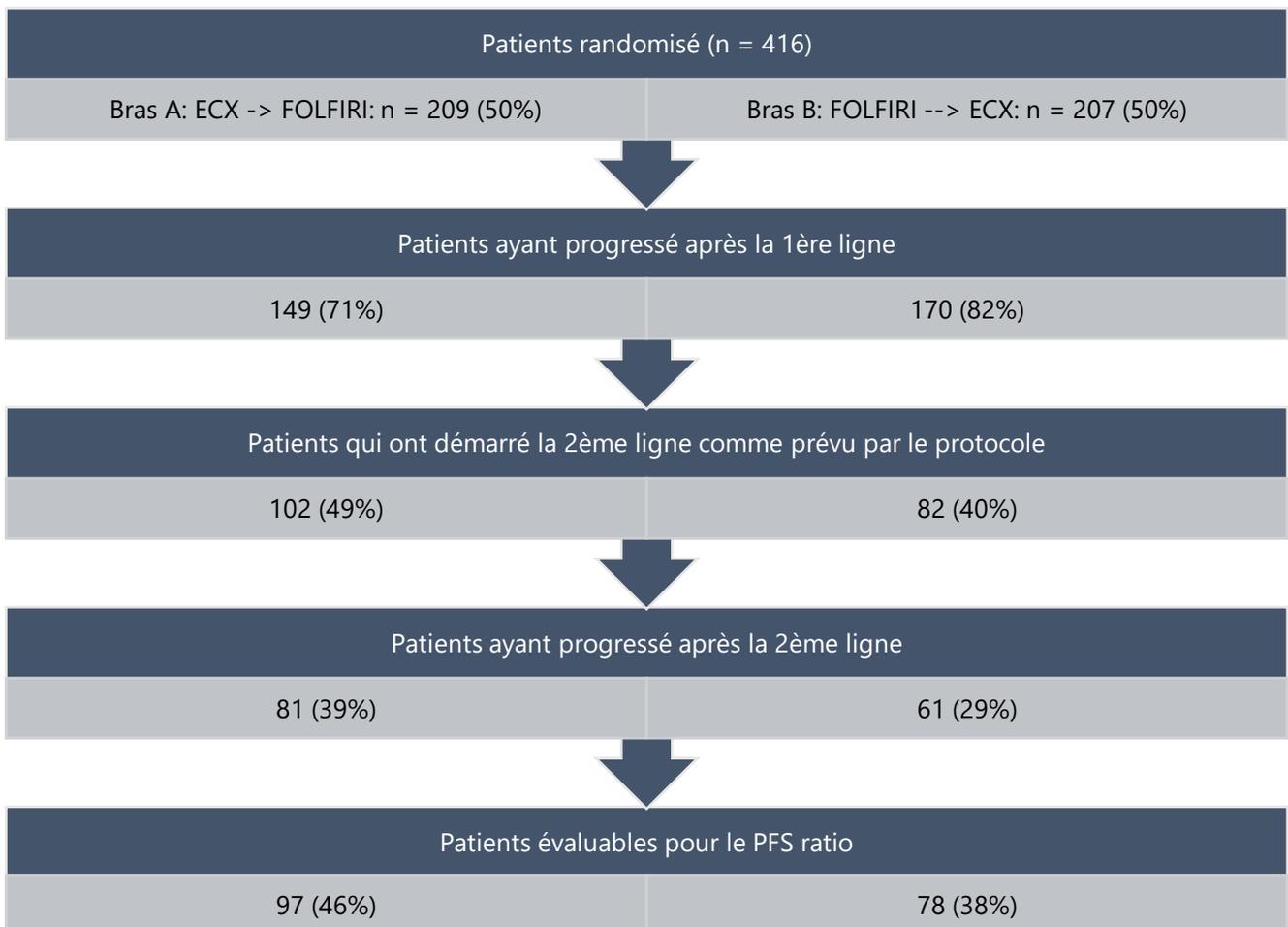


Tableau 9. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai FFCD0307 selon leur éligibilité à la mesure du PFS ratio

		Patients éligibles pour le PFS ratio			
		Non (n=241)		Oui (n=175)	
Randomisation	A : ECX -> FOLFIRI	112	(46,5%)	97	(55,4%)
	B : FOLFIRI -> ECX	129	(53,5%)	78	(44,6%)
Age médian (rang)		62	(28-83)	59	(27-81)
Genre	Femme	59	(24,5%)	48	(27,4%)
	Homme	182	(75,5%)	127	(72,6%)
ECOG-PS	0	57	(24,3%)	75	(44,1%)
	1	132	(56,2%)	78	(45,9%)
	2	46	(19,6%)	17	(10,0%)
Localisation du primitif	JOG	67	(28,5%)	69	(40,1%)
	Estomac	168	(71,5%)	103	(59,9%)
Linite	Non	177	(75,6%)	132	(76,3%)
	Oui	57	(24,4%)	41	(23,7%)
Stade	Localement avancé	32	(13,9%)	20	(11,8%)
	Métastatique	199	(86,1%)	150	(88,2%)
Primitif opéré	Non	171	(73,1%)	132	(77,2%)
	Oui	63	(26,9%)	39	(22,8%)
Résidu post-opératoire	R0	44	(69,8%)	32	(84,2%)
	R1	9	(14,3%)	2	(5,3%)
	R2	10	(15,9%)	4	(10,5%)
Traitement préalable (néo/adjuvant)	Non	209	(90,1%)	152	(88,4%)
	Oui	23	(9,9%)	20	(11,6%)

12.2.2 Analyses de survie dans la population globale

12.2.2.1 TTP1 et PFS2

Au total, 416 patients ont été randomisés dans l'étude FFCD 0307 : 209 patients dans le bras A (ECX en première ligne) et 207 patients dans le bras B (FOLFIRI en première ligne) ; 197 et 201 patients ont reçu la 1^{ère} ligne prévue par le protocole et 319 d'entre eux ont présenté une progression de la maladie au cours de la 1^{ère} ligne et ont pu être évalués pour le TTP1, dont 149 patients dans le bras A et 170 patients dans le bras B. Les TTP1 médians étaient respectivement de 5,4 (IC95 % 4,7-6,7) et 6,0 mois (IC95 % 5,4-7,1) ; p=0,41 (figure 17).

Cent quatre-vingt-quatre des 416 patients (44,2 %) ont reçu la deuxième ligne de traitement comme prévu par le protocole de l'étude, dont 102 patients dans le bras A et 82 patients dans le bras B. Tous ont pu être évalués pour la PFS2. Il n'y a pas eu de différence statistique en termes de PFS2 entre les deux bras : 3,0 mois (IC95 % 2,4-3,8) versus 2,9 mois (IC95 % 2,3-3,5) ; $p=0,3$. (figure 18).

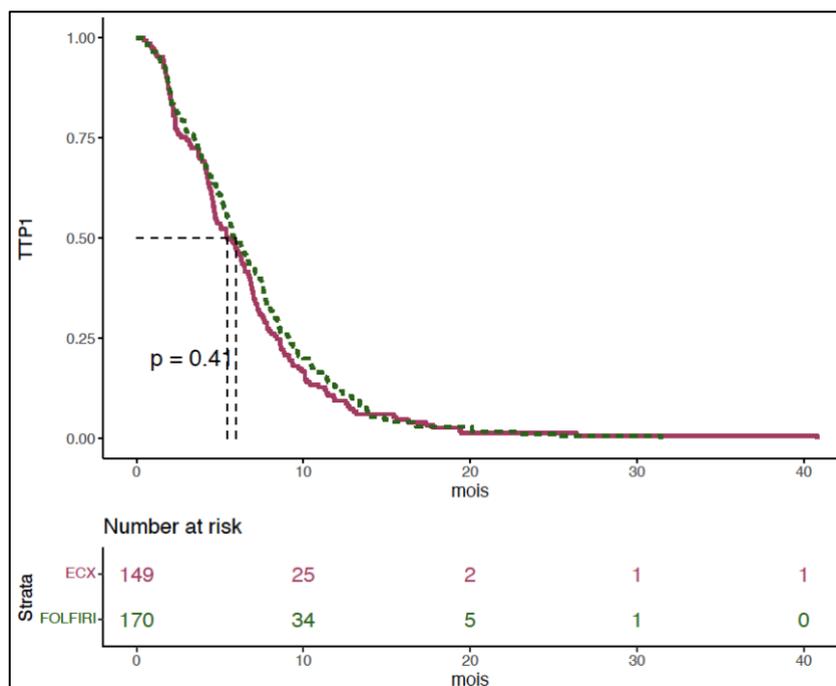


Figure 17. Temps jusqu'à progression en 1^{ère} ligne dans l'essai FFCD0307

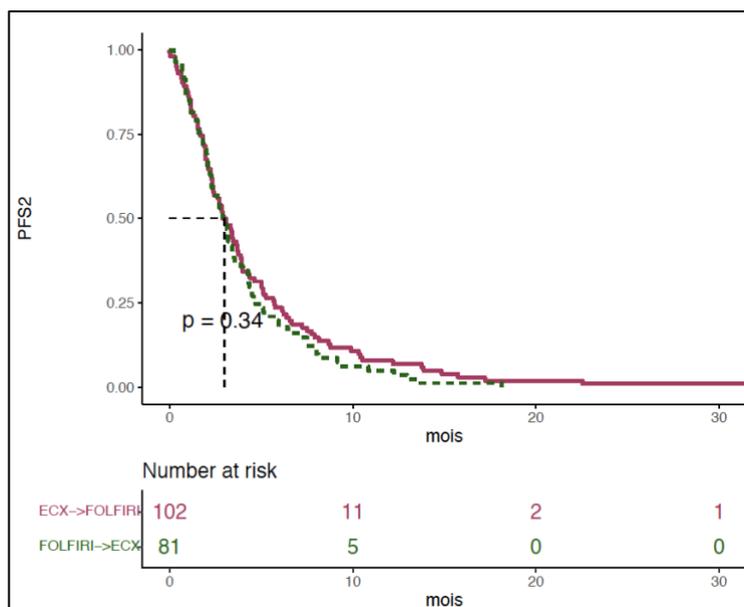


Figure 18. Survie sans progression en 2^{ème} ligne dans l'essai FFCD0307

12.2.2.2 OS1 et OS3

Trois cent cinquante-cinq patients sont décédés, dont 175 patients (84%) dans le bras A et 180 patients (87%) dans le bras B.

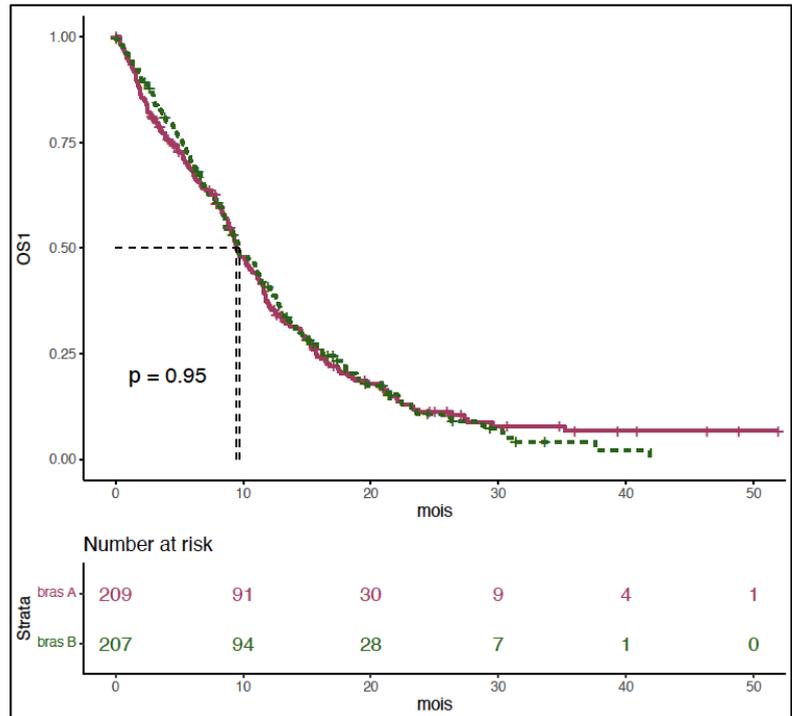
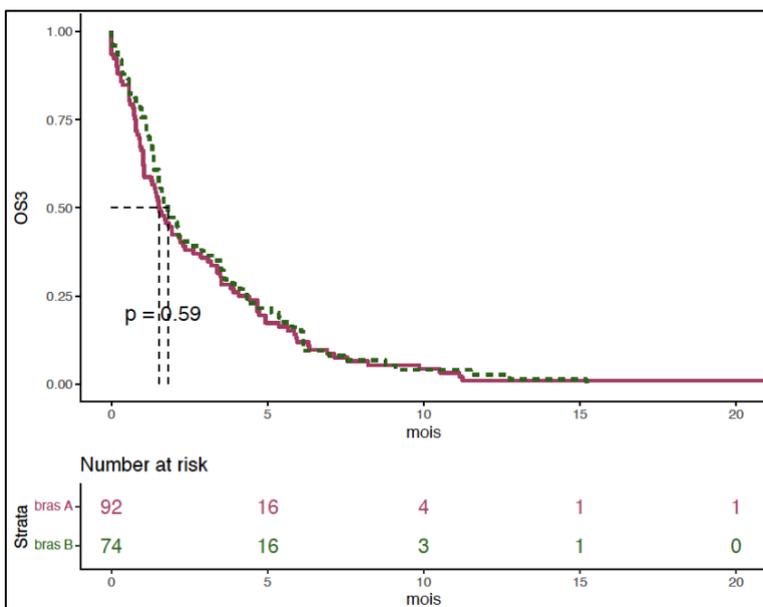


Figure 19. Survie globale depuis la randomisation dans l'étude FFCD0307

La survie globale médiane à partir de la première randomisation (OS1) était similaire dans les deux groupes : 9,5 mois (IC95 % 8,8-11,2) pour le bras A versus 9,7 mois (IC95 % 8,6-11,4) pour le bras B ; $p=0,95$ (figure 19).



Mesurée à partir de la date de progression après le traitement de deuxième ligne, l'OS3 a pu être évalué chez 166 patients. La médiane de l'OS3 était de 1,5 mois dans le bras A (IC95% 1,1-2,4) et de 1,8 mois (IC95 % 1,5-3,0) dans le bras B ($p=0,59$) (figure 20).

Figure 20. Survie globale après progression en 2ème ligne selon la randomisation

12.2.3 Analyse du PFS ratio

12.2.3.1 Mesure du PFS ratio

Parmi les 416 patients randomisés, 175 étaient éligibles à la mesure du PFS ratio. Le PFS ratio médian de la population évaluable était de 0,53 (IC95 % 0,47-0,63) chez 175 patients (97 du bras A et 78 du bras B). Sa distribution entre les deux bras est résumée dans le tableau 10. Seuls 26 des 175 patients (14,9%) avaient un PFS ratio supérieur à 1,3.

Tableau 10. Distribution du PFS ratio dans l'étude FFCD0307

PFS ratio	Bras A (n, %)		Bras B (n, %)	
<0,7	52	53,6%	55	70,5%
0,7-1,3	27	27,8%	15	19,2%
>1,3	18	18,6%	8	10,3%

12.2.3.2 Survie globale depuis la randomisation selon l'éligibilité pour le PFS ratio

La survie globale des patients depuis la randomisation (OS1) était supérieure pour les patients évaluables pour le PFS ratio par rapport à ceux qui ne l'étaient pas (figure 21) : elle était respectivement de 12,0 (IC95% 10,9-13,3) et 6,9 mois (IC95% 5,9-8,5) ($p=0,002$).

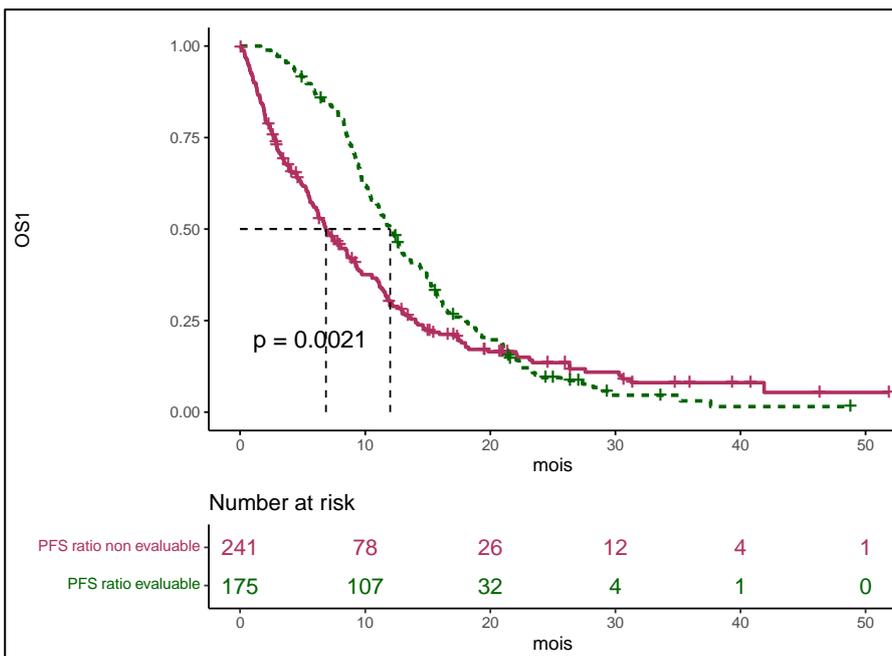


Figure 21. Survie globale selon l'éligibilité pour le PFS ratio

12.2.3.3 PFS ratio selon la randomisation initiale

Le PFS ratio médian était supérieur dans le bras A par rapport au bras B : 0,62 (IC 95% 0,52-0,84) versus 0,48 (IC95 % 0,41-0,57) ; $p=0,04$, selon la méthode de Kaplan-Meier (figure 22). Le test des rangs de Wilcoxon n'a pas confirmé ces résultats ($p=0,15$).

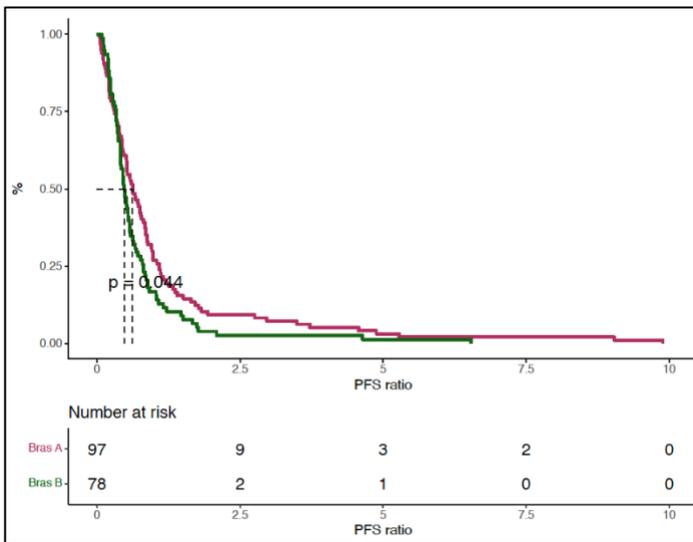


Figure 22. Distribution du PFS ratio selon la randomisation dans l'essai FFCD0307

Nous avons effectué une analyse de sensibilité en retirant les patients censurés de l'analyse du PFS ratio, c'est-à-dire ceux qui n'ont pas progressé après la 2^{ème} ligne.

Cette sous-population comprenait 142 patients, 81 dans le bras A et 61 dans le bras B. le PFS ratio était significativement supérieur dans le bras A par rapport au bras B : 0,75 (IC95 % 0,60-0,87) versus 0,51 (IC95 % 0,42-0,63) ; $p=0,03$ (figure 23).

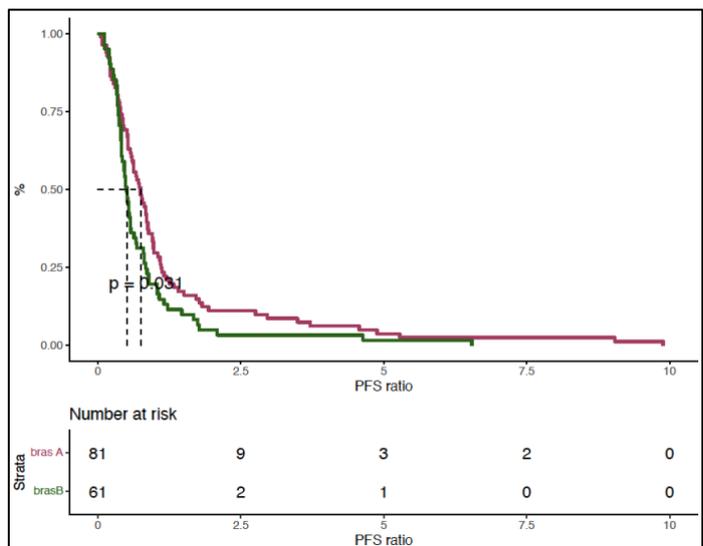


Figure 23. Distribution du PFS ratio selon la randomisation sans les données censurées

12.2.4 Évaluation de la survie globale en fonction du PFS ratio

La survie globale, qu'elle soit mesurée à partir de la première randomisation (OS1) ou à partir de la progression après la deuxième ligne (OS3), semblait être prolongée chez les patients dont le PFS ratio était $> 1,3$; sans pour autant atteindre le seuil de significativité statistique.

L'OS1 médiane était de 14,9 mois (IC 95 % 11,7-20,9) si le PFS ratio était $> 1,3$ contre 11,5 mois (IC95 % 10,3-13,1) si le PFS ratio était $< 1,3$; $p=0,2$ (figure 24).

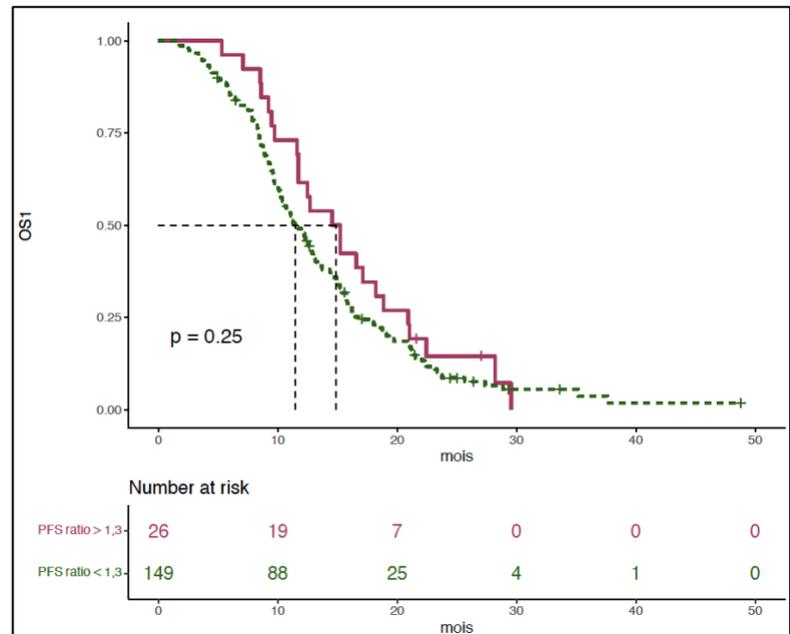
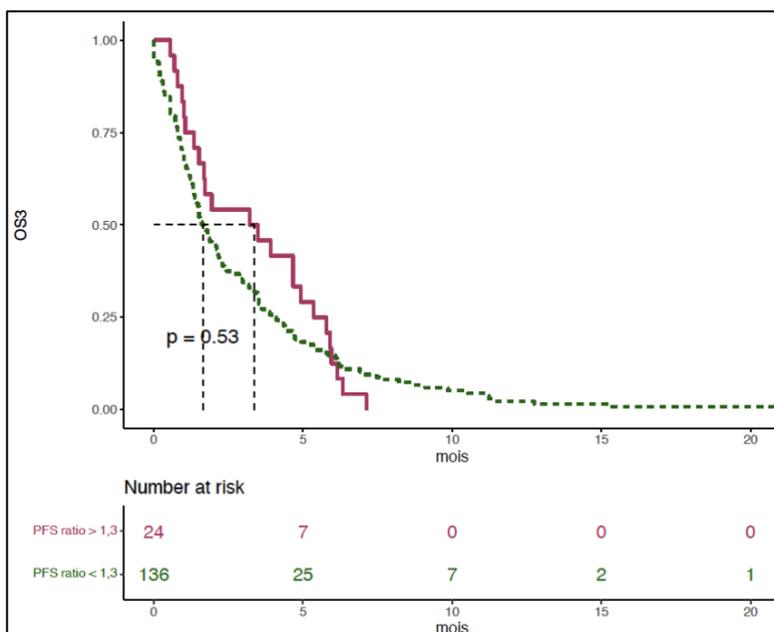


Figure 24. OS1 selon le PFS ratio dans l'étude FFCD0307



L'OS3 médiane était de 3,4 mois (IC 95 % 1,7-5,4) si le PFS ratio était $> 1,3$ et de 1,6 mois si le PFS ratio était $< 1,3$ (IC95 % 1,4-2,2) ; $p=0,5$ (figure 25).

Figure 25. OS3 selon le PFS ratio dans l'étude FFCD0307

12.2.5 Mesure de corrélation entre la survie sans progression, le PFS ratio et la survie globale

La mesure du coefficient de corrélation de Kendall a montré une association significative entre le PFS ratio et la survie post progression (OS3) dans l'étude FFCD0307 ($p=0,04$), bien que l'association soit relativement faible ($\tau=0,11$). Les résultats sont similaires en utilisant d'autres seuils pour le PFS ratio (1,0 ; 1,5 ou 2,0).

Pour les autres durées de survie, les résultats étaient les suivants :

- Entre PFS ratio et OS1 : $\tau=0,11$ ($p=0,03$)
- Entre PFS2 et OS3 : $\tau=0,24$ ($p<10^{-5}$)
- Entre PFS2 et OS1 : $\tau=0,52$ ($p<10^{-15}$)

La corrélation entre la PFS2 et la survie globale était donc plus forte que la corrélation entre PFS ratio et survie globale.

12.3 ÉTUDE SHIVA02

12.3.1 Patients

Deux cent soixante-trois patients ont été inclus dans l'étude SHIVA02 entre septembre 2017 et novembre 2021 dans 4 centres investigateurs (Institut Curie, Paris et Saint Cloud ; Centre Léon Bérard, Lyon ; Institut Bergonié, Bordeaux). La figure 26 représente les résultats des biopsies et des analyses moléculaires. Parmi les 263 patients qui ont signé le consentement de l'étude, 245 (93%) ont été biopsiés. L'analyse moléculaire était contributive chez 192 (78%) des patients biopsiés. Parmi eux, 117 (61%) présentaient au moins une altération « druggable » selon la classification oncoKB (98), et 72 se sont vu proposer un traitement par le CBM (soit selon l'algorithme de l'étude, soit une autres thérapie ciblée (par exemple dans le cadre d'une ATU ou d'un autre essai). Finalement 34 patients ont reçu un traitement ciblé à partir du profil réalisé dans l'étude SHIVA02 et étaient évaluables pour le PFS ratio. Le tableau 11 résume leurs caractéristiques principales ainsi que celles l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

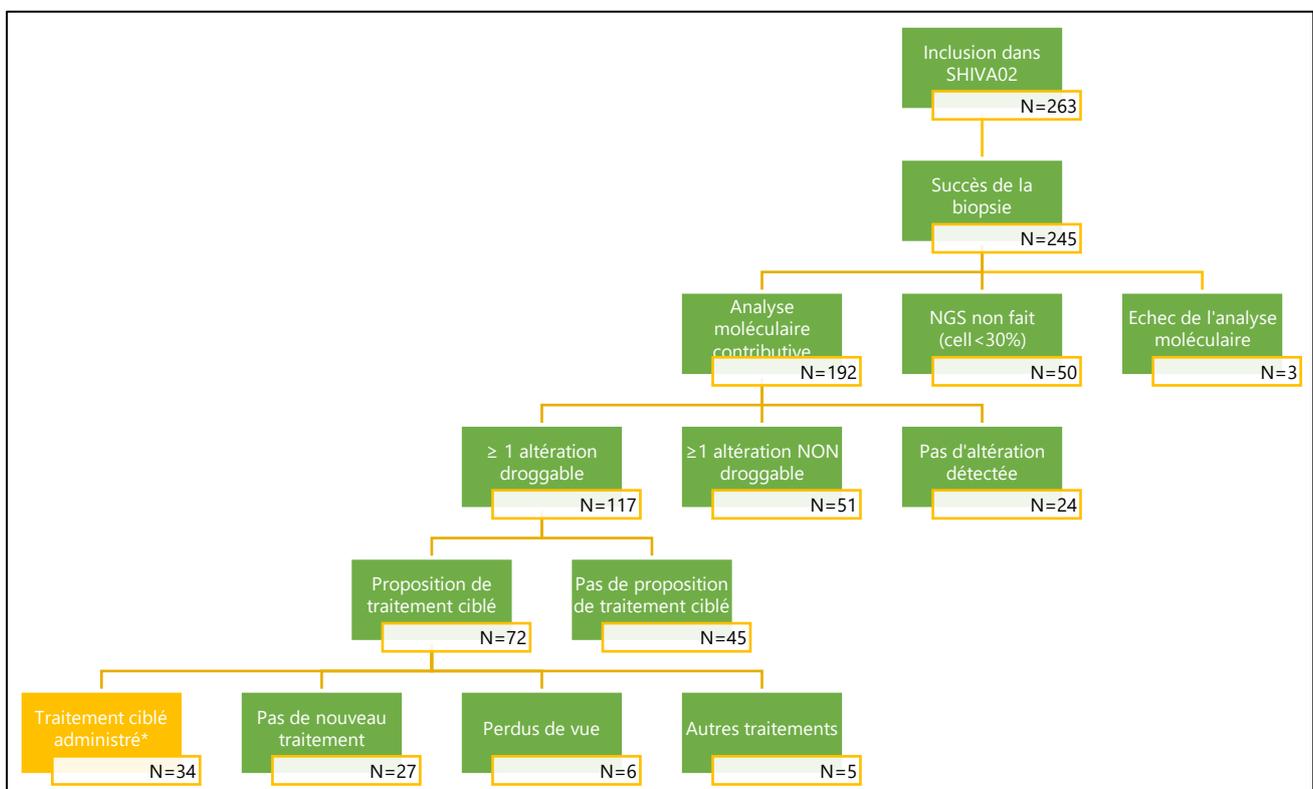


Figure 26. Diagramme consort des patients inclus dans SHIVA02 (*patients éligibles pour l'analyse du PFS ratio)

	Patients inclus dans l'étude SHIVA02 (N=263)		Patients évaluable pour le PFS ratio (N=34)	
Age médian à l'inclusion (rang)	61	(30-89)	60	(39-75)
Genre n (%)				
Homme	64	24%	5	15%
Femme	199	76%	29	85%
ECOG-PS				
0	96	37%	13	38%
1	143	54%	20	59%
2	3	1%	0	-
Non disponible	21	8%	1	3%
Année de l'inclusion				
2017	33	13%	3	9%
2018	103	39%	12	35%
2019	64	24%	8	24%
2020	47	18%	7	21%
2021	16	6%	4	12%
Type de primitif				
Sein	73	28%	11	32%
Digestif	80	30%	10	29%
Gynécologique	67	25%	9	26%
Tête et cou	8	3%	1	3%
Thorax	11	4%	2	6%
Autre	4	2%	0	-
Sarcomes	9	3%	1	3%
Urologique	5	2%	0	-
Non disponible	6	2%	0	-
Nombre de sites métastatiques				
Médiane (rang)	3 (0-6)		2 (1-5)	
Non disponible	17	6%	0	-
Nombre de lignes préalables				
Médiane (rang)	3 (0-20)		3 (1-9)	
Non disponible	17	6%	0	-
Score RMH (%)				
Faible (0-1)	123	47%	21	62%
Élevé (2-3)	92	35%	8	24%
Non disponible	48	18%	5	15%

Tableau 11. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude SHIVA02 et selon leur évaluable pour le PFS ratio

12.3.2 Procédures diagnostiques

Parmi les 263 patients inclus, 247 ont eu une tentative de biopsie. L'une des biopsies n'a pas été réalisée car le geste s'est compliqué d'un pneumothorax. Une autre n'a comporté qu'une cytoponction. La figure 27 montre la répartition des primitifs tumoraux. Le type de primitif « autre » inclus : un cas d'histiocytose, une tumeur péritonéale primitive, 2 carcinomes de primitif indéterminé. La figure 28 montre la répartition des sites de biopsie. Le site de biopsie « autre » inclus les sites : ovaire (3), utérus (2), rein (1), plèvre (1), rate (1), inconnu (3).

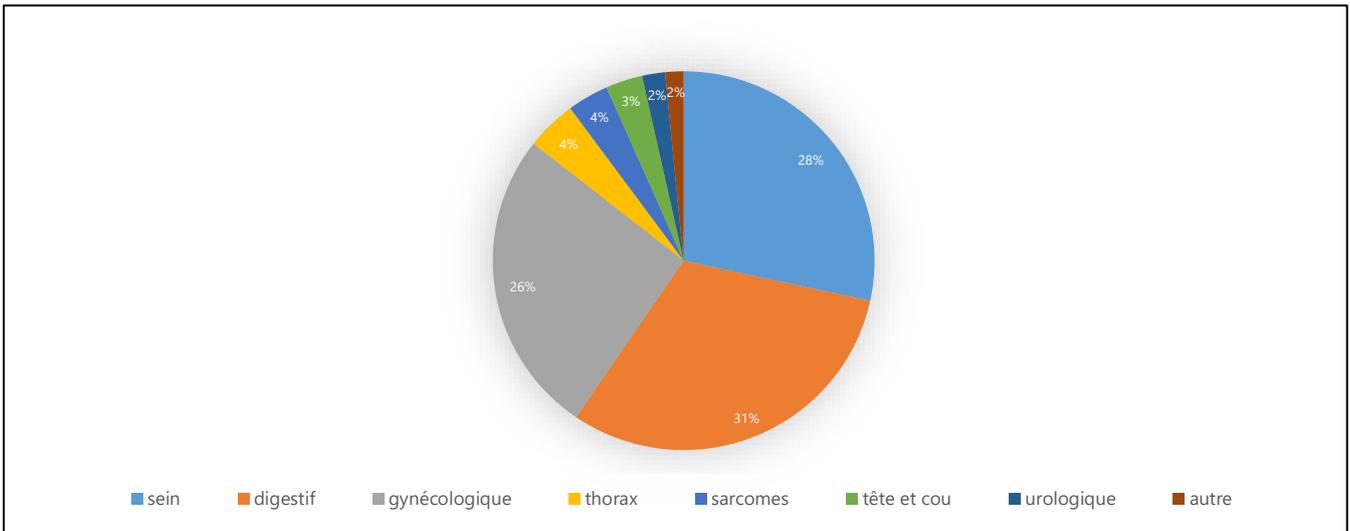


Figure 27. Répartition des différents types de primitif tumoral inclus dans SHIVA02

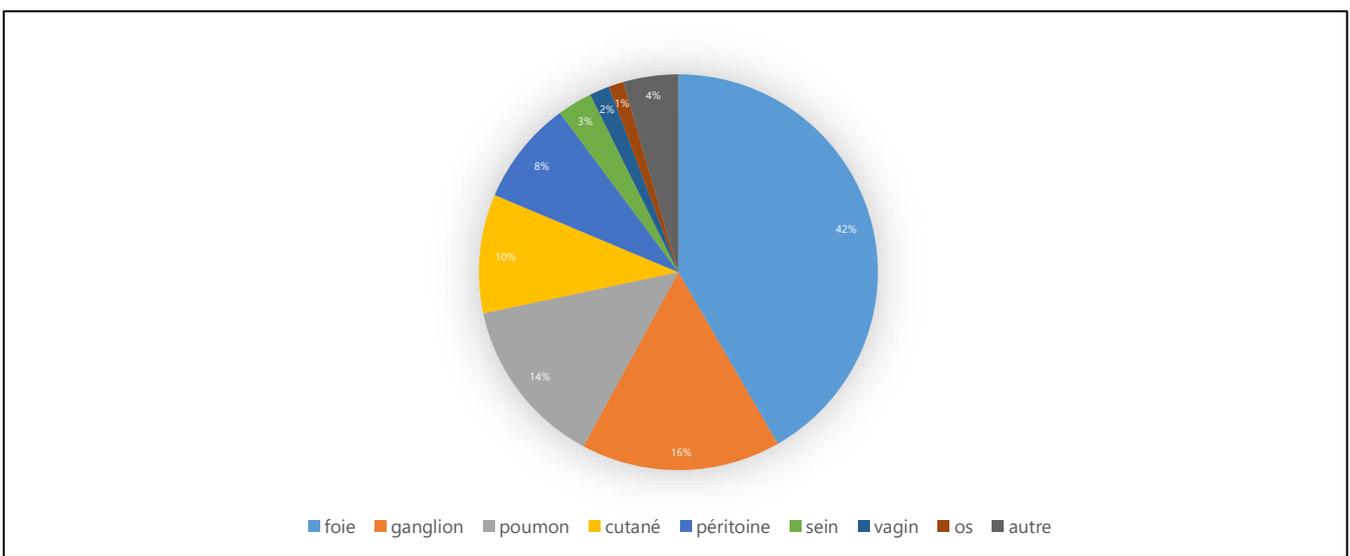


Figure 28. Répartition des différents sites des biopsies réalisées dans SHIVA02

12.3.3 Traitements de l'étape 1

Les résultats exposés concernent uniquement les patients évaluable pour le PFS ratio (n=34). A l'étape 1 (traitement au choix de l'oncologue), 30 patients ont reçu un traitement spécifique et 4 patients ont été simplement surveillés, faute d'alternative, ou à la demande du patient.

Les différents traitements prescrits étaient les suivants : paclitaxel (n=4), caelyx (3), gemcitabine (3), capecitabine (2), endoxan (2), eribuline (2), lonsurf (2), atezolizumab (1), carboplatine (1), folfiri (1), folfox (1), lonsurf + bevacizumab (1), navelbine (1), paclitaxel + bevacizumab (1), paclitaxel + carboplatine (1), pemetrexed (1), regorafenib (1), temodal + irinotecan (1), topotecan (1). Le taux de réponse globale obtenu à l'étape 1 était de 12% (n=4 réponses partielles).

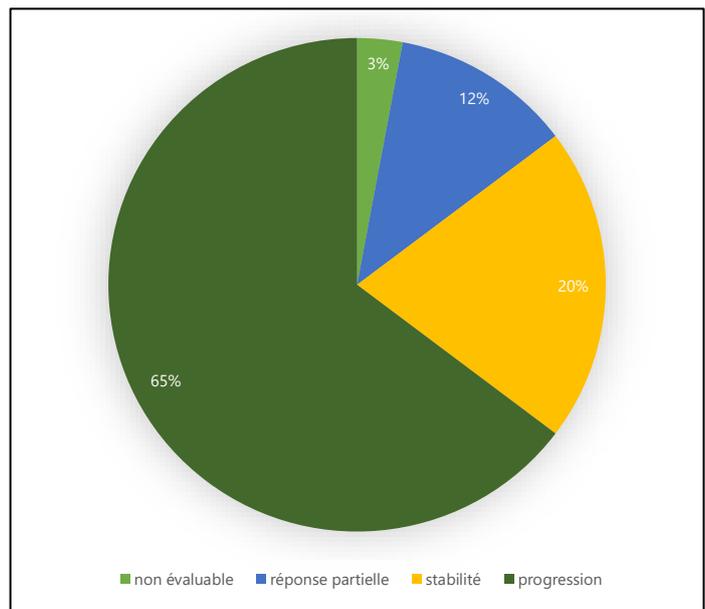


Figure 29. Taux de réponse à l'étape 1 dans SIHVA02

Le taux de contrôle de la maladie était de 32% (réponses partielles + stabilité (n=7)). Vingt-deux patients ont progressé d'emblée et 1 patient n'était pas évaluable (figure 29). La durée médiane du temps jusqu'à progression à l'étape 1 (ici PFS1=TTP1) était de 2,05 mois (figure 30).

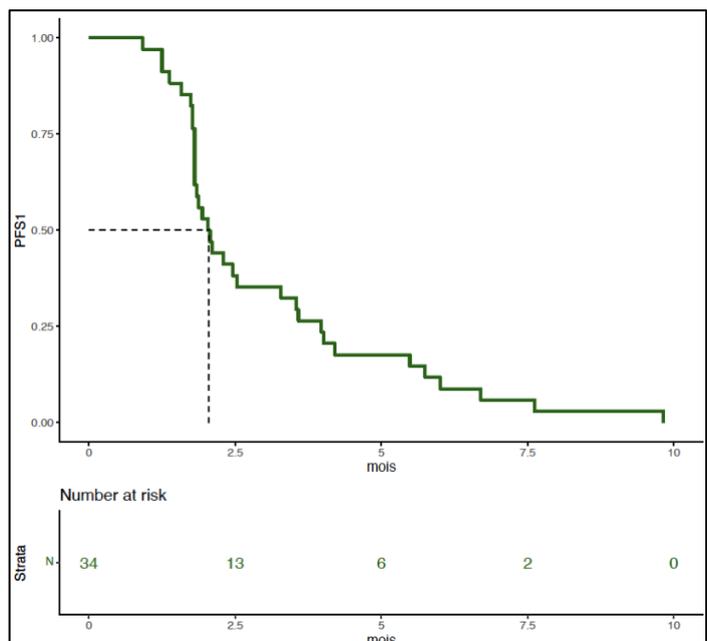


Figure 30. Survie sans progression à l'étape 1 dans l'étude SHIVA02

12.3.4 Discussion au sein du comité de biologie moléculaire

L'ensemble des analyses moléculaires réalisées ont été discuté au cours du comité de biologie moléculaire (CBM) hebdomadaire de l'Institut Curie. Parmi les 192 patients qui ont eu une analyse moléculaire contributives, 72 ont eu une proposition de traitement selon la / les anomalie(s) moléculaire(s) mise(s) en évidence dans l'étude (figure 31). Parmi eux, seuls 34 patients ont effectivement reçu un traitement ciblé à l'étape 2 (figure 32).

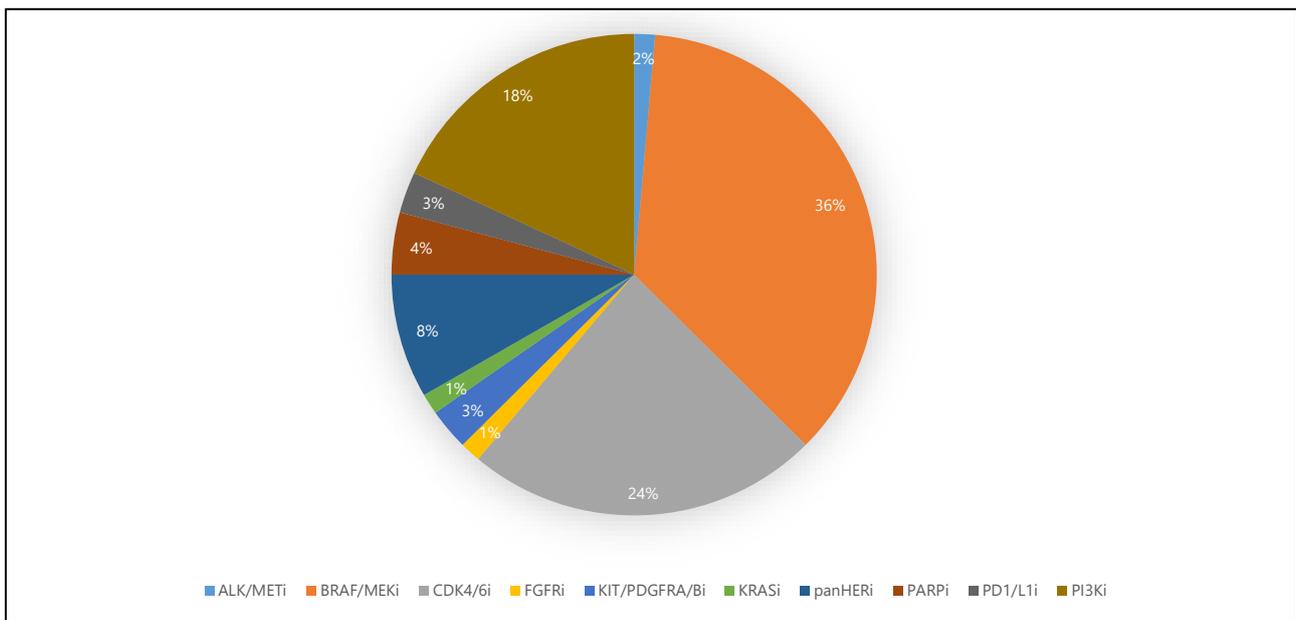


Figure 31. Classes thérapeutiques proposées à l'issue du Comité de Biologie Moléculaire

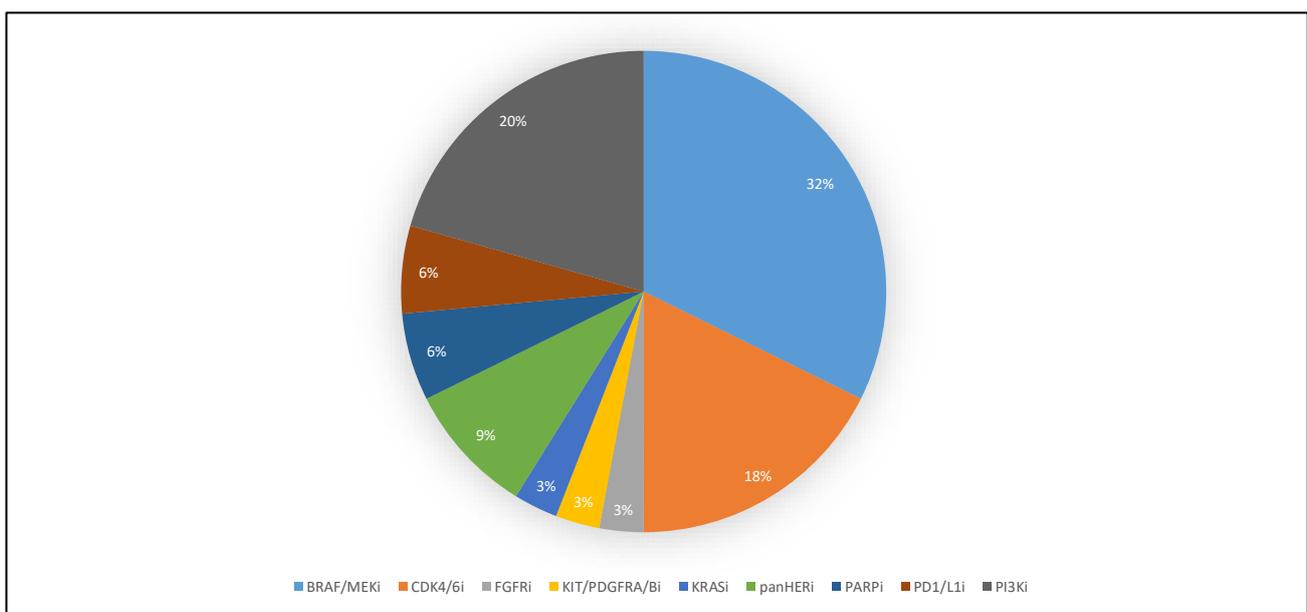


Figure 32. Classes thérapeutiques administrées à l'étape 2

12.3.5 Traitements de l'étape 2

12.3.5.1 Efficacité du traitement ciblé à partir du profil moléculaire

A l'étape 2 (traitement ciblé), l'ensemble des 34 patients ont reçu un traitement spécifique, orienté selon les résultats du profil moléculaire. Les différents traitements prescrits étaient les suivants : dabrafenib + trametinib (n=10), everolimus (6), palbociclib (5), fulvestrant + alpelisib (2), olaparib (2), abemaciclib (1), durvalumab + tremelimumab (1), erdafitinib (1), imatinib (1), INCB086550 (petite molécule inhibitrice de PD-L1 par voie orale) (1), neratinib (1), sotorasib (1), trastuzumab + neratinib (1), trastuzumab + pertuzumab (1).

Le taux de réponse était de 3% (n=1 réponse partielle) et le taux de contrôle de la maladie était de 24% (réponse partielle + stabilité (n=7)) (figure 33).

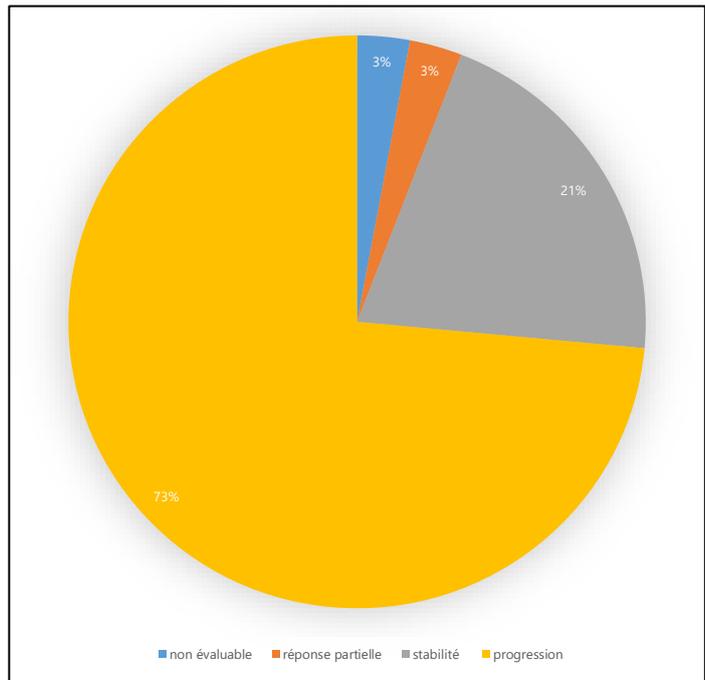
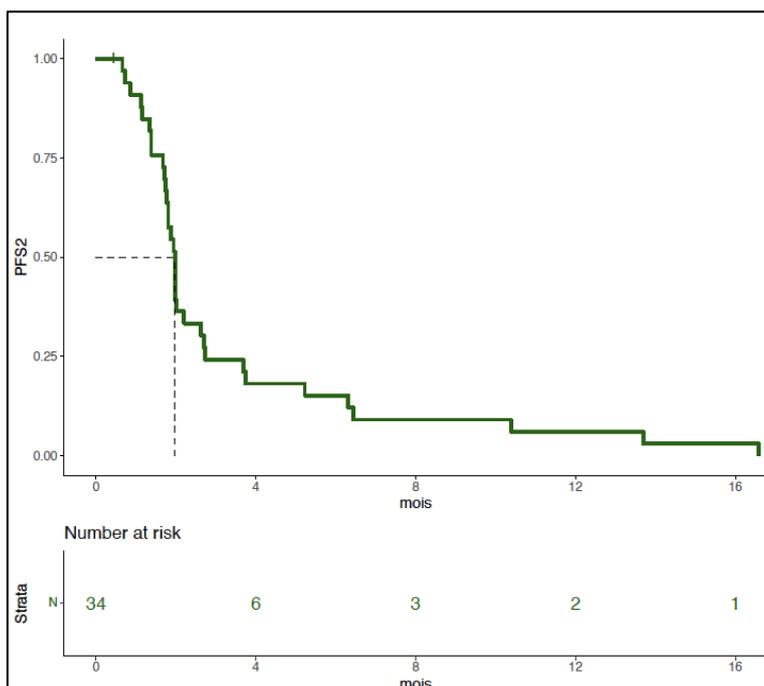


Figure 33. Taux de réponse à l'étape 2 dans SHIVA02



Vingt-cinq patients ont progressé d'emblée et 1 patient n'était pas évaluable.

La durée médiane de survie sans progression à l'étape 2 (PFS2) était de 1,95 mois (figure 34).

Figure 34. PFS2 dans l'étude SHIVA02

12.3.5.2 Impact des critères prédictifs sur l'efficacité du traitement ciblé

Plusieurs critères prédictifs validés ont été mesurés dans le groupe des 34 patients traités dans l'étude SHIVA02 : le statut ECOG-PS, le score RMH et le nombre de lignes thérapeutiques préalables. Aucun de ces trois critères n'avait une influence significative sur l'efficacité du traitement ciblé, mesurée par la durée de PFS2 :

- Pour l'ECOG-PS (figure 35) :
Treize patients avaient un ECOG à 0 et 20 patients avaient un ECOG à 1.
La PFS2 était de 1,97 mois (IC 95% 1,87 – non disponible) dans le groupe avec un ECOG 0 versus 1,77 mois (IC95% 1,38 – 3,75) dans le groupe avec un ECOG 1 (n=20).

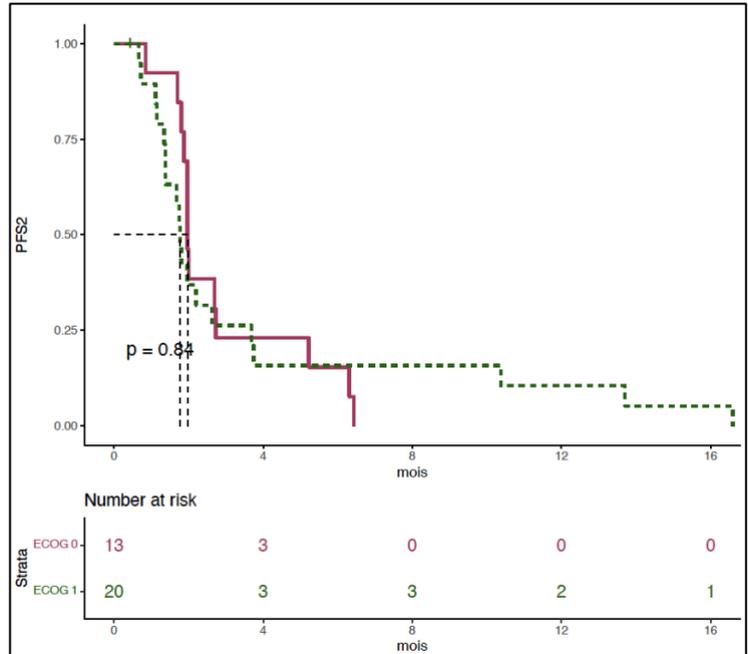


Figure 35. Impact du statut ECOG-PS sur la PFS2

- Pour le score RMH (figure 36) :
Vingt et un patients avaient un score RMH faible (0 ou 1) et 8 patients avec un RMH élevé (2 ou 3).
La PFS2 était de 1,92 mois (IC95% 1,77 – 3,68) versus 2,07 mois (IC 95% 1.38 – non disponible).

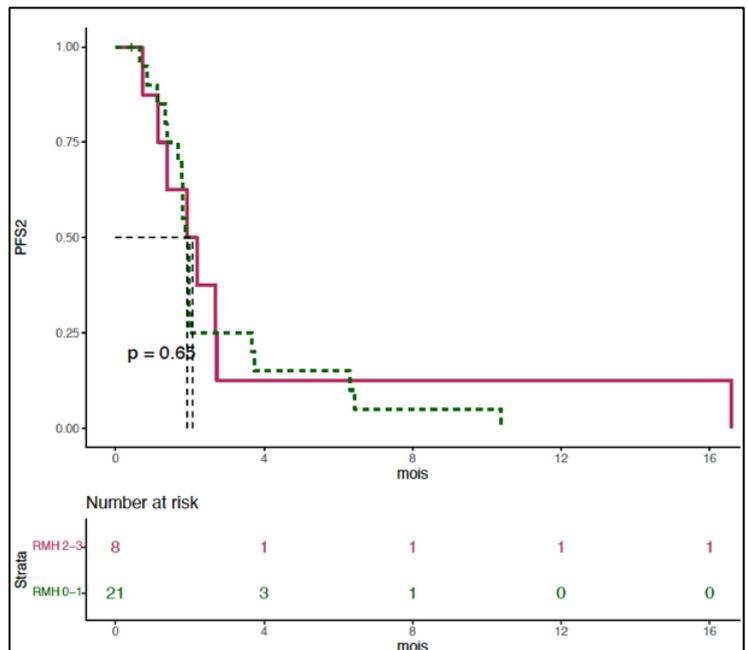


Figure 36. Impact du score RMH sur la PFS2

- Pour le nombre de lignes préalables : les 19 patients ayant reçu 3 lignes maximum avaient une PFS2 médiane de 1,94 mois (IC95% 1,81 – 2,69). Les 15 patients qui avaient reçu plus de 3 lignes préalables avaient une PFS2 de 2.41 mois (IC95% 1,74 – 6,44) (figure 37).

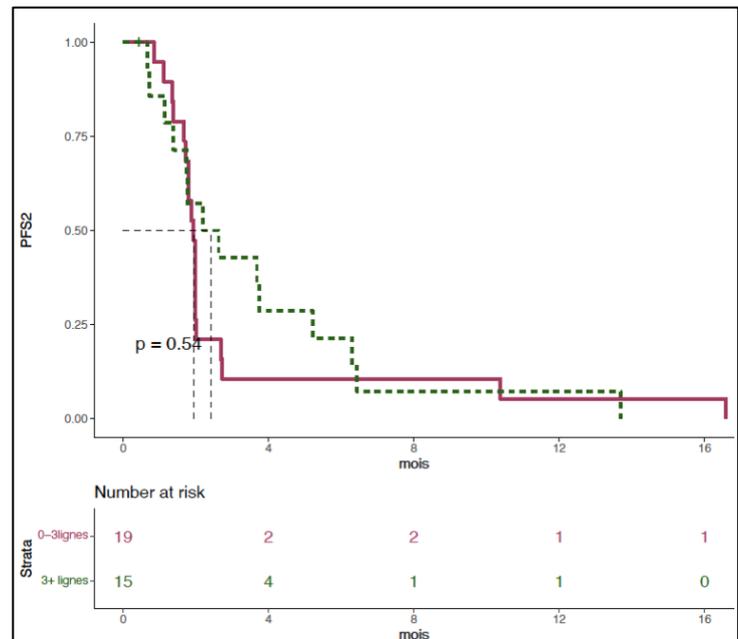


Figure 37. Impact du nombre de lignes préalables sur la PFS2

12.3.6 Analyse du PFS ratio

12.3.6.1 Évaluation du PFS ratio

Parmi les 34 patients de l'étude SHIVA02 éligibles pour l'analyse du PFS ratio :

- 8/34 (23.5%) avaient un PFS ratio > 1,5 (cut-off défini dans le protocole SHIVA02)
- 11/34 (32.4%) avaient un PFS ratio > 1,3 (cut-off plus fréquemment utilisé)

12.3.6.2 Impact du PFS ratio sur la survie globale

Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale dans l'étude SHIVA02 en fonction du PFS ratio (< ou >1,3), comme montré sur les figures 38 à 40. Il n'y avait pas non plus de différence significative en utilisant le cut-off à 1,5 (données non présentées).

Figure 38. Impact du PFS ratio sur la survie globale mesurée à partir du début de l'étape 1 (OS1)

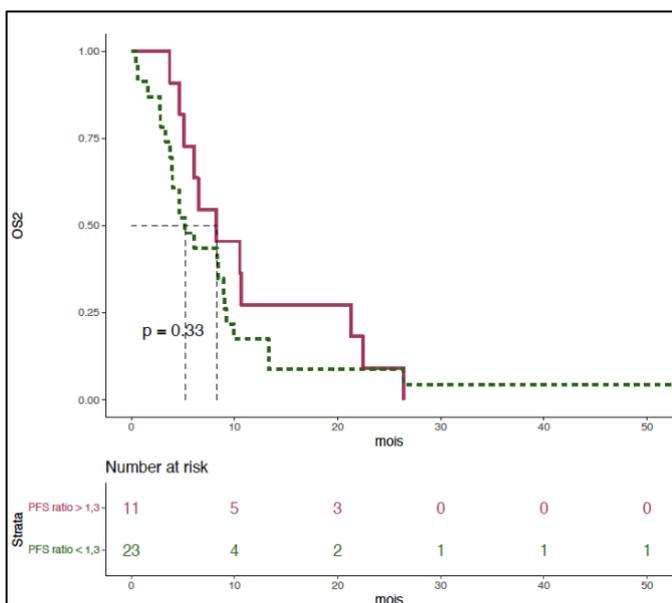
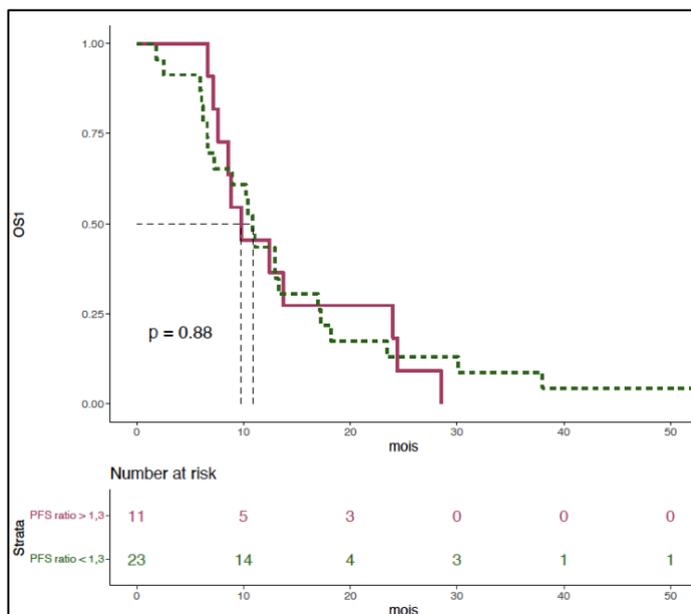


Figure 39. Impact du PFS ratio sur la survie globale mesurée à partir du début de l'étape 2 (OS2)

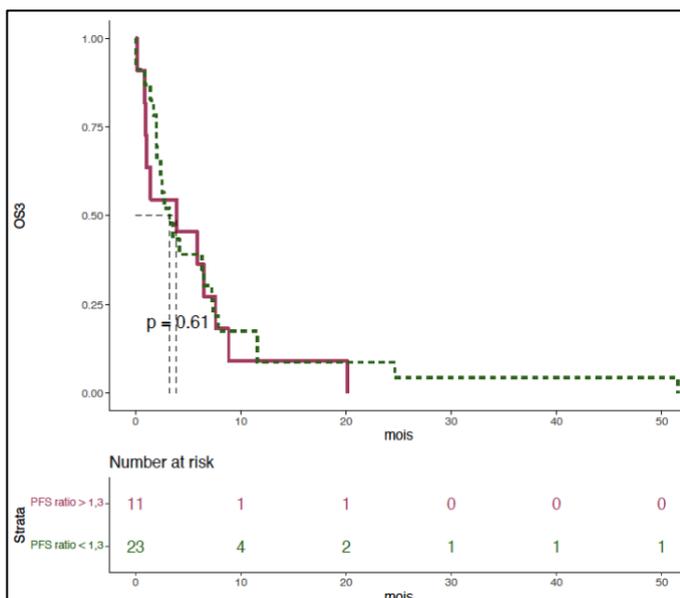


Figure 40. Impact du PFS ratio sur la survie globale mesurée à partir de la progression après l'étape 2 (OS3)

12.3.7 Analyse de la survie globale

12.3.7.1 Mesure de la survie globale depuis l'inclusion et impact de l'éligibilité pour l'étape 2

La survie globale mesurée depuis l'inclusion (OS1) des patients inclus dans l'étude SHIVA02 était mesurée pour 250 des 263 patients et était de 7,26 mois (IC95% 6,27-8,77) (figure 41).

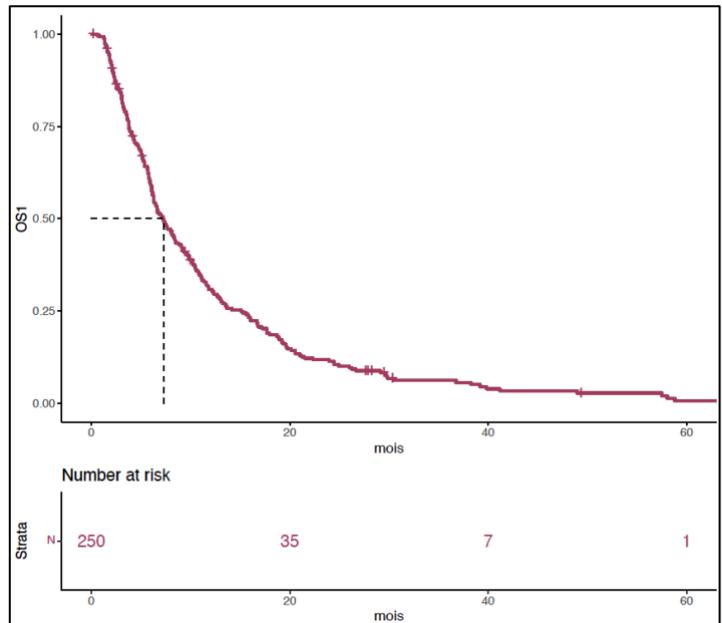


Figure 41. Survie globale des patients inclus dans l'étude SHIVA02

La survie globale des 34 patients évaluable pour le PFS ratio était de 11,05 mois (IC95% 9,49-14,16). La survie globale des patients inclus dans la cohorte observationnelle (n=216, c'est-à-dire ceux qui n'ont pas reçu de traitement orienté par le profil moléculaire) était de 6,27 mois (IC95% 5,78-8,08). La différence de survie entre les deux groupes n'était pas significative (p=0,066) (figure 42).

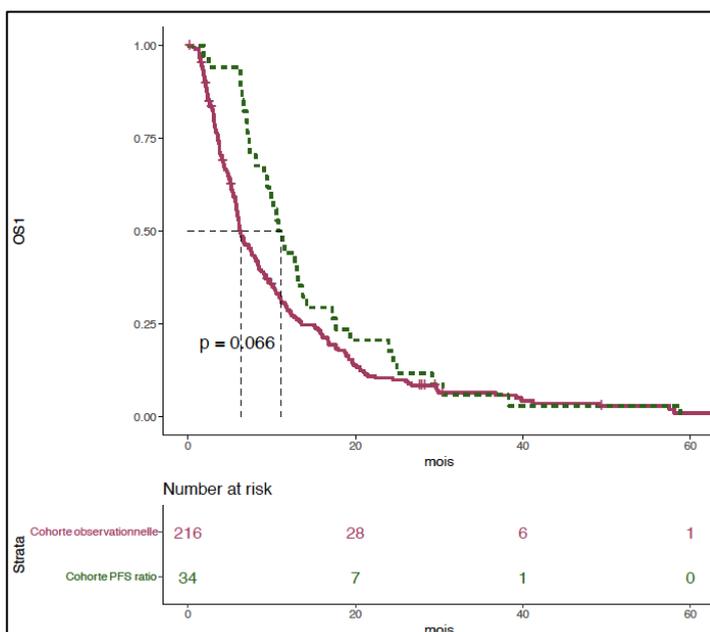
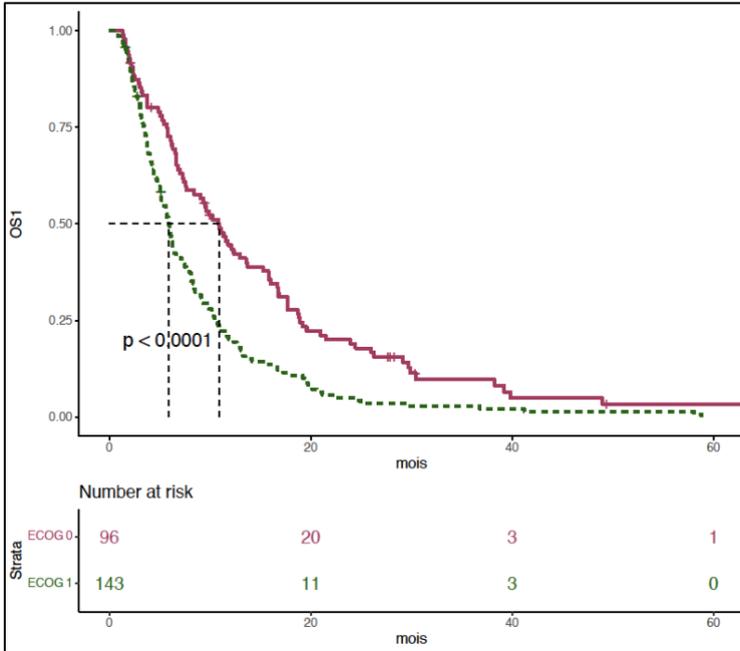


Figure 42. Survie globale en fonction de l'éligibilité pour le calcul du PFS ratio dans l'étude SHIVA02

12.3.7.2 Mesure de la survie globale et impact des facteurs pronostics potentiels

- Impact de l'ECOG : La survie globale était statistiquement supérieure pour les patients avec un ECOG-PS à 0 versus 1.

Trois patients avaient un ECOG à 2 (données de survie non représentées).



Dans la population globale, 96 patients avaient un ECOG à 0 et une survie globale médiane depuis l'inclusion de 10,91 mois (IC95% 7,62-15,24). Cent quarante-trois patients avaient un ECOG à 1 et une survie globale depuis l'inclusion de 5,91 mois (IC95% 5,12-7,23) (figure 43).

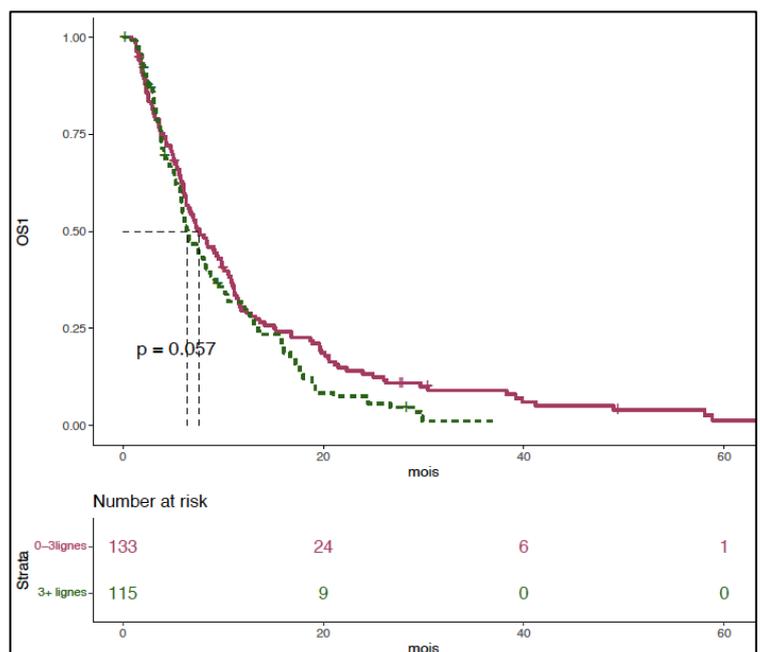
Figure 43. Survie globale depuis l'inclusion en fonction du statut ECOG

- Impact du nombre de lignes préalables

Cent trente-trois patients (54%) avaient reçu jusqu'à trois lignes avant l'inclusion dans SHIVA02.

Leur survie globale depuis l'inclusion était de 7,62 mois (IC 95% ; 6,31 – 9,92) contre 6,44 mois (IC95% ; 5,81 – 8,51) pour les 115 patients (46%) qui avaient reçu plus de trois lignes (figure 44).

Figure 44. Impact du nombre de lignes préalables sur la survie globale (OS1)



- Impact du taux de LDH à l'inclusion

Le taux de LDH à l'inclusion était disponible pour 224 patients.

L'OS1 était supérieure chez les patients avec un taux de LDH normal (ULN : Upper Limit Normal) : 10,78 mois (IC95% 8,11-13,67) versus 5,88 mois (IC95% 5,03-6,67) pour les patients avec un taux de LDH supérieur à la normale (figure 45).

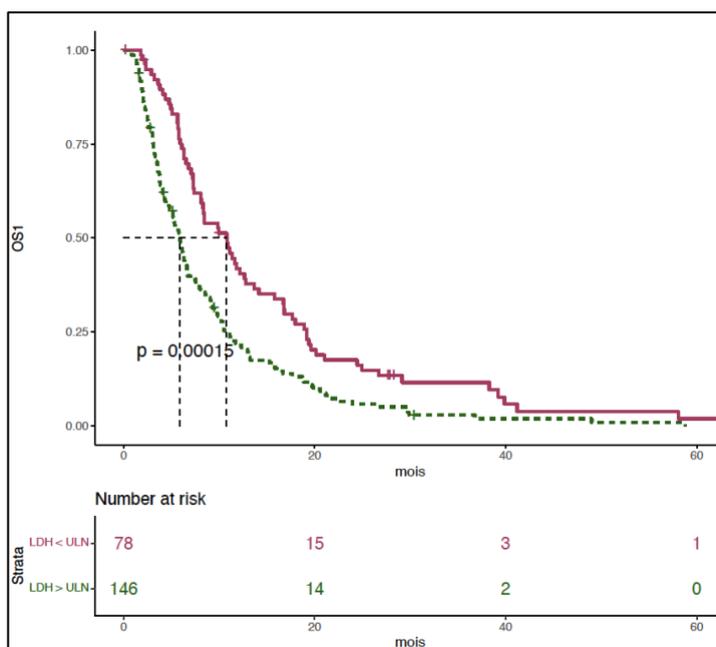


Figure 45. Impact du taux de LDH sur la survie globale (OS1)

- Impact du taux d'albumine à l'inclusion

Le taux d'albumine était connu pour 239 patients à l'inclusion : 42 avaient une albuminémie < 35g/l et 197 avaient une albuminémie > 35 g/l. Les données de survie étaient indisponibles pour 10/42 patients avec une hypoalbuminémie. Les patients avec une albuminémie normale avaient une survie prolongée significativement : 7,6 (IC95% 6,54-9,33) versus 3,7 mois (IC95% 3,09-6,14) (figure 46).

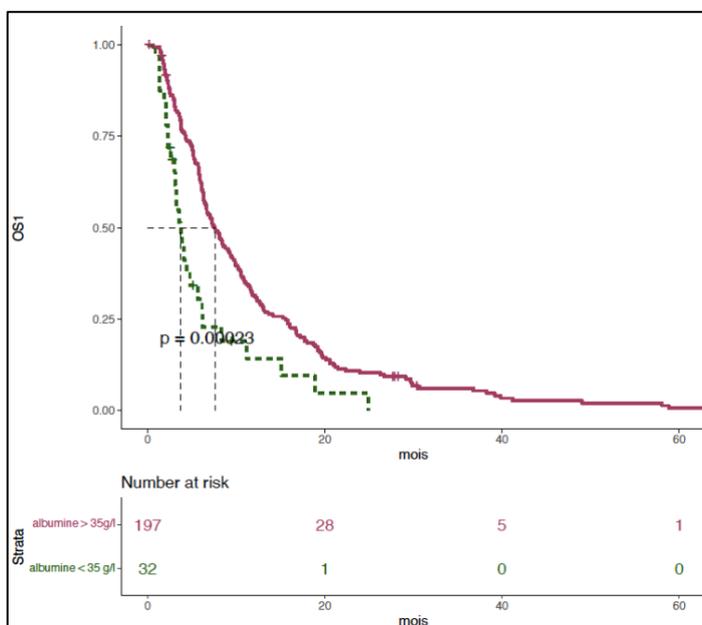


Figure 46. Impact du taux d'albumine sur la survie globale (OS1)

- Impact du nombre de sites métastatiques

Dans la population globale, 104 patients avaient moins de 3 sites métastatiques et 143 patients avaient 3 sites métastatiques ou plus.

Il n'y avait pas de différence significative entre leurs survie globale (OS1) : 7,26 (IC95% 5,8-10,8) versus 6,6 mois (IC95% 6,1-8,4) (figure 47).

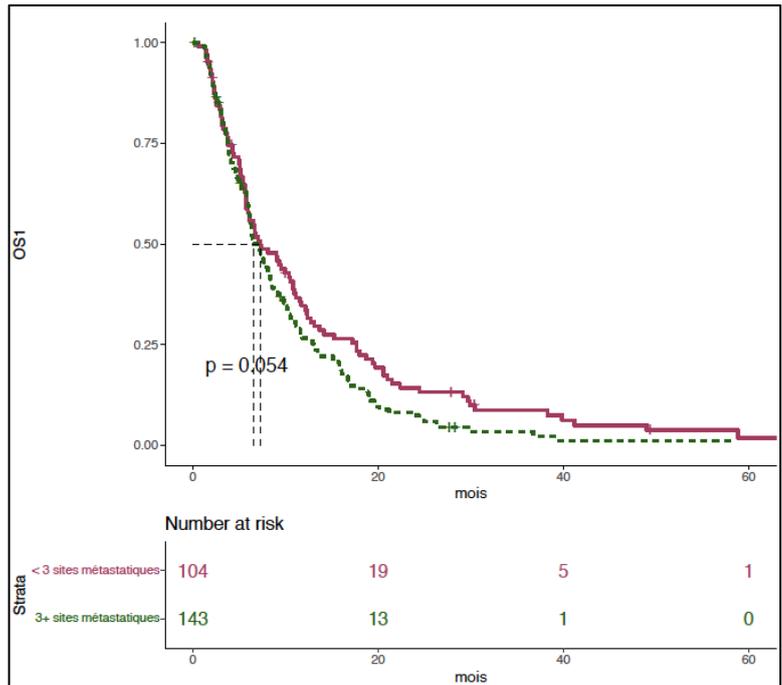


Figure 47. Impact du nombre de sites métastatiques sur la survie globale (OS1)

- Impact du score RMH

Le score RMH à l'inclusion était évaluable chez 215 patients.

Les patients de meilleur pronostic, c'est à dire avec un score RMH à 0 ou 1, avaient une survie globale significativement prolongée, elle était de 9,33 mois (IC95% 7,23-11,5) versus 5,91 mois (IC95% 4,73-6,6) pour les patients avec un score RMH à 2 ou 3 (figure 48).

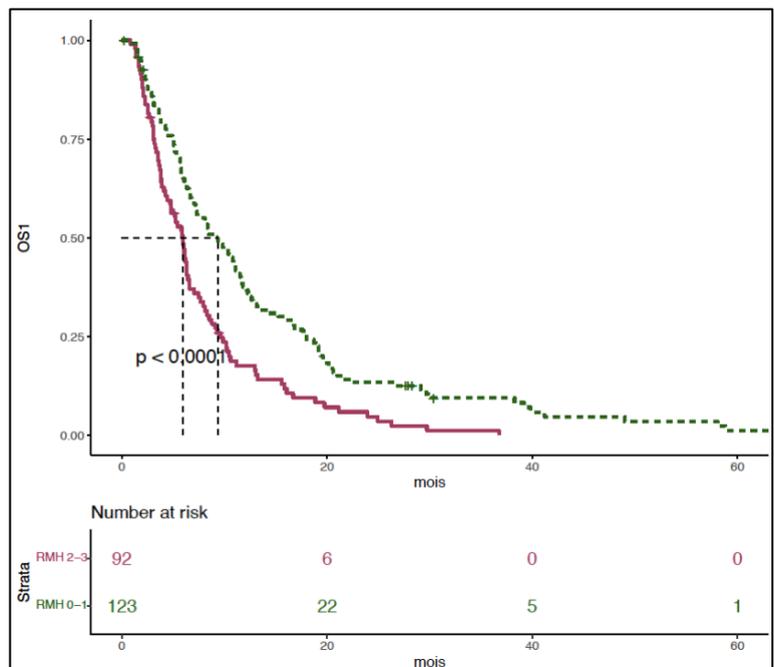


Figure 48. Impact du score RMH sur la survie globale (OS1)

Au total, les facteurs pronostics qui prédisaient le mieux la survie globale depuis l'inclusion, et indépendamment de tout traitement, dans l'étude SHIVA02, étaient : le statut ECOG à l'inclusion (0 vs 1), le taux de LDH à l'inclusion (< ou > à la normale), le taux d'albumine à l'inclusion (> ou < à 35g/l) et le score RMH (0-1 ou 2-3), qui lui-même inclut le taux de LDH, le taux d'albumine et le nombre de sites métastatiques.

12.3.8 Mesure de corrélation entre la survie sans progression, le PFS ratio et la survie globale

Dans l'étude SHIVA02, il n'y avait pas de corrélation significative entre le PFS ratio et la survie globale :

- Pour la survie globale depuis l'inclusion (OS1), le coefficient de corrélation de kendall était à 0,03 ;
- Pour la survie globale mesurée à partir du début de l'étape 2 (OS2), il était de 0,26 ;
- Pour la survie globale mesurée après progression à l'étape 2, il était à 0,01.

En revanche, Il existait une corrélation modérée mais significative entre les PFS1&2 et la survie globale mesurée depuis l'inclusion (OS1), avec des coefficients de corrélation selon la méthode de kendall à 0,31 et 0,22 respectivement.

Pour l'OS2, il était de 0,01 et 0,31 pour la PFS1 et la PFS2 respectivement.

Pour l'OS3, il était de 0,04 et -0,02 pour la PFS1 et la PFS2 respectivement.

Donc, dans l'étude SHIVA02, il existait une corrélation significative entre les PFS 1 et 2 et la survie globale mesurée depuis l'inclusion. Alors que le PFS ratio et la survie globale mesurée depuis l'inclusion étaient indépendants.

13 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

L'objectif général de cette thèse était de mieux comprendre comment l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin pourrait permettre d'évaluer l'efficacité des traitements médicaux en oncologie.

Cette idée originale, qui a pour idée de comparer un patient par rapport à lui-même, avec une espèce de miroir sur le passé, est en rupture totale avec les méthodes historiques de la recherche clinique, qui ont depuis toujours consisté à comparer l'effet de deux traitements dans des groupes de patients qui se ressembleraient le plus possible ; méthodes qui semblent aujourd'hui de moins en moins adaptées à l'avènement de la médecine personnalisée en oncologie.

Le gold standard étant de réaliser cet essai thérapeutique de façon randomisée avec un effectif suffisant de patients dans chaque bras de traitement, afin de pouvoir prouver un bénéfice en survie globale, ou à défaut, en cas d'efficacité similaire des deux traitements, en qualité de vie, afin de pouvoir prétendre à l'obtention d'une éventuelle autorisation de mise sur le marché et le remboursement d'un nouveau médicament.

La décision du traitement anticancéreux spécifique pour un patient donné revient, après la réunion de concertation pluridisciplinaire, au duo formé par l'oncologue et son patient, et repose sur de multiples facteurs.

Outre les critères liés au patient et à sa maladie (par exemple son âge, son état général ou ses comorbidités mais aussi sa volonté propre de se faire traiter) et les critères liés au traitement (notamment les effets secondaires attendus) ; c'est bien souvent l'efficacité propre attendue du traitement qui conditionne finalement toute décision thérapeutique. En effet, en présence de facteurs pronostics ou prédictifs plutôt négatifs ou bien si l'indication de traitement est un peu limitée par rapport à la stricte autorisation de mise sur le marché, la présence d'un bénéfice significatif net attendu du traitement fera plutôt pencher la balance

en faveur de la mise en place du traitement tout en prenant éventuellement un risque majoré d'effets secondaires. Alors qu'à l'opposé, si le bénéfice attendu du traitement spécifiquement n'est pas très important, dans une logique plutôt économique ou raisonnable, on aura plutôt tendance à chercher des raisons supplémentaires de ne pas le prescrire. L'évaluation précise de l'efficacité propre des traitements anticancéreux est donc fondamentale.

La médecine personnalisée en oncologie est basée en particulier sur les progrès de la recherche fondamentale en matière d'histologie et surtout de biologie moléculaire. Les techniques modernes de séquençage du génome de la tumeur ont permis de déceler des anomalies moléculaires de plus en plus rares, responsables de mutations ou de fusions génomiques pour lesquelles ont été mises au point des thérapies ciblées auxquelles elles sont sensibles, et ont changé le pronostic de certaines maladies pour lesquelles aucun traitement n'était efficace ou disponible. Par ailleurs, la mise en évidence de phénotypes tumoraux particulier, comme une instabilité des microsatellites, ou encore une charge mutationnelle élevée, sont des marqueurs de sensibilité à certaines classes thérapeutiques comme l'immunothérapie, et en particulier, les inhibiteurs de checkpoint immunitaire. L'ensemble de ces anomalies est souvent bien rare au sein d'un type de cancer primitif, mais une même anomalie peut être mise en évidence dans des types de cancers différents, soutenant l'idée d'aborder la prise en charge des cancers par leurs caractéristiques moléculaires plutôt que par le primitif dont ils sont issus.

Cela ne veut pas malheureusement pas dire que les thérapies ciblant une même anomalie seront aussi efficaces dans différents sous-types tumoraux qui la présenteraient. Prenons l'exemple du vemurafenib, petite molécule administrée par voie orale qui cible très spécifiquement la mutation du gène BRAF de type V600E, et qui a malgré tout une efficacité bien fluctuante en monothérapie en fonction du type de cancer primitif auquel elle est administrée. Pour le mélanome, dans un essai de phase III qui randomisait les patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement et muté BRAFV600E entre un traitement par vemurafenib et une chimiothérapie par déticène, le taux de réponse au vemurafenib était de 48% versus 5%, la survie sans progression était de 5,3 versus 1,6 mois (HR 0,26) et la réduction

du risque de décès par rapport au déticène était de 63% (99). Dans une étude basket de phase II incluant plusieurs types de primitifs différents, pour le sous-groupe des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules présentant une mutation BRAFV600E, le taux de réponse au vemurafenib était de 42% et la survie sans progression était de 7,3 mois (100). Enfin, dans une étude dédiée aux patients atteints d'un cancer colorectal muté BRAFV600E, le taux de réponse au vemurafenib était quasi nul, de 5% (correspondant à un patient en réponse partielle sur 21 patients traités dans l'étude), et la survie sans progression était de 2,1 mois (101).

Par ailleurs, on observe parfois des réponses thérapeutiques aux thérapies ciblées qui peuvent être influencées selon d'autres facteurs confondants liés à la maladie et à l'histoire propre du patient : le nombre de site métastatiques, le site des métastases (le foie ou l'encéphale ont généralement des pronostics plus sombres), la présence éventuelle de mutations génétiques spécifiques défavorables au sein de la tumeur, ou encore les traitements préalablement utilisés et leurs séquences, etc.

Ces résultats discordants montrent bien que si la recherche de cibles thérapeutiques est aujourd'hui fondamentale dans la décision thérapeutique partagée avec le patient, il faut savoir garder en tête qu'il faut prendre le patient dans sa globalité, avec son histoire propre, en y incluant le type de primitif tumoral et la maladie dans son ensemble.

En outre, les avancées de la biologie moléculaire sont de plus en plus rapides, et dépassent parfois les capacités d'une recherche clinique efficace et pertinente. En effet, entre l'idée initiale fondatrice du rationnel, la construction, la mise en place, le déroulement et les résultats d'un essai thérapeutique, il se passe souvent des mois, voire plutôt des années, notamment lorsque l'on cherche à prouver un bénéfice en survie globale. Au moment où l'on analyse les résultats d'un essai clinique, le rationnel même de l'essai peut être déjà désuet. Il faut donc pouvoir construire les études cliniques sur des rationnels forts.

Par ailleurs, une autre façon d'avoir une vision précoce et anticipée de l'effet des traitements est de pouvoir compter sur des facteurs pouvant prédire la survie globale. Dans certains

contextes, l'utilisation de marqueurs de substitution permet de prédire la survie. Néanmoins nous avons montré de nouvelles formes de réponse thérapeutique allant à l'encontre de l'utilisation des marqueurs de substitution, comme les pseudo-progressions observées sous immunothérapie. Par ailleurs, ces marqueurs se doivent d'être validés statistiquement en fonction des molécules testées mais également du type de maladies dans lesquelles elles sont évaluées puisque la valeur prédictive des critères de substitution est inconstante.

On peut également s'aider des facteurs pronostics et prédictifs qui concernent le patient et sa maladie. Encore une fois, il est difficile de généraliser les résultats d'un marqueur unique. Prenons l'exemple du score PD-L1, protéine transmembranaire exprimée à l'état naturel à la surface des macrophages. Le PD-L1 se lie à la protéine PD1, qui est, elle, portée par les lymphocytes T, et permet de réguler de façon positive ou négative l'activation des cellules de défense immunitaire. Certaines cellules tumorales expriment la protéine PD-L1, ce qui leur procure une espèce de casquette les rendant invisibles du système immunitaire du patient et leur permet de se développer. Les anticorps monoclonaux qui ciblent PD1 (dostarlimab, nivolumab & pembrolizumab) et PD-L1 (atezolizumab, avelumab & durvalumab), largement testés et utilisés dans de nombreuses indications en oncologie, vont donc fonctionner en libérant l'interaction entre les deux protéines et en restaurant les défenses immunitaires qui vont pouvoir détruire les cellules tumorales. Dans les multiples essais cliniques ayant testé ces diverses molécules, on a globalement l'impression que l'effet positif de l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 est en grande partie « drivé » par la proportion de protéines PD-L1 portées par les cellules tumorales. Néanmoins, il y a un certain nombre de patients avec un score PD-L1 à zéro qui répondent très bien à ce type immunothérapie. Cela ne peut être seulement expliqué par l'hétérogénéité tumorale et le fait que la présence de PD-L1 sur les cellules tumorales puissent varier en fonction du site de la biopsie, ou bien encore au sein d'une seule et même tumeur analysée sur plusieurs coupes différentes. D'ailleurs les tests compagnons permettant d'évaluer la présence ou non de PD-L1 sur les cellules cancéreuses ou dans le microenvironnement tumoral ont des résultats parfois très discordants. Et en effet, il y a également un certain nombre de patients avec un score PD-L1 sur les cellules tumorales

pourtant très élevé qui ne vont en fait pas du tout répondre à l'immunothérapie. Donc ce marqueur prédictif, le PD-L1, bien qu'il soit extrêmement spécifique de la maladie et du traitement à la fois, et qui est souvent choisi comme critère d'inclusion et / ou de stratification dans les essais cliniques, ne peut à lui seul, expliquer et prédire l'efficacité de l'immunothérapie.

L'ambition d'une médecine ultra-personnalisée, c'est-à-dire qui prendrait en compte idéalement le patient dans sa globalité, avec son histoire, sa maladie et également les données moléculaires précises de sa tumeur, concourt à rendre chaque patient unique.

Des entrepôts de données de vie réelle, qui rassemblent de multiples données de vraie vie, incluant des données cliniques, biologiques, génomiques et radiomiques de milliers de patients atteints de cancer, ont été créés et sont des ressources futures presque inépuisables pour la recherche clinique en France et dans le monde. Leurs intérêts sont multiples. D'une part en sélectionnant une sous-population d'intérêt, ces données peuvent fournir un bras comparateur pour un futur essai clinique qui testerait un nouveau médicament et serait construit avec un simple bras, ce qui éviterait alors de sous-traiter potentiellement la moitié des patients inclus dans l'étude, et qui auraient été randomisés dans un bras standard potentiellement peu efficace, voire un placebo. D'autre part, ces bases de données géantes constitue une ressource potentielle majeure où l'on pourrait à l'avenir associer un patient réel à son « avatar » virtuel, qui aurait les mêmes caractéristiques et des facteurs prédictifs et pronostics identiques, afin de pouvoir proposer la proposition thérapeutique la plus efficiente. Aujourd'hui cette idée d'entrepôts de données reste théorique et à l'état de recherche, puisqu'elle n'est pas encore disponible en routine pour les patients mais elle offre des clés pour l'avenir du développement d'une médecine oncologique de plus en plus personnalisée.

Malgré de multiples efforts déjà réalisés et probants qui permettent aujourd'hui de participer à la décision thérapeutique partagée pour un patient, il reste beaucoup de chemin à parcourir pour apprécier l'efficacité des traitements, mais cette fois, à l'échelle individuelle. En effet, le

caractère quasiment unique de chaque patient remet en cause le principe de la conduite d'un essai randomisé avec de grands effectifs de patients qui se ressemblent. Par ailleurs la subdivision moléculaire des cancers rend chaque « cas » de plus en plus rare, et est un frein à l'inclusion d'un nombre de sujets nécessaires dans un essai clinique, et risque de ralentir la transformation des avancées diagnostiques en véritables efficacités thérapeutiques.

Nous avons donc souhaité mieux comprendre comment l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin pourrait permettre d'évaluer l'efficacité des traitements médicaux en oncologie. Notre ambition par ailleurs était de pouvoir soutenir l'utilisation du PFS ratio comme critère de jugement de l'efficacité des traitements anti-cancéreux, dans le contexte de la médecine personnalisée. Le PFS ratio, qui offre une comparaison intra-patient de l'efficacité de deux traitements anti-cancéreux consécutifs, facilement mesurable et relativement rapide à obtenir, représente un potentiel outil innovant afin de s'affranchir de la randomisation dans les essais cliniques et de lever l'hétérogénéité tumorale induite par la médecine personnalisée dite tumeur-agnostique.

Les résultats des différents projets présentés préalablement ne permettent pas aujourd'hui de justifier l'utilisation prospective du PFS ratio comme un critère de jugement valide dans la médecine personnalisée des cancers. Bien que nous ayons montré que l'évaluation du PFS ratio permettait de prouver le bénéfice d'une stratégie thérapeutique, comme l'inclusion dans les essais précoces d'une tumeur rare, ou une séquence particulière de chimiothérapie par rapport à une autre ; l'utilisation du PFS ratio sélectionne naturellement une population dite « éligible », souvent de beaucoup plus faible effectif que la population d'intérêt initiale des différents essais réalisés et limite nettement l'interprétation de ses résultats. Par ailleurs, nous avons montré que l'utilisation du PFS ratio prédisait mal, voire pas du tout, la survie globale, et en tout cas moins bien que ne le faisait la dernière ligne thérapeutique administrée au malade, en particulier dans des cohortes de patients dont le pronostic était très mauvais, et chez qui le démarrage éventuel d'une nouvelle ligne est fortement conditionné par le bénéfice qui est attendu.

Pour notre premier projet, nous nous sommes intéressés à une niche thérapeutique, le corticosurréalome métastatique, qui est une maladie extrêmement rare (il y a moins de 100 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France) et grave (la survie globale au stade métastatique est inférieure 15% à 5 ans).

Le faible nombre et la disparité sur le territoire des patients concernés par cette pathologie justifient qu'ils soient repérés dès leur diagnostic et référés à des centres experts afin de bénéficier des traitements les plus adaptés pour cette pathologie. Tous ces praticiens experts font partie du réseau national d'onco-endocrinologie ENDOCAN-COMETE qui collabore au quotidien et se réunit également de façon bimensuelle afin d'assurer, entre autres, des réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées à ces patients afin de proposer une prise en charge adéquate pour chaque patient.

Dans cette population, la recherche clinique standard faite d'essais contrôlés et randomisés à grand effectif est très compliquée et nécessiterait des années pour recruter un nombre suffisant de patients éligibles. Cela représente donc un réel obstacle à l'innovation thérapeutique. Seule la première ligne thérapeutique des corticosurréalomes métastatiques a pu être validée par un essai clinique randomisé, FIRM-ACT, et qui consistait en la combinaison d'une chimiothérapie à base de platine associée à du mitotane.

Après échec de cette première ligne, il n'y a pas vraiment de standard thérapeutique et la prise en charge sera généralement multimodale et pourra comporter la poursuite du mitotane, des traitements locaux, et de la chimiothérapie.

La présentation des patients aux centres référents de la pathologie et en réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau ENDOCAN-COMETE est alors essentielle puisqu'elle permet d'identifier ces patients jugés platines-réfractaires et de les orienter éventuellement vers un essai clinique précoce dont le recrutement est indépendant du type de cancer primitif du patient, et qui représente aujourd'hui, faute d'essais cliniques réellement dédiés à la pathologie, la seule source d'innovation thérapeutique dans le corticosurréalome métastatique.

Nous souhaitons pouvoir connaître et décrire le bénéfice réel de ces patients atteints inclus dans un essai précoce.

L'une des façons de pouvoir l'évaluer aurait été de retrouver l'ensemble des publications d'essais de phases précoces qui auraient inclus des corticosurrénales résistantes et de décrire les résultats. Néanmoins, tous les essais cliniques effectivement réalisés ne sont pas présentés ou publiés, et il aurait été impossible d'accéder aux données individuelles de l'ensemble des patients.

Nous avons donc sollicité l'aide du réseau ENDOCAN-COMETE afin de créer une cohorte exhaustive et solide des patients éligibles à notre étude. Nous avons et revu l'ensemble des comptes-rendus de la réunion de concertation pluridisciplinaire pour sélectionner les dossiers pour lesquels la recherche d'un essai clinique avaient été proposée durant la dernière décennie. Nous avons également contacté directement les centres référents pour la pathologie et qui ont des phases précoces afin de rechercher d'éventuels patients éligibles mais qui n'auraient pas été enregistré dans le registre ENDOCAN-COMETE. Puis nous avons contacté individuellement tous les praticiens référents afin qu'ils puissent identifier et confirmer leurs patients éligibles. Enfin nous avons lancé un recueil rétrospectif de l'ensemble de ces dossiers.

Notre travail a permis de revoir de façon exhaustive, et grâce au réseau national d'experts en onco-endocrinologie ENDOCAN-COMETE, l'ensemble des dossiers des patients atteints de corticosurrénales sur dix années consécutives et chez lesquels ont été proposé ou bien qui ont été effectivement inclus dans un essai de phase précoce. Il n'y avait finalement aucun essai de phase II. Tous les patients ont été inclus dans des essais de phase I. Ces essais étaient très différents les uns des autres puisqu'au total, parmi les 27 patients qui ont participé à trente essais cliniques : douze patients avaient reçu de l'avelumab (anticorps anti-PD-L1), deux patients avaient reçu un inhibiteur du récepteur de l'IGF-1R et les seize autres patients avaient été inclus dans 16 essais cliniques testant des molécules différentes, utilisées seules ou en combinaison.

Compte tenu du nombre important de molécules et de classes thérapeutiques différentes, et du moment où elles ont été administrées aux patients (ils avaient reçu jusqu'à 4 lignes préalables avant leur inclusion dans l'essai clinique), sources d'hétérogénéité, une analyse conventionnelle poolée des différents essais ne nous paraissait pas adéquate et nous avons trouvé pertinent d'utiliser et d'évaluer dans notre population l'approche visant à prendre chaque patient comme son propre contrôle afin de pouvoir évaluer le bénéfice global de ces inclusions.

Notre approche originale est évidemment discutable puisqu'elle repose sur des données recueillies de façon rétrospective. Une autre limite est que malgré les importants efforts réalisés en termes de communication au sein du réseau ENDOCAN-COMETE, il se peut évidemment que certains patients éligibles pour notre étude n'aient pas été inclus.

Nous avons montré que parmi les 141 patients pour lesquels un comité multidisciplinaire local ou national avaient recommandé de rechercher un essai clinique approprié, 27 patients (19 %) ont été inclus dans 30 essais cliniques précoces. Les autres patients n'ont pas eu accès à un essai pour deux raisons principales : soit aucun essai n'était disponible, soit les patients n'étaient pas éligibles à l'essai clinique précoce. Bien que les patients atteints de cancers rares bénéficient de réseaux tels que le réseau français ENDOCAN-COMETE, la faisabilité de l'inclusion des cancers rares dans les essais de phase précoce se heurte à de multiples difficultés. Il s'agit notamment de la concurrence avec les cancers les plus fréquents, en particulier pour les essais « baskets » qui ont généralement des cohortes dédiées certains types de cancer ou alors à des cibles moléculaires complexes. Dans cette étude, les patients ont été inclus entre 2009 et 2019, et l'accès à la caractérisation moléculaire de la tumeur n'était pas encore disponible en routine. Un effet de période peut également expliquer le faible taux d'inclusion des patients.

Si l'on s'intéresse aux critères de jugement classique et que l'on aborde notre cohorte de façon conventionnelle, la survie sans progression médiane était de 3,02 mois et la survie globale médiane de 10,2 mois. Par ailleurs, le taux de réponse des patients inclus dans ces

essais cliniques était relativement faible (ORR=11%, uniquement des réponses partielles), mais le taux de contrôle de la maladie, incluant les réponses partielles et les maladies stables, était de 61%, c'est-à-dire bien supérieur à ce qui est attendu habituellement en 2^{ème} ligne thérapeutique pour le corticosurréalome métastatique (102–109).

Ceci est probablement expliqué par les caractéristiques propres de notre population à l'étude. Tout d'abord, leur état général, apprécié par l'ECOG-PS, est forcément de 0 ou 1, puisque c'est un critère de sélection dans les essais cliniques de phase précoce. Par ailleurs, le jeune âge de notre population (41 ans en moyenne à l'inclusion dans l'essai précoce) est un facteur pronostic positif reconnu pour la pathologie. Enfin, la moitié de nos patients avaient un score pronostic RMH favorable (0 ou 1). En l'occurrence, dans notre étude, ce score RMH n'influçait pas de façon significative la survie globale. Ce dernier résultat est probablement expliqué par sa faible puissance liée au petit effectif de notre cohorte, rendant difficile l'extrapolation de nos résultats en termes de comparaison, ce qui en fait une limite évidente.

Notre cohorte ne représente donc pas la majorité des patients atteints de corticosurréalome et est donc sujette à un biais de sélection qui nous empêche de comparer réellement nos résultats avec d'autres traitements de seconde ligne pour le corticosurréalome. En outre, l'intervalle libre sans maladie prolongé chez certains patients présentant des métastases métachrones et la durée médiane de survie à partir du diagnostic métastatique de plus de 40 mois suggèrent également que notre cohorte se comporte comme des patients particulièrement longs survivants tels que cela a été décrit précédemment (110).

Ces patients pourraient être également des longs répondeurs. Certains d'entre eux (douze) ont été inclus dans l'étude JAVELIN, une étude de phase Ib qui testait l'avelumab (111). Dans l'étude JAVELIN, au total, cinquante patients atteints de corticosurréalome métastatique ont été inclus, le taux de contrôle de la maladie médian était de 48% et la survie sans progression médiane était de 2,6 mois, mais avec un contrôle très prolongé de la maladie chez certains patients. Il convient de noter que dans notre cohorte, un seul des deux patients ayant répondu partiellement à l'Avelumab et un des cinq patients dont la maladie était stable avaient reçu

du mitotane en concomitant. Le dernier patient ayant obtenu une réponse partielle dans le cadre d'une association gemcitabine + erlotinib + inhibiteur de l'IGF1-R et n'avait pas reçu de mitotane en concomitant.

L'utilisation du PFS ratio permettait de surmonter la grande hétérogénéité des molécules utilisées chez nos patients. Nous avons pu montrer que cette approche visant à proposer une inclusion dans un essai précoce à partir de la seconde ligne thérapeutique était probablement bénéfique, puisque le PFS ratio médian dans notre cohorte était de 1,32 et 52% des patients inclus dans un essai de phase précoce avaient un PFS ratio > 1,3 c'est-à-dire un allongement de leur survie sans progression de plus de 30% par rapport à la ligne préalable.

Finalement, notre étude, bien que rétrospective, apporte une analyse descriptive originale et exhaustive des inclusions de patients dans un essai précoce et présentant un corticosurréalome en France sur la dernière décennie. Elle permet d'avoir une vue d'ensemble sur les différentes classes thérapeutiques préalablement testées et leur efficacité respective, sous réserve que plus de la moitié des essais (16/30) a concerné un unique patient.

Notre étude ENDOCAN-COMETE soutient fortement la recherche d'un éventuel essai clinique et notamment de phase précoce pour tout patient porteur d'un corticosurréalome et qui progresserait après une 1^{ère} ligne thérapeutique associant du mitotane à une chimiothérapie à base de sels de platine. Si un essai clinique est disponible, et que l'état clinique du patient lui permet sa participation, alors ce doit être une priorité. Par ailleurs l'accès des cancers rares aux essais cliniques de phases précoces doit être amélioré.

Le second projet visait analyser plus précisément la pertinence du PFS ratio comme critère de jugement de l'efficacité des traitements anti-cancéreux par rapport aux autres critères de jugement. Tout d'abord en évaluant si le PFS ratio était corrélé statistiquement à la survie globale, afin d'évaluer si ce critère pouvait, à l'issue d'une séquence thérapeutique, être éventuellement prédictif de la survie globale des patients. Ensuite, en évaluant la force de cette association. Enfin, en analysant si cette corrélation à la survie globale était différente de celle que l'on pourrait mesurer entre les éventuels critères de substitution précédemment décrits comme la survie sans progression et la survie globale.

Dans la littérature, rares sont les essais cliniques prospectifs qui évaluent une séquence thérapeutique en oncologie. En effet, nous avons déjà discuté le fait qu'au moment de la publication des résultats d'un essai clinique, son rationnel même pouvait déjà être désuet ; en raison de la lenteur de la recherche clinique mais aussi des progrès qui peuvent être réalisés en parallèle de la conduite d'un essai clinique. Alors si l'on essaie d'anticiper le traitement post-progression avant même que le patient ait démarré la première ligne, on s'expose naturellement à un risque que la séquence ne soit pas effectivement réalisée comme cela aurait été prévu dans l'essai.

D'une part, parce que les standards de prise en charge des patients à progression peuvent évoluer pendant le déroulement de la première ligne de l'essai. D'autre part, les patients peuvent choisir ou avoir l'opportunité d'une prise en charge alternative ou d'un autre essai clinique à progression. Enfin, en raison de la gravité de la maladie, dans certains types de néoplasie, très peu de patients ont effectivement accès à un traitement spécifique en seconde ligne, en raison de l'altération de leur état général. Le choix de la première ligne thérapeutique devient alors fondamental.

L'étude FFCD0307, qui comparait de façon randomisée, dans le cancer de l'estomac métastatique, deux séquences inversées de chimiothérapie (du type A->B versus B->A) avait donc un design particulier et rare, et représentait un modèle de choix pour notre projet. Les biais éventuels de l'évaluation du PFS ratio étaient évités : chaque patient devait

théoriquement recevoir les traitements ECX et FOLFIRI dans une séquence prédéfinie au moment de la première randomisation. Le rythme des évaluations de la maladie était régulier dans les deux bras ; et prévu toutes les 8 ou 9 semaines.

Parmi les 416 patients qui ont été randomisé en première ligne dans l'essai, seul 184 d'entre eux (44%) ont effectivement démarré la 2^{ème} ligne comme cela était prévu par le protocole. On peut expliquer le grand nombre d'échec de séquence thérapeutique pour plusieurs raisons. Tout d'abord pour les raisons préalablement citées (altération de l'état général, refus du patient, alternative thérapeutique éventuellement plus innovante). Il faut rajouter le fait qu'un nouveau screening des patients était réalisé avant la 2^{ème} ligne dans l'essai FFCD0307. Les patients devaient avoir récupéré de l'ensemble des toxicités qu'ils avaient présenté pendant la première ligne, il y avait un délai minimum à respecter entre la fin de la première ligne et le début de la seconde ligne, et les patients devaient avoir des caractéristiques biologiques et cliniques adéquates (état général, tests sanguins). Cela a donc éliminé un certain nombre de patients qui dans la « vraie vie » aurait été probablement traité comme cela était prévu par le protocole.

Par ailleurs, la mesure du PFS ratio dans cette cohorte requérait que le motif d'arrêt des deux lignes thérapeutiques consécutives soit une progression tumorale pour la première ligne, et la progression tumorale ou le décès pour la seconde ligne. Or, dans notre étude, 97 patients soit 23,3% de la cohorte n'ont pas progressé en première ligne avant la sortie de l'essai, ils sont probablement sortis de l'essai pour toxicité, par choix ou en raison d'un décès prématuré. Parmi les 319 patients (76,7%) qui ont progressé en première ligne, seuls 184 d'entre eux (57,7%) ont effectivement démarré la 2^{ème} ligne comme prévu et 142 d'entre eux (77,2%) ont progressé en 2^{ème} ligne. Finalement, parmi les 416 patients initialement randomisés dans l'étude, 175 patients (42%) étaient éligibles pour la mesure du PFS ratio.

De fait, en choisissant d'évaluer le PFS ratio, on est obligé de sélectionner une sous-population dite « éligible », et on perd le bénéfice de la randomisation initiale, limitant l'extrapolation des résultats obtenus à cette sous population.

L'étude était consacrée au cancer de l'estomac métastatique, dont le pronostic sombre n'avait, à l'époque, pas encore bénéficié des dernières innovations thérapeutiques. Une combinaison de chimiothérapies était recommandée en première ligne. Quelques molécules de chimiothérapie, généralement administrées en monothérapie, étaient alors disponibles en seconde ligne, et malgré un bénéfice en survie par rapport aux soins de support, moins d'un tiers des patients accédaient effectivement à une éventuelle seconde ligne thérapeutique, compte tenu d'une altération de l'état général rapide le plus souvent (113,114). La survie globale médiane était alors d'environ 9 mois depuis le diagnostic.

Si l'on compare cette sous population à la population initiale de l'essai, nous avons pu montrer que la survie globale des patients effectivement évaluable pour le PFS ratio était supérieure à celle des patients non évaluables ($p=0,002$) : mesurée depuis la randomisation (OS1), la survie globale était de 12,0 mois (IC95% 10,9-13,3) pour les patients évaluables pour le PFS ratio et de 6,9 mois (IC95% 5,9-8,5) pour ceux qui ne l'étaient pas. Nous avons également montré qu'un PFS ratio supérieur à 1,3 était associé à une survie globale semblant supérieure à celle des patients avec un PFS ratio inférieur à 1,3 ; quel que soit le groupe de traitement ; et que cette survie globale soit mesurée depuis la randomisation (OS1 : 14,9 versus 11,5 mois) ou bien après la progression en 2^{ème} ligne (OS3 : 3,4 versus 1,6 mois). Donc l'éligibilité pour le PFS ratio était associée significativement à une meilleure survie globale et un PFS ratio élevé était associé (NS) à une survie globale prolongée.

Et en effet, nous avons pu montrer que dans notre sous-population éligible, le statut ECOG-PS, qui est un facteur pronostic largement validé en oncologie, était meilleur : 44,1% des patients évaluables pour le PFS ratio avait un ECOG-PS à 0 contre 24,3% des patients non évaluables. Il y avait 45,9% et 56,2% de patients avec un ECOG-PS à 1 ; et il y avait 10,0% et 19,6% de patients avec un ECOG-PS à 2, respectivement. Il y avait également plus de patients dont la tumeur primitive était localisée à la jonction œsogastrique (40,1 versus 28,5%) dans le sous-groupe des patients évaluables pour le PFS ratio. Une étude avait montré que le pronostic des patients avec un primitif au niveau de la jonction œsogastrique par rapport à l'estomac était meilleur (112).

Dans la première publication de l'étude FFCD0307, qui comparait l'efficacité de la chimiothérapie administrée en première ligne en fonction de la randomisation, les auteurs avaient montré un bénéfice en termes de TTF (time to treatment failure), qui était en faveur bras B (FOLFIRI puis ECX) : le TTF était de 5,1 (FOLFIRI) versus 4,2 mois (ECX).

Le TTF démarre à la date de randomisation et se termine à la date de progression tumorale, d'un effet secondaire jugé important, à la demande du patient ou bien à son décès. Ce critère de jugement représente le meilleur indicateur de la tolérance spécifique du traitement, mais ne reflète pas complètement la durée d'efficacité du traitement puisque la réponse tumorale peut se prolonger au-delà de l'arrêt prématuré du traitement (pour toxicité ou par choix du patient). Et effectivement dans notre étude, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux bras pour les critères de jugement mesurant mieux l'efficacité du traitement : le taux de réponse (complète ou partielle) était de 39,2% pour le bras A et 37,8% pour le bras B ; la survie sans progression médiane était de 5,3 mois pour le bras A et 5,8 mois pour le bras B ($p=0,96$) ; la durée médiane de survie globale était de 9,5 mois (IC95 % 8,8-11,2) pour le bras A et 9,7 mois pour le bras B ($p=0,95$).

Le PFS ratio des 175 patients éligibles à sa mesure était très faible : sa médiane était de 0,53 (IC95 % 0,47-0,63). Quel que soit le bras de traitement utilisé, soixante et un pourcents des patients avaient un PFS ratio inférieur à 0,7 et 14,9% avaient un PFS ratio supérieur à 1,3. Donc quel que soit la première ligne utilisée, la survie sans progression en deuxième ligne est réduite.

Si l'on prend en compte la randomisation, notre analyse de l'essai FFCD0307 a permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes en termes de PFS ratio, avec un bénéfice pour la séquence utilisée dans le bras A (ECX puis FOLFIRI) : Le PFS ratio médian était de 0,62 dans le bras A contre 0,48 dans le bras B ($p=0,04$), selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test des rangs de Wilcoxon n'a pas confirmé ces résultats ($p=0,15$).

Nous avons effectué une analyse de sensibilité en retirant les patients censurés de l'analyse du PFS ratio, c'est-à-dire ceux qui n'avaient pas progressé après la 2^{ème} ligne. Le PFS ratio

était significativement supérieur dans le bras A par rapport au bras B : 0,75 versus 0,51 (p=0,03).

Si l'on s'intéresse aux motifs d'arrêt de traitement en 1^{ère} ligne, on observait moins de progressions tumorales et plus de toxicités dans le bras A.

La toxicité de la chimiothérapie de type ECX est connue pour être supérieure à celle du FOLFIRI. Dans l'étude FFCD0307, la proportion d'effets secondaires de grade 3 ou 4 était de 69% pour le FOLFIRI et 84% pour le bras ECX (p<0,001), cette différence était due aux effets secondaires hématologiques (38 versus 64,5% ; p<0,001) alors que les taux d'effets secondaires non hématologiques étaient similaires dans les deux bras (53 vs 53,5% ; p=0,81) (95). Par ailleurs, cette toxicité hématologique survient volontiers rapidement après initiation de cette polychimiothérapie (contrairement à certaines chimiothérapies ou autres classes thérapeutiques qui ont une toxicité plutôt cumulative). On peut supposer que cela explique le bénéfice obtenu dans le bras B en termes de TTF dont la 1^{ère} ligne était le FOLFIRI.

Le PFS ratio ne prenant en compte que les arrêts de traitements pour progression tumorale, cela explique que nos résultats, avantageant le bras A, soient discordants avec ceux préalablement publiés, qui étaient en faveur du bras B. Ces deux études apportent finalement des informations complémentaires et permettent de participer à la décision thérapeutique globale, qui doit prendre en compte l'efficacité et la tolérance attendues des traitements.

Enfin, notre étude a montré une corrélation significative entre le PFS ratio et la survie globale : Le coefficient de corrélation de Kendall entre le PFS ratio et la survie globale depuis la randomisation (OS1) était de tau=0,11 (p=0,03) ; le coefficient de corrélation de Kendall entre le PFS ratio et la survie globale post progression (OS3) (p=0,04), néanmoins cette corrélation était relativement faible (tau=0,11). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation plus ou moins significative en utilisant d'autre cut-off pour le PFS ratio (1,0 ; 1,5 ou 2,0).

Nous avons également mis en évidence une corrélation significative entre la survie sans progression et la survie globale : Le coefficient de corrélation de Kendall entre la PFS2 et

l'OS3 était $\tau=0,24$ ($p<10^{-5}$) ; et le coefficient de corrélation de Kendall entre la PFS2 et l'OS1 était $\tau=0,52$ ($p<10^{-15}$).

Donc, dans notre étude, la PFS2, c'est-à-dire le reflet de l'efficacité de la 2^{ème} ligne thérapeutique, prédisait mieux la survie globale que ne le faisait la séquence thérapeutique, appréciée par la mesure du PFS ratio.

Nous avons pu mettre en évidence, outre son caractère rétrospectif, une limite majeure liée à l'analyse du PFS ratio dans l'étude FFCD0307, par le fait que la mesure du PFS ratio sélectionne une sous-population dite « éligible », de meilleur pronostic que la population et fait perdre potentiellement le bénéfice de la randomisation.

Nos résultats permettent néanmoins, grâce à la mesure du PFS ratio, de mettre en évidence une différence significative en termes d'efficacité entre deux stratégies thérapeutiques qui semblaient similaires par la mesure des critères de jugement habituellement utilisé pour évaluer l'efficacité d'un traitement anti cancéreux (le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale).

Si l'on part du principe qu'il faut privilégier l'efficacité à la tolérance thérapeutique quand il s'agit de déterminer un traitement de première ligne, alors notre étude supporte, à efficacité similaire (en termes de taux de réponse, survie sans progression et survie globale), l'idée d'administrer les traitements les plus toxiques en 1^{ère} intention.

Le troisième projet de cette thèse visait à évaluer le bénéfice d'un traitement basé sur le portrait moléculaire de la tumeur par rapport à un traitement standard, chaque patient étant pris comme son propre témoin.

L'essai SHIVA02 a été construit à la suite des résultats de l'essai randomisé SHIVA01, qui avait également pour objectif de comparer l'approche tumeur-agnostique à une approche standard, mais cette fois-ci de façon randomisée et non séquentielle comme SHIVA01. Afin d'améliorer le rapport inclusion/efficacité, l'essai a été initialement prévu afin que seules les anomalies de la voie RAF/MEK mises en évidence et jugées ciblables le soient selon l'algorithme prévu. Cette approche statique, qui ne prenait pas en compte l'évolution du marché et des thérapies ciblées, n'aurait permis de traiter et d'évaluer que dix-neuf patients.

Afin d'avoir une approche plus dynamique, le protocole SHIVA02 a finalement été amendé (V7.0 du 08/03/2022, NCT03084757) afin de pouvoir inclure dans l'analyse de l'étude tous les patients qui avaient effectivement reçu un traitement ciblé basé sur le profil moléculaire obtenu grâce à leur participation à l'étude (quinze patients supplémentaires ont pu être inclus dans l'analyse). Cette limite, qui a été d'amender le protocole, en est également une force puisqu'elle permet de répondre de façon plus précise à l'objectif principal de l'étude initialement formulé.

En effet, les patients éligibles à la mesure du PFS ratio, pouvaient avoir reçu leur traitement ciblé grâce à plusieurs possibilités :

- Une indication « off-label », c'est-à-dire selon le caractère « droggable » de l'anomalie moléculaire mais en dehors de toute indication validée par une autorisation de mise sur le marché ou un accès précoce, et en fonction de l'algorithme élaboré dans l'étude SHIVA02 (par exemple : association dabrafenib + trametinib pour un cancer de l'œsophage présentant une mutation BRAFV600E) ;
- Une autorisation d'accès précoce, qui était alors en vigueur (exemple : association fulvestrant + alpelisib pour les cancers du sein mutés PI3KCA, accès précoce, qui a depuis, été d'ailleurs retiré) ;

- Une inclusion dans un essai précoce basé sur une mutation (exemple : mutation HER2 dans l'essai SUMMIT (115)) ;
- Un accès compassionnel (obtenu par l'oncologue pour prescrire l'association trastuzumab + pertuzumab pour un cancer colorectal qui présentait une amplification d'HER2).

La force principale de l'étude SHIVA02 est qu'afin d'éviter tous les biais précédemment mis en évidence dans des études de médecine personnalisée au design similaire de type « basket », l'étude a été construite avec une méthode d'évaluation du PFS ratio la plus rigoureuse possible. En effet, les deux séquences thérapeutiques faisaient partie de l'essai clinique (traitement standard suivi du traitement ciblé selon le profil moléculaire). En conséquence, dans notre cohorte, la mesure du TTP1 et de la PFS2 de l'étude SHIVA02 était réalisée de façon prospective. Par ailleurs, le rythme des évaluations selon RECIST1.1 était identique tout au long des deux étapes de la séquence thérapeutique : les scanners étaient réalisés toutes les huit semaines.

Le critère de jugement principal initial déterminé dans l'étude SHIVA02 était la proportion de patients avec un PFS ratio supérieur à 1,5. Les PFS étaient mesurée de la date de début de chaque traitement jusqu'à la date de progression selon RECIST1.1 ou la date de décès. Afin de pouvoir comparer les résultats de notre stratégie aux autres essais de médecine personnalisée nous avons utilisé le cut-off 1,3 pour l'ensemble des analyses et vérifier qu'il n'y avait pas de différence si l'on utilisait le cut-off 1,5.

Parmi les 34 patients qui avaient reçu un traitement ciblé basé sur le portrait moléculaire obtenu par leur participation à l'étude SHIVA02, 11 patients (32,4%) avaient un PFS ratio supérieur à 1,3. En termes d'efficacité, nos résultats sont globalement similaires à ceux qui ont déjà été publiés et dont la proportion de patients avec un PFS ratio supérieur à 1,3 est très variable (entre 0 et 59%). Enfin, si l'on se permet de compiler les résultats des douze essais décrits dans le tableau 4, on peut voir que la proportion moyenne de patients avec un PFS ratio supérieur à 1,3 est de 33%.

Notre étude a permis de pouvoir évaluer, dans une population de patients atteints de cancers réfractaire et au pronostic très sombre, la valeur pronostic de plusieurs facteurs comme cela a déjà été réalisé. Notre étude a pu ainsi confirmer, au-delà de toutes considérations thérapeutiques, que la prise en compte de ces facteurs étaient fondamentale pour aider la décision de la poursuite des traitements spécifiques, tant ils étaient associés à la survie globale des patients.

Globalement, les facteurs pronostics qui prédisaient le mieux la survie globale lorsqu'elle était mesurée depuis l'inclusion, et indépendamment de tout traitement, étaient : le statut ECOG à l'inclusion (0 vs 1), le taux de LDH à l'inclusion (< ou > à la normale), le taux d'albumine à l'inclusion (> ou < à 35g/l) et le score RMH (0-1 ou 2-3), qui lui-même inclut le taux de LDH, le taux d'albumine et le nombre de sites métastatiques.

Parmi les 263 patients qui ont signé leur consentement à l'étude, on peut noter que 245/247 biopsies se sont déroulées avec succès. Une seule complication clinique est à déplorée (un patient a présenté un pneumothorax secondaire à la biopsie, sans analyse histologique et moléculaire au décours possible). Par ailleurs l'un des prélèvements n'a pu être analysé puisqu'il n'y avait pas eu de prélèvement solide (il comportait uniquement une cytoponction).

Les techniques génomiques utilisées dans le cadre du protocole SHIVA02 requéraient alors qu'il y ait au moins 30% de cellules tumorales dans les prélèvements réalisés, expliquant que 50/245 (20,4%) prélèvements n'aient pu être analysés. Aujourd'hui, les seuils d'analyses sont moins contraignants et permettent de réaliser des analyses moléculaires dès 5 à 10% de cellules tumorales. Les résultats négatifs sont alors évidemment à interpréter avec prudence, et en cas d'absence d'anomalie moléculaire, il est nécessaire de réaliser une nouvelle biopsie si la décision thérapeutique doit être basée sur cette analyse.

Nous avons pu mettre en évidence au moins une altération druggable chez 117/192 (60,9%) des patients qui avaient une analyse moléculaire contributive. Dans la littérature, la proportion de patients biopsiés, traitables et effectivement traités selon l'anomalie moléculaire est très variable et les essais ne mettent généralement pas en évidence

l'ensemble de ces données. Néanmoins, vu le coût très élevé des analyses moléculaires réalisées, il serait intéressant de pouvoir connaître précisément ces ratios. Par ailleurs, nous avons montré que parmi les 263 patients qui ont été inclus dans l'étude SHIVA02, 72 d'entre eux se sont vu proposer un traitement et 11/34 (32.4%) avaient un PFS ratio supérieur à 1,3.

Donc, au total, seuls 11 patients (<5%) parmi les 263 qui ont été inclus ont effectivement bénéficié de leur inclusion dans l'essai clinique.

Nos résultats sont assez similaires à ceux précédemment publiés et doivent faire poser la question de la pertinence de cette approche basée sur le profil moléculaire dans cette population particulièrement fragile. En effet, ces essais sont destinés à des patients recrutés parce que réfractaires à tous les traitements spécifiques jugés efficaces. Et l'on cherche à prouver le bénéfice d'un traitement ciblé sur une éventuelle anomalie non connue préalablement. Or, il est établi qu'une thérapie ciblée a tendance à être plus efficace lorsqu'elle est administrée au plus tôt dans l'histoire de la maladie cancéreuse.

Par ailleurs, on observe un grand nombre d'échecs de la stratégie liés à l'altération rapide de l'état général du patient, au cours de l'essai, et dans l'attente des résultats du profil moléculaire, avec en conséquence des patients qui ne sont plus éligibles à un traitement spécifique et une faible proportion de patients traités par rapport au nombre de propositions thérapeutiques envisagées : parmi les 72 patients qui ont eu une recommandation de traitement basée sur le profil, 29 n'ont reçu aucun autre traitement spécifique (pour altération de l'état général le plus souvent) et seulement 34 patients ont été réellement traités dans notre étude.

Le taux de réponse global observé à l'étape 2 dans notre étude était faible (3%) mais nous avons pu observer que 24% des patients avaient obtenu une stabilité de la maladie ; ce qui n'est pas négligeable, d'une part devant le caractère cytostatique et non cytotoxique d'un certain nombre de molécules utilisées, et par ailleurs dans cette population de patients qui étaient réfractaires à un grand nombre de traitements spécifiques et qui n'avaient pas forcément d'alternative thérapeutique probante.

Par ailleurs, les durées médianes de TTP1 (obtenu avec le traitement standard) et de PFS2 (obtenue avec le traitement ciblé) étaient similaires (2,05 et 1,95 mois, respectivement), confirmant le caractère réfractaire des patients inclus dans notre étude.

Après l'évaluation du PFS ratio qui était donc supérieur à 1,3 pour 32,4% de notre cohorte, et sous réserve des très faibles effectifs analysés, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre le PFS ratio et la survie globale : pour la survie globale depuis l'inclusion (OS1), le coefficient de corrélation de kendall était à 0,03 ; pour la survie globale mesurée à partir du début de l'étape 2 (OS2), il était de 0,26 ; pour la survie globale mesurée après progression à l'étape 2, il était à 0,01.

En revanche, Il existait une corrélation modérée mais significative entre les PFS1&2 et la survie globale mesurée depuis l'inclusion (OS1), avec des coefficients de corrélation selon la méthode de kendall à 0,31 et 0,22 respectivement. Pour l'OS2, il était de 0,01 et 0,31 pour la PFS1 et la PFS2 respectivement. Pour l'OS3, il était de 0,04 et -0,02 pour la PFS1 et la PFS2 respectivement.

Donc, dans l'étude SHIVA02, il existait une corrélation significative entre les PFS 1 et 2 et la survie globale mesurée depuis l'inclusion. Alors que le PFS ratio et la survie globale mesurée depuis l'inclusion étaient indépendants.

La survie globale mesurée depuis leur inclusion pour les patients de l'étude SHIVA02 était de 7,26 mois pour les 250 patients dont nous avons les données de survie. Dans les autres études de médecine personnalisée, la survie globale des patients traités et évaluables pour le PFS ratio étaient très variable (située entre 5 et 12 mois, à l'exception des 25 mois décrits dans l'étude de Miller). Dans l'étude SHIVA02, chez les patients évaluables pour le PFS ratio, la survie globale était de 11,05 mois.

Chez les patients de l'étude SHIVA02 non évaluables pour le PFS ratio, mais qui étaient inclus dans la cohorte observationnelle, la survie globale était de 6,27 mois. Même si cette différence avec celle des patients évaluables pour le PFS ratio n'était pas statistiquement significative

($p=0,066$), et ceci peut être compte tenu de la faible proportion de patients évaluables pour la mesure du PFS ratio, on observe de nouveau, comme dans nos deux études précédentes que l'évaluation du PFS ratio sélectionne une sous-population qui paraît de meilleur pronostic que la population de l'étude.

A l'heure actuelle où l'on observe un recul des autorisations de mise sur le marché de certaines thérapies ciblées, le plus souvent, faute d'essai randomisé, les essais de médecine personnalisée restent une voie importante de la recherche clinique pour permettre à des patients présentant une anomalie moléculaire ciblable de pouvoir bénéficier d'un traitement spécifique de leur maladie, et doivent être poursuivis.

Au vu des coûts humains, économiques et thérapeutiques engendrés par ce type d'essai clinique, il est indispensable, d'une part, de mieux sélectionner les patients, avec l'utilisation systématique et en routine des critères pronostics précédemment discutés (le statut ECOG-PS & le score RMH notamment), mais qui ne sont probablement pas suffisants, et d'autre part, de pouvoir inclure dans les essais de médecine personnalisée des patients au plus tôt dans leur maladie, par exemple nouvellement diagnostiqué et qui vont recevoir une 1^{ère} ligne selon les recommandations en vigueur et une seconde ligne basée sur le profil moléculaire, afin de voir si l'approche tumeur-agnostique, basée sur le profil moléculaire de la tumeur, bénéficie à un plus grand nombre de patients.

Au vu de la labilité du marché des thérapies ciblées et des possibilités d'inclusion dans les essais précoces basé sur une anomalie moléculaire, ces données supportent le design dynamique des essais « platform » qui offrent la possibilité d'ouvrir de nouveaux bras de traitement selon les progrès scientifiques et également de fermer plus précocement des bras jugés futiles.

Considérant les différents projets réalisés durant cette thèse, nous avons pu relever des avantages mais aussi des limites quant à l'analyse de chaque patient comme son propre témoin en oncologie.

L'avantage majeur est que chaque patient est comparé par rapport à lui-même et que l'on peut donc juger théoriquement d'une stratégie malgré la forte hétérogénéité induite des populations étudiées, notamment dans les études de médecine personnalisée dite tumeur-agnostique.

Le PFS ratio, qui est le critère de jugement généralement utilisé pour les études patient/propres témoins et qui est établi de façon individuelle, offre une comparaison intra-patient de l'efficacité de deux traitements anti-cancéreux consécutifs par la mesure du ratio de deux survies sans progression. La durée de survie sans progression étant mesurée à l'aide des résultats de l'imagerie, qui attestent de la progression tumorale à l'aide des critères radiologiques RECIST1.1 ; cela fait que le PFS ratio est une mesure précise et fiable. Le PFS ratio est par ailleurs facilement mesurable et relativement rapide à obtenir, et représente donc un potentiel outil innovant afin de s'affranchir de la randomisation dans les essais cliniques.

L'analyse rétrospective du PFS ratio dans la cohorte ENDOCAN-COMETE où l'ensemble des patients étaient éligibles à sa mesure ne présentait pas de caractère sélectif. Néanmoins, que ce soit dans l'étude FFCD0307 ou dans l'étude SHIVA02, nous avons pu montrer que l'éligibilité des patients à la mesure du PFS ratio leur conférait un meilleur pronostic et une meilleure survie globale. Cela limite les résultats observés à la seule population qui ferait exactement la même séquence thérapeutique.

Par ailleurs, la mesure rétrospective du PFS ratio dans un essai randomisé est critiquable puisqu'elle fait perdre le bénéfice de la randomisation.

Néanmoins, cette analyse du PFS ratio dans l'étude FFCD0307 a permis de mettre en évidence une différence significative de l'efficacité de deux séquences de traitements, alors même que la survie globale était similaire dans les deux bras et que l'utilisation de critères de substitution

comme le taux de réponse ou la survie sans progression ne permettait pas non plus de mettre en évidence une différence entre les deux stratégies.

Globalement, le PFS ratio est très souvent mesuré chez des patients porteurs de cancers très voire trop avancés. De ce fait, les survies sans progressions médianes observées sous traitement ciblées, dans nos études ou dans les autres études de médecine de précision pan-cancers sont toujours relativement faibles, entre 2 et 3 mois. Or, le rythme d'évaluation des imageries dans les essais cliniques est habituellement entre 6 et 9 semaines et l'évaluation baseline doit généralement être réalisée dans les 28 jours précédant l'inclusion. On voit donc qu'environ la moitié des patients progresse dès la première évaluation. Cependant, notre équipe a également montré que le rythme d'évaluation des patients dans les essais cliniques influençait de façon significative la survie des patients. Et que l'augmentation du délai à la réalisation du premier scanner de 1 mois provoquait une inflation de la PFS de 2,22 mois dans le bras contrôle. On peut donc imaginer à l'extrême, qu'en dépit des traitements testés dans les différentes études, le délai à la réalisation de l'imagerie explique une grande partie de la survie sans progression mesurée pour les patients.

Devant l'essor d'une médecine oncologique de plus en plus personnalisée, nous souhaitons poursuivre la démarche visant à évaluer chaque patient comme son propre témoin.

Il serait souhaitable de pouvoir continuer à évaluer la pertinence du PFS ratio sur des maladies moins agressives, et / ou alors dès le début de la prise en charge des patients, par exemple en première et seconde ligne comme sur le modèle de l'étude FFCD0307, où les survies sans progression attendues sont plus longues et continuer à évaluer sa corrélation à la survie globale, par rapport à celle de la PFS2.

L'importance des effets de séquences étant grandissant et de la recherche d'effets antitumoraux synergiques des traitements, on pourrait également tester cette stratégie sur des classes thérapeutiques innovantes comme les nouvelles immunothérapies.

14 CONCLUSION

Cette thèse a permis d'évaluer l'efficacité de l'approche visant à utiliser chaque patient comme son propre témoin en oncologie, en se concentrant particulièrement sur l'utilisation du PFS ratio comme critère de jugement de l'efficacité des traitements anti-cancéreux. Nos travaux soutiennent l'importance de l'approche individualisée dans le domaine de l'oncologie, où chaque patient est unique, par l'analyse précise du portrait moléculaire de son cancer, et répond différemment au traitement, selon ses propres facteurs pronostics.

La comparaison intra-patient de l'efficacité des traitements utilisés en phases précoces dans les maladies rares offre une vue d'ensemble pertinente et encourageante de ces différents essais. Notre étude réalisée dans le corticosurréalome constitue un référentiel de l'efficacité de l'ensemble des essais cliniques qui ont inclus des patients porteurs de cette pathologie durant la dernière décennie.

Sous réserve du caractère post hoc de nos analyses, nous avons aussi pu démontrer que la mesure du PFS ratio permettait de mettre en évidence une différence d'efficacité significative entre deux séquences thérapeutiques de chimiothérapie, qui n'était pas illustrée par l'analyse de critères de jugement extrêmement pertinents comme la survie sans progression ou la survie globale.

Nous avons aussi montré dans deux de nos études que le calcul du PFS ratio, défini comme une image de l'effet global de la séquence de deux traitements consécutifs, et bien qu'il soit corrélé de façon significative à la survie, prédisait moins bien la survie globale, que ne le faisait l'analyse restreinte à l'efficacité du second traitement de cette séquence.

Nos travaux supportent la poursuite des efforts visant à analyser la pertinence de l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin de façon prospective mais de façon plus précoce dans l'histoire naturelle du cancer. En effet, le caractère limitatif de l'analyse du PFS ratio dans une sous population dite « éligible » limite son interprétation.

Les études de médecine personnalisées portant sur le bénéfice de l'analyse du portrait moléculaire de la tumeur étant réalisées dans des populations de patients avec des maladies très réfractaires ; elles offrent des résultats décevants, qui sont de façon évidente impactés par l'altération de l'état général des patients inclus, également mise en évidence par la présence de facteurs pronostics défavorables. Néanmoins ces essais restent une porte d'entrée majeure pour l'accès aux thérapies ciblées, alors que nous voyons un recul des autorités à la délivrance des autorisations de mise sur le marché de nouveaux médicaments très innovants et qui ont pourtant démontré leur efficacité.

L'évaluation de la pertinence de l'analyse de chaque patient comme son propre témoin, de façon rétrospective, doit être poursuivie sur des données de vraie vie, utilisant d'autres types de molécules, et pourrait permettre de mieux comprendre l'effet globale d'une séquence thérapeutique et son éventuel caractère additif ou synergique.

Enfin, cette thèse contribue à enrichir notre compréhension de l'évaluation de l'efficacité des traitements en oncologie et encourage la poursuite des investigations innovantes en matière de médecine personnalisée, mais de façon plus précoce, et au plus tôt dans l'histoire de la maladie des patients.

15 BIBLIOGRAPHIE

1. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 10 mai 2018;378(19):1789-801.
2. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *JCO*. 1 déc 2020;38(34):3987-98.
3. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *JCO*. 31 janv 2023;JCO.22.02186.
4. GOODMAN LS, WINTROBE MM. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc*. 21 sept 1946;132:126-32.
5. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. nov 1948;634-56.
6. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *Journal of Chronic Diseases*. janv 1960;11(1):7-33.
7. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>
8. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of*

Cancer. janv 2009;45(2):228-47.

10. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* févr 2010;30(01):052-60.
11. Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, Mahajan A, Herbst RS, Chiang AC, et al. Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* mai 2020;21(5):655-63.
12. Mazzeo S, Cervelli R, Elisei R, Tarantini G, Cappelli C, Molinaro E, et al. mRECIST criteria to assess recurrent thyroid carcinoma treatment response after radiofrequency ablation: a prospective study. *Journal of Endocrinological Investigation.* 1 déc 2018;41(12):1389-99.
13. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology.* mars 2017;18(3):e143-52.
14. Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs.* 1 août 2020;34(4):463-76.
15. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Putzer D, Kendler D, et al. ⁶⁸ Ga-DOTA-Tyr³-Octreotide PET for Assessing Response to Somatostatin-Receptor-Mediated Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* sept 2009;50(9):1427-34.
16. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *JCO.* 1 mai 2007;25(13):1753-9.
17. Gauthé M, Belissant O, Girard A, Zhang Yin J, Ohnona J, Cottreau AS, et al. TEP/TDM et récurrence biologique d'adénocarcinome prostatique : apport du ⁶⁸ Ga-PSMA-11 lorsque la ¹⁸ F-fluorocholine n'est pas contributive. *Progrès en Urologie.* juin 2017;27(8-9):474-81.
18. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer.
19. Le Tourneau C, Michiels S, Gan HK, Siu LL. Reporting of Time-to-Event End Points and

Tracking of Failures in Randomized Trials of Radiotherapy With or Without Any Concomitant Anticancer Agent for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *JCO*. 10 déc 2009;27(35):5965-71.

20. Huang B, Tian L, Talukder E, Rothenberg M, Kim DH, Wei LJ. Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study. *JAMA Oncol*. 1 juin 2018;4(6):874.

21. Gyawali B, Eisenhauer E, Tregear M, Booth CM. Progression-free survival: it is time for a new name. *The Lancet Oncology*. 1 mars 2022;23(3):328-30.

22. Gajra A, Zemla TJ, Jatoi A, Feliciano JL, Wong ML, Chen H, et al. Time-to-Treatment-Failure and Related Outcomes Among 1000+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Comparisons Between Older Versus Younger Patients (Alliance A151711). *Journal of Thoracic Oncology*. juill 2018;13(7):996-1003.

23. Samaille T, Moreau Bachelard C, Coquan E, du Rusquec P, Paoletti X, Le Tourneau C. Impact of the timing of tumor assessments on median progression-free survival in clinical trials in advanced cancer patients. *ESMO Open*. févr 2022;7(1):100366.

24. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource.

25. Chen EY, Joshi SK, Tran A, Prasad V. Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 1 mai 2019;179(5):642-8.

26. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate End Points for Median Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Literature-Based Analysis From 39 Randomized Controlled Trials of First-Line Chemotherapy. *JCO*. 10 oct 2007;25(29):4562-8.

27. Montagnani F, Leonardo GD, Pino MS, Martella F, Perboni S, Ribocco A, et al. Progression-free Survival as a Surrogate End-point in Advanced Colorectal Cancer Treated with Antiangiogenic Therapies. *ANTICANCER RESEARCH*. 2016;

28. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 3 déc 2020;383(23):2207-18.

29. Mushti SL, Mulkey F, Sridhara R. Evaluation of Overall Response Rate and Progression-Free

Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Immunotherapy Trials. *Clin Cancer Res.* 15 mai 2018;24(10):2268-75.

30. Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, Park K, Sun JM. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* janv 2018;13(1):106-11.

31. Saleh K, Daste A, Martin N, Pons-Tostivint E, Auferin A, Herrera-Gomez RG, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Journal of Cancer.* nov 2019;121:123-9.

32. Zhang J, Yao YH, Li BG, Yang Q, Zhang PY, Wang HT. Prognostic value of pretreatment serum lactate dehydrogenase level in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 22 avr 2015;5(1):9800.

33. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* janv 2017;389(10066):255-65.

34. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet.* avr 2016;387(10030):1837-46.

35. Tjokrowidjaja A, Lord SJ, John T, Lewis CR, Kok P, Marschner IC, et al. Pre- and on-treatment lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.* 15 avr 2022;128(8):1574-83.

36. Wagner NB, Forschner A, Leiter U, Garbe C, Eigentler TK. S100B and LDH as early prognostic markers for response and overall survival in melanoma patients treated with anti-PD-1 or combined anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 antibodies. *Br J Cancer.* août 2018;119(3):339-46.

37. Diem S, Kasenda B, Spain L, Martin-Liberal J, Marconcini R, Gore M, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer.* févr 2016;114(3):256-61.

38. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* déc 2010;9(1):69.
39. Jarmuzek P, Kozłowska K, Defort P, Kot M, Zembron-Lacny A. Prognostic Values of Systemic Inflammatory Immunological Markers in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 25 juin 2023;15(13):3339.
40. Imai H, Wasamoto S, Tsuda T, Nagai Y, Kishikawa T, Masubuchi K, et al. Using the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict the outcome of individuals with nonsquamous non-small cell lung cancer receiving pembrolizumab plus platinum and pemetrexed. *Thoracic Cancer.* 19 juill 2023;1759-7714.15036.
41. Bilen MA, Shabto JM, Martini DJ, Liu Y, Lewis C, Collins H, et al. Sites of metastasis and association with clinical outcome in advanced stage cancer patients treated with immunotherapy. *BMC Cancer.* déc 2019;19(1):857.
42. Vivancos A, Tabernero J. Circulating tumor DNA as a novel prognostic indicator. *Nat Med.* nov 2022;28(11):2255-6.
43. Reichert ZR, Morgan TM, Li G, Castellanos E, Snow T, Dall'Olio FG, et al. Prognostic value of plasma circulating tumor DNA fraction across four common cancer types: a real-world outcomes study. *Annals of Oncology.* janv 2023;34(1):111-20.
44. Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčič M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer.* oct 2019;27(10):3793-8.
45. Dall'Olio FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzoni A. ECOG performance status ≥ 2 as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors—A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer.* juill 2020;145:95-104.
46. Arkenau HT, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, Kaye S. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer.* mars 2008;98(6):1029-33.
47. Arkenau HT, Barriuso J, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, et al. Prospective Validation of a Prognostic Score to Improve Patient Selection for Oncology Phase I Trials. *JCO.* 1 juin

2009;27(16):2692-6.

48. Garrido-Laguna I, Janku F, Vaklavas C, Falchook GS, Fu S, Hong DS, et al. Validation of the royal marsden hospital prognostic score in patients treated in the phase I clinical trials program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 1 mars 2012;118(5):1422-8.
49. Livingston JA, Hess KR, Naing A, Hong DS, Patel S, Benjamin RS, et al. Validation of prognostic scoring and assessment of clinical benefit for patients with bone sarcomas enrolled in phase I clinical trials. *Oncotarget*. 27 sept 2016;7(39):64421-30.
50. Hahn AW, Alhalabi O, Msaouel P, Meric-Bernstam F, Naing A, Jonasch E, et al. Validation of prognostic scoring systems for patients with metastatic renal cell carcinoma enrolled in phase I clinical trials. *ESMO Open*. nov 2020;5(6):e001073.
51. Minami S, Ihara S, Ikuta S, Komuta K. Gustave Roussy Immune Score and Royal Marsden Hospital Prognostic Score Are Biomarkers of Immune-Checkpoint Inhibitor for Non-Small Cell Lung Cancer. *World J Oncol*. avr 2019;10(2):90-100.
52. Libé R, Haissaguerre M, Renaudin K, Faron M, Decaussin-Petrucci M, Deschamps F, et al. Recommandations conjointes du réseau National ENDOCAN-COMETE, de l'Association francophone de chirurgie endocrinienne et de la Société française d'urologie pour la prise en charge du carcinome corticosurrénalien. *Bulletin du Cancer*. juin 2023;110(6):707-30.
53. Libé R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Annals of Oncology*. oct 2015;26(10):2119-25.
54. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucszy P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: Proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 15 janv 2009;115(2):243-50.
55. Baudin E. Adrenocortical Carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. juin 2015;44(2):411-34.
56. Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, Cosentini D, Calabrese A, Haissaguerre M, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT

study. *European Journal of Endocrinology*. 1 janv 2022;186(1):25-36.

57. Park JJH, Ford N, Xavier D, Ashorn P, Grais RF, Bhutta ZA, et al. Randomised trials at the level of the individual. *The Lancet Global Health*. mai 2021;9(5):e691-700.

58. Tsimberidou AM, Müller P, Ji Y. Innovative trial design in precision oncology. *Seminars in Cancer Biology*. sept 2022;84:284-92.

59. Buzyn A, Blay JY, Hoog-Labouret N, Jimenez M, Nowak F, Deley MCL, et al. Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2016;13(6):385-93.

60. Steuer C, Papadimitrakopoulou V, Herbst R, Redman M, Hirsch F, Mack P, et al. Innovative Clinical Trials: The LUNG-MAP Study. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2015;97(5):488-91.

61. Bartsch R, De Azambuja E. I-SPY 2: optimising cancer drug development in the 21st century. *ESMO Open*. 2016;1(5):e000113.

62. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, et al. FDA Approval Summary: Crizotinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements. *The Oncologist*. 1 oct 2014;19(10):e5-11.

63. Fashoyin-Aje L, Donoghue M, Chen H, He K, Veeraraghavan J, Goldberg KB, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing PD-L1. *The Oncologist*. 17 août 2018;theoncologist.2018-0221.

64. Marcus L, Donoghue M, Aungst S, Myers CE, Helms WS, Shen G, et al. FDA Approval Summary: Entrectinib for the Treatment of *NTRK* gene Fusion Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 15 févr 2021;27(4):928-32.

65. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *JCO*. 10 août 2015;33(23):2563-77.

66. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *JCO*. 20 août 2016;34(24):2925-34.

67. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology*. août 2015;26(8):1547-73.
68. Horak P, Klink B, Heining C, Gröschel S, Hutter B, Fröhlich M, et al. Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience: Horak et al. *Int J Cancer*. 1 sept 2017;141(5):877-86.
69. Möhrmann L, Werner M, Oleś M, Mock A, Uhrig S, Jahn A, et al. Comprehensive genomic and epigenomic analysis in cancer of unknown primary guides molecularly-informed therapies despite heterogeneity. *Nat Commun*. 2 août 2022;13(1):4485.
70. Mick R, Crowley JJ, Carroll RJ. Phase II Clinical Trial Design for Noncytotoxic Anticancer Agents for Which Time to Disease Progression Is the Primary Endpoint. *Controlled Clinical Trials*. août 2000;21(4):343-59.
71. Von Hoff DD. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res*. mai 1998;4(5):1079-86.
72. Dhani N, Tu D, Sargent DJ, Seymour L, Moore MJ. Alternate Endpoints for Screening Phase II Studies. *Clin Cancer Res*. 15 mars 2009;15(6):1873-82.
73. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers. *JCO*. 20 nov 2010;28(33):4877-83.
74. Van De Kruis N, Van Der Ploeg P, Wilting JHC, Caroline Vos M, Thijs AMJ, De Hullu J, et al. The progression-free survival ratio as outcome measure in recurrent ovarian carcinoma patients: Current and future perspectives. *Gynecologic Oncology Reports*. août 2022;42:101035.
75. Tsang ES, Shen Y, Chooback N, Ho C, Jones M, Renouf DJ, et al. Clinical outcomes after whole-genome sequencing in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. févr 2019;5(1):a002659.
76. Belin L, Kamal M, Mauborgne C, Plancher C, Mulot F, Delord JP, et al. Randomized phase II trial comparing molecularly targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy in patients with refractory cancer: cross-over analysis from the SHIVA trial. *Annals of*

Oncology. mars 2017;28(3):590-6.

77. Seeber A, Gastl G, Ensinger C, Spizzo G, Kocher F, Leitner C, et al. Treatment of patients with refractory metastatic cancer according to molecular profiling on tumor tissue in the clinical routine: an interim-analysis of the ONCO-T-PROFILE project. *Genes & cancer*. sept 2016;7(9-10).
78. Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, Niland EE, Parsley ME, Ferguson ME, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget*. 30 août 2016;7(35):56491-500.
79. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discovery*. 1 juin 2017;7(6):586-95.
80. Tuxen IV, Rohrberg KS, Oestrup O, Ahlborn LB, Schmidt AY, Spanggaard I, et al. Copenhagen Prospective Personalized Oncology (CoPPO)—Clinical Utility of Using Molecular Profiling to Select Patients to Phase I Trials. *Clinical Cancer Research*. 15 févr 2019;25(4):1239-47.
81. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*. mai 2019;25(5):744-50.
82. Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med*. mai 2019;25(5):751-8.
83. Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, Hutter B, Mock A, Hülleln J, et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discovery*. 1 nov 2021;11(11):2780-95.
84. Riedl JM, Hasenleithner SO, Pregartner G, Scheipner L, Posch F, Groller K, et al. Profiling of circulating tumor DNA and tumor tissue for treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma: a prospective, two-stage phase II Individualized Cancer Treatment trial. *Ther Adv Med Oncol*. janv 2021;13:175883592098765.
85. Gouton E, Malissen N, André N, Jeanson A, Pelletier A, Testot-Ferry A, et al. Clinical Impact of High Throughput Sequencing on Liquid Biopsy in Advanced Solid Cancer. *Current Oncology*. 10 mars 2022;29(3):1902-18.

86. Miller RW, Hutchcraft ML, Weiss HL, Wu J, Wang C, Liu J, et al. Molecular Tumor Board–Assisted Care in an Advanced Cancer Population: Results of a Phase II Clinical Trial. *JCO Precision Oncology*. août 2022;(6):e2100524.
87. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavaille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. oct 2015;16(13):1324-34.
88. Hescot S, Debien V, Hadoux J, Drui D, Haissaguerre M, De La Fouchardiere C, et al. Outcome of adrenocortical carcinoma patients included in early phase clinical trials: Results from the French network ENDOCAN-COMETE. *European Journal of Cancer*. août 2023;189:112917.
89. Du Rusquec P, Guimbaud R, Le Malicot K, Gornet JM, Nguyen S, Lecomte T, et al. Evaluation of the relevance of the growth modulation index (GMI) from the FFCD 0307 randomized phase III trial comparing the sequence of two chemotherapeutic regimens. *ESMO Open*. août 2023;8(4):101616.
90. Kim JH, Choi Y, Hwang S, Yoon JH, Kim GH, Yoo HW, et al. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Adrenal Tumors in Children and Adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 6 sept 2023;
91. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 20 juill 2023;189(1):G1-42.
92. Bedrose S, Daher M, Altameemi L, Habra MA. Adjuvant Therapy in Adrenocortical Carcinoma: Reflections and Future Directions. *Cancers*. 22 févr 2020;12(2):508.
93. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 7 juin 2012;366(23):2189-97.
94. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. oct 2018;179(4):G1-46.

95. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *JCO*. 1 nov 2014;32(31):3520-6.
96. Touchefeu Y, Guimbaud R, Louvet C, Dahan L, Samalin E, Barbier E, et al. Prognostic factors in patients treated with second-line chemotherapy for advanced gastric cancer: results from the randomized prospective phase III FFCD-0307 trial. *Gastric Cancer*. mai 2019;22(3):577-86.
97. Dupain C, Masliah-Planchon J, Gu C, Girard E, Gestraud P, Du Rusquec P, et al. Fine-needle aspiration as an alternative to core needle biopsy for tumour molecular profiling in precision oncology: prospective comparative study of next-generation sequencing in cancer patients included in the SHIVA02 trial. *Mol Oncol*. janv 2021;15(1):104-15.
98. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precision Oncology*. nov 2017;(1):1-16.
99. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2507-16.
100. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 20 août 2015;373(8):726-36.
101. Kopetz S, Desai J, Chan E, Hecht JR, O'Dwyer PJ, Maru D, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF -Mutated Colorectal Cancer. *JCO*. 1 déc 2015;33(34):4032-8.
102. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocrine-Related Cancer*. juin 2010;17(2):445-53.
103. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, Van Erp NP, Lankheet N, Pöllinger A, et al. Sunitinib in Refractory Adrenocortical Carcinoma: A Phase II, Single-Arm, Open-Label Trial. *The Journal of*

Clinical Endocrinology & Metabolism. oct 2012;97(10):3495-503.

104. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito A, Priola AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *European Journal of Endocrinology*. mars 2012;166(3):451-8.

105. O'Sullivan C, Ederly M, Velarde M, Wilkerson J, Venkatesan AM, Pittaluga S, et al. The VEGF Inhibitor Axitinib Has Limited Effectiveness as a Therapy for Adrenocortical Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2014;99(4):1291-7.

106. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, Haak H, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. avr 2015;16(4):426-35.

107. Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B, Steinhauer S, Kircher S, Sbiera S, et al. Gemcitabine-Based Chemotherapy in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter Study of Efficacy and Predictive Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2017;102(11):4323-32.

108. Cosentini D, Badalamenti G, Grisanti S, Basile V, Rapa I, Cerri S, et al. Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients. *European Journal of Endocrinology*. déc 2019;181(6):681-9.

109. Laganà M, Grisanti S, Ambrosini R, Cosentini D, Abate A, Zamparini M, et al. Phase II study of cabazitaxel as second-third line treatment in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *ESMO Open*. avr 2022;7(2):100422.

110. For Comete-Cancer Network, Vezzosi D, Do Cao C, Hescot S, Bertherat J, Haissaguerre M, et al. Time Until Partial Response in Metastatic Adrenocortical Carcinoma Long-Term Survivors. *HORM CANC*. févr 2018;9(1):62-9.

111. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, Claus R, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 1 déc 2018;6(1):111.

112. Kim YJ, Chung WC, Cho IH, Kim J, Kim S. Prognostic effect of different etiologies in patients with gastric cardia cancer. *Medicine*. déc 2019;98(50):e18397.

113. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy

versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology*. nov 2013;24(11):2850-4.

114. Kanagavel D. Second-line treatment of metastatic gastric cancer: Current options and future directions. *WJG*. 2015;21(41):11621.

115. Jhaveri K, Eli LD, Wildiers H, Hurvitz SA, Guerrero-Zotano A, Unni N, et al. Neratinib + fulvestrant + trastuzumab for HR-positive, HER2-negative, HER2-mutant metastatic breast cancer: outcomes and biomarker analysis from the SUMMIT trial. *Annals of Oncology*. août 2023;S0923753423008001.

16 ANNEXES

Annexe 1 :

Drug Development in Tissue-Agnostic Indications. du Rusquec P, Le Tourneau C. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 2;13(11):2758. doi: 10.3390/cancers13112758. PMID: 34199382 Free PMC article. Review.

Annexe 2 :

Drug development in the era of precision medicine in oncology-Clues beyond randomization. du Rusquec P, Filleron T, Le Tourneau C. *Chin Clin Oncol*. 2021 Jun;10(3):23. doi: 10.21037/cco-21-29. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33977726 Free article.

Annexe 3 :

Evaluation of the relevance of the growth modulation index (GMI) from the FFCD 0307 randomized phase III trial comparing the sequence of two chemotherapeutic regimens. du Rusquec P, Guimbaud R, Le Malicot K, Gornet JM, Nguyen S, Lecomte T, Khemissa-Akouz F, Perrier H, Bouché O, Paoletti X, Le Tourneau C. *ESMO Open*. 2023 Aug 3;8(4):101616. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101616. Online ahead of print. PMID: 37542912

Annexe 4 :

Outcome of adrenocortical carcinoma patients included in early phase clinical trials: Results from the French network ENDOCAN-COMETE. Hescot S, Debien V, Hadoux J, Drui D, Haissaguerre M, de la Fouchardiere C, Vezzosi D, Do Cao C, Libé R, Le Tourneau C, Baudin E, Massard C, du Rusquec P; from the French ENDOCAN-COMETE network. *Eur J Cancer*. 2023 Aug;189:112917. doi: 10.1016/j.ejca.2023.05.006. Epub 2023 May 16. PMID: 37277263 Clinical Trial.

17 SERMENT DES DOCTEURS

“En présence de mes pairs. Parvenue à l'issue de mon doctorat en santé publique et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice d'une recherche scientifique exigeante, en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique, je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de ma carrière professionnelle quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats.”