



Cours du GOLF, Strasbourg 16-19 novembre 2015



Comment offrir à tous un accès aux thérapies innovantes ?

Jacques Cadranel



Déclaration de liens d'intérêts

I have the following, real or perceived direct or indirect conflicts of interest that relate to this presentation:

Affiliation / financial interest	Nature of conflict / commercial company name
Tobacco-industry and tobacco corporate affiliate related conflict of interest	NO
Grants/research support (to myself, my institution or department):	Research supports in thoracic oncology from BI, Novartis, Pfizer
Honoraria or consultation fees:	AZ, BI, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
Participation in a company sponsored bureau:	NO
Stock shareholder:	NO
Spouse/partner:	NO
Other support or other potential conflict of interest:	NO

This event is accredited for CME credits by EBAP and speakers are required to disclose their potential conflict of interest going back 3 years prior to this presentation. The intent of this disclosure is not to prevent a speaker with a conflict of interest (any significant financial relationship a speaker has with manufacturers or providers of any commercial products or services relevant to the talk) from making a presentation, but rather to provide listeners with information on which they can make their own judgment. It remains for audience members to determine whether the speaker's interests or relationships may influence the presentation. or device advertisement is strictly forbidden.





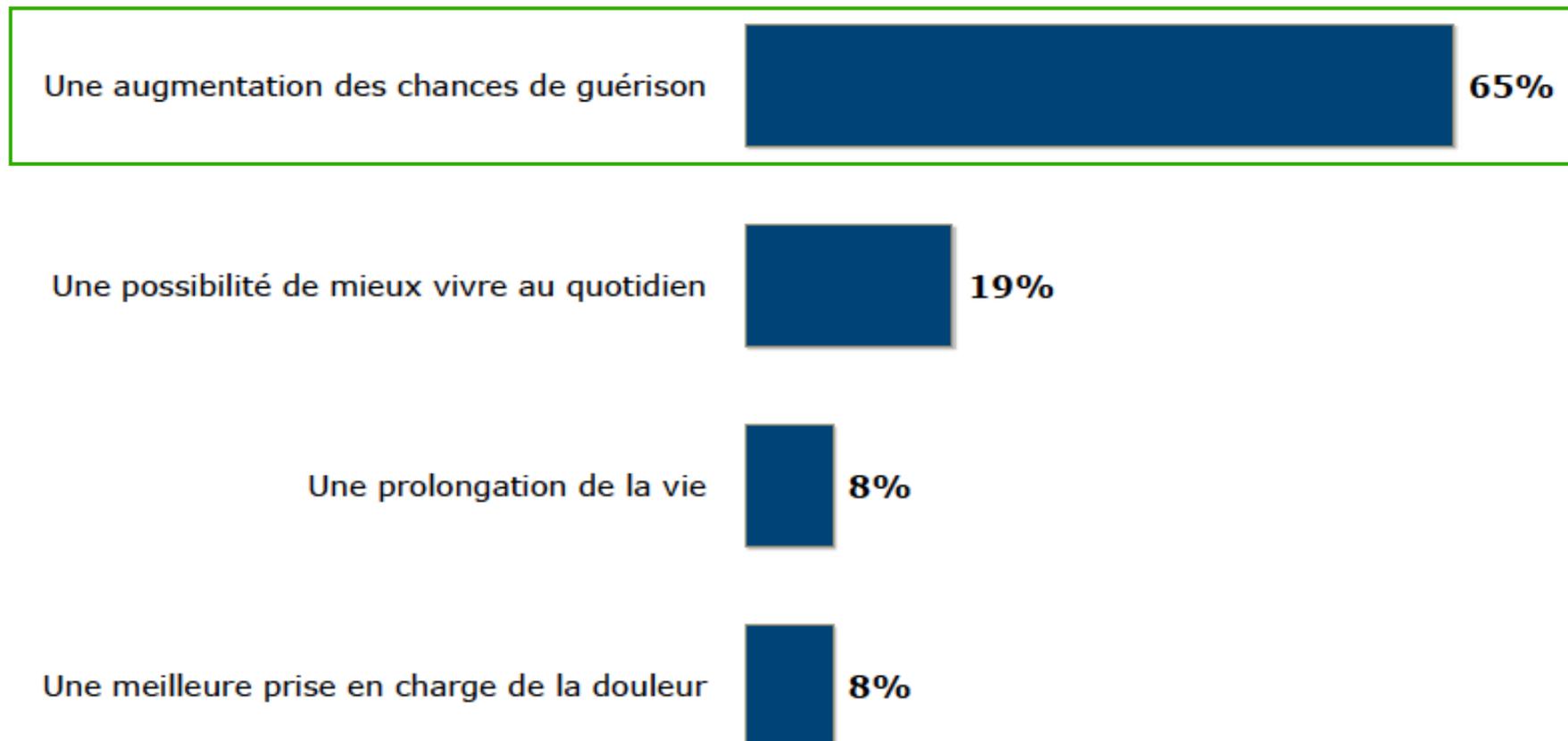
Comment offrir à tous l'accès à l'innovation ?

- Innovation thérapeutique et inégalités
- Comment offrir à tous ? Les AMM
- Comment offrir à tous ? Les essais
- Comment offrir à tous ? ATU, RTU, AcSe
- Comment offrir à tous ? Médecine personnalisée

Qu'attendre d'une innovation thérapeutique ?

Enquête IFOP 2012, n=1013

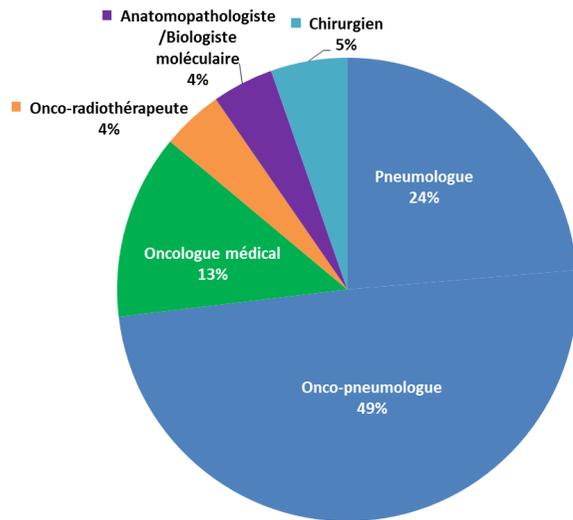
Question : Selon vous, face au cancer, quelles sont les améliorations que l'innovation thérapeutique devrait apporter en priorité ces dix prochaines années ?



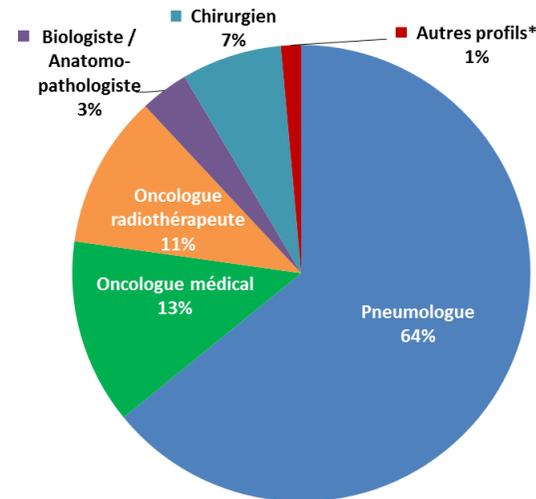
Qu'attendre d'une innovation thérapeutique ?

Enquête IFCT 2014

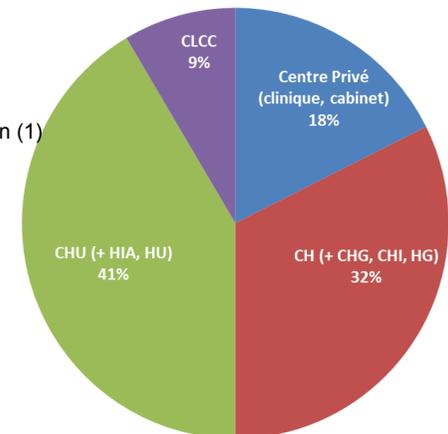
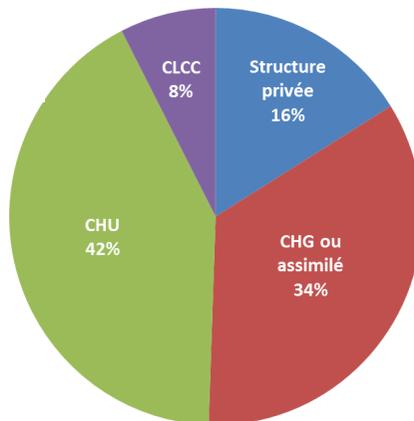
Echantillon représentatif (n=93)



Membres actifs IFCT (n=352)

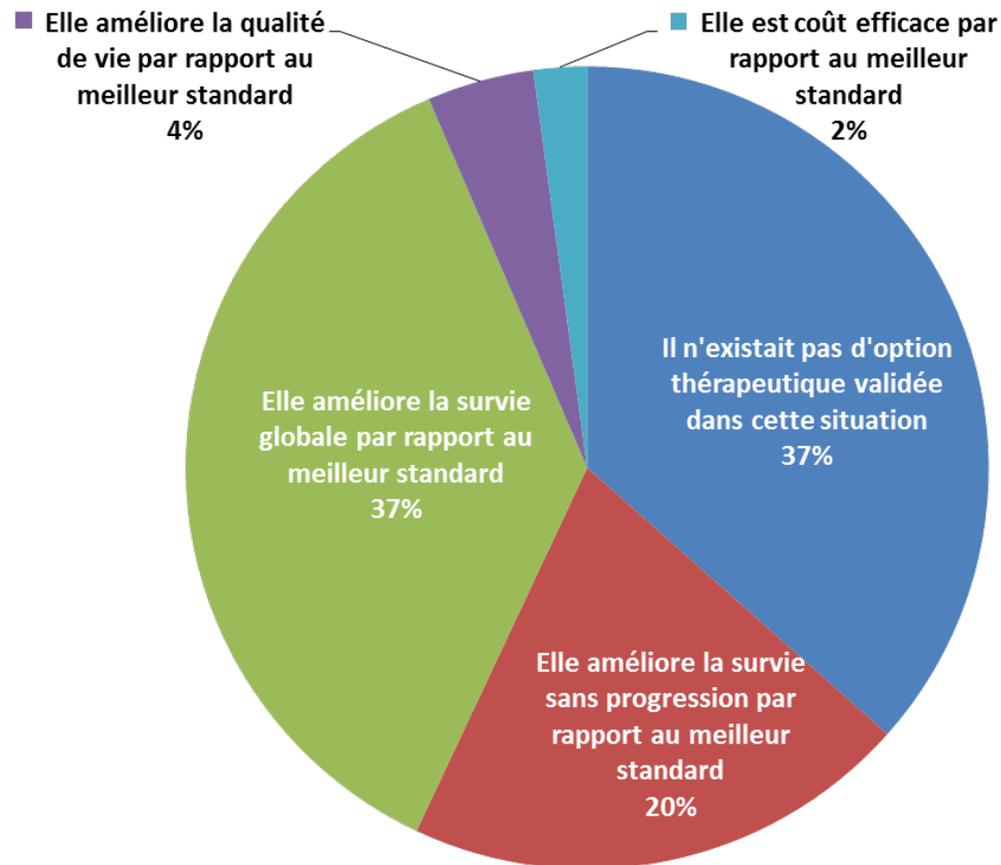


*Médecin nucléaire (2), radiologue (2), statisticien (1)



Qu'attendre d'une innovation thérapeutique ?

Enquête IFCT 2014, n=93 (26,4%)

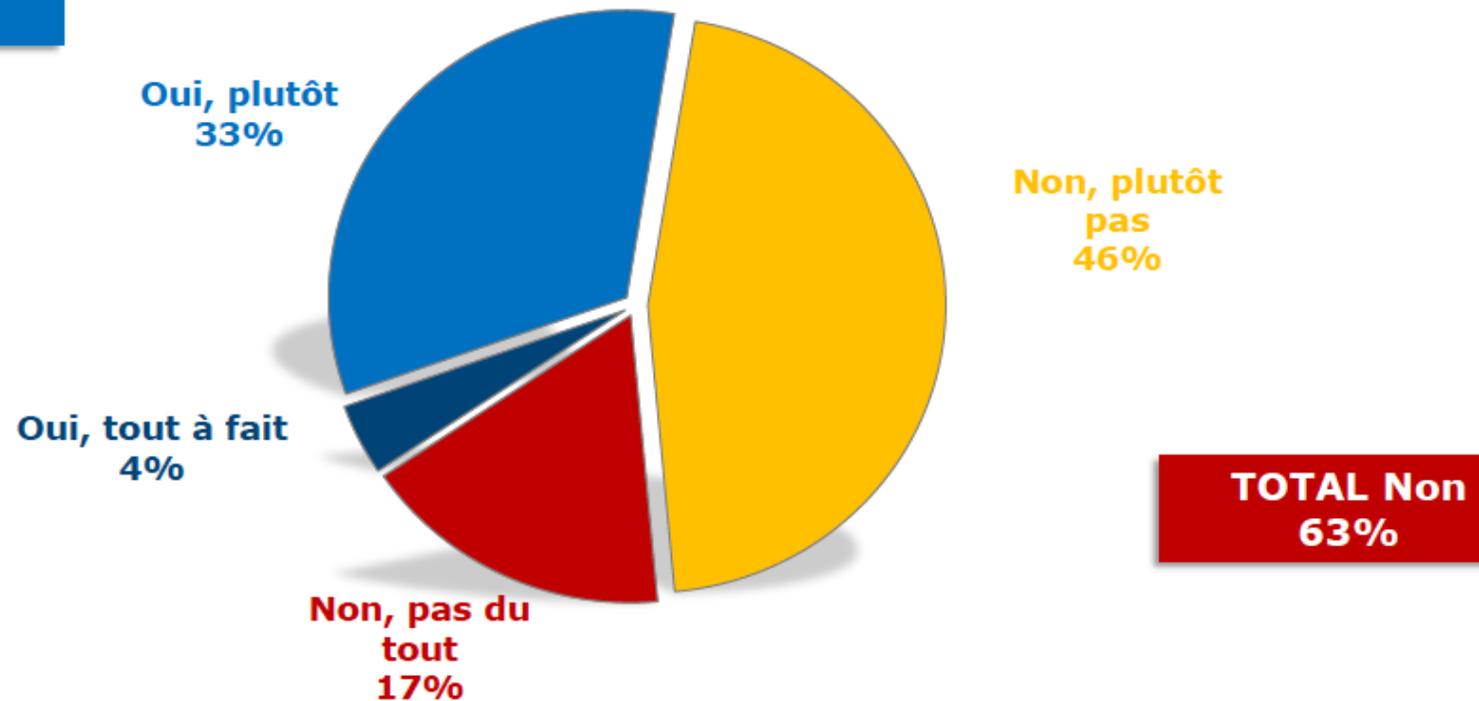


Egalité d'accès face aux innovations ?

Enquête IFOP 2012, n=1013

Question : Vous personnellement, diriez-vous que les Français sont égaux en termes d'accès aux progrès médicaux permis par l'innovation thérapeutique ?

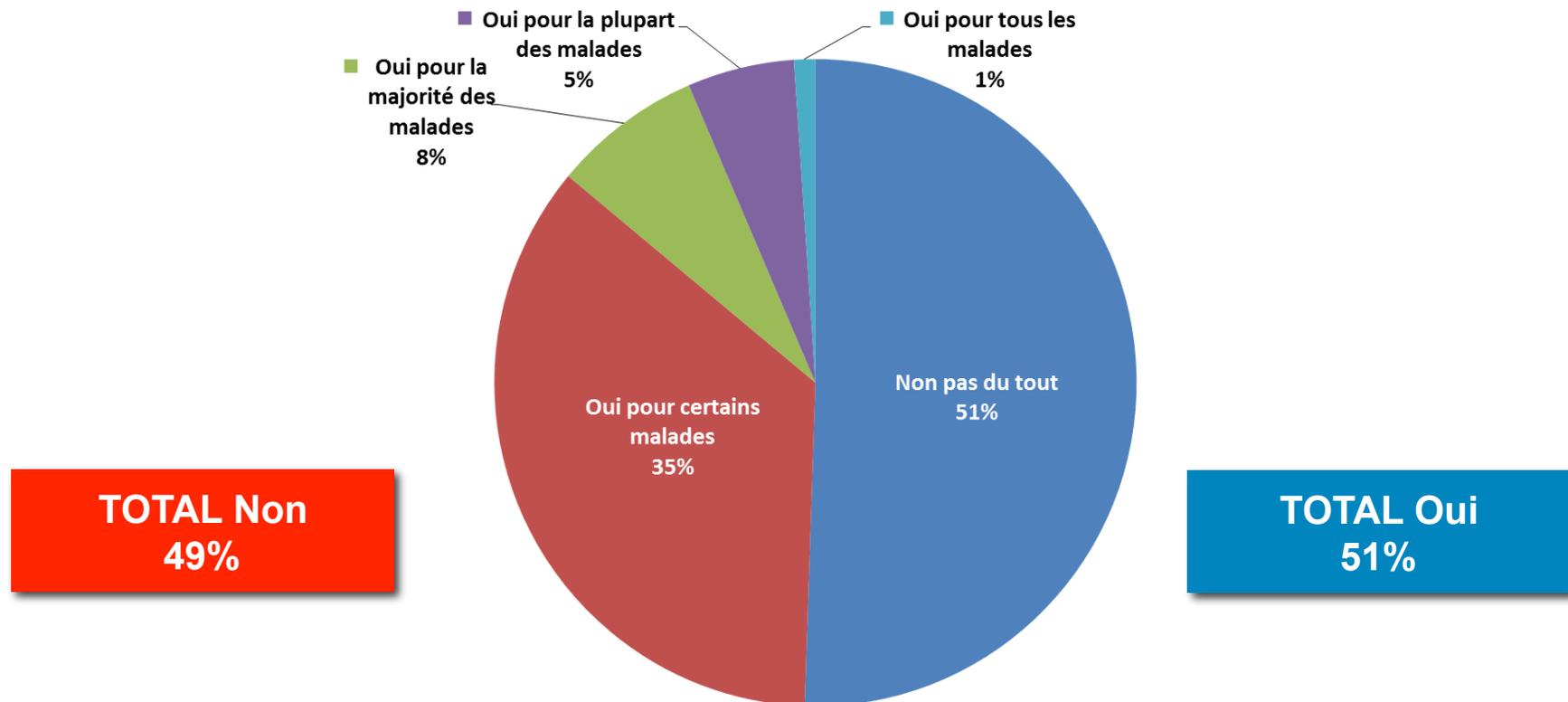
**TOTAL Oui
37%**



Egalité d'accès face aux innovations ?

Enquête IFCT 2014, n=93 (26,4%)

Dans votre pratique avez-vous un accès limité aux stratégies thérapeutiques ?



Egalité d'accès face aux innovations ?

EUROCORE 5, 2000-2007

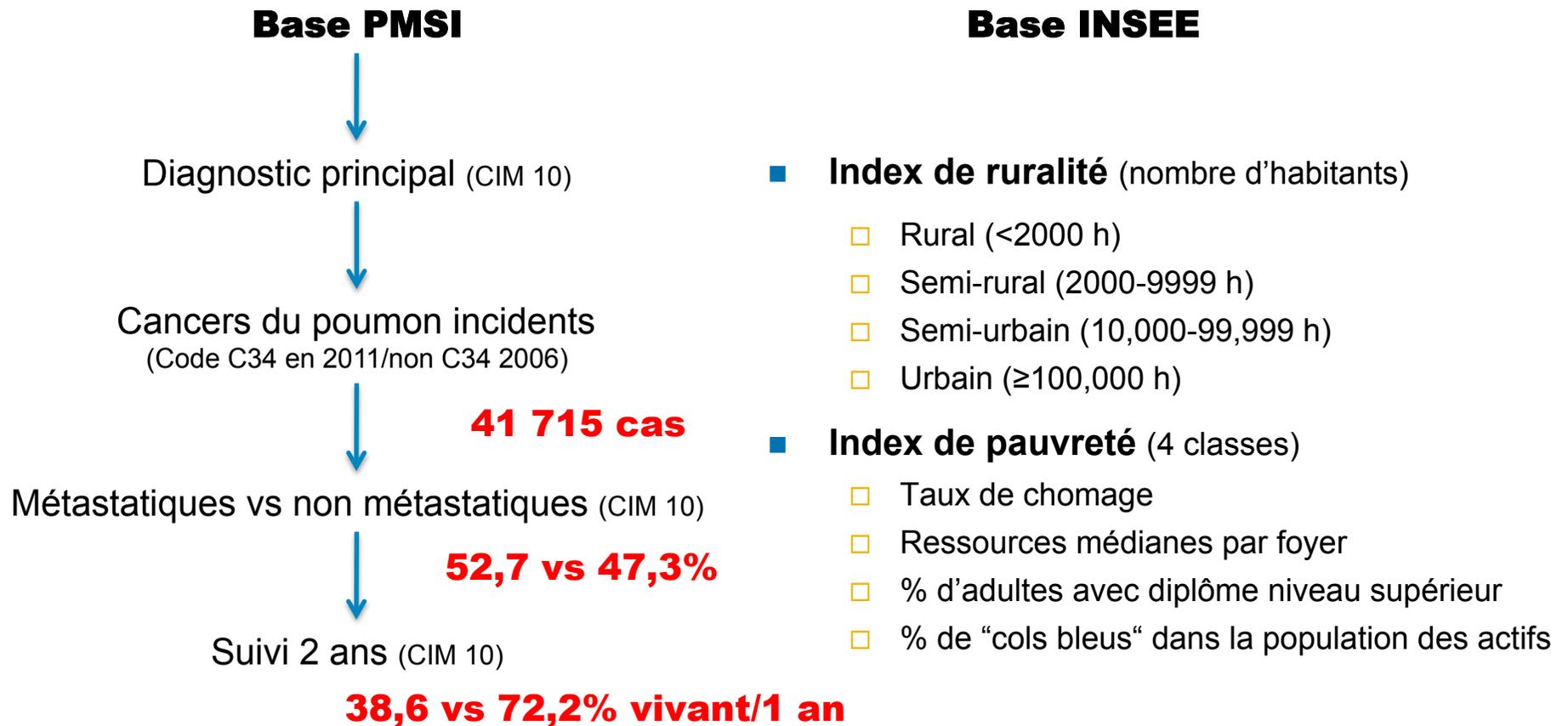
Survie relative à 5 ans (tout âge, tout stade)

	Cancer de l'estomac	Cancer du colon	Cancer du poumon	Cancer du sein
Moyenne Européenne	25,1 (24,8-25,4)	57,0 (56,8-57,3)	13,0 (12,9-13,1)	81,8 (81,6-82,0)
Europe du Nord	21,9 (21,2-22,6)	59,0 (58,5-59,4)	12,2 (11,9-12,5)	84,7 (84,4-85,1)
Royaume-Uni et Irlande	17,2 (16,8-17,5)	51,8 (51,5-52,1)	9,0 (8,8-9,1)	79,2 (79,0-79,4)
Europe Centrale	28,1 (27,6-28,5)	60,5 (60,2-60,8)	14,8 (14,6-14,9)	83,9 (83,6-84,1)
France	26,3 (24,9-27,6)	59,7 (58,7-60,5)	13,8 (13,2-14,4)	86,1 (85,4-86,8)
Europe du Sud	29,6 (29,2-30,0)	58,5 (58,1-58,8)	13,2 (13,0-13,4)	83,6 (83,3-83,9)
Europe de l'Est	18,8 (18,4-19,2)	49,4 (48,9-49,8)	10,6 (10,4-10,9)	73,7 (73,2-74,1)

D'après De Angelis R et al, Lancet Oncol 2014, 15:23

Egalité d'accès face aux innovations ?

Etude TERRITOIRE, 2011

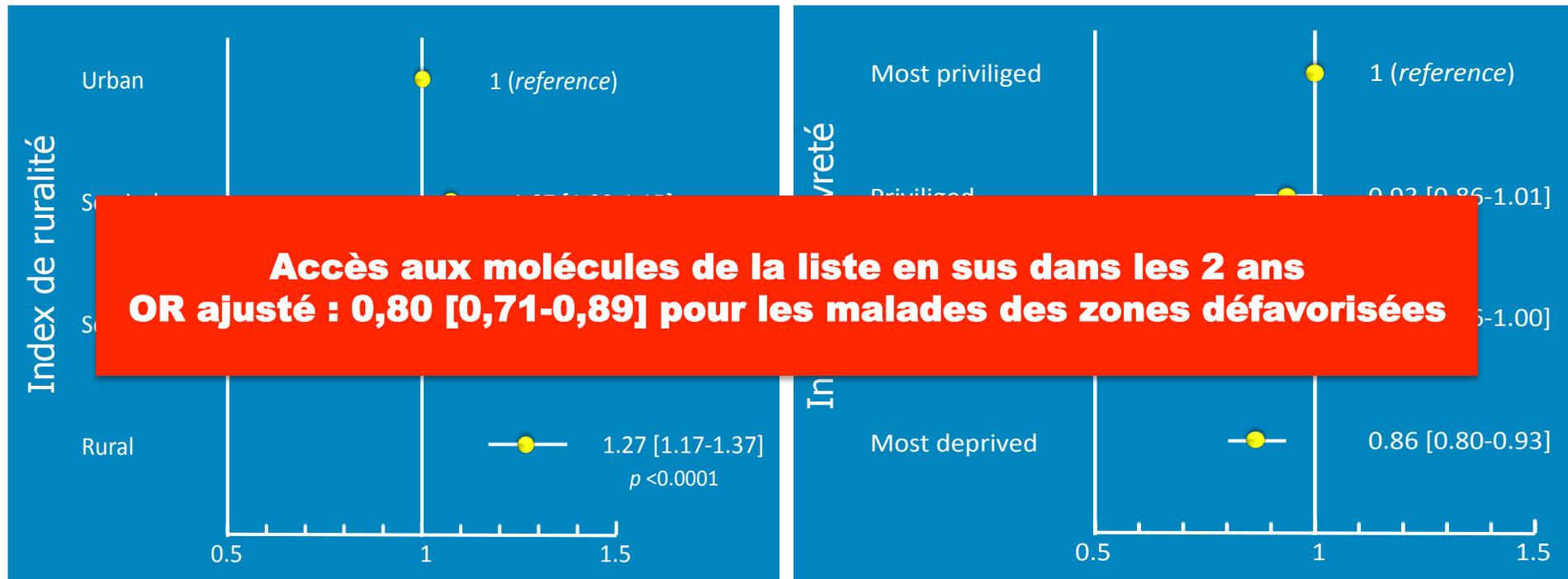


Egalité d'accès face aux innovations ?

Etude TERRITOIRE, 2011

Diagnostic au stade métastatique

Survie à 1 an, malades métastatiques

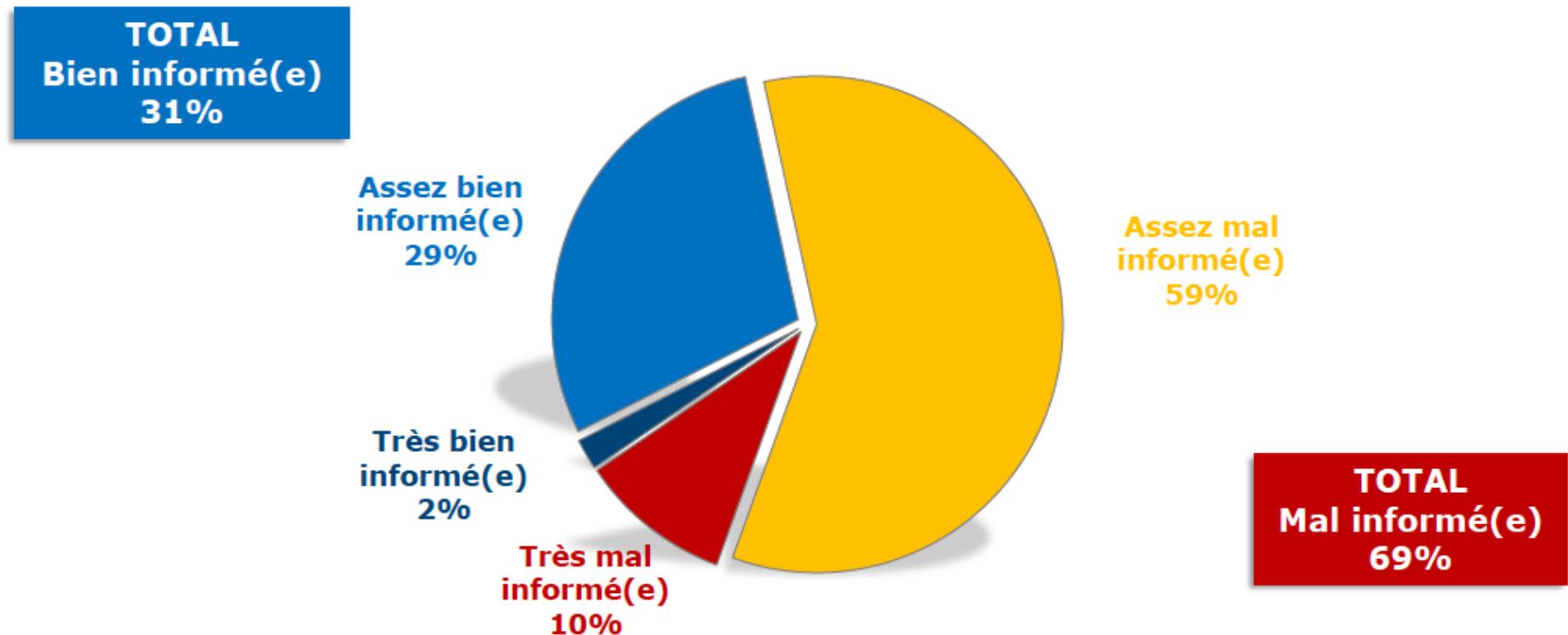


Odds ratios [95% CI] ajustés pour l'âge, le sexe et les comorbidités

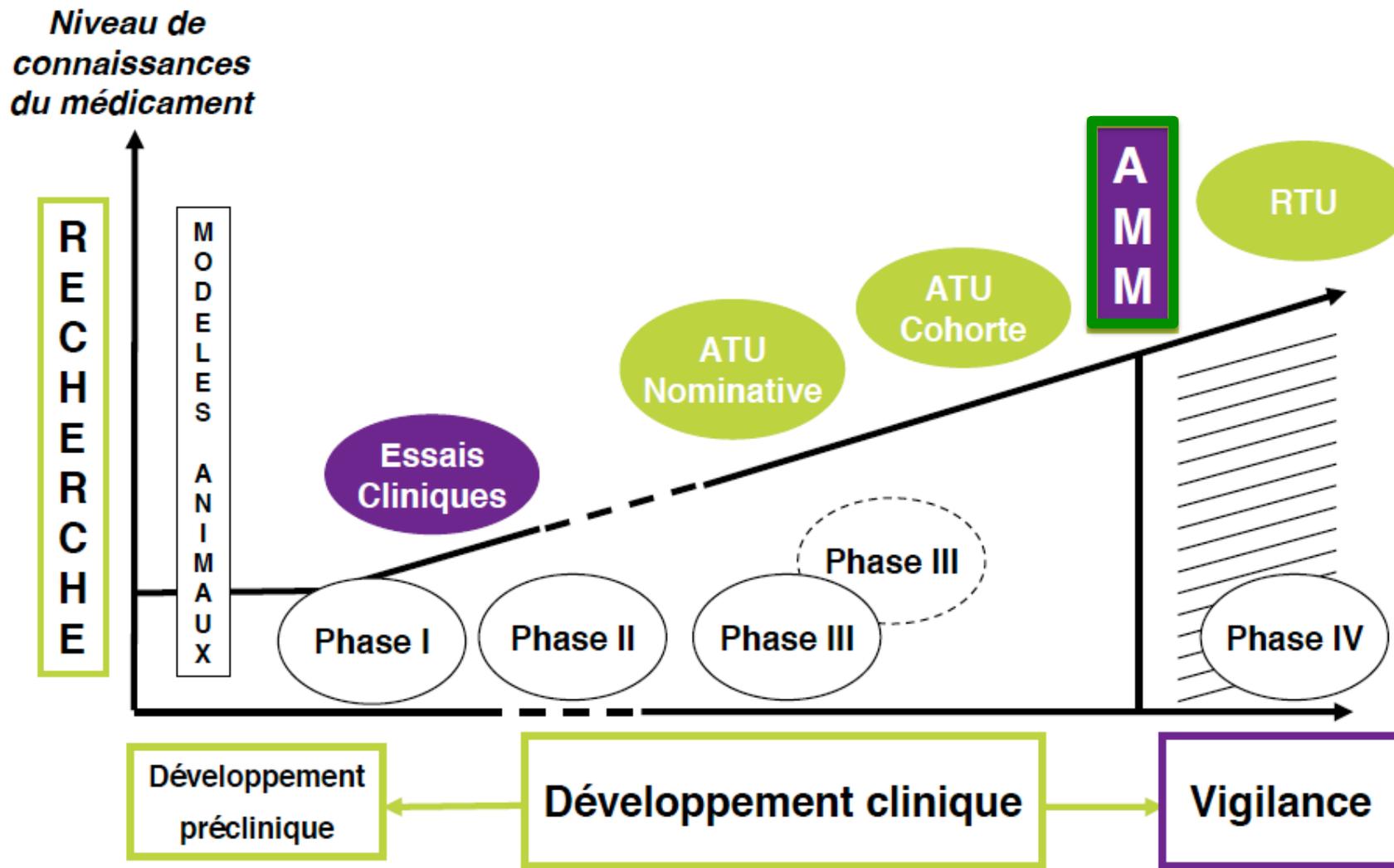
Raisons de l'inégalité d'accès à l'innovation ?

Enquête IFOP 2012, n=1013

Question : Vous personnellement, diriez-vous que vous êtes très bien, assez bien, assez mal ou très mal informé(e) au sujet des avancées de l'innovation thérapeutique ?

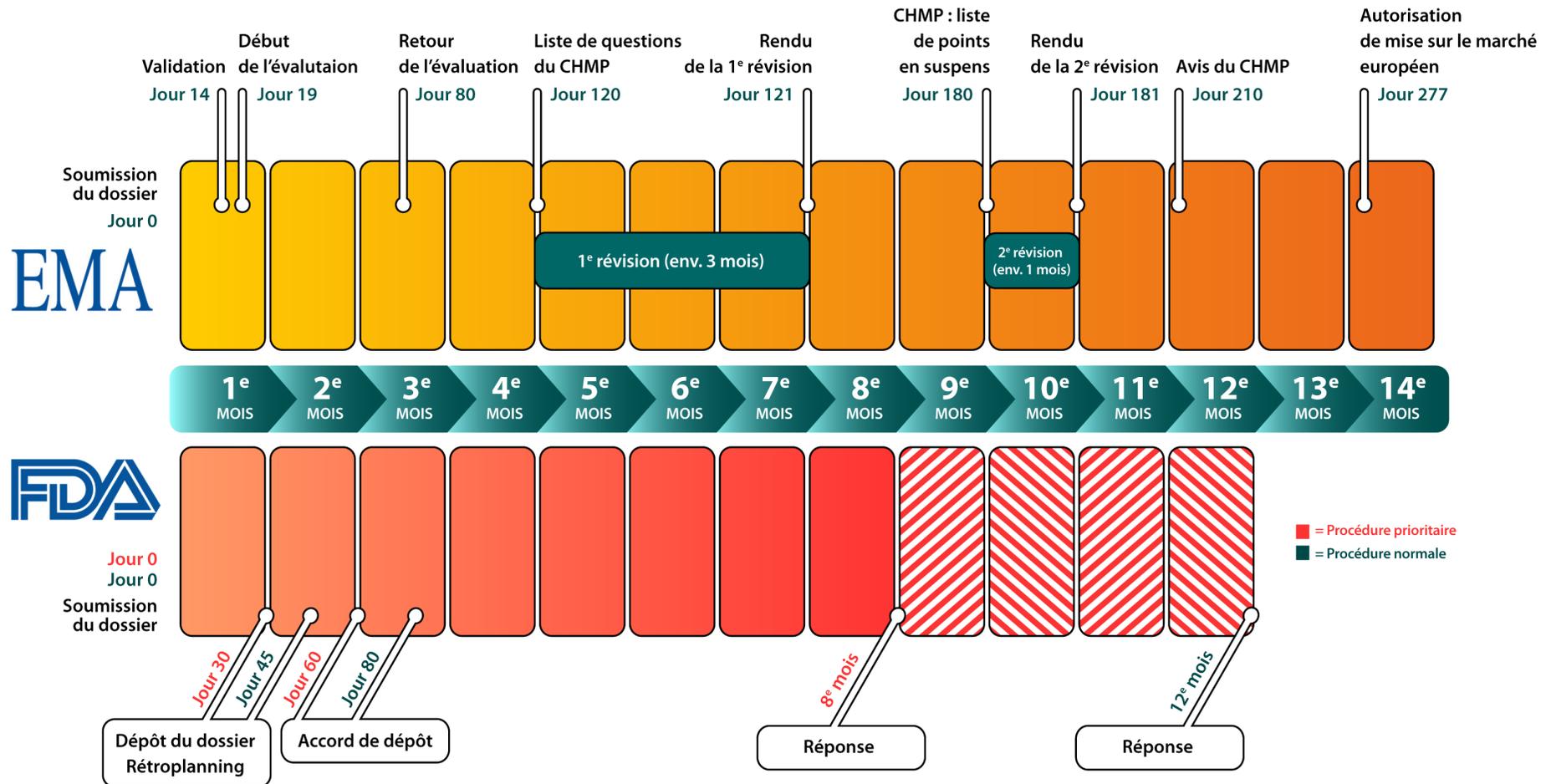


Comment offrir à tous l'accès à l'innovation ?



Les Autorisations de Mise sur le Marché

CHMP: Committee for medical products of human use



Les Autorisations de Mise sur le Marché

 TIME TO APPROVAL (DAYS) FOR TKIs IN THE EU AND US		
	EMA ^a	FDA
Axitinib	503 (401)	288
Bosutinib	n/a ^b	292
Crizotinib	453 (357) x3	149 ^c
Dasatinib	312 (252)	182 ^c
Erlotinib	389 (301) x3,5	111 ^c
Gefitinib	414 (352) x1,5	273 ^c
Imatinib	255 (147)	72 ^c
Lapatinib	614 (434)	181 ^c
Nilotinib	410 (350)	396
Pazopanib	472 (356)	304
Regorafenib	n/a ^b	153 ^c
Ruxolitinib	449 (323)	166 ^c
Sorafenib	315 (232)	166 ^c
Sunitinib	323 (240)	168 ^c
Vandetanib	535 (443)	273 ^c
Vemurafenib	290 (226)	111 ^c
Mean (range)	409.6	205.3 (167.1 ^c)

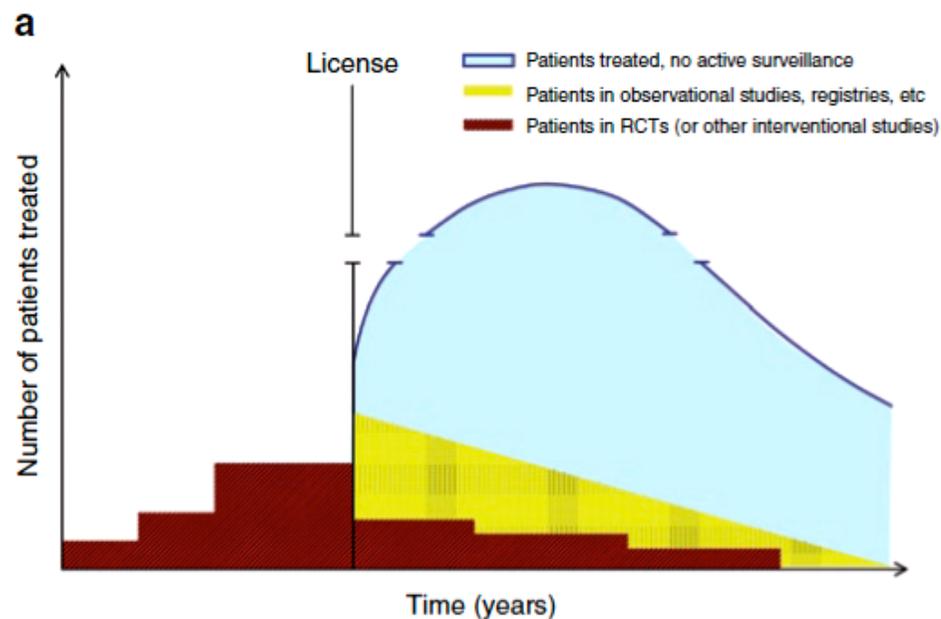


Accélérer les Autorisations de Mise sur le Marché

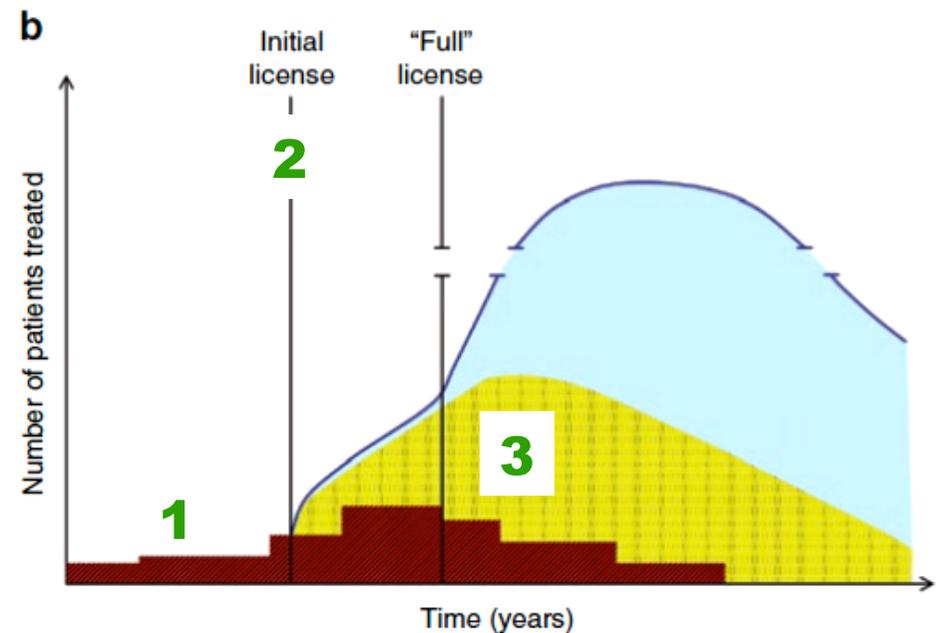
- Nouvelles procédures EMA
 - 2005: évaluation accélérée
 - 2005: AMM conditionnelle
 - ▶▶ Crizotinib, ceritinib
 - 2012: AMM adaptative

Accélérer les Autorisations de Mise sur le Marché

Non adaptative licensing



Adaptative licensing



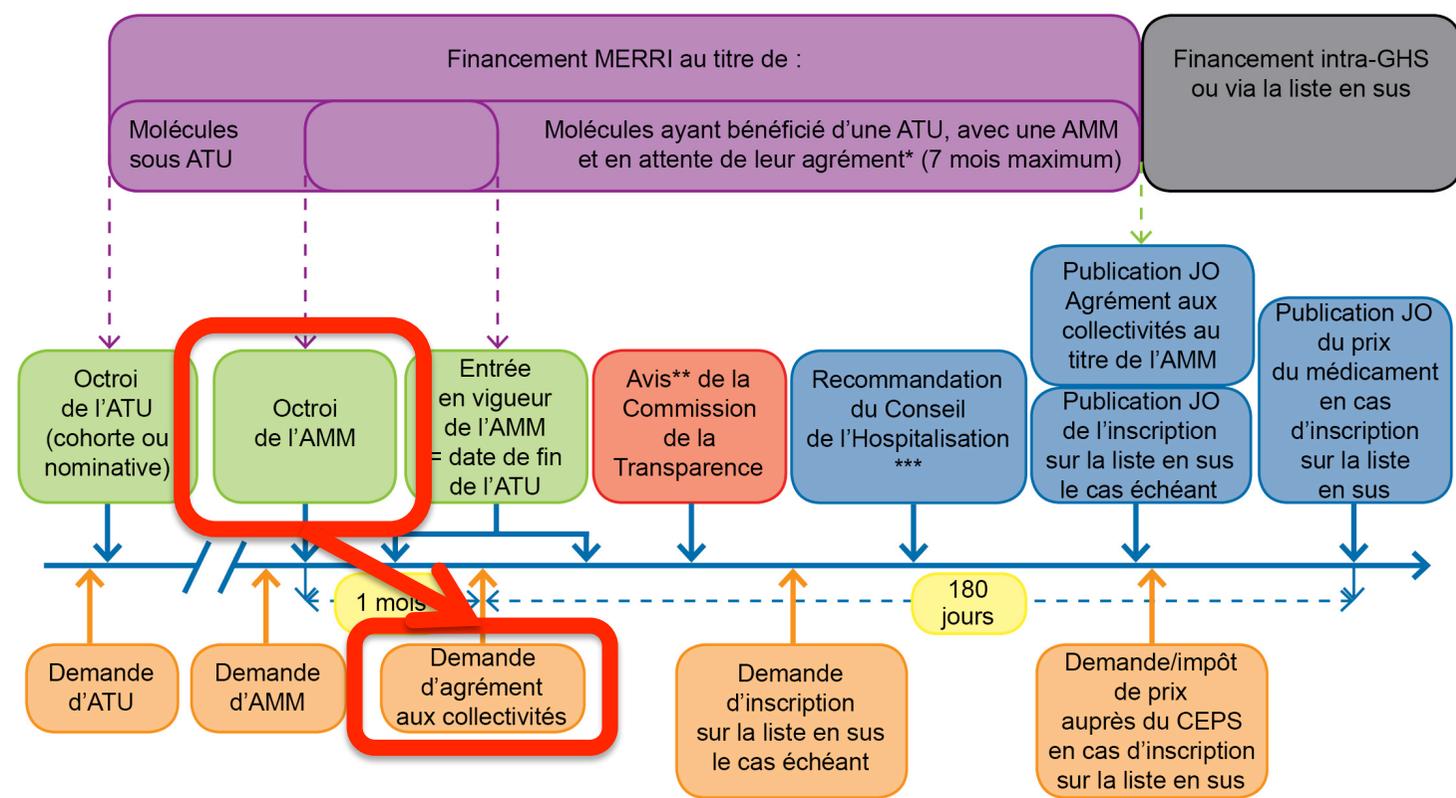
Accélérer les Autorisations de Mise sur le Marché

	Phase I	Phase II	Phase III	Phase I/II	Phase III
Objectif	Tolérance	Efficacité	Comparaison vs standard	Tolérance/ efficacité	Comparaison vs standard
Crit. de jugement	DMT/DLT	RO (SSP)	SG (SSP)	DMT/RO/SSP	SG/SSP
Population	toutes	toutes, restreinte, biomarqueurs	toutes, restreinte, sélectionnée	toutes, restreinte, biomarqueurs	toutes, restreinte, sélectionnée
Patients	20-60	20-200	200-2000	100-1000	200-2000
Durée	8 à 10 ans			+ 4 ans	
Impact AMM	aucun	faible	nécessaire	possible	nécessaire

D'après Jean-Charles Soria, ESMO 2015

De l'AMM à l'agrément...

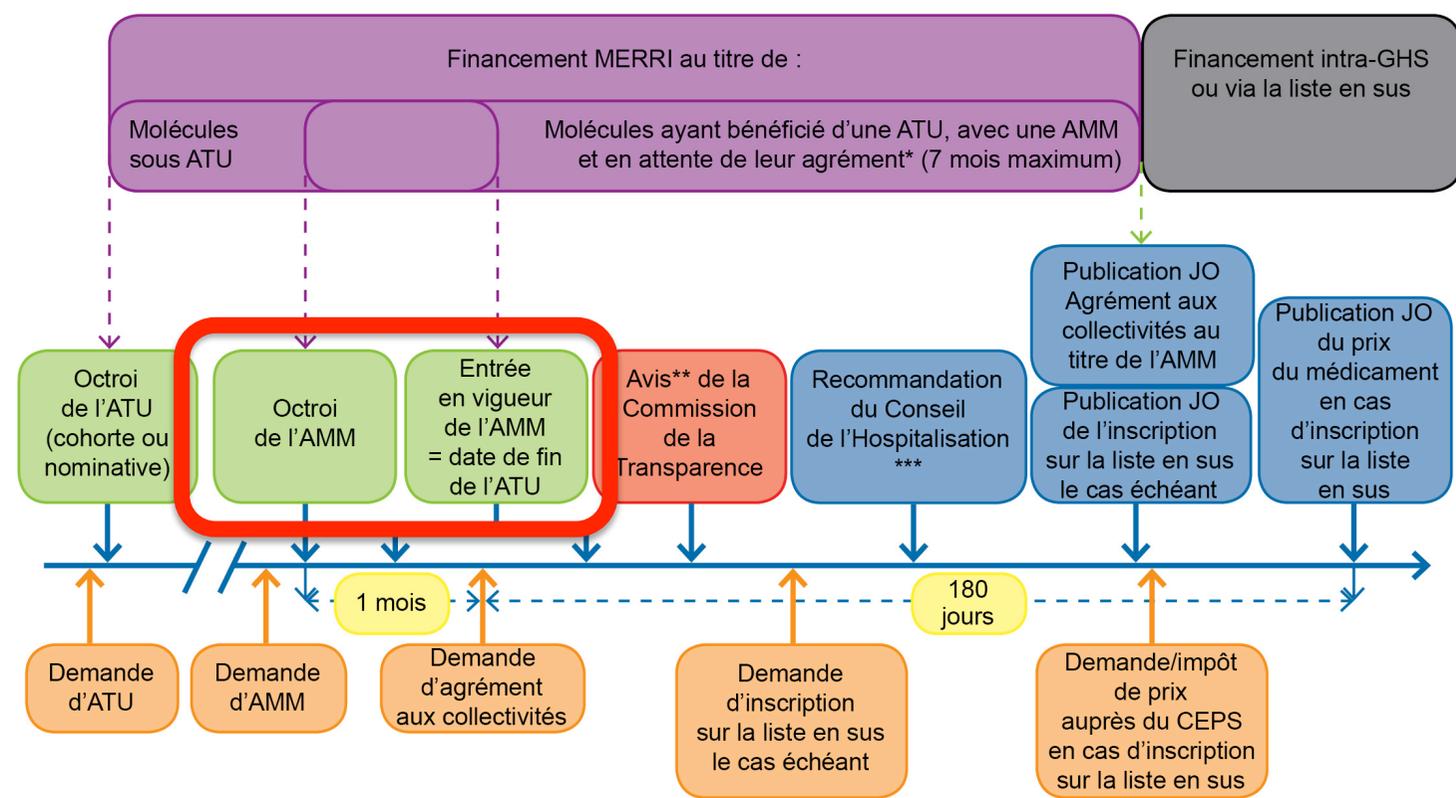
- Décisions ANSM
- Avis HAS
- Décisions ministérielles
- Demandes industrielles
- Période de financement MERRI
- Période de financement ODMCO



* : en l'absence de dépôt par l'industriel de la demande d'agrément aux collectivités dans le mois suivant l'octroi de l'AMM, le financement MERRI est arrêté définitivement
 ** : Avis sur l'agrément aux collectivités et détermination du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR)
 *** : Recommandation sur l'inscription sur la liste en sus

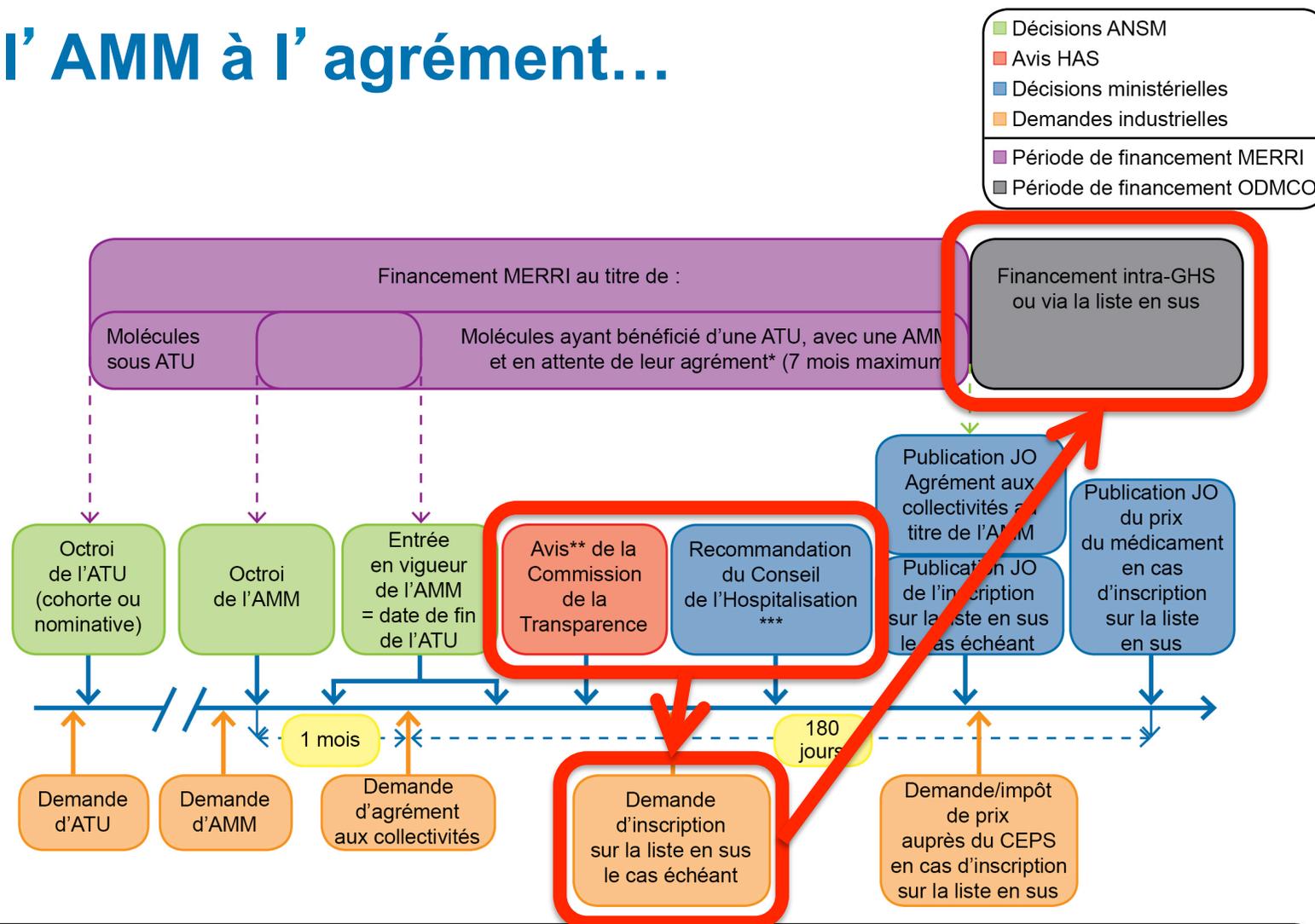
De l'AMM à l'agrément...

- Décisions ANSM
- Avis HAS
- Décisions ministérielles
- Demandes industrielles
- Période de financement MERRI
- Période de financement ODMCO



* : en l'absence de dépôt par l'industriel de la demande d'agrément aux collectivités dans le mois suivant l'octroi de l'AMM, le financement MERRI est arrêté définitivement
 ** : Avis sur l'agrément aux collectivités et détermination du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR)
 *** : Recommandation sur l'inscription sur la liste en sus

De l'AMM à l'agrément...



* : en l'absence de dépôt par l'industriel de la demande d'agrément aux collectivités dans le mois suivant l'octroi de l'AMM, le financement MERRI est suspendu.

** : Avis sur l'agrément aux collectivités et détermination du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR)

*** : Recommandation sur l'inscription sur la liste en sus



De l' AMM à la mise à disposition...

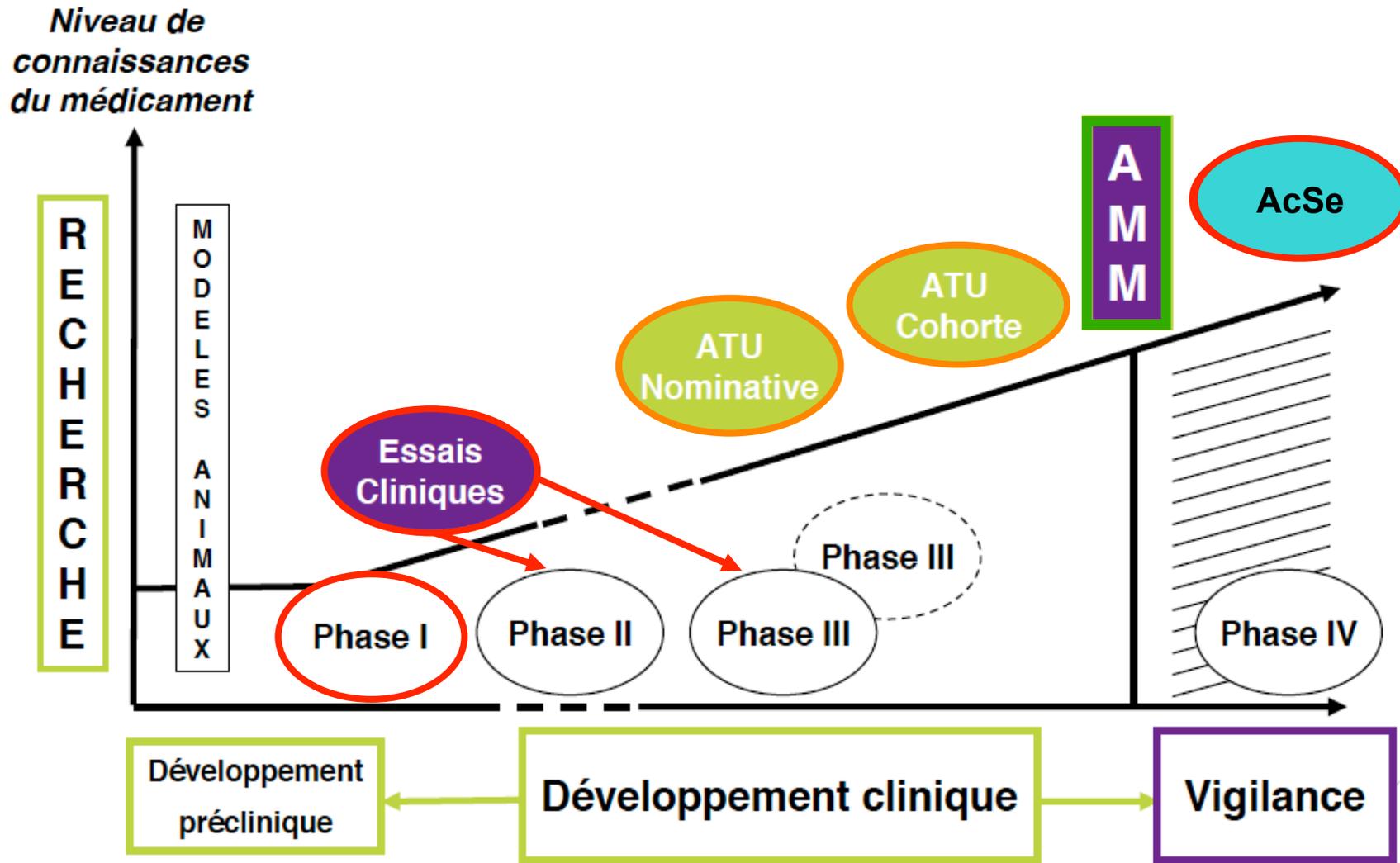
Anciennes recommandations

- Usage attendu du médicament
- SMR selon comité de transparence HAS
- ASMR selon HAS
- Fréquence prescription au sein du GHM
- Estimation coût de traitement par séjour
- Principe d' égalité de traitement des produits comparables

Nouvelles recommandations

- Usage attendu du médicament **dans l' indication**
- **ASMR** selon l' HAS
 - ASMR I à III en faveur d' une inscription
 - ASMR IV/V évaluation en fonction du comparateur GHS/hors GHS
- **SMR** selon l' HAS
 - SMR faible à modérée, en défaveur
 - SMR important, en faveur
- Fréquence prescription **au sein des séjours**
- Estimation coût de traitement par séjour **pour l' indication**
- Principe d' égalité de traitement des produits comparables

Comment offrir à tous l'accès à l'innovation ?





Les Essais de phase I

Patient Selection for Oncology Phase I Trials: A Multi-Institutional Study of Prognostic Factors

David Olmos, Roger P. A'Hern, Silvia Marsoni, Rafael Morales, Carlos Gomez-Roca, Jaap Verweij, Emile E. Voest, Patrick Schöffski, Joo Ern Ang, Nicolas Penel, Jan H. Schellens, Gianluca del Conte, Andre T. Brunetto, T.R. Jeffry Evans, Richard Wilson, Elisa Gallerani, Ruth Plummer, Josep Tabernero, Jean-Charles Soria, and Stan B. Kaye

A B S T R A C T

Purpose

The appropriate selection of patients for early clinical trials presents a major challenge. Previous analyses focusing on this problem were limited by small size and by interpractice heterogeneity. This study aims to define prognostic factors to guide risk-benefit assessments by using a large patient database from multiple phase I trials.

Patients and Methods

Data were collected from 2,182 eligible patients treated in phase I trials between 2005 and 2007 in 14 European institutions. We derived and validated independent prognostic factors for 90-day mortality by using multivariate logistic regression analysis.

Results

The 90-day mortality was 16.5% with a drug-related death rate of 0.4%. Trial discontinuation within 3 weeks occurred in 14% of patients primarily because of disease progression. Eight different prognostic variables for 90-day mortality were validated: performance status (PS), albumin, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, number of metastatic sites, clinical tumor growth rate, lymphocytes, and WBC. Two different models of prognostic scores for 90-day mortality were generated by using these factors, including or excluding PS; both achieved specificities of more than 85% and sensitivities of approximately 50% when using a score cutoff of 5 or higher. These models were not superior to the previously published Royal Marsden Hospital score in their ability to predict 90-day mortality.

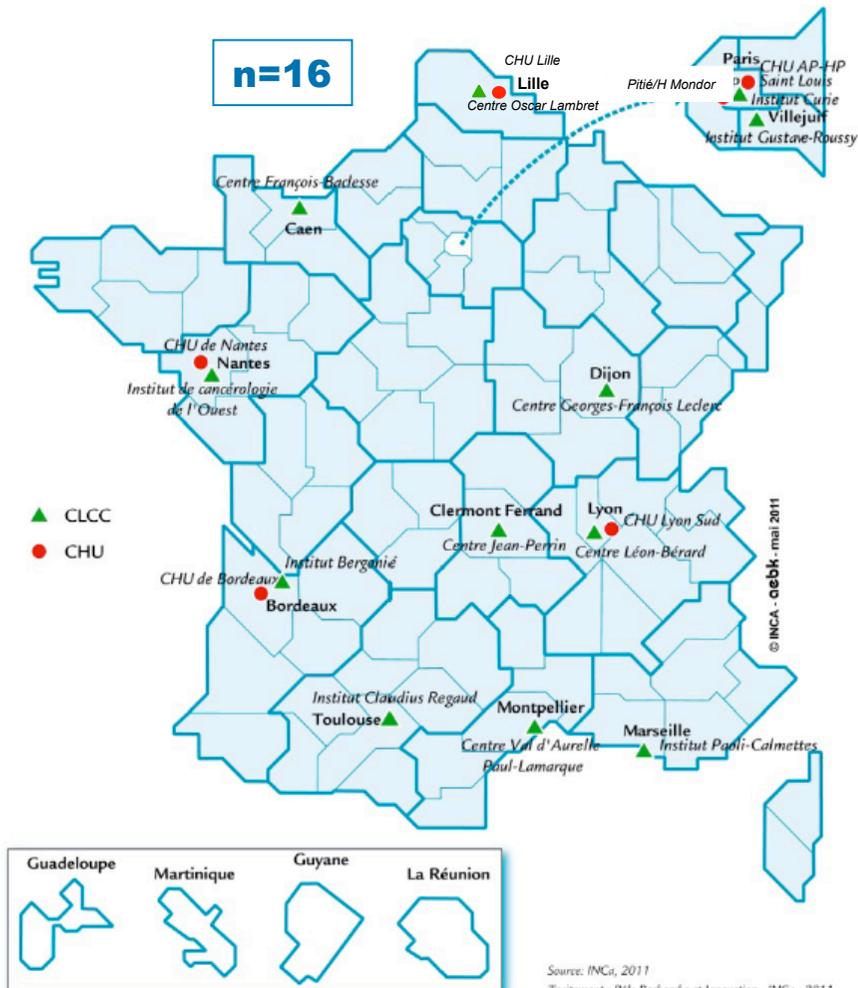
Conclusion

Patient selection using any of these prognostic scores will reduce non-drug-related 90-day mortality among patients enrolled in phase I trials by 50%. However, this can be achieved only by an overall reduction in recruitment to phase I studies of 20%, more than half of whom would in fact have survived beyond 90 days.

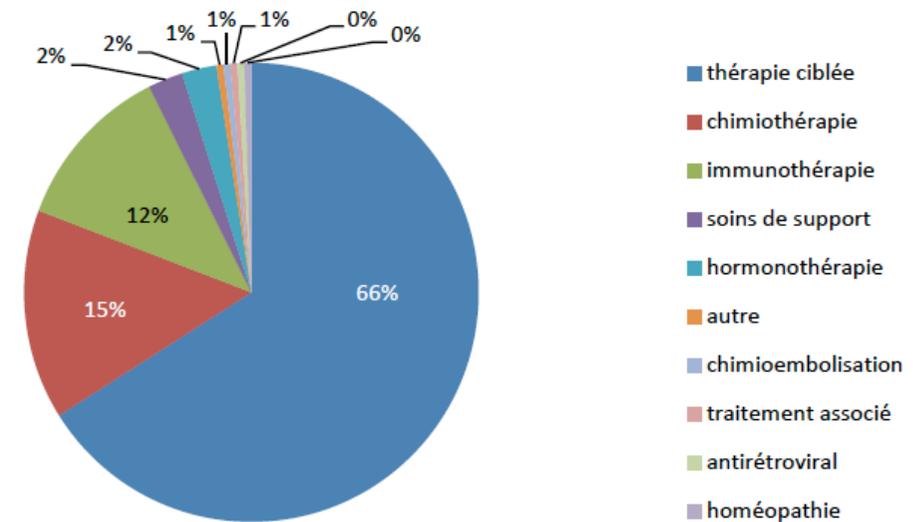


Les Essais de phase I

Figure 1. Les centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²)

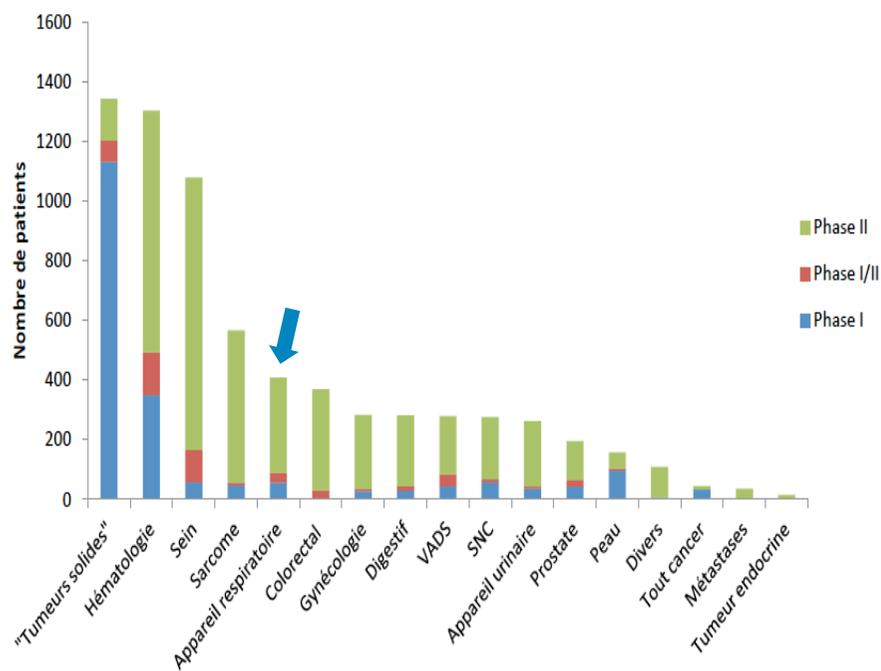


Types de traitements

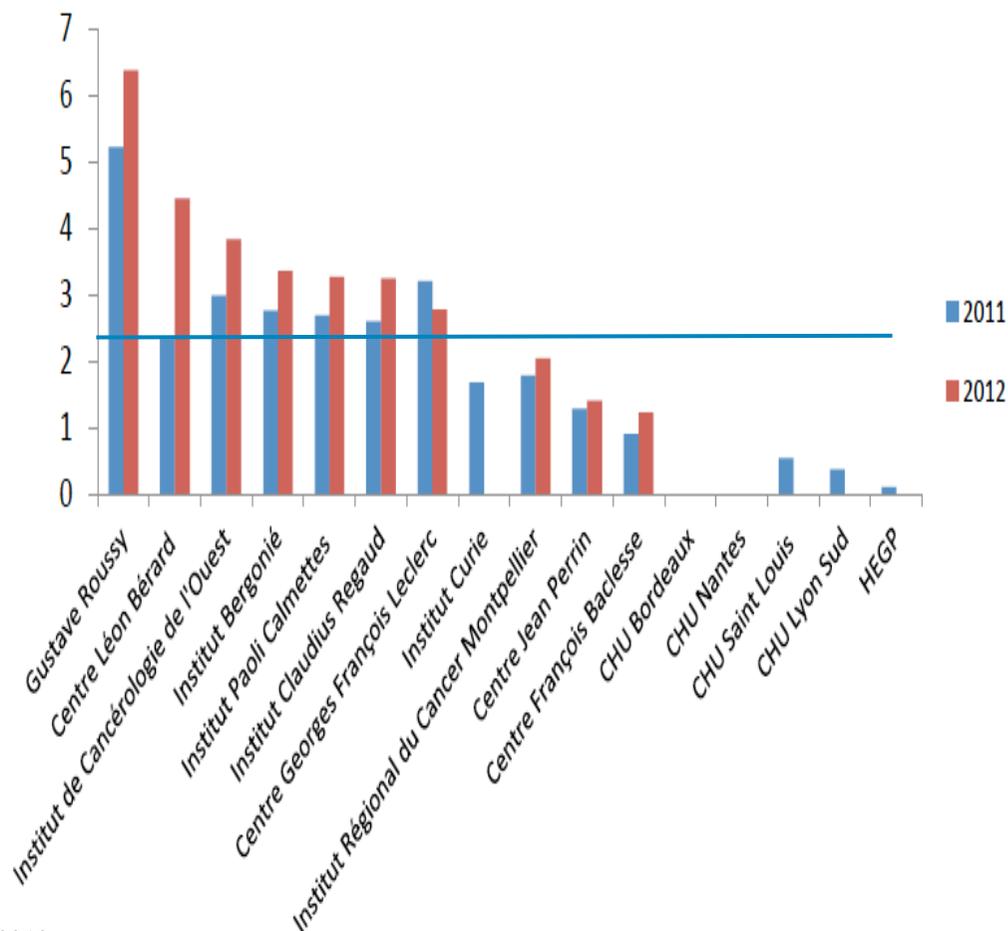


Les Essais de phase I

Nombres d'inclusions/organe/phase I, I-II, II



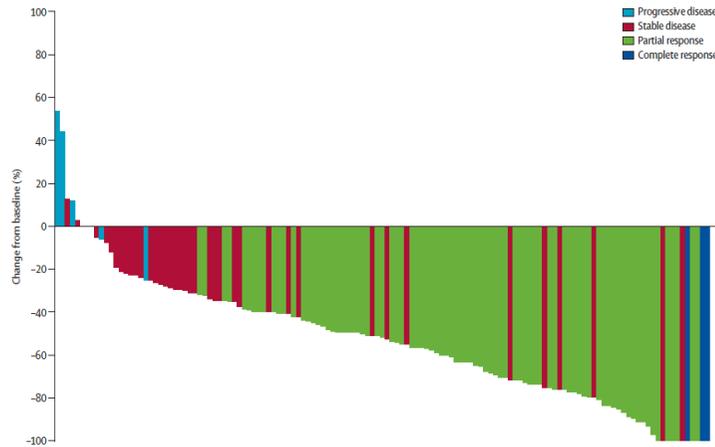
Taux d'inclusions (%)



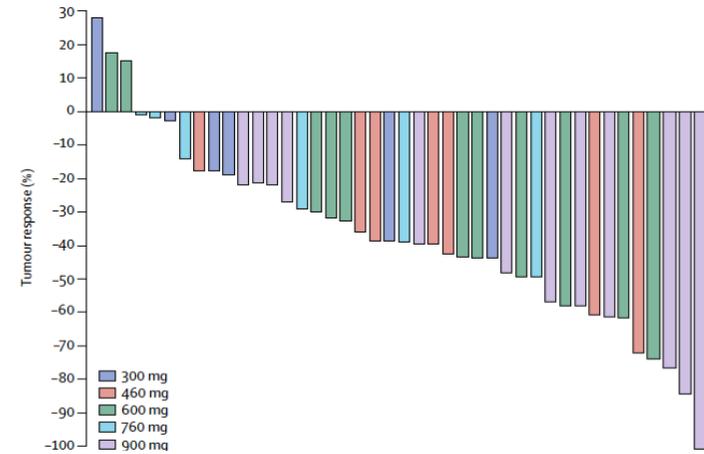


Les Essais de phase I, en situation d'addiction

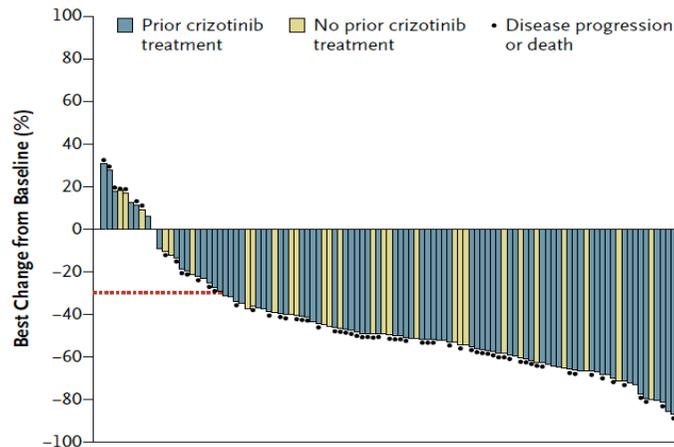
Crizotinib, n=82



Alectinib, n=47



Ceritinib, n=130



AMM conditionnelles ?

*Kwak LK, N Engl J Med 2010, 363:1693; Shaw AT, N Engl J Med 2014, 370:1188;
Gagdeel SM, Lancet Oncol 2014 epub*

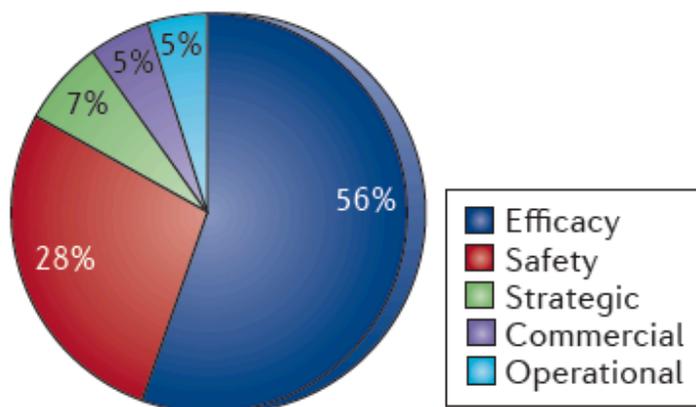
Les Essais de phase II/III

BIOBUSINESS BRIEFS

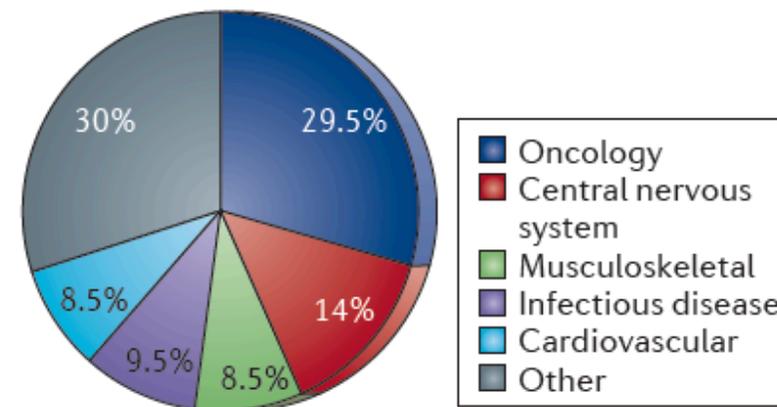
TRIAL WATCH

Phase II and Phase III attrition rates
2011–2012 **≈ 50%**

a Causes of failure



Failure by therapeutic area



Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

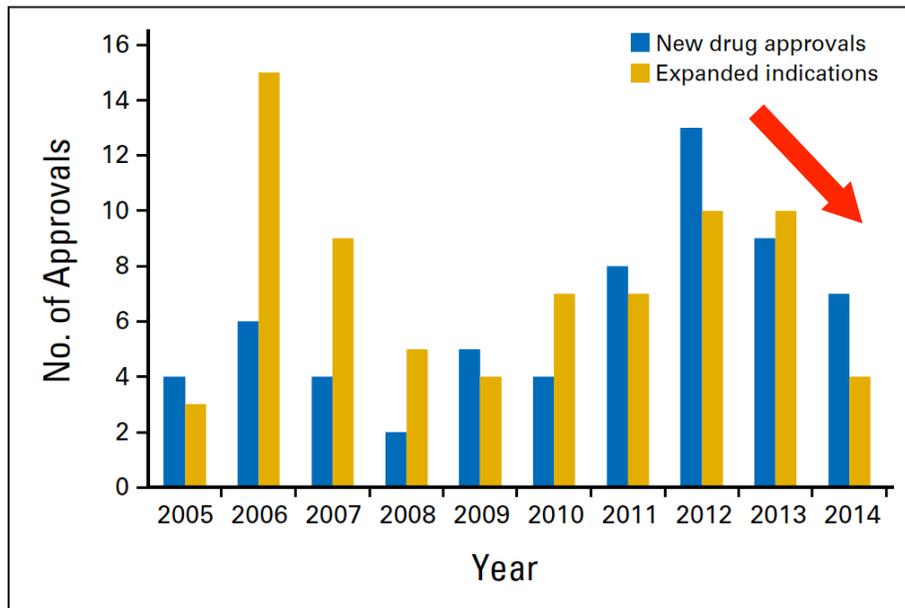


Fig 2. US Food and Drug Administration cancer drug approvals by year (2014 is through October).

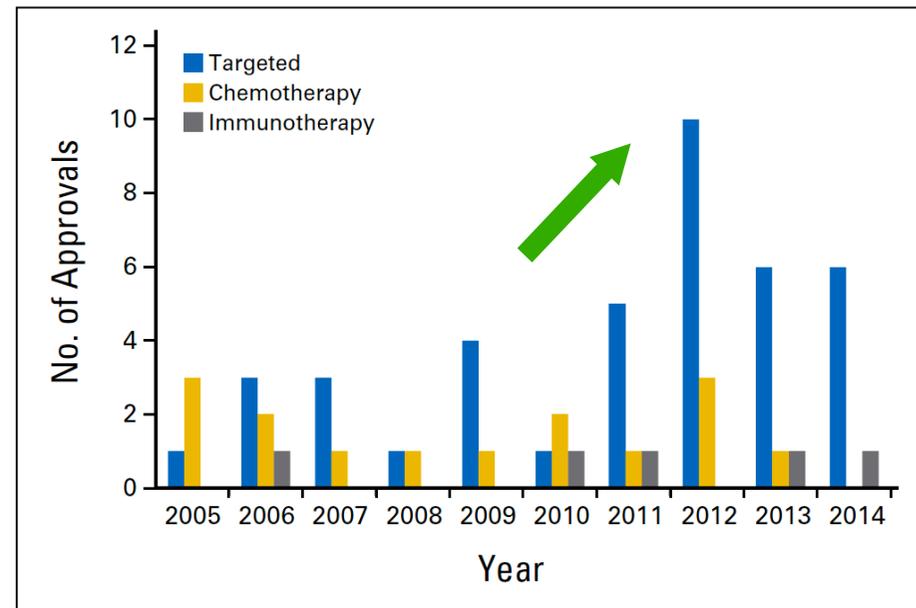


Fig 3. US Food and Drug Administration approvals by cancer drug class and year (2014 is through October).

Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

Table 1. Recent "Significant Advances" ($P < 0.05$) in Epithelial Malignancies in Patients Who Had Not Been Selected on the Basis of Molecular Characteristics

Drug	Tumor	Survival Gain (months)
Gemcitabine (15)	Pancreas	1.5
Bevacizumab (16)	Colon	2.2
Erlotinib (19)	Pancreas	0.4
Bevacizumab (17)	NSCLC	2
Sorafenib (20)	renal	2
Temozolamide (18)	GBM	2.5
Docetaxel (21)	Prostate	2.4
Topotecan (22)	Cervix	2.3
Cetuximab (23)	Colon	1.5
Erlotinib (24)	NSCLC	2
Cetuximab (26)	NSCLC	1.2
Bevacizumab (25)	Breast	1.5

Data from Stewart and Kurzrock (27).



Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

Phase II MetMab trial

Advanced NSCLC, n=137

2nd line: erlo vs erlo+metmab

Exploratory: IHC score

- Intensity of Met staining on tumor cells scored on 0–3+ scale



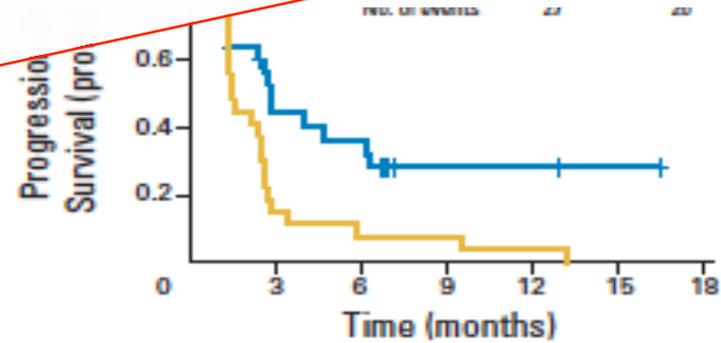
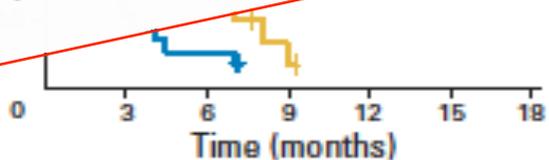
[More »](#)

MetMab in Combination with Erlotinib
with Lung Cancer

GEN News Highlights

Mar 3, 2014

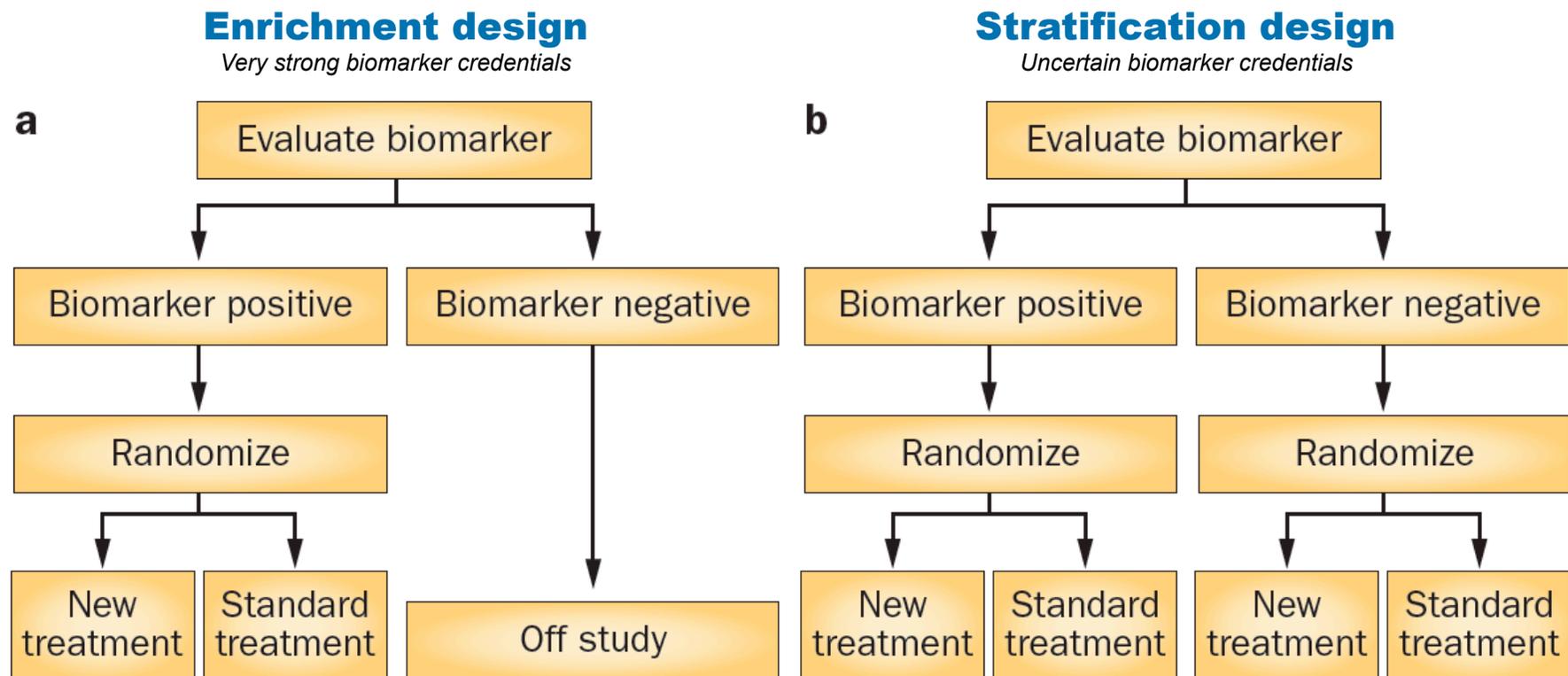
Roche Sees Second Phase III Setback of 2014 as MetMab Flops



Spigel DR, *J Clin Oncol* 2013, 31:4105

Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

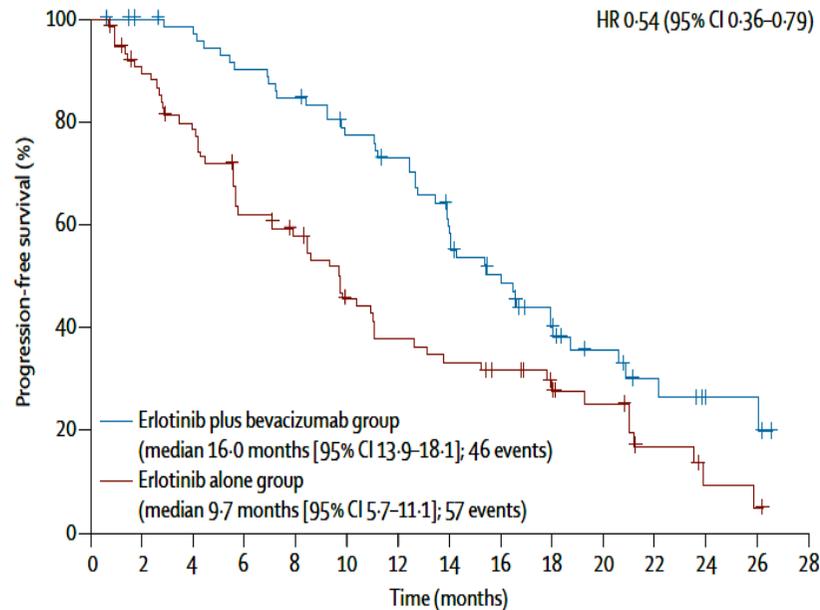


Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

Phase II Erlotinib+beva vs erlotinib

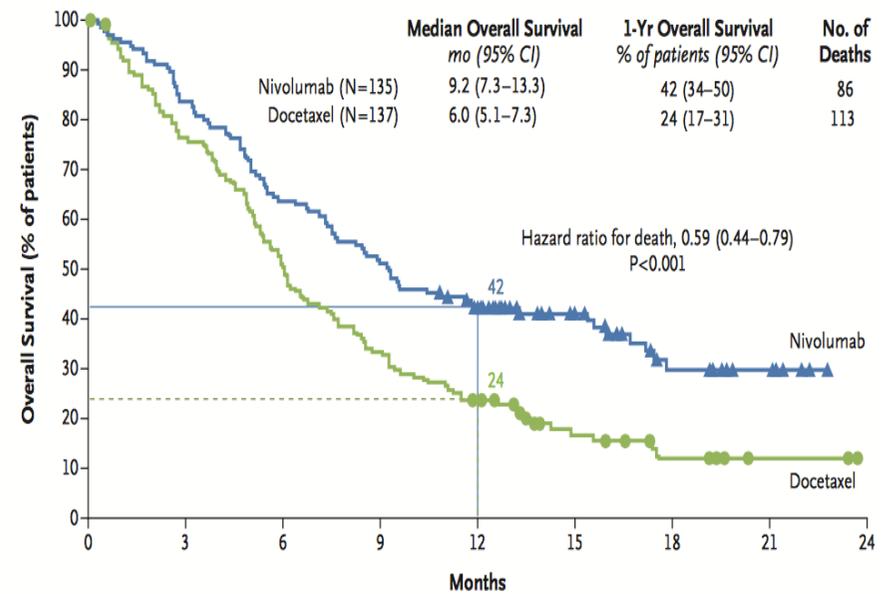
1st line treatment, EGFR mutés, n=152



Number at risk															
Erlotinib plus bevacizumab group	75	72	69	64	60	53	49	38	30	20	13	8	4	4	0
Erlotinib alone group	77	66	57	44	39	29	24	21	18	12	10	5	2	1	0

Phase III Nivolumab vs docetaxel

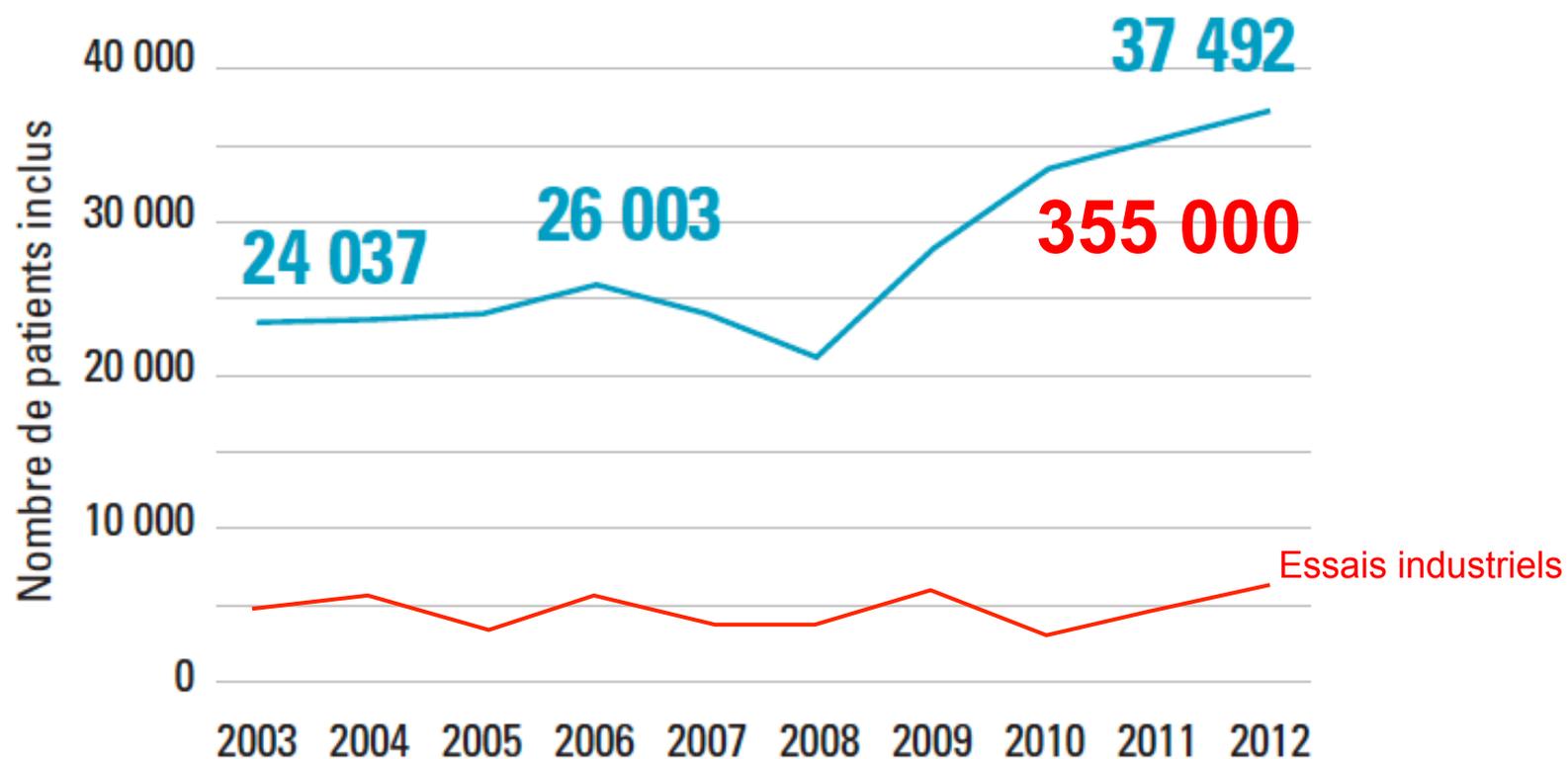
2nd line treatment, squamous cell carcinoma, n=272



No. at Risk												
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0			
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0			

Les Essais de phase II/III

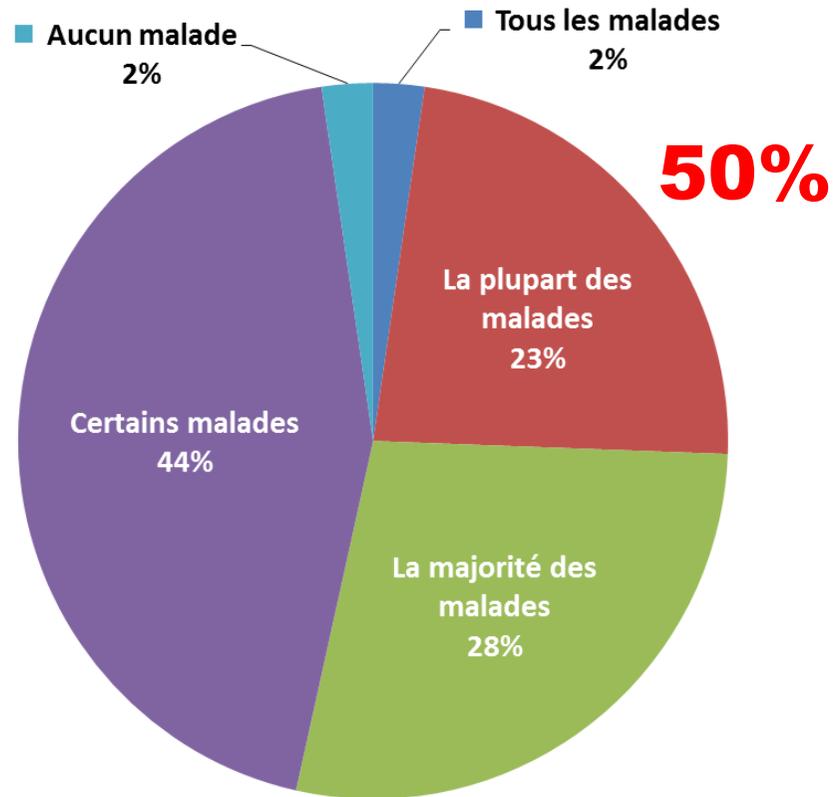
ÉVOLUTION DE L'INCLUSION DANS LES ESSAIS CLINIQUES



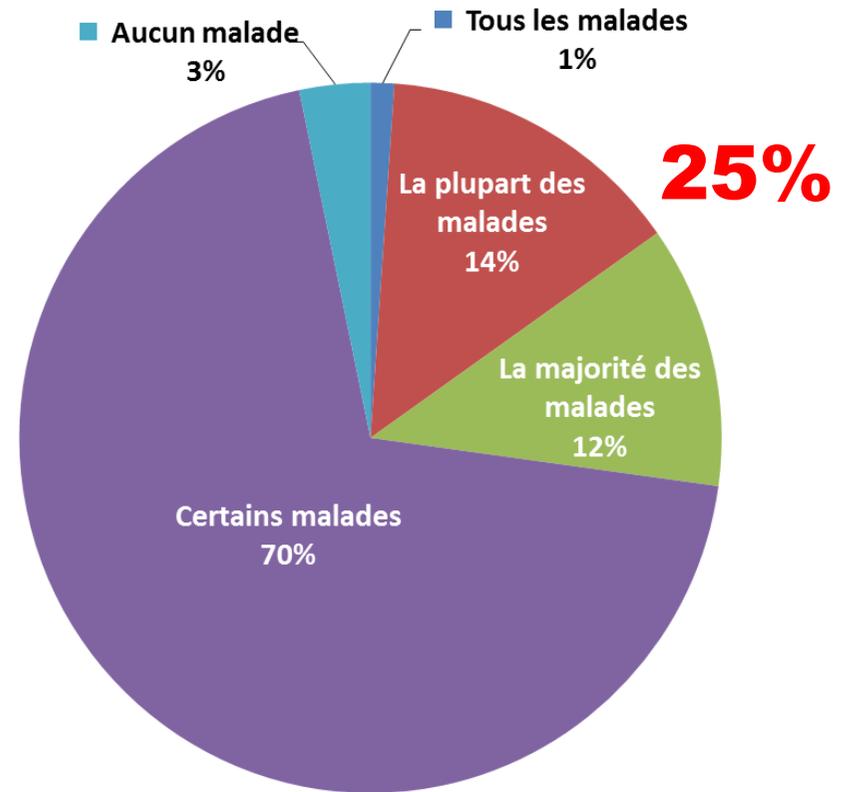
Difficulté d'accès aux essais thérapeutiques

Pour les stratégies thérapeutiques innovantes disponibles dans le cadre d'essais thérapeutiques, parmi les malades potentiellement éligibles quelle est selon vous la proportion qui seront finalement inclus ?

Centres avec essais disponibles



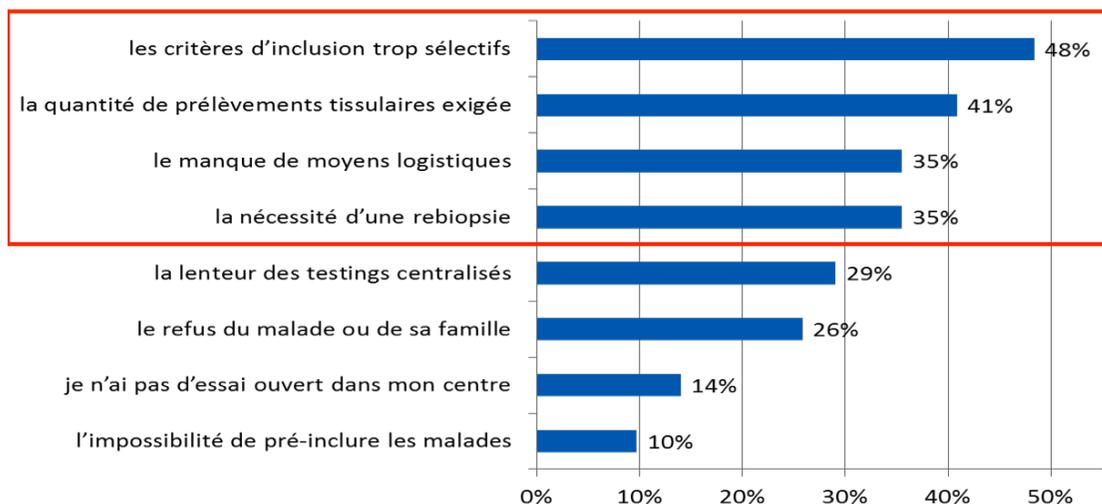
Centres sans essais disponibles



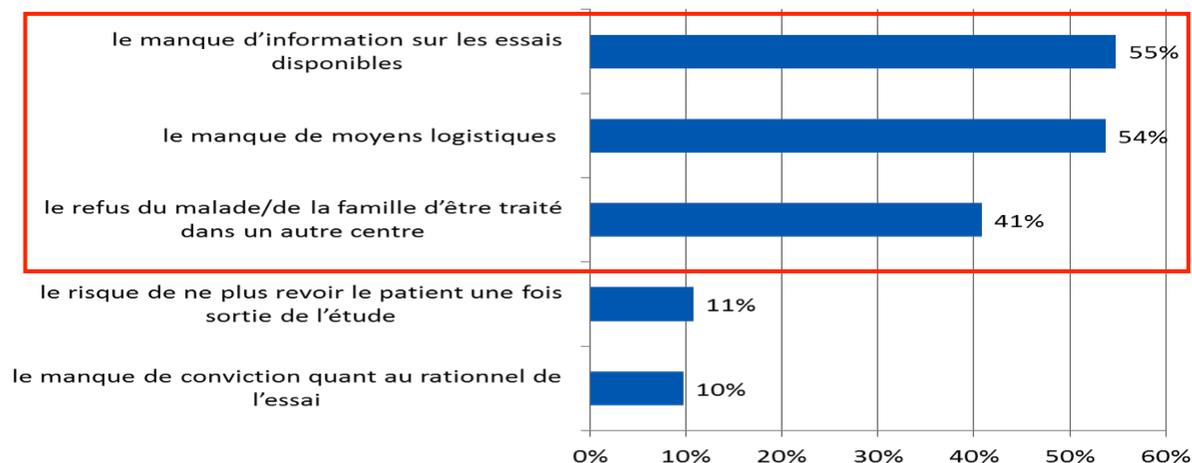
Difficulté d'accès aux essais thérapeutiques

Pour les stratégies thérapeutiques innovantes disponibles dans le cadre d'essais thérapeutiques quels sont pour vous les limitations à l'accès de vos malades à ces innovations ?

Centres avec essais disponibles



Centres sans essais disponibles



Les Autorisations Temporaires d'Utilisation

Pas d'AMM

2 types d'ATU

ATU dite de Cohorte	ATU nominative
<ul style="list-style-type: none">▪ pour un groupe de patients▪ à la demande de la firme / engagement AMM▪ sécurité et efficacité fortement présumées	<ul style="list-style-type: none">▪ pour un seul patient▪ ne pouvant participer à un EC▪ à la demande + responsabilité d'un médecin▪ sécurité et efficacité du médicament sont présumées ou issue fatale à court terme inéluctable
<ul style="list-style-type: none">▪ ATU pour un an , renouvelable▪ ATU avec RCP, notice, étiquetage▪ suivi obligatoire des patients et collecte de données selon un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)	<ul style="list-style-type: none">▪ ATU pour la durée du traitement, renouvelable▪ information sur le patient à justifier dans la demande d'ATUn▪ parfois protocole d'utilisation thérapeutique avec retour d'information à l'Agence▪ de nombreux médicaments, peu de patients
<ul style="list-style-type: none">▪ peu de médicaments, beaucoup de patients, proche de l'AMM	

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation

ATU crizotinib, 11/2010-06/2012

n=223 pts VS

Patients (n)	Essai
21	PROFILE 1005
7	PROFILE 1007
2	1007<1005
1	PROFILE 1014
31 pts	Total

660 pts

Stade IV ≈ 40%

ALK+ ≈ 5 %, 1650 pts

ADC ≈ 55 %, 33 000 pts

60 000 CB/18 mois

Estimation France

ATU crizotinib, 12/2010-03/2013

Characteristics		All patients (N = 310)
Age (n=305)	Median age, years (range)	58 (17–88)
Gender (n=306)	Male	155 (50.7%)
	Female	151 (49.3%)
ECOG PS (n=294)	0–1	224 (76.2%)
Metastatic sites (n=296)	Brain	87 (29.4%)
	Other	209 (70.6%)
Previous therapies (n=297)	0	12 (4.0%)
	1	125 (42.1%)
	≥ 2	76 (25.6%)
	≥ 3*	84 (28.3%)
ALK + (n=286)	FISH+ with or without IHC	265 (92.7%)
	IHC+ without positive FISH	21 (7.3%)

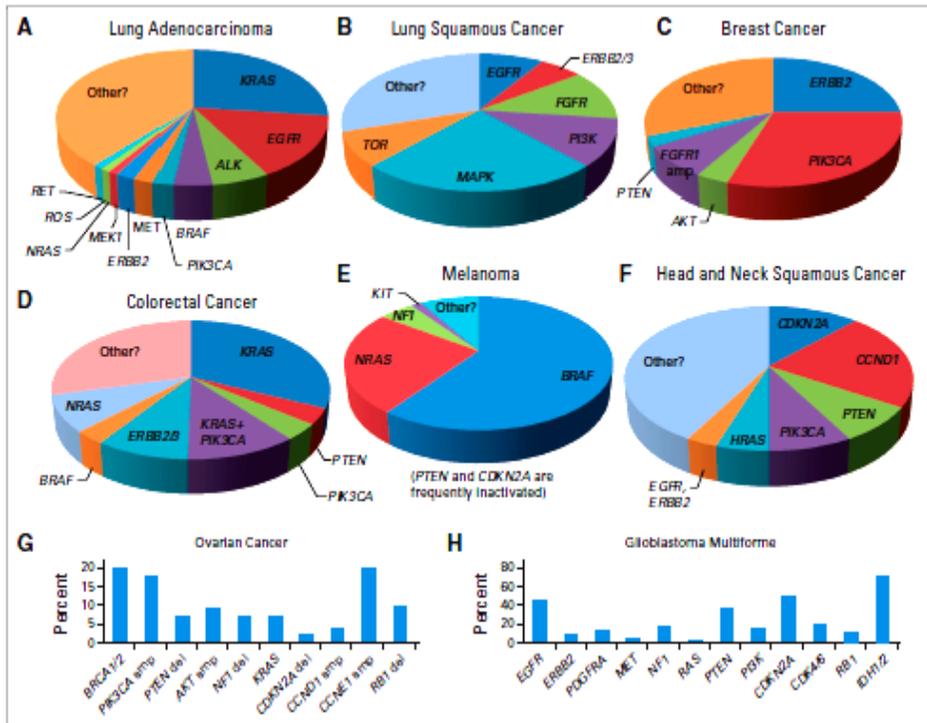


Les Recommandations Temporaires d'Utilisation

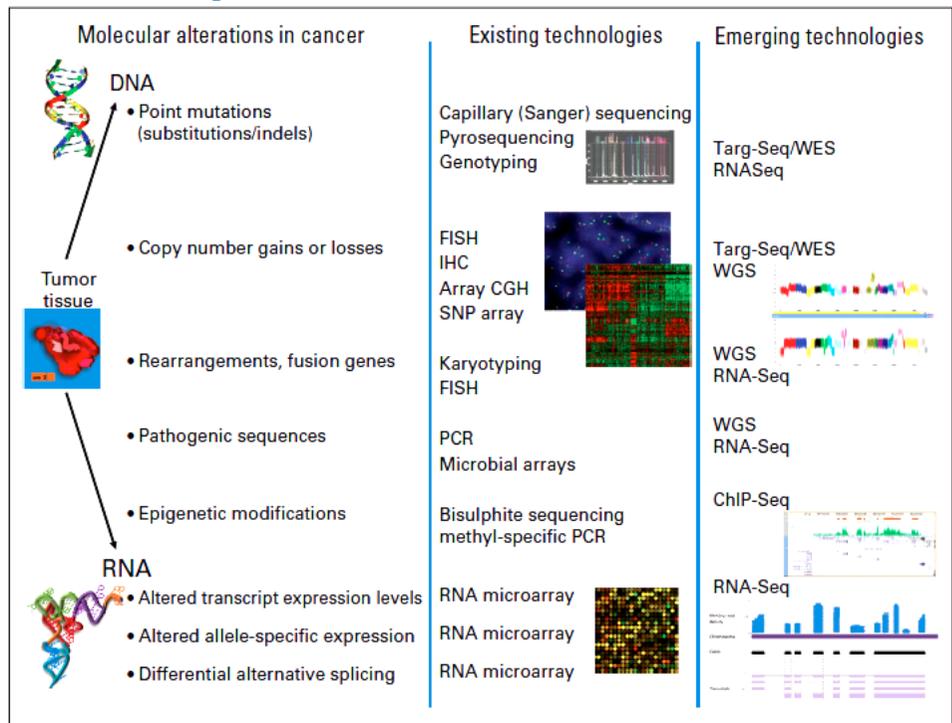
- ≈ 15 à 20% des prescriptions hors AMM (\pm justifiée?); **utilisation d'un médicament qui à l'AMM hors de son indication**
- Besoin thérapeutique + absence d'alternative appropriée autorisée (AMM, essai, ATUc...)
- Équité d'accès à l'innovation thérapeutique
- Mission de l'ANSM, obligation de suivi par l'industriel
- Une seule spécialité ou toutes les spécialités "génériques"
- Indications, posologie, effets secondaires, CI...
- Protocole de suivi doit être fourni par l'industriel
- **Durée de validité 3 ans et après ???????**

Comment offrir à tous l'accès à l'innovation ?

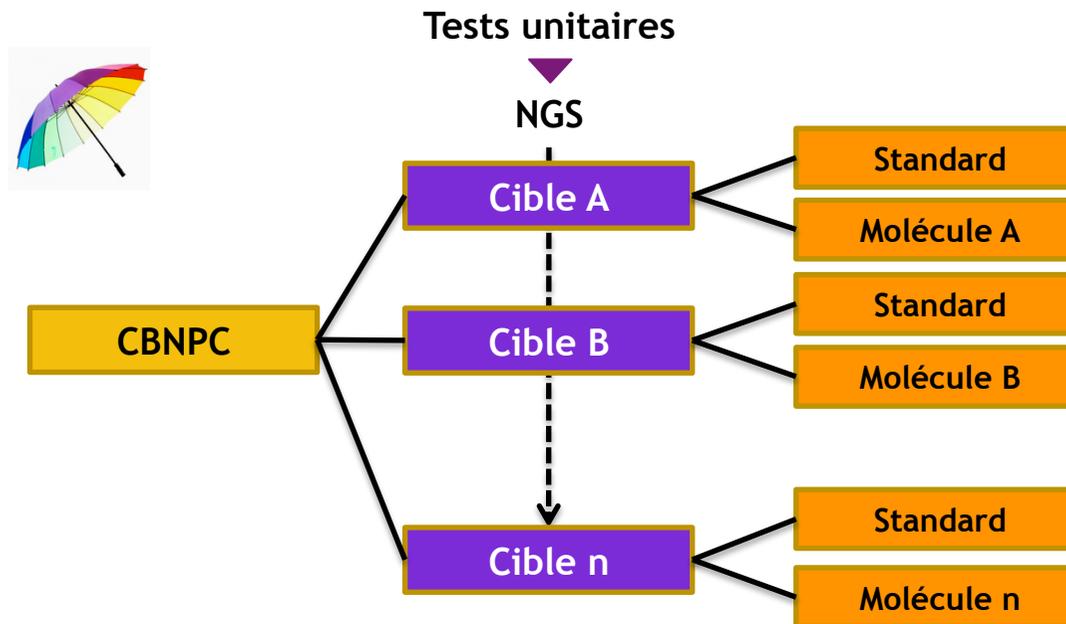
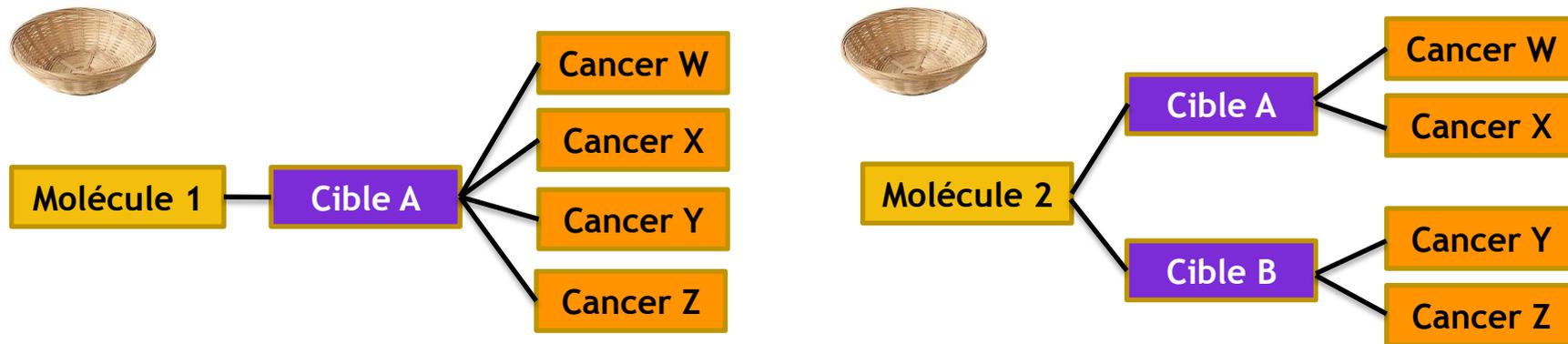
Beaucoup de malades...

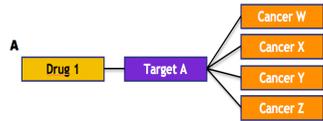


Beaucoup d'altérations rares...



La médecine personnalisée...

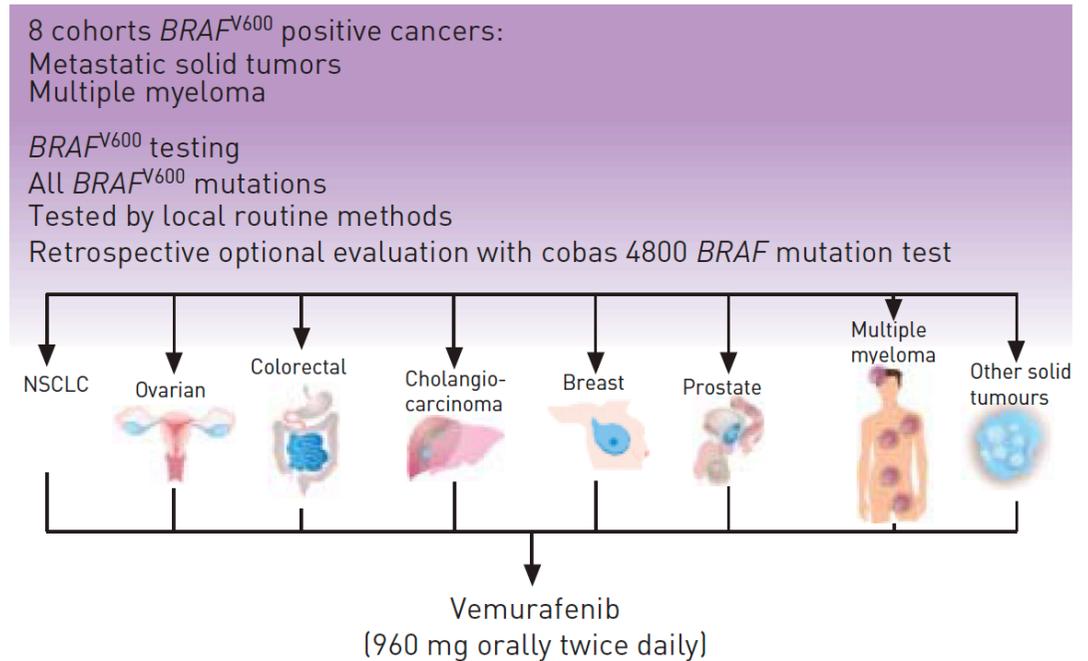


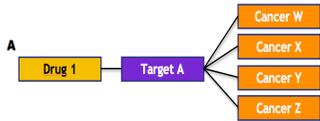


Les programmes AcSé...

Vemurafenib AcSe programme in France (UNICANCER/IFCT)

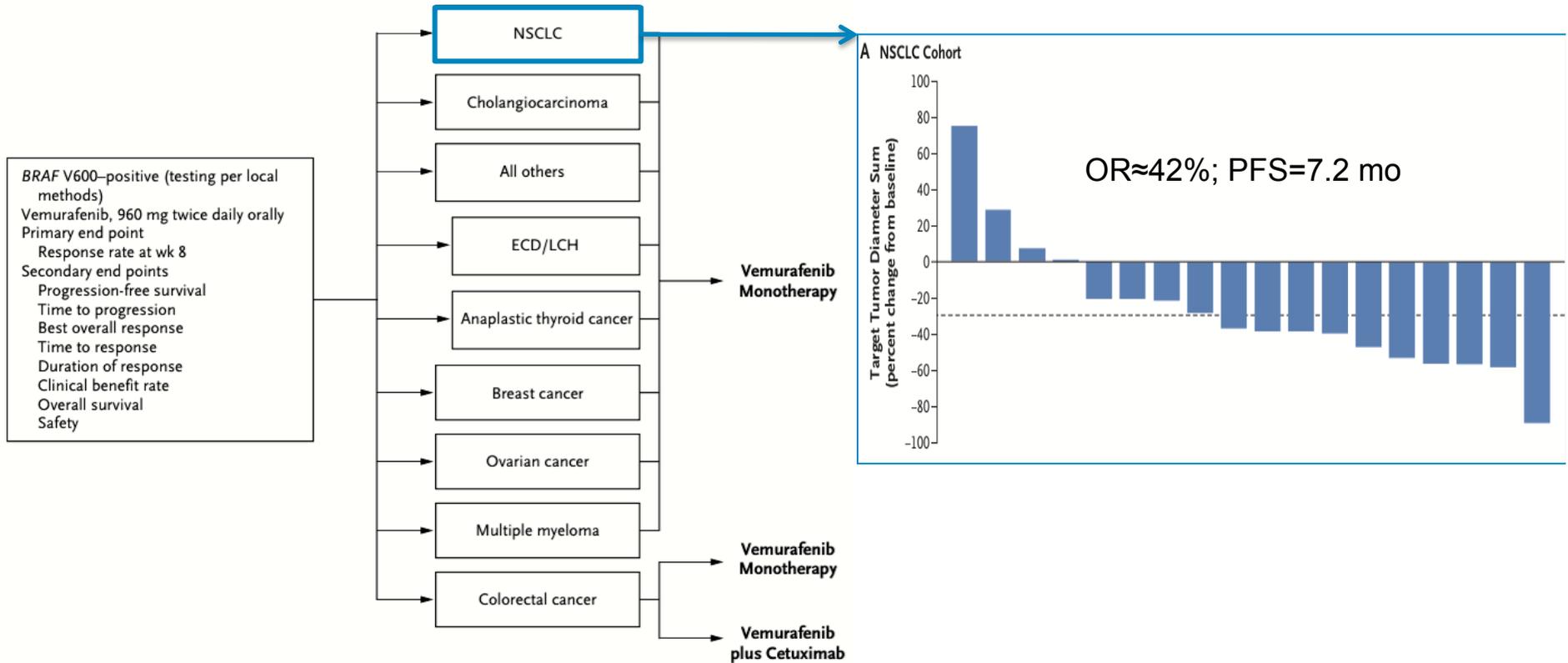
- Patients unsuitable for a trial
- 10 organs except melanoma and colon; n=45 pts/arm
- BRAF V600, local testing
- Age >18 years; PS ≤2
- Primary objective: response/8 weeks
- Secondary objective: safety

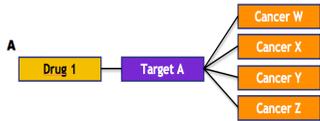




Les programmes AcSé...

International vemurafenib basket trial

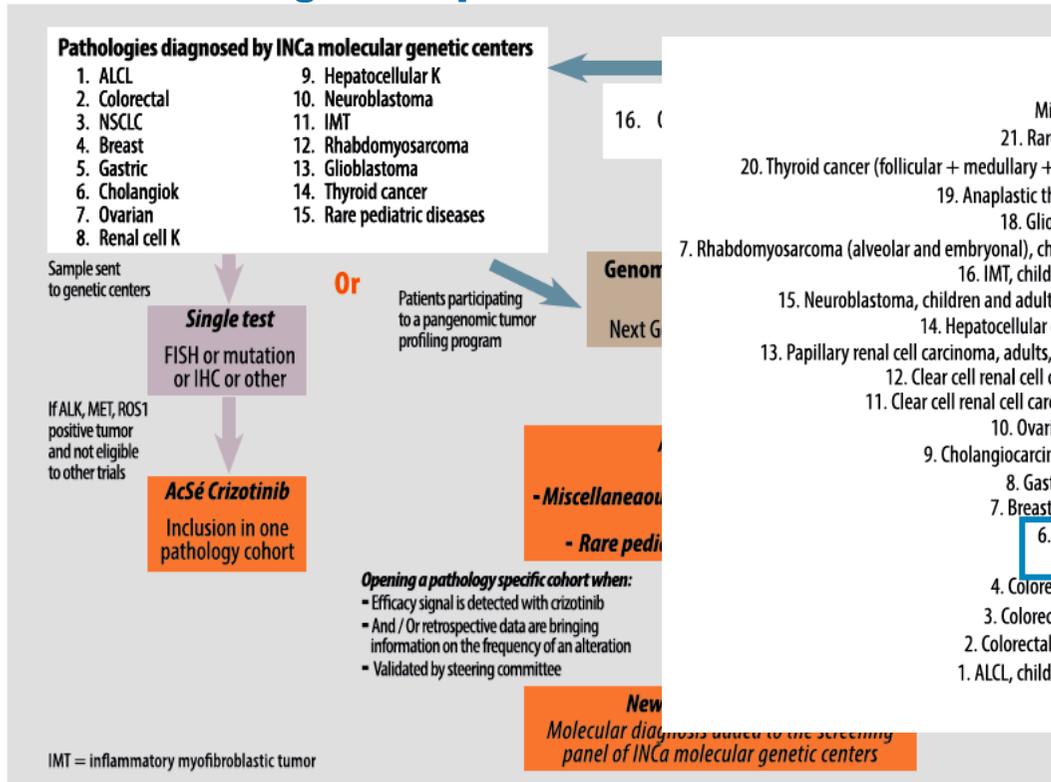




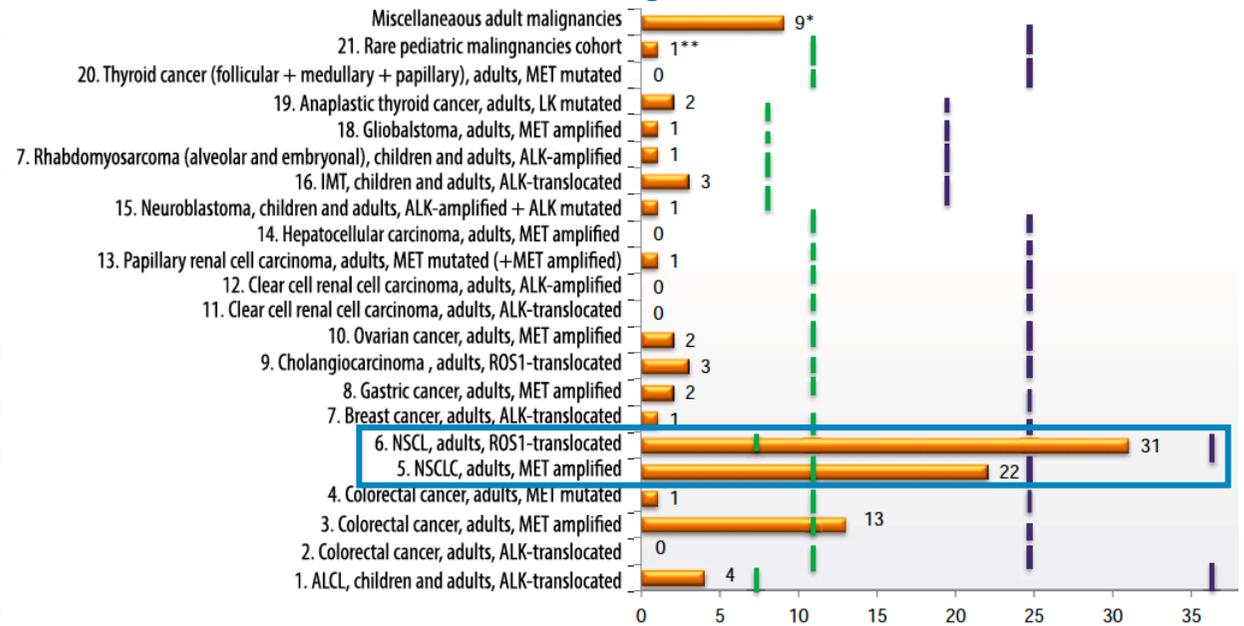
Les programmes AcSé...

Crizotinib AcSe programme in France (UNICANCER/IFCT)

Molecular diagnostic process



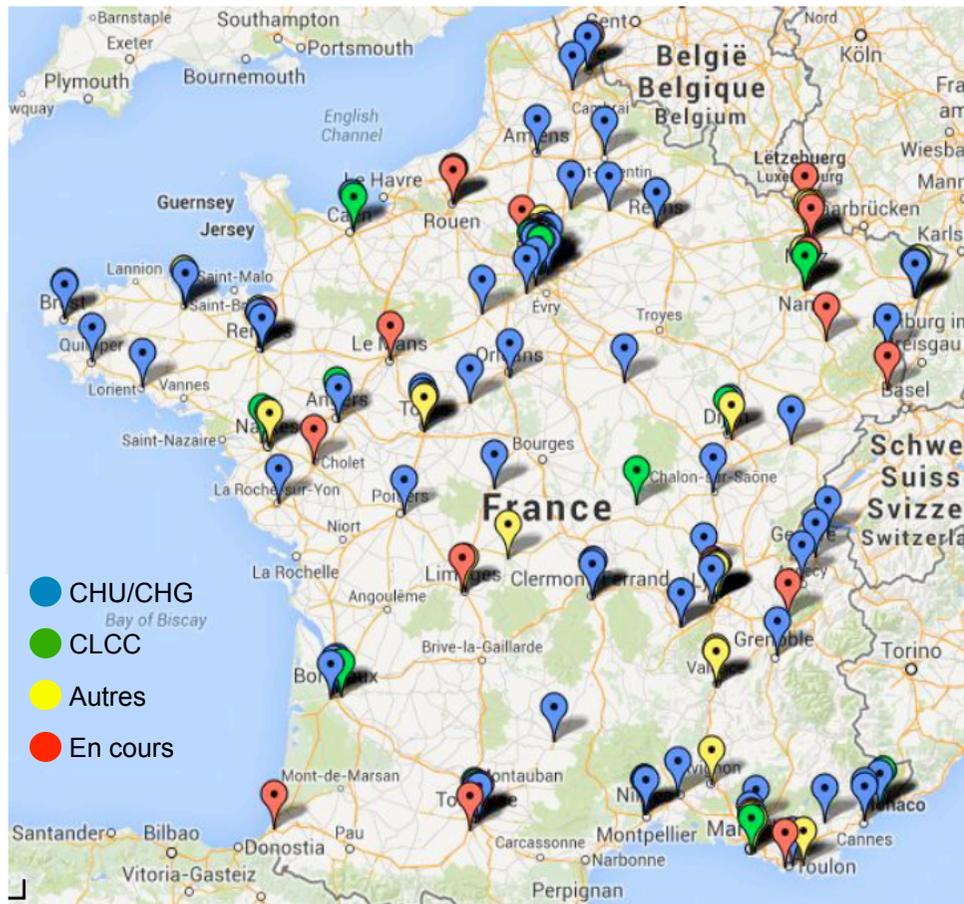
Inclusions by cohorts



Programme AcSé molécule, September 2014; Moro-Sibilot ASCO 2015; Moro-Sibilot IASLC 2015

Le programme AcSé crizotinib

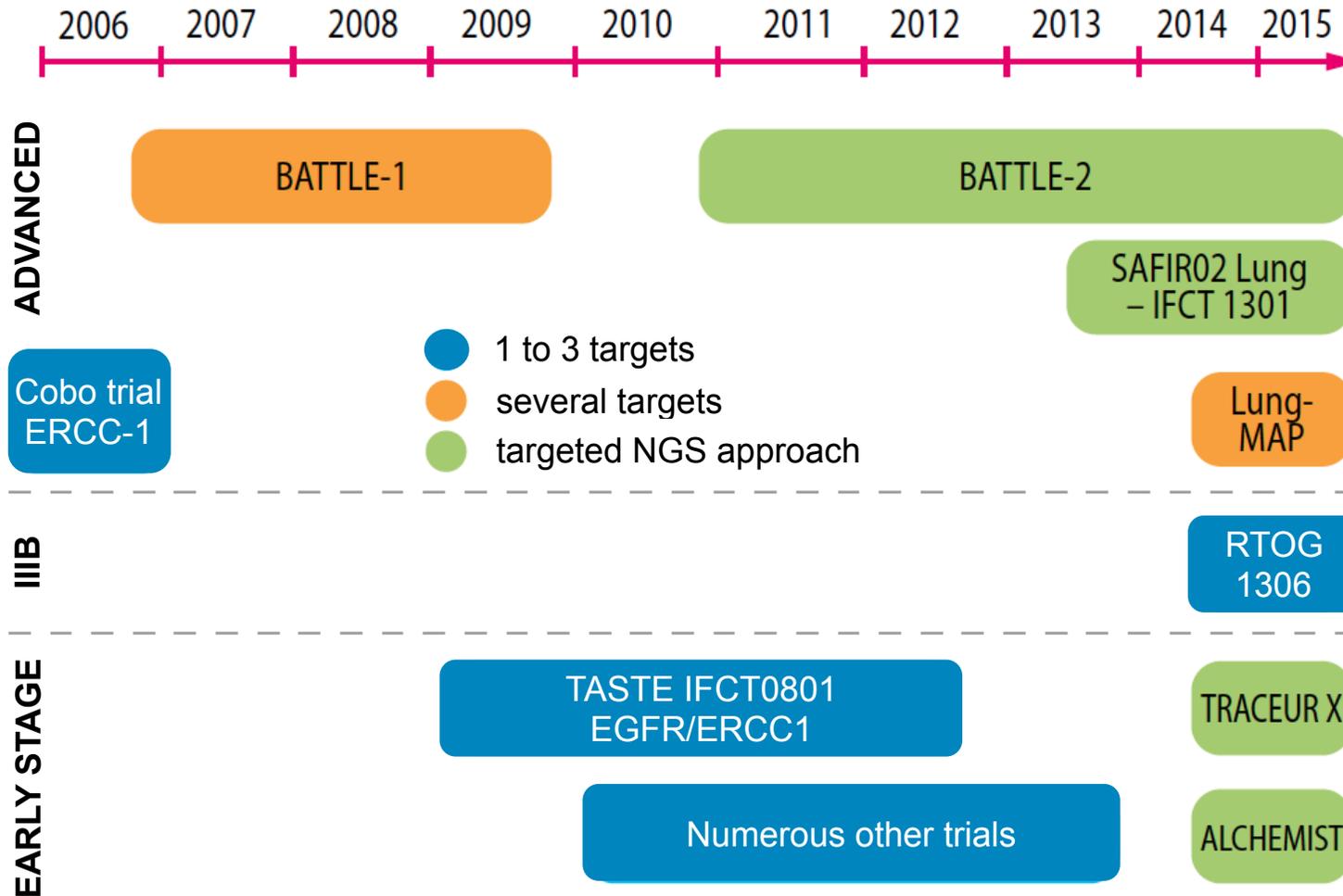
Répartition des 154 sites déclarés



- Depuis juin 2013...
 - > 150 sites ouverts
 - > 20 cohortes ouvertes
 - > 4000 malades testés/300 par mois
 - > 100 patients avec anomalies moléculaires
 - Une demande de RTU pour les malades ROS1



La médecine personnalisée...



By courtesy, Jean-Charles Soria



Les programmes Safir...

n=150

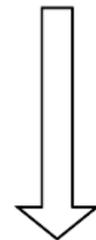
Safir02 trial in (UNICANCER/IFCT)

Tumour biopsy:
Next-generation sequencing
(50 genes, ampliSeq, ion torrent)
CGH array

Inclusion criteria:
Metastatic NSCLC,
no active EGFR
mutation or *ALK*
translocation,
chemonaïve or on first-line
platinum-based
chemotherapy
(maximum 2 cycles)

n=650

Chemotherapy: 4 cycles



n=230

Randomisation
2:1

Abnormality
identified

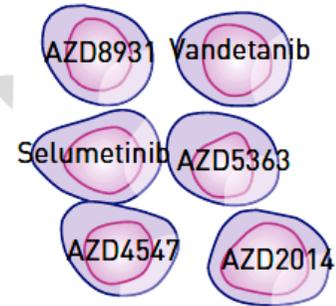
No
abnormality

Not eligible at
randomisation

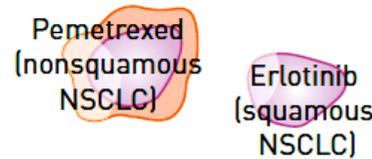
Taken in charge
not included in the treatment phase

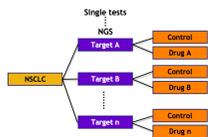
Disease progression
or toxicity

Arm A: Treatment assigned
according to the presence
of a molecular abnormality



Arm B: chemotherapy
not guided by any
molecular abnormality





Molécules ciblées dans l'essai Safir02...

Drugs	Targets	Development	NGS results
AZD2014	mTOR (C1 and C2)	Phase I	RPTOR amp TSC1 mut, TSC2 mut STK11/LKB1 mut NF1 mutations MTOR mut
AZD4547	FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 KDR, MARK3 IGF1R	Phase II	FGFR1, FGFR2, FGFR3 ampl/mut FGFR4 ampl FGF3 ampl, FGF4 ampl
AZD5363	AKT1, AKT2, AKT3 PKA ROCK1, ROCK2	Phase I	AKT1, AKT2 mut/amp, AKT3 amp PIK3CA mut /amp PTEN del/mut PDK1 amp INPP4B del PIK3R1 mut / amp, PIK3CB amp
AZD8931	ERB2, EGFR	Phase II closed	HER1/EGFR amp/mut HER2, HER3 amp/mut
Selumetinib	MEK	Phase III	KRAS mut/ampl HRAS, NRAS mut BRAF ampl/mut FRS2 amp PTPN11 mut / del
Vandetanib	VEGFR-2 EGFR RET	Authorized Thyroid Ca	RET mut / amp VEGFA amp VHL mut

Conclusions...

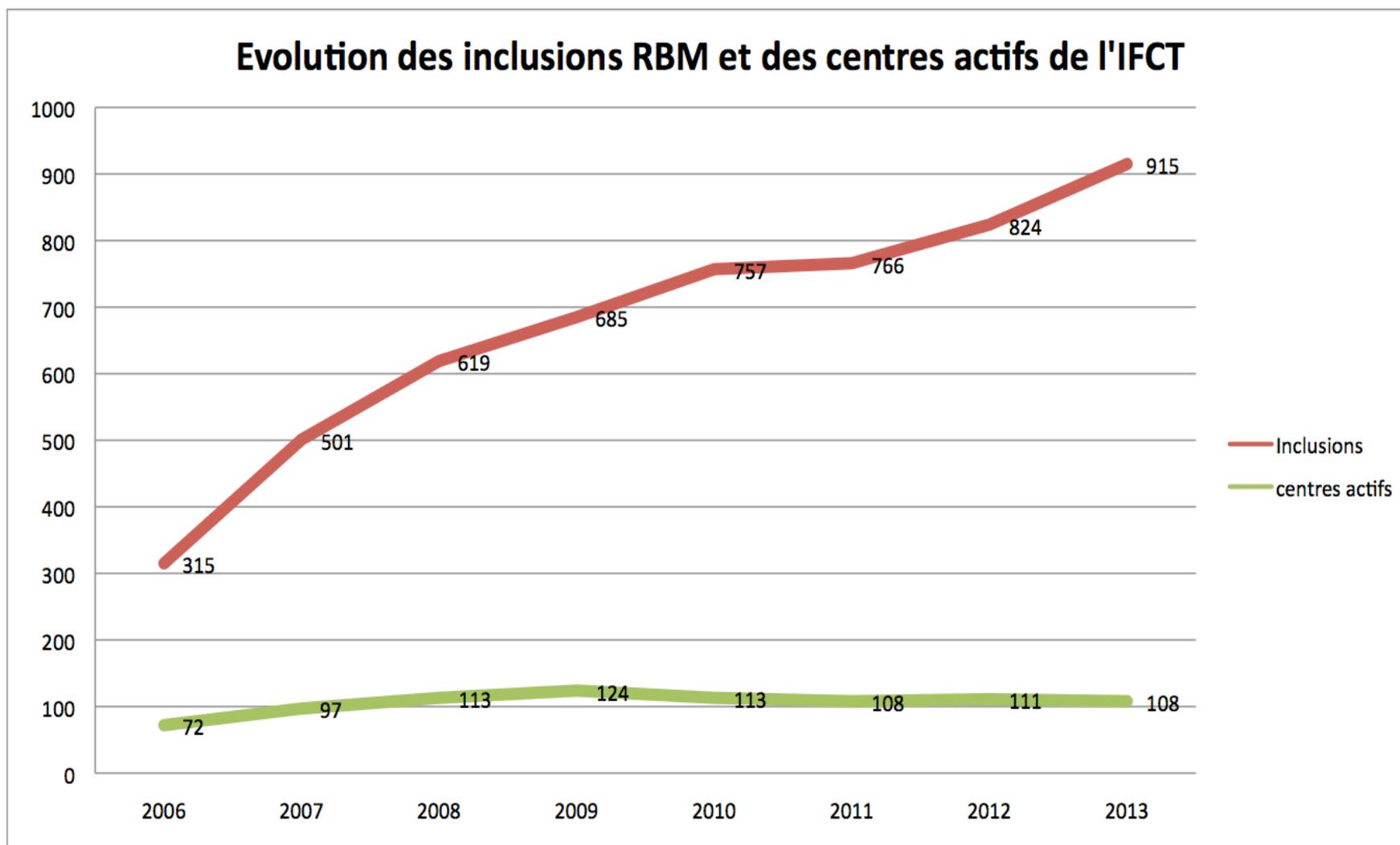
- Les forces
 - Les plateformes INCa
 - Les CLIP
 - Les programmes AcSe
 - Les (inter)groupes IFCT, UNICANCER
- Les faiblesses
 - Manque d'information
 - Manque de moyens pour l'aide aux inclusions
 - Manque de maillage régional et supra-régional
- Les difficultés
 - Alourdissement des contraintes administratives
 - Retrait des industriels
 - Contexte économique et démographie médicale
- Les incertitudes
 - Transition NGS et rareté des anomalies détectées







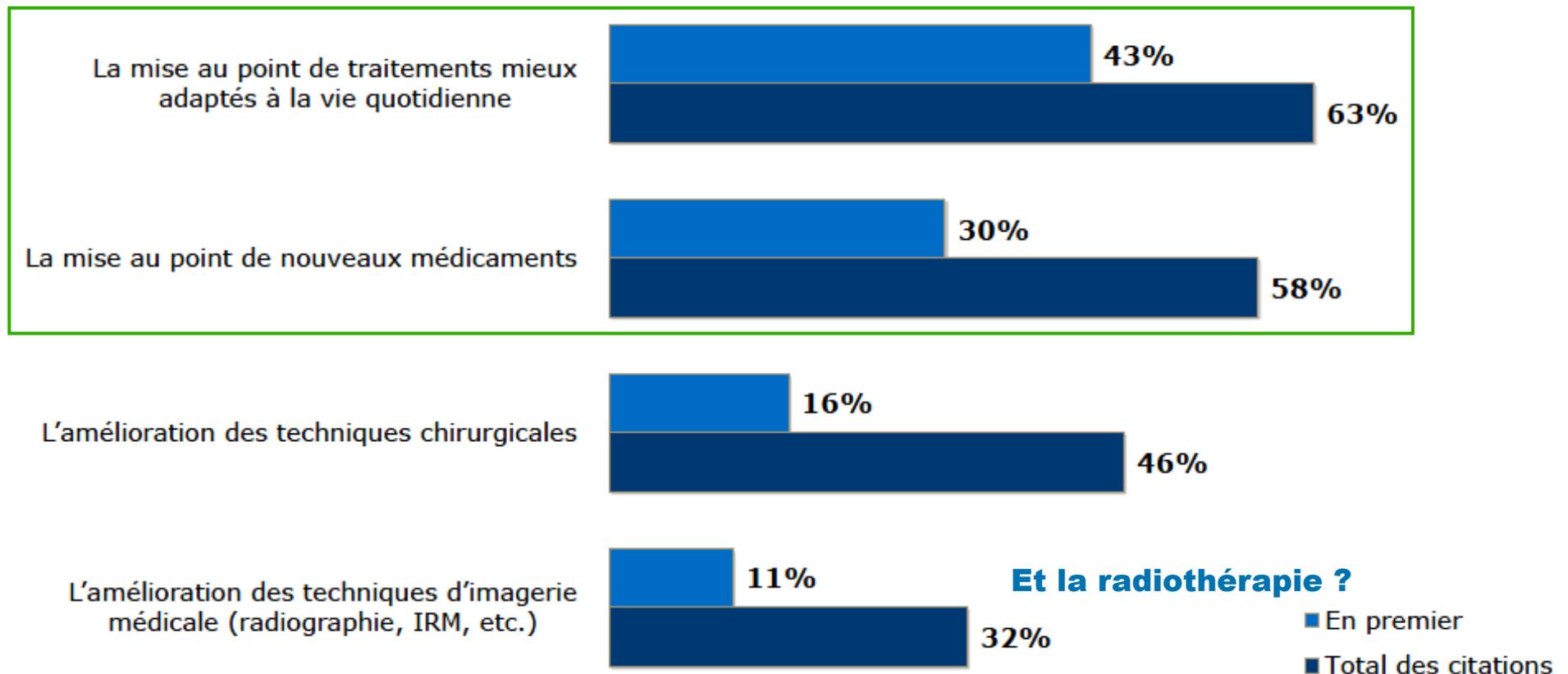
Les Essais de phase II/III



Qu'est ce qu'une innovation thérapeutique ?

Enquête IFOP 2012, n=1013

Question : Si vous deviez définir ce qu'est l'innovation thérapeutique, lequel des éléments suivants vous semble le mieux définir ce que c'est ? En premier ? En second ?

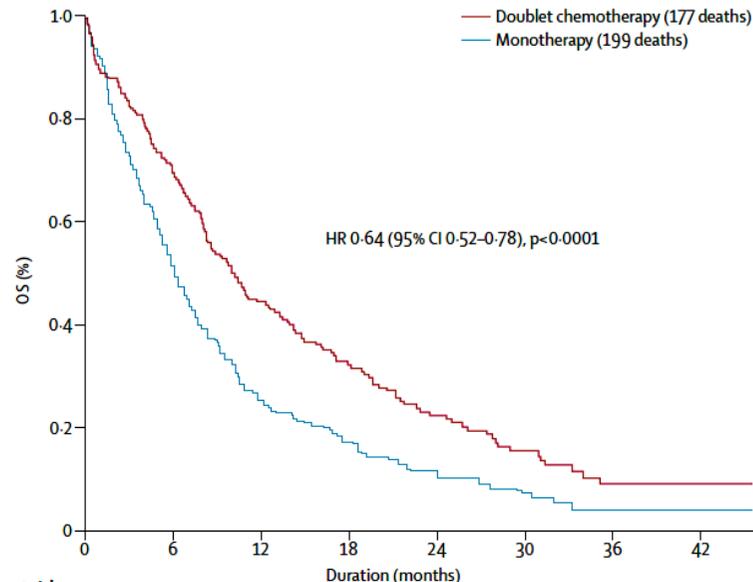


Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

Phase III, carbo/pacli vs mono

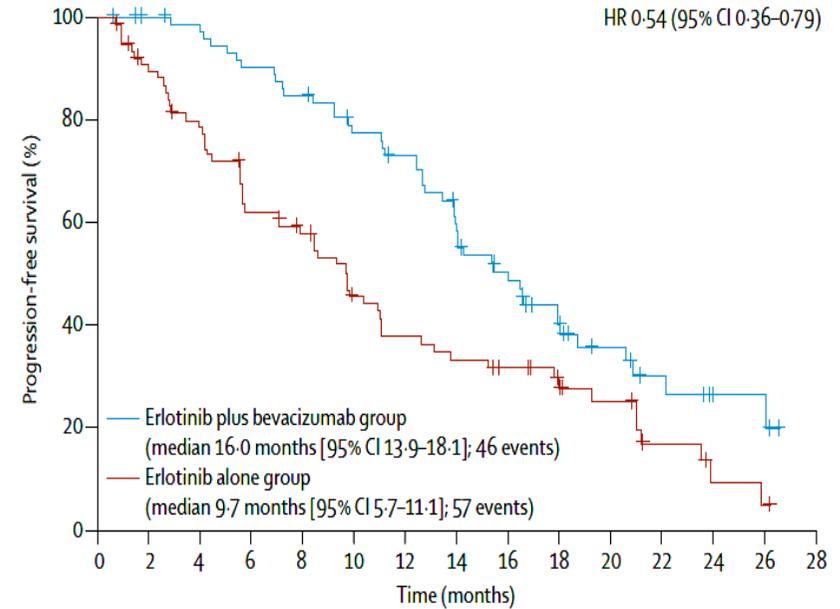
Sujets âgés, n=451



	Duration (months)							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Number at risk								
Doublet	225	160	92	52	32	19	7	2
Monotherapy	226	117	54	25	15	8	2	2
Survival probability								
Doublet			44.5		22.4		9.0	
Monotherapy			25.4		11.7		4.0	

Phase II Erlotinib+beva

EGFR mutés, n=152



	Time (months)														
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Number at risk															
Erlotinib plus bevacizumab group	75	72	69	64	60	53	49	38	30	20	13	8	4	4	0
Erlotinib alone group	77	66	57	44	39	29	24	21	18	12	10	5	2	1	0

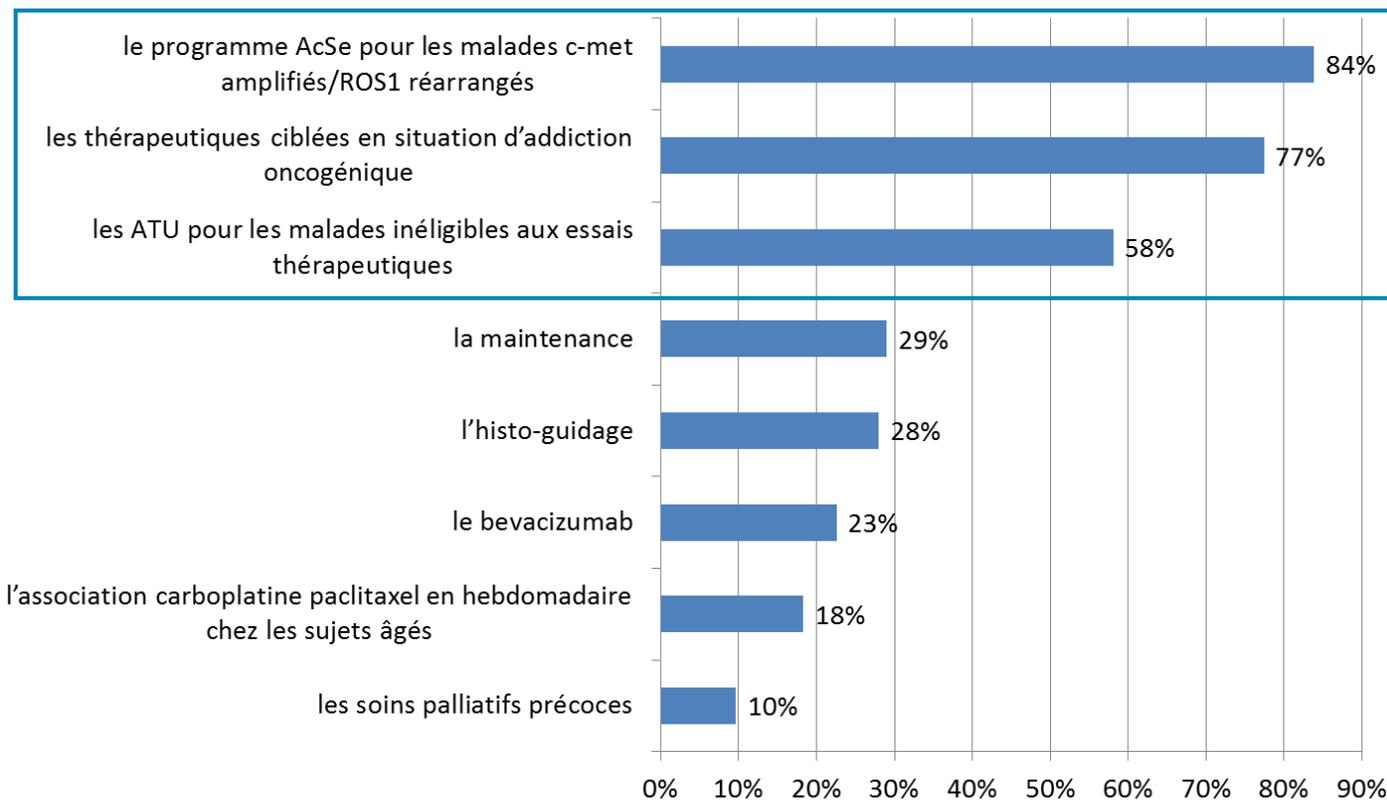
Le programme SAFIR 02

- L' étude est ouverte aux inclusions depuis le 10/03/14
- 15 centres ouverts (pour 23 centres déclarés) dont 8 centres actifs
 - 5 plateformes participantes (institut Gustave Roussy; institut Curie; Centre Léon Bérard; institut Bergonié; ICO Nantes/Angers)
 - 30 patients inclus
 - 2 patients randomisés

Qu'est ce qu'une innovation thérapeutique ?

Enquête IFCT 2014, n=93 (26,4%)

Parmi les stratégies thérapeutiques suivantes quelles sont celles que vous considérez comme innovantes ?

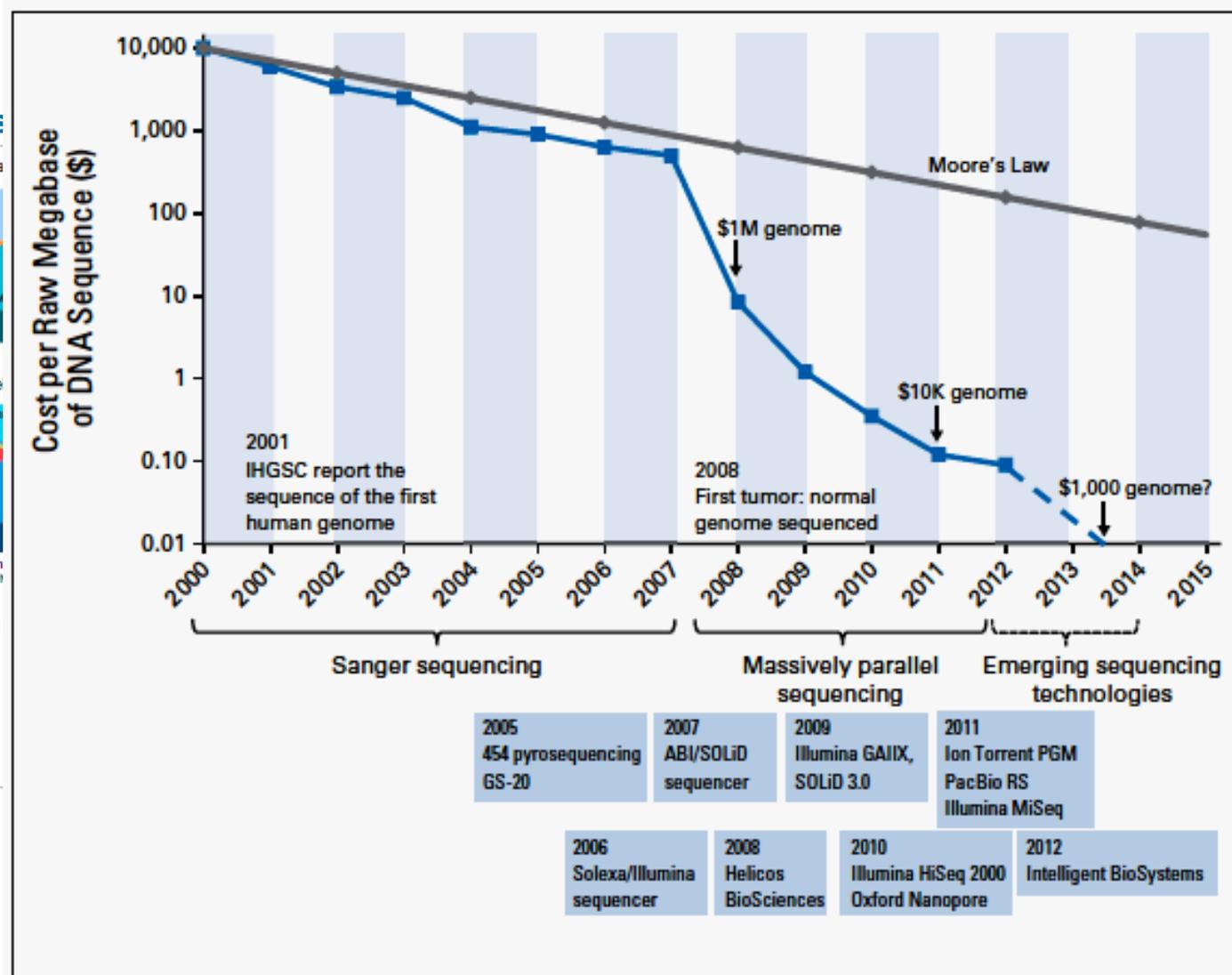
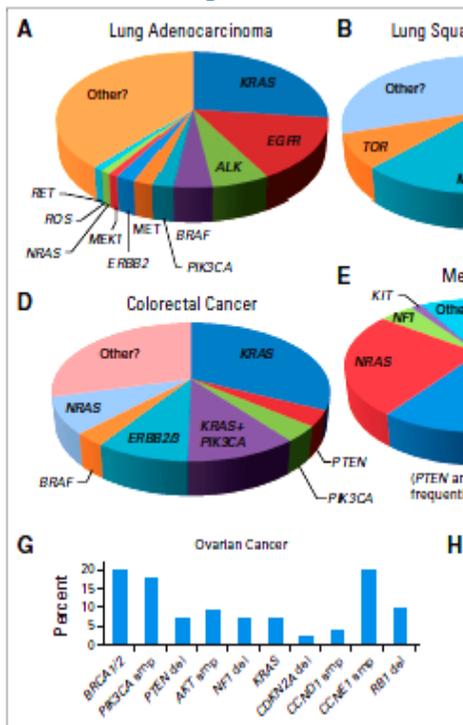


Les programmes AcSé

<p>AcSé Moléculaire</p> <p><i>ALK, MET, ROS, BRAF</i></p> <p>10000 à 18000 patients 14000 à 25000 tests</p>	<p>AcSé Crizotinib</p> <p>Essai</p> <p>200 à 420 patients</p>	<p>AcSé Vemurafenib</p> <p>Essai</p> <p>200 à 420 patients</p>
<p>28 plateformes de génétique moléculaire INCa</p>	<p> promoteur</p> <p>Jusqu' à 250 Centres investigateurs</p>	

La médecine personnalisée...

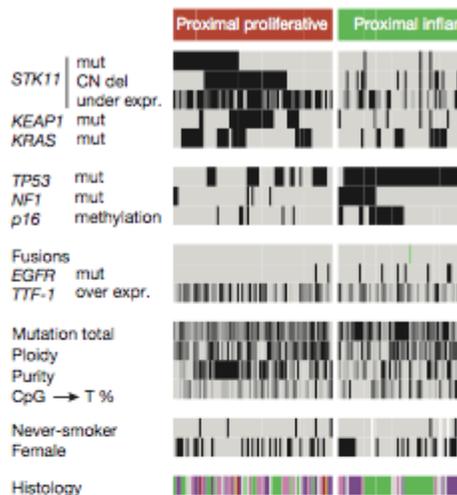
Beaucoup de maladies



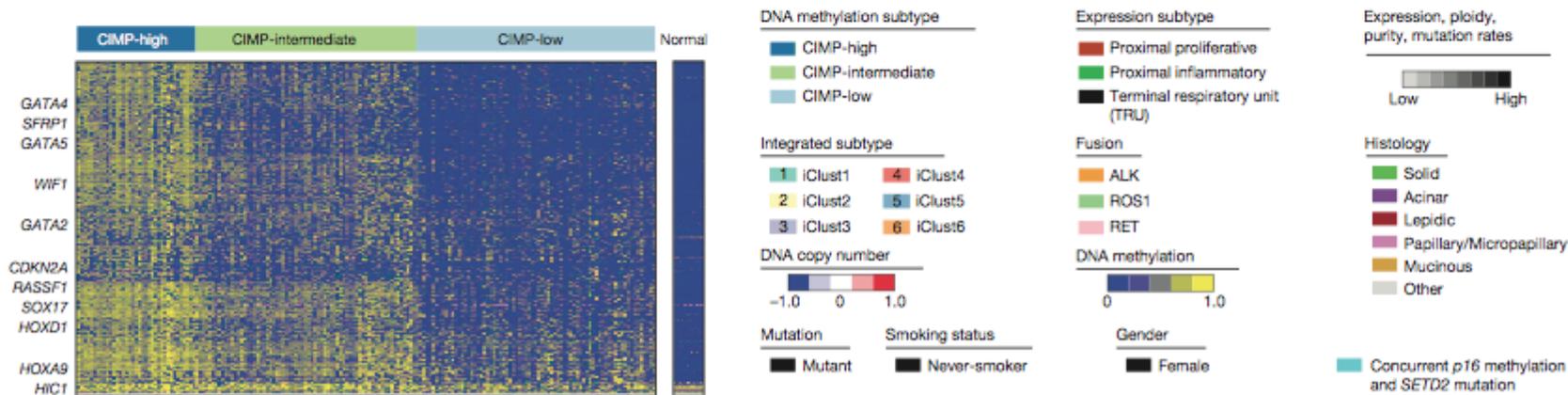
Garraway LA, *J Clin Oncol* 2013, 31:1000, MacCollin LE, *J Clin Oncol* 2012, 31:1010

La médecine personnalisée...

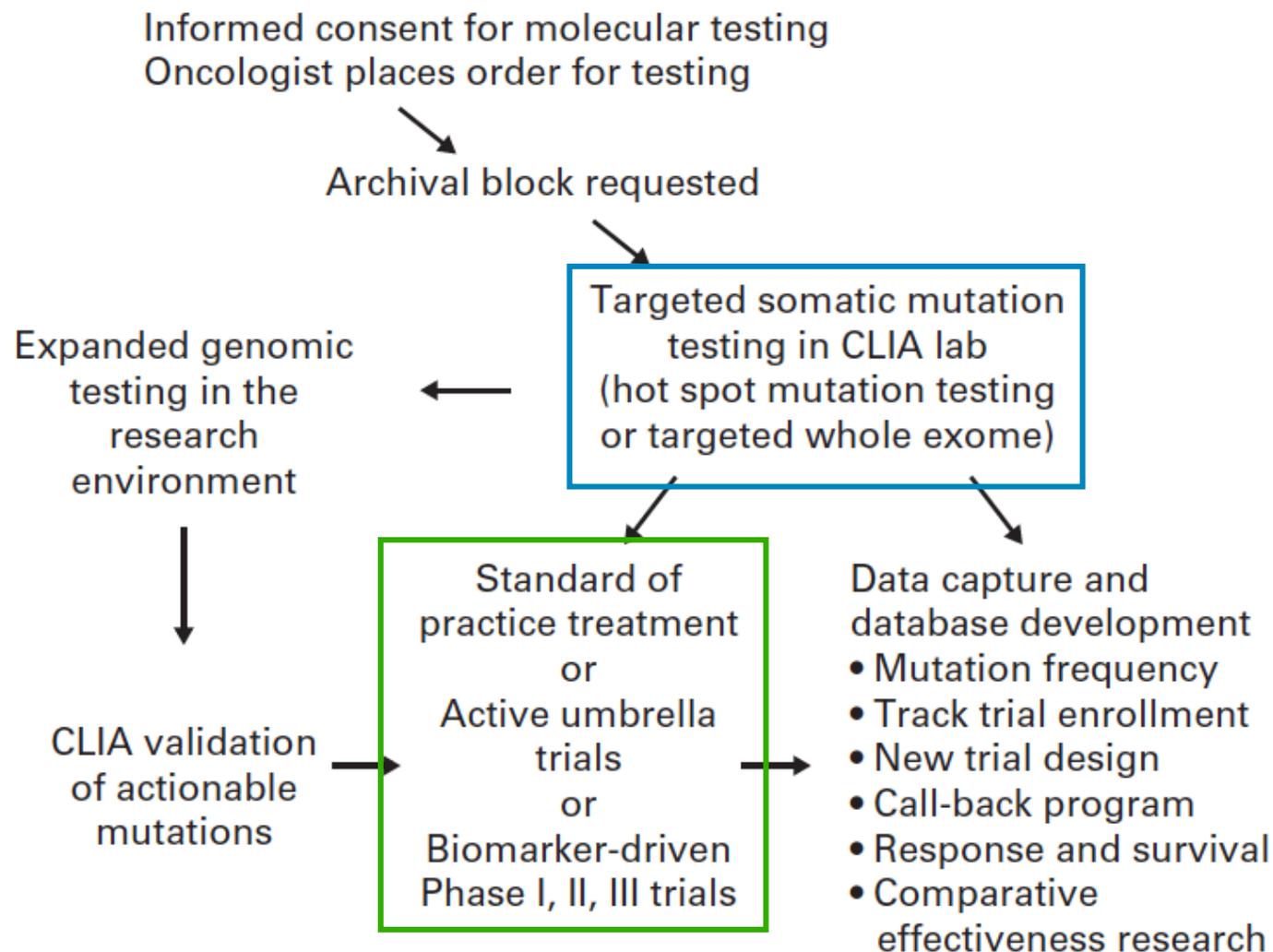
a Expression subtypes



b DNA methylation subtypes



La médecine personnalisée...



Les Essais de phase II/III, en situation d'addiction ?

TARGET CANCER

Table 2 | Overall survival in patients* with BRAF V600E mutation-positive melanoma

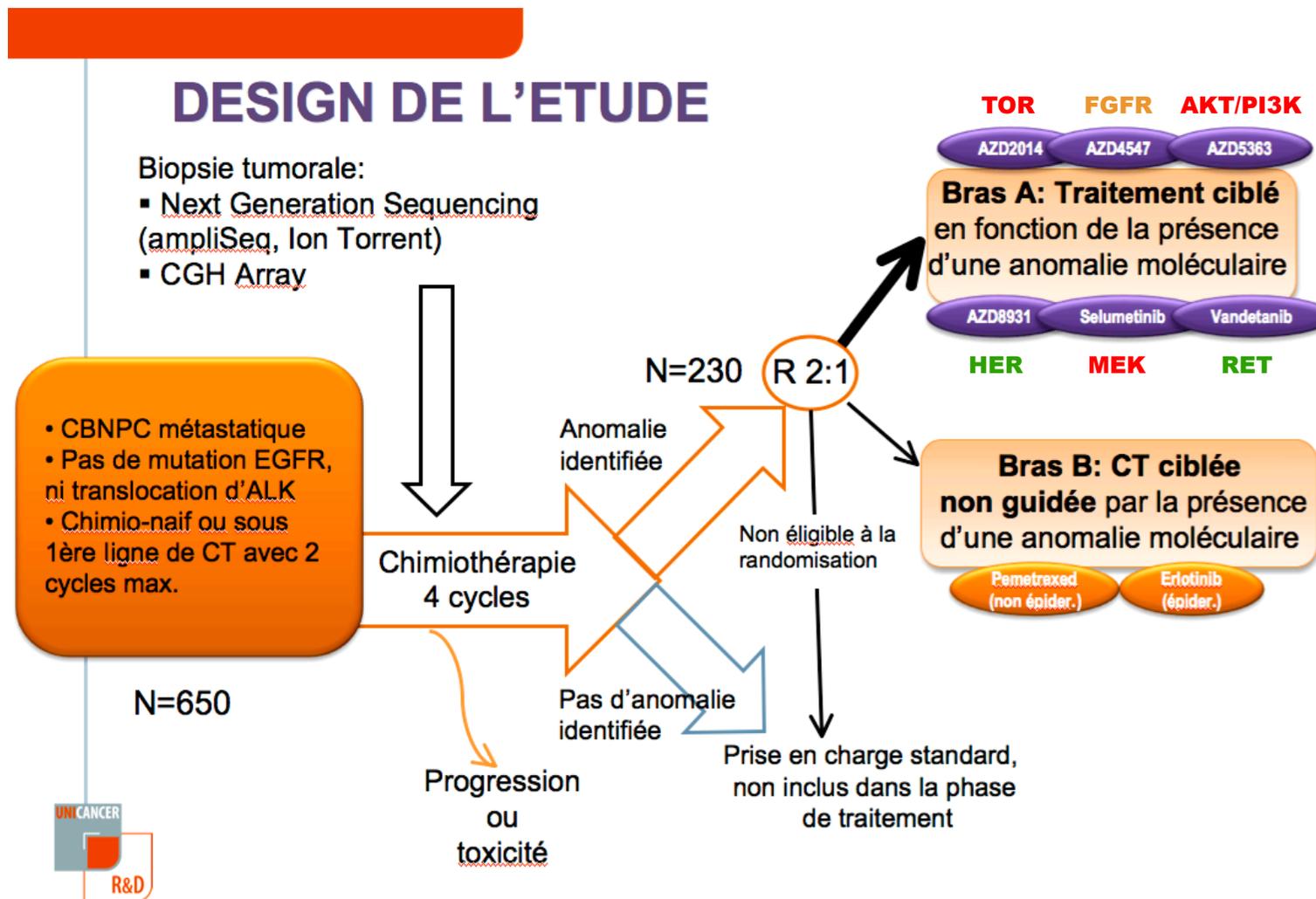
Cut-off dates	Treatment	Number of deaths, <i>n</i> (%)	Hazard ratio (95% CI)	Number of crossover patients, <i>n</i> (%)
30 December 2010	Dacarbazine Vemurafenib	75 (22) 43 (13)	0.37 (0.26–0.55)	0 (not applicable)
Interim analysis, early termination				
31 March 2011	Dacarbazine Vemurafenib	122 (36) 78 (23)	0.44 (0.33–0.59) [‡]	50 (15)
3 October 2011	Dacarbazine Vemurafenib	175 (52) 159 (47)	0.62 (0.49–0.77) [‡]	81 (24)

*Treatment-naive patients; dacarbazine (*n*=338) and vemurafenib (*n*=337). [‡]Results censored at time of crossover. Non-censored results at time of crossover: 31 March 2011: hazard ratio (95% CI)=0.47 (0.35–0.62); 3 October 2011: hazard ratio (95% CI)=0.67 (0.54–0.84).



Monica Almeida/The New York Times, left

Le programme SAFIR 02



Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

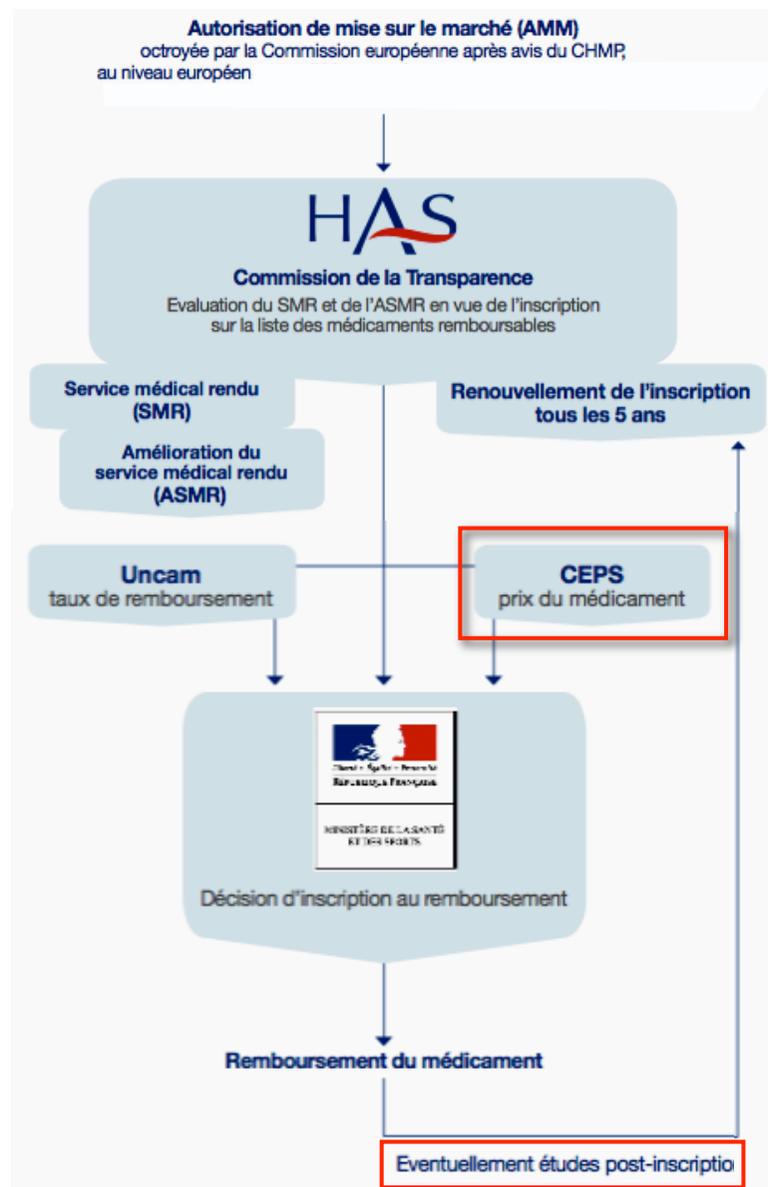
Agent	Main molecular target(s)	Current status
<i>mAbs</i>		
Bevacizumab	VEGF-A	EU approved for first-line Tx of adult pts with unresectable advanced, metastatic or recurrent NSCLC other than predominantly squamous cell histology, in addition to platinum-based chemotherapy [81]
Cetuximab	EGFR	Experimental – has modestly improved OS ^d as a component of first-line Tx in a phase III study [82]. However, received negative opinion from EMA’s CHMP for first-line Tx of pts with EGFR-expressing advanced or metastatic NSCLC, in combination with platinum-based chemotherapy [83]; manufacturer subsequently withdrew application [84]
Necitumumab	EGFR	Experimental (e.g has improved OS ^d as a component of first-line Tx in a phase III trial [85])
Ramucirumab	VEGFR-2	Experimental (e.g has improved PFS ^{d,e} as a component of first-line Tx in a phase II trial [86]; currently being evaluated as a component of second-line Tx in a phase III trial [87])
Onartuzumab	c-met 	Experimental (e.g. has improved PFS and OS [Spiegel DR] in association with erlotinib of second/third line Tx in a phase II trial; currently being evaluated in patients with pretreated, c-met IHC positive, advanced NSCLC in association with erlotinib in second/third line treatment)

Les Essais de phase II/III

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

Agent	Main molecular target(s)		Current status
<i>Oral, small molecule TKIs</i>			
Crizotinib	ALK, MET, ROS1		Conditional EU approval for Tx of adult pts with previously treated, ALK-positive, advanced NSCLC [25]
Afatinib ^a	EGFR, HER2, HER4		Received positive opinion from EMA's CHMP for Tx of EGFR TKI-naïve adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [70]
Dabrafenib	BRAF		Experimental (e.g. currently being evaluated in pts with pretreated, BRAF mutation-positive, advanced NSCLC in a phase II trial [71])
Erlotinib ^a	EGFR		EU approved for first-line Tx of pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [72] ^b
Gefitinib ^a	EGFR		EU approved for Tx of adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [73]
Nintedanib	VEGFR, PDGFR, FGFR		Experimental (e.g. has improved OS ^c and PFS ^d as a component of second-line Tx in a phase III trial [74])
Selumetinib	MEK1/2		Experimental (e.g. has improved PFS ^c as a component of second-line Tx in a phase II study of pts with KRAS-positive, advanced NSCLC [75])
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF kinases, RET		Experimental – however, has failed to improve OS ^d , either as a component of first-line Tx or as a third- or fourth-line Tx, in phase III trials [76, 77]
Tivantinib	MET		Experimental – however, phase III development has been discontinued due to lack of efficacy [78]
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET		Experimental – however, insufficient data from phase III studies to determine efficacy in pts with RET rearrangement [79]; development in NSCLC has been discontinued [80]

De l'AMM à la mise à disposition...



Dispensation hospitalière

Egalité d'accès face aux innovations ?

EGFR

Recommendation 3: Routine EGFR somatic mutation testing has been recommended

- All non-squamous tumours in patients with advanced/recurrent disease should be tested for
- Selected squamous (including those with a significant smoking history) should be tested for
- A wide coverage of activating mutations (Exon19del, L858R) should be determined [I, A]
- Any methodology employed should be validated by an external quality assurance programme [V, A]

YES

Minimal or remote testing [IV, B] strongly encouraged, especially in advanced therapies. At a minimum, when the most common

BRAF, HER2, ROS1, RET...

Recommendation 5: Do we require guidelines for testing other somatic gene mutations or other targetable genetic alterations (KRAS, BRAF, HER2, ROS1 fusion, RET fusion etc.)

- Routine testing for these biomarkers is not currently recommended [III-IV, C]
- Patient history, smoking status, and ALK rearrangements, for which activity is known from case series (see text) [III, A]
- Emerging data from clinical trials of agents targeting tumours with other abnormalities may lead to recommendations for additional testing

May be

known from case series (see text) [III, A]

Kerr KM et al, *Annales Oncol* 2014, 25:1680

ALK

Recommendation 4: Is there sufficient evidence to support routine testing for ALK rearrangement?

- All non-squamous tumours in patients with advanced/recurrent disease should be tested for
- Selected squamous (including those with a significant smoking history) should be tested for
- Definitive assessment should be determined by FISH [I, A]
- IHC methods may be used for therapy [IV, B]
- Methodologies employed should be validated by an external quality assurance programme [V, A]

YES

Minimal or remote testing [III, B] determined by FISH [I, A] may become validated

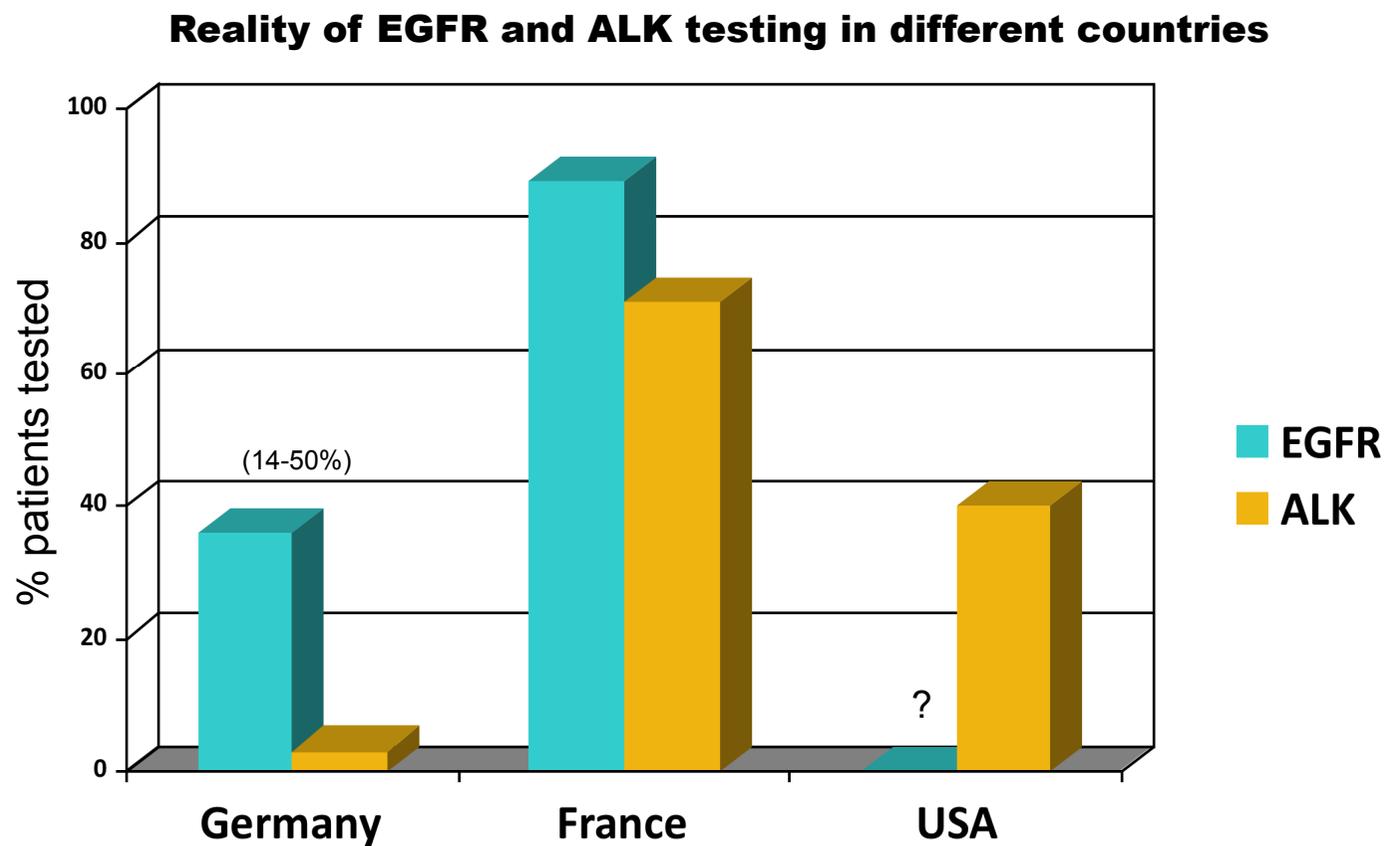
ERCC1, RRM1, TS...

Recommendation 6: Is there a role for testing markers predictive of response to cytotoxic chemotherapy (ERCC1, RRM1, TS, etc.)?

- Routine testing for these biomarkers is not recommended. No biomarker has been validated to predict benefit or resistance to currently available cytotoxic agents [II, D]

No

Egalité d'accès face aux innovations ?



Objectif principal de l'innovation thérapeutique ?

Essais de phase III dans les CBNPC étendus

Evolution du nombre de malades/essai

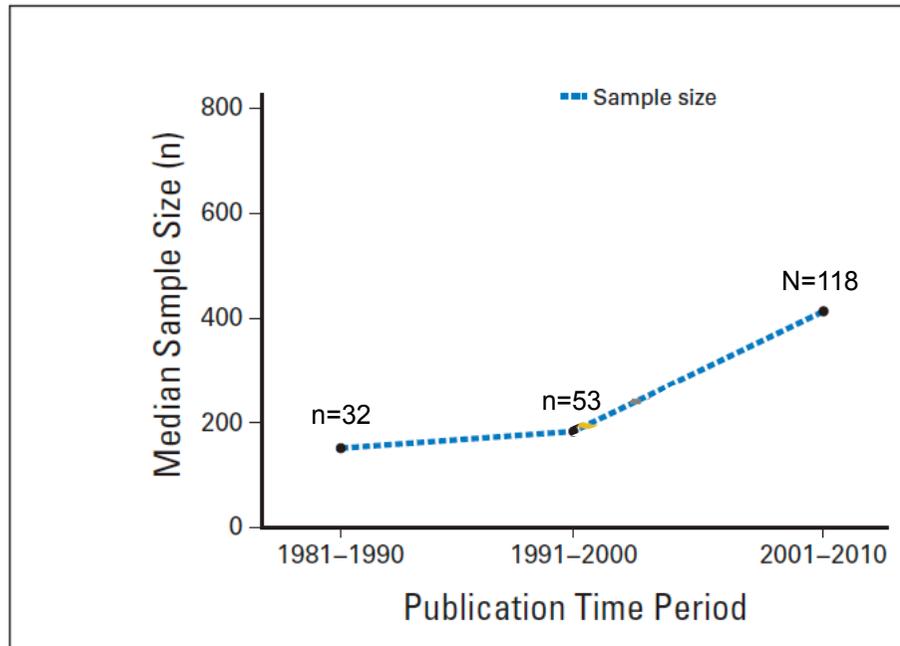


Fig 1. Median sample size over time and net survival benefit reported in (1) all positive trials and (2) those that met their primary statistical end point.

Evolution de l'amélioration de la survie

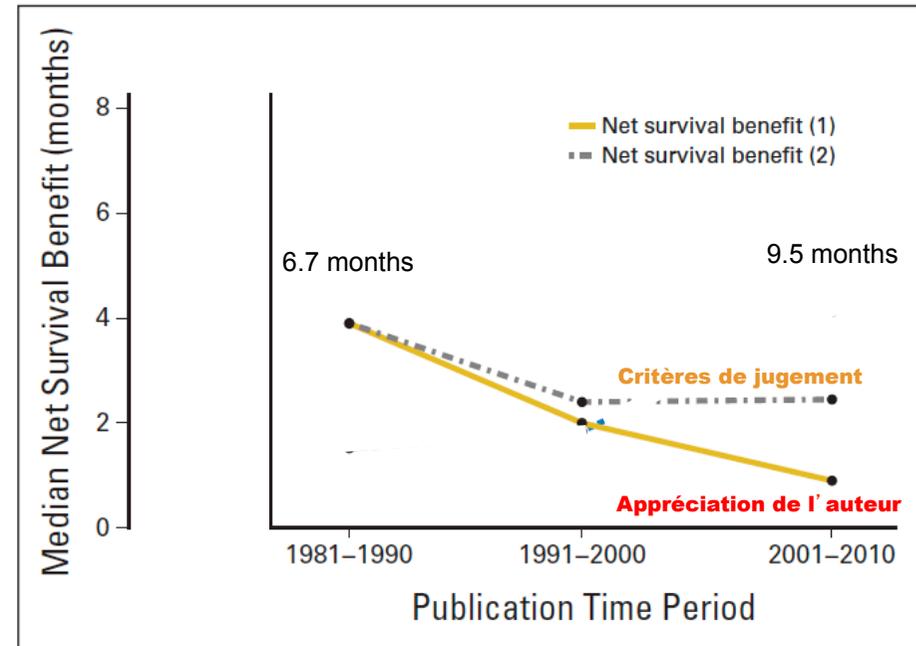
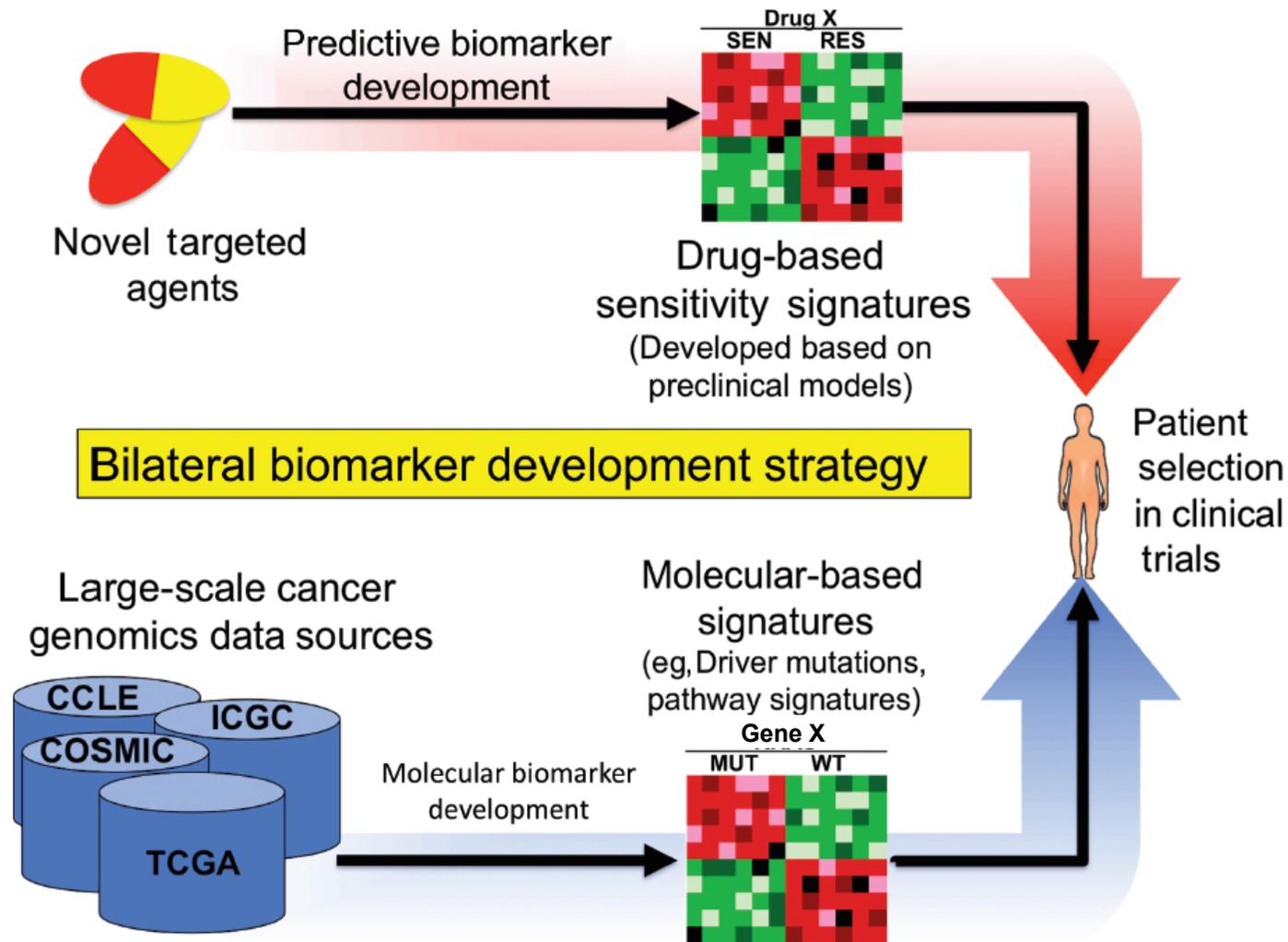


Fig 1. Median sample size over time and net survival benefit reported in (1) all positive trials and (2) those that met their primary statistical end point.

Permettre l'accès aux thérapeutiques innovantes au plus grand nombre et le plus rapidement ?

Jacques Cadranel

Génome, exome, RNA séquence...





Génome, exome, RNA séquence...

■ Intérêt

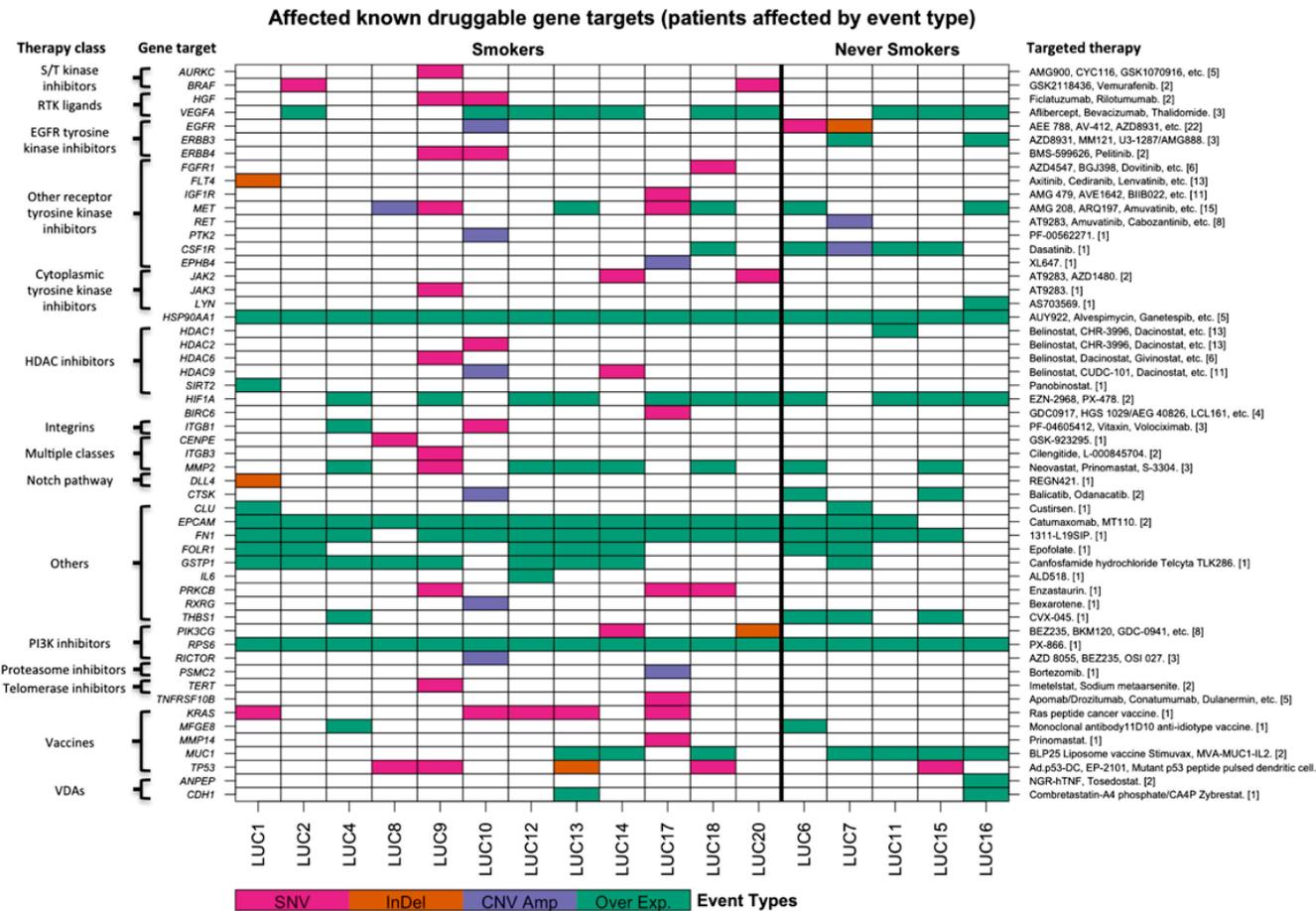
- Un seul prélèvement
- Toutes les altérations connues quelques soient leurs types (mutation, amplification/délétion génique, réarrangement)
- Nouvelles altérations : connaissance/nouveau traitement

■ Inconvénients/incertitudes

- Assurance/qualité
- Accessibilité
- Prélèvement : taille suffisante, congélation
- Nécessite contrôle interne (sang du patient); détection d'anomalies germinales
- Interprétation ??????
- Coût ?

Génom, exome, RNA séquence...

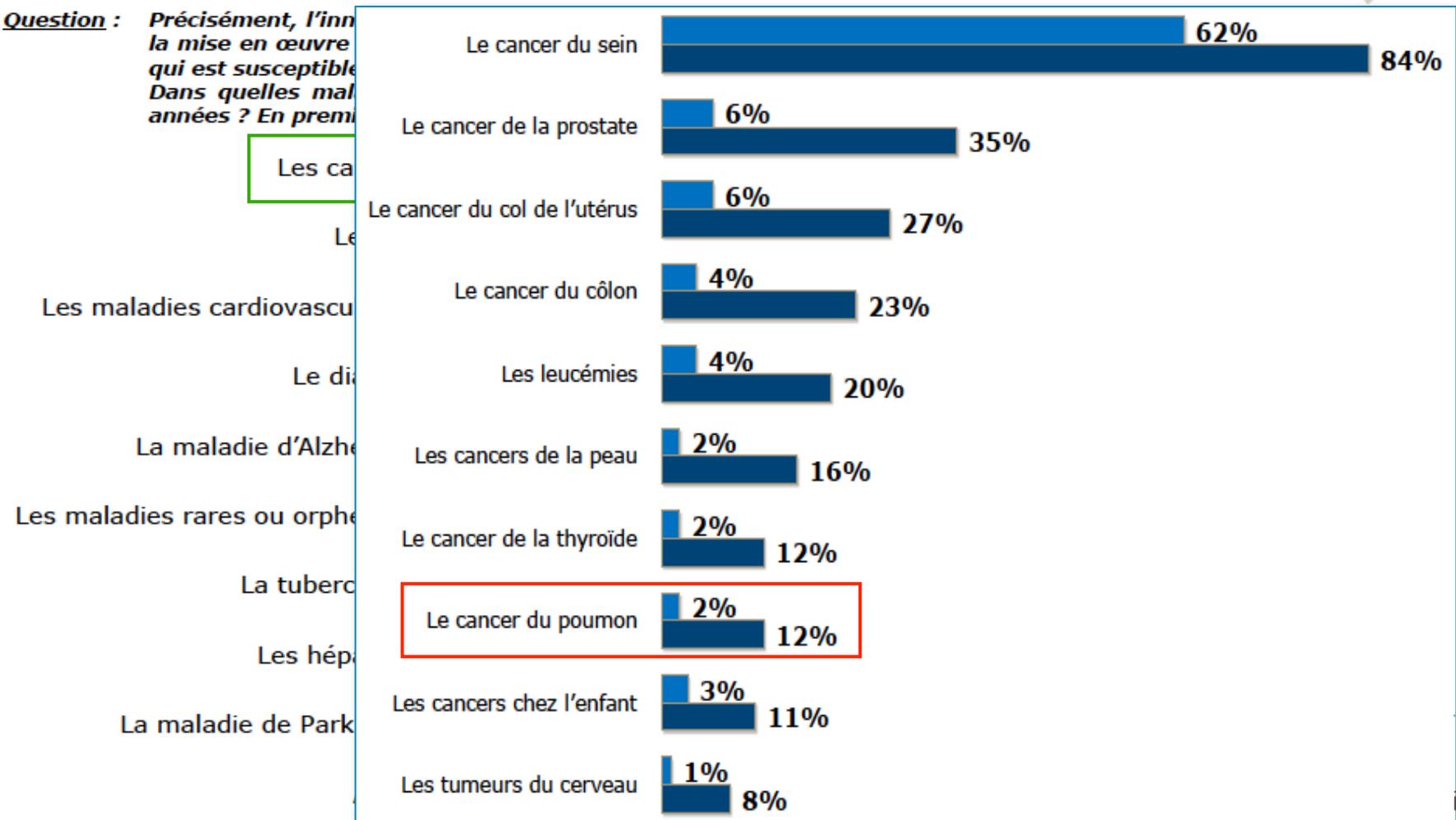
Possibilités thérapeutiques ADC, n=17



Maladies associées à l'innovation thérapeutique ?

Enquête IFOP 2012, n=1013

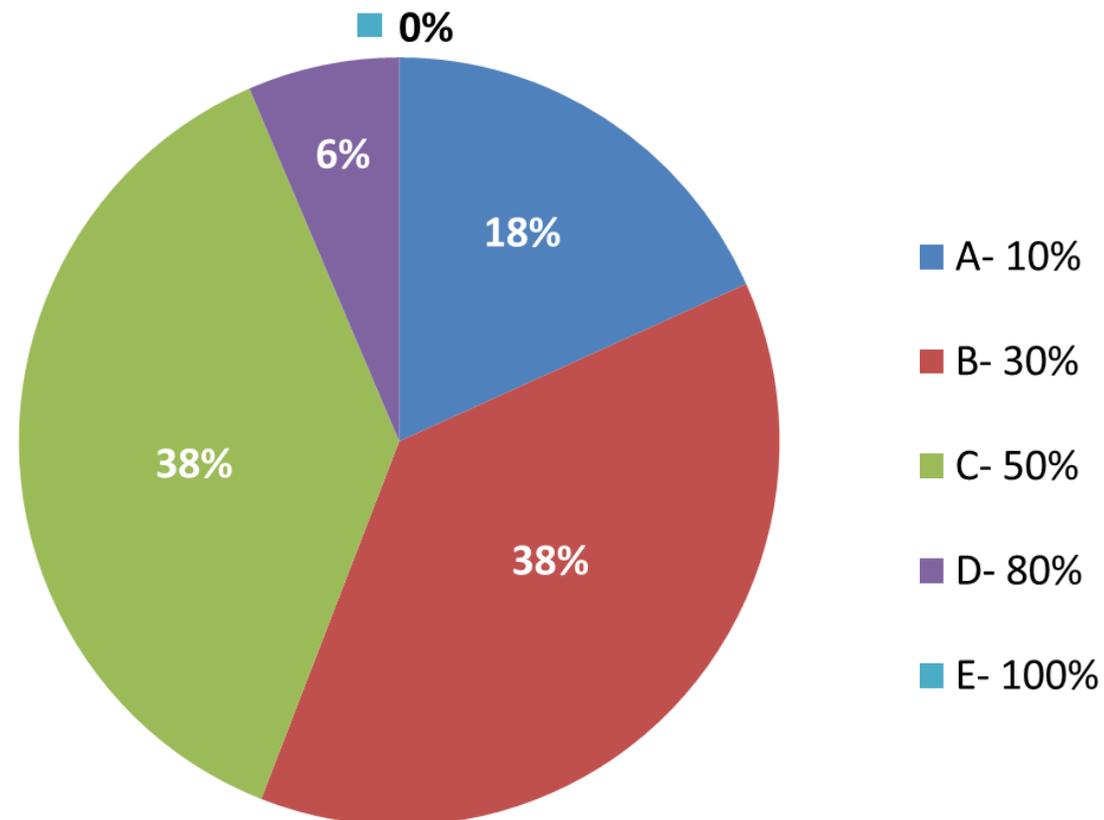
Question : Précisément, l'innovation thérapeutique sera-t-elle mise en œuvre dans les prochaines années ? En premier lieu, dans quelles maladies ?



Objectif principal de l'innovation thérapeutique ?

Enquête IFCT 2014, n=93 (26,4%)

Selon vous dans les années 2000, quelle est la proportion d'essais de phase III réalisés dans le cancer bronchique qui malgré un résultat négatif sur leur critère principal de jugement ont été jugés positifs selon les investigateurs se basant sur des critères secondaires ?



Avec l'aide de Quân Tran de l'IFCT

Le programme AcSé BRaf

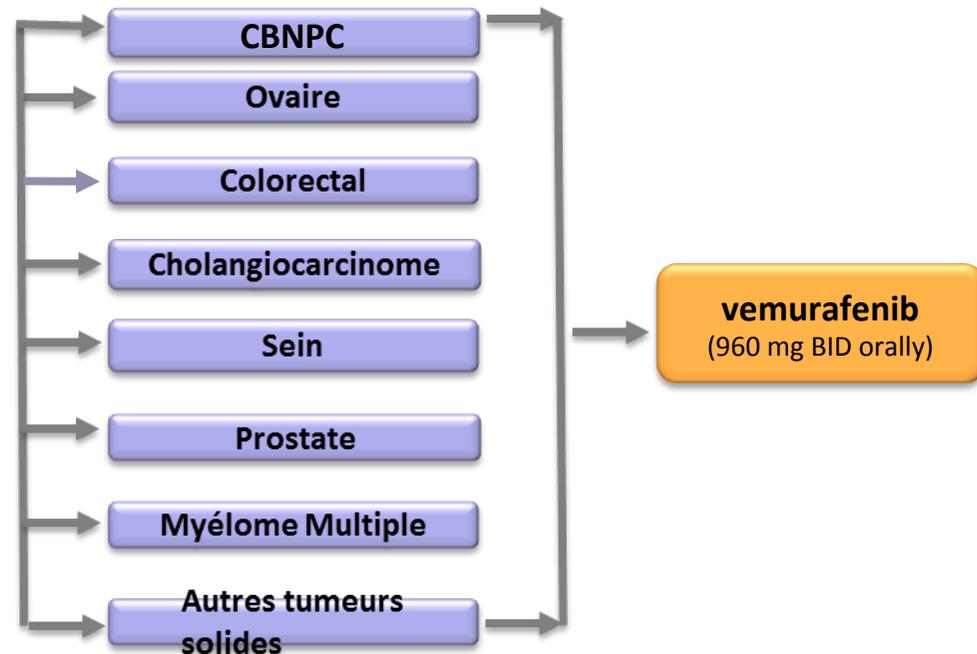
BRaf

Inclusion de 8 Cohortes : cancer *BRAF*^{V600} positifs

- Tumeurs solides (cohorte 1 à 6)
- Myélome Multiple (cohorte 7)
- Autres tumeurs solides... (cohorte 8)
- PS:0-2

Toutes les mutations V600 BRAF

- Mise en évidence par méthode locale (technique utilisée à préciser)
- Détection rétrospective optionnelle centralisée avec le test Cobas® 4800



n = 104-152

Objectif principal

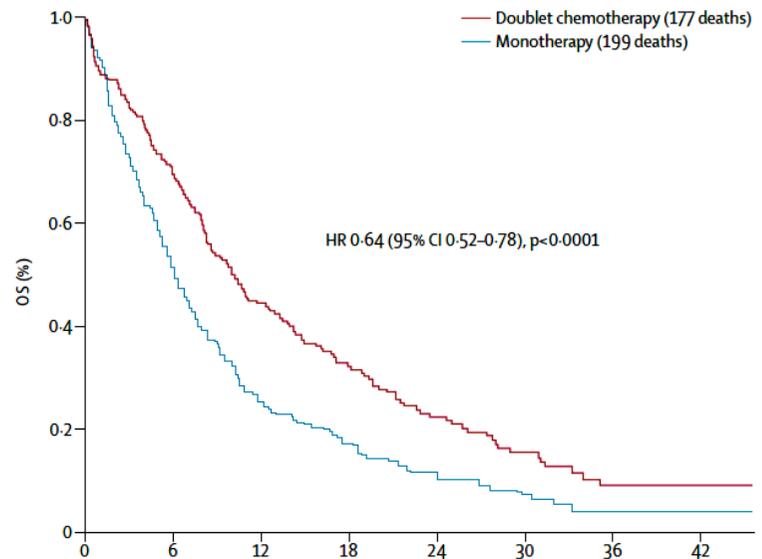
- Taux de réponse à 8 semaines*
- Analyse intermédiaire d'efficacité
- Réponse à 8 semaines pour 7 patients dans chaque cohorte

Objectifs secondaires

- Tolérance
- Taux de réponse globale
- Taux de réponse tumorale
- Durée de réponse, délai de réponse
- Temps jusqu' à progression
- Survie sans progression
- Survie globale

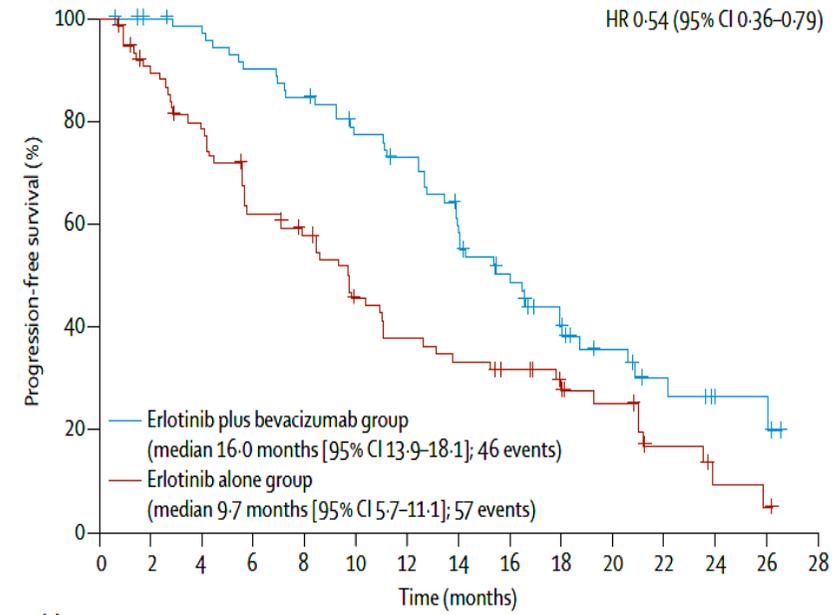
Les Essais de phase II/III

Phase III, carbo/pacli vs mono, sujets âgés, n=451



Number at risk		Duration (months)							
		0	6	12	18	24	30	36	42
Doublet	225	160	92	52	32	19	7	2	
Monotherapy	226	117	54	25	15	8	2	2	
Survival probability									
Doublet			44.5		22.4		9.0		
Monotherapy			25.4		11.7		4.0		

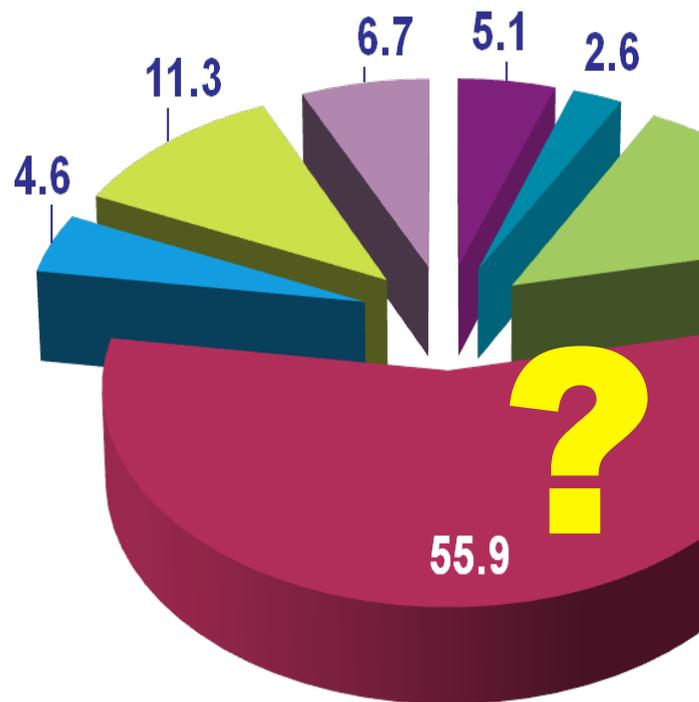
Phase II Erlotinib+beva, EGFR mutés, n=152



Number at risk		Time (months)														
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Erlotinib plus bevacizumab group	75	72	69	64	60	53	49	38	30	20	13	8	4	4	0	
Erlotinib alone group	77	66	57	44	39	29	24	21	18	12	10	5	2	1	0	

Une inégalité d'accès face aux innovations ?

First-line treatment in EGFR mutant NSCLC (n=1006)



		%
Samples collection	Bronchoscopy	27.5
	Trans-thoracic biopsy	28
	Surgery	24.1
	Other	20.4
Delay between samples collection and analysis (days, median)		8
Samples analyzed/patient	1	95.5
	2	4.3
	3 or more	0.2
Delay between start of analysis and results (days, median)		11
Histology	Adenocarcinoma	76.1
	Large cell	3.2
	Squamous cell	5.3
	Other NSCLC	15.4

Objectif principal de l'innovation thérapeutique ?

LA DIFFICILE DÉFINITION DE L'INNOVATION

Un autre point mérite d'être souligné : une innovation ne se décrète pas, ne se planifie pas mais se constate par le succès commercial (ou sociétal) qu'elle rencontre.

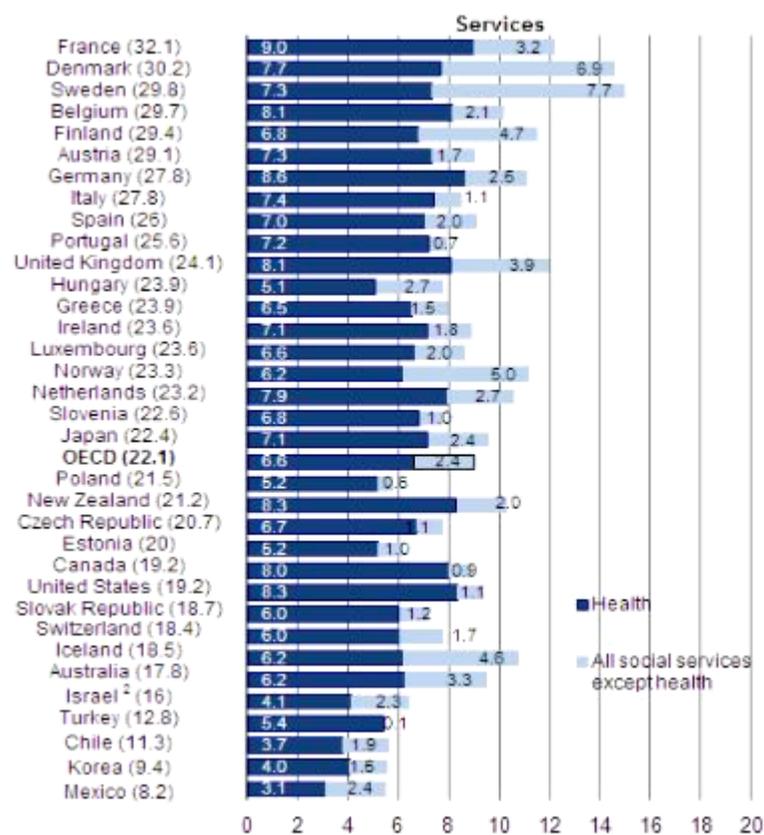
Table 1. Characteristics of Studies Reviewed

Characteristic	Publication Date					
	1980-1990		1991-2000		2001-2010	
	No.	%	No.	%	No.	%
No. of phase III advanced NSCLC trials identified	32		53		118	
Trial sample size						
Median	152		184		413	
Range	38-743		58-680		58-1,725	
Mean overall survival across trials, months	6.7		7.9		9.5	
Primary end point						
OS	31	97	51	96	96	81
PFS	—	—	—	—	15	13
Other (RR, QOL)	1	3	2	4	7	6
Agent investigated						
Chemotherapy	31	97	43	81	82	69
Singlet	0	0	6	11	16	14
Doublet	12	38	20	38	51	43
Triplet or more	19	59	17	32	15	13
Targeted	0	0	3	3	25	21
Other*	1	3	7	7	11	9
Trials reported as positive	10	31	37	70	88	75
Trials reported as positive for statistically significant improvement in primary survival end point	9	28*	28	53*	38	32*
Trials reported as positive, but did not demonstrate survival benefit	3	9*	9	17*	47†	40*

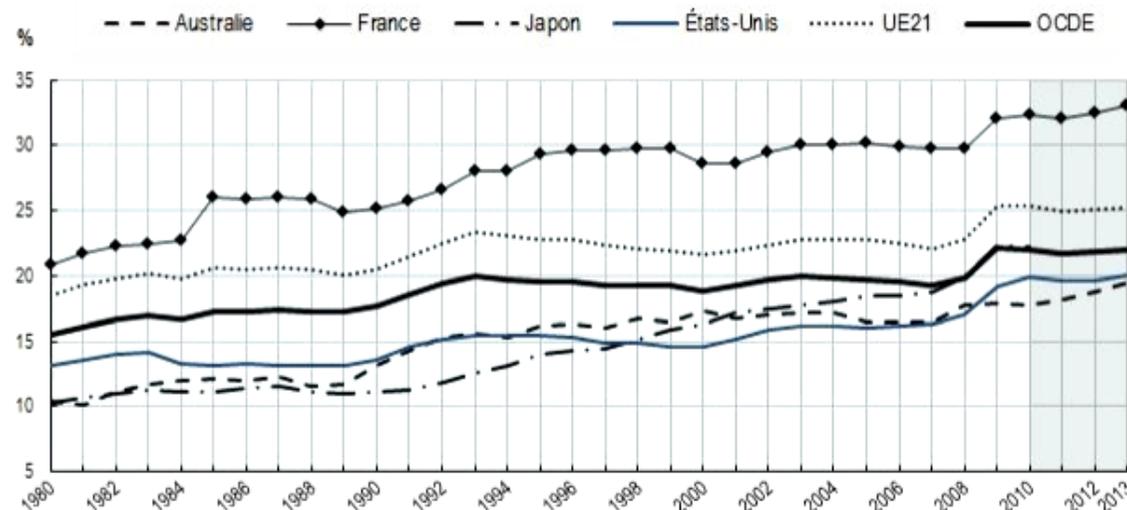
Coûts de santé en France et ailleurs...

4 Pensions and health are the main items of public social spending

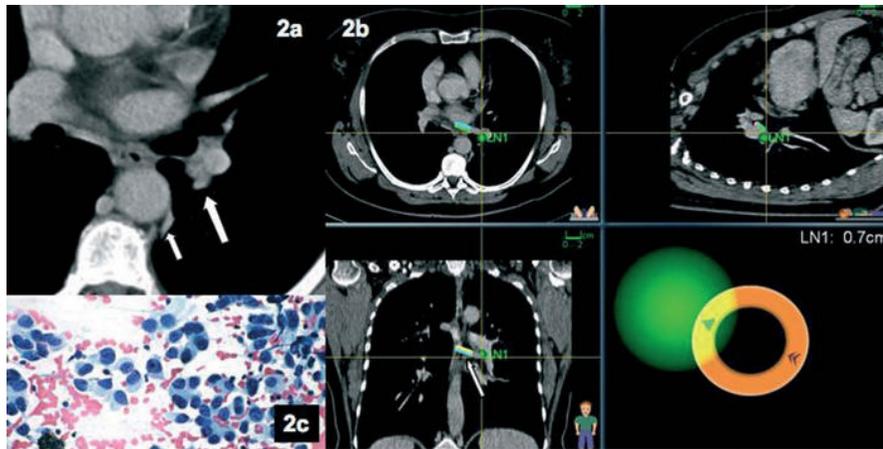
Public social expenditure by broad social policy area, in percentage of GDP, in 2009¹



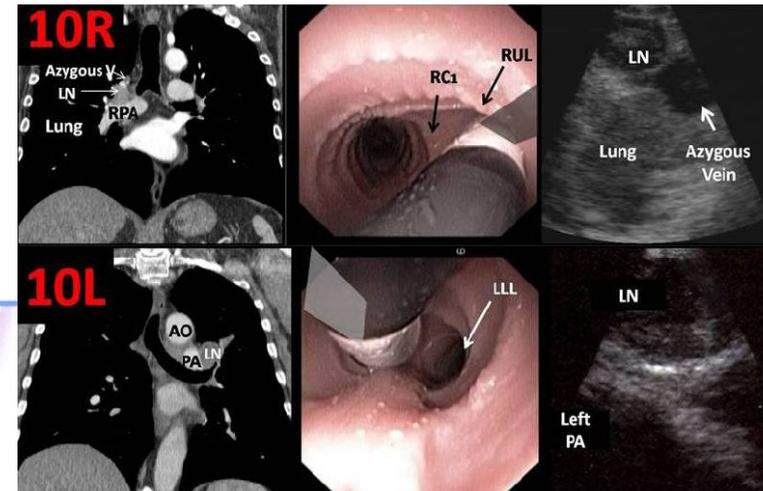
Dépenses sociales publiques issues des données détaillées pour 1960-2009; agrégats nationaux pour 2010-12 et estimations pour 2013, en pourcentage du PIB



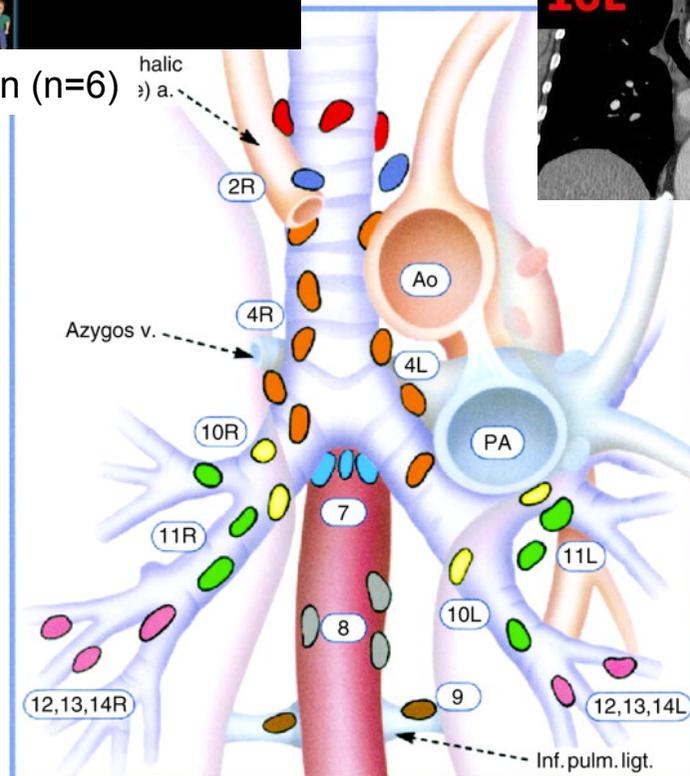
Technologie n'est pas synonyme de "succès"



Bronchoscopie avec géolocalisation (n=6)

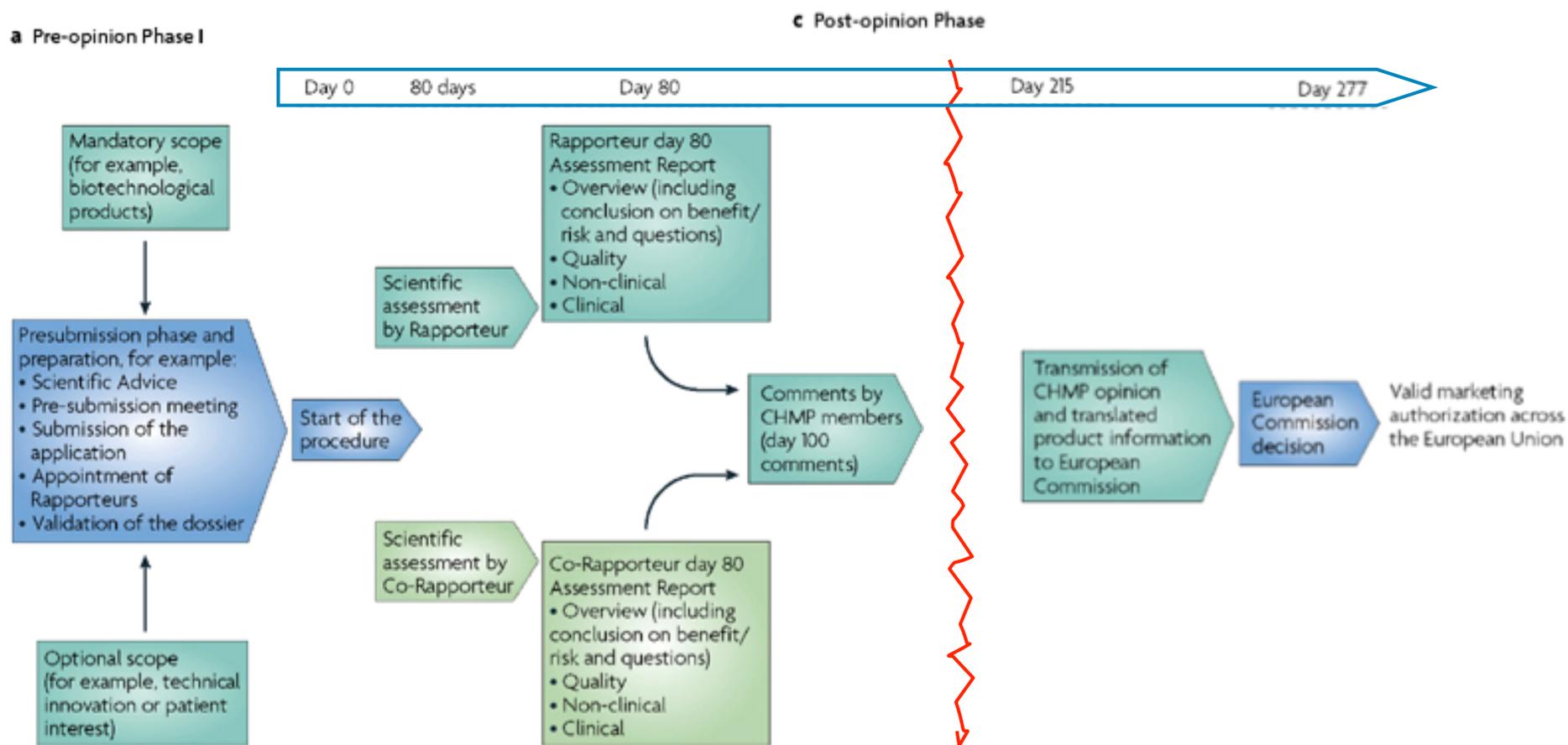


Bronchoscopie avec EBUS (n=140)

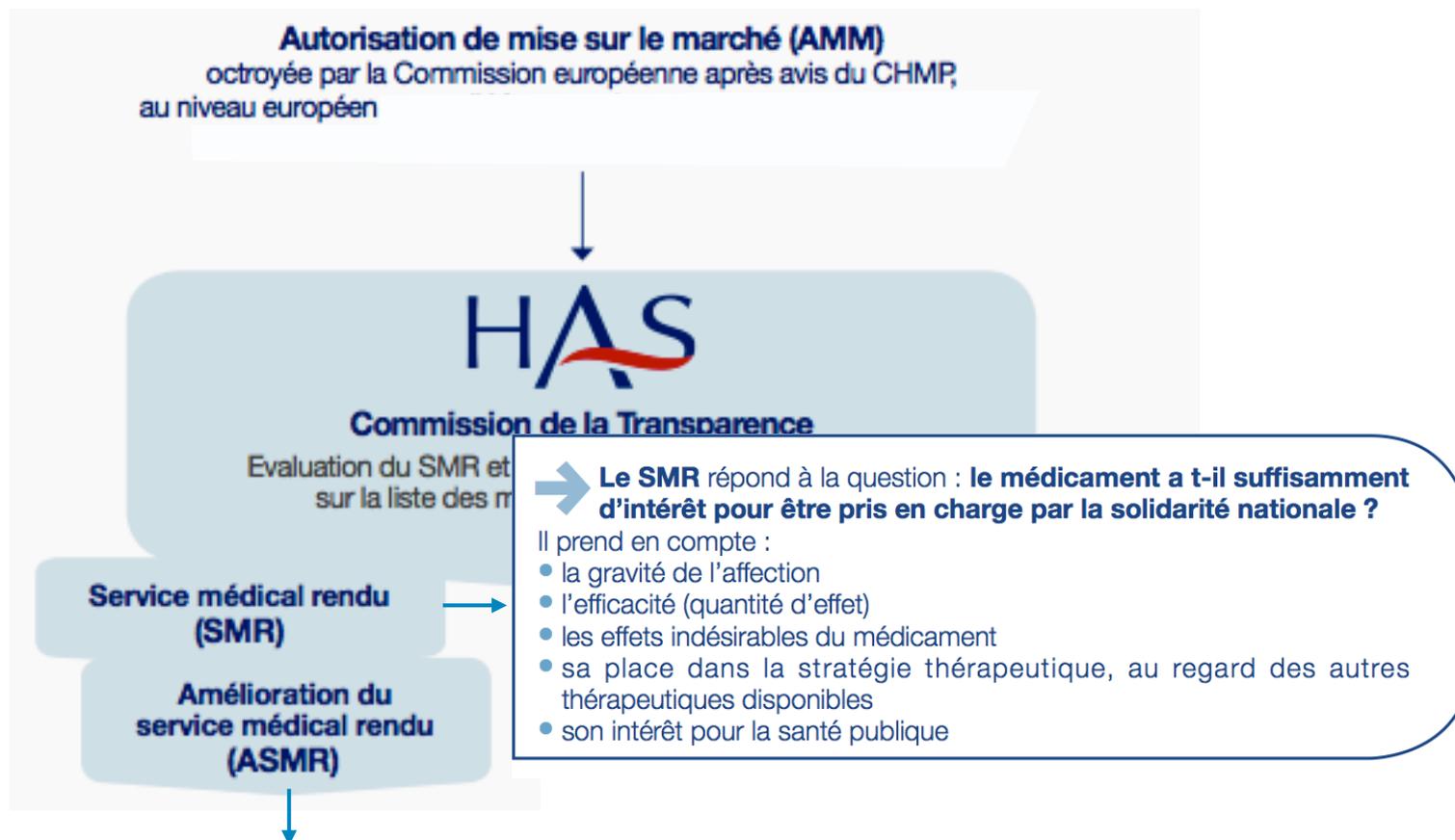


Les AMM, une longue procédure...

Recommandations pour le cancer : 1 essai thérapeutique de Phase III, OS/PFS
 Recherche de biomarqueurs prédictifs



AMM, SMR, ASMR, remboursement...



→ **L'ASMR** répond à la question : **le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ?**

Il prend en compte :

- la comparaison des données d'efficacité et de tolérance par rapport aux moyens de prise en charge déjà disponibles : médicament de référence ou meilleures modalités de prise en charge.

Un médicament qui n'apporte pas de progrès (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement

AMM, SMR, ASMR, remboursement...



* 4 niveaux de SMR

3 "Suffisants" : avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables

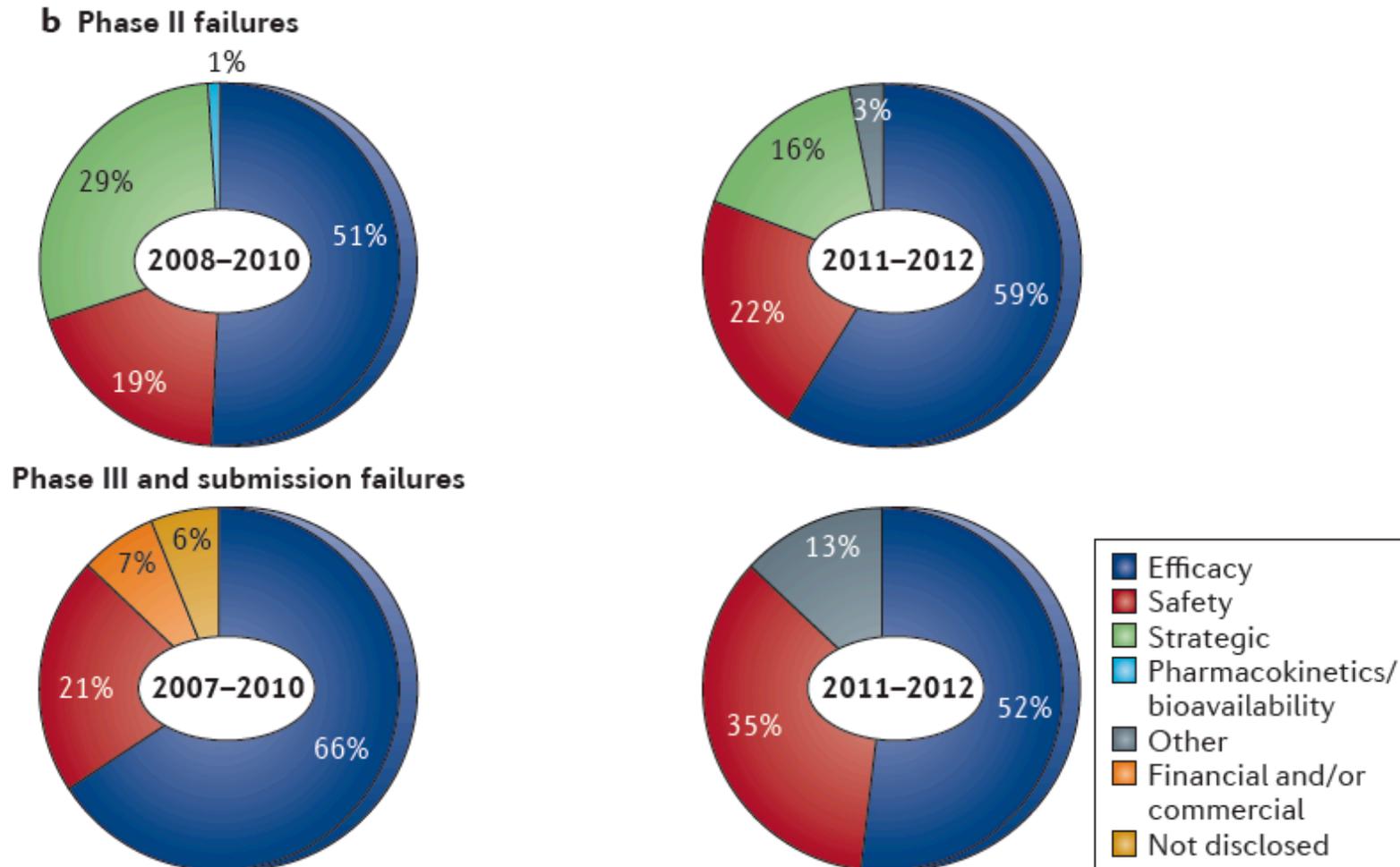
- SMR important : remboursement à 65 %
- SMR modéré : remboursement à 30 %
- SMR faible : remboursement à 15 %

Ou "Insuffisant" : avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables.

** 5 niveaux d'ASMR appréciation du progrès par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants :

- I : majeur
- II : important
- III : modéré
- IV : mineur
- V : absence de progrès.

Les AMM, le phénomène d'attrition...



Les AMM, le phénomène d'attrition...

Merck Research
Laboratories, 351
North Sumneytown
Pike, North Wales,
PA 19454, USA
(E. H. Rubin,
D. G. Gilliland).

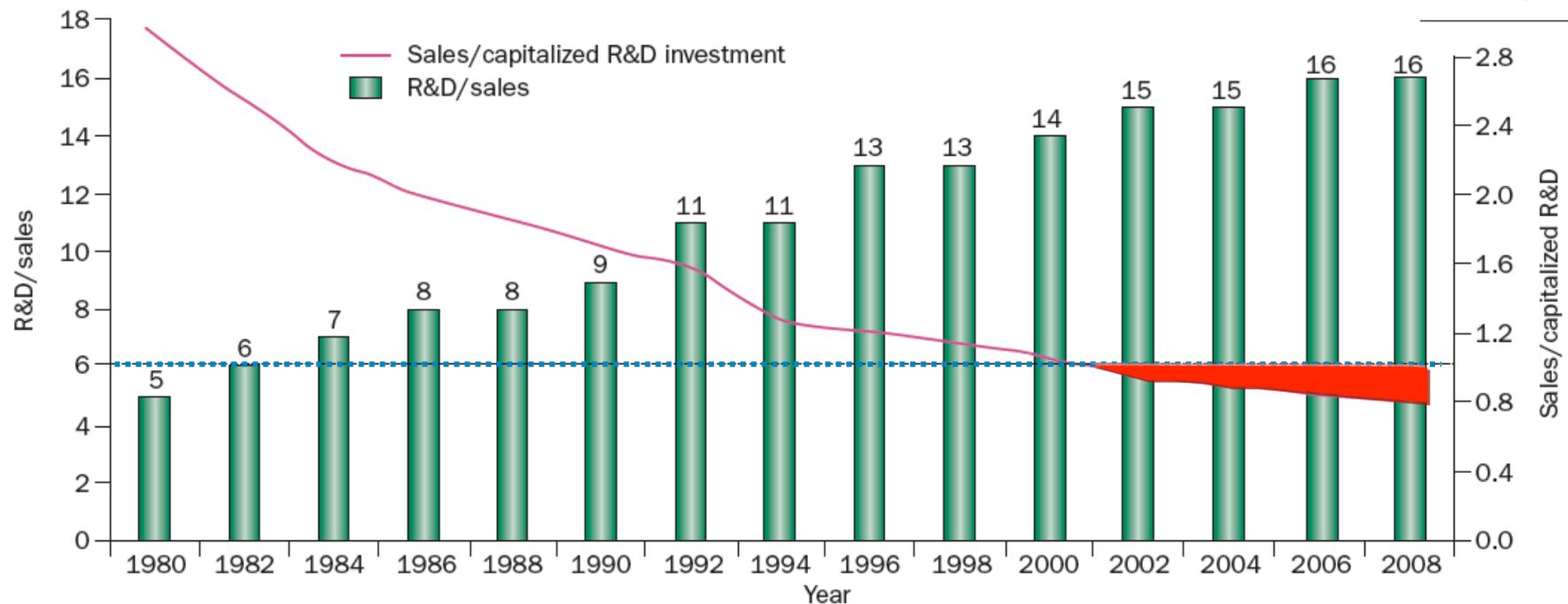
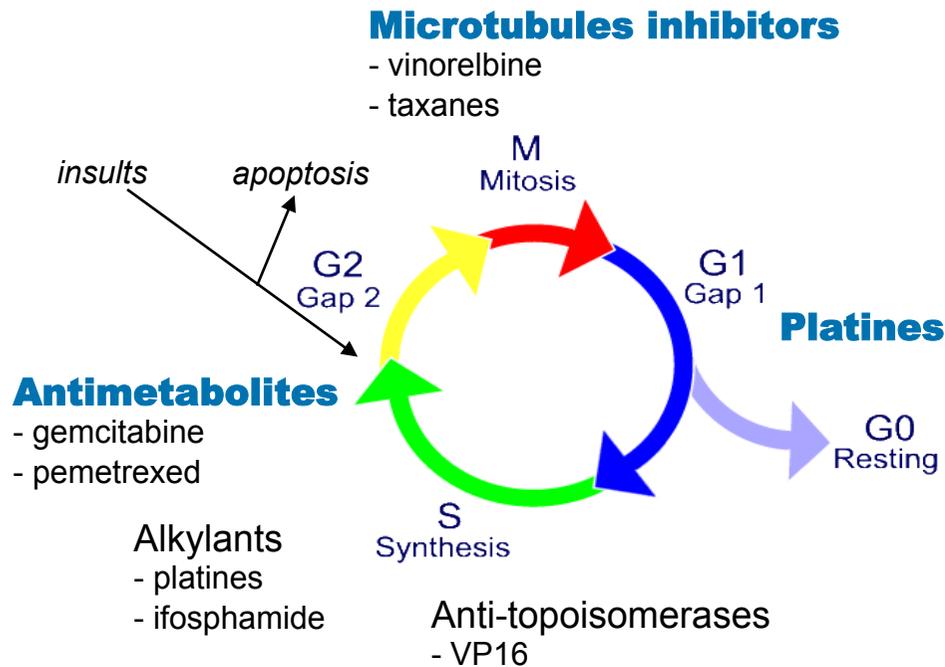


Figure 1 | Research and development spending and sales for leading pharmaceutical companies from 1980 to 2008. There was a steady decline in sales per capitalized research and development investment during this period. The lines demarcate a positive versus negative return on investment. Permission obtained from Elsevier Business Intelligence/Windhover Information Inc. © Pettersson, A. et al. *In Vivo* 27, 2009800072 (2009).

Les AMM conditionnées, progrès en oncologie...

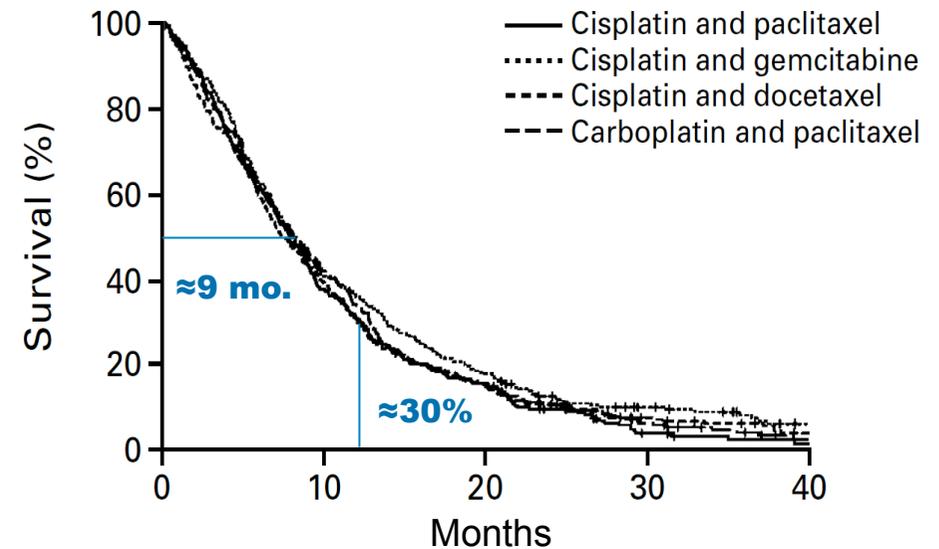
COMPARISON OF FOUR CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

JOAN H. SCHILLER, M.D., DAVID HARRINGTON, PH.D., CHANDRA P. BELANI, M.D., COREY LANGER, M.D.,
 ALAN SANDLER, M.D., JAMES KROOK, M.D., JUNMING ZHU, PH.D., AND DAVID H. JOHNSON, M.D.,
 FOR THE EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP

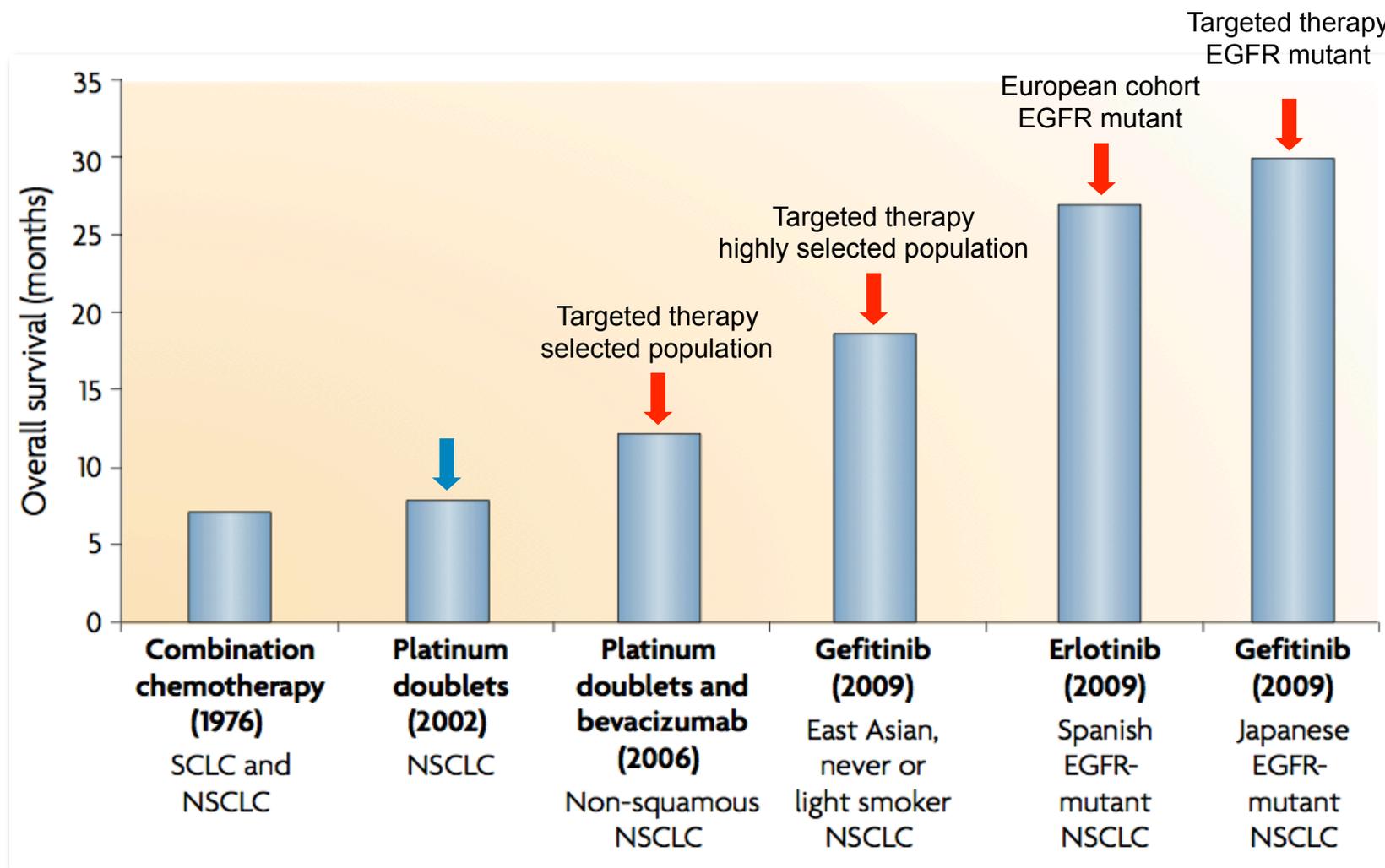


ECOG trial, Phase III, OS

1st line, non-selected population

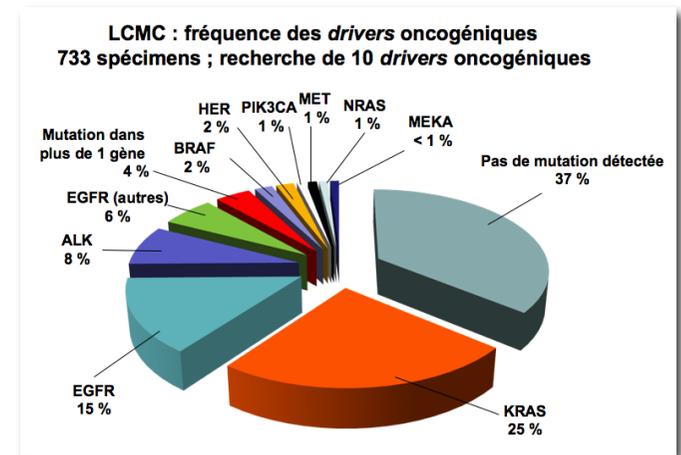
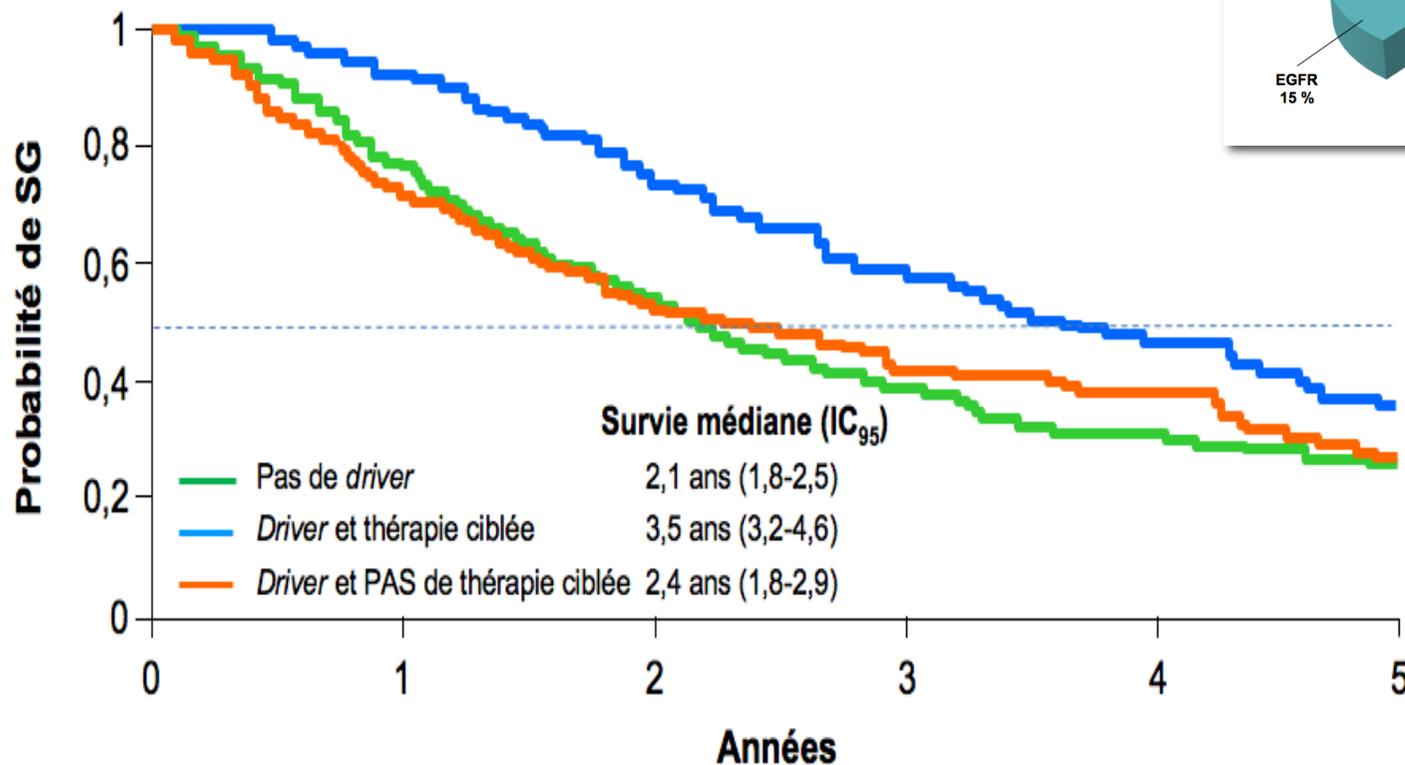


Les AMM conditionnées, progrès en oncologie...

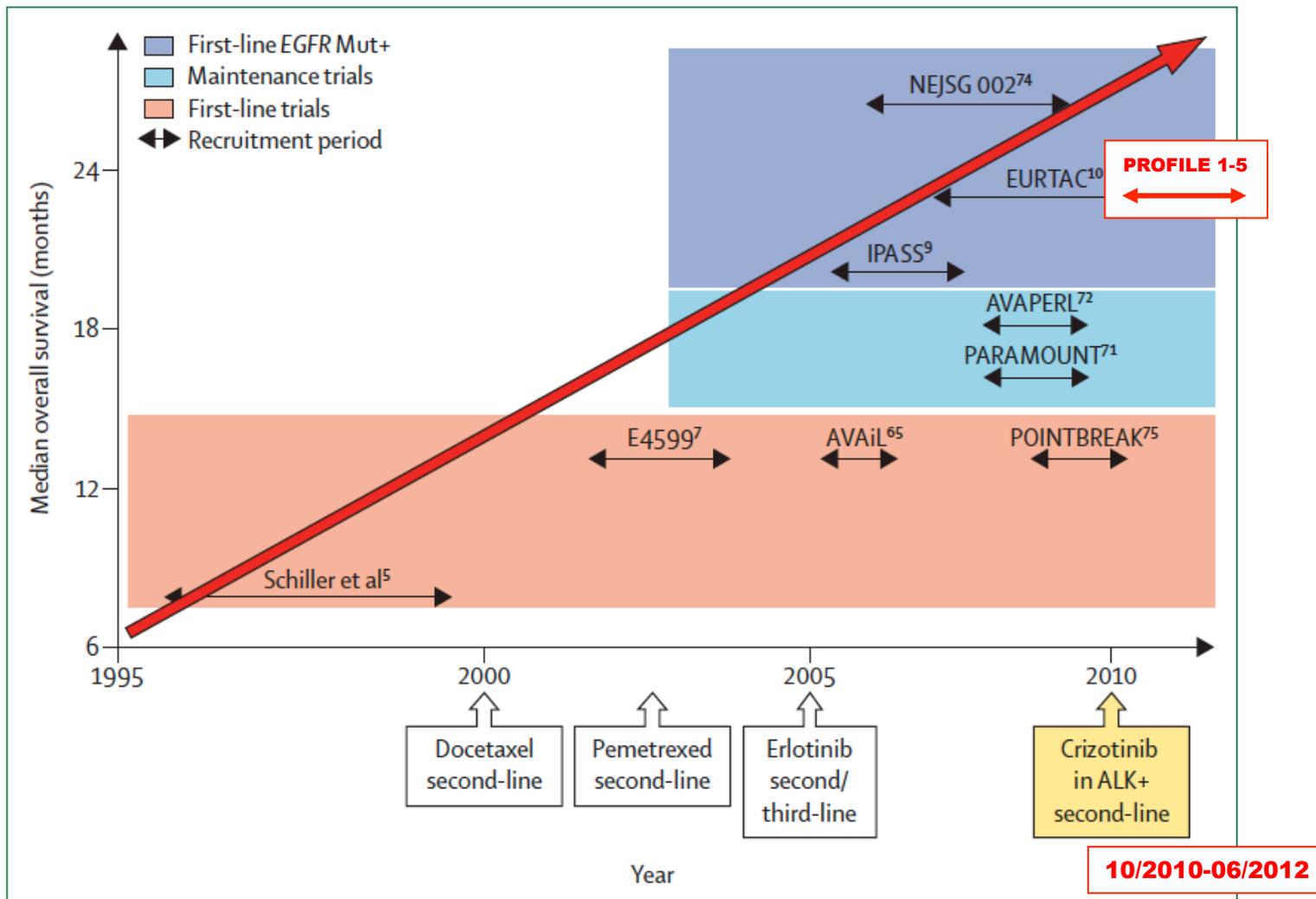


AMM conditionnées, progrès en oncologie...

Survie des patients avec un *driver* oncogénique identifié
Thérapeutique ciblée versus pas de thérapeutique ciblée



Les AMM conditionnées, remède à l'attrition...



AMM conditionnées, problème du “cross-over”

Table 2 | Overall survival in patients* with BRAF V600E mutation-positive melanoma

Cut-off dates	Treatment	Number of deaths, <i>n</i> (%)	Hazard ratio (95% CI)	Number of crossover patients, <i>n</i> (%)
30 December 2010	Dacarbazine Vemurafenib	75 (22) 43 (13)	0.37 (0.26–0.55)	0 (not applicable)
Interim analysis, early termination				
31 March 2011	Dacarbazine Vemurafenib	122 (36) 78 (23)	0.44 (0.33–0.59) [‡]	50 (15)
3 October 2011	Dacarbazine Vemurafenib	175 (52) 159 (47)	0.62 (0.49–0.77) [‡]	81 (24)

*Treatment-naive patients; dacarbazine (*n*=338) and vemurafenib (*n*=337). [‡]Results censored at time of crossover. Non-censored results at time of crossover: 31 March 2011: hazard ratio (95% CI)=0.47 (0.35–0.62); 3 October 2011: hazard ratio (95% CI)=0.67 (0.54–0.84).



AMM conditionnées, problème du “bras contrôle”



Qu' est ce qu' une innovation ?

LA DIFFICILE DÉFINITION DE L'INNOVATION

Il n'y a pas de définition – incontestée et incontestable- de l'innovation mais il est possible de faire émerger quelques caractéristiques de l'innovation :

- l'innovation est un processus long, imprévisible et peu contrôlable,
- l'innovation ne se réduit pas à l'invention et l'innovation n'est pas seulement technologique,
- au bout de ce processus, sont créés des produits, des services ou des procédés nouveaux qui font la démonstration qu'ils répondent à des besoins (marchands ou non marchands) et créent de la valeur pour toutes les parties prenantes.

Un autre point mérite d'être souligné : une innovation ne se décrète pas, ne se planifie pas mais se constate par le succès commercial (ou sociétal) qu'elle rencontre. Ceci explique qu'elle naît souvent aux marges des entreprises existantes et dans des interactions avec des acteurs très différents : « Internet est le produit d'une combinaison unique de stratégie militaire, de coopération scientifique et d'innovation contestataire » selon la phrase célèbre de Manuel Castells.

Du coup, toute politique de soutien à l'innovation doit aider non seulement les « producteurs » d'innovation, ainsi que les *early adopters* (c'est-à-dire les premiers clients ou usagers qui prennent le risque d'utiliser cette future innovation) et doit contribuer à la diffusion de l'innovation dans l'ensemble des secteurs économiques.

AMM conditionnées, anticorps

Table 7 Summary of selected targeted biological therapies for advanced non-small cell lung cancer

Agent	Main molecular target(s)	Current status
<i>mAbs</i>		
Bevacizumab	VEGF-A	EU approved for first-line Tx of adult pts with unresectable advanced, metastatic or recurrent NSCLC other than predominantly squamous cell histology, in addition to platinum-based chemotherapy [81]
Cetuximab	EGFR	Experimental – has modestly improved OS ^d as a component of first-line Tx in a phase III study [82]. However, received negative opinion from CHMP for first-line Tx of pts with EGFR-expressing advanced or metastatic NSCLC, in combination with platinum-based chemotherapy [83]; manufacturer subsequently withdrew application [84]
Necitumumab	EGFR	Experimental (e.g. has improved OS ^d as a component of first-line Tx in a phase III trial [85])
Ramucirumab	VEGFR-2	Experimental (e.g. has improved PFS ^{d,e} as a component of first-line Tx in a phase II trial [86]; currently being evaluated as a component of second-line Tx in a phase III trial [87])
Onartuzumab	c-met	Experimental (e.g. has improved PFS and OS [Spiegel DR] in association with erlotinib of second/third line Tx in a phase II trial; currently being evaluated in patients with pretreated, c-met IHC positive, advanced NSCLC in association with erlotinib in second/third line treatment)

Restriction aux Non Epi

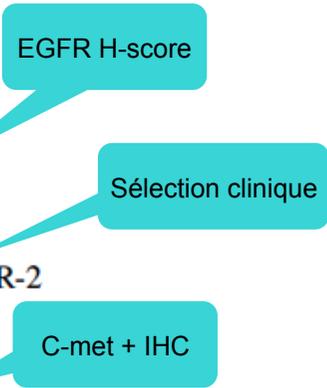
AMM aux USA

Pas de sélection

AMM conditionnées, anticorps

Table 7 Summary of selected targeted biological therapies for advanced non-small cell lung cancer

Agent	Main molecular target(s)	Current status
<i>mAbs</i>		
Bevacizumab	VEGF-A	EU approved for first-line Tx of adult pts with unresectable advanced, metastatic or recurrent NSCLC other than predominantly squamous cell histology, in addition to platinum-based chemotherapy [81]
Cetuximab	EGFR	Experimental – has modestly improved OS ^d as a component of first-line Tx in a phase III study [82]. However, received negative opinion from EMA’s CHMP for first-line Tx of pts with EGFR-expressing advanced or metastatic NSCLC, in combination with platinum-based chemotherapy [83]; manufacturer subsequently withdrew application [84]
Necitumumab	EGFR	Experimental (e.g has improved OS ^d as a component of first-line Tx in a phase III trial [85])
Ramucirumab	VEGFR-2	Experimental (e.g has improved PFS ^{d,e} as a component of first-line Tx in a phase II trial [86]; currently being evaluated as a component of second-line Tx in a phase III trial [87])
Onartuzumab	c-met	Experimental (e.g. has improved PFS and OS [Spiegel DR] in association with erlotinib of second/third line Tx in a phase II trial; currently being evaluated in patients with pretreated, c-met IHC positive, advanced NSCLC in association with erlotinib in second/third line treatment)



Pas d' AMM, petites molécules

Table 7 Summary of selected targeted biological therapies for advanced non-small cell lung cancer

Agent	Main molecular target(s)	Current status
<i>Oral, small molecule TKIs</i>		
Crizotinib	ALK, MET, ROS1	Conditional EU approval for Tx of adult pts with previously treated, ALK-positive, advanced NSCLC [25]
Afatinib ^a	EGFR, HER2, HER4	Received positive opinion from EMA's CHMP for Tx of EGFR TKI-naïve adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [70]
Dabrafenib	BRAF	Experimental (e.g. currently being evaluated in pts with pretreated, BRAF mutation-positive, advanced NSCLC in a phase II trial [71])
Erlotinib ^a	EGFR	EU approved for first-line Tx of pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [72] ^b
Gefitinib ^a	EGFR	EU approved for Tx of adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [73]
Nintedanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	Experimental (e.g. has improved OS ^c and PFS ^d as a component of second-line Tx in a phase III trial [74])
Selumetinib	MEK1/2	Experimental (e.g. has improved PFS ^c as a component of second-line Tx in a phase II study of pts with KRAS-positive, advanced NSCLC [75])
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF kinases, RET	Experimental – however, has failed to improve OS ^d , either as a component of first-line Tx, in phase III trials [76, 77] Pas de sélection
Tivantinib	MET	Experimental – however, has been discontinued due to lack of efficacy Pas de sélection
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	Experimental – however, insufficient data from phase III studies to determine efficacy in NSCLC has been discontinued [79]; development in NSCLC has been discontinued [80] Pas de sélection

AMM thyroïde
RET

AMM conditionnelles(?), petites molécules

Table 7 Summary of selected targeted biological therapies for advanced non-small cell lung cancer

Agent	Main molecular target	Current status
<i>Oral, small molecule TKIs</i>		
Crizotinib	ALK, MET, ROS1	Conditional EU approval for Tx of adult pts with previously treated, ALK-positive, advanced NSCLC [25]
Afatinib ^a	EGFR, HER2	Received positive opinion from EMA's CHMP for Tx of EGFR TKI-naïve adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [70]
Dabrafenib	BRAF	Experimental (e.g. currently being evaluated in pts with pretreated, BRAF mutation-positive, advanced NSCLC in a phase II trial [71])
Erlotinib ^a	EGFR	EU approved for first-line Tx of pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [72] ^b
Gefitinib ^a	EGFR	EU approved for Tx of adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [73]
Nintedanib	EGFR, PDGFR, FGFR	Experimental (e.g. has improved OS ^c and PFS ^d as a component of second-line Tx in a phase III trial [74])
Selumetinib	MEK1/2	Experimental (e.g. has improved PFS ^c as a component of second-line Tx in a phase II study of pts with KRAS-positive, advanced NSCLC [75])
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF kinases, RET	Experimental – however, has failed to improve OS ^d , either as a component of first-line Tx or as a third- or fourth-line Tx, in phase III trials [76, 77]
Tivantinib	MET	Experimental – however, phase III development has been discontinued due to lack of efficacy [78]
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	Experimental – however, insufficient data from phase III studies to determine efficacy in pts with RET rearrangement [79]; development in NSCLC has been discontinued [80]

Crizotinib
ACsE C-met/ROS1

Vemurafenib
AcSé BRAF

Phase III
CBNPC KRas

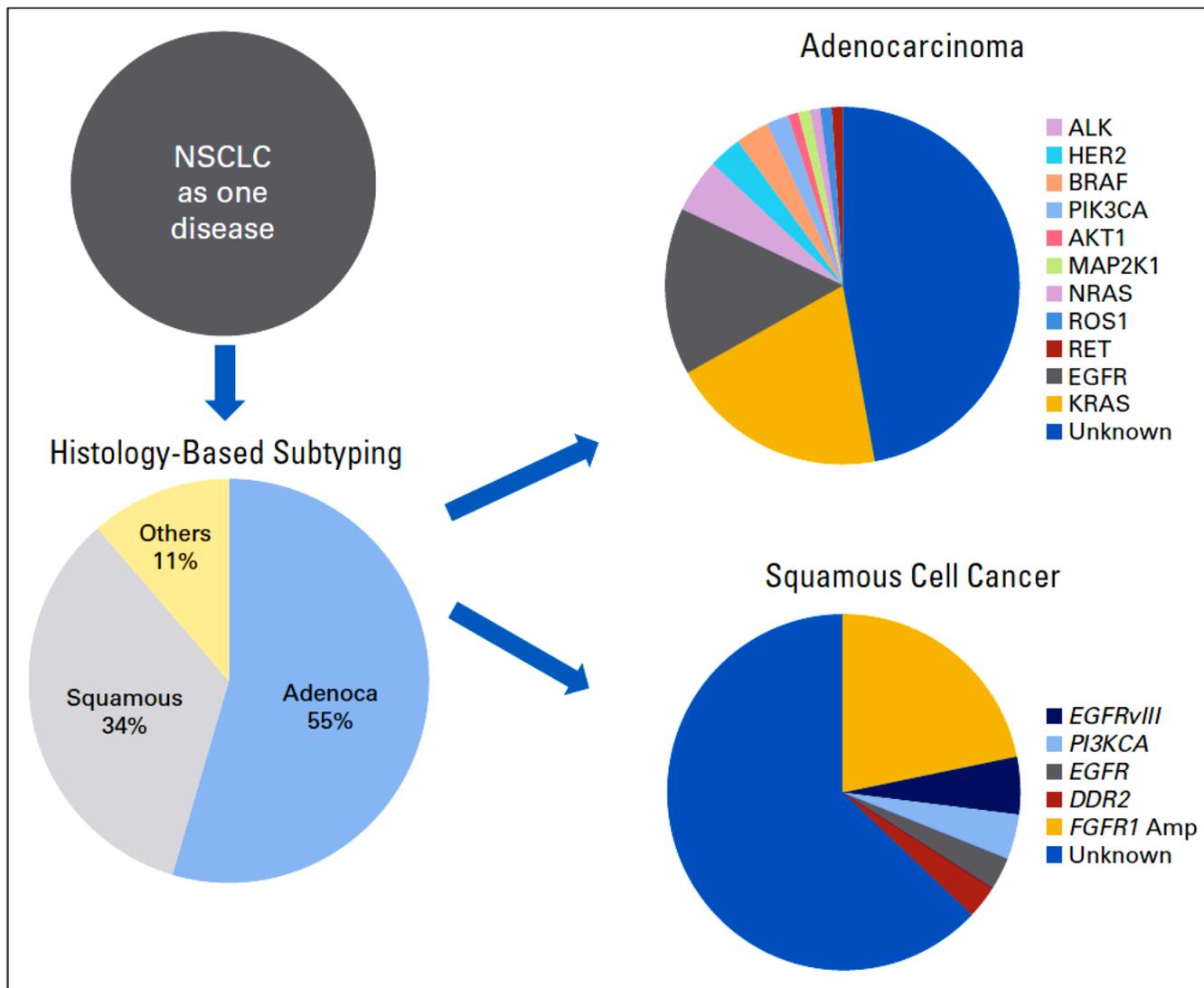
Quelle AMM, petites molécules ?

Table 7 Summary of selected targeted biological therapies for advanced non-small cell lung cancer

Agent	Main molecular target(s)	Current status
<i>Oral, small molecule TKIs</i>		
Crizotinib	ALK, MET, ROS1	Conditional EU approval for Tx of adult pts with previously treated, ALK-positive, advanced NSCLC [25]
Afatinib ^a	EGFR, HER2, HER4	Received positive opinion from EMA's CHMP for Tx of EGFR TKI-naïve adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [70]
Dabrafenib	BRAF	Experimental (e.g. currently being evaluated in pts with pretreated, BRAF mutation-positive, advanced NSCLC in a phase II trial [71])
Erlotinib ^a	EGFR	EU approved for first-line Tx of pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [72] ^b
Gefitinib ^a	EGFR	EU approved for Tx of adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [73]
Nintedanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	Experimental (e.g. has improved OS ^c and PFS ^d as a component of second-line Tx in a phase III trial [74])
Selumetinib	MEK1/2	Experimental (e.g. has improved PFS ^c as a component of second-line Tx in a phase II study of pts with KRAS-positive, advanced NSCLC [75])
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF kinases, RET	Experimental – however, has failed to improve OS ^d , either as a component of first-line Tx or as a third- or fourth-line Tx, in phase III trials [76, 77]
Tivantinib	MET	Experimental – however, phase III development has been discontinued due to lack of efficacy [78]
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	Experimental – however, insufficient data from phase III studies to determine efficacy in pts with RET rearrangement [79]; development in NSCLC has been discontinued [80]

Sélection clinique

AMM conditionnées demain, quels biomarqueurs ?



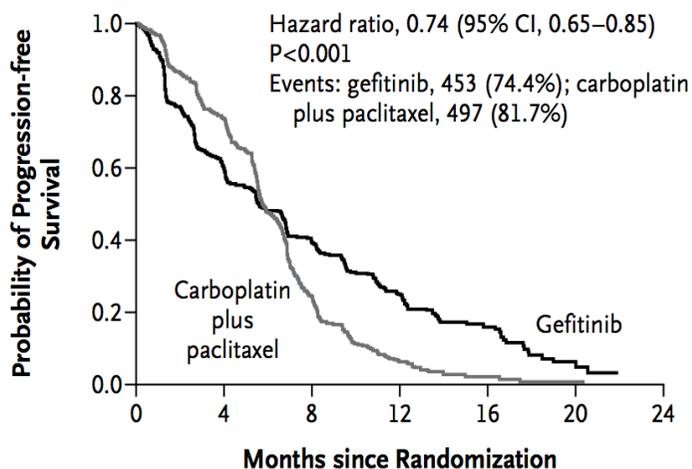
AMM conditionnées demain, quels biomarqueurs ?

Caractéristiques d' une "addiction oncogénique"

IPASS, Phase III

1^{ère} ligne, population enrichie

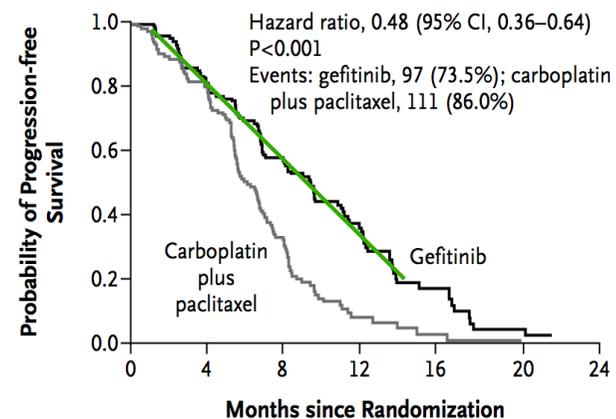
A Overall



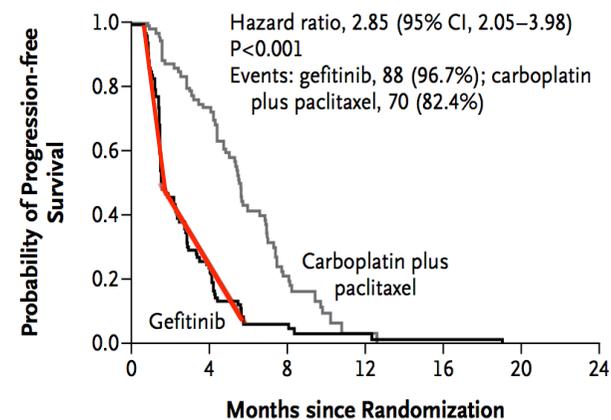
No. at Risk

Gefitinib	609	363	212	76	24	5	0
Carboplatin plus paclitaxel	608	412	118	22	3	1	0

B EGFR-Mutation-Positive



C EGFR-Mutation-Negative

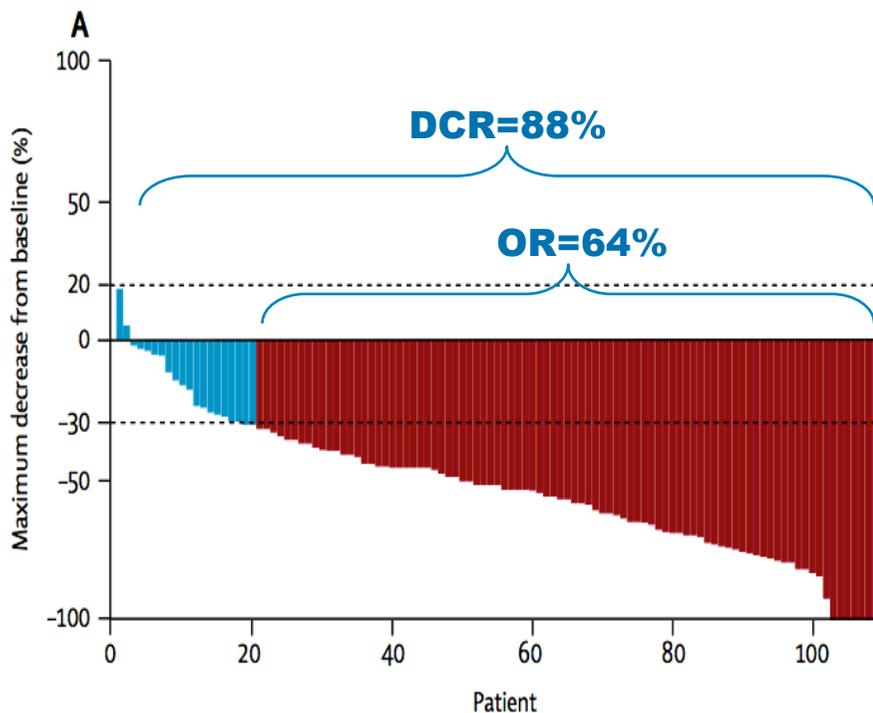


AMM conditionnées demain, quels biomarqueurs ?

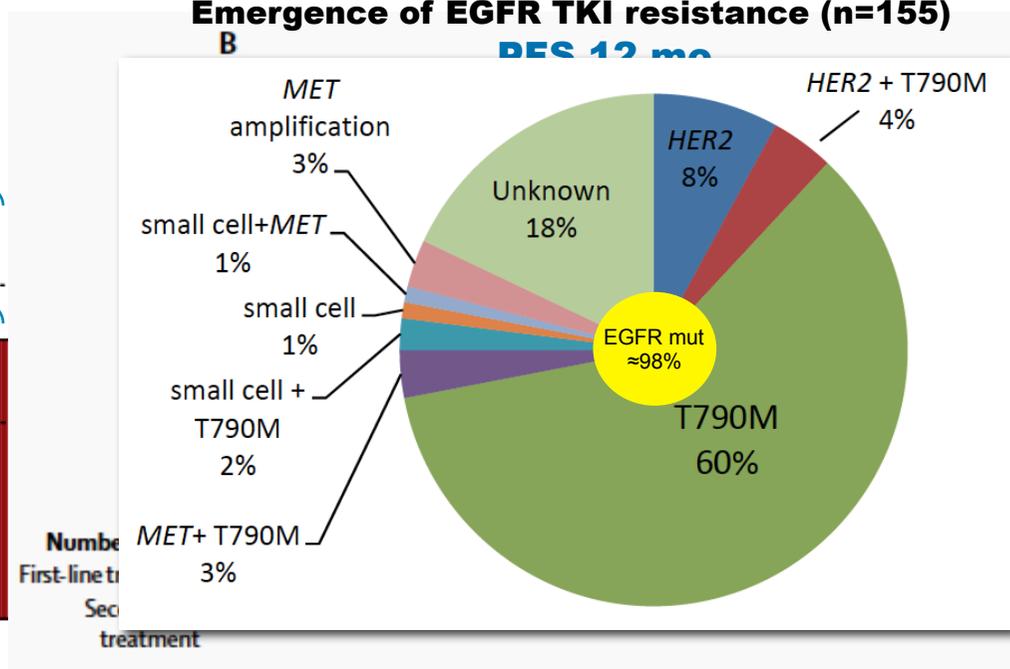
Caractéristiques d' une "addiction oncogénique"

Essai LUX-Lung 2

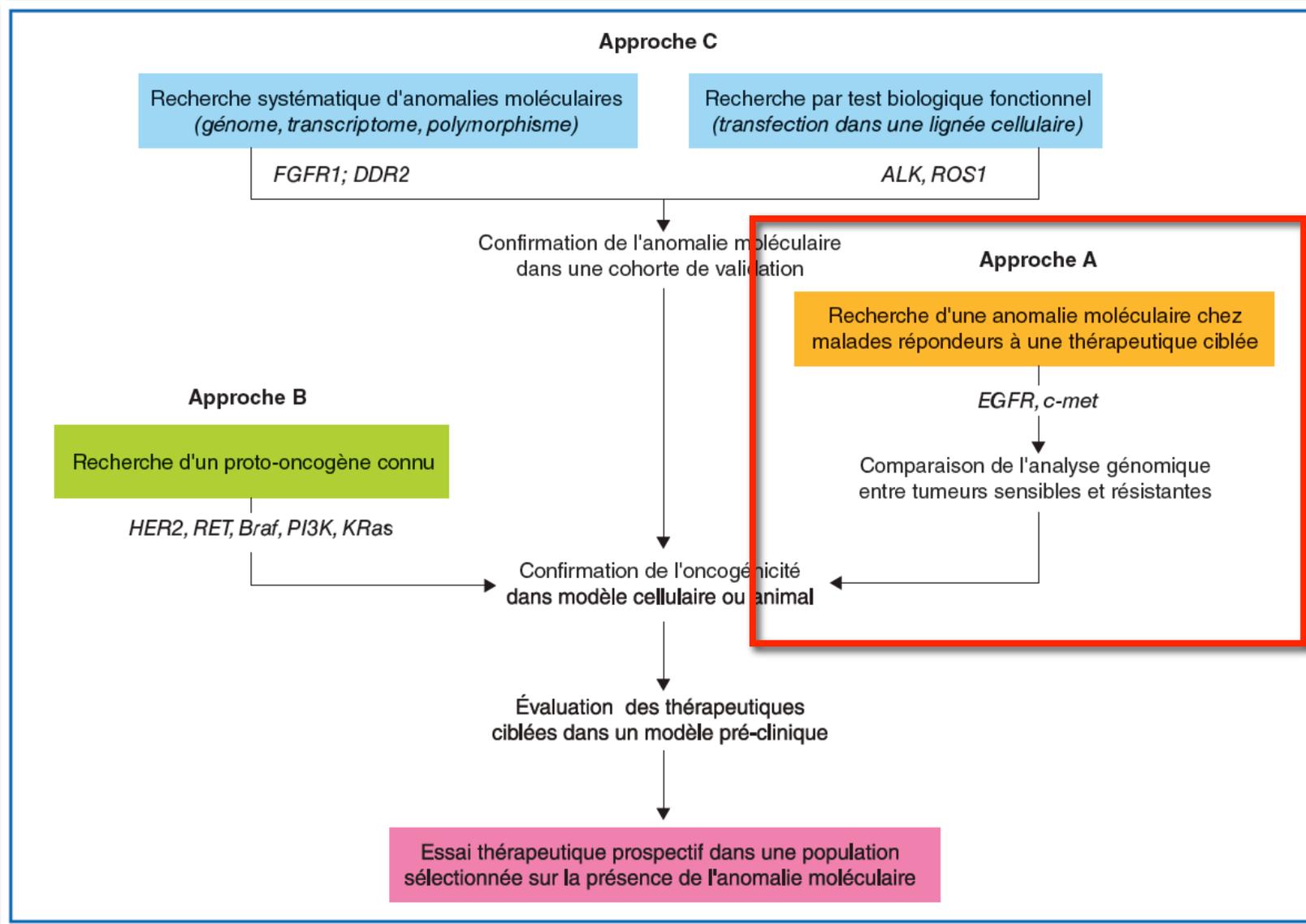
Adenocarcinoma EGFR mut, n=126
 Afatinib (40 mg/dy), 1st/2nd line



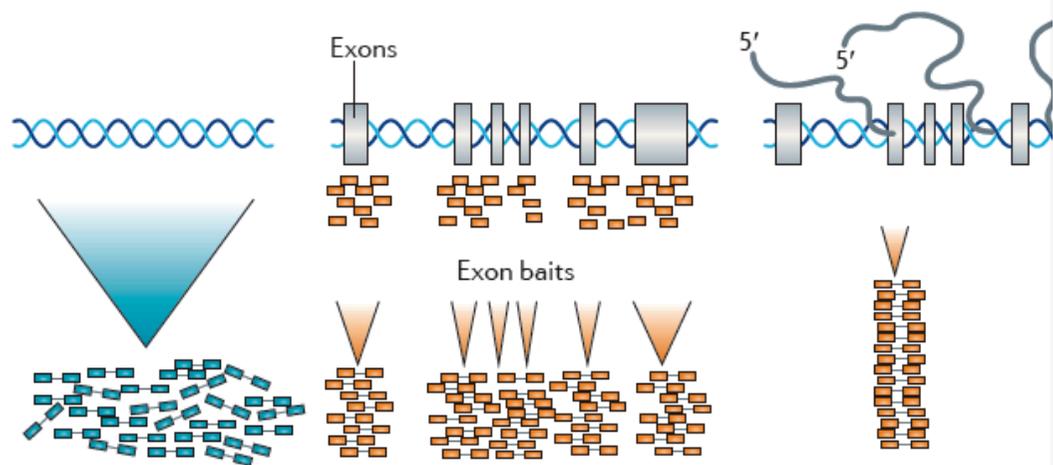
Emergence of EGFR TKI resistance (n=155)



AMM conditionnées demain, quels biomarqueurs ?



AMM conditionnées demain, quels biomarqueurs ?



Whole genome

Predominant applications:

- Structural variants
- Point mutations
- Copy number variation

Whole-exome (1%)

Predominant applications:

- Point mutations
- Copy number variation

PCR amplicon

Predominant applications:

- Point mutations
- Deletions

Box 1 | Barriers for clinical translation

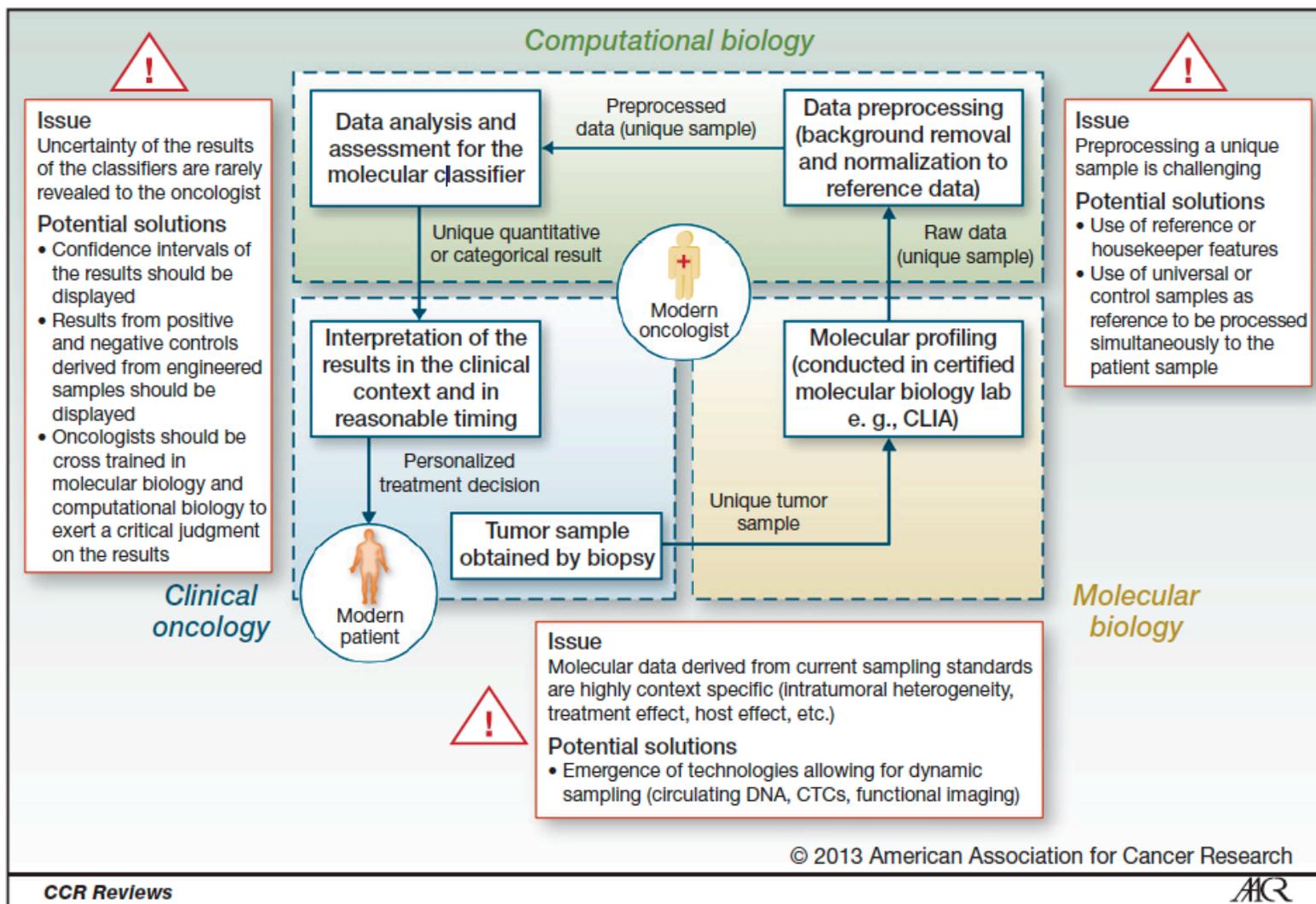
Molecular diagnostics

- Choice of assay and design
- Cost
- Tissue quality
- Tumour content
- Analytical validity
- Clinical Laboratory Improvements Amendment (CLIA) certification
- Turnaround time
- Bioinformatics analysis

Clinical implementation

- Tissue acquisition
- Heterogeneity
- Expert interpretation
- Pathway versus tissue of origin
- Availability of broad panels of drugs
- Trial design and end points
- Clinical validity and utility

AMM conditionnées demain, quelle organisation ?





AMM conditionnées demain...

- Intérêt des approches NGS
- Intérêt du (pre-)screening des malades
- Importance de raccourcir les délais d'ouverture des essais (action au près de l'ANSM)
- Importance des inclusions sur la base de la détermination locale du biomarqueur avec confirmation centralisée
- Importance des cohortes (registre?) en population générale
 - connaître la valeur pronostique des marqueurs
 - bras "contrôle" des essais phase II en cas d'addiction oncogénique (solution à l'effet "cross-over"?; augmenter l'ASMR des biothérapies)
 - valoriser les "ATU" et la période de "mise à disposition" (apporter de la connaissance en population non "sélectionnée"; évaluation des toxicités et de leur gestion)
- Nécessité d'évaluer les thérapeutiques ciblées en population non ciblée
- Nécessité d'essais adaptés à l'identification et à la validation d'un biomarqueur (limiter l'attrition des molécules en développement)
- Nécessité/difficulté d'évaluer les associations thérapeutiques
- Nécessité/difficulté d'évaluer les stratégies thérapeutiques

AMM conditionnées demain...



Drug	Lead company	Most advanced indications	Phase
Anti-PD1			
Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Renal cell cancer, melanoma, NSCLC	III
Lambrolizumab	Merck & Co.	Melanoma	II
Pidilizumab*	CureTech	Colorectal cancer, melanoma, DLBCL	II
AMP-224†	GlaxoSmithKline	Solid tumours	I
Anti-PDL1			
MEDI-4736	AstraZeneca	Solid tumours	I
MPDL3280A	Roche	Melanoma, solid tumours	I

John Takas/Alamy

New checkpoint inhibitors ride the immunotherapy tsunami



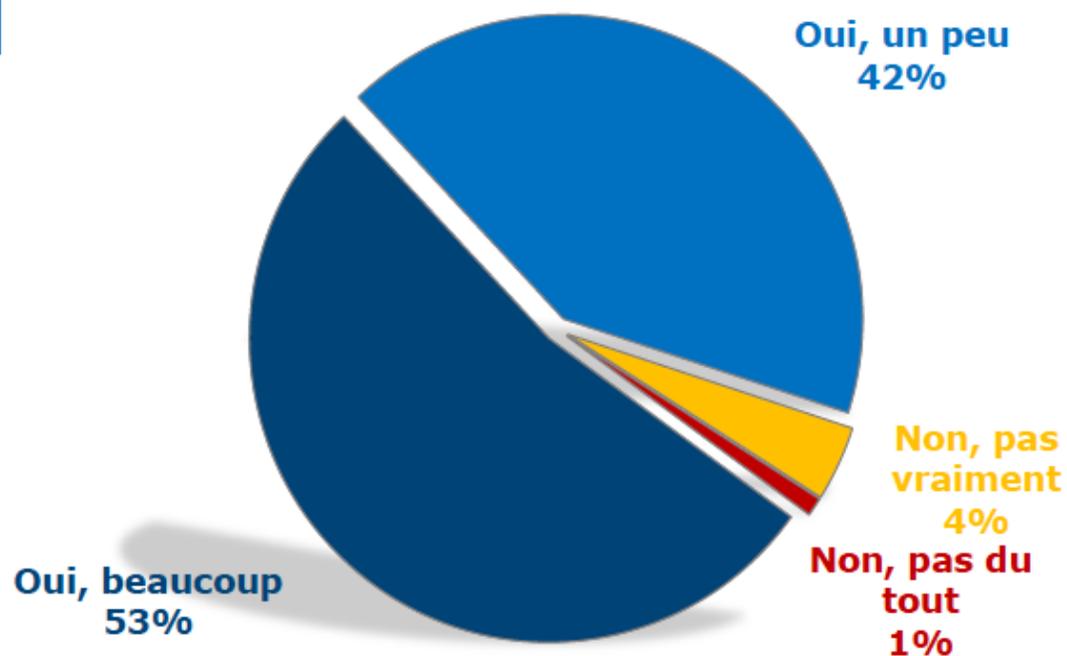


L'innovation thérapeutique est associée à la survie

Enquête IFOP 2012, n=1013

Question : Selon vous l'innovation thérapeutique a-t-elle permis ces vingt dernières années d'augmenter les chances de survie après un cancer ?

**TOTAL Oui
95%**

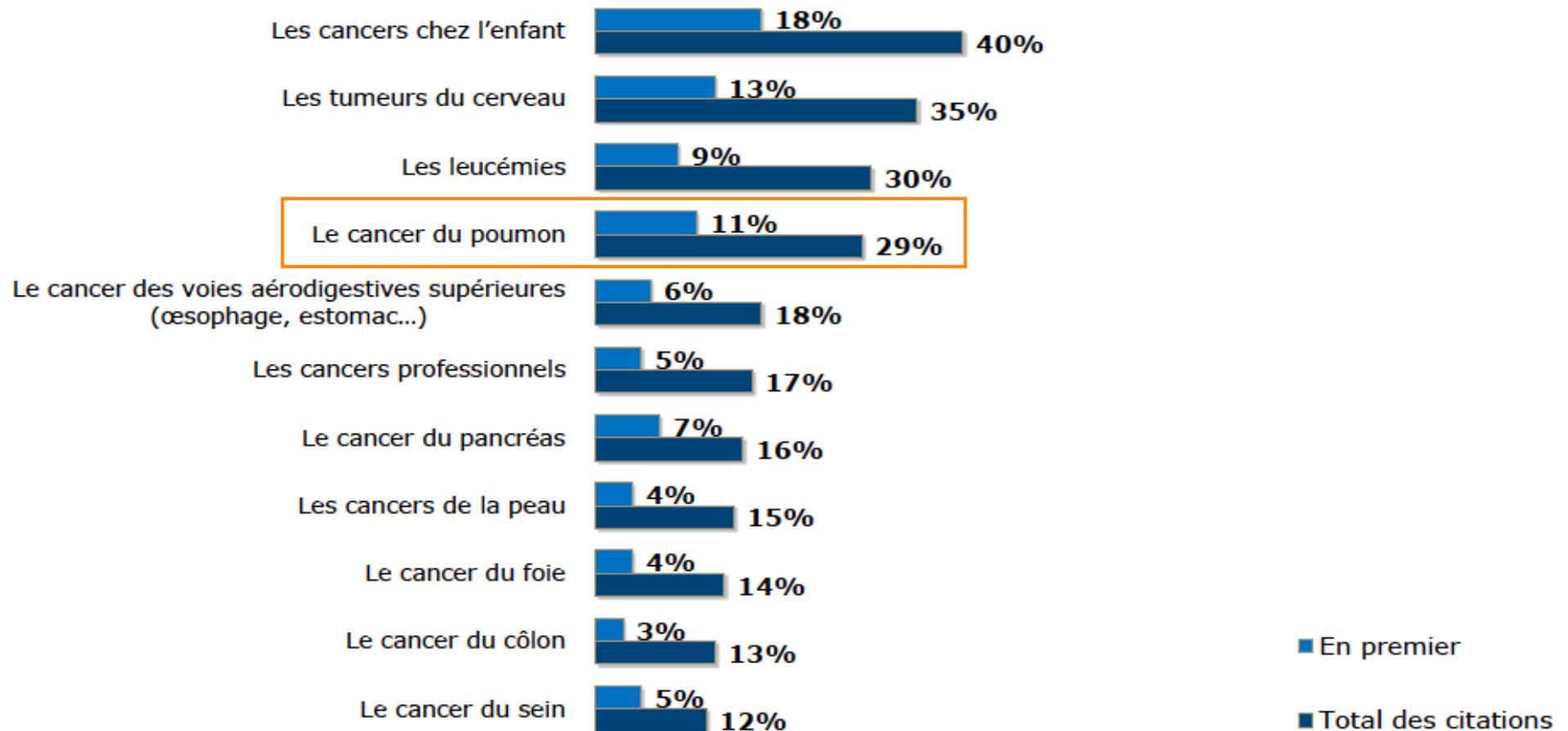


**TOTAL Non
5%**

Qu'est ce qu'une innovation ?

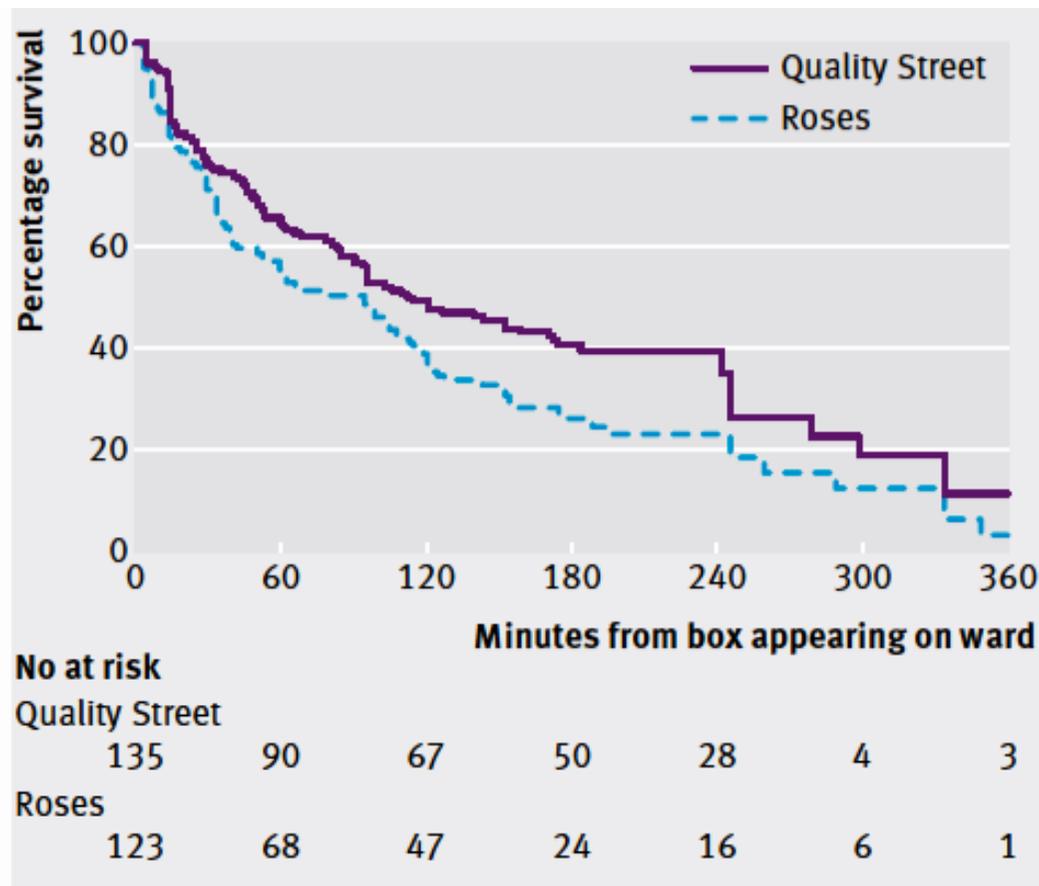
Enquête IFOP 2012, n=1013

Question : Et toujours selon vous, dans la liste suivante, sur quels cancers faut-il concentrer la recherche dans les dix années à venir ? En premier ? En deuxième ? En troisième ?



Déclarations d'intérêt...

The survival time of chocolates on hospital wards:
covert observational study



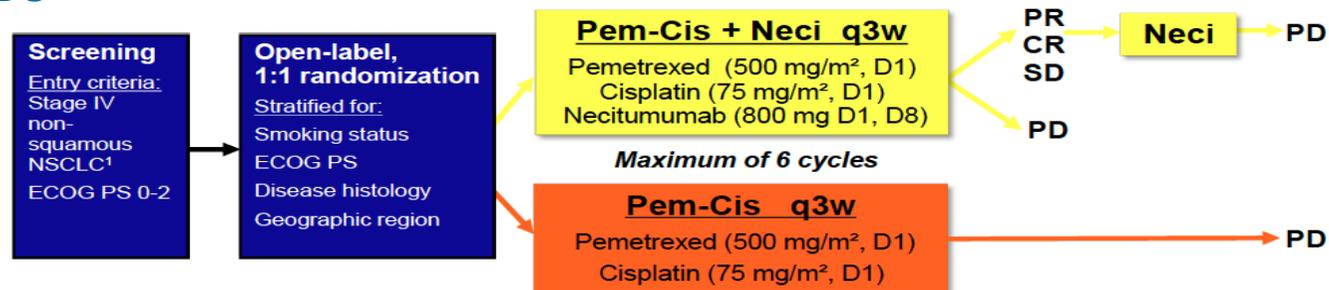
AMM conditionnées, necitumumab ?

Phase III, 1ère ligne, objectif principal OS (HR=0.80)

IHC EGFR par H-score pour tous les malades; étude “exploratoire”

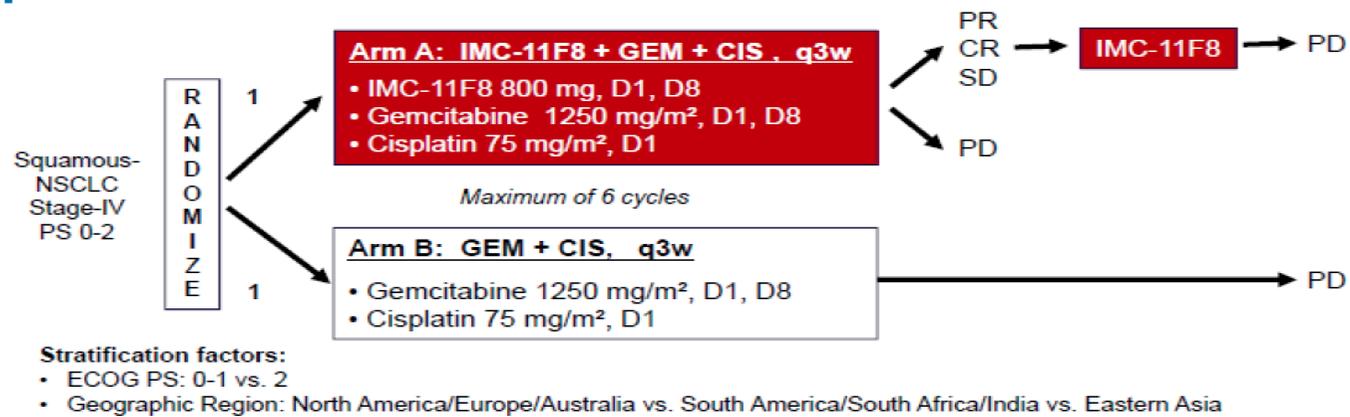
INSPIRE, ADC

(n=947)



SQUIRE, Epi

(n=1047)



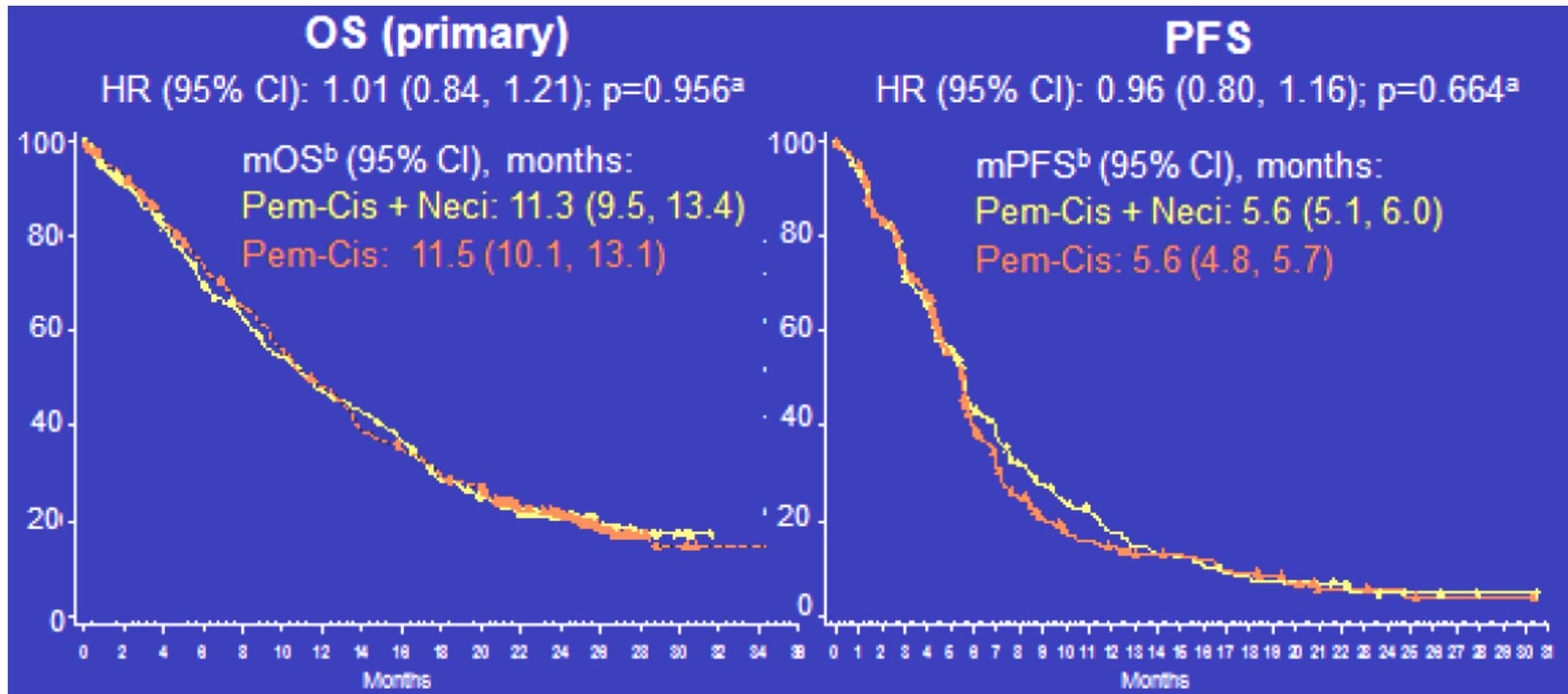
AMM conditionnées, necitumumab ?

- 31/01/2011, arrêt des inclusions dans l'essai INSPIRE à la demande de l'IDMC (633/947)
 - Augmentation du risque thromboembolique sur le bras expérimental
 - Poursuite de cis/pem
 - Interruption des inclusions sans complication thromboembolique
- les malades n'ayant pas
et poursuite chez ceux qui ont reçu

Restriction épidermoïdes ?

AMM conditionnées, necitumumab ?

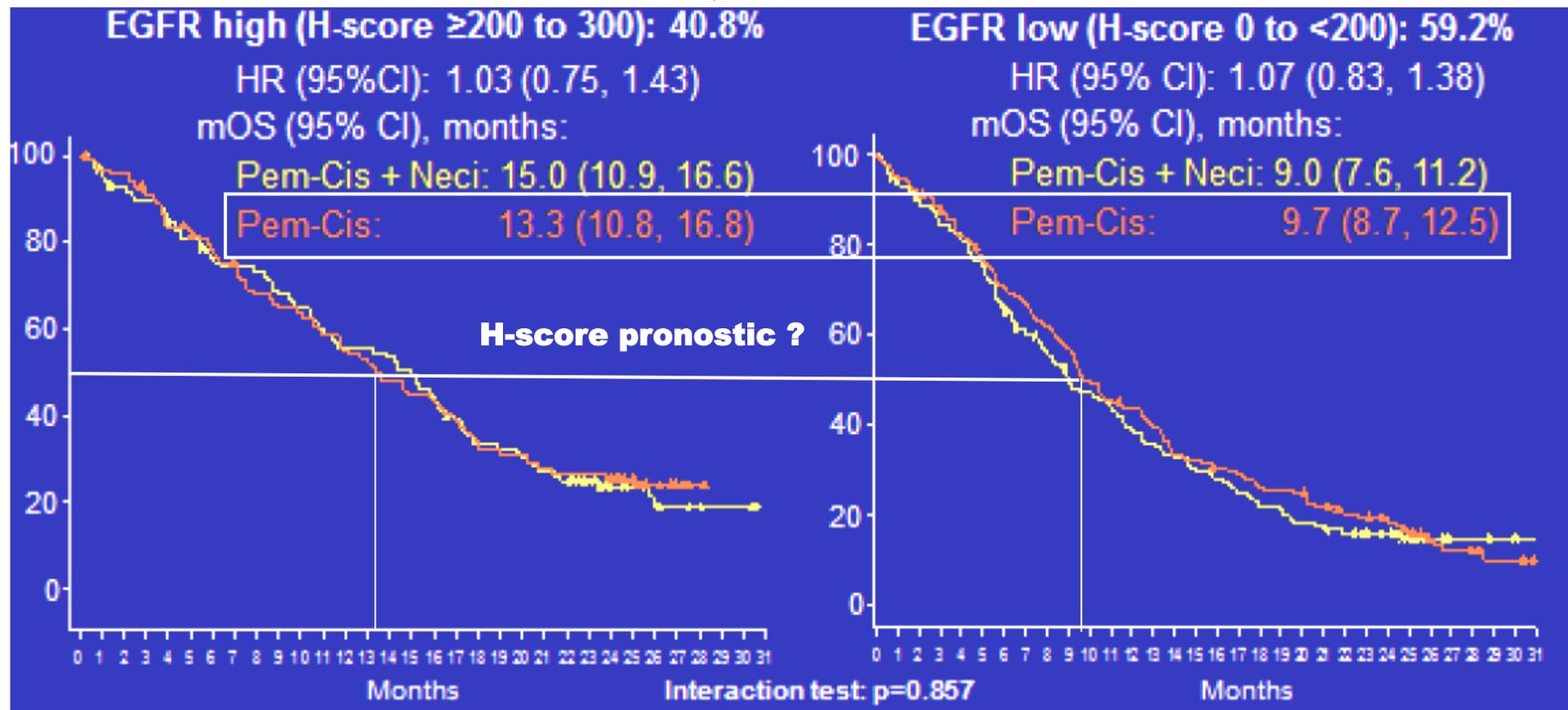
INSPIRE, ADC
(n=633)



AMM conditionnées, necitumumab ?

INSPIRE, ADC
(n=633)

H-score réalisé chez 85% des malades





AMM conditionnées, necitumumab ?



SQUIRE, Epi
(n=1047)

Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
U.S.A.

Date: Tuesday, August 13, 2013

For Release: Immediately

Contact: Keri McGrath P: (317) 370-8394 E: mcgrath_happe

Impact EGFR H-score ?

Lilly Announces Positive Results from SQUIRE Study Meets Primary Endpoint of Overall Survival

*... overall survival in
with stage IV squamous NSCLC*

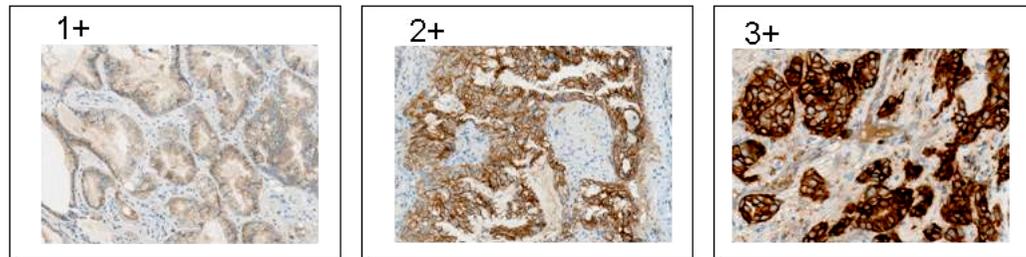
INDIANAPOLIS—Eli Lilly and Company (NYSE:LLY) today announced that SQUIRE, a recently completed Phase III study, met its primary endpoint, finding that patients with stage IV metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) experienced increased overall survival (OS) when administered necitumumab (IMC-11F8) in combination with gemcitabine and cisplatin as a first-line treatment, as compared to chemotherapy alone.

The most common adverse events occurring more frequently in patients on the necitumumab arm were rash and hypomagnesemia. Serious, but less frequent, adverse events occurring more often on the necitumumab arm included thromboembolism.

AMM conditionnées, onartuzumab ?

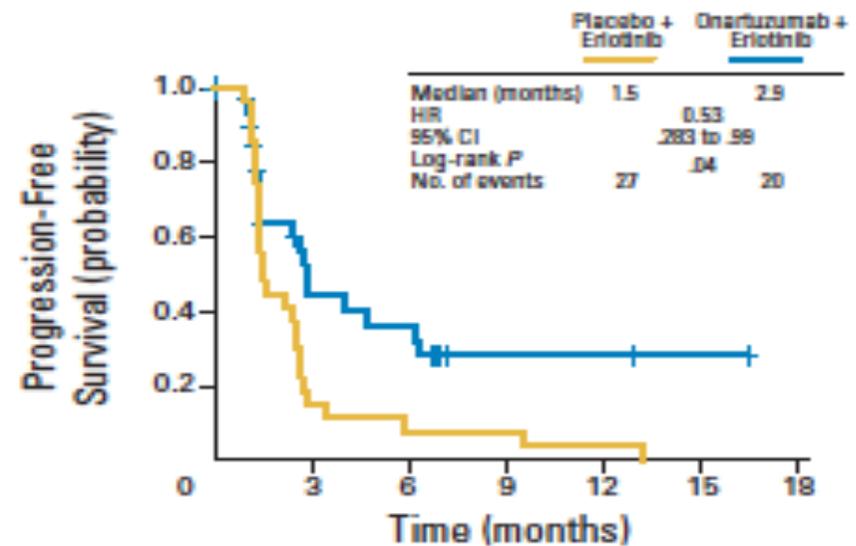
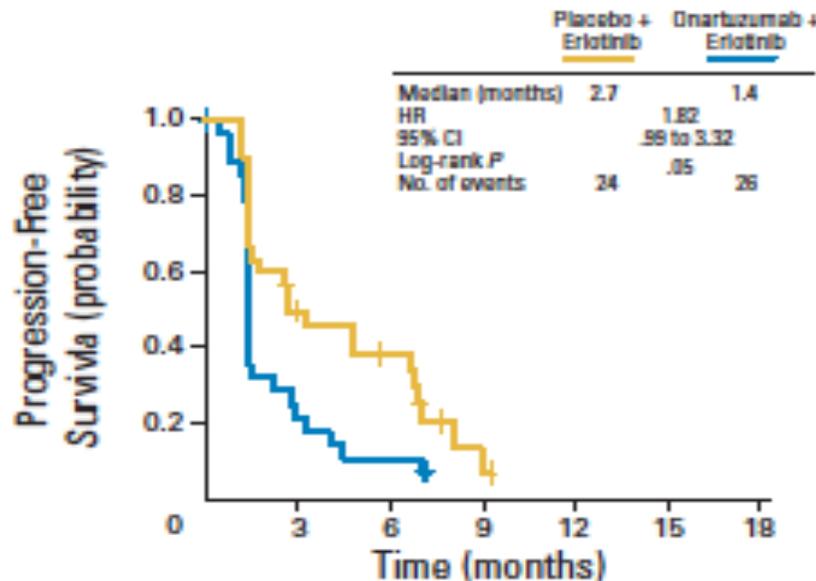
Surexpression de c-met et sensibilité aux ac-anti-cmet ?

- Intensity of Met staining on tumor cells scored on 0–3+ scale



Met-negative, 48%

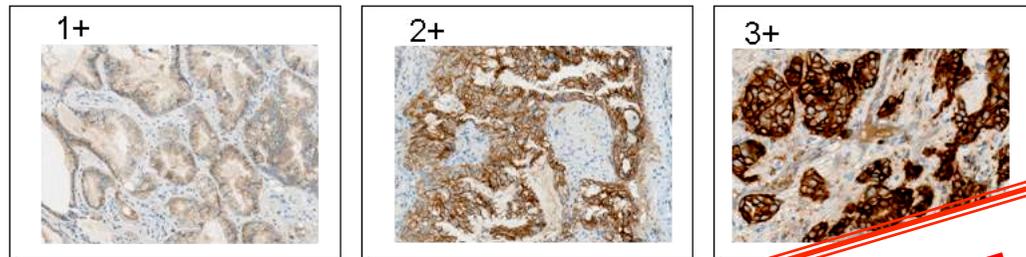
Met-positive, 52%



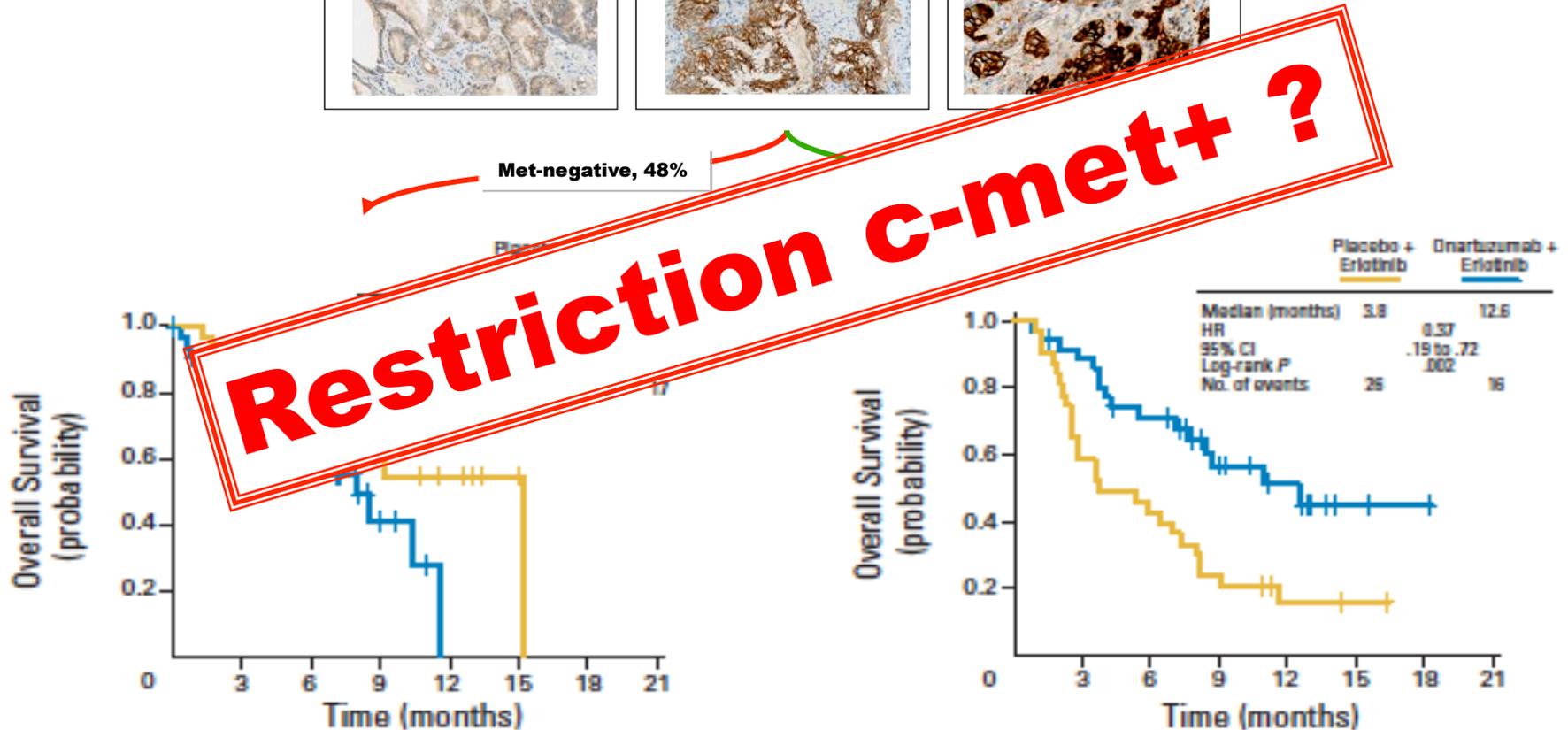
AMM conditionnées, onartuzumab ?

Surexpression de c-met et sensibilité aux ac-anti-cmet ?

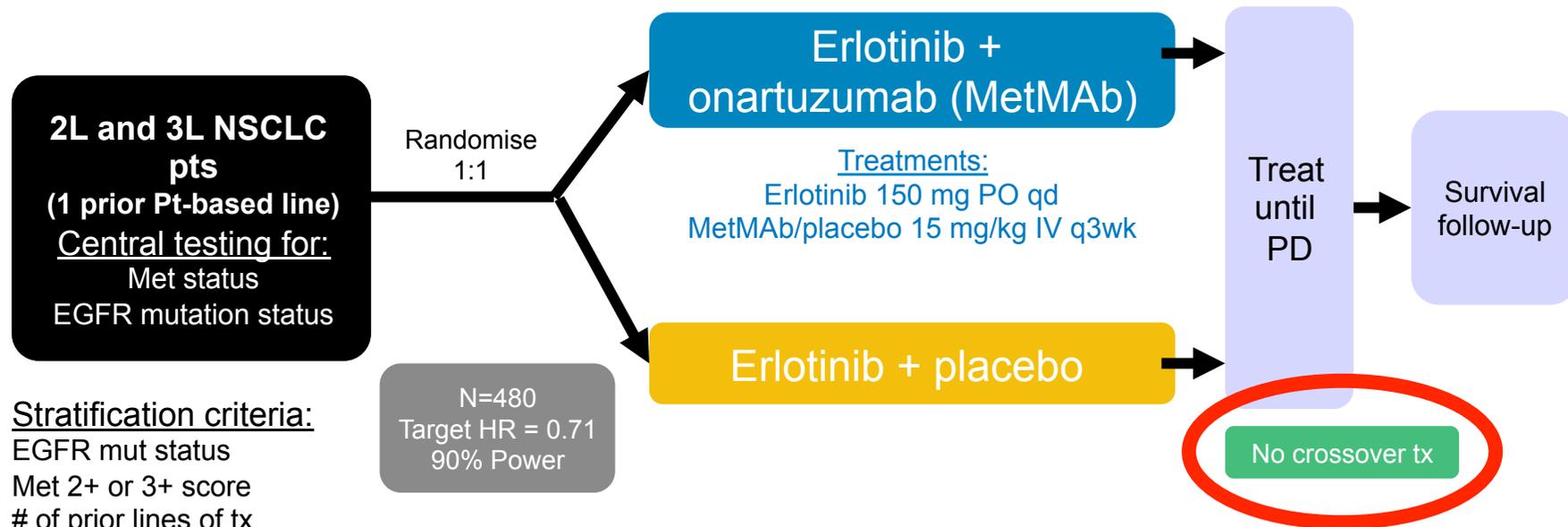
- Intensity of Met staining on tumor cells scored on 0–3+ scale



Met-negative, 48%



AMM conditionnées, onartuzumab ?



Stratification criteria:
EGFR mut status
Met 2+ or 3+ score
of prior lines of tx
Histology

N=480
Target HR = 0.71
90% Power

Key eligibility criteria:
Stage IIIB or IV Met diagnostic positive NSCLC
1-2 prior lines of tx
No prior EGFR inhibitor
ECOG PS 0 or 1

Primary endpoint:
Overall survival (OS)
Secondary endpoints:
Progression-free survival (PFS)
Overall response rate (ORR)
Quality of life (QoL)
Safety

Interim analyses (IA):
One IA at 67% of information (243 events)
O'Brien Fleming alpha spending function
Final analysis (363 events)

AMM conditionnelle, Braf TK/Braf V600E ?

BRaf

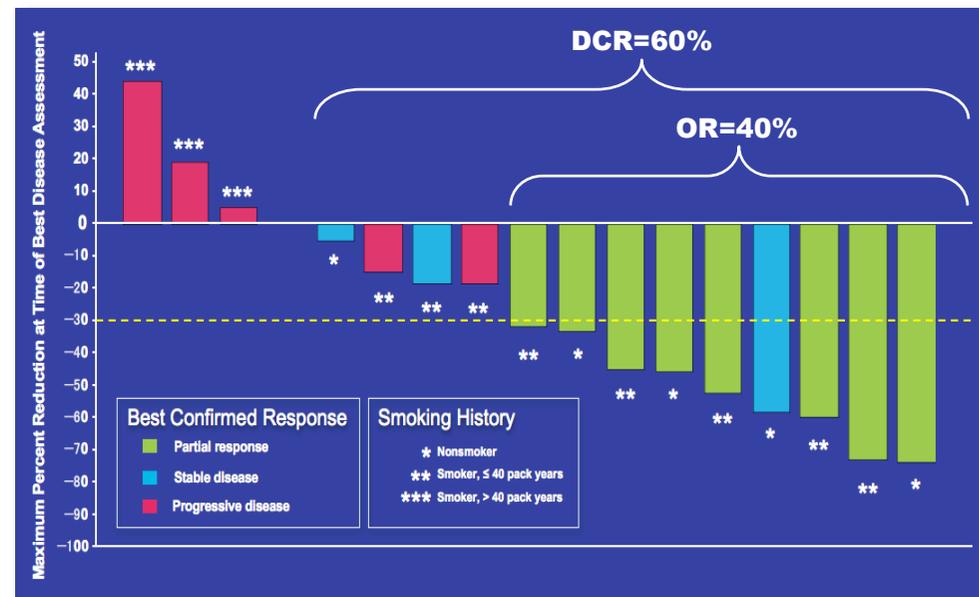
Tabac !

■ Phase II, dabrafenib (150 mg x 2/j)

- Stade IV, PS≤2
- BRaf V600E en local
- ≥ 1 ligne de traitement
- Bloc de 20 malades

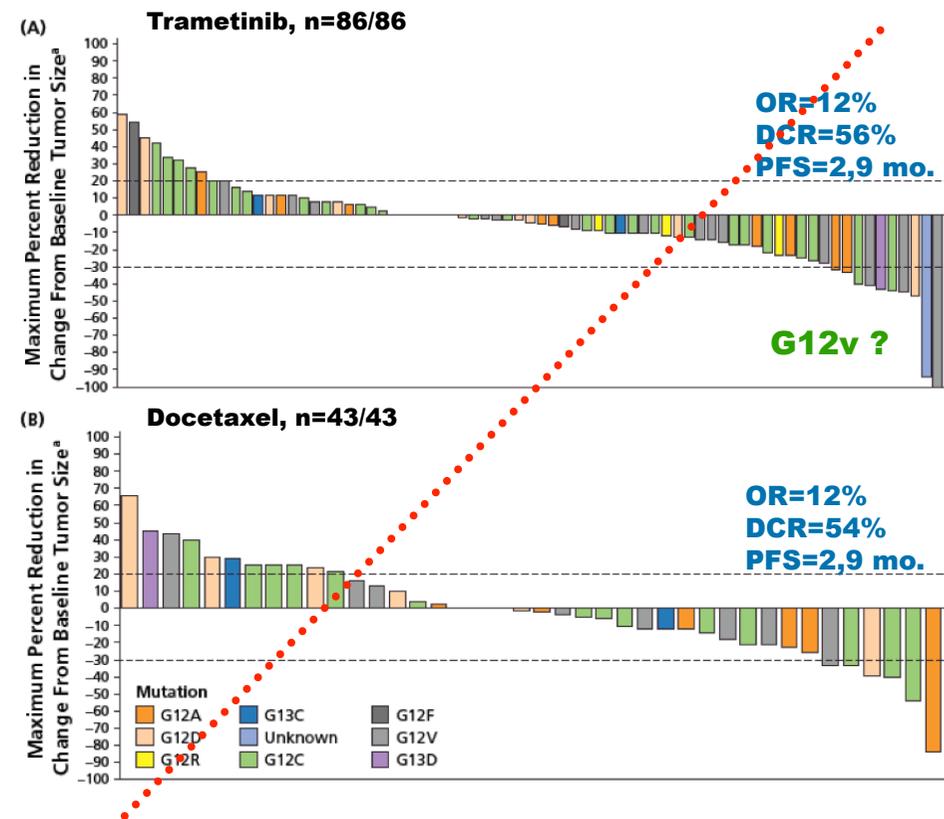
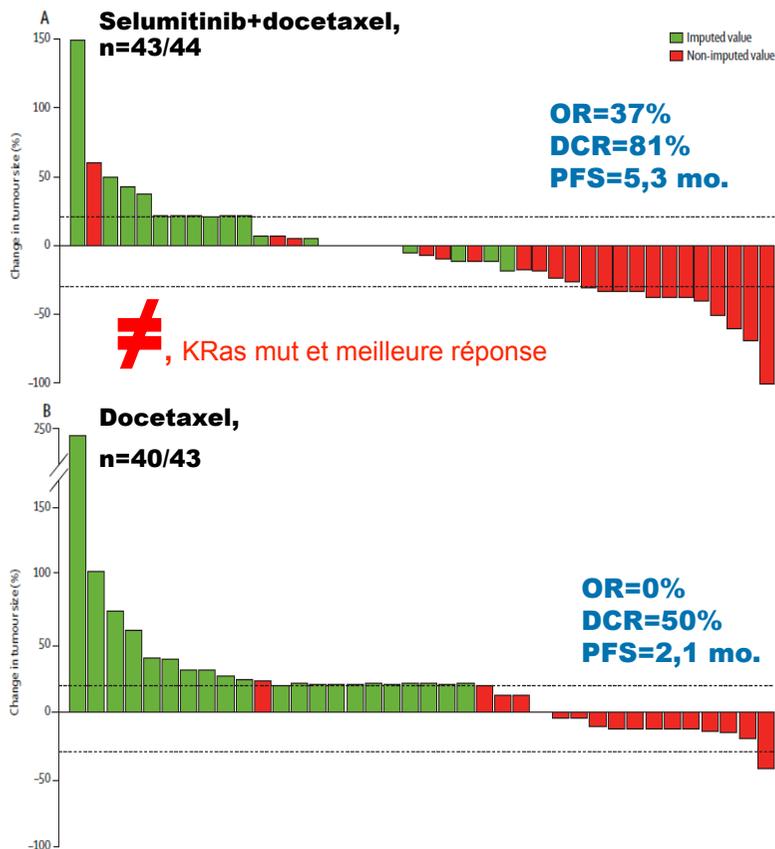
■ Population (n=20)

- Age: 66 ans (28-77)
- Sexe: 64% homme
- Tabac: 68% fumeurs



AMM conditionnée, MEKi/KRas ?

KRas



Quelle AMM, petites molécules ?

LUME-lung program, Phase III trials, 2nd line

Principal objective PFS, HR=0.78 and OS, HR=0.82

LL1

Stage IIIB/IV or recurrent NSCLC patients
(all histologies)

Stratification:
ECOG PS (0 vs 1)
Prior bevacizumab (yes vs no)
Histology (squamous vs non-squamous)
Brain metastases (yes vs no)

N=1314

Nintedanib 200mg BID PO, D2-21,
+ docetaxel 75mg/m² IV, D1,
21-day cycles (n=655)

PD

Placebo 200mg BID PO, D2-21,
+ docetaxel 75mg/m² IV, D1,
21-day cycles (n=659)

PD

LL2

Stage IIIB/IV or recurrent NSCLC patients
(NonSquamous)

Stratification:
ECOG PS (0 vs 1)
Prior bevacizumab (yes vs no)
Histology (ADK vs LC)
Brain metastases (yes vs no)

N=1116

Nintedanib 200mg BID PO, D2-21,
+ pemetrexed 500 mg/m² IV, D1,
21-day cycles (n=353)

PD

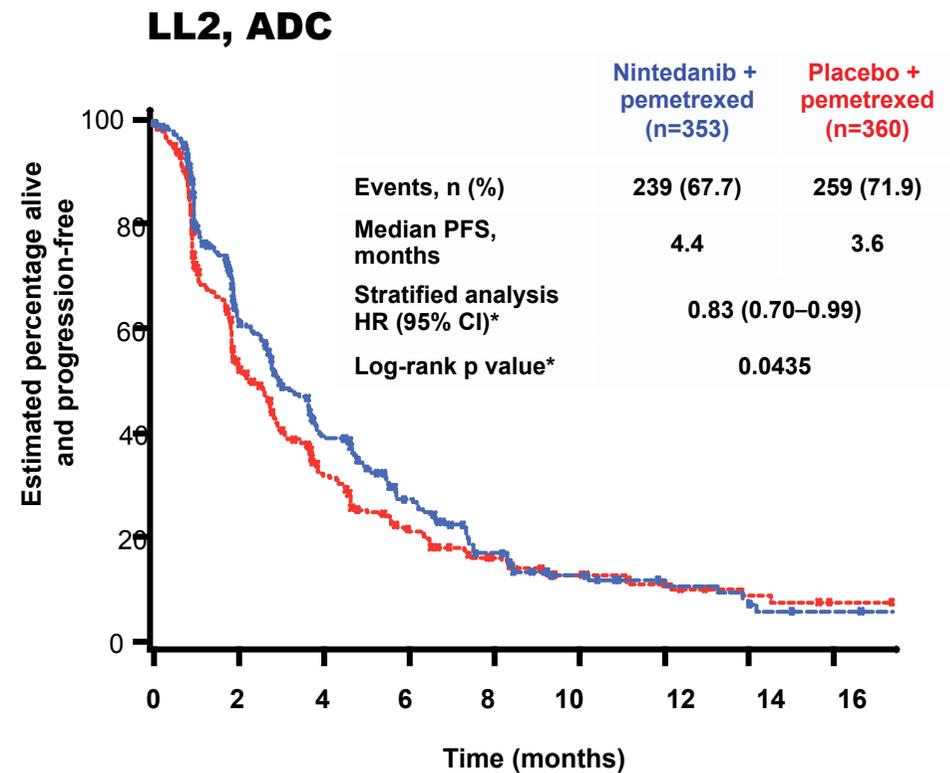
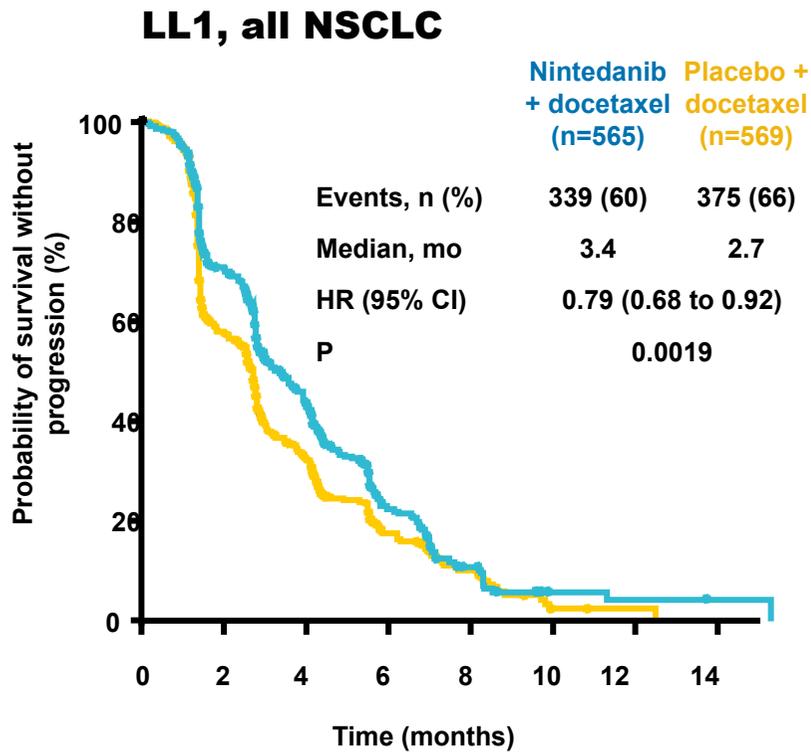
Placebo 200mg BID PO, D2-21,
+ pemetrexed 500 mg/m² IV, D1,
21-day cycles (n=360)

PD

Arrêt pour futilité
n=713

Quelle AMM, petites molécules ?

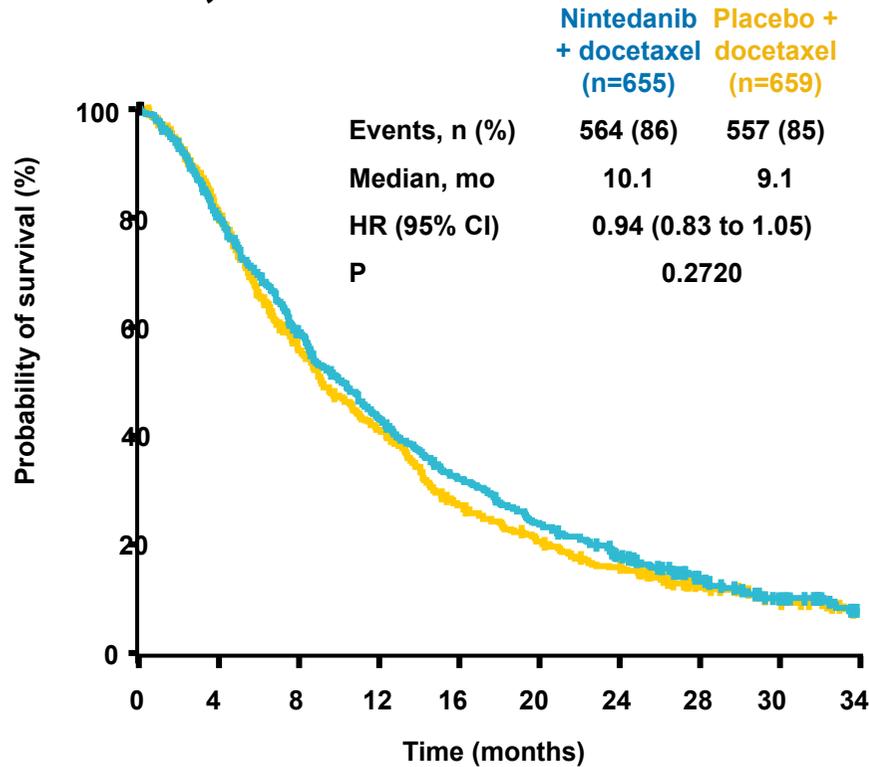
LUME-lung program, Phase III trials, 2nd line



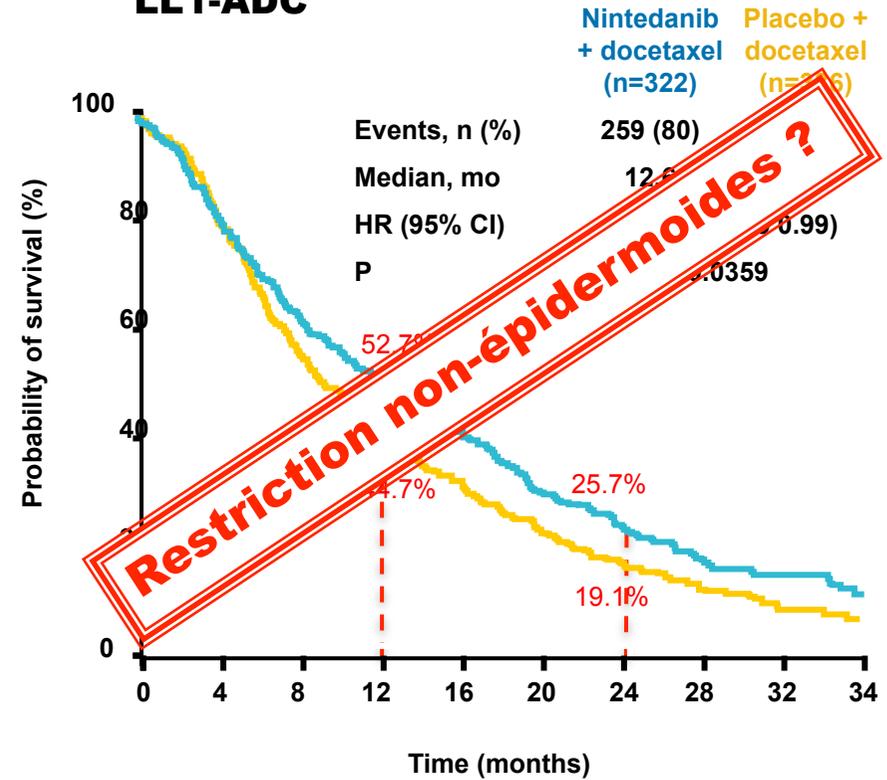
Quelle AMM, petites molécules ?

LUME-lung program, Phase III trials, 2nd line

LL1, NSCLC



LL1-ADC



AMM conditionnées, petites molécules

Table 7 Summary of selected targeted biological therapies for advanced non-small

Résultats PR0FILE 1007

Agent	Main molecular target(s)	Current status
<i>Oral, small molecule TKIs</i>		
Crizotinib	ALK, MET, ROS1	Conditional EU approval for Tx of adult pts with previously treated, ALK-positive, advanced NSCLC [25]
Afatinib ^a	EGFR, HER2, HER4	Received positive opinion from EMA's CHMP for Tx of EGFR TKI-naïve adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [70]
Dabrafenib	BRAF	Experimental (e.g. currently being evaluated in pts with pretreated, BRAF mutation-positive, advanced NSCLC in a phase II trial [71])
Erlotinib ^a	EGFR	EU approved for first-line Tx of pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [72] ^b
Gefitinib ^a	EGFR	EU approved for Tx of adult pts with EGFR-positive, locally-advanced or metastatic NSCLC [73]
Nintedanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	Experimental (e.g. has improved OS ^c and PFS ^d as a component of second-line Tx in a phase III trial [74])
Selumetinib	MEK1/2	Experimental (e.g. has improved PFS ^c as a component of second-line Tx in a phase II study of pts with KRAS-positive, advanced NSCLC [75])
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF kinases, RET	Experimental – however, has failed to improve OS ^d , either as a component of first-line Tx or as a third- or fourth-line Tx, in phase III trials [76, 77]
Tivantinib	MET	Experimental – however, phase III development has been discontinued due to lack of efficacy [78]
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	Experimental – however, insufficient data from phase III studies to determine efficacy in pts with RET rearrangement [79]; development in NSCLC has been discontinued [80]

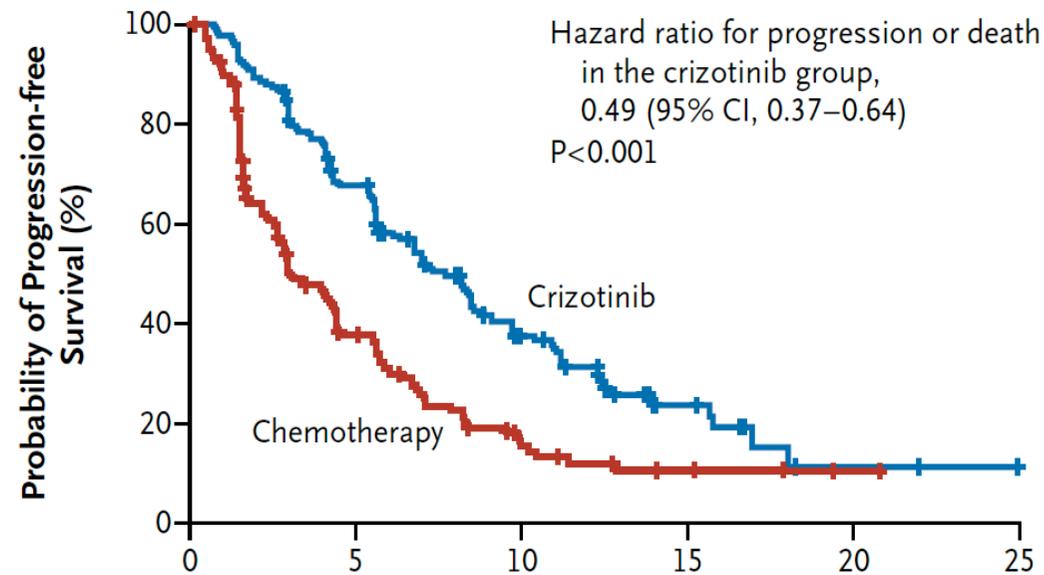
AMM conditionnée, crizotinib

PROFILE 1007, phase III trial, ALK+
(n=347)

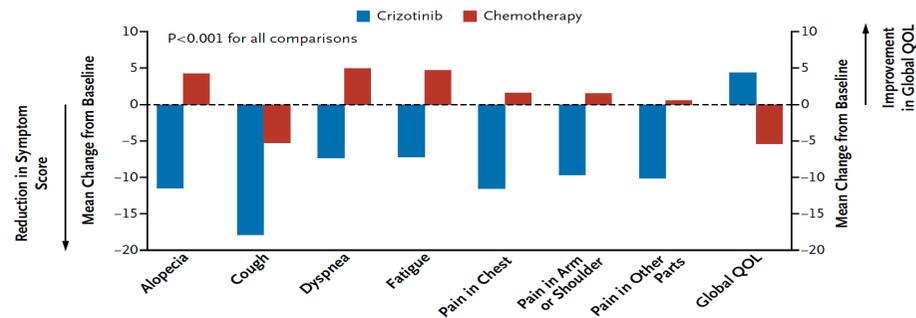
Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced
ALK-Positive Lung Cancer

Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D.,
Kazuhiro Nakagawa, M.D., Ph.D., Takashi Seto, M.D., Lucio Crinó, M.D.,
Myung-Ju Ahn, M.D., Tommaso De Pas, M.D., Benjamin Besse, M.D., Ph.D.,
Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Fiona Blackhall, M.D., Ph.D., Yi-Long Wu, M.D.,
Michael Thomas, M.D., Kenneth J. O'Byrne, M.D., Denis Moro-Sibilot, M.D.,
D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Tony Mok, M.D., Vera Hirsh, M.D.,
Gregory J. Riely, M.D., Ph.D., Shrividya Iyer, Ph.D., Vanessa Tassell, B.S.,
Anna Polli, B.S., Keith D. Wilner, Ph.D., and Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D.

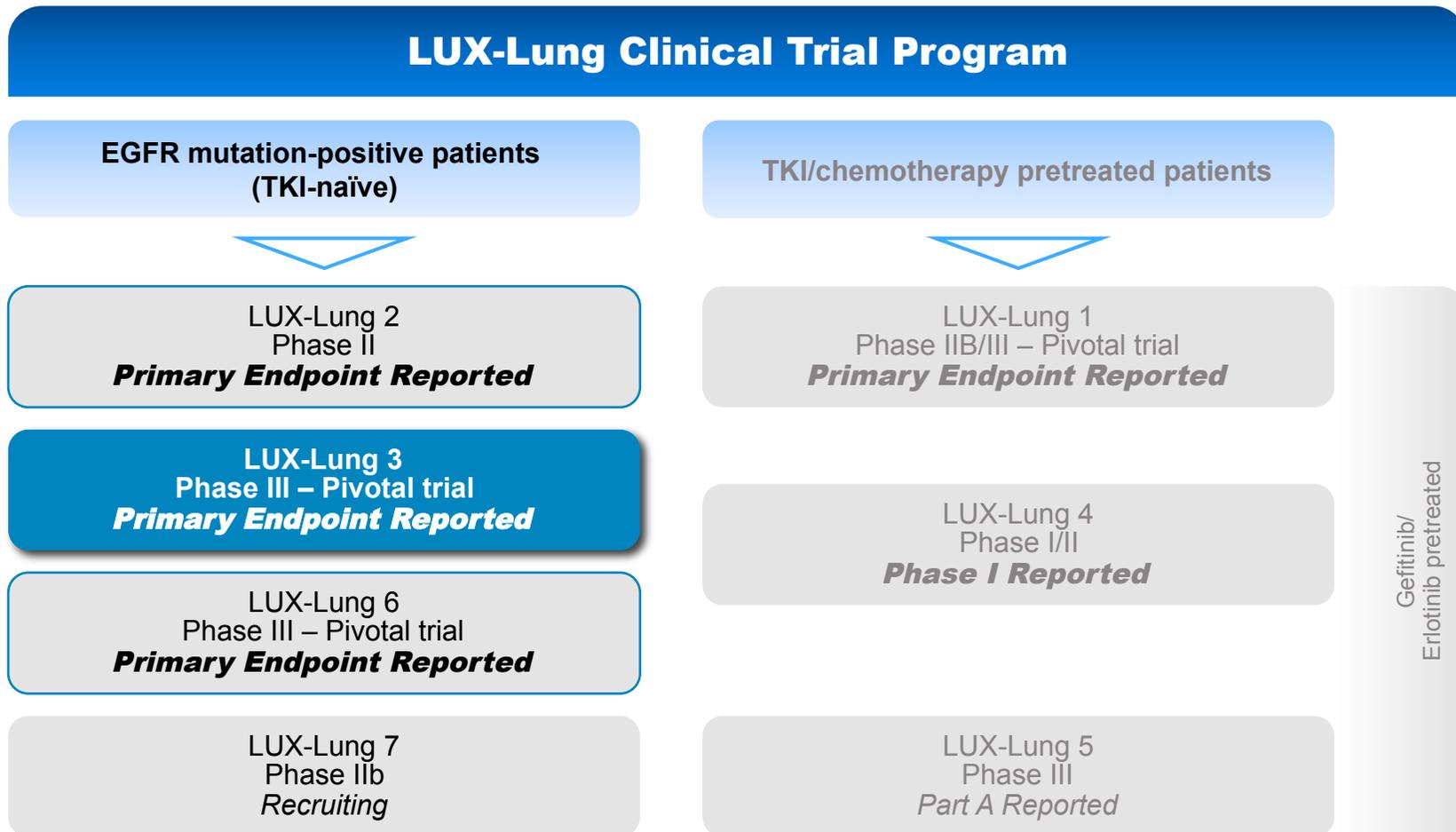
A Progression-free Survival



A Overall Change from Baseline in Symptoms and Global QOL



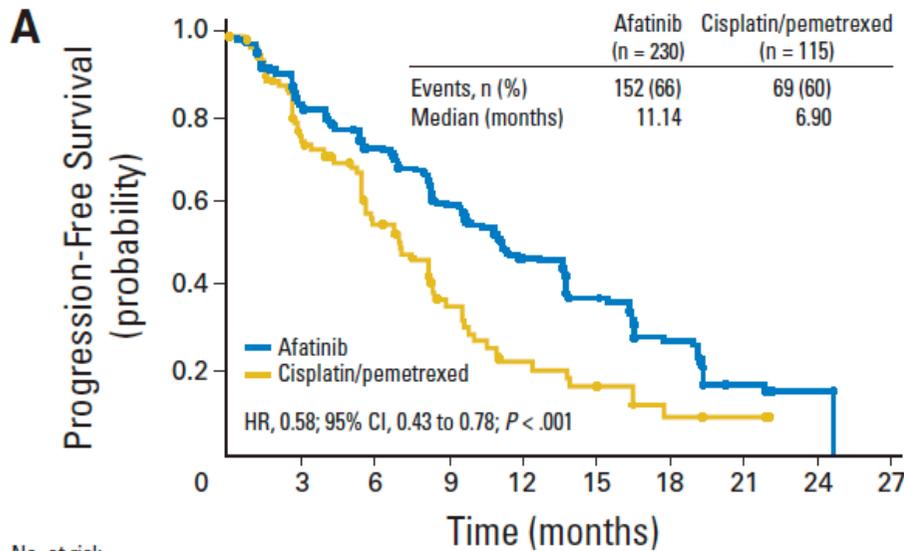
AMM conditionnée, afatinib



AMM conditionnée, afatinib

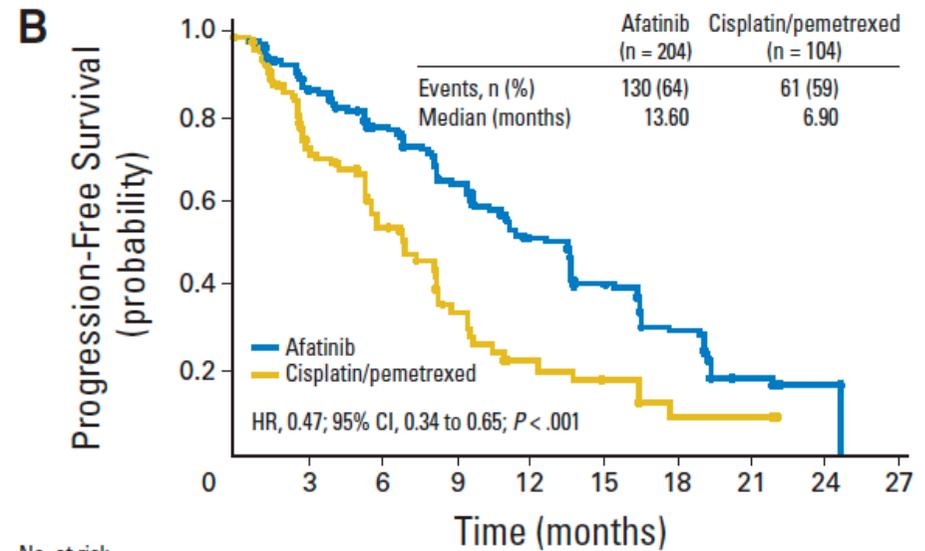
LUX-lung 3, phase III trial, EGFR mutant
(n=345)

All mutations



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0
Cisplatin/pemetrexed	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0

EGFR L858R/del 19 mutations

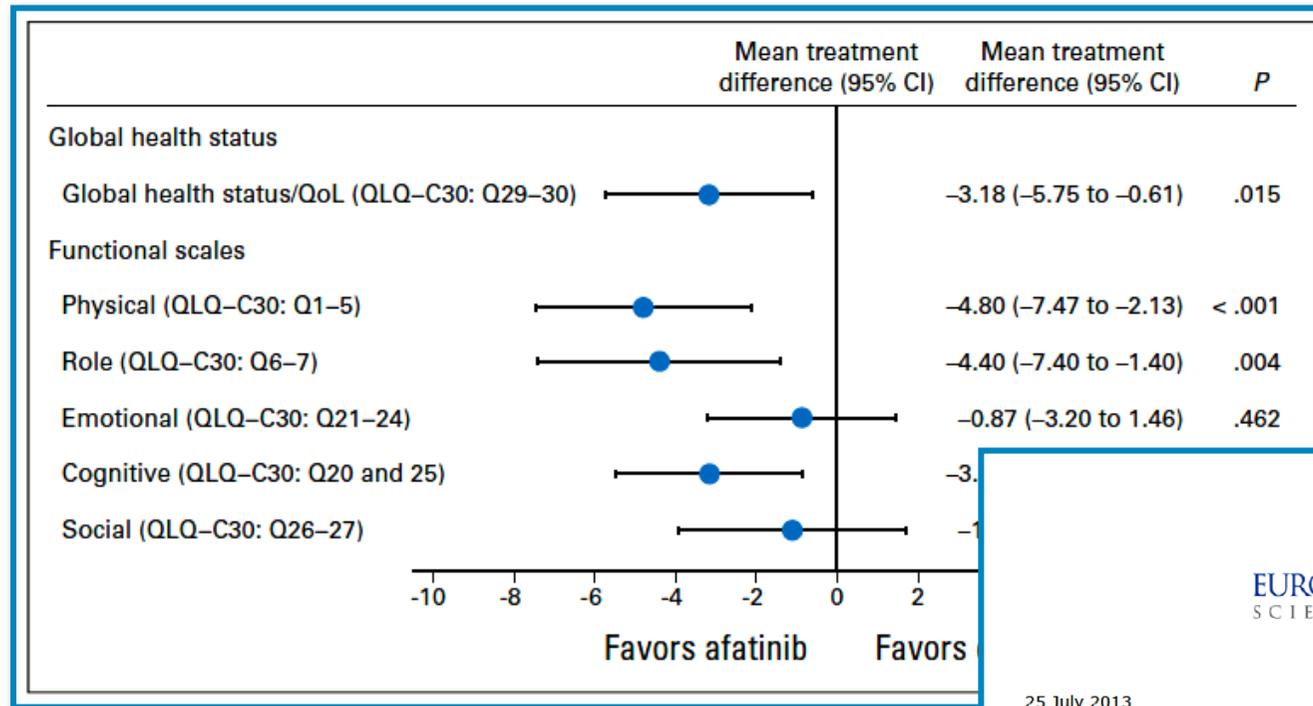


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Afatinib	204	169	143	115	75	49	30	10	3	0
Cisplatin/pemetrexed	104	62	35	17	9	6	2	2	0	0

Race stratification factor	n	HR	95% CI	P
Non-Asian	96	0.68	0.39 to 1.19	.65
Asian	249	0.54	0.38 to 0.76	

AMM conditionnée, afatinib

LUX-lung 3, phase III trial, EGFR mutant
(n=345)




EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 July 2013
EMA/CHMP/447957/2013
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (initial authorisation)

Giotrif
afatinib

AMM conditionnées, petites molécules

Molécule	Condition	Ligne	SMR	ASMR
Iressa (<i>gefitinib</i>)	Mutation activatrice EGFR	Métastatique ou localement avancé	important	minime vs carbo paclitaxel
Tarceva (<i>erlotinib</i>)	Mutation activatrice EGFR	1 ^{ère} ligne métastatique ou localement avancé	important	minime vs sels de platine
Xalkori (<i>crizotinib</i>)	ALK positif	2 ^{ème} ligne avancé	important	modéré vs docetaxel ou pemetrexed
Giotrif (<i>afatinib</i>)	Mutation activatrice EGFR	Naïf de TKI métastatique ou localement avancé	?	? LUX-Lung 7

AMM conditionnées, SMR/ASMR TKI-EGFR

Tableau 1 Essais de Phase III comparant en première ligne de traitement un ITK-EGFR et un doublet à base de platine dans les CBNPC mutés pour l'EGFR.

Auteur	Popula- tion	Mutation	n	ITK	CT	Ré- ponse (%)	SSP (mois)	HR (IC 95 %)	SG (mois)	HR (IC 95 %)
Mok [16]	Asie	Commune/ rare*	261	G	CaP	71/47	9,5/6,3	0,48 (0,36-0,64)	21,6/21,9	1,00 (0,76-1,33)
Mitsudomi [19]	Asie	Commune	172	G	CD	62/32	9,6/6,6	0,52 (0,38-0,72)	35,5/38,8	1,18 (0,77-1,83)
Maemondo [20,21]	Asie	Commune /rare**	228	G	CaP	74/31	10,8/5,4	0,32 (0,24-0,44)	27,7/26,6	0,88 (0,63-1,24)
Zhou [23]	Asie	Commune	154	E	CaGm	83/36	13,1/4,6	0,16 (0,11-0,26)	22,7/28,9	1,04 (0,69-1,58)
Rosell [49]	Europe	Commune	173	E	C/Ca	58/15	9,7/5,2	0,37 (0,25-0,54)	19,3/19,5	1,04 (0,65-1,68)
Yang [24]	Asie/ Caucasien	Commune/ rare*** Commune	345 308	A	CPm	56/23 61/22	11,1/6,9 13,6/6,9	0,58 (0,43-0,78) 0,47 (0,35-0,69)	non atteinte	—
Wu [25]	Asie	Commune/ rare***	364	A	CGm	67/23	11,0/5,6	0,28 (0,20-39)	non rapportée	—

AMM conditionnées, SMR/ASMR crizotinib

Tableau 3 Essais thérapeutiques évaluant le crizotinib dans les CBNPC réarrangés pour ALK.

Auteur	Phase	Popula- tion	Ré-ar- range- ment	n	CT	Ré- ponse (%)	SSP (mois)	HR (95% IC)	SG (mois)	HR (IC 95 %)
Kwak [38]	Phase I	Cauca- sien/Asie	HISF	82	NA	57	72% à 6 mois*	(61-83%)*	NA	NA
Camidge [39]	Phase I, étendue	Cauca- sien/Asie	HISF	143	NA	60,8	9,7	(7,7-12,8)	74,8% à 1 an**	(66,4-81,5%)**
Kim [40]	Phase II	Cauca- sien/Asie	HISF	259	NA	60	8,1	(6,8-9,7)	non rap- portée	—
Shaw [41]	Phase III, 2 nd ligne	Cauca- sien/Asie	HISF	347	CT P (n = 99) D (n = 72)	65/20 29 7	7,7/3 4,2 2,6	0,49 (0,37-0,64) 0,59 (0,43-0,80) 0,30 (0,21-0,43)	20,3/22,8	1,02 (0,68-1,54)
Profile 1014 [33]	Phase III, 1 ^{re} ligne	Cauca- sien/Asie	HISF	334	C/P	—	—	—	—	—



AMM conditionnées, SMR/ASMR TKI-EGFR

- Essais concordants en faveur du bras ITK
 - Gefitinib, erlotinib, afatinib (*phase II dacomitinib*)
 - Populations asiatiques et caucasiennes
 - Taux de réponse, ≈60%
 - Probabilité de progression, ↘ 50%
 - » “Hazard ratio” similaires; IC superposables (*sauf OPTIMAL*)
 - Profil de tolérance favorable
 - Qualité de vie améliorée dans trois essais
 - Données médico-économiques

AMM conditionnées, SMR/ASMR TKI-EGFR

Tableau 1 Essais de Phase III comparant en première ligne de traitement un ITK-EGFR et un doublet à base de platine dans les CBNPC mutés pour l'EGFR.

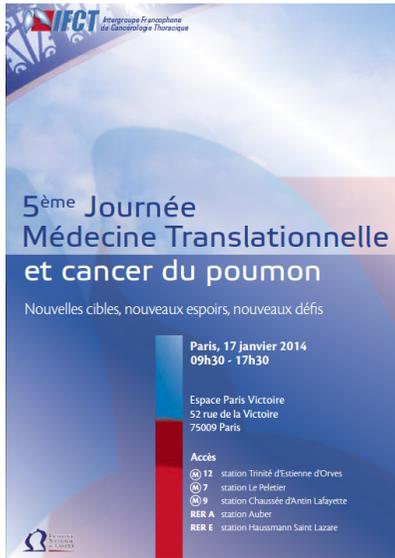
Auteur	Popula- tion	Mutation	n	ITK	CT	Ré- ponse (%)	SSP (mois)	HR (IC 95 %)	SG (mois)	HR (IC 95 %)
Mok [16]	Asie	Commune/ rare*	261	G	CaP	71/47	9,5/6,3	0,48 (0,36-0,64)	21,6/21,9	1,00 (0,76-1,33)
Mitsudomi [19]	Asie	Commune	172	G	CD	62/32	9,6/6,6	0,52 (0,38-0,72)	35,5/38,8	1,18 (0,77-1,83)
Maemondo [20,21]	Asie	Commune /rare**	228	G	CaP	74/31	10,8/5,4	0,32 (0,24-0,44)	27,7/26,6	0,88 (0,63-1,24)
Zhou [23]	Asie	Commune	154	E	CaGm	83/36	13,1/4,6	0,16 (0,11-0,26)	22,7/28,9	1,04 (0,69-1,58)
Rosell [49]	Europe	Commune	173	E	C/Ca	58/15	9,7/5,2	0,37 (0,25-0,54)	19,3/19,5	1,04 (0,65-1,68)
Yang [24]	Asie/ Caucasien	Commune/ rare*** Commune	345 308	A	CPm	56/23 61/22	11,1/6,9 13,6/6,9	0,58 (0,43-0,78) 0,47 (0,35-0,69)	non atteinte	—
Wu [25]	Asie	Commune/ rare***	364	A	CGm	67/23	11,0/5,6	0,28 (0,20-39)	non rapportée	—



AMM conditionnées, SMR/ASMR TKI-EGFR

- Limites de ces conclusions
 - Doublet de chimiothérapie pas toujours optimal
 - Interruption précoce du doublet de platine dans certains essais
 - Jamais de maintenance (*≠taux de contrôle de 80% dans le bras CT*)
 - Jamais de bevacizumab (*≠population exclusive d'ADC, cf résultats Avaperl*)
 - Pas de bénéfice en survie globale
 - » Meilleur pronostic des CBNPC mutés EGFR
 - » Possibilité d' utiliser un ITK après progression dans le bras CT
 - » Absence de résistance croisée entre ITK et CT ?
 - Y a t-il une différence entre les différents ITK ?
 - Y a t-il un meilleur doublet de platine ?

- Intérêt des méta-analyses en réseau ?



Les AMM conditionnées dans les CBNPC, aujourd'hui et demain

Jacques Cadranel et Denis Moro-Sibilot



AMM conditionnées, concept d' "equipoise"

