

COURS DU



Groupe d'Oncologie de Langue Française



du **18** au **21**
septembre 2017
ENSIL Ester Technopole
Limoges

Les essais cliniques en oncologie thoracique à l'ère de la médecine de précision

Jacques Cadranel



THERANOSCAN
GRC-UPMC

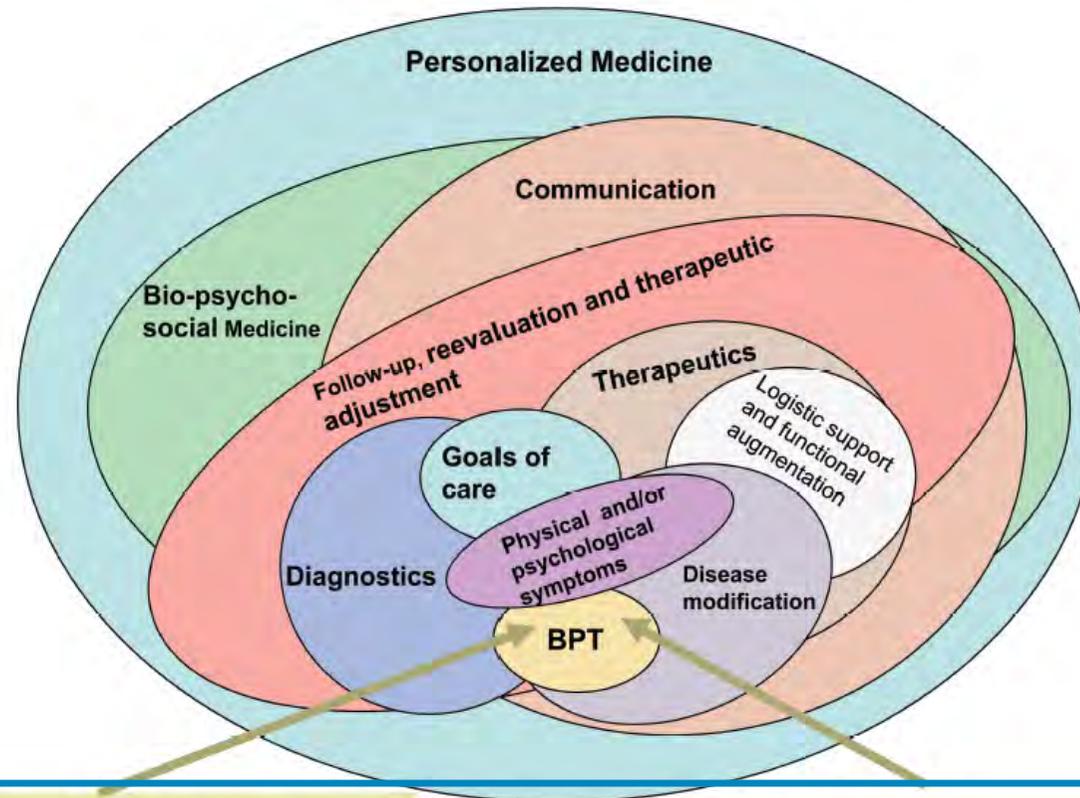




Déclaration de liens d'intérêts

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, AZ
Honoraria or consultation fees:	AZ, BI, BMS, Lilly, 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

La médecine de précision



Precision medicine

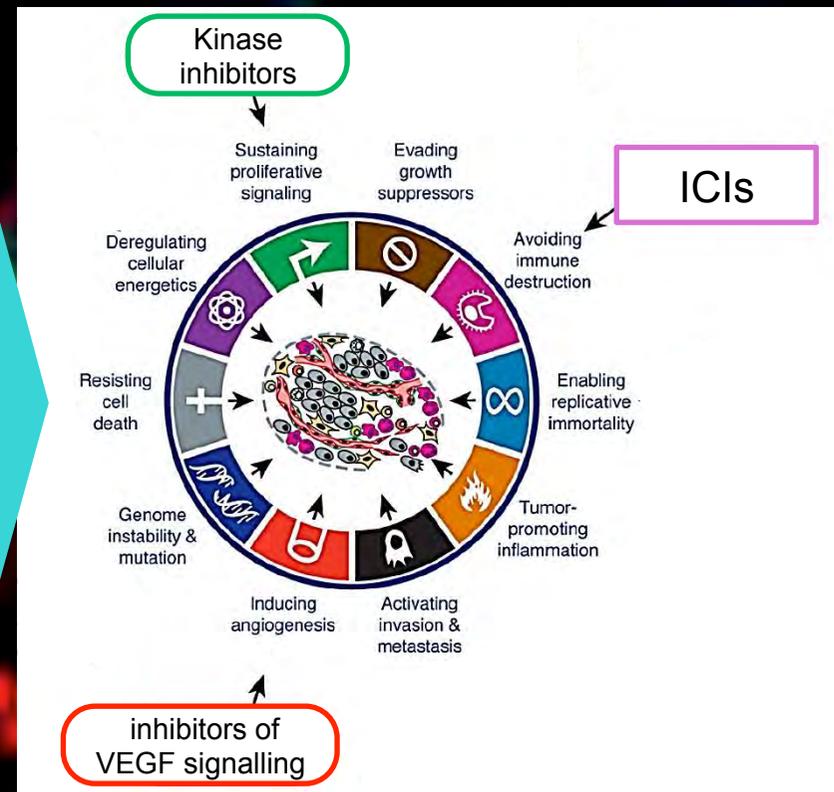
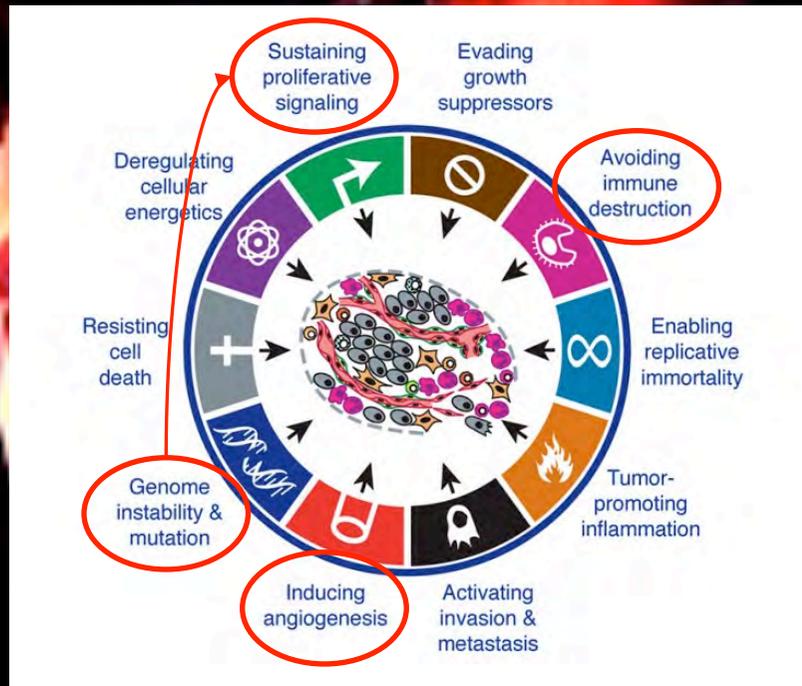
Disease Specific

- target specific identifiable molecular targets or receptors
- genomic analysis for positive or negative predictive indicators for specific therapeutic options
- individualized drug selection based on sophisticated in-vivo drug testing on individual patient's tumor clones
- identification of rare altered molecules in bodily fluids to monitor disease burden and response to treatment
- others

Host Specific

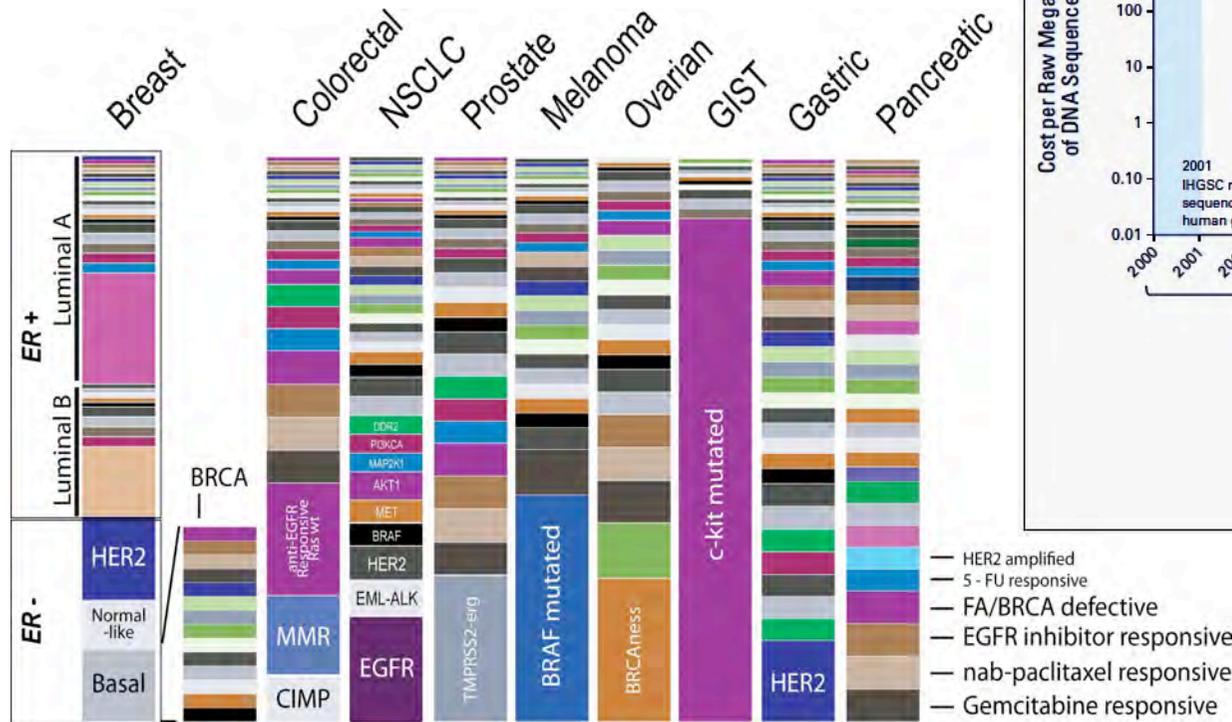
- germline polymorphisms and pharmacogenomics to better select drugs and avoid toxicity
- others

Un triple contexte...

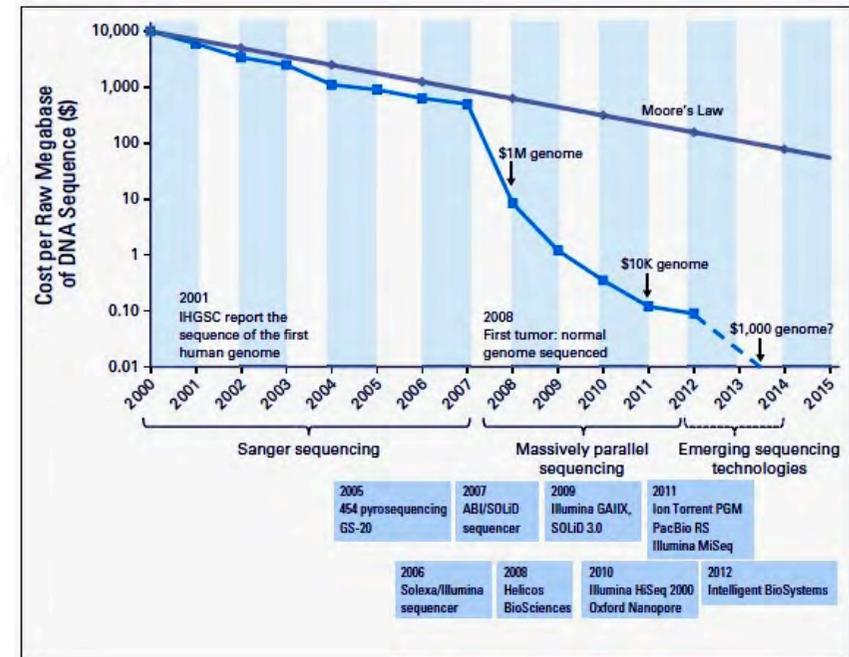


Un triple contexte...

Increased number of molecular alterations



Decreased cost of sequencing technology



Un triple contexte...

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

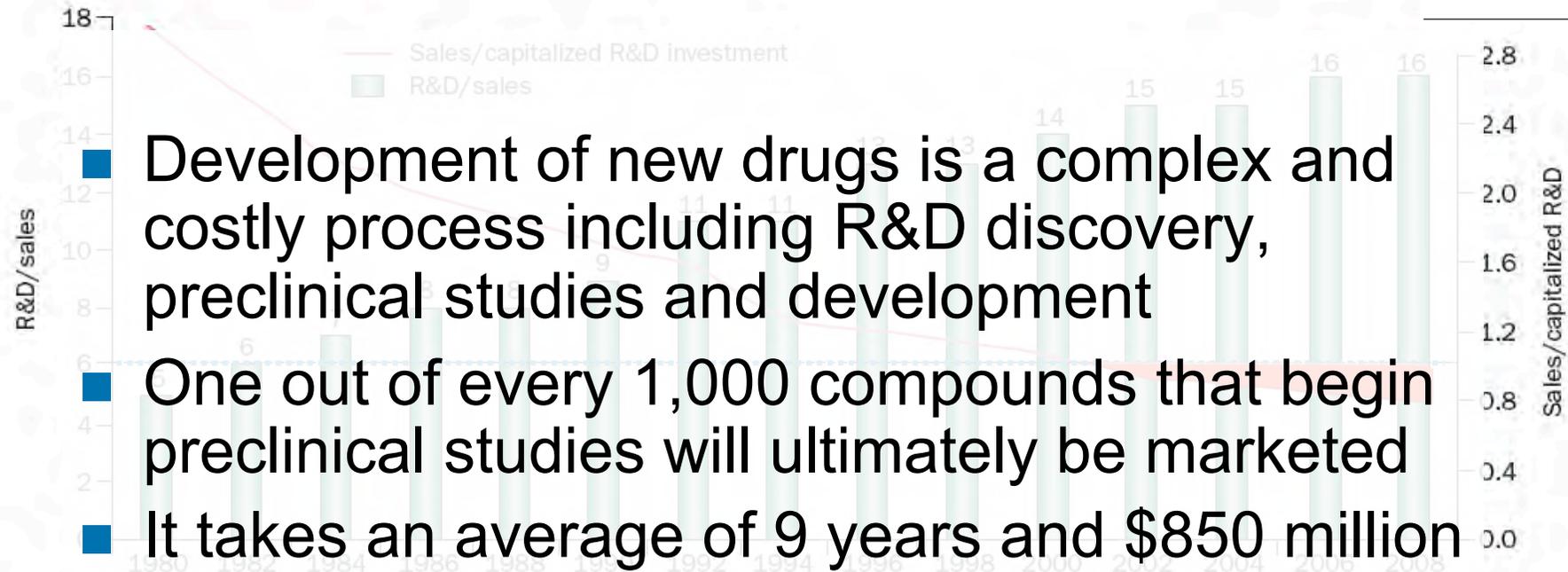
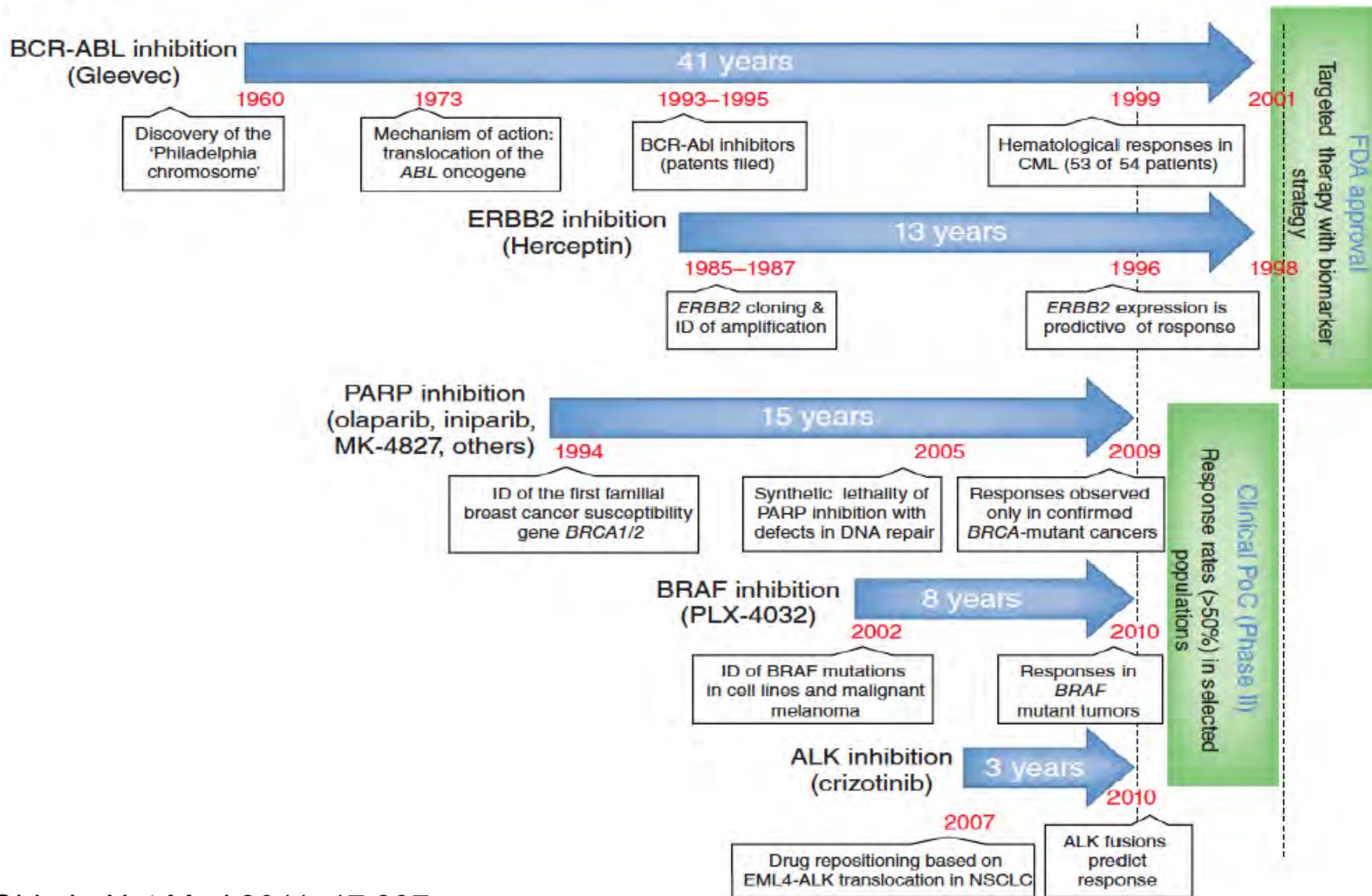


Figure 1 | Research and development spending and sales for leading pharmaceutical companies from 1980 to 2008. The green bars represent R&D spending, and the red line represents sales/capitalized R&D investment during this period. The lines demarcate a positive versus negative return on investment. Permission obtained from Elsevier Business Intelligence/Windhover Information Inc. © Pettersson, A. et al. *In Vivo* 27, 2009800072 (2009).

- Development of new drugs is a complex and costly process including R&D discovery, preclinical studies and development
- One out of every 1,000 compounds that begin preclinical studies will ultimately be marketed
- It takes an average of 9 years and \$850 million to take a “chemical entity” from the lab to the pharmacy shelf

Un triple contexte...



Un triple contexte...

TARGET CANCER

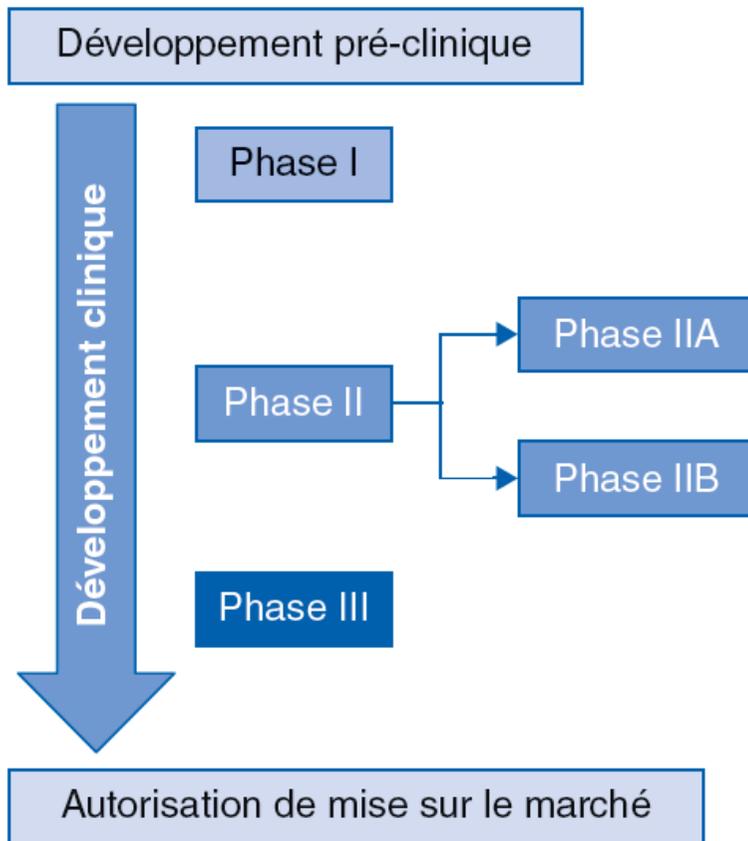
New Drugs Stir Debate on Rules of Clinical Trials



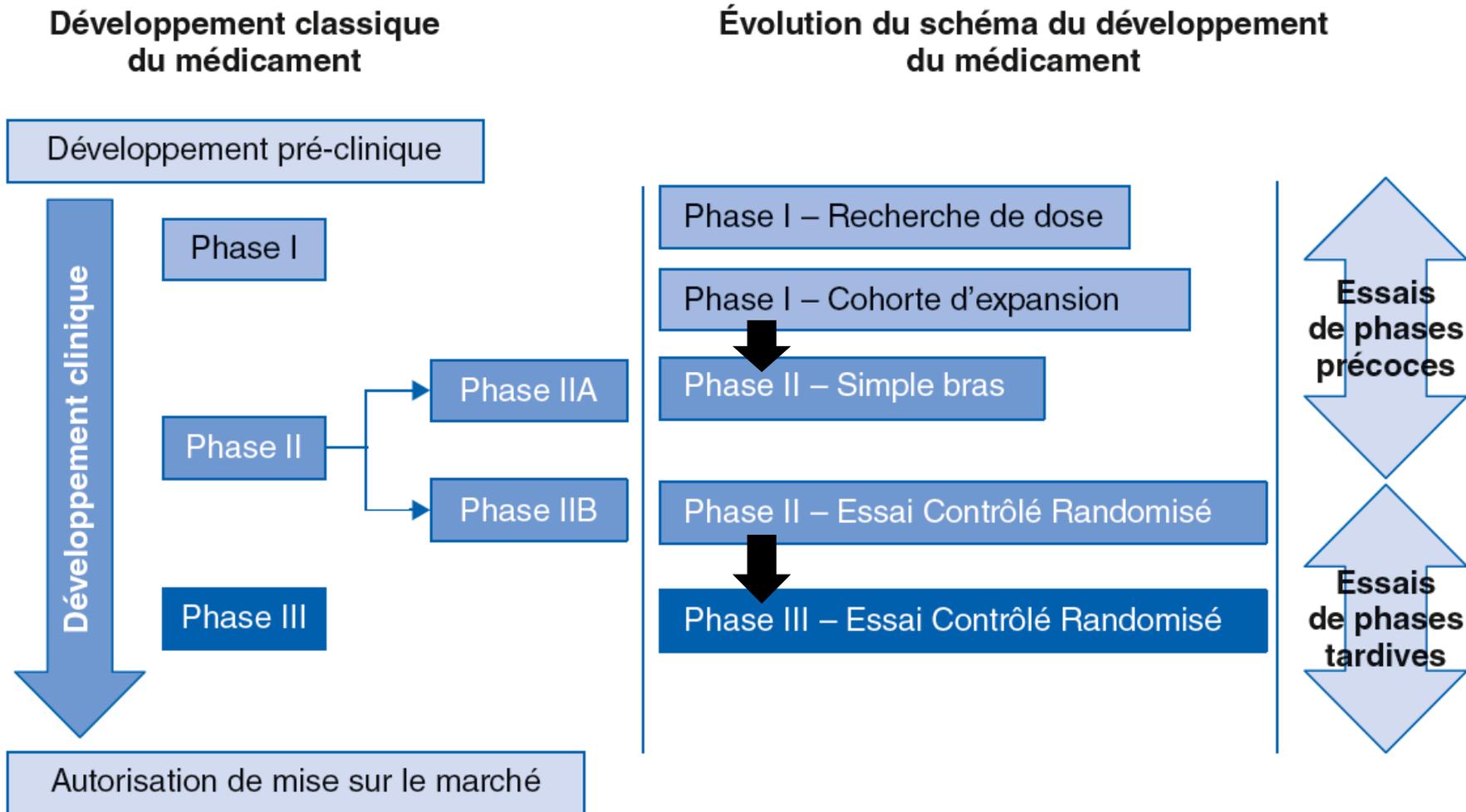
Monica Almeida/The New York Times, left

Développement classique du médicament

Développement classique du médicament



Développement classique du médicament



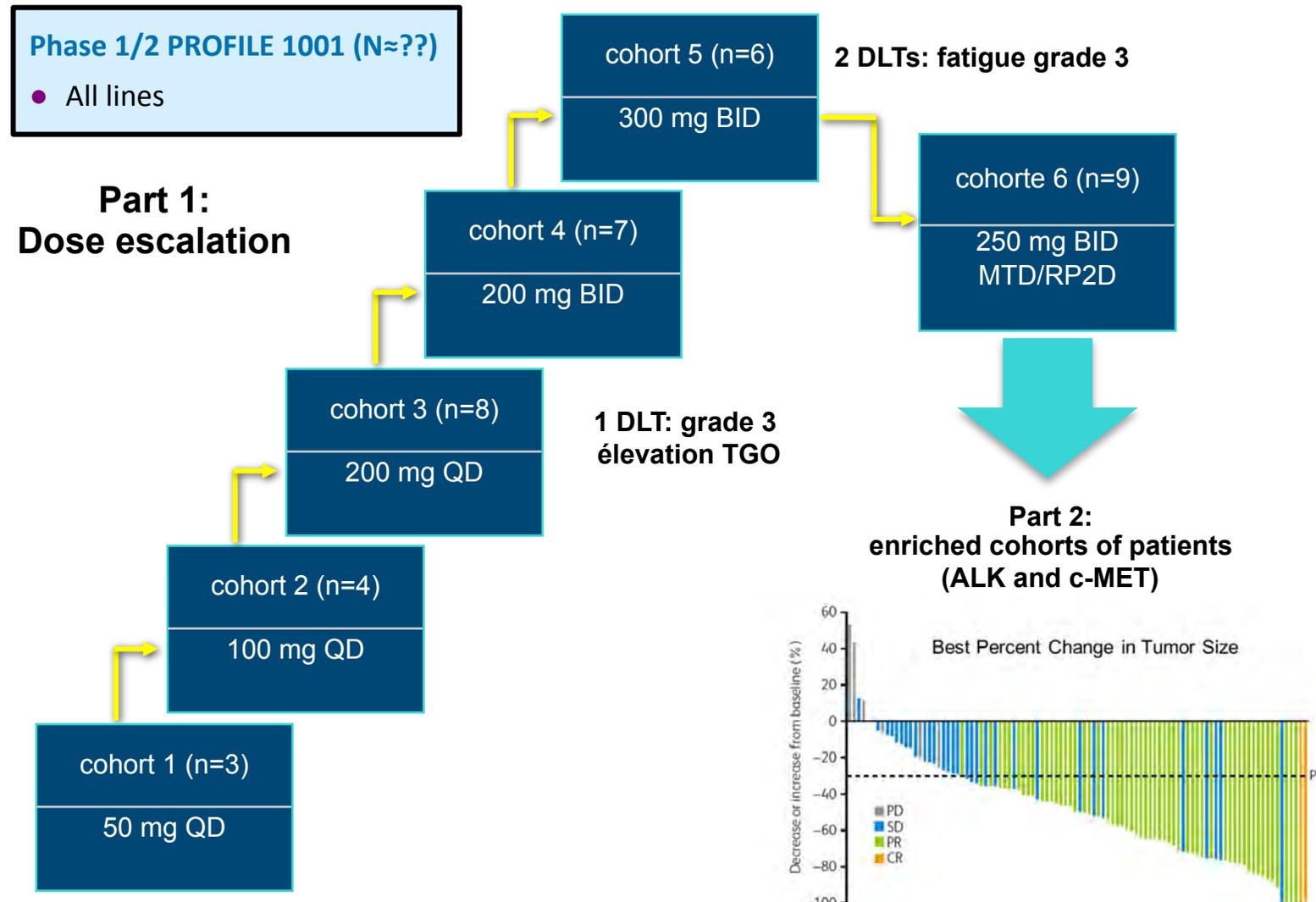
Développement classique du médicament

	Phase I	Phase II	Phase III	Phase I/II	Phase II/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 (conditional/ breakthrough)	nécessaire
Coût	 1,8 milliards\$			 ???	

D'après Jean-Charles Soria, ESMO 2015

Développement classique du médicament

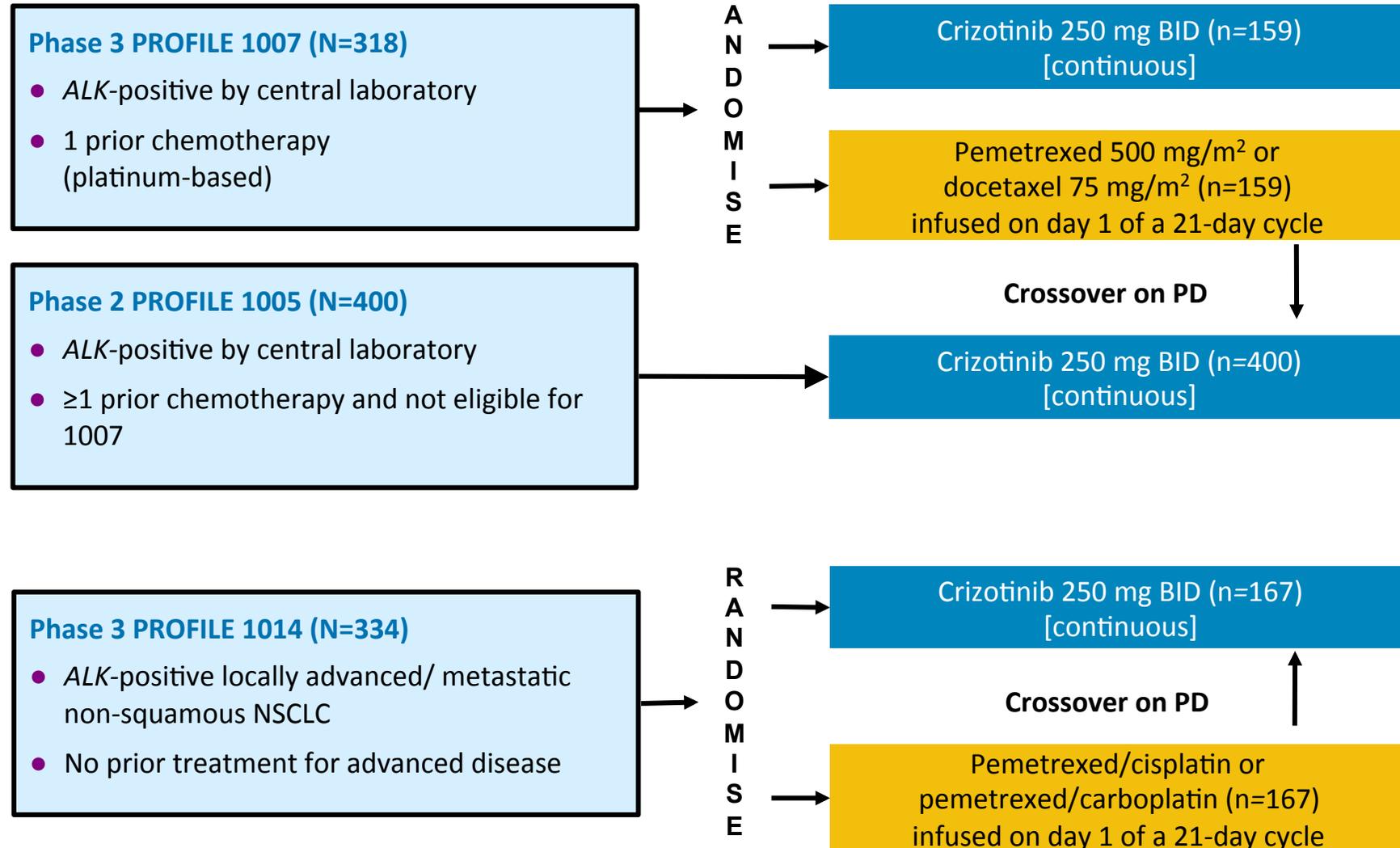
Crizotinib



Kwak EL et al, *New Engl J Med* 2010, 363:1693; Camidge R et al *Lancet Oncol* 2012, 13:1011

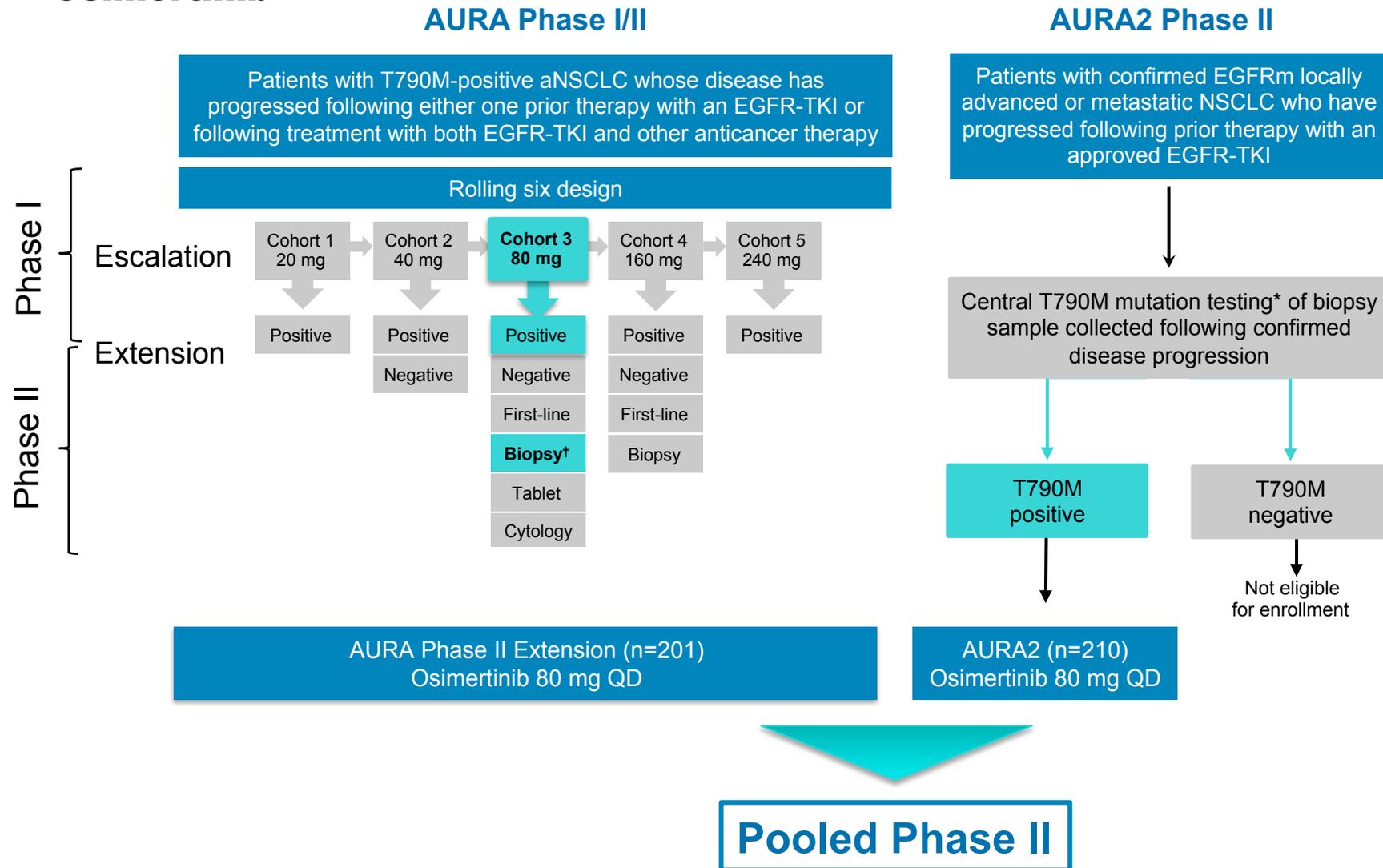
Développement classique du médicament

Crizotinib



Développement classique du médicament

Osimertinib



Développement classique du médicament

Osimertinib

AURA3

Randomized Phase III trial

Platinum pemetrexed doublet
Vs
Osimertinib

2nd line treatment after disease
progression on 1st line EGFR-TKI

EGFR T790M mutation at
subsequent repeat biopsy

PFS as primary endpoint



FLAURA

Randomized Phase III trial

Erlotinib or gefitinib
Vs
Osimertinib

1st line treatment

Advanced NSCLC with
sensitizing EGFR mutation

PFS as primary endpoint



Développement classique du médicament

- Utilisation non optimale des ressources financières
- Développement lent et rigide
- Nécessité d'inclure un grand nombre de malades
- Pas de connaissances acquises en temps réel au cours de l'essai
- Impossibilité de modifier le plan d'étude en cours d'essai

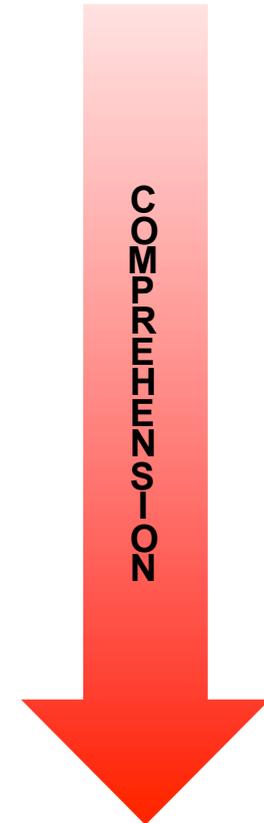


Méthodologie adaptative

« ... Une méthodologie d'étude est dite "adaptative" si la méthode statistique permet de modifier un élément de la méthodologie (p. ex. la taille de l'échantillon, le rapport de randomisation, le nombre de bras de traitement) lors de l'analyse intermédiaire... »

Méthodologie adaptative

- Modifications
 - des critères d'éligibilité dans l'étude
 - de la taille de l'échantillon ou des objectifs de l'étude pour maintenir sa puissance globale
 - du bras de traitement
 - du plan d'analyse
- Règles d'arrêt précoce pour futilité ou efficacité (méthodologies séquentielles par groupes)
- Méthodologies utilisant la suppression de bras de traitement/le "choix du gagnant"
- Méthodologies d'enrichissement
- Randomisation adaptative





Méthodologie adaptative

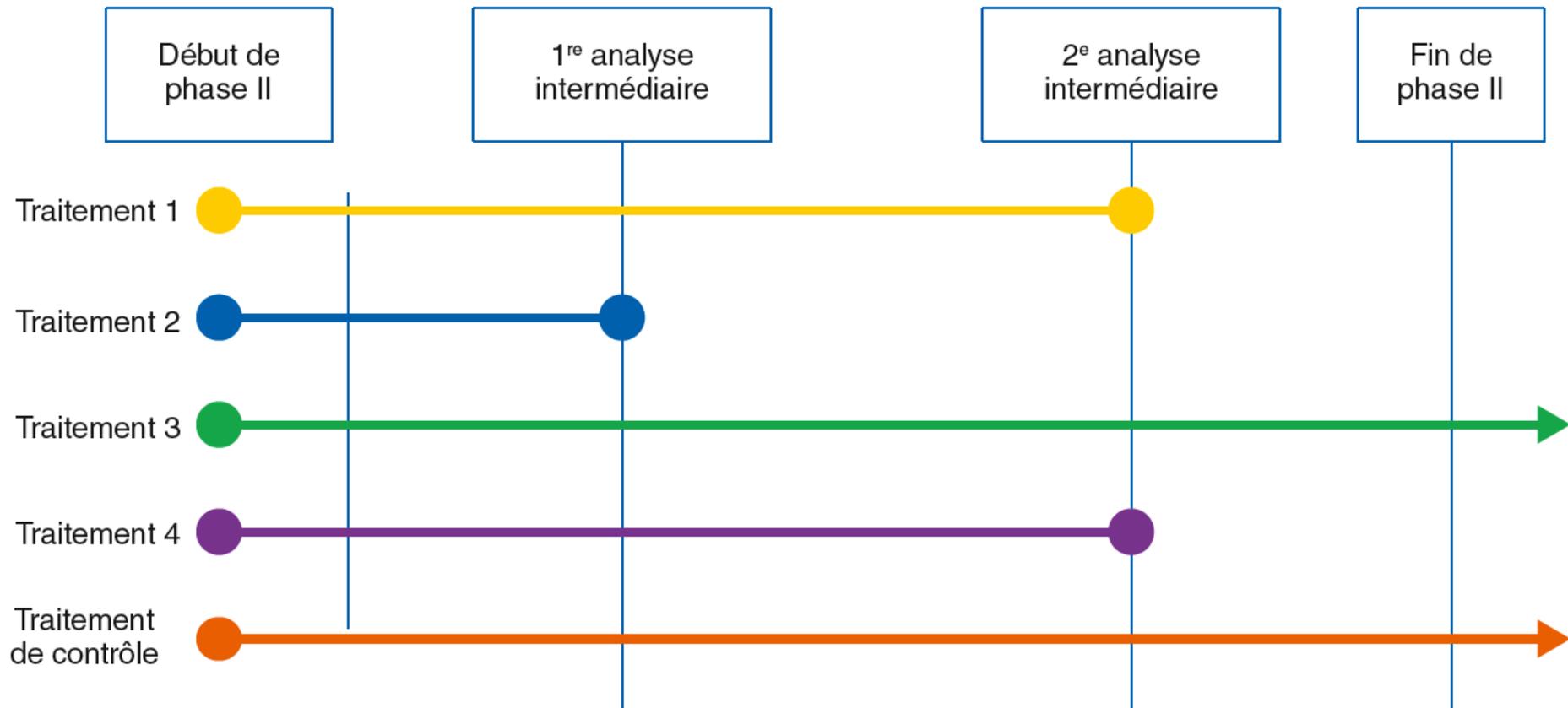
■ Difficultés

- Contrôler les caractéristiques opérationnelles (évaluation en aveugle des sponsors, investigateurs et statisticiens de l'étude)
- Contrôler le biais dû à l'adaptation statistique
- Garantir que les résultats puissent être expliqués et interprétés (méfiance de la communauté médicale)

Méthodologie adaptative

HER2?
EGFR exon 20?

Méthodologie Phase II à plusieurs bras et plusieurs étapes



Permet de tester en parallèle plusieurs traitements et le traitement de référence



Méthodologie adaptative

Méthodologie à plusieurs bras et plusieurs étapes



■ Avantages

- Moins de patients
- Globalement, le temps requis pour la découverte d'un médicament est réduit
- Moins de demandes d'AMM et d'approbations requises
- Flexible : possibilité d'ajouter ou de supprimer des bras
- Coût réduit

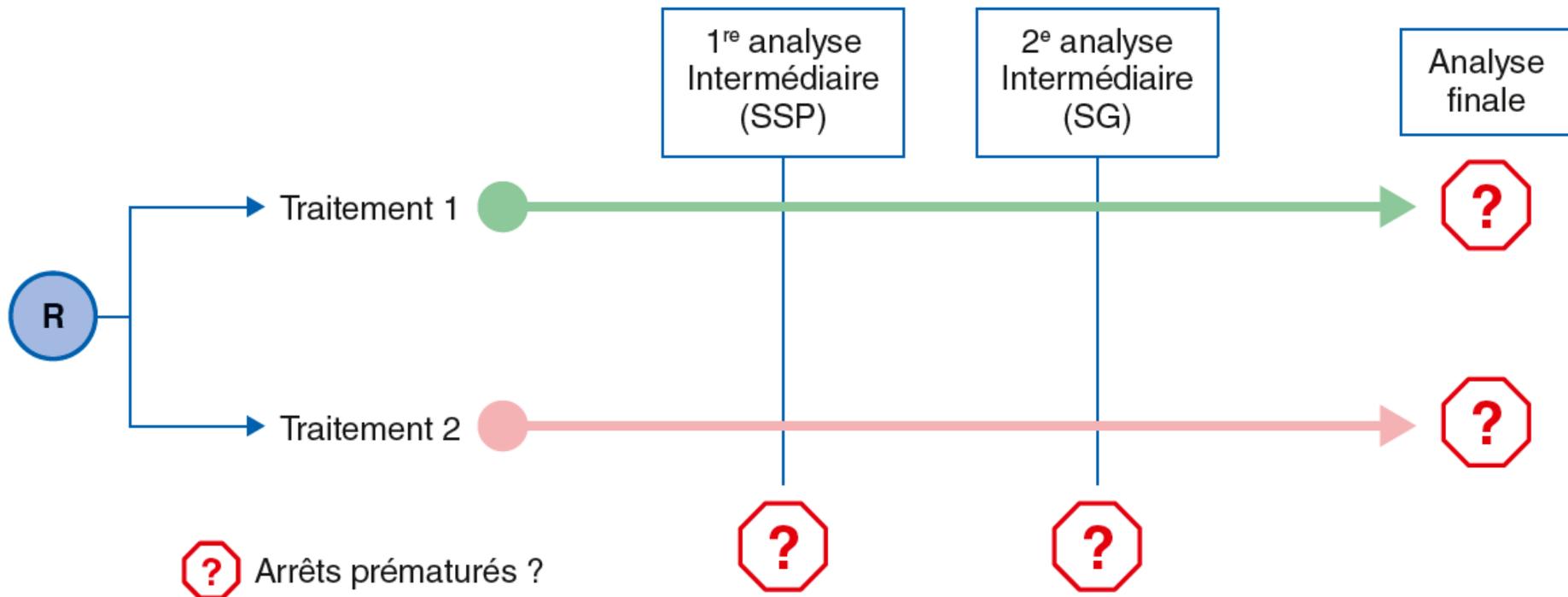


■ Inconvénients

- Caractéristiques opérationnelles complexes
- Nombre de patients requis
- Durée de l'essai
- Recrutement continuuel dans le bras contrôle
- Pas de comparaison entre les bras expérimentaux

Méthodologie adaptative

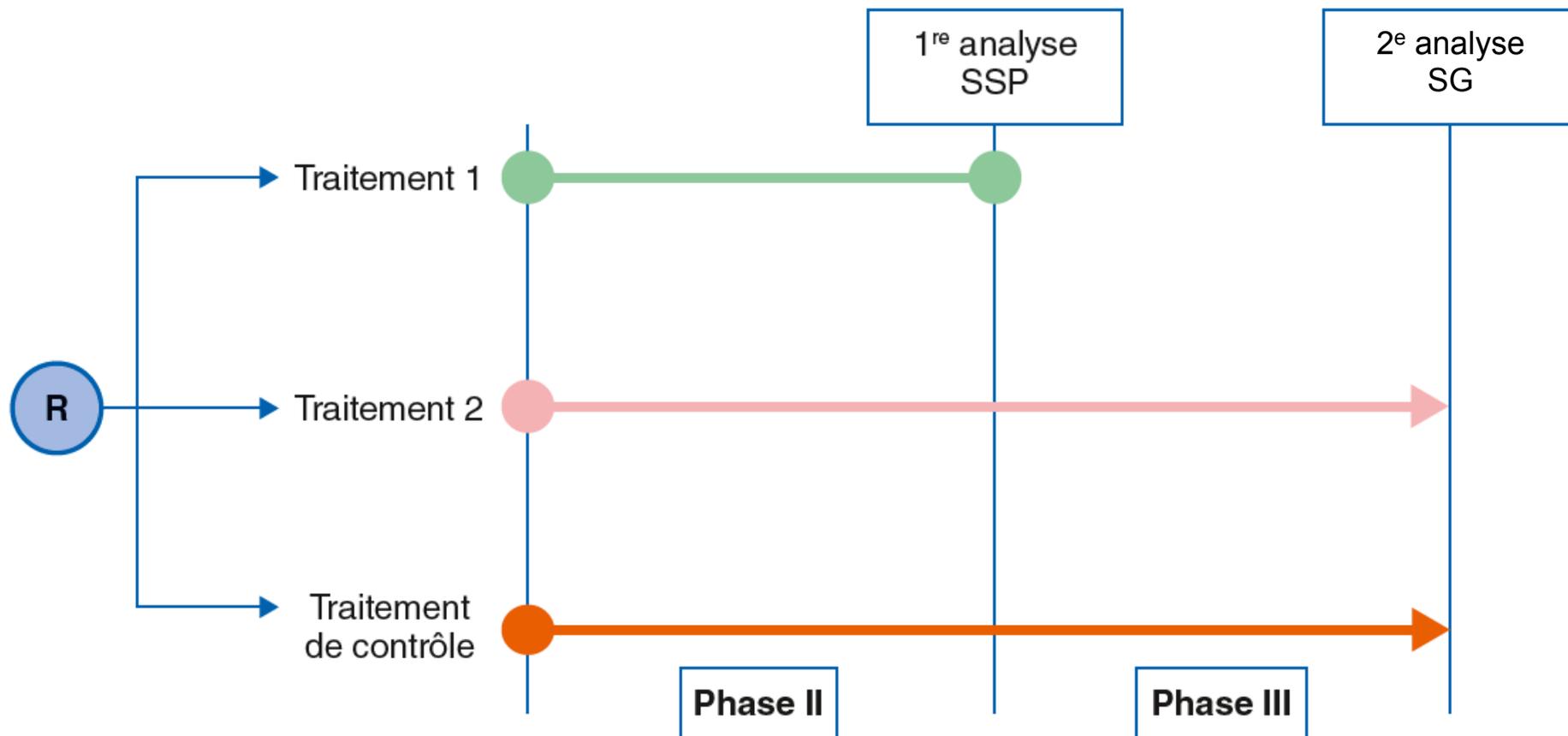
Méthodologie séquentielle Phase III par groupe



Permet un arrêt précoce pour futilité sur la base d'une analyse intermédiaire

Méthodologie adaptative

Méthodologie de phase IIb/III combinée



Permet de comparer le meilleur traitement expérimental au traitement de référence



Méthodologie adaptative

Méthodologie de phase II/III combinée



■ Avantages

- Les deux étapes sont conduites séparément et combinées en un résultat de test
- Réduit la durée et l'exposition des patients
- Relativement flexible
- Utilisation efficace des ressources en patients

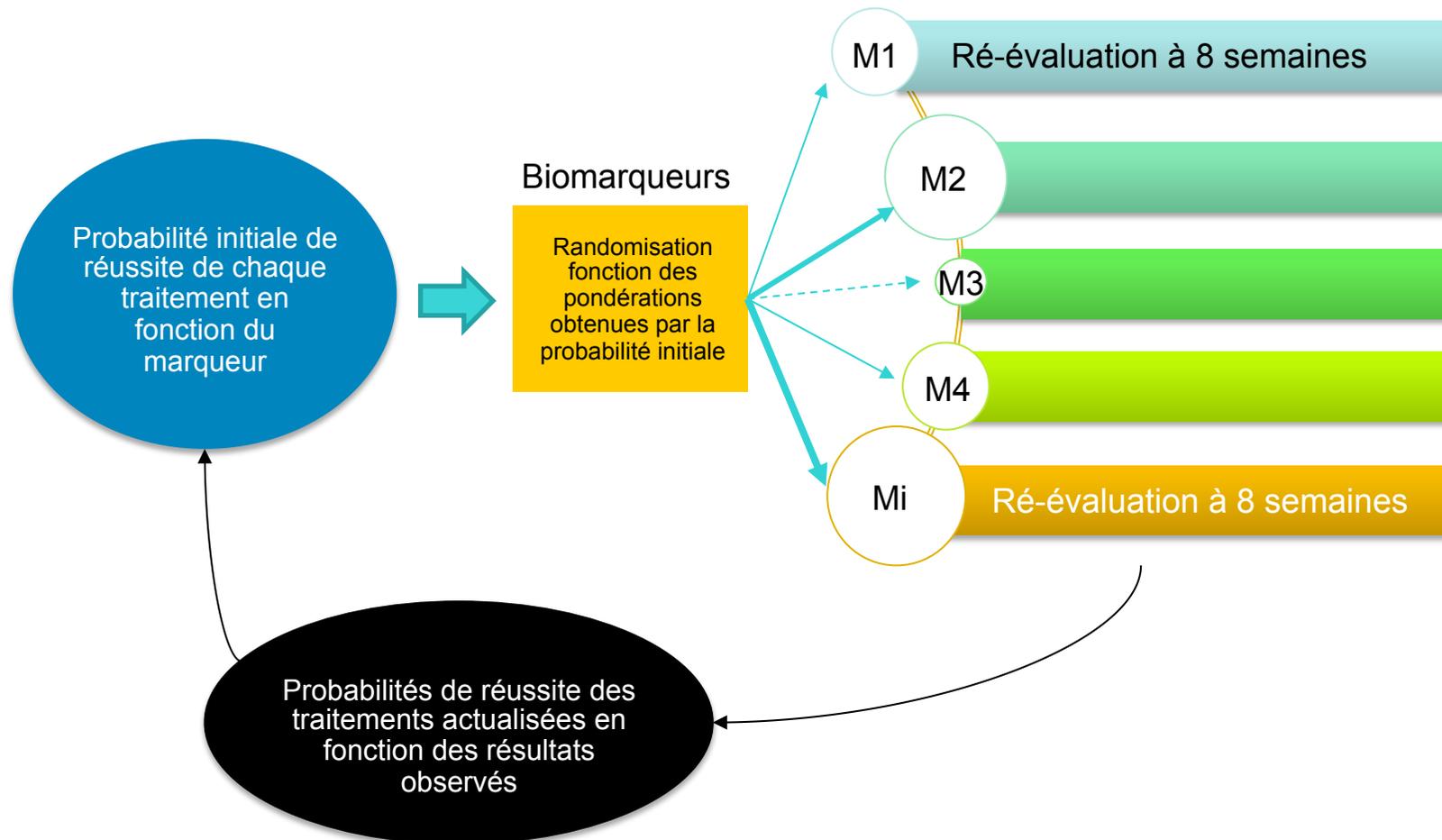


■ Inconvénients

- Méthode statistique complexe
- Interruption du recrutement entre les phases II et III
- Complexe sur le plan logistique
- Difficultés pour les études ayant des critères d'évaluation à long terme
- Réduit l'exposition des patients (pas toujours bénéfique)
- Des "signaux" (positifs ou négatifs) peuvent-ils être perdus dans la combinaison ?

Méthodologie adaptative

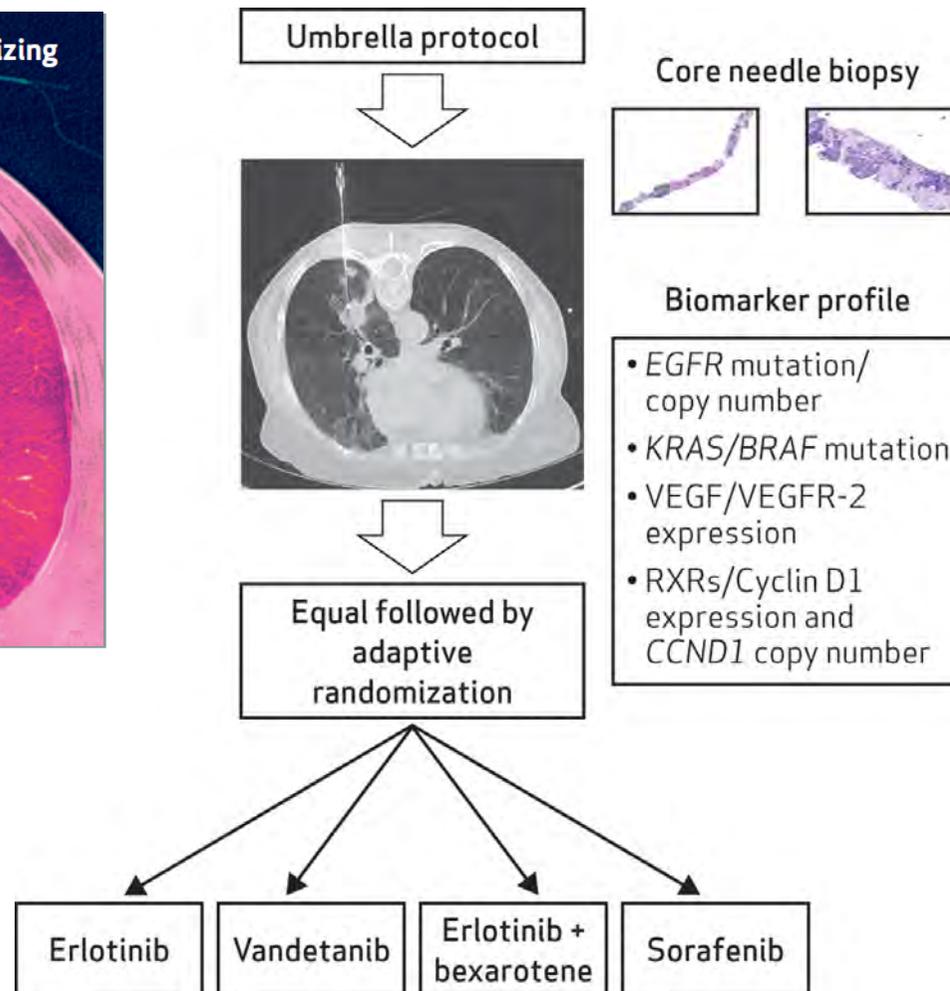
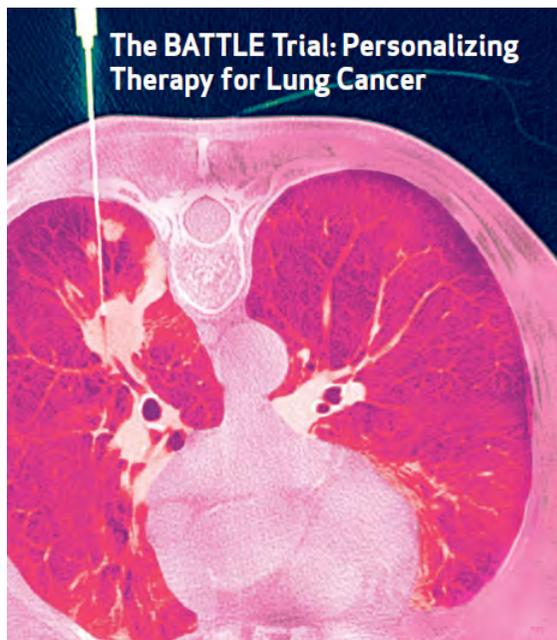
Randomisation adaptative



Augmente les chances que le malade reçoive le traitement le mieux adapté

Méthodologie adaptative

Randomisation adaptative





Méthodologie adaptative

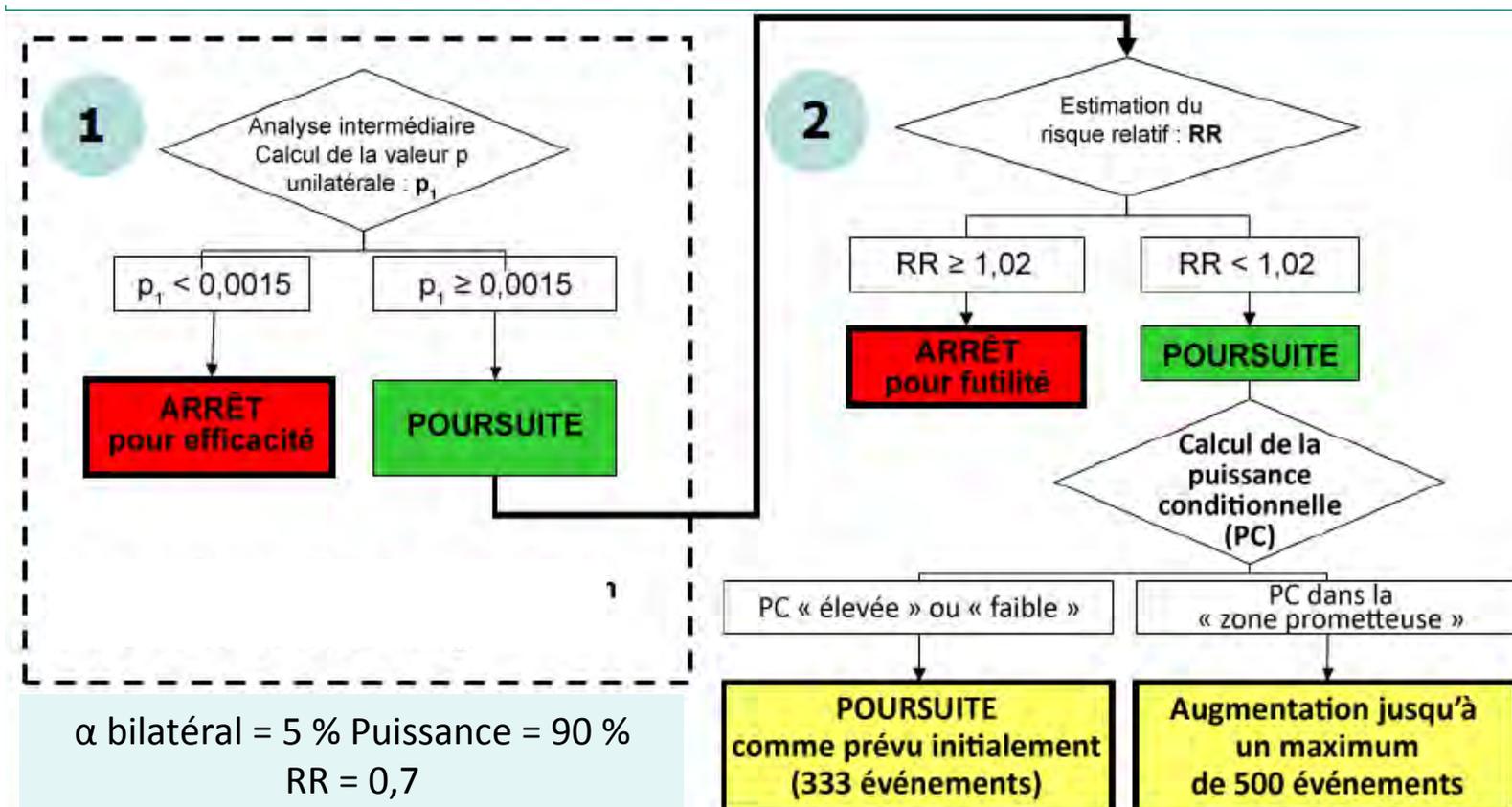
Randomisation adaptative

■ Inconvénients

- Requier un flux de données rapide – logistique complexe, notamment dans les essais multicentriques à grande échelle
- Non utilisable pour les résultats à long terme
- Difficile d'interpréter des résultats qui dépassent l'estimation !
 - ▶ Comparaisons difficiles
 - ▶ Précision?
- Les profils de recrutement risquent de changer au cours de l'essai (biais opérationnel). Le test à l'aveugle est essentiel mais n'est pas toujours possible.
- **Dépend de la qualité du couple biomarqueur/biothérapie**

Méthodologie adaptative

Ré-estimation de la taille de l'échantillon





Méthodologie adaptative

Ré-estimation de la taille de l'échantillon

■ Inconvénients

- Peut augmenter le risque de conduire à un essai négatif de plus grande taille
- Basée sur des résultats intermédiaires non aveugles – biais
- Possibilité de “deuxième supposition”
 - ▶ La décision de réévaluer la taille de l'échantillon peut facilement être interprétée comme le fait que le traitement ne soit pas aussi efficace que prévu
 - ▶ Biais opérationnel ? Recrutement ?
 - ▶ Peut nécessiter une logistique complexe (coûteuse).



Méthodologie adaptative

■ Conclusions

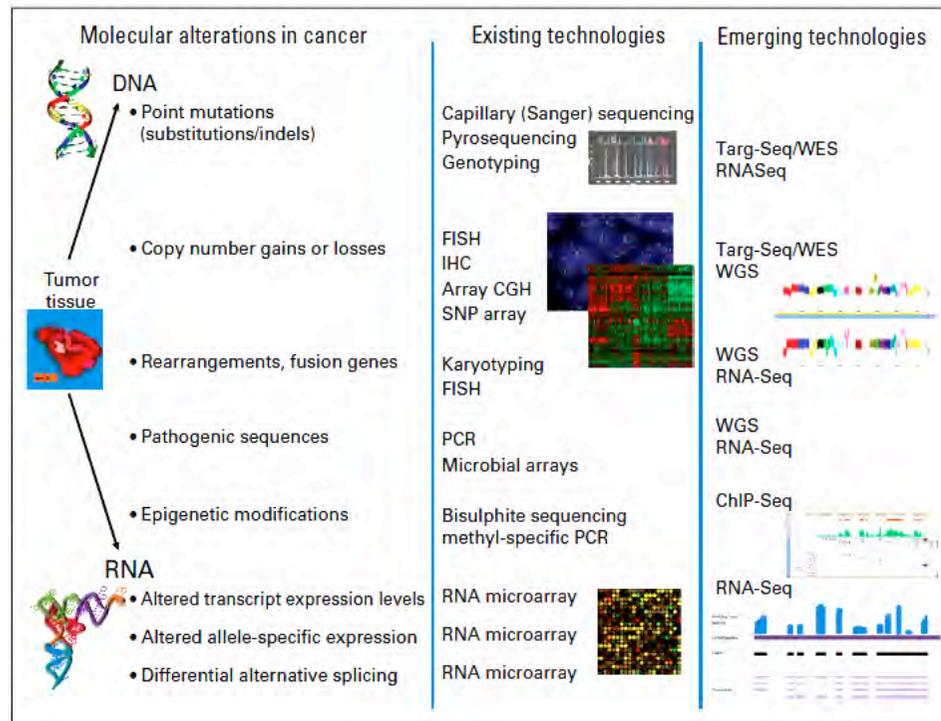
- Les nouvelles méthodologies d'études peuvent permettre
 - Des stratégies de méthodologie flexibles
 - Une utilisation plus efficace des ressources

« Si les méthodologies adaptatives ne peuvent pas “changer la réponse” concernant l'efficacité d'un traitement, elles peuvent être plus efficaces pour trouver une réponse. »

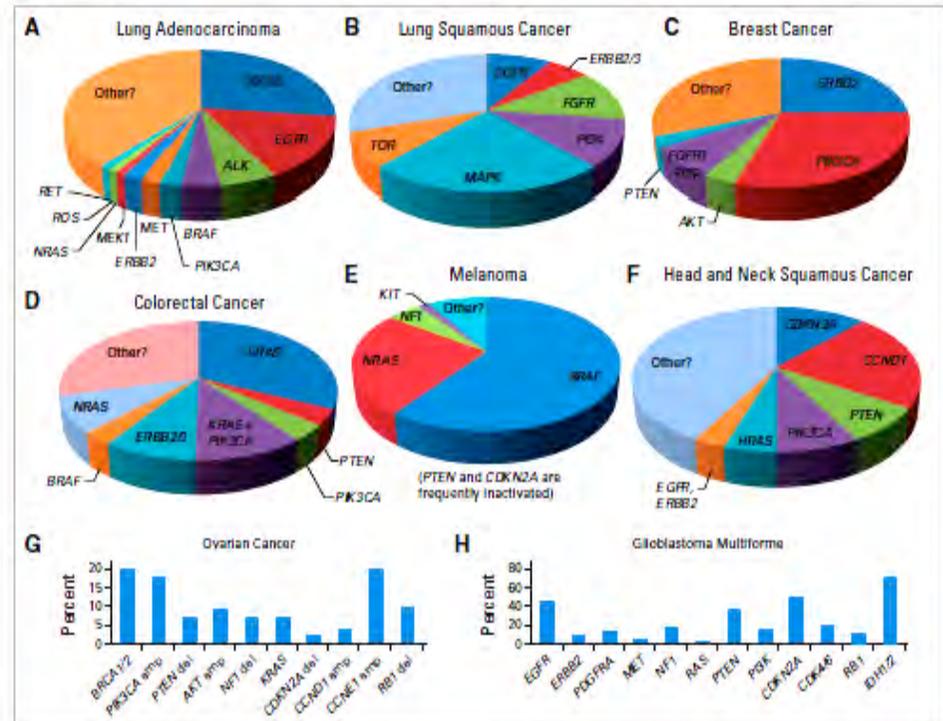
- Elles peuvent permettre d'identifier plus rapidement que dans les études cliniques traditionnelles
- Le biais opérationnel doit être contrôlé
- Les erreurs statistiquement significatives potentielles doivent être contrôlées
- L'interprétation des résultats doit être fiable

Essais adaptés à la médecine de précision

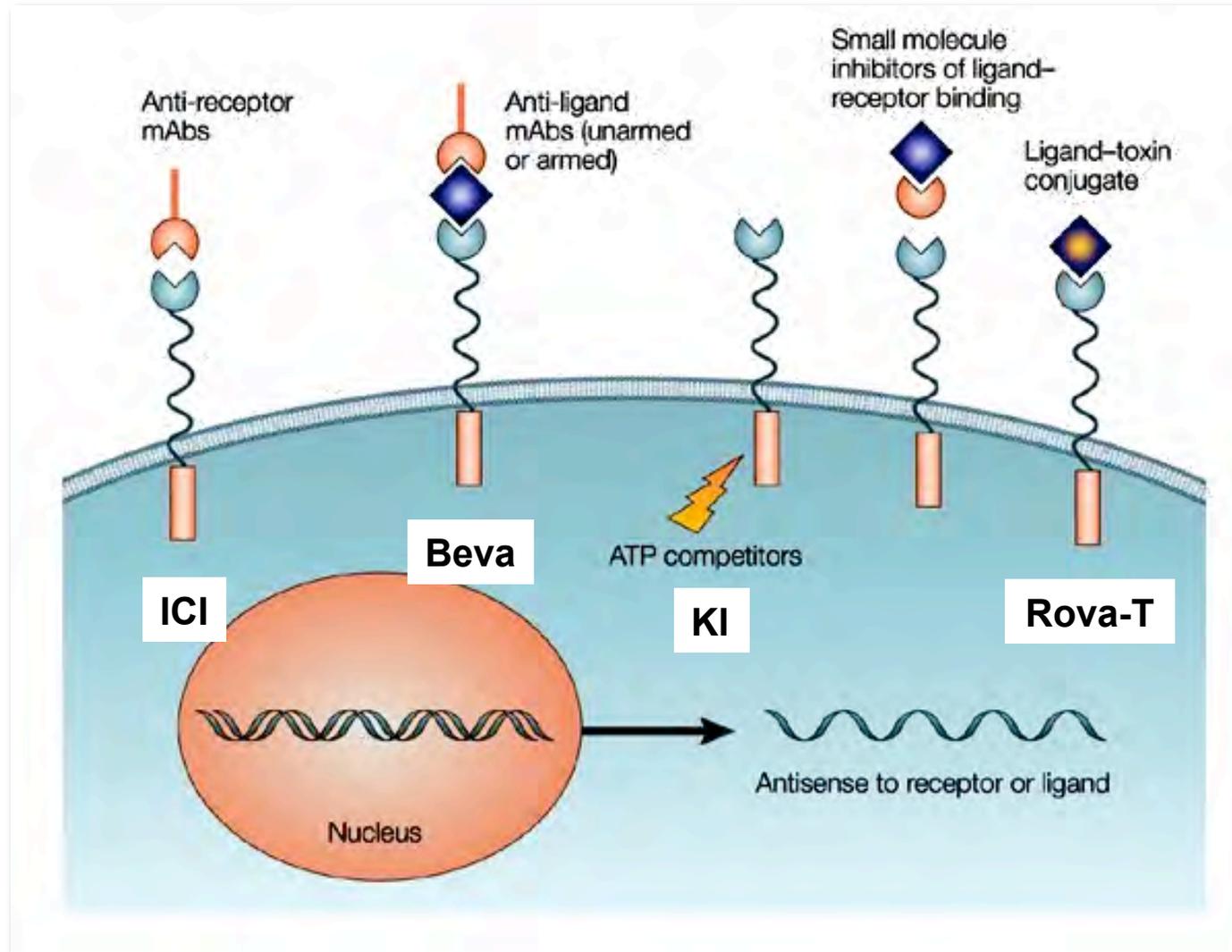
Increased number of additions



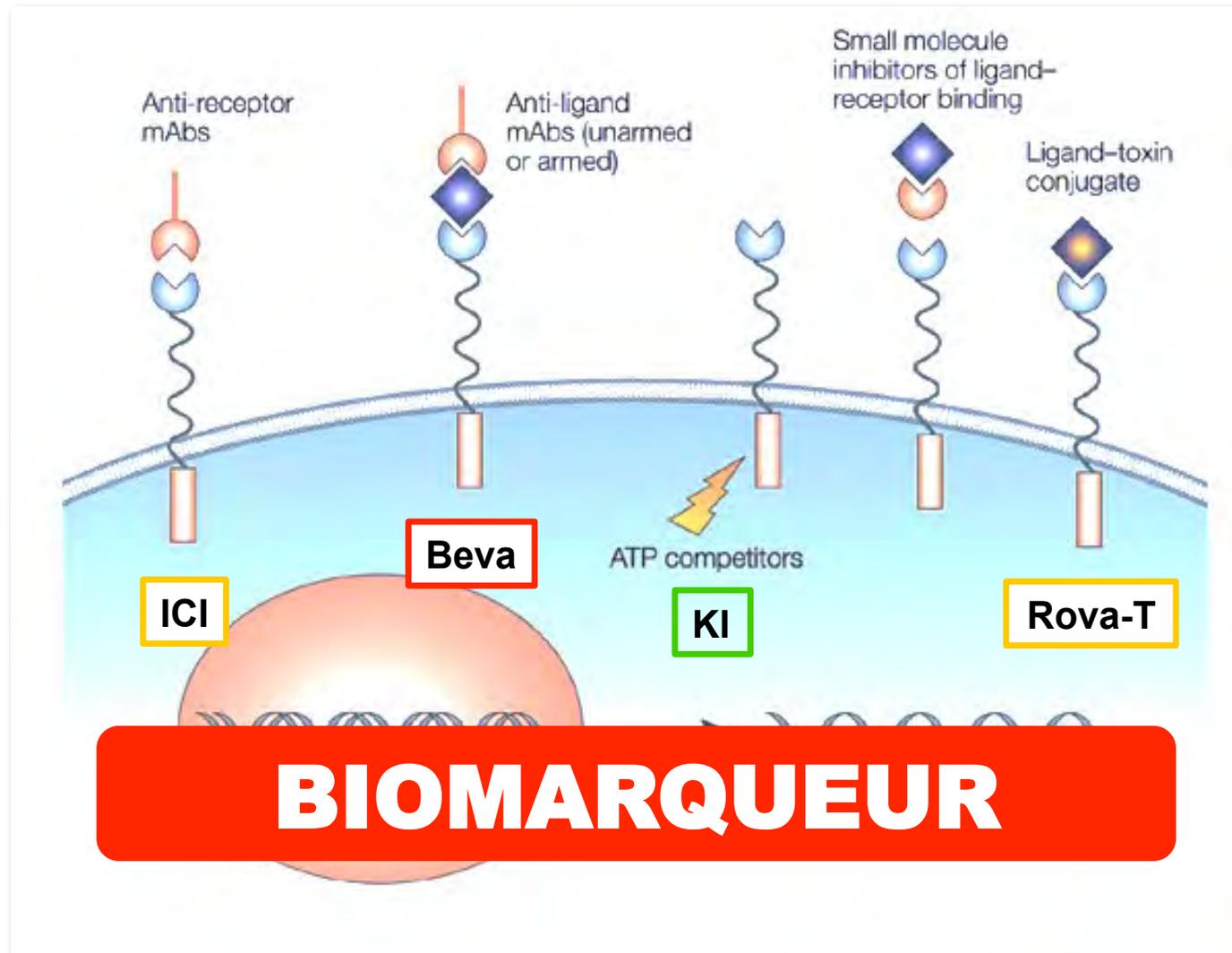
Increased number of patients



Essais adaptés à la médecine de précision



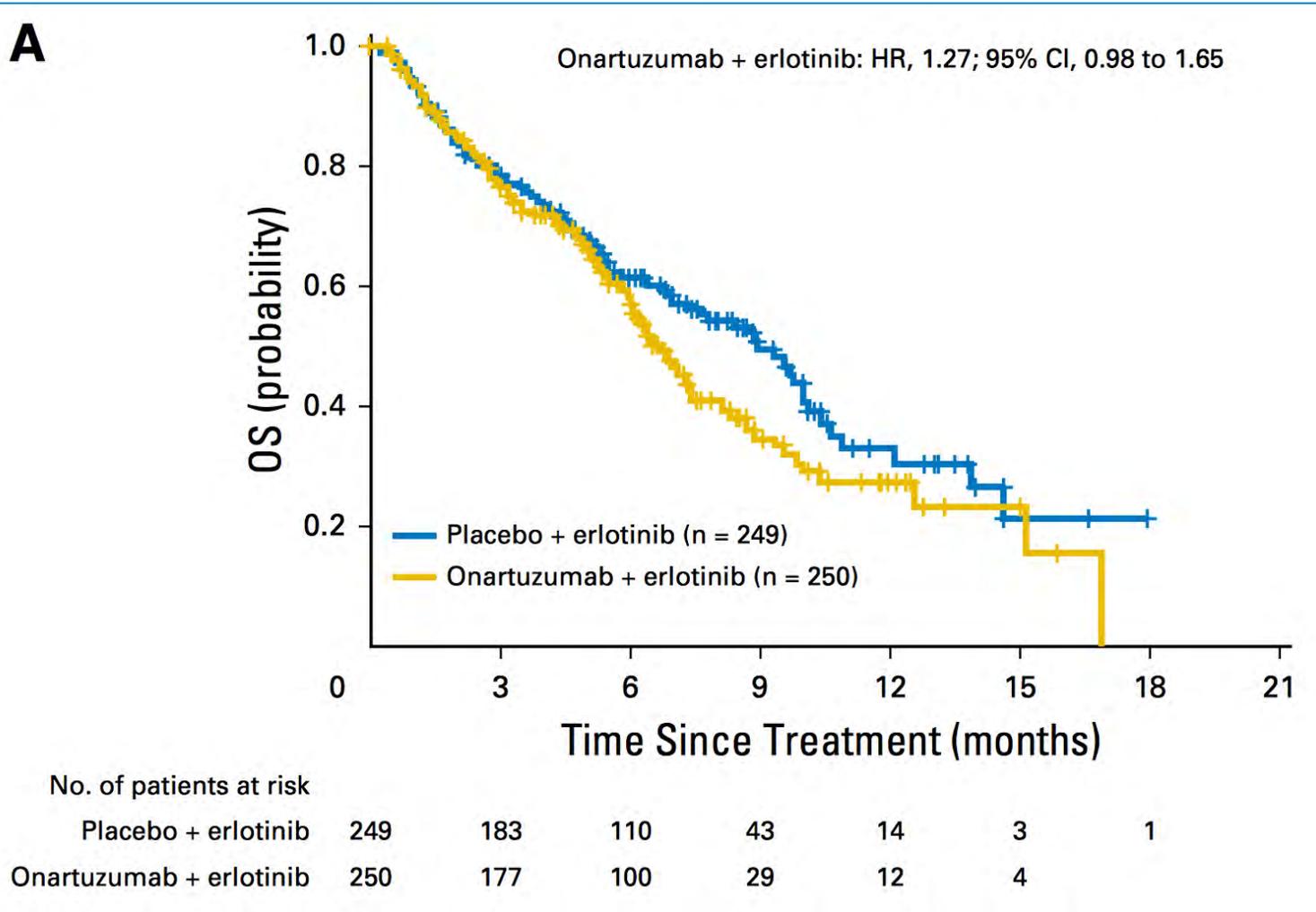
Essais adaptés à la médecine de précision



Essais adaptés à la médecine de précision

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

Phase I
 Advanced NS
 2nd line: erlo
 Exploratory:

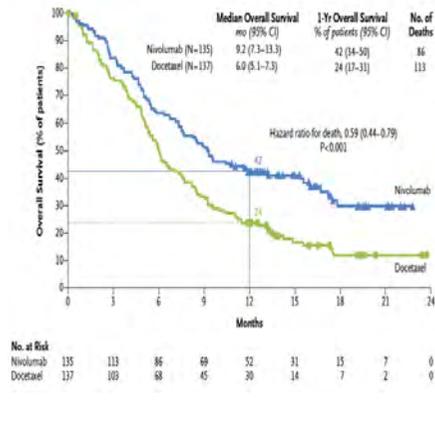


Spigel DR, *J Clin Oncol* 2013, 31:4105; Spigel DR, *J Clin Oncol* 2017, 35:412

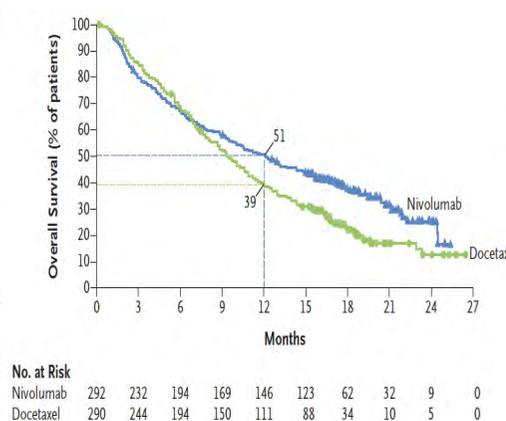
Essais adaptés à la médecine de précision

Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

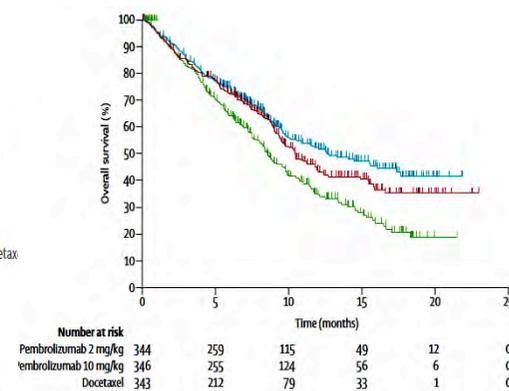
CheckMate 017; 2nd line



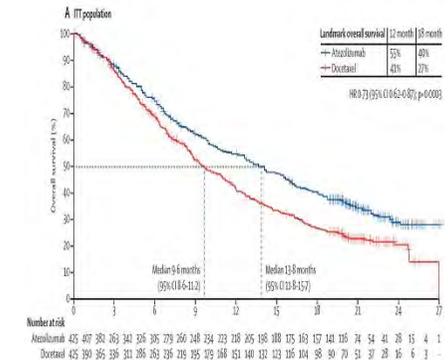
CheckMate 057; 2nd line



KEYNOTE 010; 2nd line



OAK; 2nd line



Summary of enrichment selection

Squamous cell carcinoma

Non Squamous NSCLC
PDL-1?

NSCLC
PDL-1 ≥1%

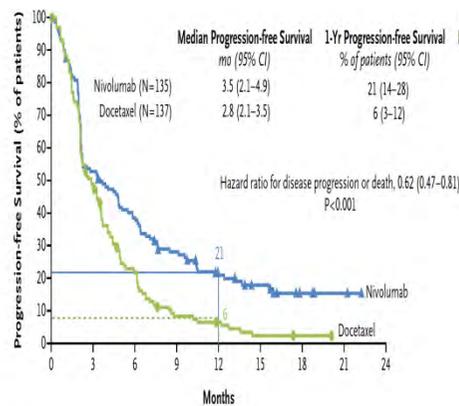
NSCLC
PDL-1?

Brahmer J, N Engl J Med 2015, 373:123; Borghaei H, N Eng J Med 2015, 373:1627; Herbst R, Lancet 2016, 387:1540; Rittmeyer A, Lancet 2017, 389:255

Essais adaptés à la médecine de précision

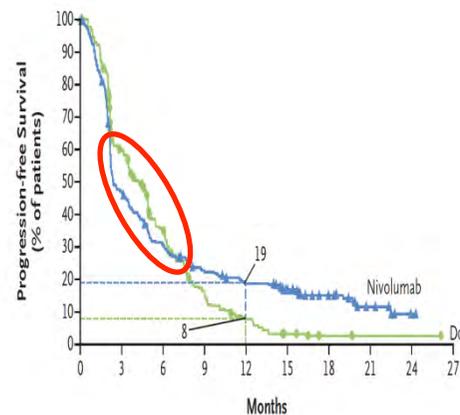
Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

CheckMate 017



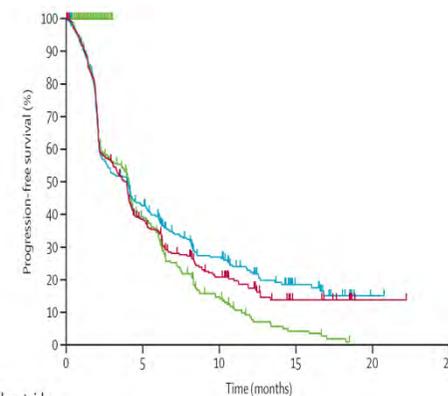
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	68	48	33	21	15	6	2	0
Docetaxel	137	62	26	9	6	2	1	0	0

CheckMate 057



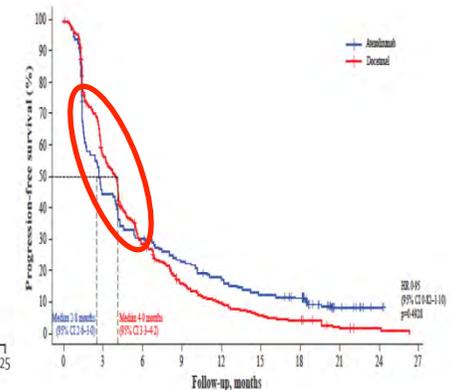
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

KEYNOTE 010



Number at risk	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab 2 mg/kg	344	122	46	12	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	346	137	60	19	1	0
Docetaxel	343	103	27	6	0	0

OAK



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27											
Atezolizumab	425	395	349	300	268	238	208	178	148	118	88	58	28	18	8	7	1				
Docetaxel	425	385	345	295	265	235	205	175	145	115	85	55	35	25	15	11	5	4	2	1	1

Summary of enrichment selection

Squamous cell carcinoma

Non Squamous NSCLC
PDL-1?

NSCLC
PDL-1 ≥1%

NSCLC
PDL-1?

Brahmer J, N Engl J Med 2015, 373:123; Borghaei H, N Eng J Med 2015, 373:1627; Herbst R, Lancet 2016, 387:1540; Rittmeyer A, Lancet 2017, 389:255

Essais adaptés à la médecine de précision

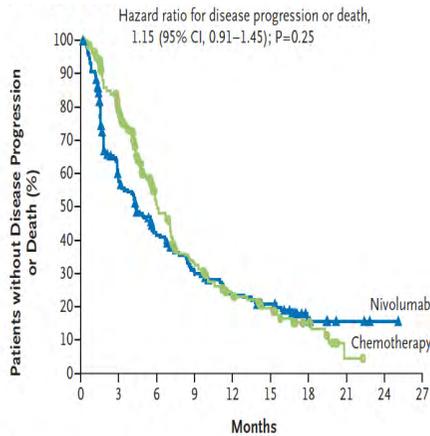
Thérapeutiques ciblées, avec ou sans biomarqueurs

CheckMate 017

NSCLC

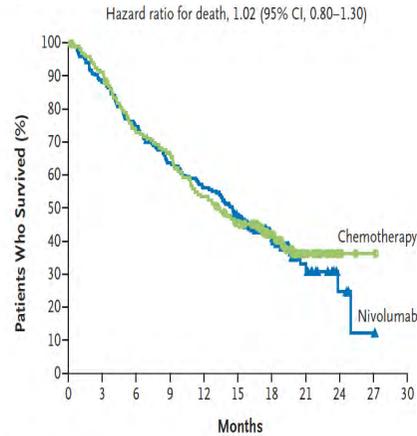
PDL1 >1% by 28-8 ab; <5% vs ≥5%

PFS



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab	211	104	71	49	35	24	6	3	1	0
Chemotherapy	212	144	74	47	28	21	8	1	0	0

OS



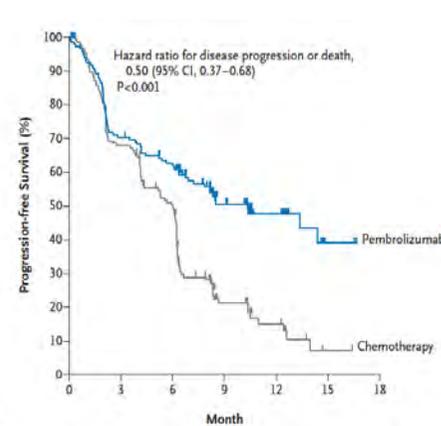
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	211	186	156	133	118	98	49	14	4	0	0
Chemotherapy	212	186	153	137	112	91	50	15	3	1	0

KEYNOTE 024

NSCLC

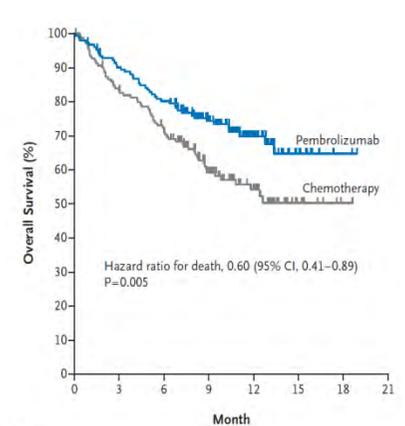
PDL-1 ≥50% by 22C3 pharmDx

PFS



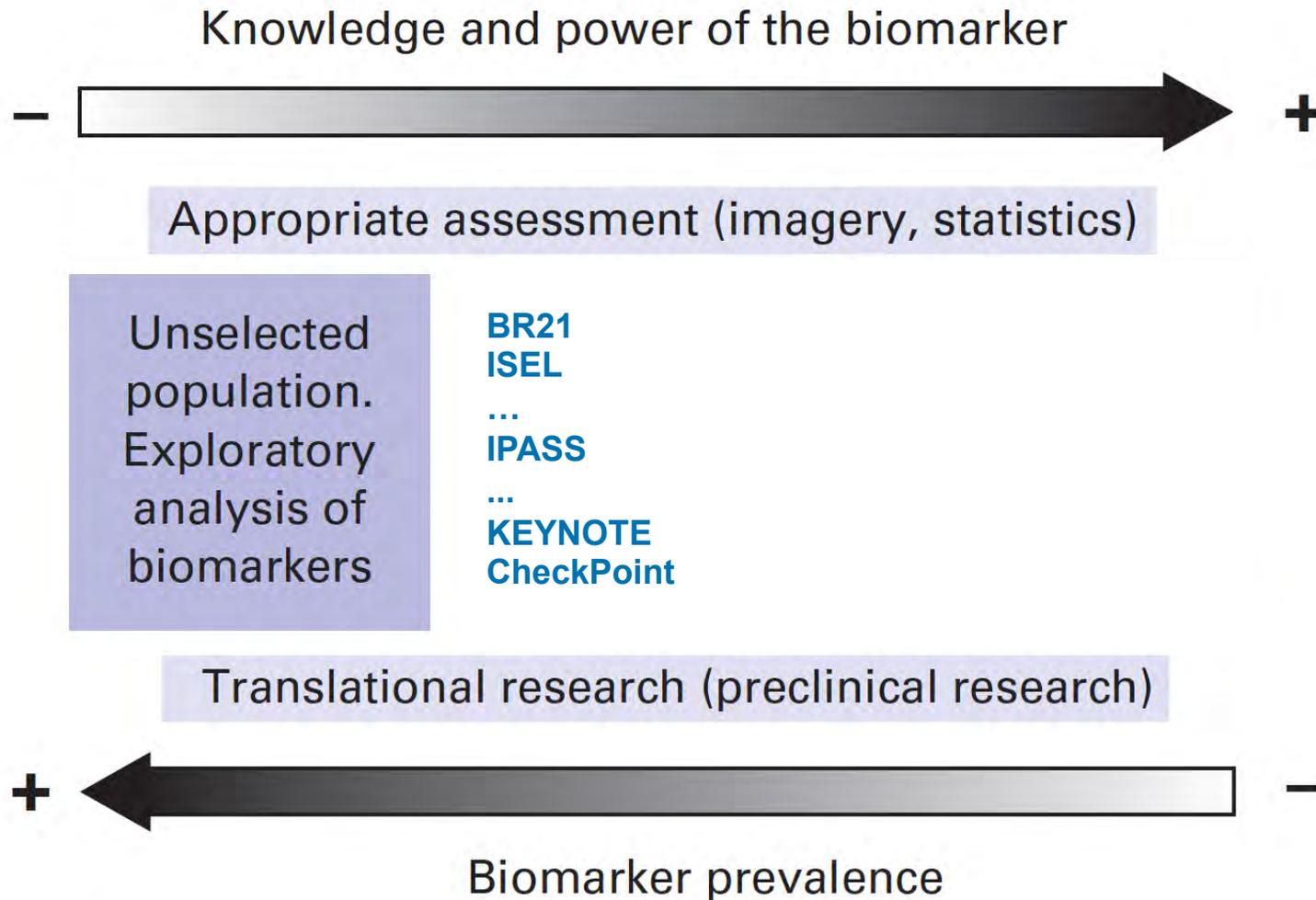
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapy	151	99	70	18	9	1	0

OS

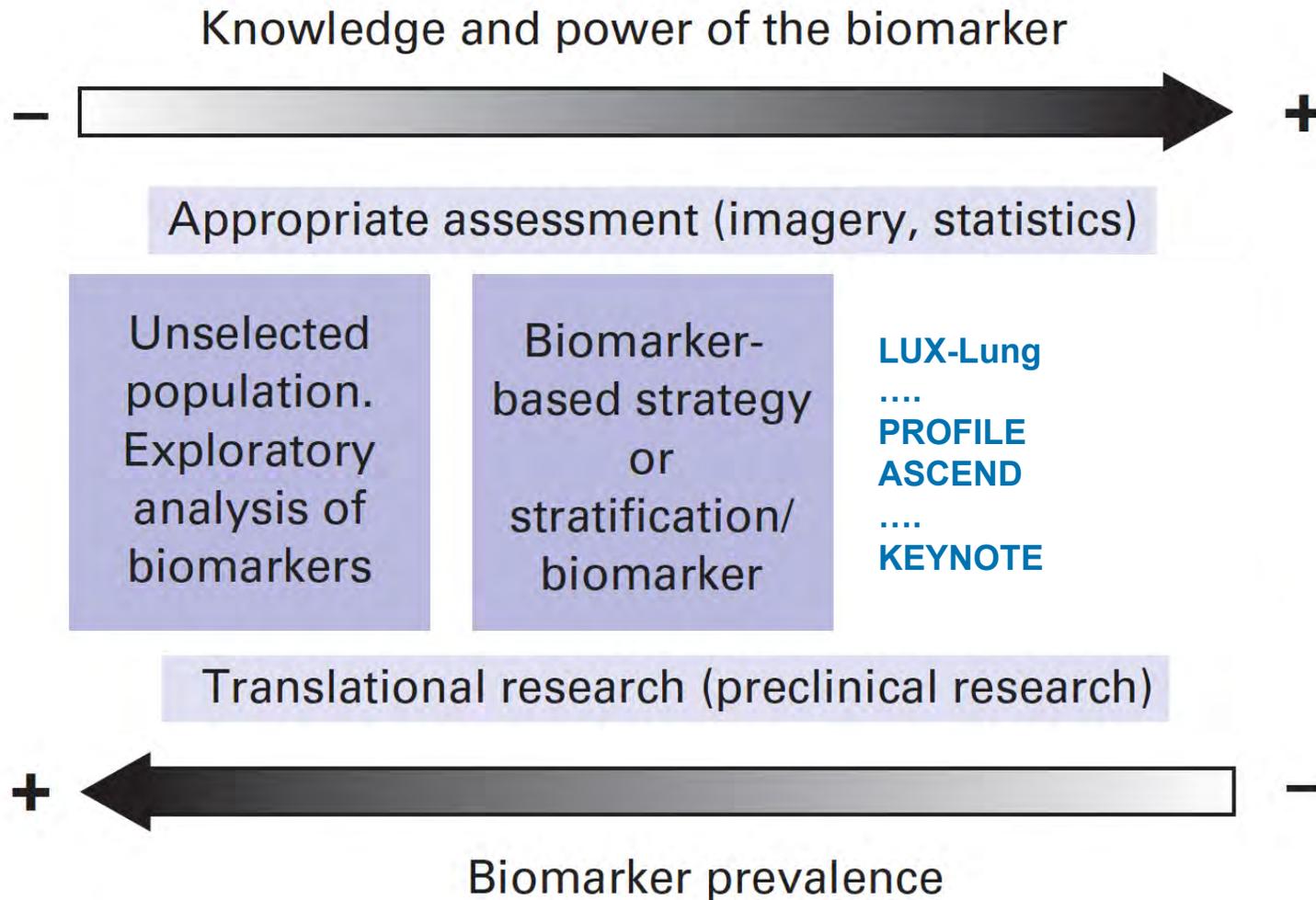


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

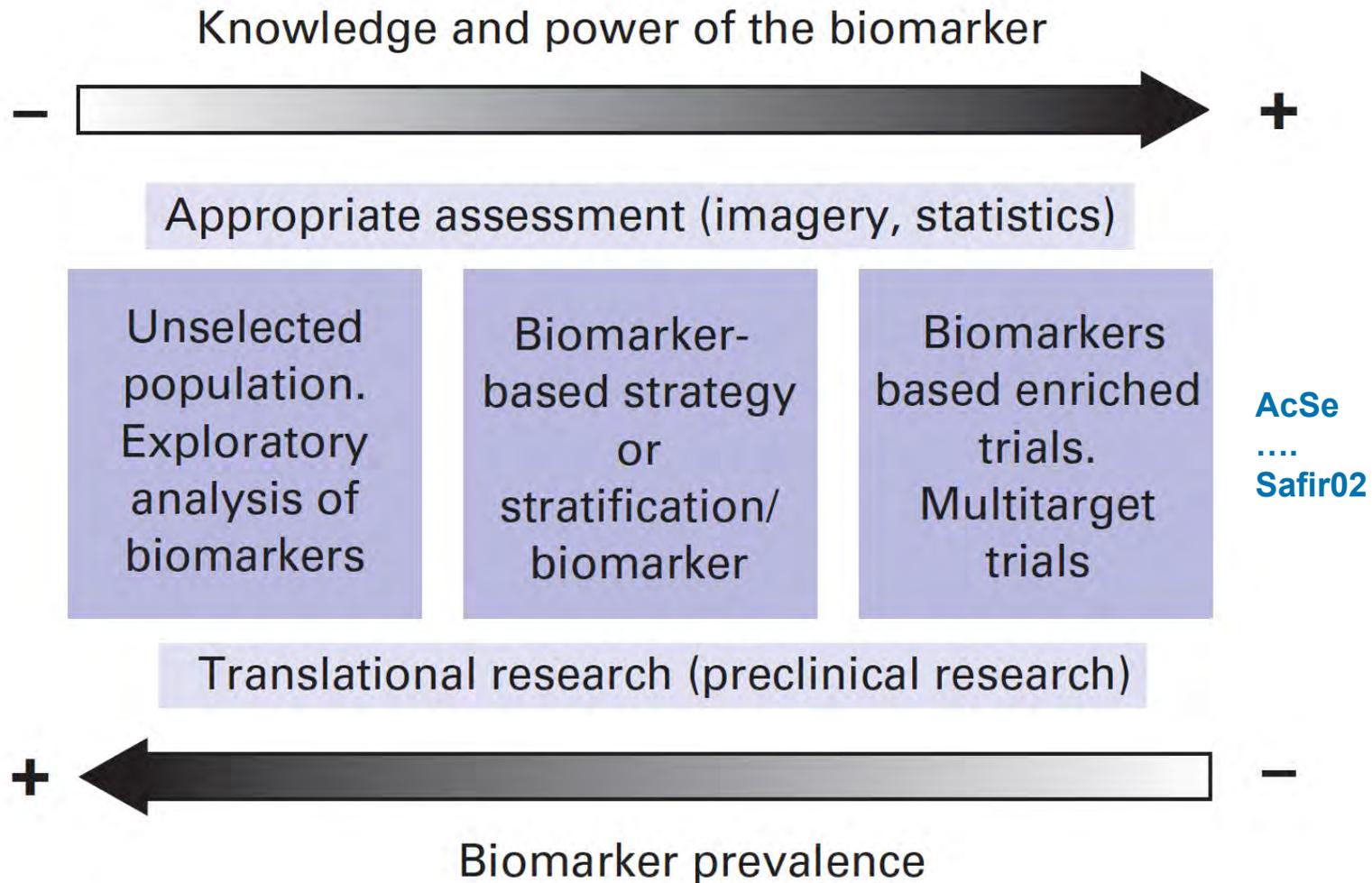
Essais adaptés à la médecine de précision



Essais adaptés à la médecine de précision

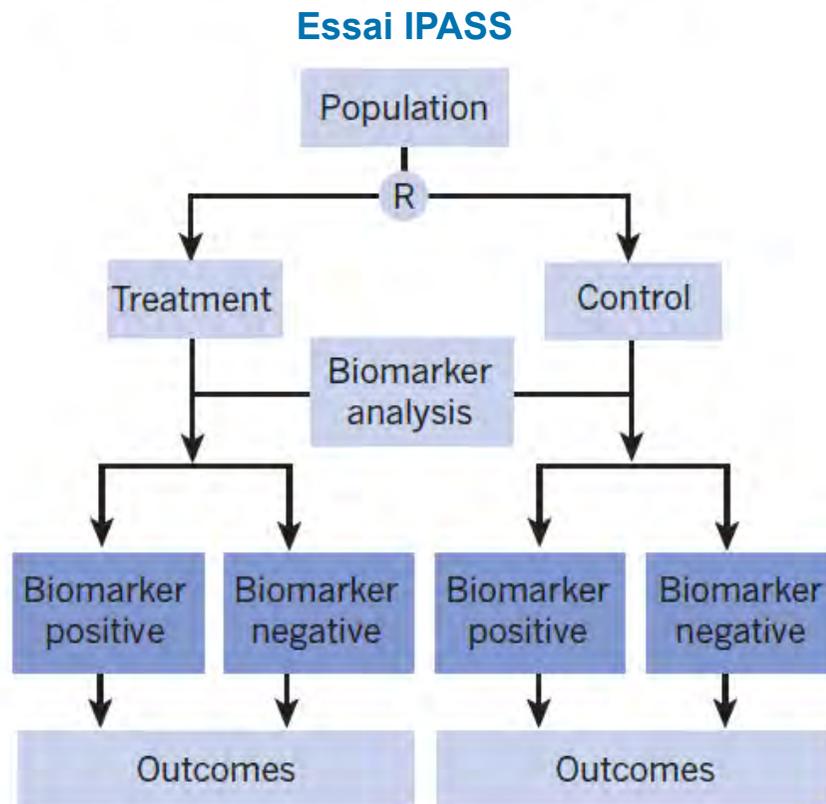


Essais adaptés à la médecine de précision



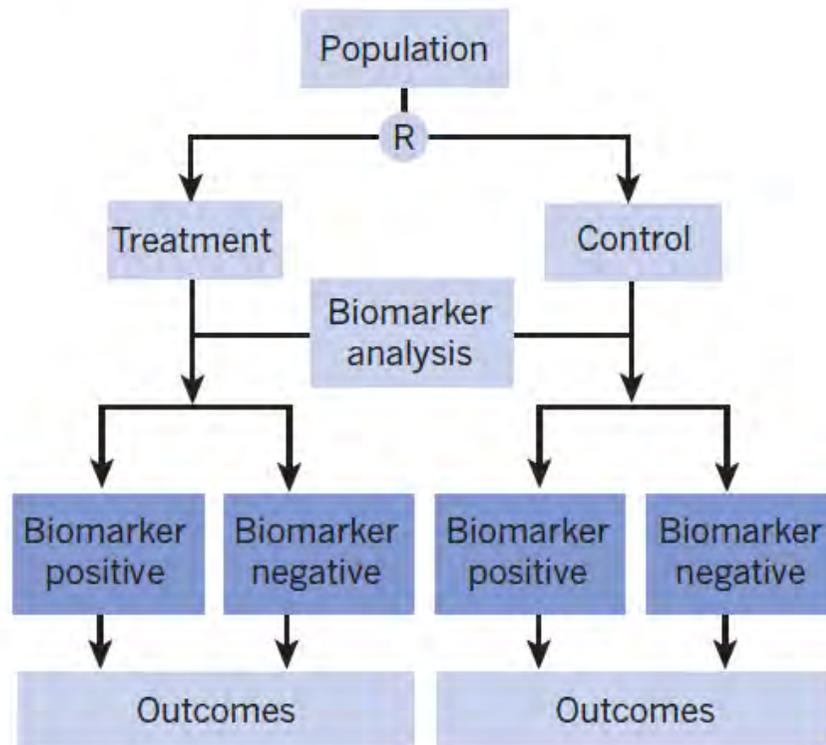
Essais adaptés à la médecine de précision

a Biomarker analysis within existing RCT

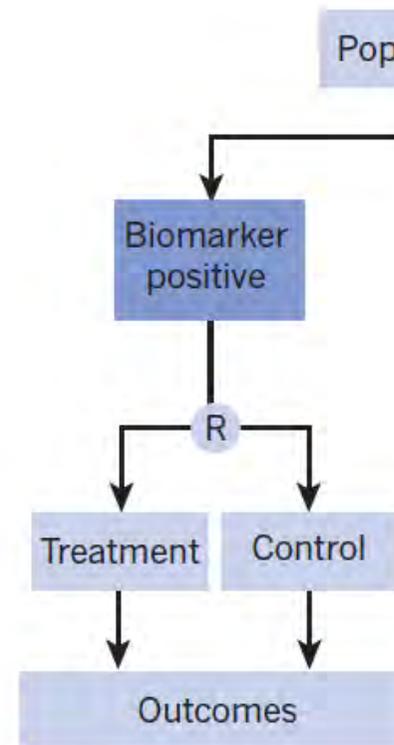


Essais adaptés à la médecine de précision

a Biomarker analysis within existing RCT

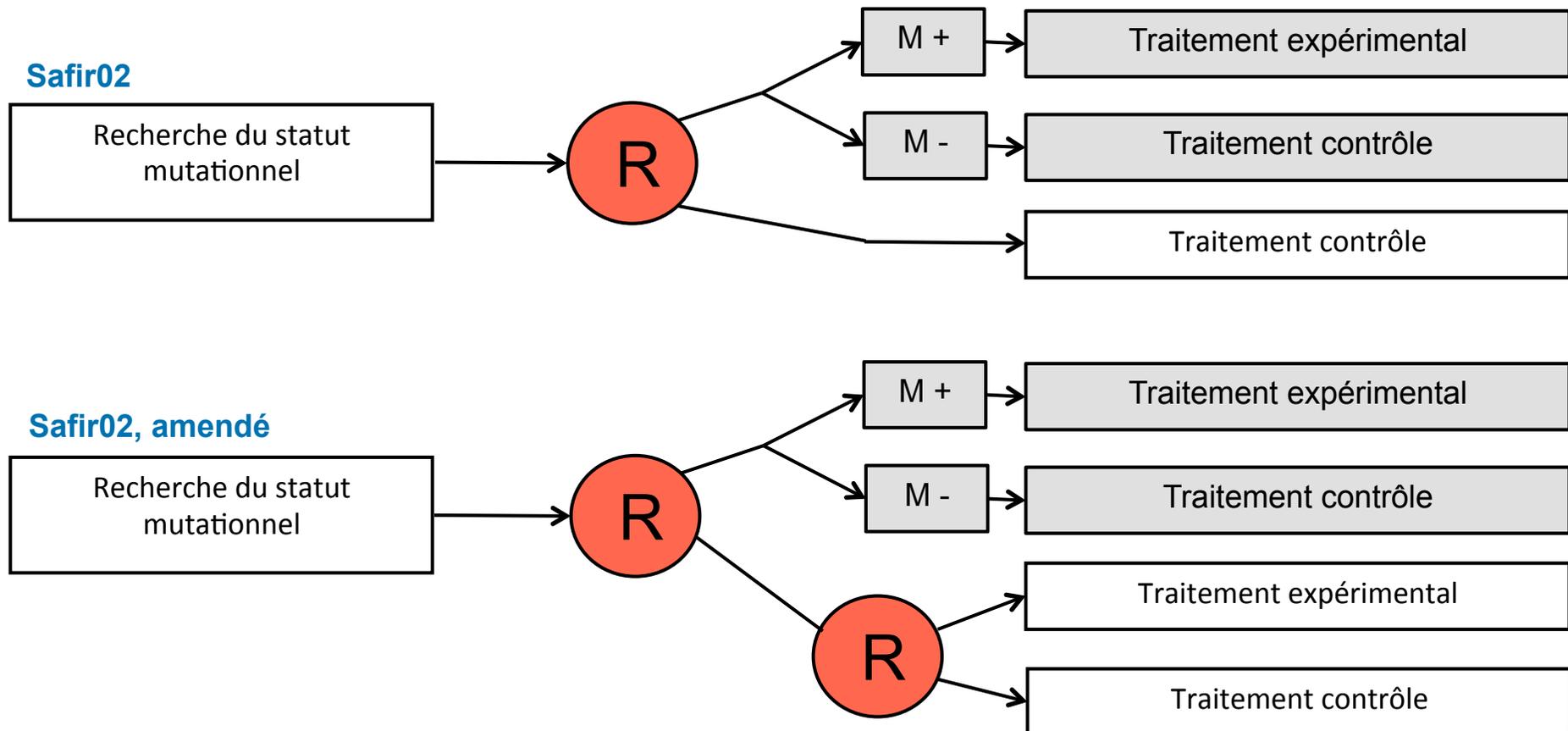


b Non-targeted RCT (stratified by biomarker)



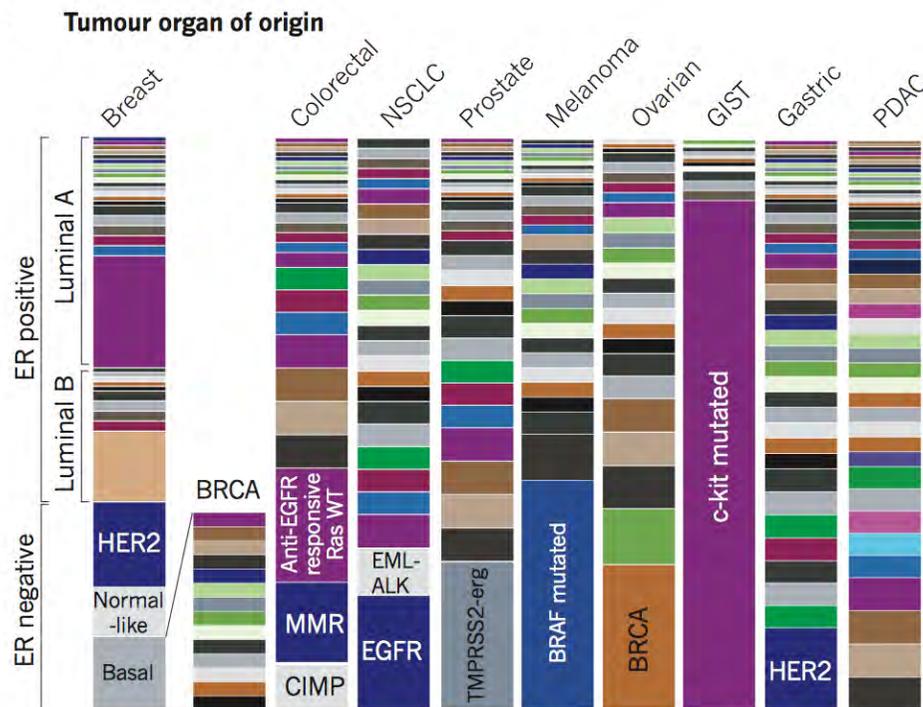
Essai EGFR mutés
ALK réarrangés
BRAF mutés

Essais adaptés à la médecine de précision

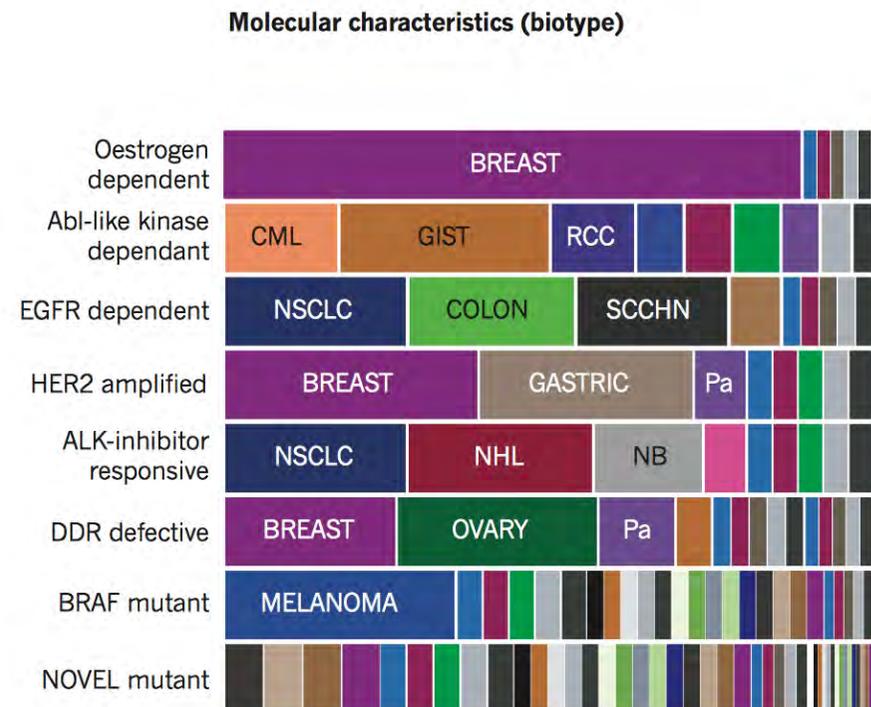


Essais adaptés au défi de la médecine de précision

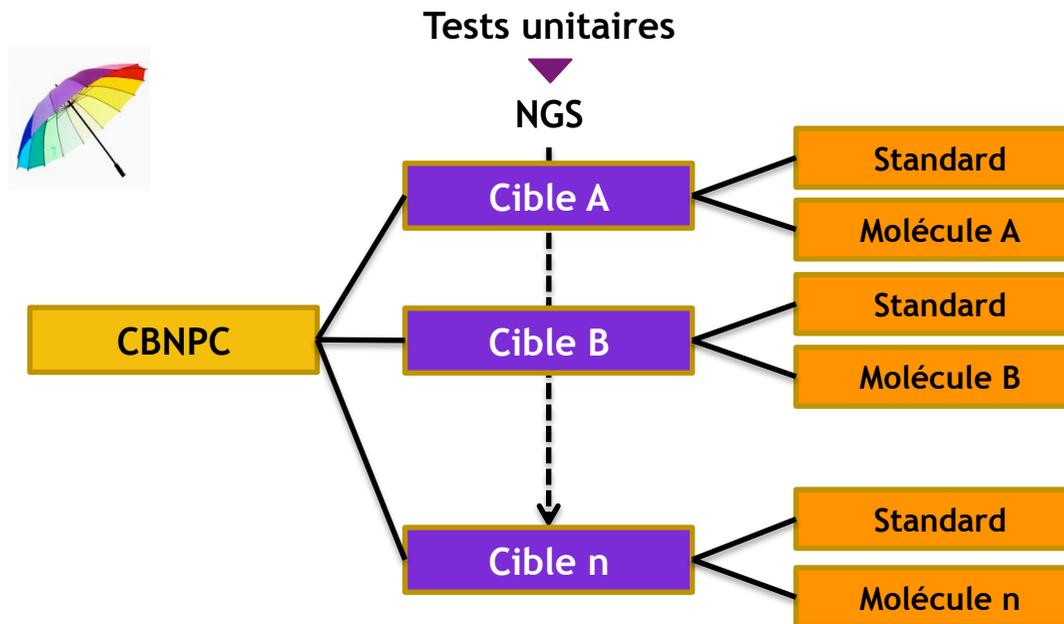
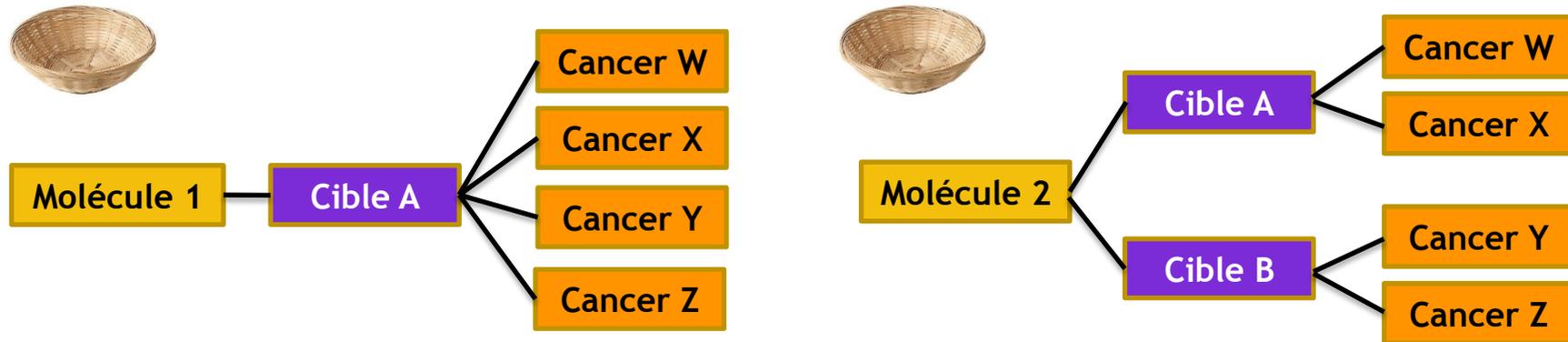
Increased number of **RARE** addictions

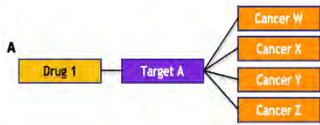


Increased number of **RARE** patients



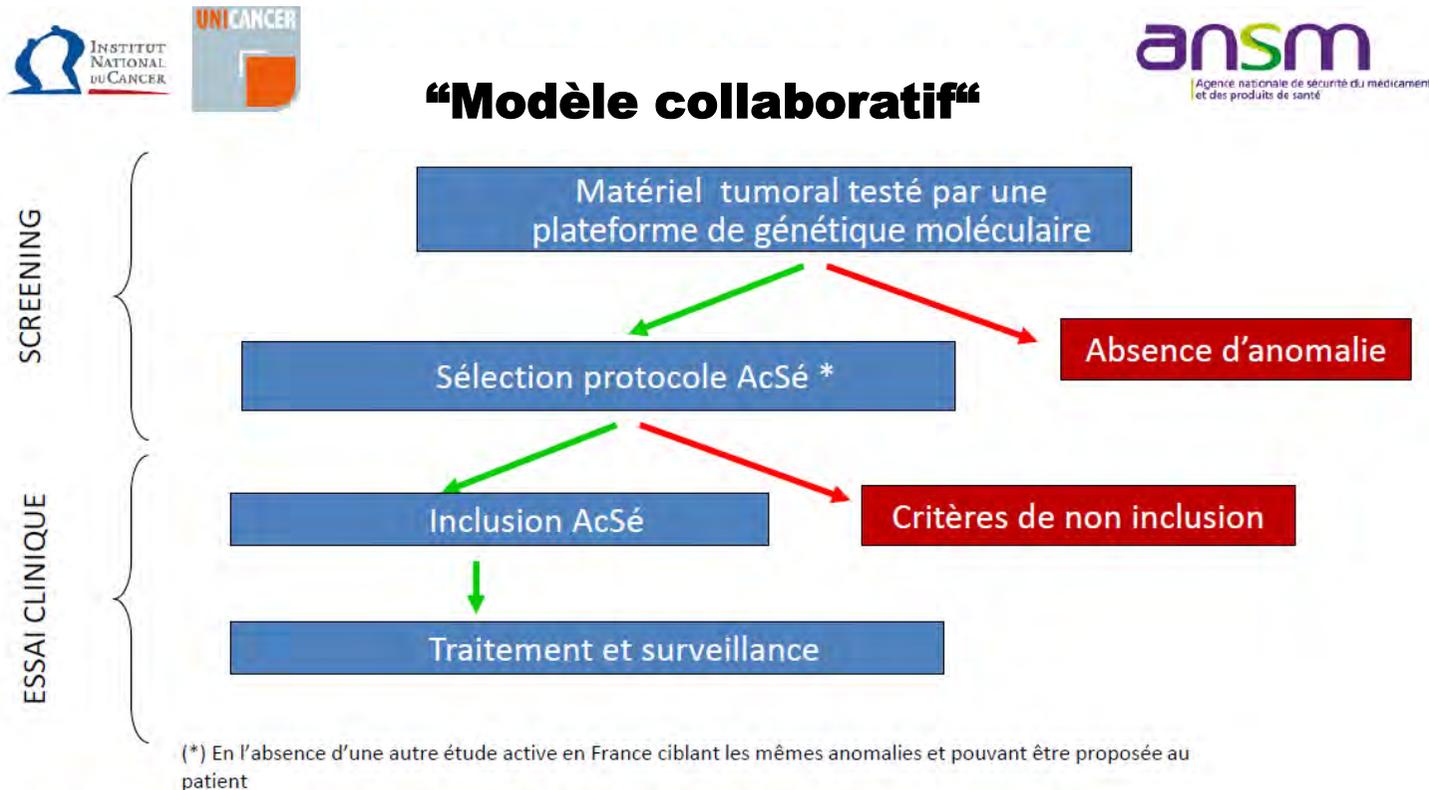
Essais adaptés au défi de la médecine de précision





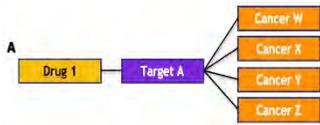
Basket trial, one drug/several tumors, one drug/several targets

Essais adaptés au défi de la médecine de précision



Exemple collaboratif INCa-ANSM : AcSé (preuve de concept)

- accès précoce et sécurisé au médicament ciblé (fourni par l'industriel) basé sur test moléculaire (financement public)
- détecter des signaux d'efficacité

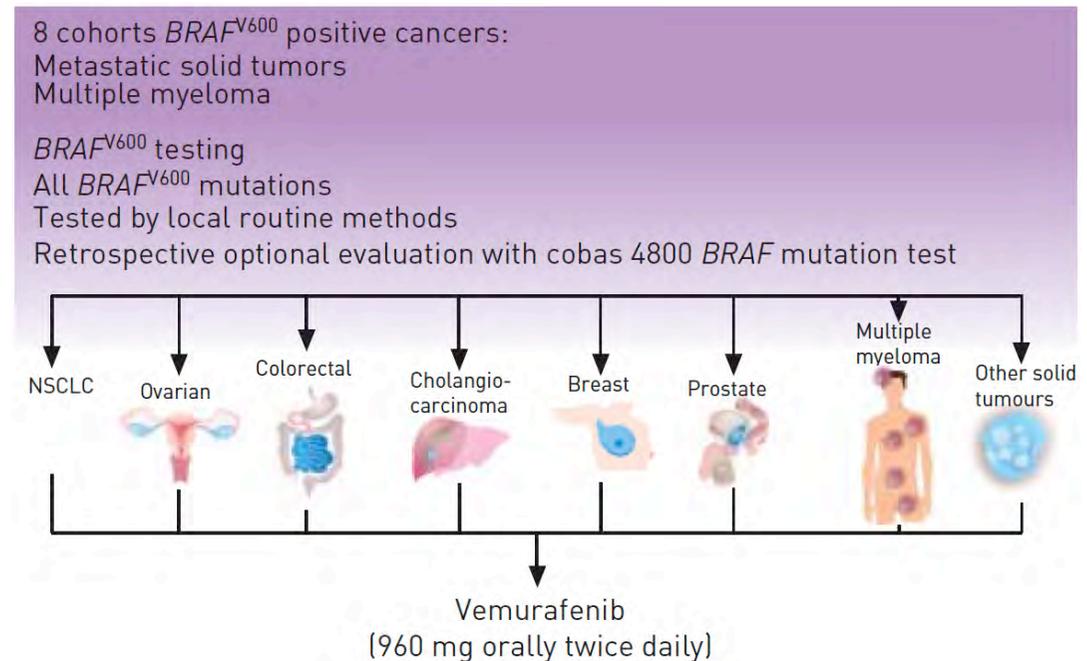


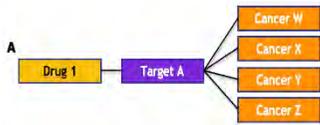
Basket trial, one drug/several tumors, one drug/several targets

Essais adaptés au défi de la médecine de précision

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



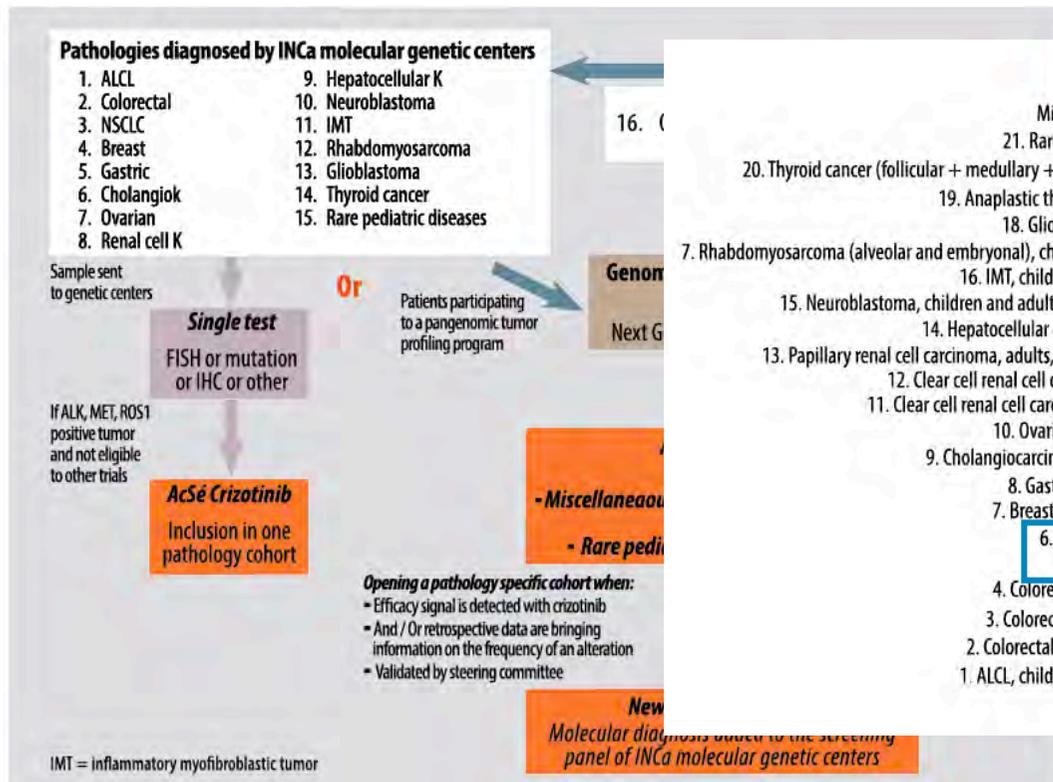


Basket trial, one drug/several tumors, one drug/several targets

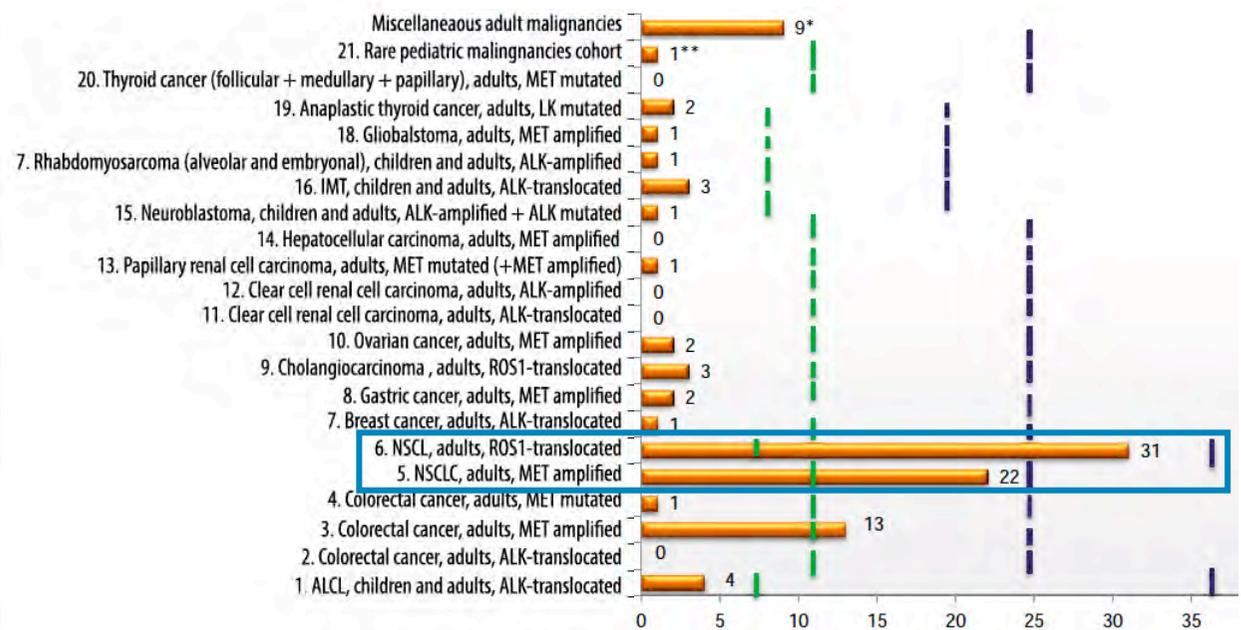
Essais adaptés au défi de la médecine de précision

Crizotinib AcSe programme in France (UNICANCER/IFCT)

Molecular diagnostic process



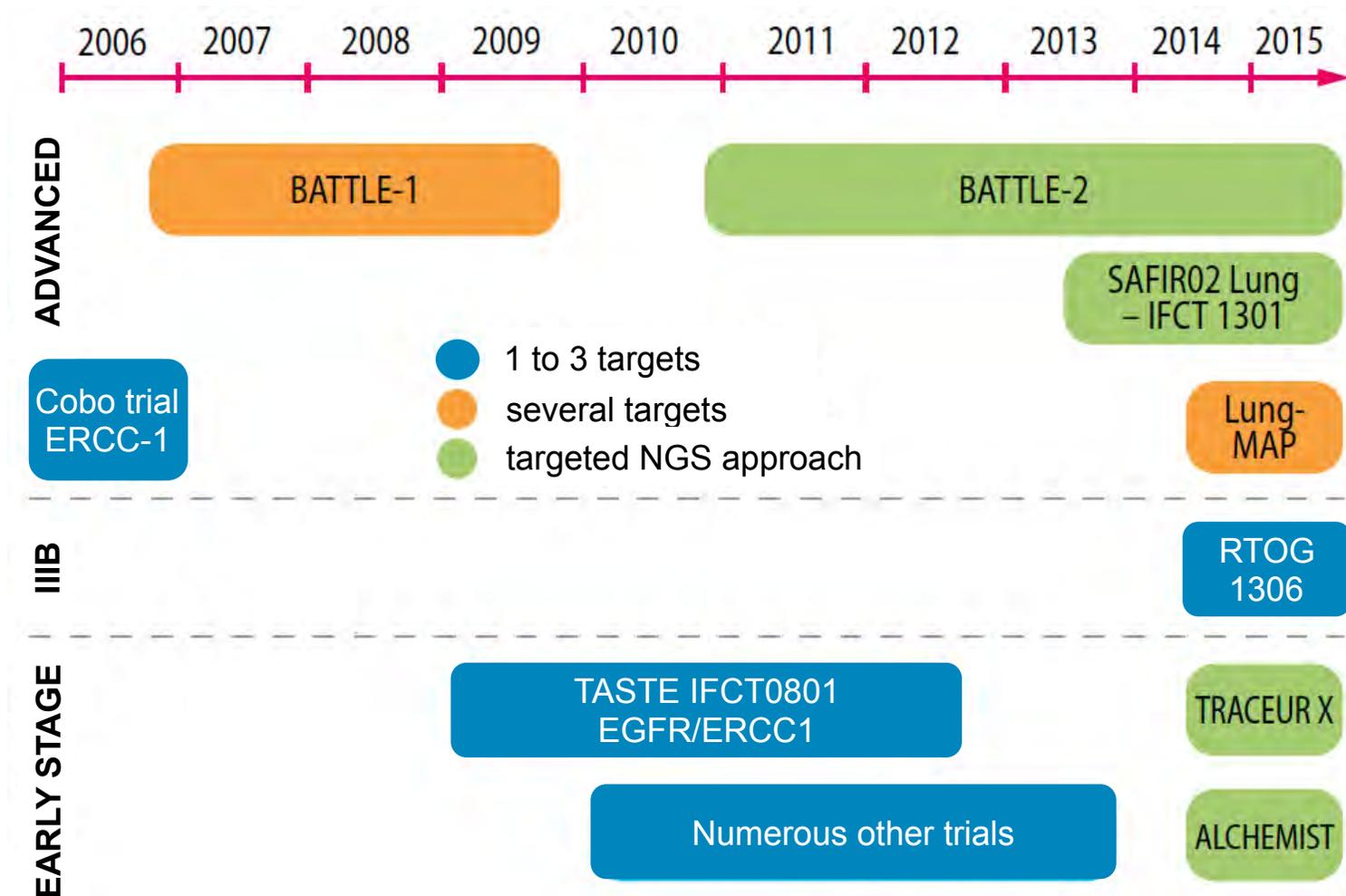
Inclusions by cohorts





Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

Essais adaptés au défi de la médecine de précision

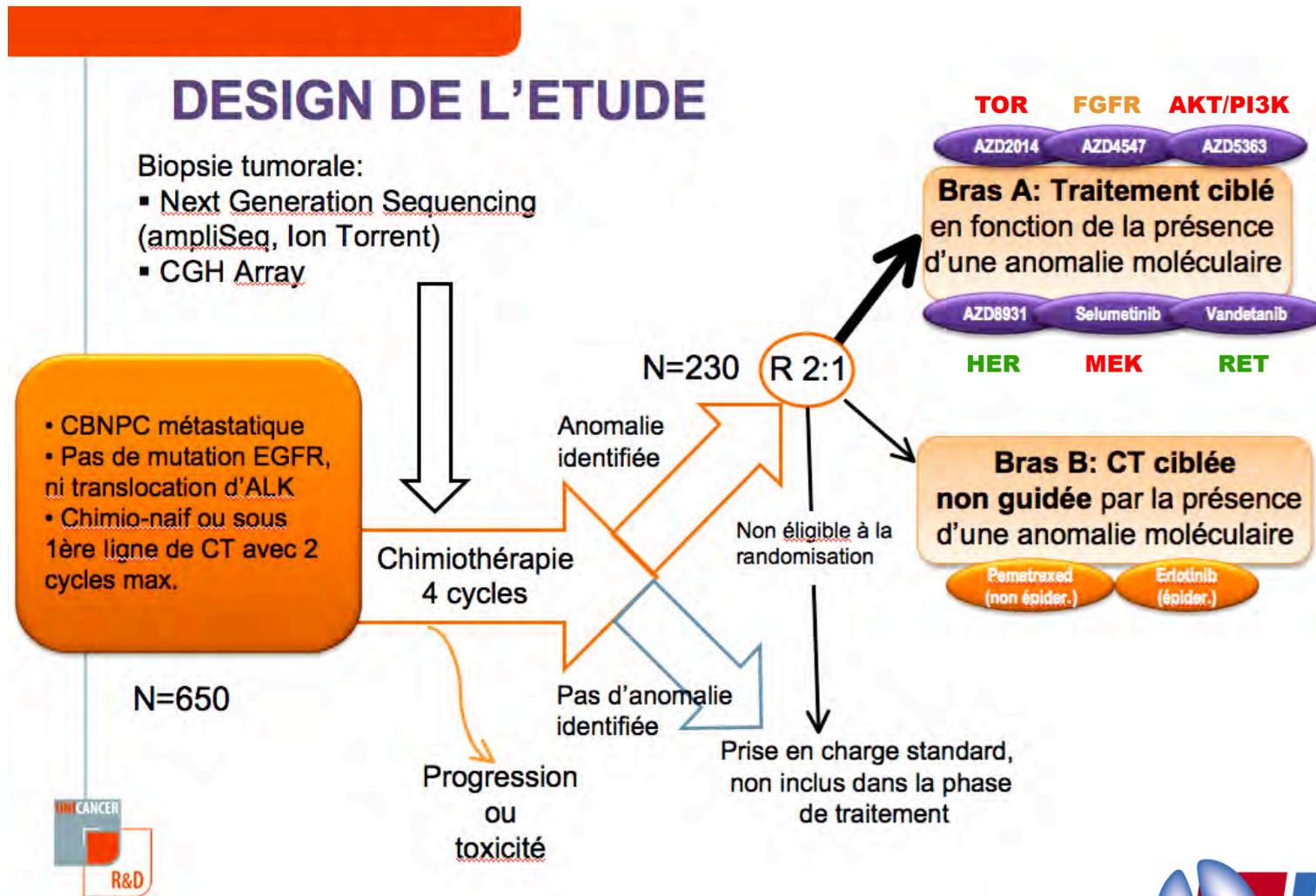


By courtesy, Jean-Charles Soria



Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

Essais adaptés au défi de la médecine de précision



D'après Jean-Charles Soria





Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

Essais adaptés au défi de la médecine de précision

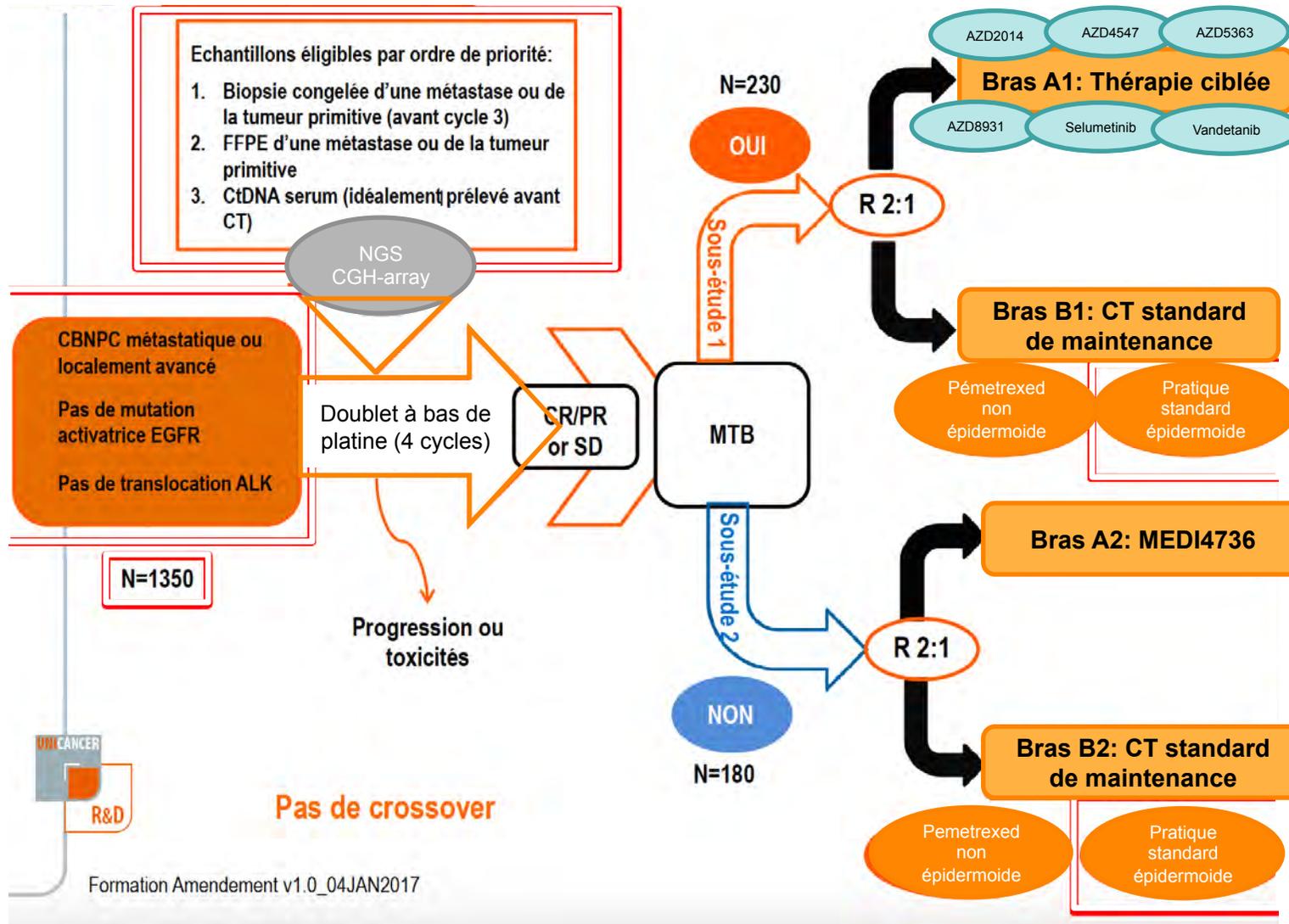
Drugs	Targets	Development	NGS results
AZD2014	mTOR (C1 and C2)	Phase I	RPTOR amp TSC1 mut, TSC2 mut STK11/LKB1 mut NF1 mutations MTOR mut
AZD4547	FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 KDR, MARK3 IGF1R	Phase II	FGFR1, FGFR2, FGFR3 ampl/mut FGFR4 ampl FGF3 ampl, FGF4 ampl
AZD5363	AKT1, AKT2, AKT3 PKA ROCK1, ROCK2	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

By courtesy, Jean-Charles Soria



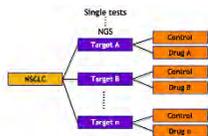
Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

Essais adaptés au défi de la médecine de précision



D'après Jean-Charles Soria





Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

Essais adaptés au défi de la médecine de précision

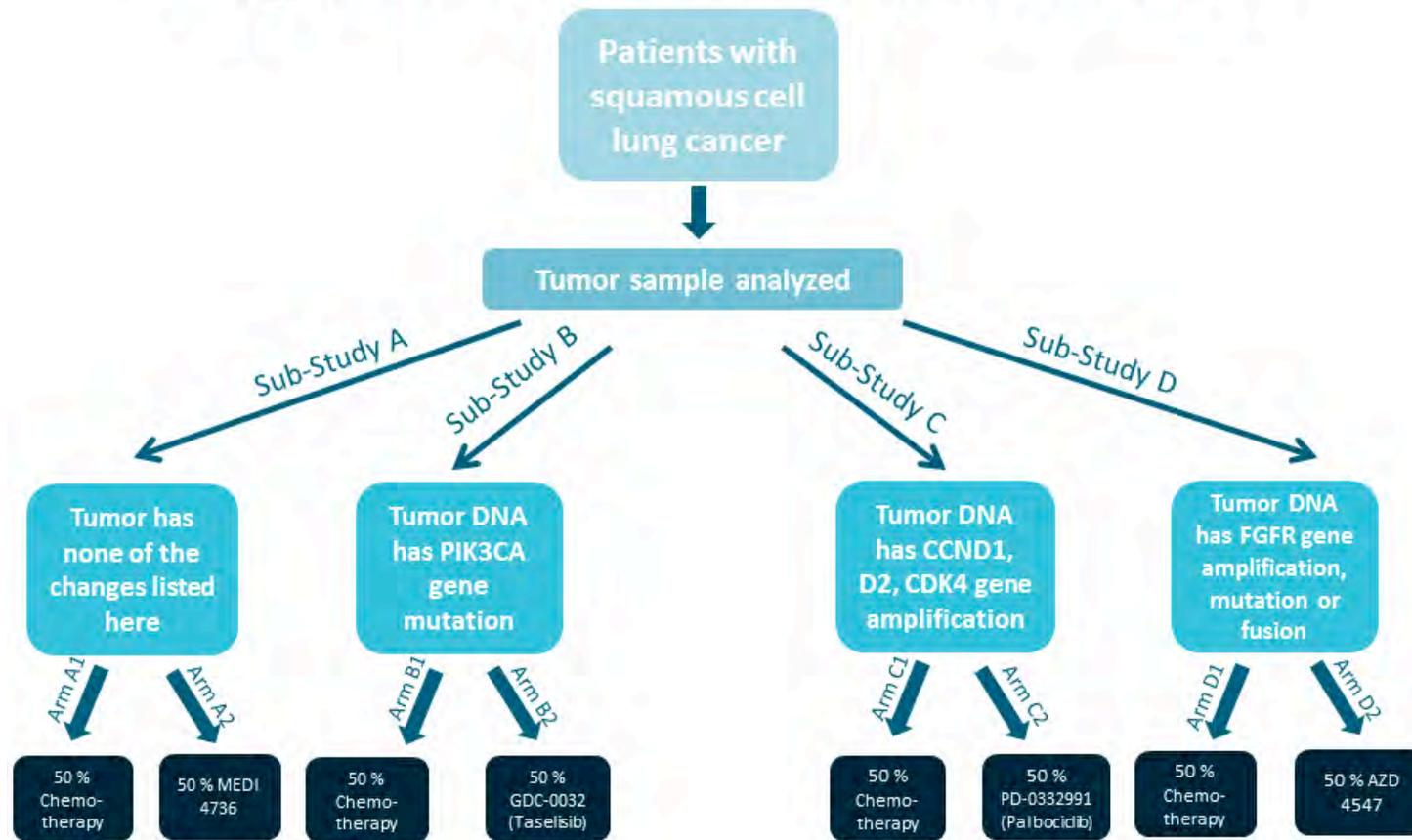
Modifications		
<p>Augmentation du nombre de patients inclus en phase de screening/durée de l'étude:</p> <p>=> Lung : 650 patients à 1350 patients / Durée d'inclusion : 3 ans à 6 ans / Durée d'étude : 4,5 ans à 8 ans</p> <p>=> Breast : 460 patients à 1460 patients / Durée d'inclusion : 2 ans à 4 ans / Durée d'étude : 4,5 ans à 7 ans</p>		
1.	Lung & Breast	<p>Modification des modalités de réalisation des analyses moléculaires (intégration du FFPE et ctDNA):</p> <p>Impact sur les critères d'inclusion/exclusion et la note d'information</p> <p>Simplification des modalités de recueil des ADN tumoraux circulants à but de recherche: regroupement des points de collecte du sang destiné à la recherche dans le consentement Phase de sélection => <u>NICE</u></p> <p><u>Optionnel ctDNA supprimé</u></p>
2.	Lung & Breast	Introduction d'une conduite à tenir pour la détection des pseudo-progressions observées sous MEDI4736
3.	Lung	Modification du standard de maintenance pour les patients avec un cancer du poumon épidermoïde (<u>retrait de l'erlotinib</u>) avec impact sur les critères d'inclusion/exclusion et la note d'information
4.	Breast	Retrait des patientes traitées en 2 nd e ligne pour l'entrée en phase de screening et impact sur les critères d'inclusion/exclusion.
5.	Lung & Breast	<p>Modification des critères d'inclusion et de non inclusion de la phase de screening (Clarification du critère d'exclusion N°1) (Lung & Breast)</p> <p>Modification de critères d'inclusion/exclusion de la sous-étude 2 (Retrait du critère d'exclusion N°14 (SAFIR 02 Lung) et du critère d'exclusion N°15 (SAFIR02 Breast))</p>



Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

Essais adaptés au défi de la médecine de précision

Lung-MAP Sub-Studies for Treatment

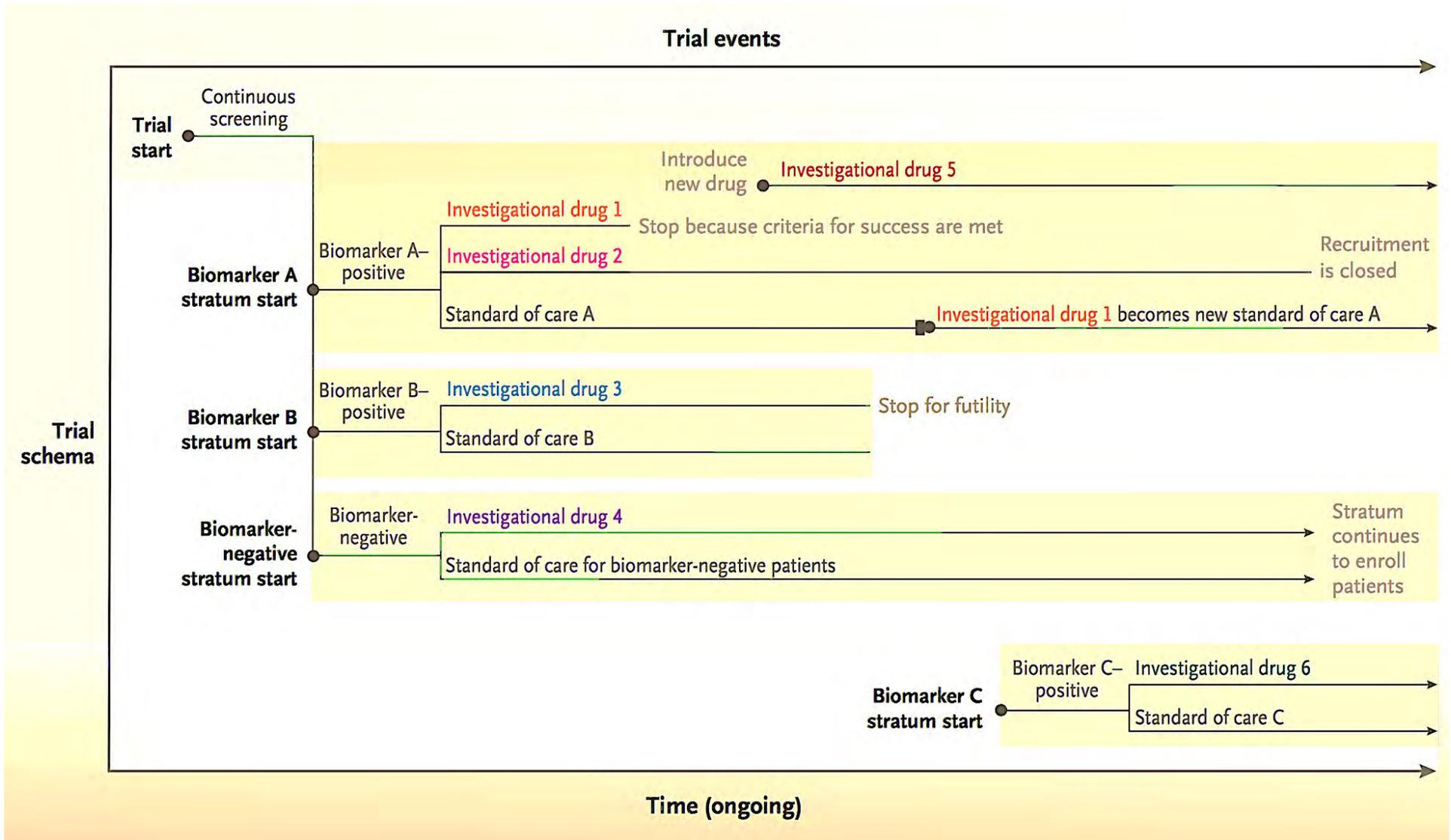


Essais adaptés au défi de la médecine de précision

	BASKET trial	UMBRELLA trial
Biomarker credentials	Strong	Unknown/uncertain/low
Inter-organ pervasiveness	Significant	Less significant, unknown
Available drugs	Few	Many
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> Many organs/tumors evaluated Many sub-trials Large access 	<ul style="list-style-type: none"> Many drugs tested Include inter-patients heterogeneity Adaptative and dynamic design
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> Limited objective/response Only exploratory Different size by arm Heterogeneous cohorts Different effects by cohort 	<ul style="list-style-type: none"> Large number of patients Few patients received the drugs Different credential biomarkers

Essais adaptés au défi de la médecine de précision

Platform trial trial





Les essais cliniques à l'ère de la médecine de précision

[...] in contrast to the extensive number of hits one finds for the terms “cancer” and “biomarker” in a search on the PubMed database, the true number of clinically applied predictive biomarkers is staggeringly small...

*[...] une promesse de la médecine de personnalisée – le bon médicament, pour le bon malade, **au bon moment***

Paris 8 au 12 octobre 2018







Perspectives

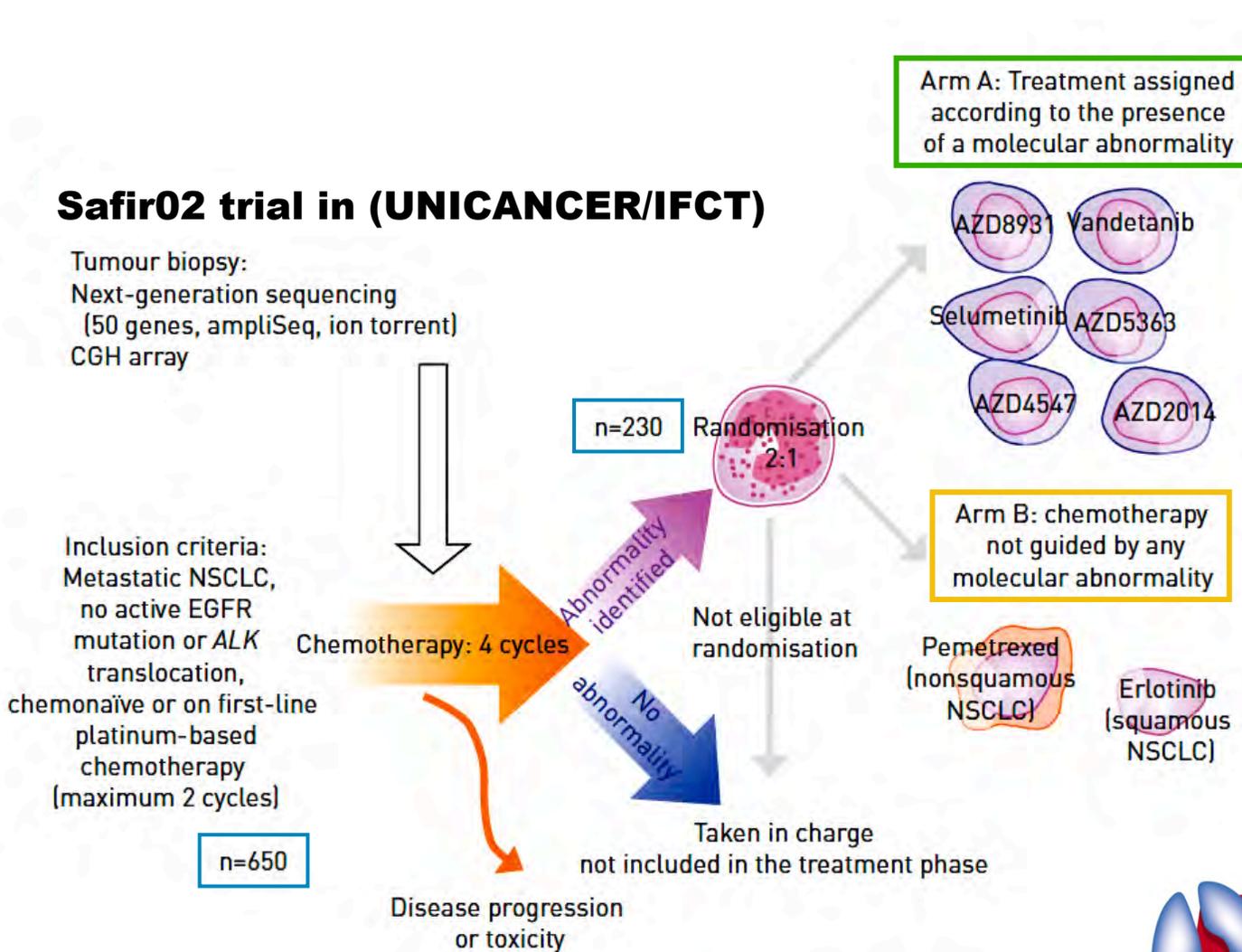
- Une des promesses de la médecine personnalisée –

« Le bon médicament pour le bon patient,
au bon moment »



Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

Essais adaptés au défi de la médecine de précision



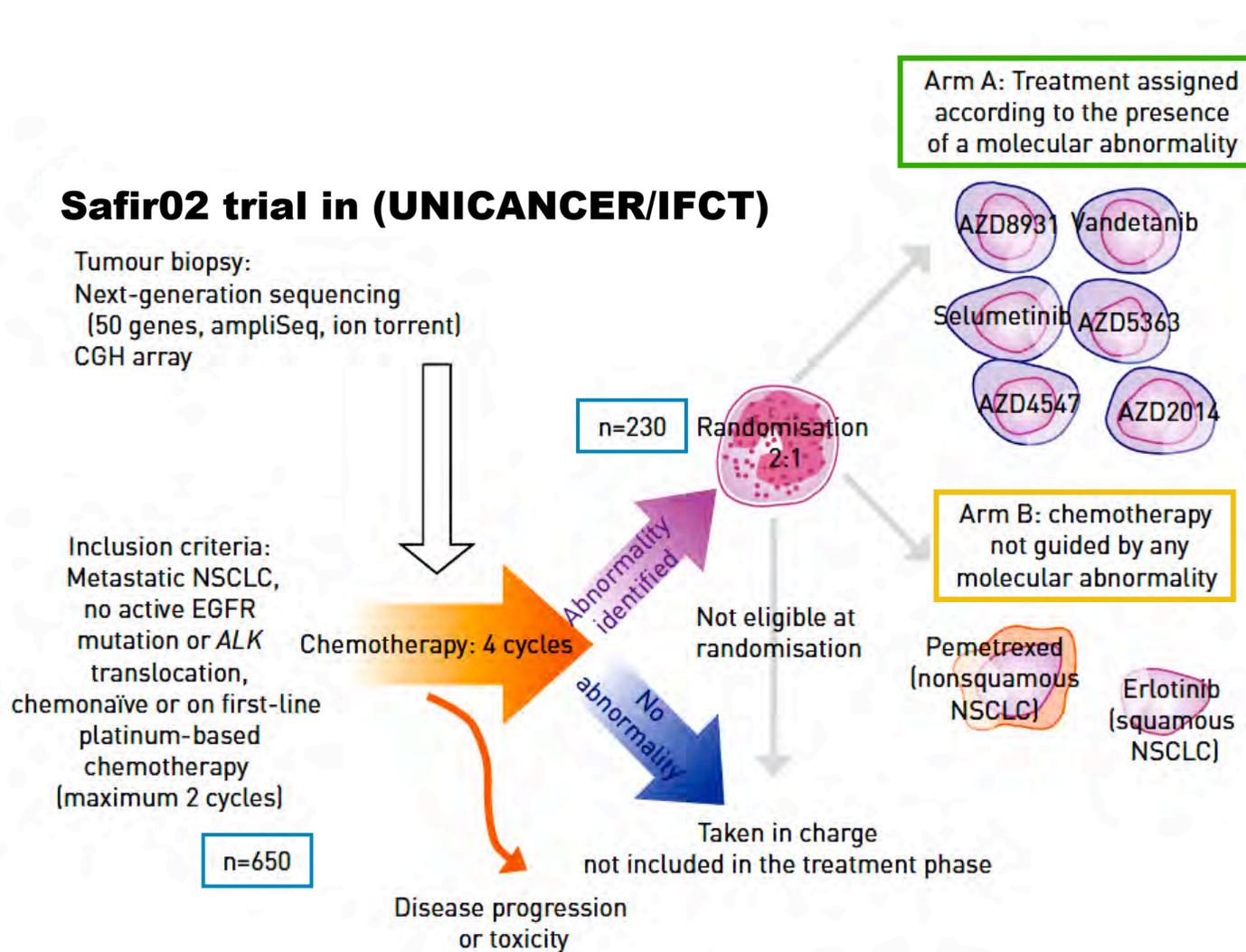
By courtesy, Jean-Charles Soria





Umbrella trial, one tumor, several targets, several drugs

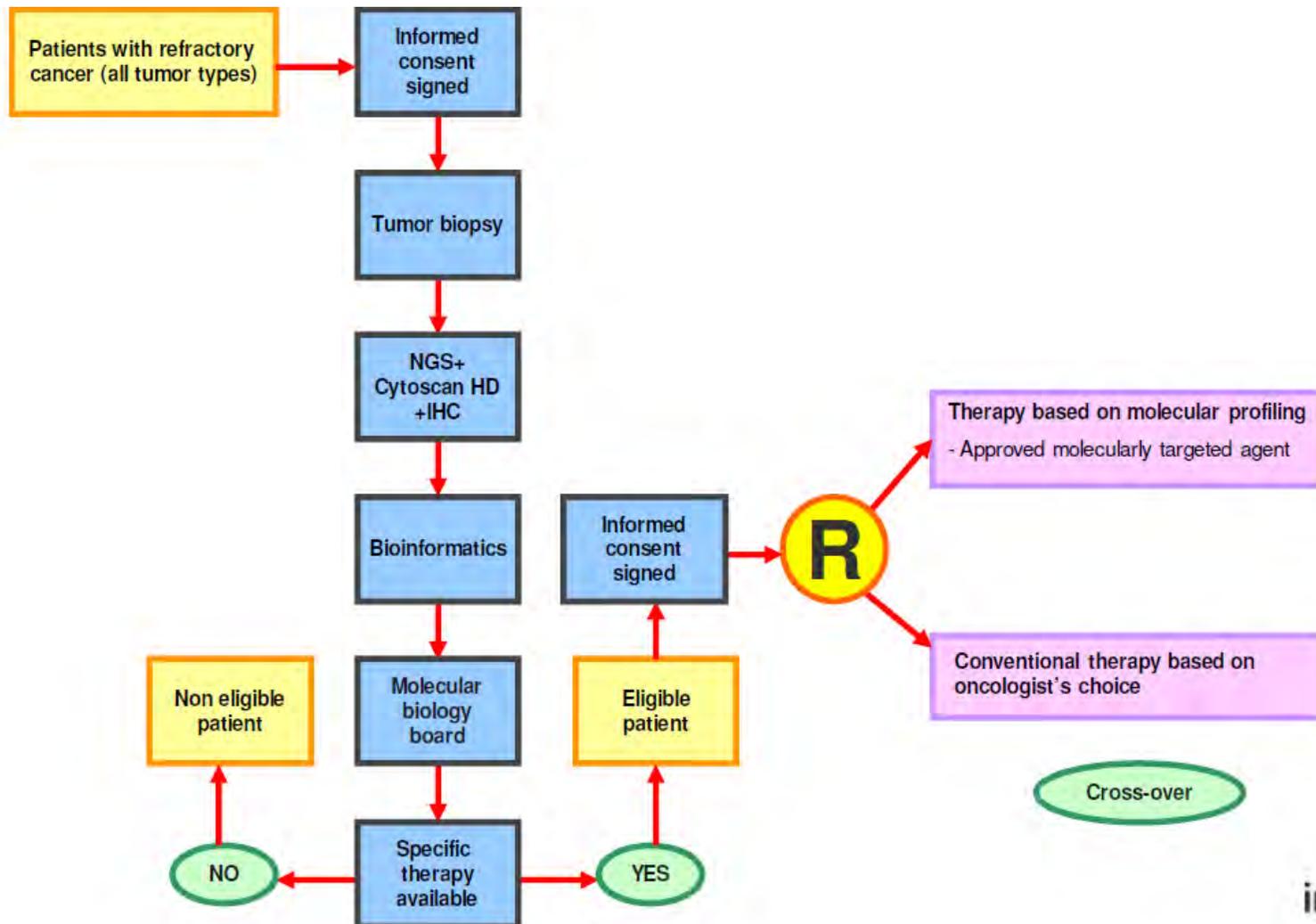
Essais adaptés au défi de la médecine de précision



n=150

Les essais de stratégie « molecular algorithm trial »

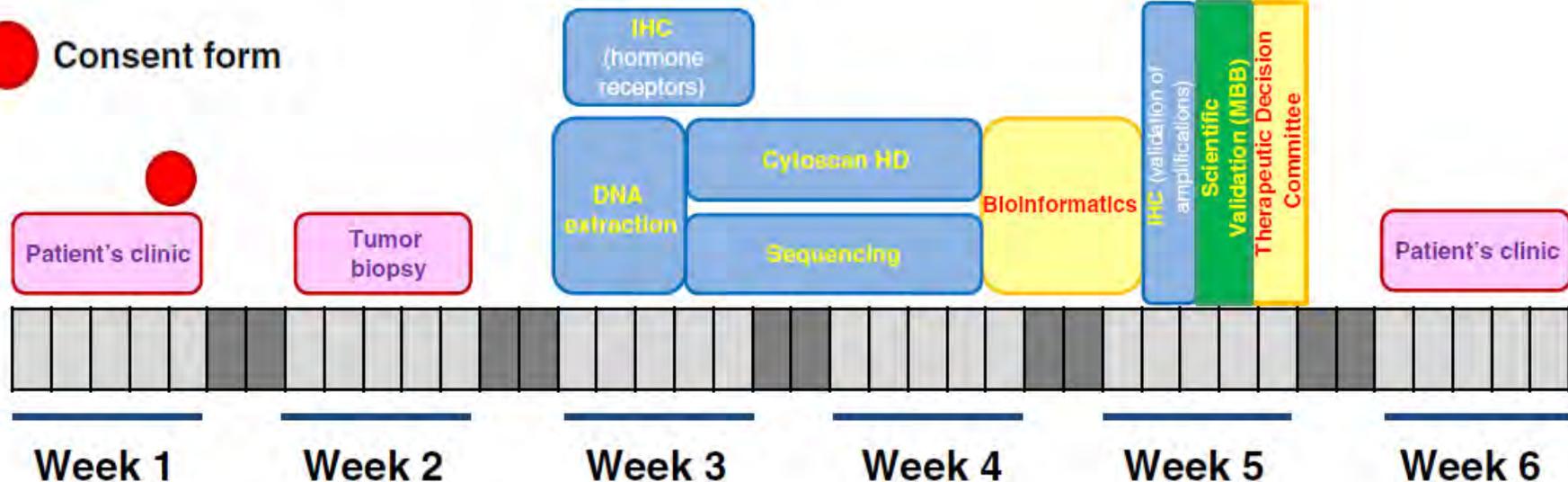
- SHIVA – A randomized proof-of-concept phase II trial comparing therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy in patients with refractory cancer



■ SHIVA timeline

Genes alterations	Molecularly targeted agents
KIT, ABL, RET	Imatinib
AKT, mTORC1/2, PTEN, PI3K	Everolimus
BRAF	Vemurafenib
PDGFRA/B, FLT-3	Sorafenib
EGFR	Erlotinib
HER-2	Lapatinib+Trastuzumab
SRC, EPHA2, LCK, YES	Dasatinib
ER, PR	Tamoxifen (or letrozole if contra-indication)
AR	Abiraterone

● Consent form

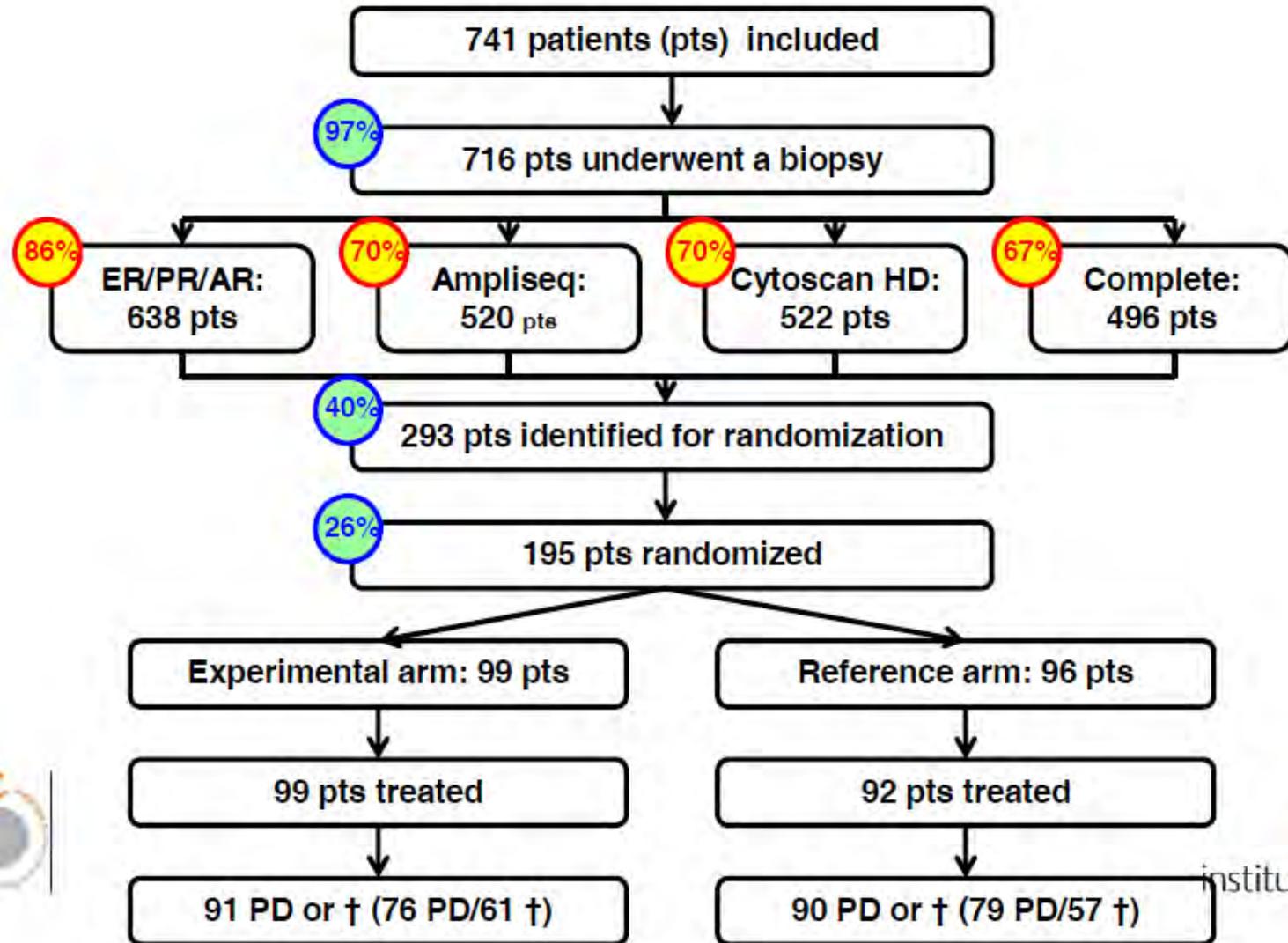


SHIVA: treatment algorithm

Targets	Molecular alterations	MTAs
ER, PR AR	HORMONE RECEPTOR PATHWAY Protein expression $\geq 10\%$ IHC	Tamoxifen or Letrozole Abiraterone
PI3KCA, AKT1 AKT2/3, mTOR, RICTOR, RAPTOR PTEN STK11 INPP4B	PI3K/AKT/mTOR PATHWAY Mutation/ Amplification Amplification Homozygous deletion Heterozygous deletion + mutation or IHC Homozygous deletion Heterozygous deletion + mutation Homozygous deletion	Everolimus
BRAF	Mutation/ Amplification	Vemurafenib
KIT, ABL1/2, RET	Mutation/ Amplification	Imatinib
PDGFRA/B, FLT3	Mutation/ Amplification	Sorafenib
EGFR HER-2	MAP kinase PATHWAY Mutation/ Amplification Mutation/ Amplification	Erlotinib Lapatinib + Trastuzumab
SRC EPHA2, LCK, YES1	Mutation/ Amplification Amplification	Dasatinib

Thanks to Christophe Letourneau, IGR, Paris

SHIVA: flow diagram

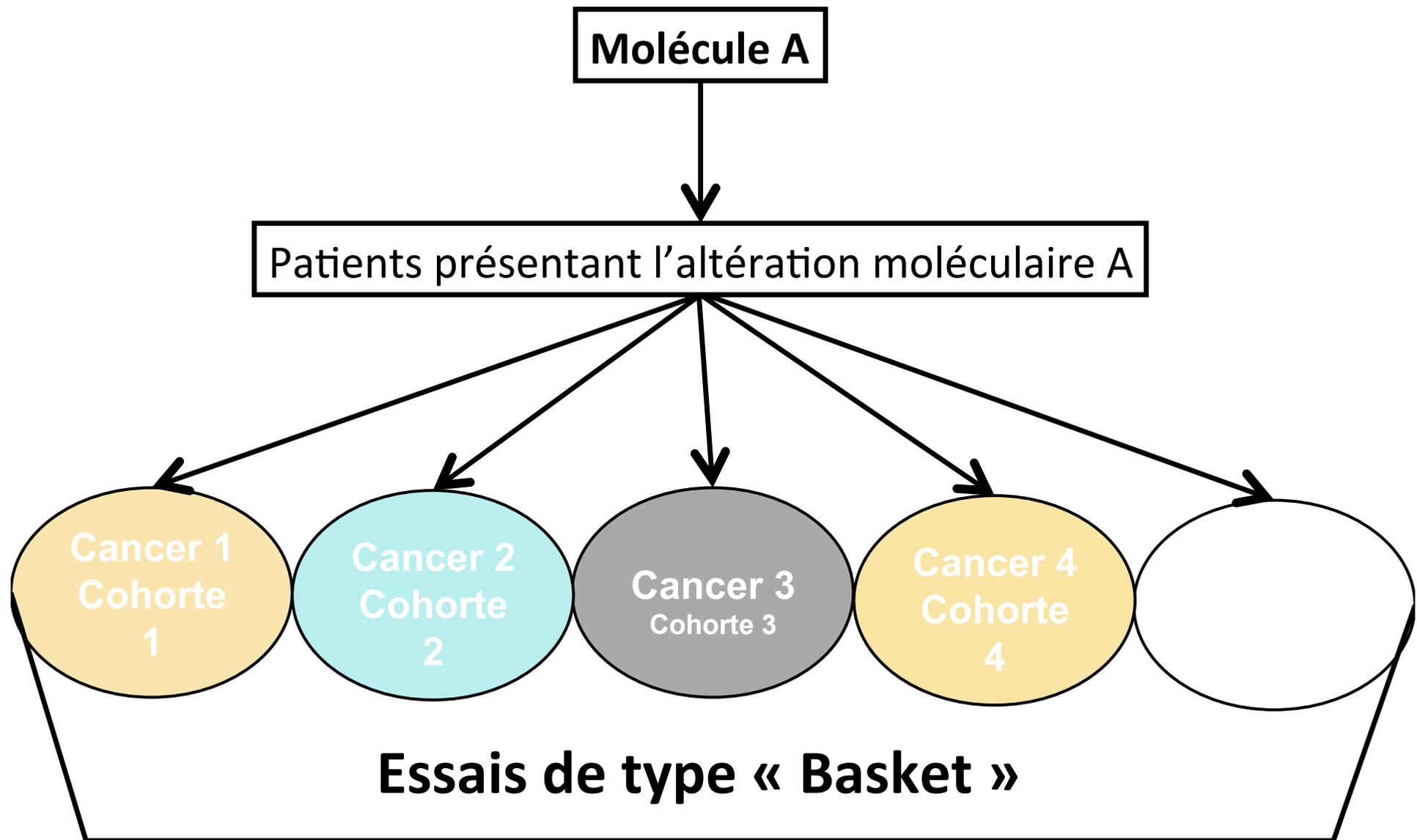




Les programmes AcSé

<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>	

A)



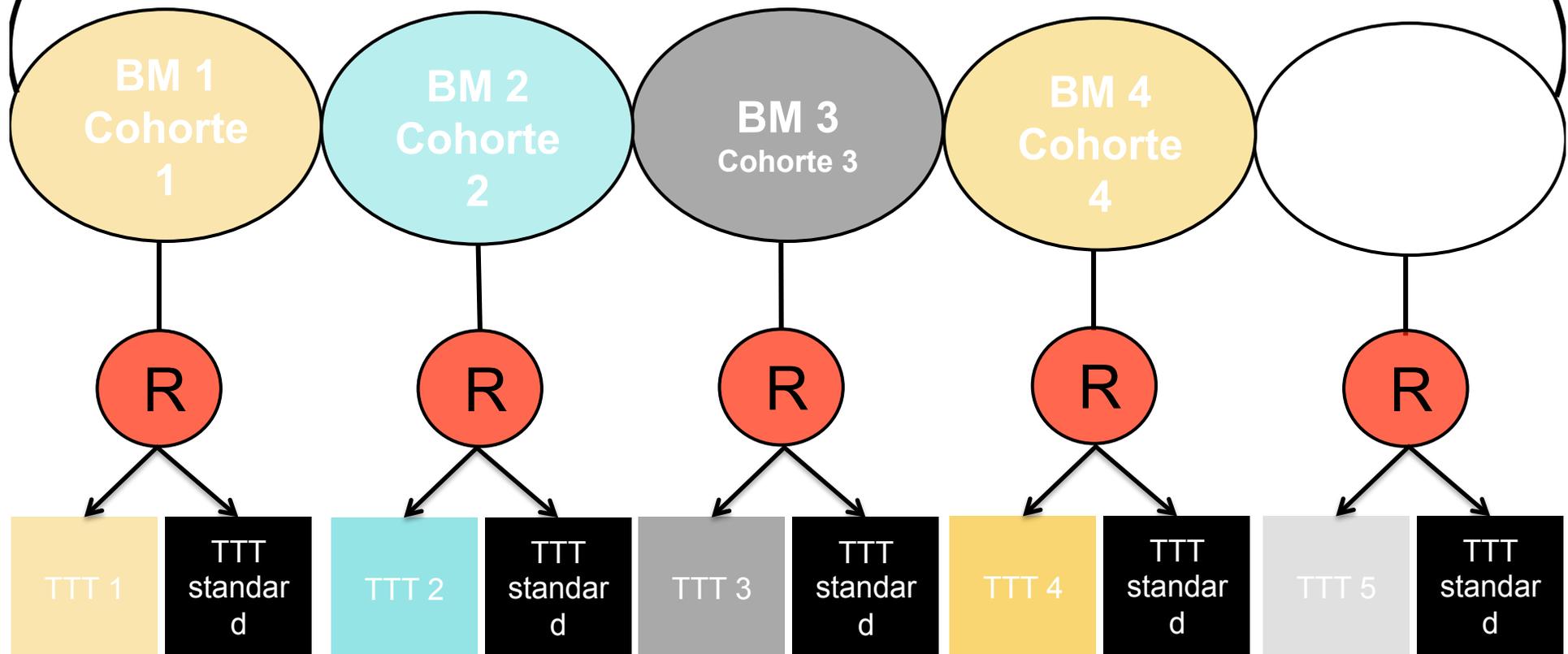
BM: biomarqueur; TTT: traitement; R: randomisation

B)

Essais de type « Umbrella »

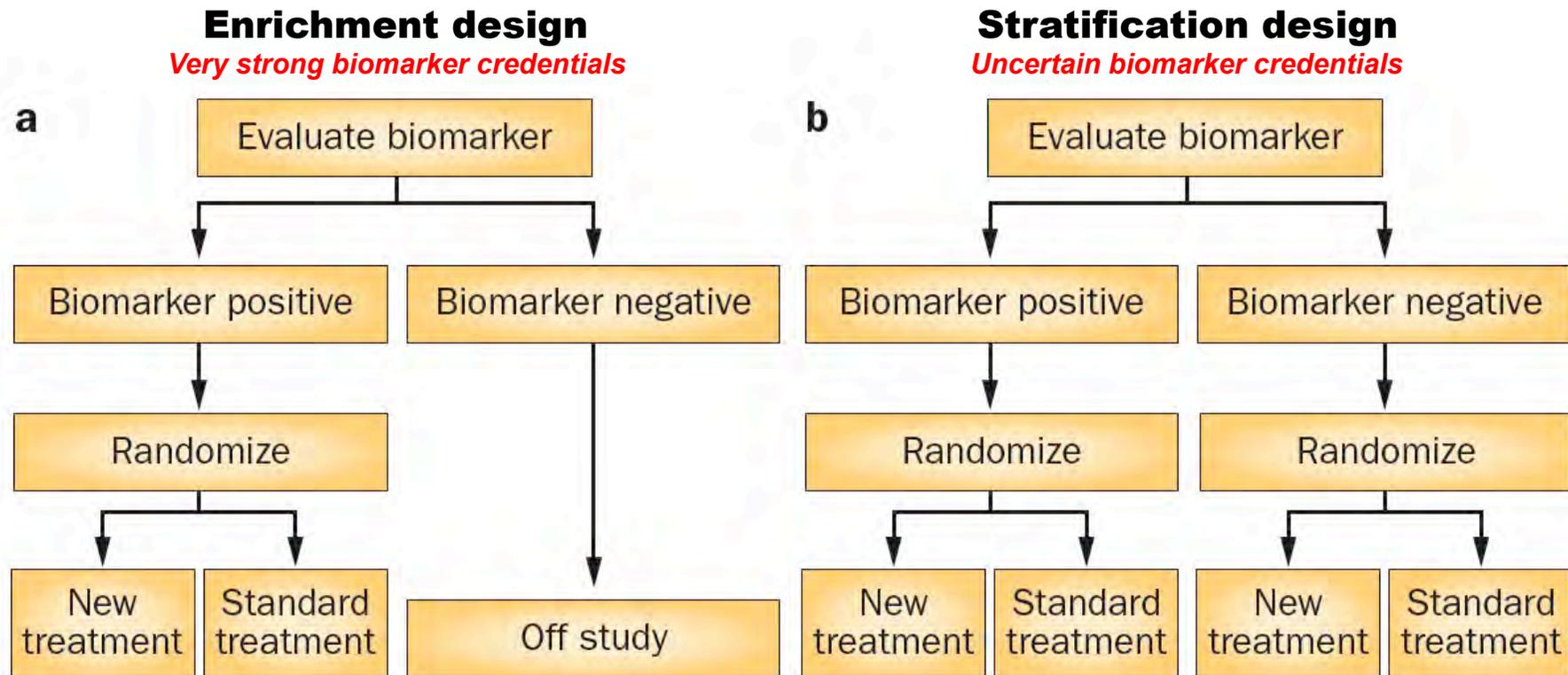
Cancer bronchique non à petites cellules

Recherche du statut mutationnel

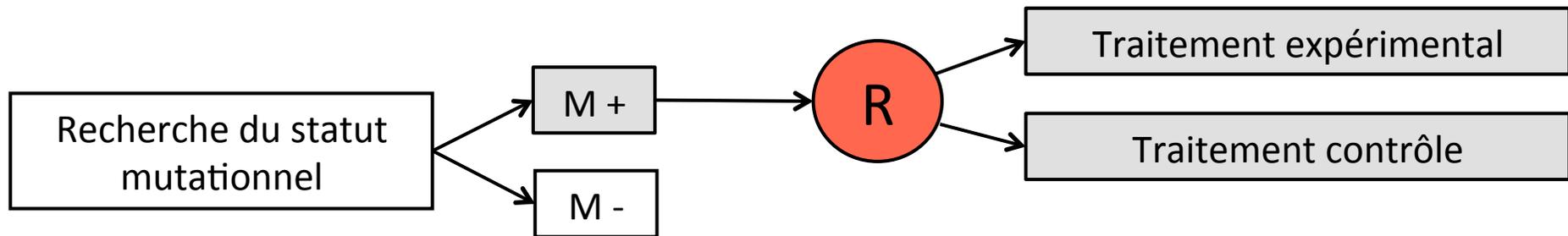


BM: biomarqueur; TTT: traitement; R: randomisation

Optimizing the target therapy development - *Biomarker companion development*



Les essais en populations sélectionnées, les essais enrichis

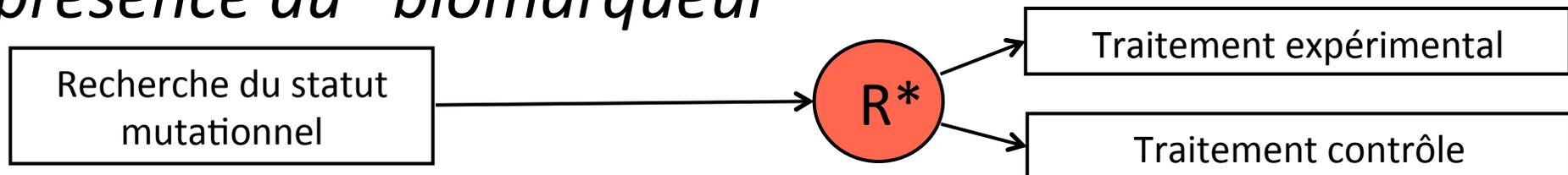


+ : étude de BM rare avec addiction oncogénique

• peu d'info sur la population négative pour *Freidlin, JNCI 2010*

Les essais en populations non sélectionnées

Les essais avec randomisation stratifiée sur la présence du biomarqueur

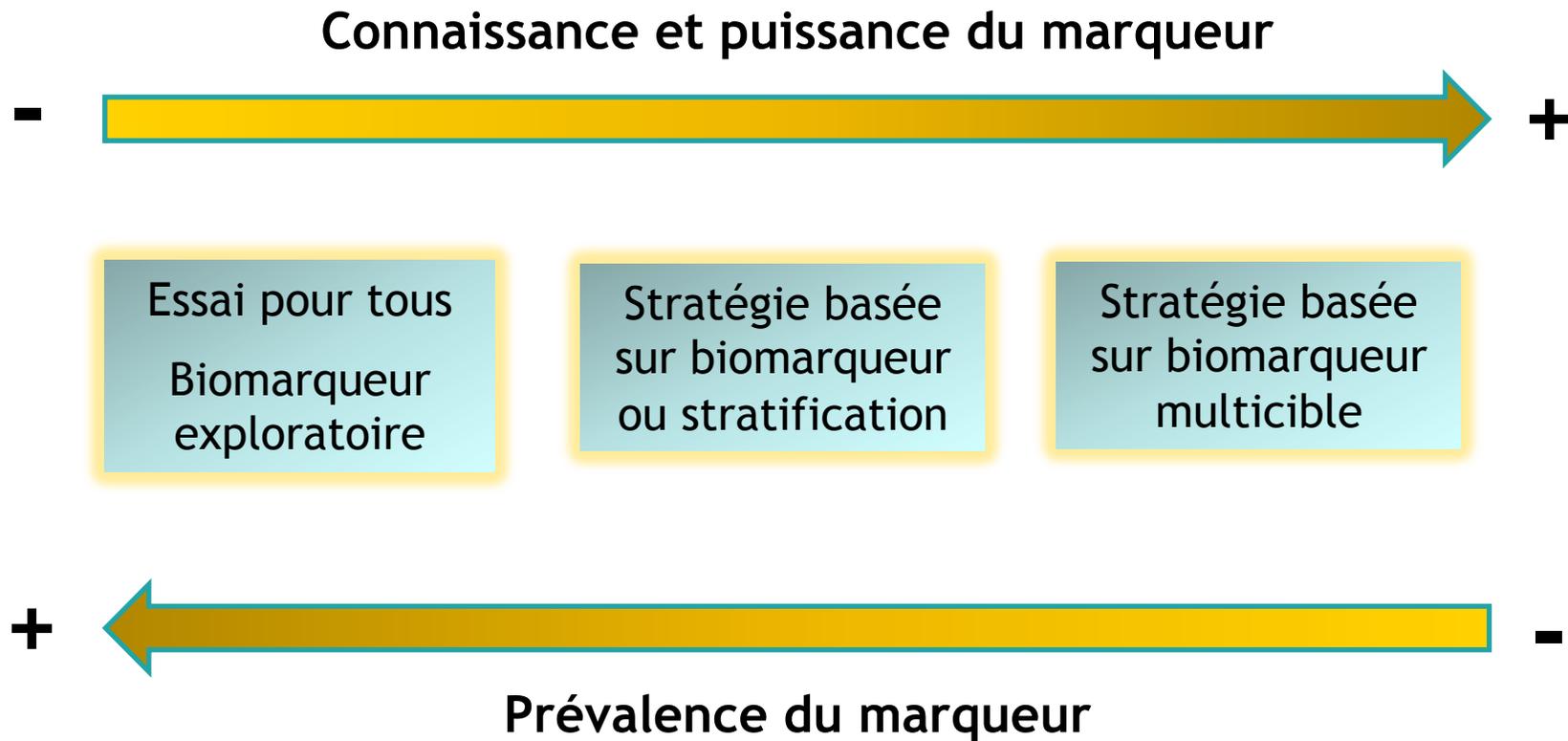


+ : tester l'utilité clinique du biomarqueur en

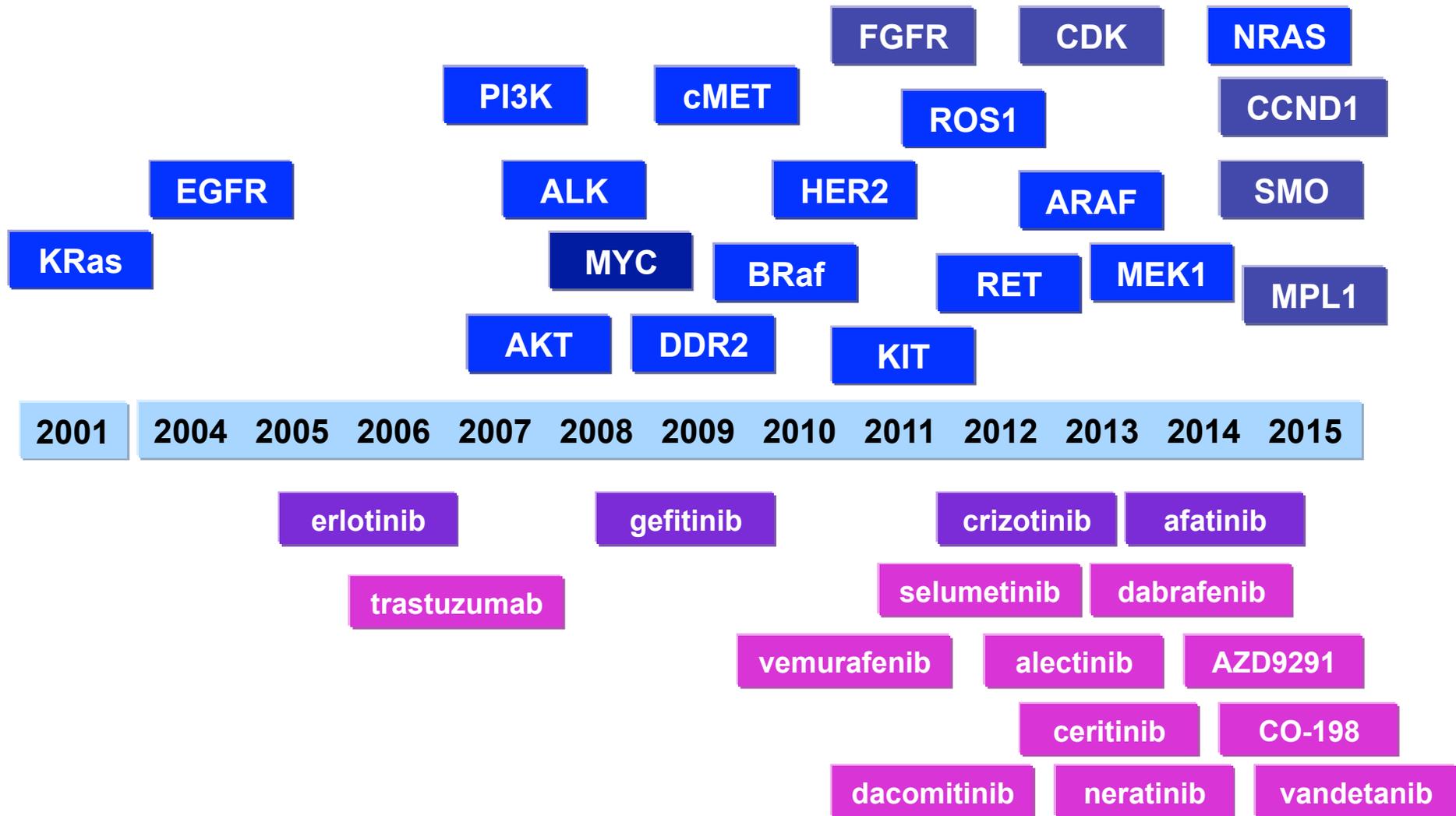
analysant l'interaction traitement biomarqueur

Freidlin, JNCI 2010

Essais adaptés à la médecine de précision



Multiplicité des biomarqueurs et des molécules



D'après Pr Mazières



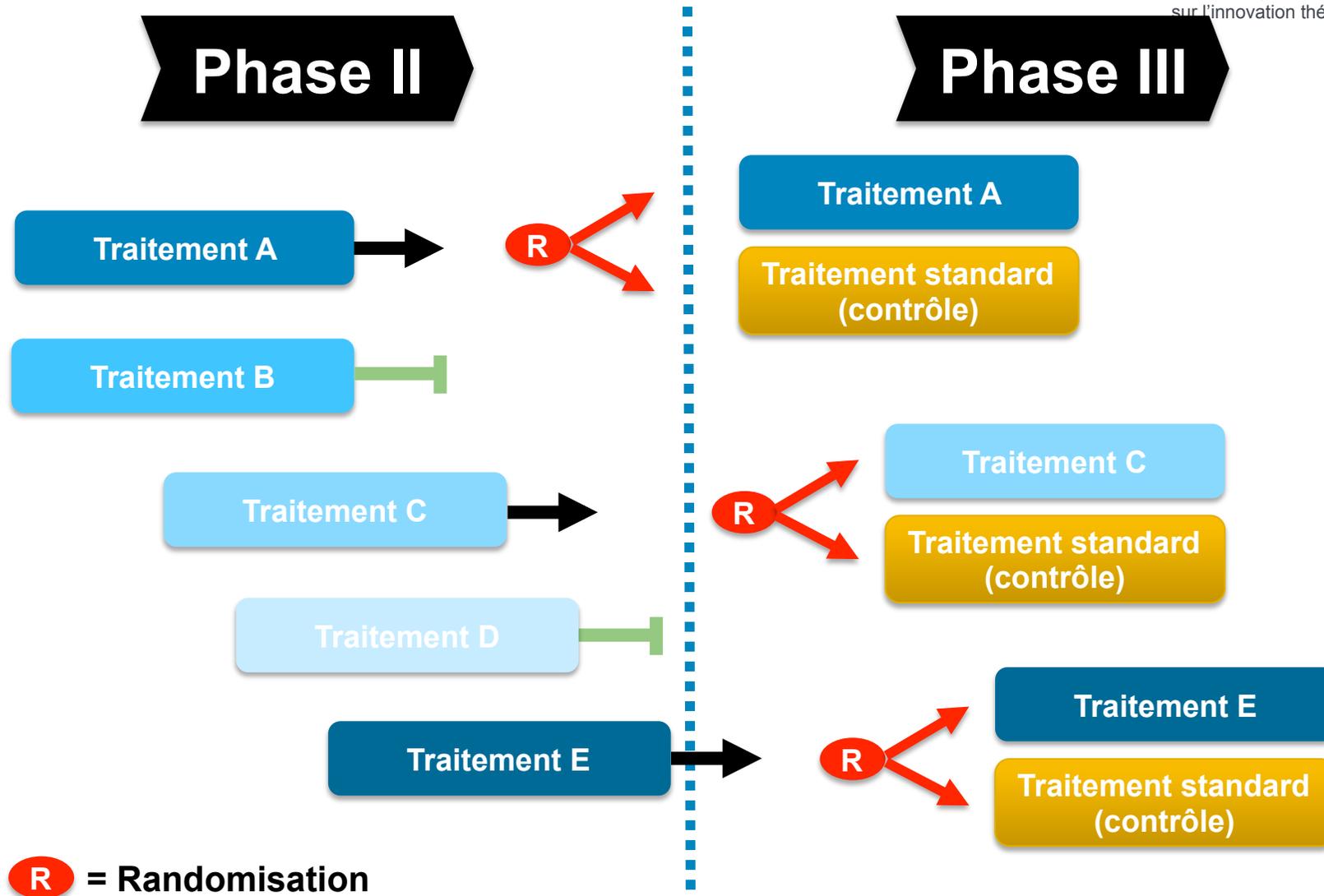
Incidence des biomarqueurs

Cible	Traitements	%	Caractéristiques
EGFR	Erlotinib, Gefitinib Afatinib	10%	Femmes, non-fumeurs, asiatique (et Am. du sud), adénocarcinome
ALK	Crizotinib, Ceritinib	4%	Hommes et femmes, quelques fumeurs, adénocarcinomes
KRas	Trametinib, Selumetinib	27%	Fumeurs (G12C) et parfois non-fumeurs (G12D). Plutôt adénocarcinomes.
BRaf	Vemurafenib, Dabrafenib	2%	Fumeurs et non-fumeurs. Adénocarcinomes
PI3K	BKM120	2%	Pas de profil particulier. Présent dans les épidermoïdes
HER2	Trastuzumab, Afatinib	1%	Femmes, non-fumeurs, adénocarcinomes
ROS1	Crizotinib, Ceritinib	1%	Homme et femmes, faible tabagisme, adénocarcinome

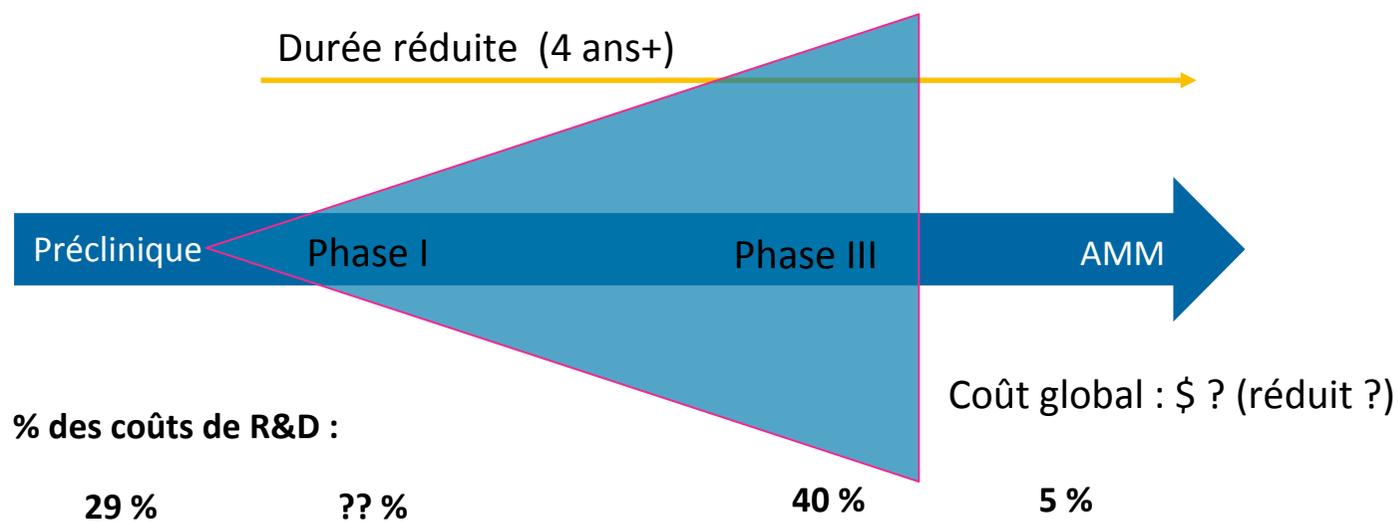
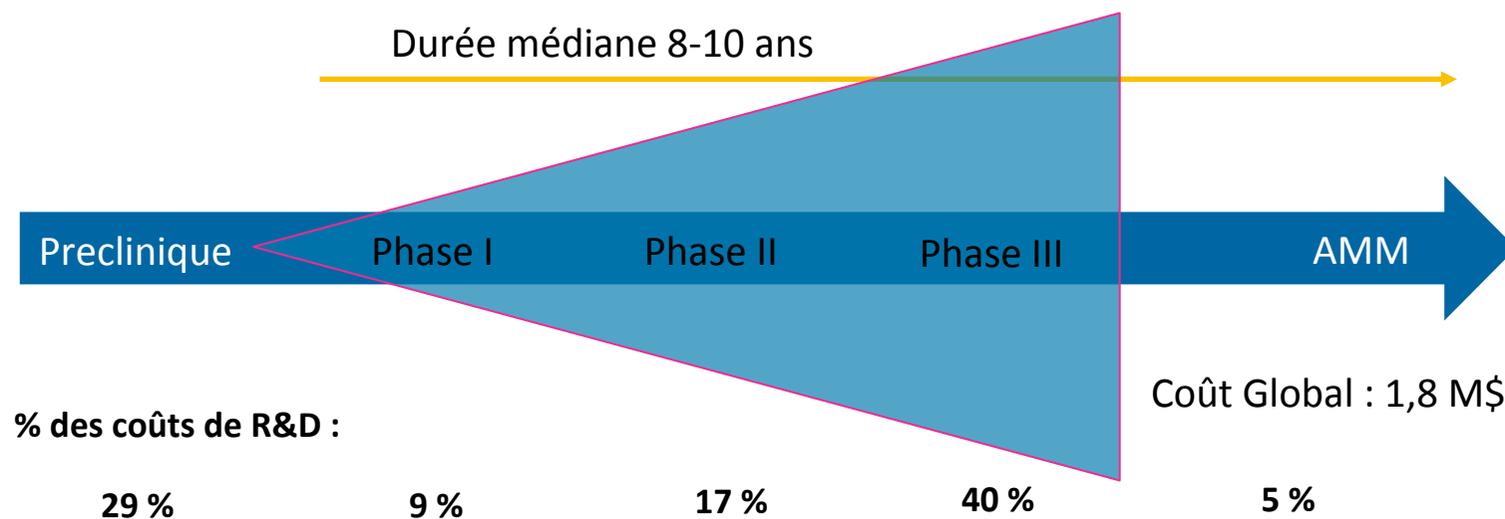
D'après Pr Mazières



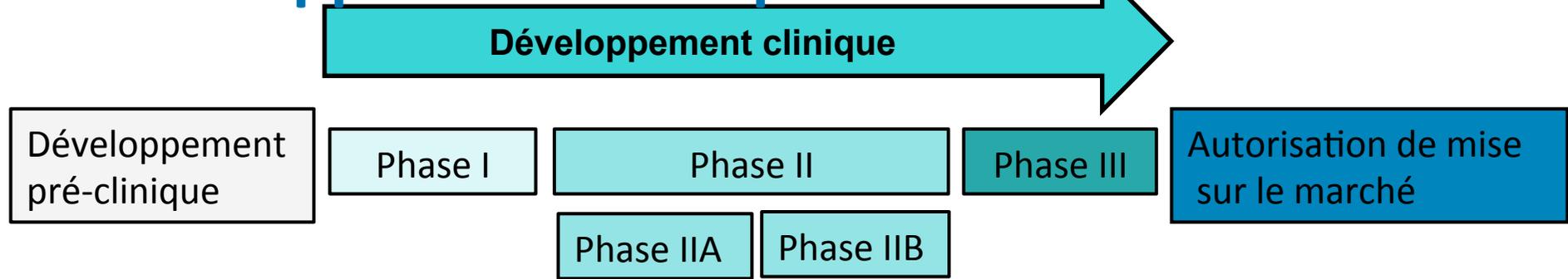
Développement classique du médicament



Modification du design des études cliniques



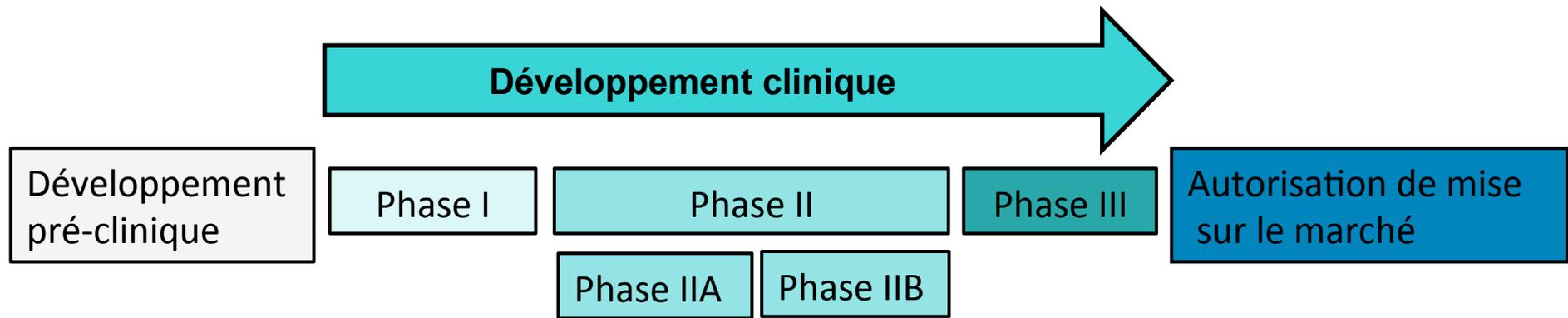
Développement classique du médicament



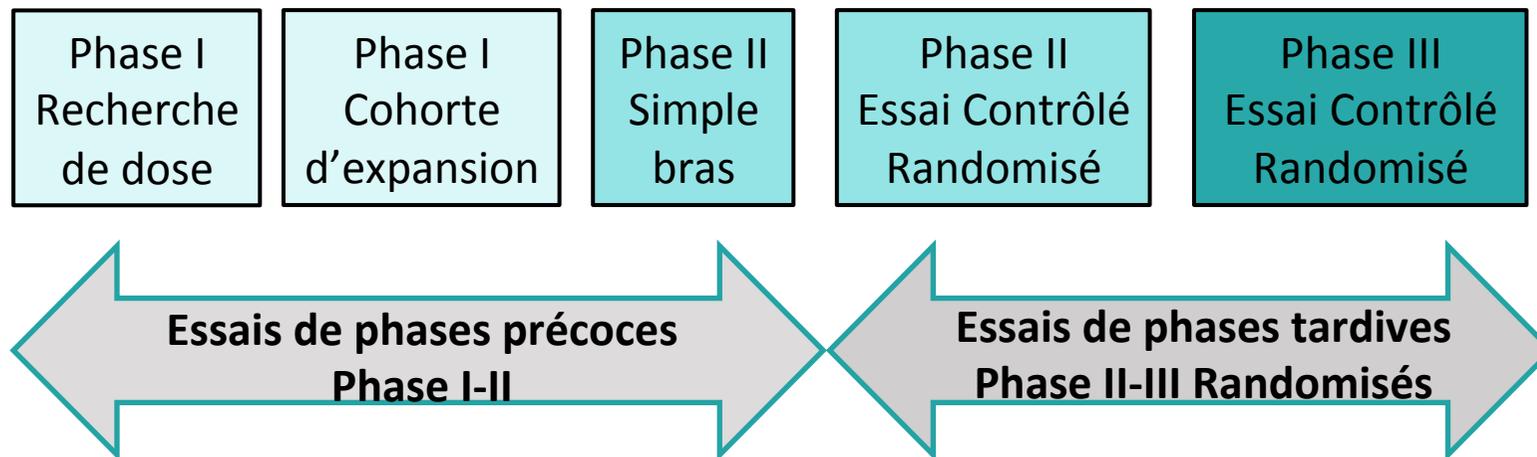
Modification du design des études cliniques (ava

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

Développement classique du médicament



Evolution du schéma du développement du médicament

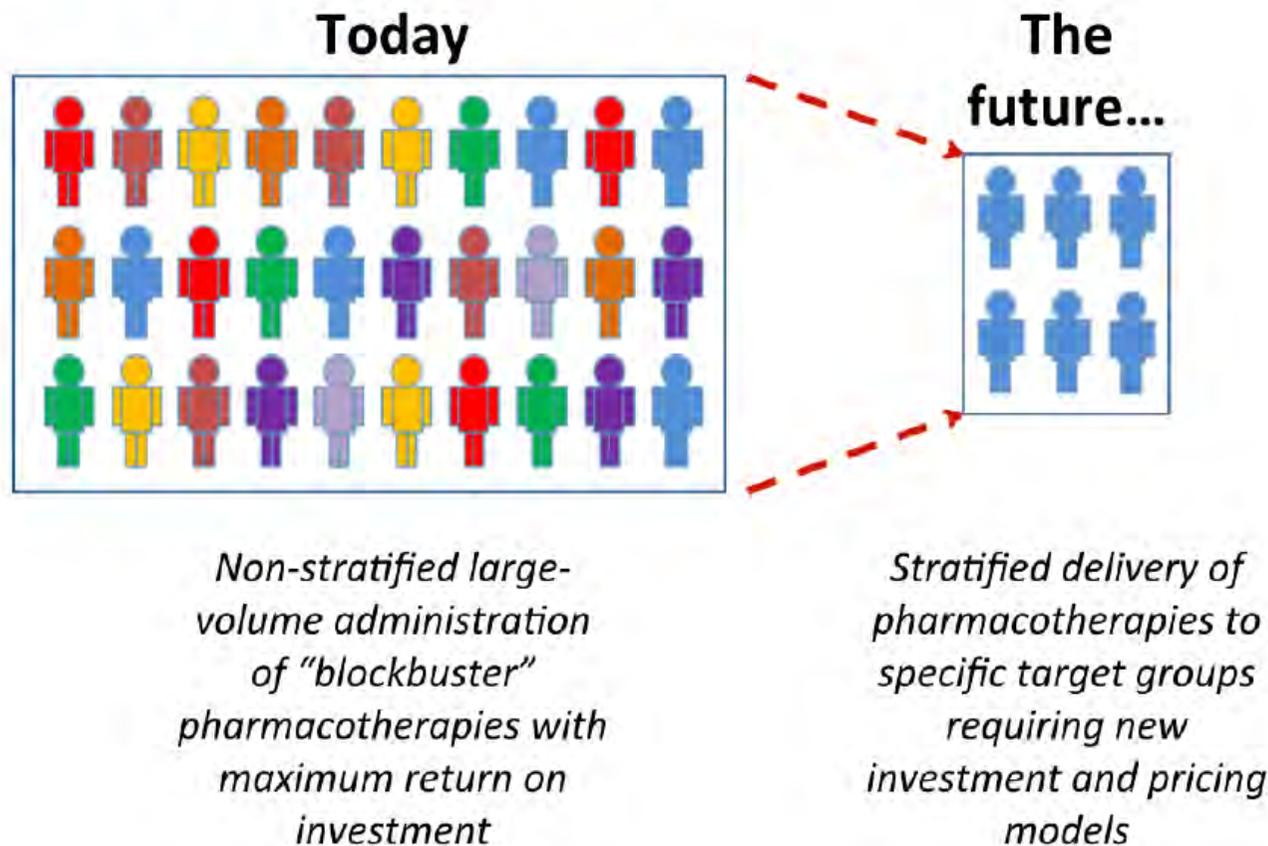




Modification du design des études cliniques (maintenant)

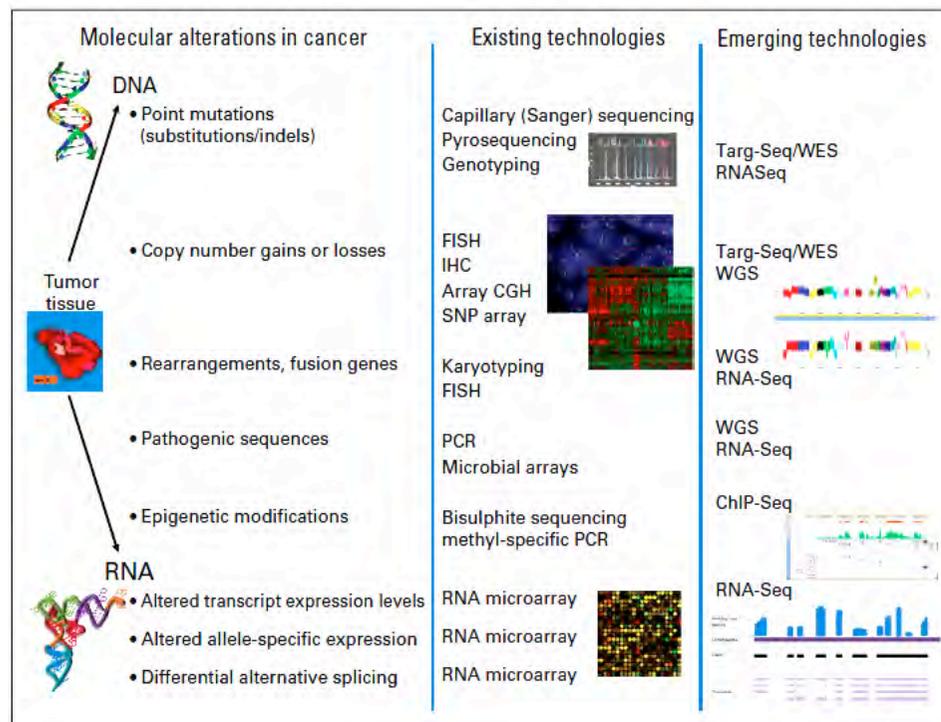
	Phase I/II	Phase III
RATIONNEL	DMT et activité	Comparer
THEME PRINCIPAL	Tolérance & activité & biomarqueurs	Efficacité
OBJECTIF	Toxicité & réponse (tous et populations sélectionnées) & données préliminaires de survie	Survie (SSP, SG)
N (patients)	100-1000+	200-2000
VALEUR POUR L'ENREGISTREMENT	Reelle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

The implications of precision medicine for pharmaceuticals



Essais adaptés au défi de la médecine de précision

Increased number of **RARE** additions



Increased number of **RARE** patients

