

# Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique

Décembre 2014

## INTRODUCTION

---

**Ce rapport propose un état des lieux sur les essais cliniques d'un nouveau type en cancérologie, qui étudient des stratégies thérapeutiques basées sur les anomalies moléculaires des tumeurs. Une dizaine d'essais de ce type sont actuellement menés en France. Ces stratégies thérapeutiques ciblées s'inscrivent dans le domaine de l'expérimentation et justifient une organisation et une surveillance particulière. Elles ne concernent que certains patients, ceux qui portent les caractéristiques tumorales ciblées.**

**L'ANSM, qui autorise ces essais et veille à la sécurité des patients pendant leur déroulement, formule à l'intention des promoteurs un certain nombre de recommandations au regard de ce premier état des lieux afin d'optimiser le recrutement et d'accompagner le développement de la recherche clinique.**

**Ce rapport s'inscrit dans le cadre de la politique de l'Agence en faveur de l'accès à l'innovation et participe à l'action 5.6 du Plan cancer 2014-2019 qui prévoit d' « adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées ».**

## CONTEXTE

---

Les essais cliniques permettent aux patients d'accéder à des nouveaux médicaments, dans un encadrement réglementaire et éthique sécurisé, tout en garantissant un recueil de données de qualité, nécessaire au progrès scientifique.

L'Agence de sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé (ANSM) autorise et surveille les essais cliniques menés sur le territoire français. Plus d'une trentaine de nouveaux essais sont autorisés par mois en cancérologie/hématologie.

Depuis 2011, l'ANSM s'est mobilisée pour faciliter la conception et la mise en place d'essais d'un type nouveau dont la philosophie est de proposer à certains patients atteints de cancers des médicaments ciblant spécifiquement les anomalies moléculaires de leur tumeur, quel que soit l'organe concerné.

Ces essais font écho à la notion de « thérapie personnalisée » ou « thérapie ciblée ». Ils vont permettre d'évaluer la stratégie qui consiste à tenir compte des caractéristiques biologiques de la tumeur du patient pour décider de son traitement. Ici, c'est l'identification des caractéristiques génomiques de la tumeur (après biopsie) et non plus la localisation du cancer qui emporte la décision thérapeutique. Ainsi, dans ces essais, un même médicament peut y être étudié pour des cancers de localisations différentes mais avec la même anomalie biologique. Il s'agit d'un changement de paradigme dans la conduite des essais en cancérologie.

Une dynamique commune s'est très rapidement mise en place en France notamment entre chercheurs, ANSM et INCa (Institut national du cancer) pour y développer ces essais novateurs guidés par la génomique (dits « genomic profiling »). Deux éléments ont été déterminants dans l'essor qu'ont connu ces essais en France: le premier a été la mise en place par l'INCa des plateformes de génétique moléculaire des cancers sur l'ensemble du territoire et le deuxième a été la volonté forte de l'ANSM d'éviter l'utilisation de médicaments en dehors des indications de leur autorisation de mise sur les marchés (utilisation dite « hors AMM »)<sup>1</sup>, basée sur les informations

---

<sup>1</sup> Un certain nombre de médicaments disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de cancer d'un organe précis chez des patients présentant une anomalie génétique précise. Toute autre utilisation (par exemple pour le cancer d'un autre organe) est effectuée en dehors des indications fixées par l'AMM du médicament.

génomiques ainsi obtenues. Enfin, le principe de l'ouverture large de ces essais était une condition pour permettre un accès équitable de tous les patients français.

Une dizaine d'essais de ce type sont actuellement menés en France (essais dénommés AcSé crizotinib, Basket V600, GEFCAPI, MOSCATO, MOST, PROFILER, SAFIR poumon, SAFIR sein, SHIVA, WINTHER et bientôt AcSé vémurafénib), majoritairement par des promoteurs académiques.

## LES CONSTATS

---

### 1. ETAT DES LIEUX

1.1 Les techniques de biologie couramment utilisées dans ces essais visent à rechercher des mutations, amplifications ou translocations de cibles génomiques et font appel au séquençage haut débit : à la NGS « Next Generation Sequencing » ou encore à la CGH « Comparative Genomic Hybridization ». On note que ces techniques entrent dorénavant dans la pratique courante et que dans un proche avenir, se développera l'utilisation d'un séquençage plus global (WES/WGS « Whole Exonome Sequencing/Whole Genome Sequencing »). Un patient donné pourrait avoir le génome entier de sa tumeur séquencé pour une décision thérapeutique de traitement.

1.2 Des définitions peuvent être proposées afin de mieux appréhender ces traitements

Une thérapie peut être qualifiée de standardisée quand elle fait appel à un traitement dit d'ancienne génération qui n'implique pas une thérapie ciblée et n'est pas dicté par une cible génomique ou protéique. Une thérapie sera qualifiée de stratifiée quand elle pourra bénéficier à une « strate » ou cohorte de patients qui ont en commun une particularité biologique comme par exemple, l'hyper expression de HER 2 dans le cancer du sein et l'utilisation des médicaments anti HER 2.

Une thérapie pourrait devenir personnalisée lorsque, pour un individu donné, une recherche systématique de plusieurs anomalies génomiques permet de sélectionner un médicament spécifique de cette anomalie. C'est le pari de la plupart des essais en cours en France comme SHIVA, MOST, MOSCATO ou encore les essais SAFIR « Lung » et SAFIR « Breast » (voir annexe).

1.3 Une tentative de classification et de description des essais menés en France

Au vu de cette dizaine d'essais, il est possible de proposer une classification des essais en fonction du nombre de cibles moléculaires recherchées :

- lorsqu'une seule cible moléculaire est étudiée, ils sont en général appelés « Basket Trial ». Ils concernent donc une seule thérapie ciblée par essai. AcSé Crizotinib est un essai « Basket » ciblé sur la voie ALK, MAR, ROS1, RON, cibles du crizotinib. Basket V600 et AcSé vémurafénib ciblent la voie B-RAF et ils intègrent plusieurs tumeurs d'origine distinctes donc plusieurs cohortes de patients (une cohorte par entité tumorale) ;
- d'autres essais incluent des patients présentant des tumeurs d'origine différente pour lesquelles plusieurs anomalies génomiques seront recherchées (voie PDGF, VEGF, mTOR...), pouvant donner ainsi accès à plusieurs thérapies ciblées. Ils sont dits essais « Umbrella ».

Ces essais peuvent faire appel à un seul médicament (Basket trial) comme le crizotinib dans l'essai AcSé Crizotinib ou à plusieurs médicaments (Umbrella) tous commercialisés comme dans les essais MOST, SHIVA ou non commercialisés comme dans les essais SAFIR poumon et SAFIR sein.

## 2. DES PROBLEMATIQUES SPECIFIQUES SONT IDENTIFIEES

La multiplicité des anomalies moléculaires : à la différence d'une maladie emblématique qu'est la leucémie myéloïde chronique caractérisée par une anomalie clonale, BCR/ABL, les proliférations tumorales solides sont caractérisées par la présence de plusieurs événements moléculaires parfois appelés « drivers/passengers », mutations dont la pertinence dans le processus tumoral est encore questionnable. Une image pourrait être celle d'une porte avec de multiples verrous et de multiples clés.

Le tissu utilisé pour l'analyse : tissu tumoral, péri tumoral ou encore mutation « germline » qui sont des sources d'hétérogénéité dans l'interprétation des résultats. L'essai WINTHER tente d'évaluer cette problématique.

La méthodologie à mettre en place pour ce type d'essais et pour leur prise en compte *in fine* dans les décisions des régulateurs d'une part et des prescripteurs d'autre part. Les agences de régulation émettent des recommandations<sup>2</sup> sur le développement de ces produits et l'évaluation de l'effet médicament et de l'interaction biomarqueur.

Le caractère novateur de la méthodologie globale de ces essais. Ces essais entrent dans la dynamique d'accélération de l'innovation et donc du développement des médicaments, notamment dans les pathologies graves comme le cancer. Outre le principe même de ces essais, intrinsèquement novateur, des méthodologies nouvelles leur sont appliquées incluant notamment des protocoles intégrés (plusieurs phases en un seul essai), des utilisations/comparaisons de plusieurs médicaments sans AMM (novel-novel), de nouveaux critères d'évaluation (comme le pourcentage de rémission complète (pCR)) et des « design » adaptatifs. Les essais ne sont plus figés et sont modifiés ou s'adaptent selon les résultats préliminaires, voire selon l'arrivée de nouveaux médicaments ou la découverte de nouvelles mutations.

Cette stratégie thérapeutique qui consiste à privilégier les caractéristiques biologiques de la tumeur pour décider d'un traitement est en cours d'évaluation ; elle doit être validée par des recherches organisées ; c'est l'objectif même de ces essais cliniques ; aussi elle ne peut être considérée actuellement comme le « traitement standard »<sup>3</sup>.

C'est pour toutes ces raisons que, à ce stade, ces essais cliniques méritent une organisation et une surveillance particulière.

## 3. LE ROLE DE L'ANSM

L'agence a pour objectif d'assurer la sécurité des patients inclus dans les essais cliniques ainsi que la qualité et la sécurité des médicaments ainsi étudiés. Elle évalue ces essais avant d'autoriser leur commencement, les surveille pendant leur déroulement, peut les inspecter et les contrôler voire les faire modifier, suspendre ou les interdire (rôle de police sanitaire). Ce rôle est complété par l'exercice des comités de protection des personnes (CPP), en charge de la protection des personnes susceptibles d'entrer dans ces essais cliniques et notamment de leur bonne information.

<sup>2</sup> - « Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection », EMA, mars 2011

- « Concept paper on good genomics biomarker practice », en consultation publique, EMA, 24 Juillet 2014

- « Guidance for industry enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products », FDA

- « Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation », HAS, 2014.

<sup>3</sup> à l'exception de médicaments qui bénéficient, pour certains cancers, de ce type d'AMM.

## REFLEXIONS ET RECOMMANDATIONS

---

Dans le contexte d'évolution rapide des pratiques médicales, du développement de ce type d'essais et de la disponibilité accrue et de plus en plus aisée des techniques de séquençage, il importe de densifier l'analyse scientifique afin d'éviter pour chaque patient donné le risque de perte de chance et toute prise de risque disproportionnée.

Dans un domaine où l'ensemble des acteurs public/privé, l'ensemble des agences sanitaires, des structures de soins plaident en faveur de l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques, il convient que l'ANSM accompagne ces projets mais qu'avec les CPP, ils restent les garants de la sécurité et de la protection des patients. Sans freiner l'innovation thérapeutique, elle doit clairement affirmer cette fonction.

C'est à ce titre que l'ANSM vient d'examiner l'ensemble des essais concernés et leur état d'avancement (voir annexe). **Les premiers résultats de ces essais permettent à l'agence d'établir plusieurs recommandations pour permettre la poursuite de ces évaluations.**

### 1. INFORMER PATIENTS ET PROFESSIONNELS DE SANTE SUR LA REALITE DES DONNEES DISPONIBLES

Le processus de « thérapie personnalisée » tel que décrit n'est pas actuellement validé et s'inscrit encore clairement dans le domaine de l'expérimentation. Après analyse biologique et concertation moléculaire, il ne concerne au mieux qu'un patient sur cinq. En effet, les premiers résultats d'identification des anomalies moléculaires montrent que la capacité à proposer un traitement spécifique dicté par les caractéristiques génomiques est au mieux de l'ordre de 20 %. Les patients et professionnels de santé doivent être informés de ces éléments.

### 2. PRIVILEGIER L'INCLUSION DANS LES ESSAIS PLUTOT QUE L'USAGE HORS AMM DES MEDICAMENTS

Compte tenu de l'absence de validation de ces stratégies à ce stade, l'inclusion des patients dans ces essais cliniques, qui couvrent le territoire de façon satisfaisante et continue à se développer, doit être privilégiée et pour ce faire, l'information sur ces essais largement diffusée<sup>4</sup> et transparente.

### 3. METTRE EN PLACE DES REGLES DE CONDUITE DE CES ESSAIS

- 3.1 La prise en compte des alternatives disponibles doit être discutée dans le protocole de l'essai et justifiée pour éviter toute perte de chance. L'inclusion dans des essais en cours est à privilégier.
- 3.2 En général la décision de traitement de chaque patient devrait être effectuée après discussion au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire, au mieux centralisée, dont l'objectif est de sélectionner un médicament en fonction d'une anomalie génomique identifiée.
- 3.3 Ces essais ne peuvent se construire sans une étroite collaboration entre le promoteur institutionnel et les partenaires industriels, les premiers ayant à leur disposition la technique biologique et le potentiel d'inclusion des patients, les deuxièmes les molécules et l'information actualisée sur leurs bénéfices et leurs risques.

Ainsi, il est attendu que les promoteurs de ces études disposent de la part des industriels et dans les meilleurs délais de toute nouvelle information qui remettrait en question le rapport bénéfices/risques de l'essai.

- 3.4 Il convient de mesurer les effets liés aux procédures de biopsie tumorale dont l'indication doit être bien pesée dans chaque cas surtout quand il s'agit de sites moins accessibles comme le parenchyme

---

<sup>4</sup> Registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCA (<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques>)  
Rapport - Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique

pulmonaire non périphérique, ceci afin de limiter au mieux les risques (pneumothorax...) et leurs conséquences.

- 3.5 La déclaration des effets indésirables liés aux médicaments doit être conforme aux règles de surveillance des essais.
- 3.6 Compte tenu du caractère novateur et des incertitudes concernant les essais thérapeutiques dictés par la génomique, l'agence a mis en place une stratégie de surveillance accrue et recommande une procédure de « Stop and go » :
- celle-ci consiste à autoriser l'essai après analyse et évaluation favorable ;
  - mais une fois initié, une analyse est réalisée par le comité de surveillance indépendant (cf infra) après un certain nombre de patients inclus, et l'essai ne pourra être poursuivi qu'en fonction des premiers éléments de cette analyse.

Cette stratégie devrait permettre une meilleure réactivité et une vigilance plus serrée en particulier dans des cas où les molécules utilisées sont en cours de développement.

- 3.7 L'organisation intrinsèque de l'essai, de l'inclusion des patients et de leur surveillance doit être adaptée au caractère novateur. L'essai AcSé crizotinib, qui dispose de l'appui fort de l'INCa, se révèle être un bon modèle en termes de coopération et de sécurité des patients. Les modalités pratiques suivantes sont recommandées :

- signalement à l'ANSM de ce type d'essai par le promoteur avant le dépôt de la demande d'autorisation voire au travers d'une procédure de présoumission proposée par l'agence ;
- mise en place de cohortes par pathologies tumorales en relation avec les groupes coopérateurs nationaux permettant notamment de privilégier l'inclusion des patients dans ces essais et une bonne coordination et implication des professionnels de santé ;
- validation de la mise sous traitement par des pairs (procédure d'évaluation « au fil de l'eau » de chaque inclusion par un ou des experts en référence de la pathologie pour chaque cohorte ;
- question posée simple et précise (à savoir le pourcentage de réponse dans chaque cohorte, et donc une réponse elle aussi simple et facilement atteignable) ;
- mise en place d'un comité de surveillance indépendant, qui devrait comprendre au moins un pharmacovigilant, un biologiste ayant l'expérience des analyses mutationnelles en oncologie et des experts des pathologies concernées ;
- des règles précises d'arrêt de traitement et d'arrêt de l'essai ou d'une cohorte particulière ;
- transmission des rapports du comité de surveillance indépendant à l'ANSM pour information ;
- autorisation préalable de l'ANSM et du CPP de toute ouverture de nouvelle cohorte ou de toute introduction d'un nouveau médicament expérimental.

## 4. ACCROITRE LES ACTIONS DE L'ANSM

### 4.1 Surveiller ces essais pour garantir la sécurité des patients

- surveillance de chaque essai notamment au vu des rapports des comités de surveillance indépendants et des rapports d'effets indésirables et de sécurité transmis par les promoteurs ;
- surveillance de l'ensemble de ces essais, par un bilan régulier établi par l'ANSM et ses experts.

### 4.2 Favoriser ces essais pour garantir l'accès sécurisé à l'innovation.

Cette action s'inscrit dans le cadre de la politique de l'ANSM en faveur de l'accès à l'innovation et participe des mesures du Plan cancer 2014-2019 (mesure 5.6 notamment), en :

- identifiant les pratiques nouvelles ;
- définissant une méthodologie d'évaluation appropriée ;
- évitant les usages hors AMM non encadrés.

La discipline étant en constante évolution, il est probable que les recommandations et arguments développés ci-dessus nécessitent d'être revus rapidement.

## **ANNEXE**

### ***Résumé des essais cliniques autorisés par l'ANSM et faisant l'objet de cette analyse***

---

#### ***1. Protocole MOSCATO - Promoteur : Institut Gustave Roussy***

MOSCATO : Utilisation de la génomique à haut débit comme outil de décision pour un traitement moléculaire ciblé.

L'objectif principal de l'étude est d'utiliser les analyses moléculaires à haut débit (le CGH array et le séquençage) pour traiter les patients porteurs de cancer métastatique avec des thérapeutiques ciblées et d'évaluer le gain en survie sans progression par rapport à la ligne de traitement précédente chez les patients ayant pu être traités par une thérapie ciblée sur les anomalies moléculaires identifiées.

MOSCATO est une étude prospective qui vise à utiliser les analyses moléculaires à haut débit afin de guider les patients vers des thérapies moléculaires ciblées.

Dans cette étude, des analyses à haut débit par CGH arrays associés au séquençage de mutations hot spot (SeqCan) sont réalisées chez environ 1050 patients (900 adultes, 150 patients pédiatriques) afin de proposer un traitement médical ciblé sur les anomalies moléculaires. L'évaluation de l'expression globale des gènes (gene expression array) sera également effectuée en parallèle quand l'ARN sera accessible (quantité/qualité).

#### ***2. Protocole CUP/GEFCAPI04 - Promoteur : Institut Gustave Roussy***

CUP/GEFCAPI04 : Etude randomisée de phase III comparant une stratégie basée sur l'analyse moléculaire à une stratégie empirique chez des patients atteints d'un carcinome de site primitif inconnu.

Etude de phase III, européenne, multi centrique, randomisée, comparant une stratégie diagnostique et thérapeutique basée sur une analyse moléculaire, suivie d'un traitement orienté par le primitif suspecté versus un traitement empirique.

##### **► Population de l'essai :**

Patients atteints d'un carcinome de site primitif inconnu (CUP) confirmé par un examen anatomo-pathologique (y compris une analyse immunohistochimique) et correspondant à un des différents types histologiques suivants: adénocarcinome moyennement ou bien différencié, adénocarcinome peu différencié, carcinome indifférencié, carcinome épidermoïde.

Stratification sur les facteurs pronostiques définis par le GEFCAPI (performance statuts et dosage des LDH sériques) et le centre investigateur.

##### **► Médicaments étudiés :**

Bras A : Traitement empirique: Jour 1 : Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> + Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>, jour 8 : Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>

Bras B : Traitement standard du primitif suspecté par l'analyse moléculaire.

##### **► Effectif prévu : 223.**

### 3. BASKET – Promoteur : Laboratoire Roche

BASKET : Etude ouverte de phase II du vémurafenib chez des patients avec cancer porteur de la mutation BRAF V600.

#### ► Population :

Les patients présentent :

- soit une tumeur solide : Cancer confirmé histologiquement (hors mélanome et cancer papillaire de la thyroïde), porteur d'une mutation BRAF V600 et réfractaire au traitement standard ou pour lequel le traitement standard ou curatif n'existe pas ou n'est pas approprié selon l'investigateur :

- Cancer du poumon non à petites cellules
- Cancer de l'ovaire
- Cancer colorectal (2 sous-groupes)
- Cholangiocarcinome /cancer des voies biliaires
- Cancer du sein

- soit un myélome multiple (MM) :

Patients avec un diagnostic de MM confirmé, porteurs d'une mutation BRAF V600 et ayant reçu au moins une première ligne de traitement pour un MM.

► **Médicaments étudiés et cibles** : vémuratenib ; mutation BRAF V600.

► **Effectif prévu** : 170 à traiter

**Sample Size for Each Cohort**

	Dose Finding <sup>a</sup>	At the end of Stage Two	
		Low desirable response	High desirable response
NSCLC		19	13
Ovarian cancer		19	13
Colorectal cancer (Cohort 3a vemurafenib only)		19	13
Colorectal cancer (Cohort 3b vemurafenib and cetuximab)	3+3 Design up to 18	19	13
Cholangiocarcinoma/cancer of biliary tract		19	13
Breast Cancer		19	13
Multiple Myeloma		19	13
Other tumors <sup>b</sup>		19	13
<b>Total number for the whole study</b>		<b>up to 170 patients</b>	

a. Cohort 3b Part 1 only

b. The n's presented are for each individual tumor type, with enough patients available to follow the 2 stage study design



#### 4. Protocole MOST - Promoteur : Centre Léon Bérard

**MOST (My Own Specific Treatment)** : « Etude ouverte, randomisée, multicentrique, de phase II, évaluant un traitement de maintenance ciblant des anomalies moléculaires chez des patients avec tumeur solide progressive localement avancée ou métastatique. »

##### ► Population

Tumeurs solides en progression après au moins 1 régime antérieur de traitement systémique pour maladie localement avancée ou métastatique. Tous les types histologiques sont éligibles, à l'exception des indications pour lesquelles la thérapie ciblée a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché et est remboursée en France

► **Médicaments étudiés et cibles** : Cinq groupes de traitement : lapatinib, everolimus, nilotinib, pazopanib et sorafénib selon la cible.

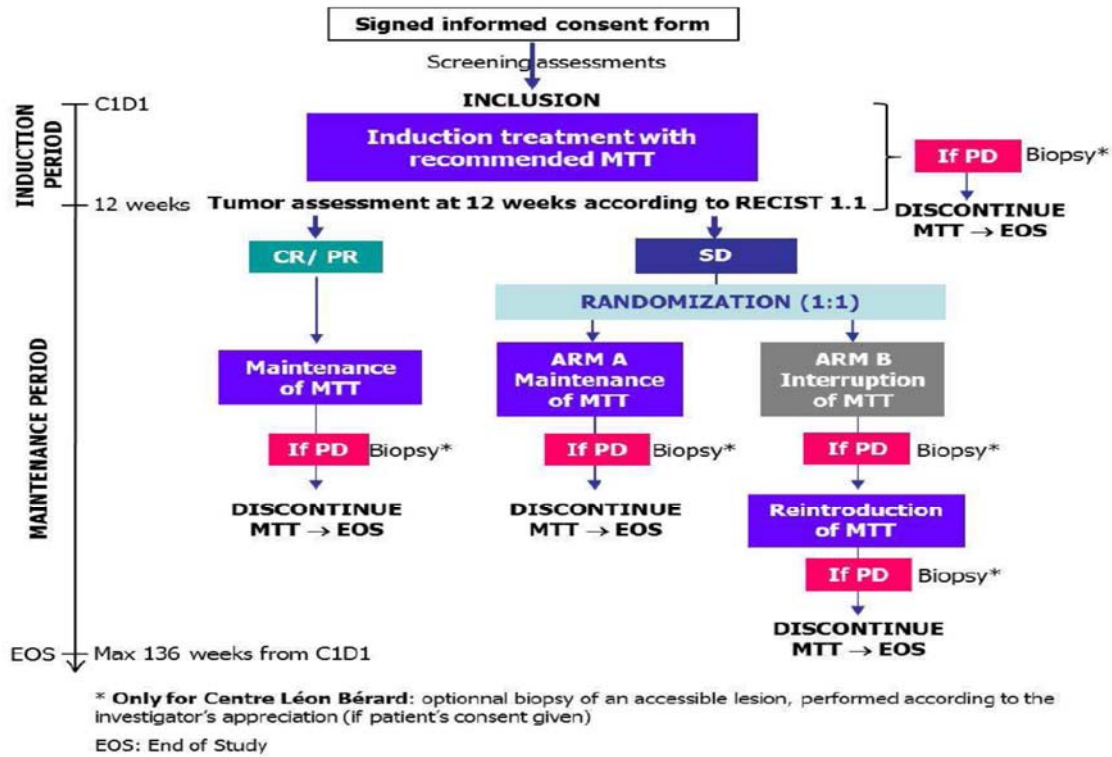
Anomalies génétiques	Médicaments
Tumors with mutations of <i>ABL1</i> , <i>KIT*</i> , <i>PDGFRA*</i> , <i>PDGFRB*</i> , <i>DDR1</i> , <i>DDR2</i> , <i>CSF1R</i> , or amplification/translocation of the genes and/or of the ligands.	Tyrosine kinase inhibitor of ABL, KIT, PDGFRA/B, CSF1R, DDR1/2: <b>nilotinib</b>
Tumors with mutations of the <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>AKT1</i> , <i>AKT2</i> , <i>mTOR</i> genes, or with <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> or <i>PTEN</i> loss.	Inhibitor of the serine/threonine kinase mTOR: <b>everolimus</b>
Tumors with mutations of <i>VEGFR1-3*</i> , <i>PDGFRB*</i> , <i>FLT3</i> , <i>BRAF</i> (other than V600 mutations), <i>CRAF</i> , <i>KRAS</i> or <i>RET</i> or amplification/translocation of the genes and/or of the ligands.	Inhibitor of c-RAF and BRAF serine/threonine kinases and VEGFR1,2,3, PDGFRB, RET, Flt-3, c-KIT receptor tyrosine kinases: <b>sorafénib</b>
Tumors with mutations or amplifications of <i>HER2</i> .	Tyrosine kinase inhibitor of HER1/EGFR or HER2: <b>lapatinib</b>
Tumors with mutations of <i>VEGFR1-3*</i> , <i>PDGFRA*</i> , <i>PDGFRB*</i> or <i>KIT*</i> or amplification /translocation of the genes and/or of the ligands.	Tyrosine kinase inhibitor of VEGFR, PDGFRA/B and KIT: <b>pazopanib</b>
Tumors with mutations of <i>BRAF</i> V600.	Serine/threonine kinase inhibitor of BRAF with V600 mutation: <b>vemurafenib**</b>
Tumors with mutations or amplifications of <i>ALK</i> , <i>MET</i> , <i>RON</i> , <i>AXL</i> , <i>RYK</i> , <i>TYRO3</i> or <i>ROS1</i> .	Tyrosine protein kinase inhibitor of ALK and MET: <b>crizotinib**</b>

\* If several treatments can be used to target a single alteration (treatments with overlapping targets), the choice of the MTT to administer will be left at the appreciation of the multidisciplinary molecular board who reviewed patient's tumor profile.

\*\* Corresponding treatment group will be opened later to patient's enrolment by protocol amendment, as soon as the drug is available in the study (ongoing discussions with the pharmaceutical company partner).

► **Effectif prévu** : 560

► Schéma de l'étude MOST



5. Protocole SHIVA - promoteur : Institut Curie

SHIVA – Etude de phase II randomisée, ouverte, de preuve de concept, comparant un traitement basé sur le profil moléculaire de la tumeur versus un traitement conventionnel chez des patients avec cancer réfractaire.

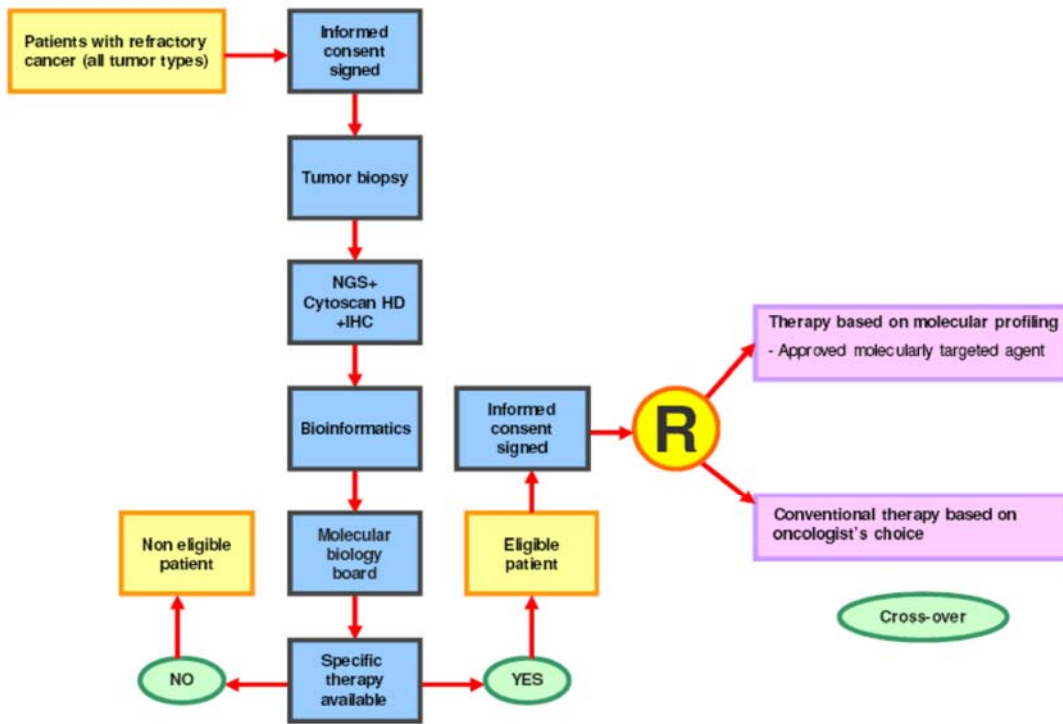
► **Population** : Tumeurs solides métastatiques en rechute, en échec ou ne pouvant recevoir un traitement de première intention et proposé par une RCP.

► **Médicaments étudiés et cibles** :

Anomalies génétiques	Médicaments
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

► **Effectif prévu** : pour randomiser 200 patients, 1000 seront inclus.

► Schéma de l'étude :



6. SAFIR02 LUNG - Promoteur : Unicancer

SAFIR02 LUNG : Evaluation de l'efficacité de la génomique à haut débit comme outil de décision thérapeutique pour les patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique.

► **Population** : Cancer bronchique non à petites cellules métastatiques.

► **Médicaments étudiés et cibles** : Six médicaments différents selon la mutation :

Anomalies génétiques	Médicaments
RET translocation	Vandetanib
HER 2 amplification	AZD8931
HER2 mutation	AZD8931
KRAS mutation	Selumetinib
BRAF mutation	Selumetinib
PIK3CA amplification	<b>AZD5363</b> (or AZD2014 if the number of pts with this abnormality is high)
PIK3CA mutation	<b>AZD5363</b> (or AZD2014 if the number of pts with this abnormality is high)
PTEN loss	<b>AZD5363</b> (or AZD2014 if the number of pts with this abnormality is high)
PTEN mutation	<b>AZD5363</b> (or AZD2014 if the number of pts with this abnormality is high)
AKT1 mutation	AZD5363
FGFR1 amplification	AZD4547
FGFR2 mutation	AZD4547
FGFR3 mutation	AZD4547
LKB1 mutation	AZD2014

► **Effectif prévu** : 230 à traiter

## 7. SAFIR02 BREAST - Promoteur : Unicancer

SAFIR02 BREAST : Evaluation de l'efficacité de la génomique à haut débit comme outil de décision thérapeutique pour les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique.

L'objectif principal est d'évaluer si un traitement basé sur les analyses moléculaires à haut débit (CGH array, séquençage à haut débit) améliore la survie globale sans progression comparé au traitement de maintenance standard chez les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique.

Le programme de randomisation attribuera les traitements suivants selon un ratio 2 : 1 en faveur du bras A :

- dans le Bras A 'génomique': une maintenance par une thérapie ciblée parmi la liste de 8 guidée par les analyses génomiques,  
ou
- dans le Bras B 'non-génomique': une chimiothérapie de maintenance standard.

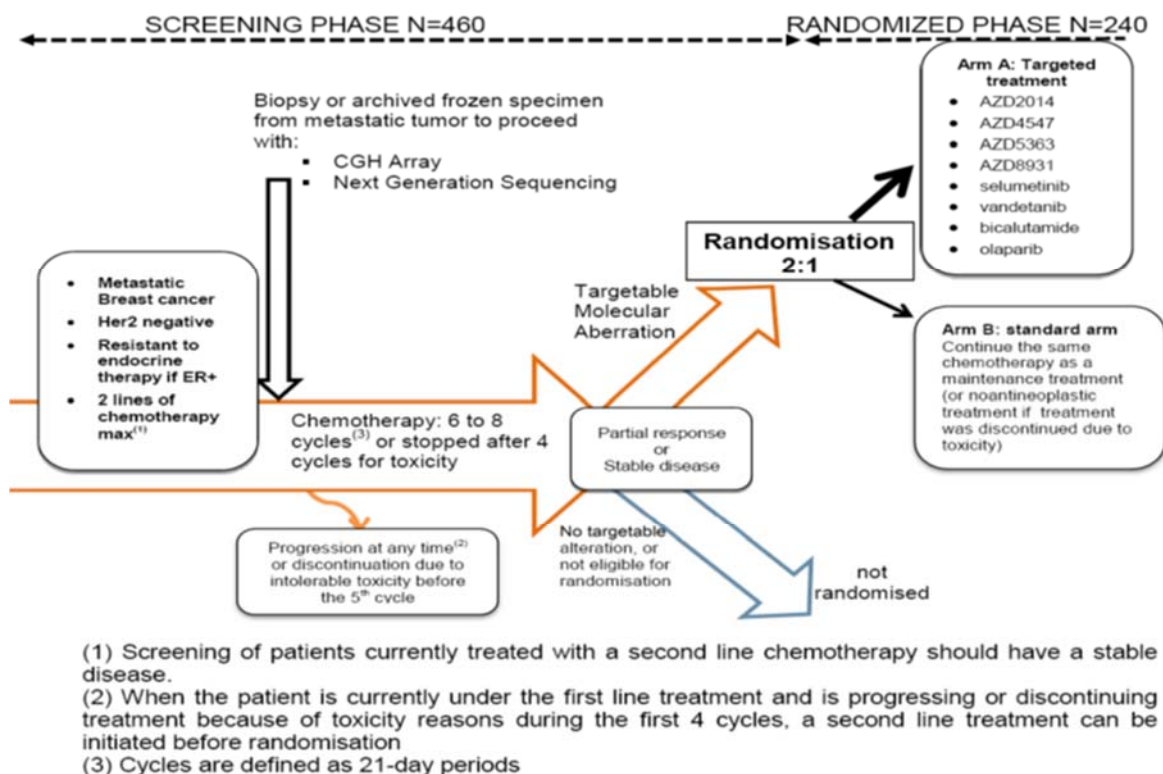
### ► Médicaments étudiés et cibles

Anomalies génétiques	Médicaments
RET translocation	Vandetanib
HER 2 amplification HER2 mutation	AZD8931
PIK3CA amplification PIK3CA mutation PTEN loss PTEN mutation AKT1 mutation	<b>AZD5363</b> (or AZD2014 if the number of pts with this abnormality is high)
FGFR1 amplification FGFR2 mutation FGFR3 mutation	AZD4547
KRAS mutation BRAF mutation	Selumetinib
LKB1 mutation	AZD2014
AR amplification	Bicalutamide
BRCA1 loss BRCA2 loss BRCA1 mutation BRCA2 mutation	Olaparib

► **Effectif prévu** : 460 patientes seront inclus dans la phase de screening moléculaire sur une période de 2 ans.

Sur la base du taux de survie sans progression observé pendant la phase de chimiothérapie et du nombre d'anomalies génomiques identifiées dans l'étude SAFIR 01 (André F.,ESMO 2012), on estime que 240 patientes seront traitées dans l'essai.

► Schéma de l'étude :



**8. Protocole 2012-/1946 WINTHER - Promoteur : Institut Gustave Roussy**

WINTHER : Etude visant à sélectionner la thérapie rationnelle fondée sur l'analyse des biopsies du tissu tumoral et du tissu sain, chez les sujets atteints de tumeurs malignes avancées.

Etude prospective non randomisée évaluant l'apport d'analyses moléculaires complètes de l'ADN et l'ARN à partir d'une double biopsie de la tumeur et du tissu sain ainsi qu'un ensemble d'outils informatiques et algorithmiques aidant à la décision médicale.

Comparaison de la survie sans progression des patients sous thérapie déterminée par l'outil de prédiction d'efficacité WINTHER (PFS2) avec la survie sans progression de la ligne précédente (PFS1).

► Effectif prévu : 200

**9. Protocole Acsé crizotinib - Promoteur : UNICANCER**

ACSE CRIZOTINIB : Accès sécurisé au crizotinib pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule.

► **Population** : Tumeur maligne (solide ou liquide) métastatique ou localement avancée, non résecable, non redevable d'une thérapie validée et présentant une mutation ALK, MET, RON ou ROS1.

20 Cohortes selon la pathologie/localisation concernée :

1. ALCL, enfants et adultes, ALK-transloqué
2. Cancer colorectal, adultes, translocation ALK
3. Cancer colorectal, adultes, MET amplifié
4. Cancer colorectal, adultes, MET muté
5. Cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC), adultes, MET amplifié
6. Cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC), adultes, ROS1-transloqué
7. Cancer du sein, adultes, ALK-transloqué

8. Cancer gastrique et de la jonction oesogastrique, adultes, MET amplifié
9. Cholangiocarcinome, adultes, ROS1-transloqué
10. Cancer de l'ovaire, adultes, MET amplifié
11. Cancer du rein à cellules claires, adultes, ALK-transloqué
12. Cancer du rein à cellules claires, adultes, ALK-amplifié
13. Cancer rénal papillaire, adultes, MET muté (+ MET amplifié)
14. Hépatocarcinome, adultes, MET amplifié
15. Neuroblastome, enfants et adultes, ALK-amplifié + ALK muté
16. IMT, enfants et adultes, ALK-transloqué
17. Rhabdomyosarcome (alvéolaire et embryonnaire), enfants et adultes, ALK-amplifié
18. Glioblastome, adultes, MET amplifié
19. Cancer anaplasique de la thyroïde, adultes, ALK muté, ALK transloqué
20. Cancer de la thyroïde (folliculaire + médullaire + papillaire), adultes, MET muté
21. Maladies rares pédiatriques (limitées à l'hépatoblastome MET amplifié ou muté, carcinome médullaire rénal ALK transloqué, médulloblastome anaplasique MET amplifié ou muté, HGG ou DIPG MET amplifié, or toute autre type de tumeur avec une cible altérée du crizotinib), associées à au-moins une altération spécifique d'une cible du crizotinib
22. Autre pathologie associée à au-moins une altération d'une cible du crizotinib ou différente de celles décrites supra (par ex. AXL)

► **Médicament étudié et cible** : crizotinib.

► **Effectif prévu** : 560

### *10. Protocole Acsé Vémurafénib - Promoteur : Unicancer*

ACSE VEMURAFENIB : Accès sécurisé au vemurafenib pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique de BRAF.

Essai non débuté.

► **Population** :

- 1) Patients adultes
- 2) Pathologie maligne non résécable, localement avancée ou métastatique (à l'exception du mélanome avec mutation V600), résistante ou réfractaire au traitement standard ou pour laquelle il n'y a pas de traitement standard et ne pouvant être incluse dans un autre essai clinique en cours.
- 3) Patient avec mutation BRAF V600
- 4) 11 cohortes d'adultes :
  - . cancer bronchique non à petites cellules V600 muté
  - . cancer de l'ovaire V600 muté
  - . cholangiocarcinome V600 muté
  - . cancer de la thyroïde V600 muté
  - . cancer de la prostate V600 muté
  - . cancer de la vessie V600 muté
  - . sarcome/GIST V600 muté
  - . myelome multiple V600 muté
  - . leucémie lymphoïde chronique (LLC) V600 muté
  - . leucémie à tricholeucocytes (HCL) V600 muté
  - . autres pathologies incluant des patients adultes avec tumeur ayant une altération génomique BRAF

La liste des cohortes est sujette à modification.

► **Médicaments étudiés et cibles** : vémurafénib ; mutation BRAF V600.

► **Effectif prévu** : 560

