



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

U-PC

Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique (ED 393)

*Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité
Équipe Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques*

Médecine personnalisée en oncologie clinique

*Transfert des découvertes de biomarqueurs génétiques vers
l'utilisation clinique*

Par Alexandre VIVOT

Thèse de Doctorat d'Épidémiologie Clinique

Dirigée par Raphaël PORCHER

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 13 octobre 2017

Devant un jury composé de :

Simone MATHOULIN-PÉLISSIER	Rapporteuse	PU-PH, Université de Bordeaux
Xavier PAOLETTI	Rapporteur	Institut Gustave Roussy
Julia BONASTRE	Examinatrice	Institut Gustave Roussy
Pierre BOUGNÈRES	Examineur	PU-PH, Université Paris Sud
Pierre LAURENT-PUIG	Examineur	PU-PH, Université Paris Descartes
Raphaël PORCHER	Directeur de thèse	MCU-PH, Université Paris Descartes

Résumé

La médecine personnalisée représente une grande attente et un grand espoir dans la lutte contre le cancer. Cette approche vise à adapter les traitements aux caractéristiques personnelles du patient, principalement des biomarqueurs génétiques.

Dans notre premier travail, nous avons analysé l'ensemble des médicaments approuvés par la FDA avec un biomarqueur pharmacogénétique dans leur label et montré (1) que l'oncologie représentait un tiers des médicaments avec un biomarqueur dans leur notice et (2) qu'une part importante des médicaments en oncologie mentionnaient le biomarqueur pour requérir un test avant la prescription du médicament contrairement aux autres domaines thérapeutiques.

Notre deuxième travail a analysé les essais cliniques soumis à la FDA en vue de la mise sur le marché des thérapies ciblées pour lesquelles il existait une indication restreinte aux patients présentant un certain biomarqueur. Nous concluons que dans deux tiers des cas, l'utilisation du biomarqueur pour sélectionner les patients à traiter était basée sur les résultats des essais cliniques restreints aux patients biomarqueur-positifs et, qu'ainsi, il n'existait aucune donnée clinique permettant de conclure à une différence d'effet traitement selon les valeurs du biomarqueur.

Pour notre troisième travail, nous avons réalisé une cartographie de l'ensemble des essais enregistrés sur le registre américain des essais cliniques pour les médicaments anti-cancéreux avec la mention d'un biomarqueur dans leur label. Nous avons mis en évidence des variations très importantes entre les médicaments quant au recours à des essais enrichis et au fait de tester un médicament dans plusieurs indications ou avec plusieurs biomarqueurs prédictifs.

Dans notre quatrième travail, nous avons étudié la question du bénéfice apporté par les médicaments anti-cancéreux dans un contexte d'augmentation très importante des prix et grâce à la publication récente de deux échelles par les sociétés européenne et américaine d'oncologie (ESMO et ASCO). Nous avons analysé le bénéfice de tous les médicaments anti-cancéreux approuvés entre 2000 et 2015 pour le traitement d'une tumeur solide. Nous avons montré (1) la faible valeur des récents médicaments anti-cancéreux, (2) l'absence de relation entre le prix et la valeur de ces médicaments et (3) l'absence de différence de bénéfice entre médicaments de médecine personnalisée et médicaments classiques.

En conclusion, la présence de biomarqueurs prédictifs dans le label des médicaments — souvent citée comme critère de succès de la médecine personnalisée — est pour l'instant restreinte en grande partie à l'oncologie. Le niveau de preuve pour l'utilité clinique est souvent inconnu car les études sont restreintes à un sous-groupe de patients positifs pour le biomarqueur dès les phases initiales du développement du médicament. Enfin, seul un tiers des médicaments anti-cancéreux approuvés par la FDA entre 2000 et 2015 ont un bénéfice cliniquement pertinent, sans différence de bénéfice clinique entre les médicaments avec et sans biomarqueur et sans relation

entre le prix et le bénéfice de ces médicaments.

Mots-clés : Médecine personnalisée, pharmacogénétique, cancer, régulation du médicament, valeur.

Abstract

Personalized medicine represents great expectations and hopes in oncology. This approach aims to adapt treatments to the personal characteristics of the patient, mainly genetic biomarkers.

In our first work, we analyzed all the FDA-approved drugs with a pharmacogenetic biomarker in their label and showed (1) that oncology represented one-third of the drugs with a biomarker in their label and (2) a significant portion of oncology drugs mentioned the biomarker to require a biomarker test, contrary to other therapeutic areas.

Our second work analyzed the clinical trials submitted to the FDA for the approval of targeted therapies for which there was an indication restricted to biomarker-positive patients. We conclude that in two-thirds of the cases, the use of the biomarker to select the patients to be treated was based on the results of the clinical trials restricted to the biomarker-positive patients. Thus, in these cases, there was no clinical evidence to conclude to a treatment-by-biomarker interaction.

For our third work, we mapped all the trials recorded on the US ClinicalTrials.gov registry for anti-cancer drugs with a biomarker labeling. We found very important variations between drugs in the use of enriched trials and in testing of the drug in several indications or with several predictive biomarkers.

In our last work, we examined the benefit of anti-cancer drugs in a context of very significant price increases and the recent publication of two scales by the European and American oncology societies (ESMO and ASCO). We analyzed the benefit of all anti-cancer drugs approved between 2000 and 2015 for the treatment of a solid tumor. We have shown (1) the low value of recent anti-cancer drugs, (2) the lack of relationship between the price and the value of these drugs, and (3) the lack of difference of benefit between personalized and “classical” medicines.

In conclusion, the presence of predictive biomarkers in the label of drugs — often cited as a criterion of success of personalized medicine — is, at least for now, being restricted in large part to oncology. The level of evidence for clinical utility is often unknown because studies are restricted to the subgroup of biomarker-positive patients from the initial stages of the drug development. Finally, only one third of the anti-cancer drugs approved by the FDA between 2000 and 2015 have meaningful clinical benefit and there is no difference in clinical benefit between drugs with and without biomarkers and no relation between the price and the benefit of anti-cancer drugs.

Keywords : Personalized Medicine, Pharmacogenetics, Cancer, Regulatory Agencies, Value.

Financement

Cette thèse a bénéficié du soutien financier de l'ITMO Cancer AVIESAN (Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé) dans le cadre du Plan cancer et de l'appel à projets *Soutien pour la formation à la recherche translationnelle en cancérologie, édition 2014*.

Laboratoire

Les travaux présentés dans cette thèse ont été conduits dans le Centre de Recherche « Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité » (CRESS, INSERM U1153) au sein de l'équipe « Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques », dirigée par le Professeur Philippe RAVAUD.

Production scientifique dans le cadre de la thèse

Publications

1. **Vivot Alexandre**, Boutron Isabelle, Ravaud Philippe & Porcher Raphaël. Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs. *Genetics in Medicine* 2015; 17(9) : 733–8. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.181>.
2. **Vivot Alexandre**, Boutron Isabelle, Béraud-Chaulet Geoffroy, Zeitoun Jean-David, Ravaud Philippe & Porcher Raphaël. Evidence for Treatment-by-Biomarker interaction for FDA-approved Oncology Drugs with Required Pharmacogenomic Biomarker Testing. *Scientific Reports* 2017; 7(1) <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07358-7>
3. **Vivot Alexandre**, Li Jacques, Zeitoun Jean-David, Mourah Samia, Créquit Perrine, Ravaud Philippe & Porcher Raphaël. Pharmacogenomic biomarkers as inclusion criteria in clinical trials of oncology-targeted drugs : a mapping of ClinicalTrials.gov. *Genetics in Medicine* 2015; 18(8) : 796–805. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.165>
4. **Vivot Alexandre**, Jacot Justine, Zeitoun Jean-David, Ravaud Philippe, Créquit Perrine & Porcher Raphaël. Clinical Benefit, Price and Approval Characteristics of FDA-approved New Drugs for Treating Advanced Solid Cancer, 2000-2015. *Annals of Oncology* 2017;28 : 1111–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx053>

Communication orale

1. **Vivot Alexandre**, Chen Lillian C., Créquit Perrine, Trinquart Ludovic & Porcher Raphaël. Assessing the benefit of precision medicine to treat non-small cell lung cancer : a meta-analysis . Statistical methods and designs in clinical oncology, Paris, 19 Novembre 2015.

Communication affichée

1. **Vivot Alexandre**, Boutron Isabelle, Ravaud Philippe & Porcher Raphaël. Niveau de recommandation pour l'utilisation des biomarqueurs pharmacogénomiques dans les notices des médicaments approuvés par l'*US Food and Drug Administration*. EPICLIN 9 et 22^{es} journées des des statisticiens de Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC). Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2015; 63, Supplement 2 : S68–S69. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.03.070>

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCO-VF	<i>American Society of Clinical Oncology Value Framework</i>
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CYP450	Cytochromes P450
DPYD	Dihydropyrimidine déhydrogénase
ECR	Essai clinique randomisé
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EGAPP	<i>Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	European Medicines Agency
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESMO-MCBS	<i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
ESR1	<i>Estrogen Receptor 1</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
G6PD	Glucose-6-phosphate déhydrogénase
GIST	Tumeurs stromales digestives (<i>Gastro Intestinal Stromal Tumor</i>)
HLA-B	<i>Human Leukocyte Antigen, class I, B</i>
IC	Intervalle de confiance
LLA	Leucémie lymphoïde aiguë
NA	Non disponible (<i>Non available</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
Ph+	Chromosome de Philadelphie positif
PGR	<i>Progesterone Receptor</i>
pré-ARNm	ARN pré-messager
QoL	<i>Quality of Life</i>
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RO	Taux (ou plutôt proportion) de réponse objective
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
TPMT	Thiopurine méthyltransférase
UGT1A1	Uridine diphosphate-glycosyltransférase 1 polypeptide A1

Remerciements

J'adresse mes plus sincères remerciements aux membres du jury évaluant cette thèse. Soyez toutes et tous assurés de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

À Raphaël PORCHER pour avoir accepté de diriger cette thèse et m'avoir quotidiennement accompagné dans ces travaux. J'ai beaucoup appris en travaillant à tes côtés. Merci de tes conseils scientifiques, de m'avoir impliqué dans l'enseignement, de ta gentillesse et des discussions techniques notamment sur les graphiques sous R! Ce travail n'aurait pas été mené à son terme sans ton soutien constant et tes nombreux encouragements. Sois assuré de toute ma gratitude.

À Simone MATHOULIN-PÉLISSIER pour nous avoir fait l'honneur d'être rapporteuse de cette thèse, même si — erreur ô combien fondamentale! — je ne suis pas passé dans votre service au cours de mon internat à Bordeaux. Votre expertise en cancérologie et vos commentaires sur notre travail nous sont précieux. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

À Xavier PAOLETTI pour nous avoir fait l'honneur d'être rapporteur de cette thèse. Votre rapport précis et documenté, qui reflète votre grande expérience dans ce domaine, nous a permis d'améliorer le document et de préparer de nombreux points de discussion lors de la soutenance orale de ce travail. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

À Julia BONASTRE pour nous avoir fait l'honneur d'être membre du jury. Nous espérons que ce travail vous intéressera et sommes certains que votre expertise en économie de la santé y apportera une nouvelle perspective.

À Pierre BOUGNÈRES pour avoir accepté d'être tuteur de cette thèse et membre du jury. Nos discussions dans le cadre du tutorat mis en place par l'école doctorale ont été très stimulantes et nous attendons avec impatience les commentaires et réflexions que la lecture de ce travail vous inspirera.

À Pierre LAURENT-PUIG pour nous avoir fait l'honneur d'être membre du jury. Votre expertise en cancérologie nous est indispensable.

À Philippe RAVAUD pour m'avoir accepté dans son équipe et permis de réaliser cette thèse dans des conditions plus qu'optimales.

À Isabelle BOUTRON pour ses conseils avisés.

À mes collègues de l'équipe METHODS et en premier lieu à Perrine pour son point de vue clinique sur une partie des travaux de cette thèse et sa relecture attentive du

manuscrit. Merci à tous, notamment Agnès, Aïda, Amélie, Astrid, Audrey, Aurélie, Aymar, Bastien, Céline, Clément G. et Clément L., David, Élise, Mehdi, Ignacio, Isabelle P., Jean-David (dont l'inter-mémo ECN de cancérologie m'avais été très utile lors de mon externat et avec qui j'ai fini par publier des papiers dans des journaux de cancéro!), Justine, Pierre-Henri (dont j'avais lu le livre *Médecins de Santé Publique* avant de faire l'internat correspondant et que j'ai ensuite retrouvé dans un bureau voisin du mien), Michail, Romana, Scott, Stéphanie, Thang, Thi et Youri ainsi qu'aux internes et stagiaires avec qui j'ai travaillé : Axelle, Florence, Gavan, Jacques, Jordan, Lillian, Nikki, Quentin et Theodora.

À mes anciens collègues d'Ambroise Paré : Alain, Anne-Sophie, Marie-Claire et les autres qui ont rendu agréable mon premier poste à l'AP-HP.

À mes anciens collègues de l'ISPED notamment ceux ayant émigré en Île-de-France et que j'ai retrouvés avec plaisir : Abou, Amélie, Bruna, Cécile, Christian, Lorraine et Quitterie mais aussi Adélaïde, Aurélie, Anne, Edouard, Éric, Laura, Linda, Morgane et tous les autres.

À celles et ceux qui m'ont transmis leurs expériences, leurs connaissances et la rigueur scientifique tout au long de mon parcours antérieur à cette thèse et notamment Mariette MERCIER qui a été la première à me donner le goût de l'épidémiologie et de la biostatistique lors de la MSBM réalisée à Besançon il y a maintenant pas mal d'années ; Antoine BÉNARD, Geneviève CHÊNE, François DABIS, Carole DUFOUIL, Véronique GILLERON, Paul PEREZ (qui m'a le premier parlé de théranostique et de biomarqueur prédictif lors d'un staff où j'avais présenté un article d'Holly Janes et al. [76]), Marianne SAVÈS, Rodolphe THIÉBAUT — qui m'ont encadré pendant mon internat et mon master à Bordeaux ; et, enfin, Maria GLYMOUR avec laquelle travailler a été une expérience extrêmement enrichissante et un réel plaisir.

À ma famille, en premier lieu mes parents et mes grands-parents qui m'ont toujours soutenu dans le choix de mes études. À Aurélien et Mathilde pour leurs encouragements. À Philippe et Chantal dont la présence à la soutenance me réjouit. À ceux et à *celles* qui ont toujours cru en moi tout au long de ces années. À mes amis de Bordeaux notamment Alexandre et Pierre-Louis, de Paris et d'ailleurs, notamment David et Adrián, *mi hermano*.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Production scientifique dans le cadre de la thèse	xi
Liste des abréviations	xiii
Table des matières	xix
I Introduction générale	1
I.1 Rappels biologiques : de l'ADN aux protéines	4
I.2 Le cancer : une maladie génétique	7
I.2.1 Étapes de la cancérogenèse	8
I.2.2 Traitements du cancer	9
I.2.3 Différents biomarqueurs génétiques	11
I.3 Les thérapies ciblées : exemples du cetuximab et du panitumumab	14
I.3.1 Structure et fonction normale de l'EGFR	14
I.3.2 Voies de signalisation cellulaire	16
I.3.3 Implication d'EGFR dans les cancers	18
I.3.4 Mesure de l'expression tumorale de l'EGFR	19
I.3.5 Les médicaments anti-EGFR	19
I.4 Justification et objectifs du travail de thèse	20
II Analyse de la liste de la FDA des médicaments avec un marqueur pharmacogénomique dans leur notice	23
II.1 Justification et objectifs	23
II.2 Méthodes	25
II.2.1 Extraction des données	25
II.2.2 Caractéristiques de l'information pharmacogénétique	26
II.2.3 Analyse statistique	27
II.3 Résultats	27
II.3.1 Caractéristiques des médicaments et des couples médicament / biomarqueurs	27
II.3.2 Comparaison entre l'oncologie et les autres domaines thérapeutiques	30
II.4 Discussion	33

II.5 Publication	34
III Niveau de preuve pour l'utilité clinique	35
III.1 Exemple du cetuximab	37
III.2 Évidence pour l'interaction traitement par biomarqueur parmi les médicaments anti-cancéreux avec un biomarqueur prédictif	43
III.2.1 Objectifs	43
III.2.2 Méthodes	43
III.2.3 Résultats	45
III.2.4 Conclusion	50
III.3 Publication	51
IV Les biomarqueurs pharmaco-génétiques comme critère d'inclusion dans les essais cliniques des thérapeutiques ciblées en oncologie	53
IV.1 Introduction	53
IV.2 Méthodes	54
IV.2.1 Liste des médicaments	54
IV.2.2 Analyse statistique	56
IV.3 Résultats	56
IV.3.1 Médicaments et essais cliniques inclus	56
IV.3.2 Caractéristiques des essais cliniques	56
IV.3.3 Évolution des essais cliniques avant et après la mise sur le marché	56
IV.4 Discussion	66
IV.5 Publication	67
V Étude du bénéfice des médicaments anti-cancéreux	69
V.1 Introduction	69
V.2 Méthodes	70
V.2.1 Médicaments inclus	70
V.2.2 Description de l'échelle ASCO-VF NHB	70
V.2.3 Description de l'échelle ESMO-MCBS	74
V.2.4 Extraction des données	82
V.2.5 Prix des médicaments	83
V.2.6 Analyse statistique	84
V.3 Résultats	84
V.4 Discussion	96
V.5 Publication	98
VI Discussion générale	99
VI.1 Résumé des principaux résultats	99
VI.1.1 Biomarqueurs dans les notices des médicaments	99

VI.1.2 Évaluation des médicaments avec biomarqueurs prédictifs en oncologie	100
VI.1.3 Mesure du bénéfice des médicaments anti-cancéreux	100
VI.1.4 Limites communes aux études	101
VI.2 Comment évaluer les médicaments avec biomarqueurs prédictifs en oncologie?	101
VI.3 Un essai randomisé testant l'approche de médecine personnalisée : SHIVA	108
VI.4 Perspectives de recherche	110
VI.4.1 Usage des plans d'expérience pour évaluer un biomarqueur prédictif	110
VI.4.2 Schémas de traitement optimaux	110
VI.5 Conclusion	111
Références	113
Publication 1	127
Publication 2	139
Publication 3	155
Publication 4	167

Liste des tableaux

II.1 Exemples de classement pour le niveau de recommandation du test génétique.	28
II.2 Exemples de raisons de la présence d'un biomarqueur dans le label sans recommandation de mesurer ce biomarqueur avant la prescription.	29
II.3 Comparaison des caractéristiques des paires médicament / biomarqueurs entre l'oncologie et les autres domaines thérapeutiques.	32
III.1 Association entre intensité de l'expression d'EGFR et réponse dans l'étude EMR62 202-00. Données analysées par la FDA.	38
III.2 Comparaison des résultats des essais conduits chez les patients avec un tumeur exprimant ou non EGFR.	40
III.3 Liste et principales caractéristiques des indications incluses (N = 35).	46
IV.1 Caractéristiques des médicaments inclus.	58
IV.2 Caractéristiques principales des essais, globalement et stratifiées par période de développement clinique.	59
V.1 Caractéristiques des nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015.	85
V.2 Bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalués par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS.	88
V.3 Quantification par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS du bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015.	95

Table des figures

I.1	Différence entre un biomarqueur pronostique et un biomarqueur prédictif.	3
I.2	Score Mammaprint	13
I.3	Représentation d'un hétérodimère d'EGFR activé et des voies de signalisation cellulaire.	15
I.4	Représentation des protéines de la voie MAPK / ERK.	17
I.5	Représentation de la voie de signalisation cellulaire PI3K / AKT / mTOR.	18
I.6	Exemples d'immunohistochimie montrant une forte fixation membranaire d'EGFR	19
I.7	Mode d'action du cetuximab.	20
III.1	Représentation schématique d'un essai clinique randomisé testant la stratégie avec le biomarqueur.	36
III.2	Délai de progression (TTP) dans l'essai randomisé EMR62202-007.	38
III.3	Survie sans progression selon le statut mutationnel KRAS.	42
III.4	Diagramme de flux des médicaments, indications et essais cliniques inclus dans cette étude.	47
III.5	Digramme de Sankey	48
III.6	Effet traitement selon le statut du biomarqueur	49
IV.1	Diagramme de flux des essais cliniques inclus dans notre étude.	57
IV.2	Nombre d'essais de patients recrutés dans les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov par médicament, 2005-2014.	62
IV.3	Nombre cumulé d'essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov par période calendaire, 2005-2014	63
IV.4	Représentation graphique (<i>hive plots</i>) des réseaux maladie-biomarqueurs dans les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov.	64
IV.5	Représentation graphique (<i>hive plots</i>) des réseaux maladie-biomarqueurs dans les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov (suite).	65
V.1	Diagramme de flux des médicaments inclus dans notre étude.	86

V.2	Bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015.	87
V.3	Relation entre le bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalué par l'ASCO-VF et caractéristiques des autorisations de mise sur le marché.	92
V.4	Relation entre le bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalué par l'ESMO-MCBS et caractéristiques des autorisations de mise sur le marché.	93
V.5	Relation entre le prix (dans US <i>Medicare</i>) des nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 (N = 37) et leur bénéfice évalué par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS.	94
VI.1	Représentation schématique des différents plans d'expérience évaluant les performances d'un biomarqueur prédictif.	104
VI.2	Schéma d'expérience d'un essai d'enrichissement adaptatif (<i>Adaptive patient enrichment design</i>).	106
VI.3	Schéma d'expérience d'un essai adaptant la randomisation aux résultats (<i>Outcome-based adaptive randomization design</i>).	107
VI.4	Schéma d'expérience d'un essai de signature adaptative (<i>Adaptive signature design</i>).	107

Note : Les images ainsi que les version pdfs des publications ont été retirées de cette version pour des raisons de copyright.

Il est plus important de savoir quel genre de personne a une maladie, que de savoir quel genre de maladie a une personne.

Hippocrate

Chapitre I

Introduction générale

La médecine personnalisée est l'adaptation des traitements à des caractéristiques personnelles du patient. Cette idée n'est pas nouvelle, cependant, depuis les années 2010, on assiste à une explosion des publications évoquant la médecine personnalisée sur des bases génétiques. Les avancées dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire ont en effet permis la découverte de nombreux biomarqueurs génétiques, ouvrant ainsi la voie à la médecine personnalisée qui vise à donner « le bon médicament à la bonne personne au bon moment et à la bonne dose. »[143] Ce champ de la médecine est en pleine croissance depuis une décennie, tout particulièrement en oncologie et à fait naître de grands investissements comme, *The Precision Medicine Initiative*, une méga-cohorte américaine dont le but est d'accroître les connaissances dans ce domaine.

Doctors have always recognized that every patient is unique, and doctors have always tried to tailor their treatments as best they can to individuals. You can match a blood transfusion to a blood type — that was an important discovery. What if matching a cancer cure to our genetic code was just as easy, just as standard? What if figuring out the right dose of medicine was as simple as taking our temperature?

— President Obama, Launch of the Precision Medicine Initiative, January 30, 2015

Un biomarqueur a été défini comme « une caractéristique biologique mesurable liée à un processus physiologique, pathologique ou à une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique. »[57] Un biomarqueur peut être identifié dans différents fluides corporels (sang, sueur, urine, fèces) ou dans du tissu, notamment tumoral par biopsie.[35, 179, 189] Il peut s'agir de modifications génomiques sur l'ADN, du niveau d'expression de certains gènes, d'altérations chromosomiques (translocation), de modifications épigénétiques

(méthylations de l'ADN), du niveau de production de certaines protéines, de l'expression d'une protéine anormale (mutée, tronquée, chimérique) ou de ses métabolites ou, enfin, de la sur- ou sous-activation de certaines voies de signalisation cellulaires.[14, 60, 105, 106, 158] On considère la protéine de Bence-Jones comme le premier biomarqueur identifié en oncologie.[59] C'est une immunoglobuline à chaîne légère présente dans l'urine des patients atteints de gammopathie monoclonale notamment de myélome multiple.[59]

Les biomarqueurs sont souvent catégorisés selon leur but.[154, 169] Ainsi un biomarqueur peut être :

Diagnostique : Le biomarqueur détermine la présence du cancer chez des patients présentant des symptômes cliniques, par exemple l' α -foetoprotéine et le cancer hépatocellulaire.

De dépistage : Le biomarqueur détermine la présence asymptomatique du cancer chez des sujets bien portants, par exemple on a pensé que le PSA était un biomarqueur utile pour le dépistage du cancer de la prostate.[144, 185]

Pronostique : Le biomarqueur détermine le risque de récurrence du cancer ou de mortalité et ce, *indépendamment* du traitement reçu.

Prédictif : Le biomarqueur est utilisé pour déterminer le rapport bénéfice/risque d'un traitement plus précisément pour déterminer :

- l'efficacité (ou la non réponse) à un traitement donné,
- le risque d'effets secondaires graves.

Cette classification n'est pas exclusive, un marqueur peut être à la fois diagnostique et prédictif par exemple. La différence la plus importante à maîtriser est celle entre un marqueur pronostique et un marqueur prédictif.[76, 120] Les deux prédisent le devenir du patient mais un marqueur pronostique prédit le devenir du patient *indépendamment du traitement* reçu tandis qu'un marqueur prédictif prédit le devenir du patient *conditionnellement au traitement* reçu — c'est-à-dire la réponse au traitement. Idéalement, afin de pouvoir différencier les aspects pronostiques des aspects prédictif du biomarqueur, il convient d'évaluer celui-ci dans un essai clinique randomisé incluant à la fois les patients biomarqueurs-positifs et ceux biomarqueurs-négatifs.[75–78] Une illustration graphique est donnée dans la figure I.1. Ces figures représentent le devenir clinique des patients (la survie sans maladie à 5 ans) en fonction des valeurs du biomarqueur, pour les patients traités par chimiothérapie (trait pointillé) et ceux du bras contrôle (trait plein). Le biomarqueur A (figure de gauche) est un biomarqueur pronostique car ceux avec une valeur élevée du biomarqueur (droite de la figure) ont un taux de survie plus important. Cependant il est inutile pour la sélection du traitement puisque le bénéfice

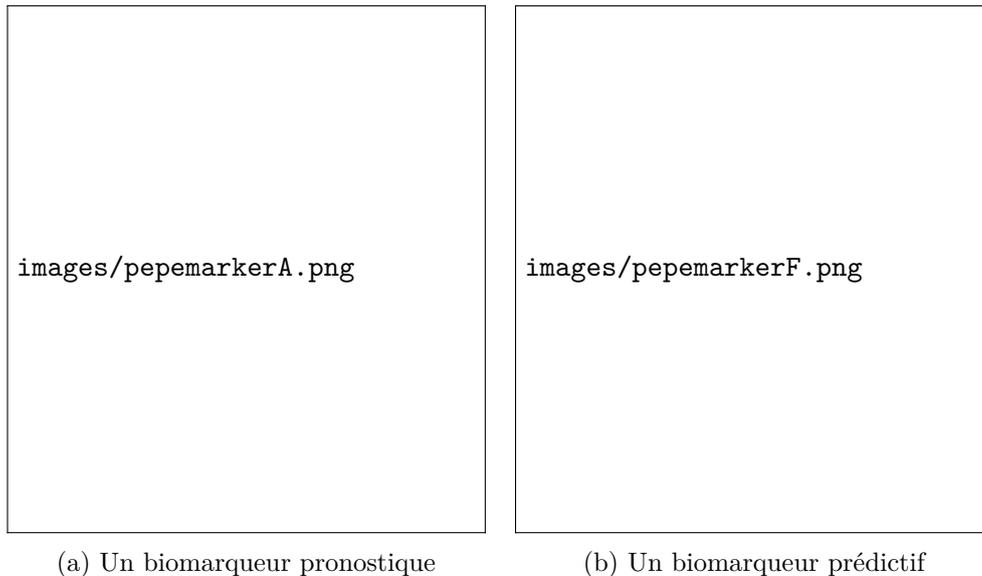


FIGURE I.1: Différence entre un biomarqueur pronostique et un biomarqueur prédictif. D'après Janes et al.[76]

de celui-ci (écart entre les deux courbes) est identique quelque soit la valeur du biomarqueur. Au contraire, dans la figure de droite, le biomarqueur F est un marqueur prédictif car il divise la population en deux sous-groupes dont un seul a un effet traitement positif (partie droite après l'intersection des courbes). Le caractère prédictif d'un biomarqueur repose sur une interaction *qualitative* entre le biomarqueur et le traitement, c'est à dire que le traitement expérimental est supérieur au contrôle seulement pour une partie des patients (biomarqueurs-positifs).[76]

Selon le groupe de travail EGAPP (*the Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*), qui est soutenu par les CDC américains (*Centers for disease control*), les performances d'un biomarqueur génétique sont évaluées dans trois dimensions :[169]

1. **la validité analytique** : il s'agit des performances techniques du test (reproductibilité, fiabilité).
2. **la validité clinique** : il s'agit de l'association entre le biomarqueur et l'état que l'on souhaite mesurer par le biomarqueur :
 - pour un marqueur diagnostique ou de dépistage, il s'agit de l'association entre le biomarqueur et la présence de la maladie (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative).
 - pour un marqueur pronostic, il s'agit de l'association entre le biomarqueur et l'histoire naturelle de la maladie.
 - pour un marqueur prédictif, il s'agit de l'association entre le biomarqueur et un état physiologique lié à la réponse thérapeutique.

3. **et l'utilité clinique** : il s'agit de prouver que le prise en charge d'un patient avec le test abouti à une balance bénéfice / risque améliorée par rapport à une prise en charge sans l'utilisation du test.

Ces trois dimensions sont hiérarchisées : on ne peut pas avoir une utilité clinique sans validité clinique, ni une validité clinique sans validité analytique. Enfin, il faut également tenir compte des implications éthiques, légales et sociétales induites par l'utilisation du biomarqueur. Dans le cadre d'un marqueur prédictif, la validité et l'utilité clinique sont souvent liées et, ainsi, analysées simultanément.[47]

Les biomarqueurs peuvent également servir pour développer des médicaments ciblés sur ce biomarqueur. Le lien entre biomarqueurs et médecine personnalisée regroupe ainsi deux concepts proches mais néanmoins distincts :

- d'une part, le développement de thérapies ciblées, c'est-à-dire de molécules spécialement conçues pour agir sur une cible moléculaire préalablement identifiée ;
- d'autre part, l'utilisation de biomarqueurs génétiques dans la pratique clinique. Il s'agit principalement de biomarqueurs utilisés pour sélectionner les patients qui ont les meilleures chances de réponse à un traitement donné donc des biomarqueurs prédictifs.

La médecine personnalisée représente une grande attente et un espoir important dans la lutte contre le cancer.[1, 66, 102, 112, 138] Conforter l'avance de la France dans ce domaine est un des objectifs du plan cancer 2014 - 2019.[70]

I.1 Rappels biologiques : de l'ADN aux protéines

Le support chimique de l'information génétique et de l'hérédité est l'ADN : acide désoxyribonucléique. Il s'agit d'un polymère de nucléotides présent essentiellement dans le noyau des cellules. Un nucléotide est constitué :

- d'une base nucléique : adénine (A), guanine (G) qui forment les bases puriques, cytosine (C) et thymine (T) qui forment les bases pyrimidiques.
- et d'un pentose, pour l'ADN il s'agit du désoxyribose, lié à un groupe phosphate.

Chaque nucléotide est lié aux autres par des liaisons entre le désoxyribose de l'un et le groupe phosphate de l'autre. L'ADN est constitué de deux brins antiparallèles (sous forme opposé, l'un étant dans le sens 3'OH->5'P, l'autre dans le sens 5'P->3'OH) enroulés sous une forme hélicoïdale dans sa séquence secondaire. Cette macro-molécule est super-compactée sous la forme de chromosome grâce à des histones qui forment avec l'ADN la chromatine. L'ensemble de l'information génétique constitue **le génome**. La séquence particulière à un endroit donné est appelé génotype, le trait y correspondant, phénotype.

Les altérations de l'ADN peuvent correspondre à :

- Des altérations qualitatives : changement ponctuel d'une base dans la séquence d'ADN
- Des altérations quantitatives : délétions, amplifications géniques
- Des inversions ou insertions de séquences
- Des gènes de fusion, par ex BCR–ABL. Un gène de fusion est un gène anormal, résultant de la fusion de deux gènes (ou de parties de ces gènes) suite à une translocation chromosomique dans l'exemple du gène BCR–ABL (translocation entre les chromosomes 9 et 22, appelée chromosome de Philadelphie). Le fruit de ce gène de fusion est une protéine de fusion qui est pour BCR–ABL la cause de la quasi-totalité des leucémies myéloïdes chroniques.[92]

Un gène est une unité fonctionnelle du génome qui est traduite en ARN messager puis, pour les gènes codants, en protéines. La synthèse des protéines comprend plusieurs étapes :

1. Transcription de l'ADN en ARN pré-messager (pré-ARNm).
2. Maturation et épissage du pré-ARNm en ARN-messager (ARNm).
3. Traduction dans les ribosomes de l'ARNm en protéine.
4. Modifications post-traductionnelles des protéines.

Les protéines exercent notamment des fonctions essentielles à l'organisme (métabolisme, signalisation cellulaire, etc.) mais aussi, pour certaines, la régulation de l'expression génétique. Les protéines impliquées dans les mécanismes de signalisation cellulaire, de régulation du cycle cellulaire et d'expression des gènes peuvent être également impliquées dans la cancérogenèse.

L'ARN est aussi un polymère de nucléotides mais à la différence de l'ADN :

- il est simple brin et sa structure est linéaire
- le pentose est le ribose
- la base T (la thymine) est remplacée par la base U (uracile)

Seule une partie du génome code pour des protéines, environ 1 %.[117] Les régions codantes du génome sont appelées exons, les régions non codantes, introns. On estime le nombre d'exons à 180 000 représentant 30 Mb (une megabase est égale à un million de paires de bases).[117] La séquence codante pour une protéine est souvent disséminée à travers plusieurs exons intercalées entre des introns. Lors de l'épissage, les introns du pré-ARNm sont excisés et les exons regroupés ensemble afin d'obtenir un ARNm avec un seul cadre de lecture correspondant à une protéine. L'épissage peut être différent pour un gène donné, ce qui permet d'avoir plusieurs protéines à partir du même transcrit d'ADN, ce phénomène est appelé épissage alternatif.

Classiquement, une mutation va modifier la structure de la protéine (par le changement d'un acide aminé) ou la raccourcir (en cas de remplacement par un codon stop), voire rendre impossible sa formation. Il est également possible d'obtenir une protéine plus grande si la mutation provoque le changement d'un codon stop par un codon codant pour un acide aminé. Cependant, une mutation peut aussi être silencieuse grâce à la redondance du code génétique. Par exemple, une mutation CGA > GGG donne lieu au même acide aminé (l'arginine), il s'agit d'une mutation isosémantique. Les mutations peuvent toucher n'importe quelle zone du génome y compris des zones régulatrices de l'expression des gènes ou de la synthèse des protéines, elle-même impliquées dans des étapes de la transcription et de la traduction. Une mutation peut ainsi toucher toutes les fonctions liées à la synthèse des protéines : transcription, traduction, structure primaire, secondaire et tertiaire et fonction de la protéine.

Certaines régions de l'ADN sont directement impliquées dans la régulation de l'expression des gènes et peuvent être impliquées dans la cancérogenèse. C'est notamment le cas des promoteurs. Un promoteur est une séquence d'ADN située en amont d'un gène et qui fixe l'enzyme responsable de la transcription de l'ADN en pré-ARNm : l'ARN polymérase. Les promoteurs sont donc essentiels à l'expression des gènes. La transcription est sous le contrôle de facteurs de transcription :

- *enhancers*, pour les facteurs qui promeuvent la transcription
- *silencers*, pour ceux qui la répriment.

L'activité de ces promoteurs peut être modifiée, directement par mutation ou indirectement par des méthylations du promoteur. En effet, la méthylation des cytosines dans des zones riches de cette base (appelés îlots CpG) provoque une perte de fonction du promoteur et donc de la transcription du gène. C'est un des mécanismes impliqués dans le syndrome de Lynch où la méthylation du promoteur du gène MLH1 empêche la synthèse de la protéine correspondante qui est un enzyme de réparation de l'ADN appartenant au système MMR (*Mismatch Repair*). Cette méthylation fait partie des modifications épigénétiques, c'est-à-dire de l'ensemble des modifications chimiques (méthylation des ADN et des histones, acétylation des histones, etc.) et physiques qui modulent l'expression du génome sans modification de la séquence de régulation de l'expression des gènes. La méthylation (et la déméthylation) de certaines zones du génome ainsi que des modifications de la structure tridimensionnelle des chromosomes les rendent ainsi plus ou moins accessibles à l'ARN polymérase et donc participent à la régulation de l'expression des gènes. Les modifications épigénétiques pourraient par exemple expliquer que des chocs psychologiques important ressentis par la mère comme le deuil puissent affecter *in utero* le devenir des enfants .[170]

La méthylation explique aussi l'existence de gènes soumis à empreinte parentale. Ces gènes présentent la particularité que pour un génotype hétérozygote donné (Aa) le phénotype dépend de l'origine paternelle ou maternelle de l'allèle mineure (a). Ainsi, entre deux personnes ayant le même génotype Aa, seule celle ayant reçu par exemple l'allèle mineure de la mère (inactivée par méthylation) sera malade, l'exemple le plus courant est le syndrome de Prader-Willi.¹

L'ensemble des ARNm constitue le **transcriptome**. Une séquence d'ARNm est constituée de codons (séquence de trois nucléotides) et à chaque codon correspond un acide aminé (cette correspondance est appelée code génétique). Après la traduction, les acides aminés sont polymérisés en protéines et les protéines peuvent subir des modifications telles que l'ajout d'un groupe fonctionnel (notamment acétylation et phosphorylation). La phosphorylation et la déphosphorylation de nombreux enzymes et récepteurs sont essentielles à la signalisation cellulaire (beaucoup de récepteurs cellulaires étant activés (ou désactivés) par phosphorylation (ou dé-phosphorylation)).

I.2 Le cancer : une maladie génétique

Le cancer ou tumeur maligne est une prolifération cellulaire incontrôlée, le plus souvent clonale. Les cancers héréditaires représentent environ 5 à 10 % des cancers. C'est le cas notamment de la polypose adénomateuse familiale prédisposant au cancer colorectal et des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et 2 (NEM 1 et NEM 2) ou encore des gènes BRCA1 et BRCA2 prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire.[41, 80, 104] Cependant, dans les cancers sporadiques (non-héréditaires) de nombreuses altérations génétiques sont nécessaires pour passer d'une cellule normale à une prolifération cellulaire incontrôlée. La première étape de la maladie est l'acquisition par une cellule de modifications quantitatives ou qualitatives de son génome qui aboutissent à une prolifération cellulaire non contrôlée. Ensuite, de multiples facteurs vont promouvoir la prolifération de ce clone cellulaire d'abord au sein du tissu touché (stade local de la maladie) puis, potentiellement, dans tout l'organisme (stade métastatique de la maladie). Le cancer est donc une maladie *génétique* dans laquelle il convient de tenir compte de deux génomes distincts :

- **Le génome germinale**, constitué lors de la fécondation ayant donné naissance à l'individu. Ce génome est présent dans toutes les cellules nucléées, il est hérité et sera transmis à la descendance de l'individu.

1. En dehors du champ médical, le phénomène d'empreinte parentale explique également la différence entre un ligre et un tigron, deux fauves hybrides lion-tigres, le premier étant le fruit de l'union d'un lion et d'une tigresse et le second, celui d'une lionne et d'un tigre.

- **Le génome tumoral (ou somatique)**, issu des modifications du génome germlinal qui ont conduit à la prolifération cellulaire et au cancer. Ce génome n'est présent que dans les cellules tumorales et peut être modifié, notamment par les traitements conduisant ainsi à un effet de sélection de clones résistants (de manière analogue à la pression de sélection effectuée par les antibiotiques sur les micro-organismes).

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par plusieurs anomalies :

- Perte de l'équilibre entre croissance cellulaire et mort programmée.
- Capacité de croissance infinie, acquise par divers mécanismes dont la production de facteurs de croissance ou la surexpression de récepteurs à ces facteurs de croissance (par exemple de l'EGFR), mutation activatrice de ces récepteurs ou d'un effecteur d'aval dans une voie de signalisation cellulaire mitogène (par exemple, mutation KRAS).
- insensibilité à la régulation physiologique de la croissance cellulaire acquise, par exemple, par des mutations du gène p53 ou l'inactivation des récepteurs de la voie de signalisation anti-proliférative.
- immortalité et insensibilité aux signaux pro-apoptotiques. Normalement, divers mécanismes déclenchent la mort de la cellule lorsqu'il y a détection d'anomalie de l'ADN ou de prolifération cellulaire excessive (apoptose). Les cellules cancéreuses y échappent par la sécrétion de facteurs de survie cellulaire, par l'inactivation des voies de signalisation de l'apoptose et par le maintien des télomères. À chaque réplication cellulaire, les chromosomes sont plus petits car l'enzyme chargée de la réplication de l'ADN, l'ADN polymérase est normalement incapable de répliquer la partie terminale (télomère). Les cellules cancéreuses peuvent re-synthétiser ces télomères grâce à l'activation d'enzymes spécifiques.
- Induction d'une néo-angiogénèse indispensable à la croissance tumorale.
- Capacité d'invasion et de métastases grâce aux mécanismes d'adhésion cellulaire et de la perte de l'inhibition de contact.

I.2.1 Étapes de la cancérogenèse

La cancérogenèse est un processus long, multi-étape et multi-factoriel avec une phase préclinique asymptomatique. La séquence de plusieurs mutations ou anomalies cellulaires aboutit à la transformation de la cellule en tumeur maligne. On distingue schématiquement quatre étapes :

1. Initiation de la tumeur, par une ou plusieurs mutations ponctuelles de l'ADN.
2. Promotion de la croissance tumorale. La production de facteurs promouvant la division cellulaire (mitogènes) comme des cytokines, facteurs

de croissance ou hormones est responsable d'une prolifération cellulaire (hyperplasie) et d'une sélection clonale.

3. Progression de la tumeur. Cette étape implique généralement l'activation d'oncogènes.
4. Dissémination de la tumeur au niveau local, puis loco-régional, puis à distance (métastases).

On distingue trois types de gènes associés au cancer : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN.

1. Les oncogènes sont des gènes qui dans leur état normal (proto-oncogène) activent la prolifération cellulaire. Leur mutation conduit à une activation non contrôlée de la tumeur. On a identifié actuellement plus de cent oncogènes comme par exemple le gène de l'EGFR.
2. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes qui dans leur état normal « suppriment » les tumeurs en arrêtant la prolifération cellulaire. Un exemple est donné par les gènes BRCA1 et BRCA2 dont des mutations prédisposent au cancer du sein. [104, 119]
3. Les gènes de réparation de l'ADN codent pour des enzymes qui détectent et réparent les lésions de l'ADN. Ces lésions peuvent notamment concerner les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur. Par exemple, les gènes du système de réparation MMR sont inactivés dans certains cancers. [141]

Les cancers sont généralement causés par l'altération de plusieurs gènes alors que les maladies monogénétique comme la drépanocytose ou la maladie de Huntington sont le fruit de l'altération d'un seul gène.

I.2.2 Traitements du cancer

Le traitement du cancer repose sur la combinaison de plusieurs approches :

- la chirurgie
- la radiothérapie
- les médicaments. On en distingue plusieurs types :
 - **La chimiothérapie.** Ce sont des médicaments cytotoxiques altérant l'ADN et empêchent ainsi la réplication cellulaire. Ils sont actifs sur tous les types de cellules mais surtout celles qui se développent rapidement, ce qui est une caractéristique des cellules tumorales. Ce sont les premiers médicaments développés contre le cancer.
 - **L'hormonothérapie.** Il s'agit de médicaments dirigés contre des hormones (ou leurs récepteurs) : œstrogènes, progestérone, andro-

gènes, etc. et sont par exemple utilisés dans les cancers du sein et de la prostate.

- **Les thérapies ciblées.** Le premier médicament de ce type était l'imatinib qui a révolutionné la prise en charge des leucémies myéloïdes chroniques. Ces médicaments sont spécifiquement synthétisés pour interrompre une voie de signalisation cellulaire impliquée dans la cancérogénèse.[79, 115, 160]. De très nombreuses thérapies ciblées ont vu le jour depuis (par exemple, les anticorps anti-EGFR comme le cetuximab ou les inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'afatinib) et ont radicalement transformé la prise en charge de nombreux cancers. L'hormonothérapie est considéré par certains auteurs comme une sous-catégorie des thérapies ciblées, notamment dans la liste de l'institut américain du cancer (US NCI). [116]
- **L'immunothérapie.** Les cellules tumorales échappent au système immunitaire grâce à divers mécanismes. Les cellules tumorales utilisent notamment les protéine CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*) ainsi que PD-1 (*Programmed cell death protein-1*) pour inhiber la réponse lymphocytaire T dirigées contre elles.[153] Des médicaments visant ces deux voies de signalisation ont ainsi été développés comme le nivolumab (anticorps anti-PD-1), l'atezolizumab (anticorps dirigé contre PD-L1, le ligand de PD-1) ou l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4). L'immunothérapie est actuellement la voie de recherche la plus prometteuse en oncologie et représentera certainement une part importante dans l'arsenal thérapeutique du cancer dans la prochaine décennie. [39, 97]

Les marqueurs prédictifs concernent essentiellement les médicaments. Pour les thérapies ciblées et l'immunothérapie, ces marqueurs sont directement liés au mécanisme d'action de ceux-ci (par exemple, mutation d'EGFR pour l'afatinib, expression de PD-L1 pour le nivolumab). Les tests permettant de mesurer ces biomarqueurs prédictifs sont dits tests compagnons (du médicament) : selon la haute autorité de santé [62] :

Un test compagnon est un test diagnostique qui permet de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement par une molécule donnée et quel sous-groupe ne l'est pas. Une thérapie utilisant ce type de test sera alors qualifiée de ciblée.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés au concept plus large de biomarqueurs prédictifs. En effet, il peut exister plusieurs tests pour un même biomarqueur(e.g., pour mesurer le statut mutationnel KRAS) et tous les médicaments avec un biomarqueur prédictif n'ont pas forcément de tests

compagnons.

Le traitement du cancer au stade avancé est le plus souvent non curatif, il est dit palliatif. Pour le traitement curatif, on distingue les traitements adjuvants (dont le but est de réduire le risque de récurrence après exérèse) et néoadjuvant (dont le but est la réduction de la masse tumorale avant exérèse). La plupart des médicaments sont (en tout cas lors de l'initiation de cette thèse, en 2014) des thérapies ciblées. Nous présentons en détail le mécanisme d'action de deux d'entre elles visant l'EGFR, le cetuximab et le panitumumab dans la section I.3.

I.2.3 Différents biomarqueurs génétiques

Les marqueurs « génétiques » peuvent être une partie du génome, du transcriptome et du protéome.

Pour le génome, les variations génétiques entre individus peuvent être

- des polymorphismes de substitution comme les SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*),
- des polymorphismes de répétition. On en distingue deux types selon la taille. Les marqueurs sont dits micro-satellites lorsque la longueur de la séquence répétée est inférieure à 20 nucléotides ou mini-satellites qui peuvent comprendre jusqu'à plusieurs milliers de paires de bases (kB).
- Des mutations spécifiques dans un gène donné.
- Un nombre anormal de copies d'un gène.

Les marqueurs micro-satellites sont des séquences non codantes réparties à travers tout le génome dans lesquelles des erreurs de réplication sont fréquentes. Normalement ces erreurs sont réparées par des enzymes du système MMR, mais en cas de mutation dans un des gènes codant pour ces enzymes (notamment MLH1 et MSH2), les erreurs de réplifications ne sont plus réparées et donnent lieu à des instabilités micro-satellitaires que l'on peut détecter. En soi, ces instabilités ne sont pas pathogènes mais sont le témoin de défaillances dans le système MMR, défaillances qui provoquent une accumulation de mutations dans d'autres gènes qui ne sont plus réparés (par exemple, WNT, KRAS, $TGF\beta$, p53)[94] et peuvent conduire à des cancers, notamment colo-rectaux dans le cadre du syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polyposis).[163]

L'amélioration des techniques de biologie moléculaire a permis de diminuer dramatiquement le coût et la durée du séquençage de l'ADN. Au milieu des années 2000, les puces à ADN ont permis la détection simultanée de plusieurs milliers de SNPs ouvrant la voie à la réalisation d'études d'association pangénomiques (GWAS, *Genome Wide Association Studies*). Ces études cherchent

à travers des milliers de SNP ceux associés à un trait phénotypique ou à une maladie. Cela a permis la mise au point de scores pronostiques de maladies[48, 180], l'amélioration de la compréhension de certaines maladies, par exemple en psychiatrie,[181] ainsi que la mise au point de candidats médicaments. [180]

Des sociétés commercialisent directement aux particuliers des analyses génétiques à partir d'un échantillon salivaire envoyé par la poste. Ces analyses portent sur plus de 250 traits héréditaires liés à la santé (probabilité d'avoir telle et telle maladie au cours de sa vie) mais aussi des informations sur sa généalogie (origines ethniques). La plus connue de ces sociétés est sans doute *23andMe* qui a été au cœur d'une bataille juridique aux USA. En effet, la FDA a interdit en 2013 toutes activités à *23andMe* faute d'avoir demandé et obtenu une autorisation pour commercialiser ce dispositif médical puis a ré-autorisé la commercialisation des tests génétiques mais seulement pour la partie non liée à la santé (origines ethniques).[187]

L'analyse de l'expression des gènes repose sur l'analyse du transcriptome, notamment grâce à des puces à ARN et au séquençage de l'ARN à haut débit (ARN-seq). En analysant les gènes sur- ou sous-exprimés dans les biopsies tumorales entre patients répondeurs et non-répondeurs au traitement, on peut ainsi définir des biomarqueurs de réponse, appelées signatures moléculaires.

Un des exemples les plus connus est le test Mammaprint qui sert à déterminer chez quelles patientes atteintes d'un cancer du sein il convient de prescrire un traitement adjuvant et ce quelque soient l'histologie et le statut des marqueurs hormonaux (récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone) et d'HER-2. Il est basé sur l'analyse du score 70 gènes d'Amsterdam, signature développée à partir de l'analyse de l'expression de plus de 25 000 gènes par un algorithme de classification supervisée. Ce score permet de prédire le risque de métastases à distance et donc le bénéfice d'un traitement adjuvant. Les patientes à bas risque n'ont qu'un bénéfice réduit du traitement au prix d'une toxicité élevée. Il convient donc d'éviter de traiter ces patientes. À partir d'une biopsie tumorale, l'ARN tumoral est extrait puis analysé sur les 70 gènes. La figure I.2 présente une matrice d'expression des 70 gènes et la séparation entre le groupe à bas risque et celui à haut risque de métastases.

Le score Mammaprint est un des rares biomarqueurs à avoir démontré son utilité clinique dans un essai randomisé prospectif, l'essai MINDACT qui a inclus plus de 6600 patientes.[26] Leur risque de métastase était estimé par le score clinico-pathologique (score classique) et par le score Mammaprint. Les patientes avec une discordance entre les deux scores étaient randomisées entre chimiothérapie adjuvante et placebo.[17, 24, 26, 27] Parmi les patientes à haut risque clinique mais à faible risque génomique, la survie sans métastase à 5 ans était de 94,7 % (IC à 95 % : 92,5 — 96,2).[27] Les investigateurs ont conclu

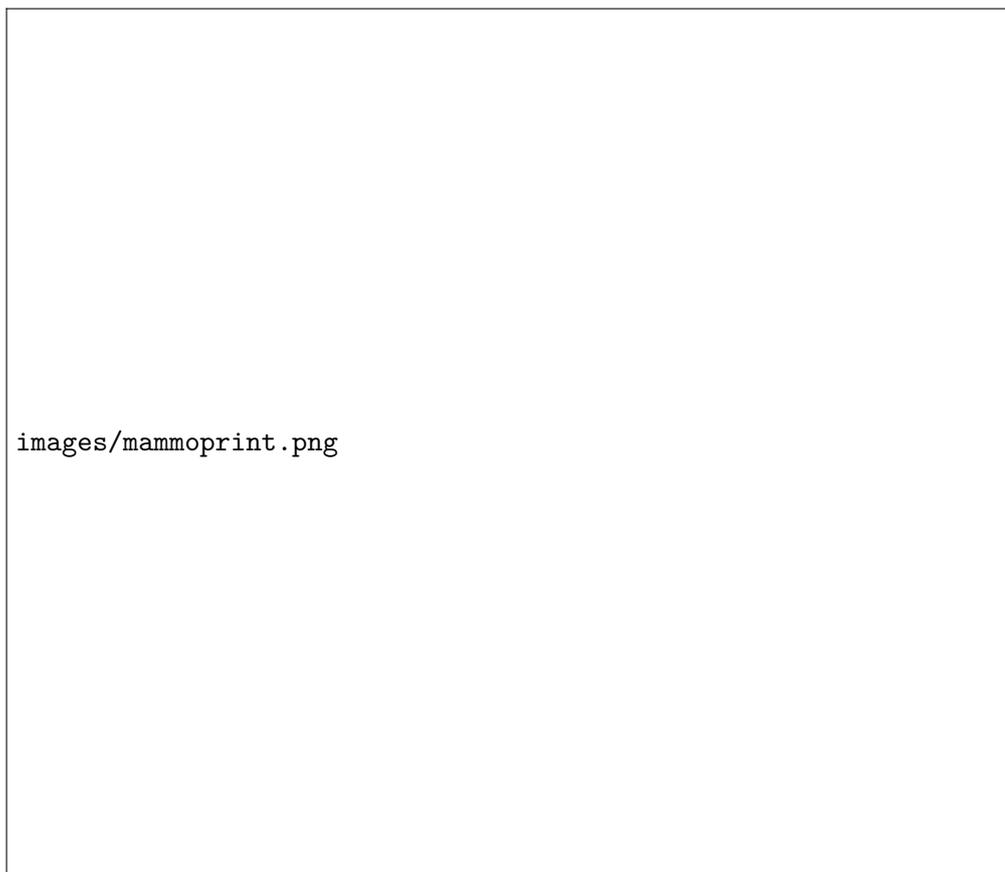


FIGURE I.2: Score MammaPrint. Matrice d'expression des 70 gènes chez 78 patientes atteintes de cancer du sein. Chaque ligne représente une patiente (une biopsie de la tumeur) et chaque colonne un gène. La couleur indique le niveau d'expression du gène : rouge pour une surexpression, vert pour une sous-expression, noir pour une expression similaire et gris pour les données manquantes. La ligne solide indique la classification avec une spécificité maximale, la ligne en pointillés celle avec une sensibilité maximale. Au dessus de ces lignes, les patientes ont un bon pronostic, en dessous un mauvais pronostic. D'après Glass et al.[55].

que la chimiothérapie pouvait être évitée chez ces femmes qui représentaient 46 % des patientes à haut risque selon le score clinico-pathologique.[27] Il a également été démontré que l'utilisation du mammaprint était coût-efficace.[21, 140]

Pour le protéome, les biomarqueurs concernent souvent la quantification de l'expression d'une protéine donnée, souvent une protéine normale mais surexprimée par divers mécanismes (par exemple, amplification de l'ARNm). Les biomarqueurs issus de la protéomique sont pour l'instant moins développés que ceux issus de la génomique et de la transcriptomique.

Les avancées dans les techniques de biologie moléculaire ont donné lieu à une explosion de la taille et de la dimensionnalité des données produites. Elles nécessitent le recours à des outils informatiques, statistiques et mathématiques pour pouvoir traiter en temps réel et interpréter ce déluge de données. Ces techniques sont regroupés sous le terme de bio-informatique ou d'analyses *in silico*. Se sont ainsi développées différentes bases de données et ontologies (ADN GenBank, refSeq, dbSNP) pour le dépôt et le partage des données.

I.3 Les thérapies ciblées : exemples du cetuximab et du panitumumab

I.3.1 Structure et fonction normale de l'EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique ou *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) est un récepteur à tyrosine kinase à trois domaines : extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire. Le ligand (divers facteurs de croissance ou cytokines) active le récepteur en se fixant sur sa partie extracellulaire, entraîne la dimérisation de deux récepteurs et leur activation par transphosphorylation de leur partie intracellulaire. Cette dernière sert alors de point d'amarrage à des protéines intracellulaires, point de départ d'une cascade de protéines qui conduit à la transduction du signal jusqu'au noyau cellulaire. La famille des récepteurs à activité tyrosine kinase ERBb contient quatre récepteurs :

- EGFR (HER1 ou ErbB-1)
- HER2/c-neu (ErbB-2)
- HER 3 (ErbB-3)
- HER 4 (ErbB-4).

Inactif sous forme monomérique, l'EGFR est activé par liaison d'un de ses ligands, principalement le facteur de croissance épidermique mais aussi d'autres comme TGF α (Transforming growth factor alpha), cf. figure I.3.

Cette activation se traduit par une homodimérisation ou une hétérodimé-



FIGURE I.3: Représentation d'un hétérodimère d'EGFR activé et des voies de signalisation cellulaire. D'après Ciardello et al.[33]

risation avec ErbB-2, ErbB-3 ou ErbB-4. Ce dimère active des signaux intracellulaires par son activité tyrosine kinase[34]. Cela a pour conséquence l'activation d'une des voies de signalisation cellulaire (MAPK/ERK, STAT, PI3-K/mTOR) conduisant à la synthèse d'ADN et la prolifération cellulaire (cf. figure I.3) .

I.3.2 Voies de signalisation cellulaire

Les deux principales voies de signalisation cellulaire dans lesquelles EGFR est impliqué — et qui ont des applications thérapeutiques — sont MAPK / ERK et PI3K / AKT / MTOR. Ces deux voies jouent un rôle majeur dans l'homéostasie cellulaire en régulant le cycle et la division cellulaires, l'apoptose et l'angiogenèse.

La voie de signalisation MAPK / ERK

La voie MAPK / ERK (*mitogen-activated protein kinases*, initialement *extracellular signal-regulated kinases*) est schématiquement représentée dans la figure I.4. La liaison d'un ligand à l'EGFR déclenche l'activation de l'activité tyrosine kinase du domaine intracellulaire du récepteur. L'EGFR est alors phosphorylé sur des résidus tyrosines. Des protéines adaptatrices comme GRB2 (*Growth factor receptor-bound protein 2*)— qui contiennent un domaine SH2— se lient aux résidus phosphotyrosines du récepteur activé. GRB2 se lie ensuite au GEF (*Guanine Nucleotide Exchange Factors*) et à SOS (*Son of Sevenless*) grâce à ses deux domaines SH3. L'amarrage du complexe GRB2–SOS à l'EGFR phosphorylé active SOS, ce qui permet la suppression d'une molécule de GTP (Guanosine diphosphate) d'une protéine de la famille RAS (*Rat sarcoma*), notamment KRAS (mais aussi d'autres comme HRAS). Ainsi la protéine RAS peut se lier à une molécule de GTP (Guanosine triphosphate) et devenir active. L'activation de RAS entraîne une cascade de kinases qui activent (en les phosphorylant) d'autres kinases : MEK1 et MEK2 (*MAP / ERK kinase*) qui, à leur tour, activent la MAP (*Mitogen-activated protein*) kinase.

Un des effets de l'activation des MAP kinases (MAPK) est d'altérer la traduction de l'ARNm en protéine. En effet, les MAP kinases phosphorylent la protéine S6 de la sous-unité 40S des ribosomes et régulent l'activité de plusieurs facteurs de transcription comme par exemple C-myc (*V-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog*). En modifiant l'activité de ces facteurs de transcription, les MAP kinases modifient la transcription de gènes nécessaires à la division cellulaire et impliqués dans la régulation du cycle cellulaire.

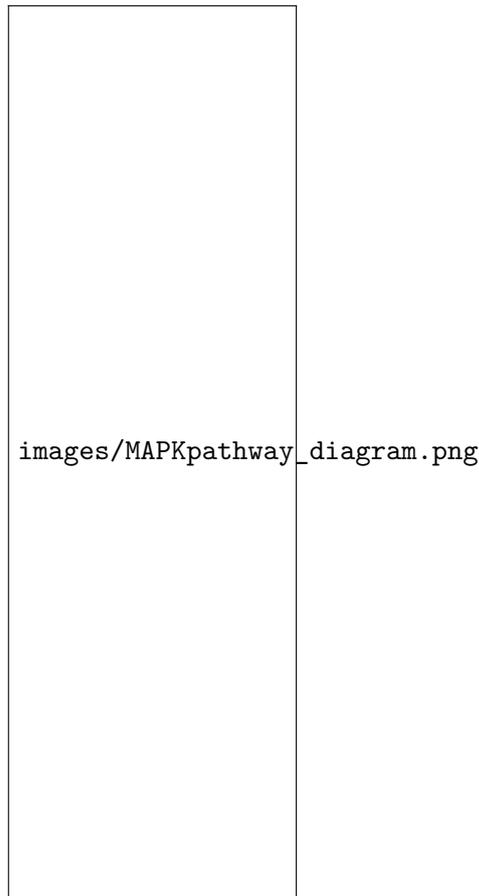


FIGURE I.4: Représentation des protéines de la voie MAPK / ERK. Source : https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=MAPK/ERK_pathway&oldid=792312472 .

La voie PI3K / AKT / mTOR

La voie PI3K / AKT / mTOR est schématiquement représentée dans la figure figure I.5. Le récepteur activé (EGFR ou un autre récepteur pouvant activer cette voie) se lie à PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*) directement ou indirectement grâce à des molécules adaptatrices comme IRS1 (*Insulin receptor substrate 1*). PI3K est une tyrosine kinase activée par la liaison à l'EGFR. Une fois activée, PI3K est recrutée au niveau membranaire et phosphoryle le PIP2 (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) en PIP3 (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate). PIP3, par une fonction d'amarrage, permet la phosphorylation de AKT (RAC-alpha serine/threonine kinase) par PDK1 (*Phosphoinositide-dependent kinase-1*) à proximité de la membrane. AKT est également phosphorylé une seconde fois par le complexe mTORRC2. Les deux phosphorylations sont nécessaires pour que AKT soit pleinement activé.[146]

mTOR (*mammalian target of rapamycin*) est une sérine-thréonine kinase

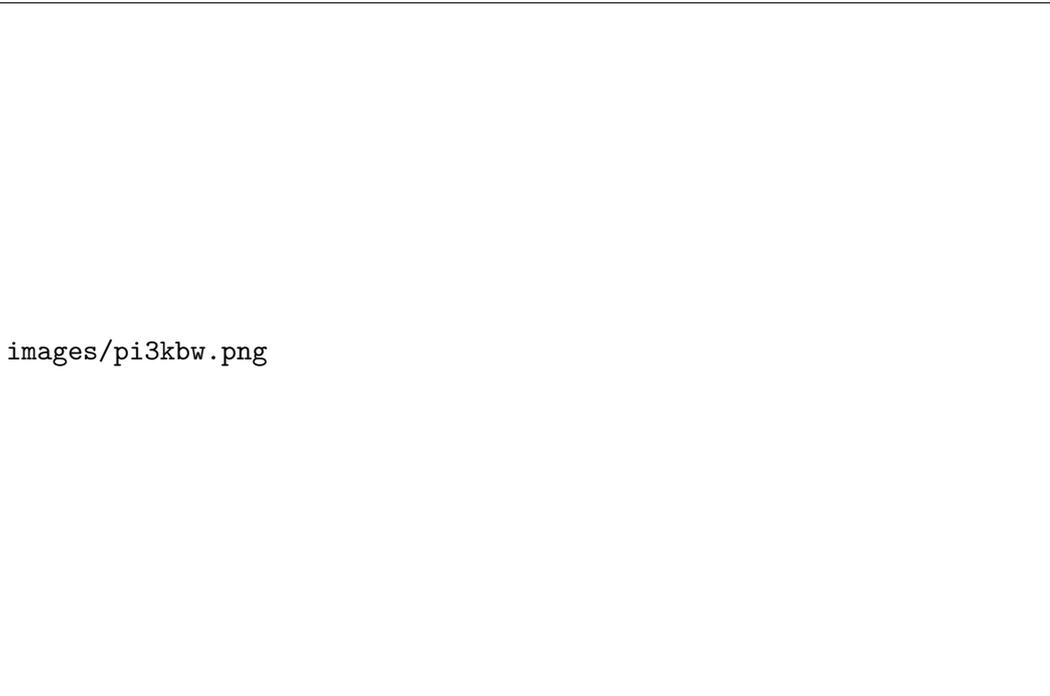


FIGURE I.5: Représentation de la voie de signalisation cellulaire PI3K / AKT / mTOR. D'après Porta et al.[130]

intracellulaire qui est activée en s'associant à d'autres protéines au sein de complexes tels que mTORC.[146] AKT est un proto-oncogène (i.e., un gène qui peut devenir oncogène par mutation ou anomalie d'expression) avec de nombreux effecteurs d'aval influençant l'homéostasie cellulaire, dont mTOR-raptor, p53. C'est également une sérine-thréonine kinase. Il active mTOR par deux mécanismes :

- activation directe par phosphorylation
- activation indirecte par phosphorylation et inactivation de TSC2 (*tuberous sclerosis 2*).

mTOR stimule la croissance cellulaire en inactivant des inhibiteurs du cycle cellulaire (p27 et p21) et en promouvant l'action de protéines régulatrices du cycle cellulaire. [23, 43]

I.3.3 Implication d'EGFR dans les cancers

L'activation de l'EGFR déclenche donc une série de voies intracellulaires impliquées dans la prolifération cellulaire, le blocage de l'apoptose, l'activation de l'invasion ainsi que la néovascularisation tumoro-induite.[68]

La sur-expression d'EGFR et l'hyper-activation des voies cellulaires correspondantes ont été mis en cause dans plusieurs types de cancers : notamment le cancer du poumon, colo-rectal, anal et glioblastome. L'activation constante de

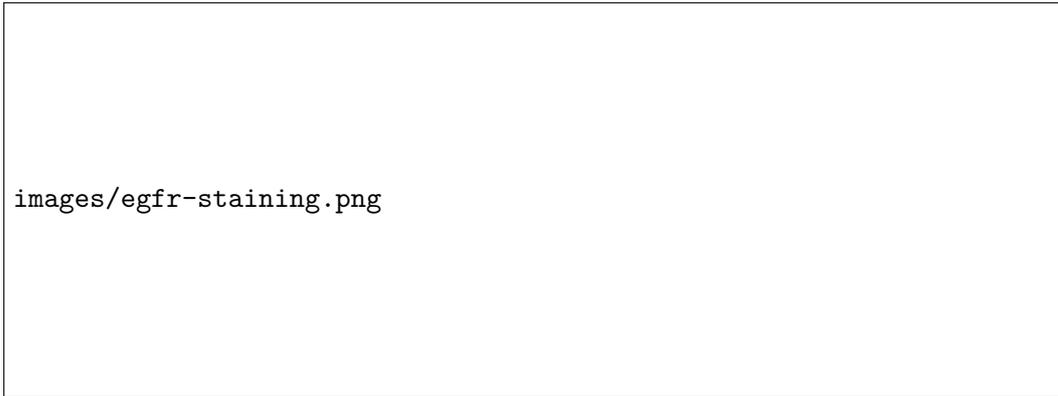


FIGURE I.6: Exemples d'immunohistochimie montrant une forte fixation membranaire d'EGFR dans une tumeur colorectale (a) et dans la métastase correspondante (b) (immunoperoxidase). D'après Bibeau et al.[15]

l'EGFR conduit en effet à une prolifération cellulaire non contrôlée pouvant donner lieu à un cancer. Le concept d'**addiction oncogénique** décrit ce type de tumeur qui ont besoin d'une certaine mutation (et d'une seule) pour exister et croître. Ce concept a donné lieu au développement des thérapies ciblées contre ces mutations.

I.3.4 Mesure de l'expression tumorale de l'EGFR

La méthode la plus fréquemment utilisée est l'analyse par immunohistochimie sur du matériel provenant de la tumeur primitive ou de métastases, ce qui pose le problème de l'hétérogénéité potentielle d'expression d'EGFR entre la tumeur primitive et les métastases. Des anticorps anti-EGFR sont mis en contact avec le matériel tumoral. La liaison anticorps-EGFR est visualisée soit au moyen d'un enzyme conjuguée à l'anticorps (coloration immunoperoxydase) soit par fluorescence (anticorps marqué par un fluorophore). Des exemples de détection de l'expression tumorale de l'EGFR sont présentés dans la figure I.6.

I.3.5 Les médicaments anti-EGFR

Il existe deux types de médicaments dirigés contre l'EGFR :

1. Les anticorps monoclonaux : cetuximab et panitumumab.
2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKIs) : gefitinib, erlotinib, afatinib, brigatinib et icotinib.

Les anticorps monoclonaux se fixent sur le domaine extracellulaire de l'EGFR lorsqu'il est dans sa forme inactive (monomère) et bloquent, par compétition (en occluant le site de liaison ligand-récepteur) l'activation de l'activité tyrosine kinase induite par le ligand, cf. figure I.7. Ils sont hautement sélectifs pour



FIGURE I.7: Mode d'action du cetuximab. D'après Kirkpatrick et al.[89]

l'EGFR avec une affinité 5 à 10 fois plus importante que les ligands naturels de l'EGFR.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont en compétition avec l'ATP (adénosine tri-phosphate) pour se fixer au domaine intracellulaire catalytique de la tyrosine kinase et inhibent ainsi l'auto-phosphorylation de l'EGFR et la signalisation intracellulaire d'aval. Certains ITK bloquent également d'autres membres de la famille ErbB voire le VEGF (facteur de croissance vasculaire).[69]

I.4 Justification et objectifs du travail de thèse

Malgré le nombre très important de biomarqueurs découverts, seule une petite partie a été transférée vers des recommandations d'utilisation en pratique clinique. [105] Afin de continuer à améliorer la prise en charge des personnes atteintes de cancer, il convient non seulement de découvrir de nouveaux biomarqueurs mais aussi de valider ceux qui existent déjà, comme récemment souligné dans le rapport scientifique 2013 de l'INCa.[70] En effet, le transfert des découvertes dans le domaine des biomarqueurs vers une approche plus personnalisée du traitement du cancer nécessite que l'utilisation des biomarqueurs en pratique clinique ait fait la preuve d'un bénéfice réel pour les patients. Un rationnel biologique n'est pas suffisant pour apporter la preuve de l'utilité clinique d'un biomarqueur.

L'histoire du cetuximab illustre parfaitement cette nécessaire prudence dans la validation d'un biomarqueur. En se basant sur un rationnel biologique fort (cf. section I.3) et sur l'expérience du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein (le bénéfice est restreint aux patientes dont la tumeur expriment le biomarqueur correspondant à la cible du trastuzumab, HER-2), il était raisonnable de penser que le bénéfice du cetuximab était restreint aux patients dont la tumeur sur-exprimait EGFR. Ainsi, les essais cliniques ayant servi à l'enregistrement du cetuximab étaient restreints aux patients dont la tumeur sur-exprimait EGFR[37, 74]. Cependant il a été montré :

1. qu'il n'y avait pas de lien entre intensité de l'expression d'EGFR et réponse au cetuximab ;[32, 37]
2. et que les patients dont la tumeur étaient mutée pour le gène KRAS (un des effecteurs d'aval d'EGFR) ne tiraient aucun bénéfice du cetuximab.[5, 18, 82, 178] À partir de cette découverte, l'indication du cetuximab a été modifiée pour être restreinte aux patients dont le génotype tumoral est sauvage pour KRAS.

L'histoire est similaire pour le panitumumab.

Ainsi, certains auteurs ont caractérisé dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* l'expression d'EGFR comme un biomarqueur « trompeur » (*misleading biomarker*) :

Since there was considerable concern as to whether the treatment of patients who had colorectal tumors that did not express EGFR would be reimbursed by insurers, one must wonder how many thousands of patients were unable to receive these drugs because of an FDA approval that required expression of a misleading biomarker.

— Messersmith & Ahnen[113]

Même si elle est pertinente et très prometteuse sur un plan théorique et qu'elle a permis plusieurs grandes réussites, l'utilisation de biomarqueurs pour personnaliser le traitement doit donc être évaluée avec la même rigueur scientifique que l'évaluation thérapeutique classique. Les problématiques méthodologiques ne doivent pas être négligées, même dans les cas où le rationnel biologique semble a priori fort. Elle doit faire les preuves, au cas par cas, d'un bénéfice clinique chez les patients et d'un rapport coût / efficacité favorable avant d'être pleinement transférée dans la pratique clinique.

Objectifs de la thèse

1. L'objectif principal de cette thèse était de décrire le niveau de preuve pour l'utilité clinique des médicaments anti-cancéreux requérant la me-

sure d'un biomarqueur prédictif avant leur prescription. Faute de consensus scientifique sur la façon de mesurer l'utilité clinique dans cette situation, nous avons étudié l'interaction entre le traitement et le biomarqueur pour ces médicaments à partir des études d'enregistrement soumises à la FDA pour la demande d'autorisation de mise sur le marché. Ce travail est présenté dans le chapitre **III**.

2. Avant d'entreprendre ce travail, nous avons effectué une étude dont les objectifs étaient
 - de décrire l'impact pour les patients et les prescripteurs de la mention d'un biomarqueurs dans le label des médicaments toutes classes thérapeutiques confondues, et
 - d'obtenir la liste des médicaments anti-cancéreux requérant la mesure d'un biomarqueur prédictif afin de l'utiliser dans le travail sur l'utilité clinique.

Ce travail liminaire est présenté dans le chapitre **II**.

3. Après avoir étudié les essais ayant servi à l'enregistrement des médicaments dans le chapitre **III**, nous avons étudié, dans le chapitre **IV**, l'usage de biomarqueurs dans les critères d'inclusion des essais cliniques des thérapies ciblées et décrit l'évolution du réseau médicament–biomarqueur–indication au cours de la vie du médicament dans les essais publiés ou en cours grâce au registre d'essais cliniques ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).
4. Enfin, nous avons conduit un travail dont l'objectif était d'estimer le bénéfice apporté par les nouveaux médicaments anti-cancéreux et de comparer ce bénéfice entre les médicaments avec et sans biomarqueur dans leur label. Ce travail est présenté dans le chapitre **V**.

Nos résultats et leurs implications sont discutés dans le chapitre **VI**. Pour conclure, nous présentons les perspectives de cette thèse.

Chapitre II

Analyse de la liste de la FDA des médicaments avec un marqueur pharmacogénomique dans leur notice

II.1 Justification et objectifs

En 2004, dans le but d'enrayer la baisse du nombre de nouveaux médicaments mis sur le marché observée depuis le milieu des années 1990, la FDA a lancé une initiative visant à développer l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour la pharmaco-génétique¹.[\[36\]](#)

La FDA souhaitait notamment encourager une plus grande collaboration entre le gouvernement, les universitaires et les laboratoires pharmaceutiques. En effet, certains laboratoires avaient déjà mené des études pharmacogénétiques mais étaient peu enclins à partager ces informations avec la FDA par crainte de potentielles tâches que la FDA pourrait demander aux laboratoires ou de décisions concernant la régulation des médicaments.[\[99\]](#) La FDA a ensuite élaboré des recommandations aux laboratoires pour les encourager à partager leurs données pharmacogénétiques.[\[176\]](#)

La FDA a notamment considéré l'insertion d'informations pharmacogénétiques dans la notice des médicaments comme un moyen important dans sa stratégie pour développer la pharmacogénétique.[\[99\]](#) Dans les recommandations pour la rédaction des notices des médicaments (dont le contenu est validé par la FDA), la FDA insistait sur l'importance des informations pharmacogéné-

1. Dans cette thèse, nous utilisons une définition large du terme « génétique » qui comprend l'analyse génétique des chromosomes, de l'ADN, de l'ARN, des protéines et de leurs métabolites[\[143\]](#) et nous utilisons, comme le fait la FDA, les termes pharmacogénétiques et pharmacogénomiques de manière interchangeable.

tiques.[177] Par exemple, la FDA a inclus des informations sur des ajustements de dose selon les génotypes des gènes CYP2C9 et VKORC1 dans la notice de la warfarine, approuvée en 1954.[100] Cela a attiré des critiques de certains auteurs qui estimaient que ces informations n'étaient pas supportées par un niveau de preuve suffisant.[151]

En 2008, des scientifiques de la FDA ont publié une revue de tous les médicaments approuvés par la FDA dont la notice (*drug label*) contenait des informations pharmacogénétiques.[53] Les auteurs ont analysé les notices de 1200 médicaments couvrant la période 1945–2005. Ils ont identifié 121 médicaments qui contenaient des informations pharmacogénétiques, parmi lesquels 69 correspondaient à des marqueurs génétiques humains (et 52 à des marqueurs génétiques microbiens). Parmi ces 69 médicaments, 43 (62 %) appartenaient à des polymorphismes dans le système des cytochromes P 450 (CYP450).

Les auteurs ont estimé qu'environ 24 % des patients américains avaient reçu en 2006 au moins un médicament pour lequel la notice comprenait des informations sur des marqueurs pharmacogénétiques. Ils concluaient que l'effet de l'incorporation des informations pharmacogénétiques dans les notices des médicaments devait être évaluée pour améliorer l'utilisation et la sécurité des médicaments. Pour faciliter cette tâche, la FDA tient à jour depuis 2009 sur son site internet cette liste sous le nom de *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*². Le nombre de médicaments figurant sur cette liste a augmenté d'année en année et cette augmentation a été utilisée comme un argument en faveur du succès de la médecine personnalisée, par exemple par la *Personalized Medicine Coalition*. [128, 129]

Cependant, la mention d'un marqueur pharmacogénétique dans la notice d'un médicament peut avoir des sens très différents d'un médicament à un autre, et ainsi des conséquences pour les patients (et les cliniciens) très variables. Par exemple, la mention d'un marqueur peut signifier que le test génétique correspondant au biomarqueur est absolument nécessaire avant la prescription d'un traitement. Mais, cela peut aussi signifier un risque plus important d'effets secondaires chez un sous-groupe de patients porteurs d'une mutation particulière ou plus simplement que le gène ou la protéine correspondant sont impliqués dans le mécanisme d'action du médicament. Dans les deux dernières situations, le test génétique n'est pas forcément nécessaire et les prescripteurs ainsi que les patients n'ont pas de recommandations claires. Dans de telles situations, l'information sur les marqueurs génétiques peut ne pas être utile pour la personnalisation du traitement.

Une analyse externe de cette liste a été réalisée par R. Tutton en 2014.[172]

2. <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

L'auteur a analysé le texte des notices de médicaments notamment :

1. si l'information pharmacogénomique enjoignait ou non le clinicien à prendre une action particulière,
2. si cette information concernait l'efficacité ou la sécurité des médicaments

Les principaux résultats de l'étude publiée par R.Tutton étaient les suivants :[172]

- En décembre 2012, la FDA listait 117 combinaisons médicament–biomarqueurs pour 105 médicaments et 37 biomarqueurs.
- Le test pour le biomarqueur était explicitement requis ou recommandé dans seulement 13 cas (11 %).
- Le biomarqueur considérait l'efficacité dans 41 cas (35 %) et la sécurité dans 71 cas (60 %).
- Les biomarqueurs les plus fréquents étaient ceux liés au CYP450
- Les domaines thérapeutiques les plus fréquents étaient l'oncologie, la psychiatrie et les maladies cardio-vasculaires.

Cependant cette étude présentait plusieurs limites importantes :

- Les résultats n'étaient pas stratifiés par domaine thérapeutique. Or, la plupart des nouveaux médicaments anti-cancéreux étant des thérapies ciblées, il est attendu qu'un grand nombre de notices de médicaments requièrent le test lié au biomarqueur avant la prescription.
- Cette étude datait de 2012 et depuis de nombreux médicaments avaient été ajoutés à la liste de la FDA.

Objectifs

L'objectif de cette étude était de comparer les recommandations concernant le test lié aux biomarqueurs génétiques dans les notices des médicaments approuvés par la FDA en séparant l'oncologie des autres domaines thérapeutiques.

II.2 Méthodes

II.2.1 Extraction des données

Le 20 juin 2014, nous avons téléchargé la liste de la FDA (*Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*). Elle liste tous les couples médicaments / biomarqueurs pour lesquels un biomarqueur est cité dans la notice du médicament. Un médicament peut être cité plusieurs fois. Nous avons extrait le nom du médicament, le domaine thérapeutique (oncologie ou non-oncologie),

le gène correspondant au biomarqueur, les sous-groupes définis par le biomarqueur et les sections du label dans lesquelles apparaît l'information pharmacogénétique. Chaque médicament est lié à une entrée dans la base Drugs@FDA qui liste l'ensemble des actions réglementaires prises pour un médicament (autorisation de mise sur le marché, versions successives des notices, nouvelles indications, retrait du marché, avertissement, etc.). Pour chaque médicament inclus, nous avons extrait de la base *Drugs@FDA* : la date d'autorisation de mise sur le marché, la date à laquelle l'information pharmacogénétique a été ajoutée à la notice, si le biomarqueur était mentionné comme un avis très important (appelé *black box warning*), s'il existe au moins une indication basée sur le biomarqueur et s'il existe au moins une contre-indication basée sur le biomarqueur. Nous avons sélectionné la première date d'autorisation de mise sur le marché (un médicament peut en avoir plusieurs, une par indication). Nous avons donc utilisé l'approval pour lequel le médicament était considéré comme "*New Molecular Entity*".

II.2.2 Caractéristiques de l'information pharmacogénétique

Nous avons assigné à chaque couple médicament / biomarqueurs une catégorie de recommandation du test lié au biomarqueur :

1. Test Requis
2. Test Recommandé
3. Aucune recommandation.

Pour les cas où il n'y avait pas de recommandation concernant le test génétique, nous avons élaboré une classification ad hoc de la raison de la présence d'information pharmacogénétique dans la notice :

1. Le biomarqueur est utilisé pour définir le mécanisme d'action du médicament.
2. Le biomarqueur est utilisé pour définir une maladie (ou condition pathologique) pour laquelle le médicament est indiqué.
3. Des interactions médicamenteuses avec des médicaments métabolisés par des enzymes liées au biomarqueurs (CYP 450) ont été rapportées ou sont possibles.
4. La notice mentionne des études avec des différences dans des critères pharmacologiques entre des sous-populations définies par les valeurs du biomarqueur.
5. Un risque d'effets indésirables plus important (démonstré sur des critères non-pharmacologiques) a été rapporté dans un sous-groupe défini par les valeurs du biomarqueur.

6. Une efficacité moindre (démontré sur des critères non-pharmacologiques) a été rapporté dans un sous-groupe défini par les valeurs du biomarqueur.
7. Le biomarqueur est mentionné dans la notice du médicament pour informer que ce biomarqueur n'est pas utile.

Cette classification a ensuite été appliquée indépendamment par deux chercheurs et les discordances ont été résolues par consensus.

II.2.3 Analyse statistique

Toutes les analyses sont stratifiées par domaine thérapeutique (oncologie vs non-oncologie). Les variables continues sont décrites par médiane et espace interquartile (EIQ) et les variables qualitatives par les nombres et pourcentages. Les proportions ont été comparées par des tests exacts de Fisher et les distributions des variables quantitatives par des tests des rangs de Mann-Whitney-Wilcoxon. Tous les tests ont été réalisés avec un risque de première espèce de 5 % et en utilisant le logiciel R, version 3.1.[139]

II.3 Résultats

II.3.1 Caractéristiques des médicaments et des couples médicament / biomarqueurs

La liste de la FDA comportait 161 entrées dont trois doublons et nous avons donc inclus 158 couples médicament / biomarqueurs correspondant à 140 médicaments. La grande majorité des médicaments (126, 90 %) n'avaient qu'un biomarqueur, 11 médicaments avaient deux biomarqueurs, deux médicaments avaient trois biomarqueurs : le tamoxifène (ESR1-PGR, F5 et F2) et la warfarine (VKORC1, CYP2C9 et PROC). L'imatinib avaient quatre biomarqueurs : KIT, BCR/ABL1, PDGFRB et FIP1L1/PDGFR. Pour 42 paires (27 %), le test génétique était requis, pour 4 (3 %) il était recommandé et pour 112 (71 %) aucune information concernant le niveau de recommandation du test n'était donnée, cf. table II.3. Des exemples de classement sont présentés dans la tableau II.1. Au total, 30 médicaments avaient au moins une indication basée sur le biomarqueur et six une contre-indication basée sur le biomarqueur (tableau II.3). Il s'agissait de médicaments indiqués en oncologie dans un tiers des cas (n=53, 34 %). Pour les médicaments sans recommandation de test génétique, des exemples de raison de la mention du biomarqueur sont donnés dans le tableau II.2.

TABLE II.1: Exemples de classement pour le niveau de recommandation du test génétique.

Niveau de recommandation	Médicament / Biomarqueur	Extrait (non traduit) de la notice
Requis	Crizotinib / ALK	<i>ALK Testing : Detection of ALK-positive CBNPC using an FDA-approved test, indicated for this use, is necessary for selection of patients for treatment with XALKORI.</i> <i>Prior to initiating therapy with abacavir, screening for the HLA-B*5701 allele is recommended; this approach has been found to decrease the risk of a hypersensitivity reaction. Screening is also recommended prior to reinitiation of abacavir in patients of unknown HLA-B*5701 status who have previously tolerated abacavir.</i>
Recommandé	Abacavir / HLA-B	<i>TAFINLAR, which contains a sulfonamide moiety, confers a potential risk of hemolytic anemia in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Closely observe patients with G6PD deficiency for signs of hemolytic anemia</i> <i>Certain genetic variants in the thiopurine S-methyltransferase gene (e.g., TPMT*3B and TPMT*3C) are associated with an increased risk of ototoxicity in children administered conventional doses of cisplatin.</i>
Aucun	Dabrafenib / G6PD	<i>In this [pooled pharmacogenetic analysis] analysis, the (TA)7/(TA)7 genotype (UGT1A1*28/*28) [...] was associated with a statistically significant increase in the incidence of hyperbilirubinemia relative to the (TA)6/(TA)6 and (TA)6/(TA)7 genotypes.</i>
Aucun	Cisplatin / TPMT	
Aucun	Pazopanib / UGT1A1	

TABLE II.2: Exemples de raisons de la présence d'un biomarqueur dans le label sans recommandation de mesurer ce biomarqueur avant la prescription.

Raison	Médicament / Biomarqueur	Extrait (non traduit) de la notice
A. Mécanisme d'action	Belimumab / BAFF-TNFSF13B	<i>BENLYSTA (belimumab) is a human IgG 1 Ac monoclonal antibody specific for soluble human B 320 lymphocyte stimulator protein (BLyS, also referred to as BAFF and TNFSF13B).</i>
B. Définition de la maladie	Atorvastatin / LDLR	<i>Reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)</i>
C. Interactions médicamenteuses	Desipramine / CYP2D6	<i>Concomitant use of tricyclic antidepressants with drugs that can inhibit cytochrome P450 2D6 may require lower doses than usually prescribed for either the tricyclic antidepressant or the other drug.</i> <i>In a clinical study in Japan evaluating rabeprazole in adult patients categorized by CYP2C19 genotype (n=6 per genotype category), gastric acid suppression was higher in poor metabolizers as compared to extensive metabolizers</i>
D. Critères pharmacologiques	Rabeprazole / CYP2C19	<i>XELODA is contraindicated in patients with known dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency</i> <i>Available evidence indicates that patients whose tumors are estrogen receptor positive are more likely to benefit from NOLVADEX therapy</i>
E. Toxicité augmentée	Capecitabine / DPYD	
F. Efficacité augmentée	Tamoxifen / ESR1, PGR	
G. Pas de changement	Ticagrelor / CYP2C19	<i>In a genetic substudy of PLATO (n=10,285), the effects of BRILINTA compared to clopidogrel on thrombotic events and bleeding were not significantly affected by CYP2C19 genotype.</i>

II.3.2 Comparaison entre l'oncologie et les autres domaines thérapeutiques

Pour les 53 couples indiqués en oncologie, les cinq gènes les plus fréquents étaient :

- BCR/ABL1 (n=6),
- EGFR (n=5),
- HER2 (n=5),
- MS4A1 (n=4) et
- BRAF (n=3).

Pour les 105 indiqués dans d'autres domaines que l'oncologie, les cinq gènes les plus fréquents étaient :

- CYP2D6 (n=37),
- G6PD (n=17),
- CYP2C19 (n=15),
- IFNL3 (n=5) et
- LDLR (n=5).

Le système des cytochromes P450 représentait la majorité (n=56, 53 %) des cas non-oncologiques. Le test génétique était plus souvent requis ou recommandé pour les paires médicament / biomarqueurs indiquées en oncologie. Parmi les 53 paires en oncologie, le test était requis dans 33 cas (59 %), recommandé pour 0 cas (0 %) alors que hors oncologie le test génétique était requis pour 9 cas (9 %) et recommandé pour 4 cas (4 %) sur un total de 105 paires, $p < 0,001$. Les principales caractéristiques des paires médicament–biomarqueur avec un test requis ou recommandé sont présentées dans les tableaux S1 et S2 de l'article, section [II.5](#).

Le marqueur génétique était utilisé pour définir l'indication dans 27 cas sur 42 (64 %) en oncologie contre seulement 3 cas sur 98 (3 %) hors oncologie, $p < 0,001$. Cependant, la proportion de médicaments avec au moins une contre-indication basée sur le biomarqueur génétique était similaire entre l'oncologie et les autres domaines thérapeutiques (5 % versus 4 % respectivement, $p = 1$). Le biomarqueur génétique était présent lors de l'autorisation de mise sur le marché pour 31 des 53 couples médicament / biomarqueurs en oncologie (66 %, 6 données manquantes) et pour 49 des 105 couples médicament / biomarqueurs hors oncologie (61 %, 25 données manquantes), $p = 0,70$.

Pour les médicaments sans recommandation de test génétique, le biomarqueur était souvent mentionné pour décrire des modifications sur des critères pharmacologiques entre sous-groupes définis par le biomarqueur (n=36, 32 %), par exemple une augmentation d'exposition au médicament mesurée par l'aire sous la courbe ou une augmentation de la clairance du médicament ; ou une

augmentation de la toxicité (n=34, 30 %), par exemple une augmentation des effets secondaires ou une contre-indication pour un sous-groupe de patients définis par le biomarqueur. Des exemples de chacune des catégories sont présentés dans le tableau II.2. De façon assez surprenante, dans 10 % des cas, le biomarqueur génétique était mentionné dans le label uniquement pour informer le lecteur que le biomarqueur n'était pas utile! En oncologie, la moitié des cas (n=11, 55 %) concernait la sécurité des médicaments. Pour cinq médicaments (25 %), le biomarqueur était mentionné pour définir le mécanisme d'action sans que l'indication soit restreinte sur le biomarqueur.

TABLE II.3: Comparaison des caractéristiques des paires médicament / biomarqueurs entre l'oncologie et les autres domaines thérapeutiques.

	Oncologie, n (%)	Hors Oncologie, n (%)	Total, n (%)	P
Nb. de médicaments	42	98	140	
Nb. de biomarqueurs par médicament				
1	34 (81)	92 (94)	126 (90)	
2	6 (14)	5 (5)	11 (8)	
3	1 (2)	1 (1)	2 (1)	
4	1 (2)	0 (0)	1 (1)	
Au moins une indication basée sur le biomarqueur	27 (64)	3 (3)	30 (21)	<0,001
Au moins une contre-indication basée sur le biomarqueur	2 (5)	4 (4)	6 (4)	1
Nb de couples médicament / biomarqueurs	53	105	158	
<i>Black-box Warning</i>	1 (2)	6 (6)	7 (4)	0,43
Niveau de recommandation pour le test génétique				<0,001
Requis	33 (62)	9 (9)	42 (27)	
Recommandé	0 (0)	4 (4)	4 (3)	
Aucun	20 (38)	92 (88)	112 (71)	<0,001
Raison de la présence du biomarqueur				
A. Mécanisme d'action du médicament	5 (25)	1 (1)	6 (5)	
B. Définition de la maladie	0 (0)	7 (8)	7 (6)	
C. Interactions médicamenteuses	0 (0)	9 (10)	9 (8)	
D. Variation dans critères pharmacologiques	0 (0)	36 (39)	36 (32)	
E. Toxicité accrue	11 (55)	23 (25)	34 (30)	
F. Efficacité moindre	3 (15)	6 (7)	9 (8)	
G. Pas de changement	1 (5)	10 (11)	11 (10)	
Biomarqueur présent lors de la mise sur le marché (NA = 31)	31 (66)	49 (61)	80 (63)	0,7
Si non, délai avant cette mention, années (EIQ)	5,4 (4,5–28,4)	34 (15,3–44)	25,5 (7,3–38,2)	

II.4 Discussion

Nos principaux résultats sont :

1. L'oncologie représente un tiers des médicaments avec un biomarqueur dans leur notice.
2. Une proportion plus importante de médicaments indiqués en oncologie mentionnent le biomarqueur pour requérir un test avant la prescription du médicament contrairement aux autres domaines thérapeutiques.

Notre étude souligne la faible part des médicaments pour lesquels la mention d'un biomarqueur dans la notice se traduit par une action concrète de la part des prescripteurs ou des patients. Les études antérieures[73, 172] n'avaient pas analysé séparément l'oncologie qui est un domaine à part concernant les biomarqueurs — puisque beaucoup de médicaments sont des thérapeutiques ciblées.

Beaucoup de biomarqueurs sont liés au métabolisme des médicaments (e.g., CYP450, UGT1A1, DPYD, TPMT, etc.) et la notice décrit des changements dans des critères de jugement pharmacologiques (par exemple, concentration maximale, aire sous la courbe de concentration) ou la possibilité d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Dans ces cas, les tests sont très peu souvent recommandés car l'association entre génotype et événement clinique est bien moindre que dans le cas des thérapies ciblées. Une partie importante de la variation n'est pas génétique en raison de l'implication de beaucoup d'autres facteurs (âge, poids, fonctions rénale et hépatique, phénoconversion) qui peuvent expliquer pourquoi le génotype ne prédit pas bien le risque clinique.

Conclusion

La plupart des médicaments anti-cancéreux avec un marqueur génétique dans leur notice requièrent le test correspondant alors que cela est beaucoup plus rare dans les autres domaines thérapeutiques — pour lesquels la mention du biomarqueur n'a pas d'action directe pour les patients. Le nombre important de thérapeutiques ciblées en cancérologie est visible mais, en dehors de la cancérologie, les espoirs de personnaliser le traitement selon les caractéristiques des patients sont encore loin d'avoir été réalisés.

Nous avons montré que la mention d'un biomarqueur pharmacogénétique dans la notice des médicaments en oncologie se traduisait le plus souvent par une recommandation ou obligation de faire le test avant la prescription du médicament. Cependant, cela ne veut pas dire qu'il y a un haut niveau de preuve pour une telle recommandation. En effet, nous avons considéré que si

un médicament était indiqué dans une sous-population de patients définie par les résultats d'un biomarqueur (par exemple, les patients avec une mélanome muté BRAF pour le vemurafenib), cela correspondait à une obligation implicite de réaliser ce test.

Nous nous sommes intéressés à cette question dans la suite de la thèse.

II.5 Publication

Ce travail a donné lieu, en 2015, à une publication dans *Genetics in Medicine*³ présenté en appendice, page 127.

3. Pour information, facteur d'impact = 7,7; rang = 13^e sur 166 journaux dans la catégorie *Genetics & Heridity*.

Chapitre III

Niveau de preuve pour l'utilité clinique des biomarqueurs prédictifs en oncologie

Notre deuxième travail consista en l'étude du niveau de preuve pour l'utilité clinique des biomarqueurs prédictifs des médicaments d'oncologie approuvés par l'US *Food and Drug Administration*.

En effet, pour être adapté par les cliniciens et les patients, un biomarqueur prédictif doit faire la preuve de son **utilité clinique**[46], c'est à dire démontrer que son utilisation — comparée à sa non-utilisation — se traduit par un bénéfice pour les patients. Pour ce faire, le moyen idéal est un essai clinique randomisé comparant les deux stratégies (avec et sans l'utilisation du biomarqueur) pour sélectionner les patients à traiter :[62]

- Bras A : on utilise le biomarqueur et on traite les patients différemment selon le biomarqueur.
- Bras B : on n'utilise pas le biomarqueur et on traite les patients de la même façon quelque soit leur valeur du biomarqueur.

Néanmoins, ce plan d'expérience (*biomarker-strategy design*), représenté dans la figure III.1, est rarement utilisé, du fait de la nécessité de connaître le biomarqueur à l'initiation de l'essai (ce qui n'était par exemple pas le cas pour KRAS), du coût élevé et d'une absence possible d'ambivalence (e.g., si l'on sait avant de faire l'essai que la non-utilisation du biomarqueur entraîne une perte de chance pour les patients). Un des rares exemples (le seul peut être) est celui de la prédiction de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir par le génotype HLA-B*5701.[110]

Un plan d'expérience qui plus facilement réalisable est un essai clinique incluant tous les patients (biomarqueurs-positifs et -négatifs) et dont la randomisation a été stratifiée sur les valeurs du biomarqueur. Ce plan d'expérience

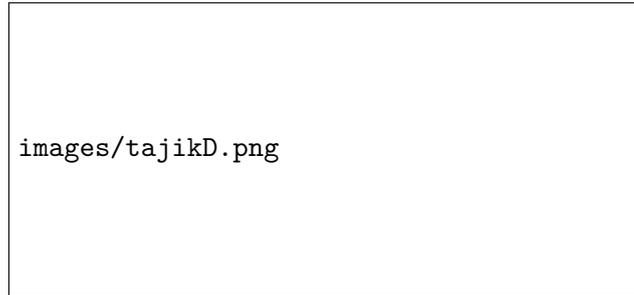


FIGURE III.1: Représentation schématique d'un essai clinique randomisé testant la stratégie avec le biomarqueur. D'après Tajik et al.[166]

(*biomarker-stratified design*), a été notamment recommandé par le *Center for Medical Technology Policy*. [42] Il permet une évaluation correcte de l'interaction traitement-par-biomarqueur mais nécessite toutefois de définir le biomarqueur avant l'essai et de pouvoir analyser le biomarqueur rapidement afin de pouvoir randomiser les patients. Cependant, comme nous le verrons avec les études sur KRAS, il est possible de mettre en évidence le caractère prédictif d'un biomarqueur sur des analyses secondaires de données d'essais cliniques, [76] notamment grâce à des **biobanques**. Cela permet d'avoir la mesure du biomarqueur chez tous les patients — ce qui évite un biais de sélection — et de mesurer des biomarqueurs qui n'existaient pas encore lors de l'initiation de l'essai. Or, des milliers de biomarqueurs sont découverts chaque année notamment dans les nouveaux champs de la protéomique, de la métabolique ou de l'étude du microbiote. Cela donne lieu à des études que l'on peut qualifier de prospective / rétrospective. [159] Sous certaines conditions (pré-spécification du plan d'analyse statistique, peu de données manquantes pour le biomarqueur), ce design peut amener le même niveau de preuve pour l'utilité clinique qu'un essai dont la randomisation était stratifié sur le biomarqueur. [159]

Nous présentons en détail la façon dont l'utilité clinique du statut mutationnel KRAS pour sélectionner les patients à traiter par cetuximab dans le cancer colorectal a émergée dans la section III.1. Ensuite, nous analysons de façon systématique l'ensemble des médicaments indiqués en oncologie et ayant un biomarqueur prédictif. Le niveau de preuve considéré comme nécessaire à l'utilité clinique d'un biomarqueur prédictif varie selon différentes organisations et auteurs. [42, 47, 64, 121] Faute de consensus scientifique sur la question, nous nous sommes donc concentrés sur ce qui est au cœur de l'utilité clinique : l'interaction traitement par biomarqueur dans la section III.2.

III.1 Exemple du cetuximab

Le cetuximab a reçu le 12 février 2004 l'autorisation de mise sur le marché dans deux indications¹ :

1. en combinaison avec l'irinotecan, pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques exprimant EGFR chez les patients réfractaires à une chimiothérapie basée sur l'irinotecan.
2. seul, pour le traitement des cancers colo-rectaux métastatiques exprimant EGFR chez les patients intolérants à une chimiothérapie basée sur l'irinotecan.

Cette autorisation est supportée par trois essais :

- l'étude pivot, EMR-62 202-007[37]
- et deux autres études : IMCL-CP02-9923 et IMCL-CP02-0141, publiées conjointement[74].

L'essai pivot EMR-62 202-007 a randomisé 329 patients atteints de cancer colorectal métastatiques dont la tumeur sur-exprimait EGFR et réfractaires à une chimiothérapie basée sur l'irinotecan (correspondant à l'indication 1) entre cetuximab + irinotecan (n=218) versus cetuximab en monothérapie (n=111). Le critère de jugement principal était la proportion de réponse tumorale confirmée radiologiquement (RO). Elle était plus importante dans le bras expérimental que dans le bras contrôle (23 % vs 11 %, $p = 0,007$ par le test exact de Fisher). Le délai de progression était également plus important dans le bras expérimental (médiane de 4,1 vs 1,5 mois, $P < 0,001$ avec le test du log-rank), cf figure III.2.

L'expression d'EGFR était déterminée de façon centralisée avant la randomisation par analyse immunohistochimique de matériel tumoral inclus dans la paraffine à l'aide du kit de diagnostic Dako Cytomation.

Par contre, la survie globale n'était pas différente entre les deux groupes (médiane de 8,6 vs 6,9 mois, $P = 0,48$ avec le test du log-rank) mais cela pourrait s'expliquer par le fait que 56 des 111 (51%) patients du groupe contrôle ont changé de bras après la progression (*cross-over*). L'étude a conclu à une activité cliniquement significative du cetuximab, en monothérapie ou en association avec l'irinotecan. La FDA a également émis un avis favorable sur cette étude puisqu'elle constitue la principale preuve d'efficacité dans la décision d'accorder l'autorisation de mise sur le marché au cetuximab. Les deux autres études sur lesquelles la FDA s'est appuyée pour prendre sa décision sont deux essais non randomisés simple bras.

1. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2004/125084ltr.pdf

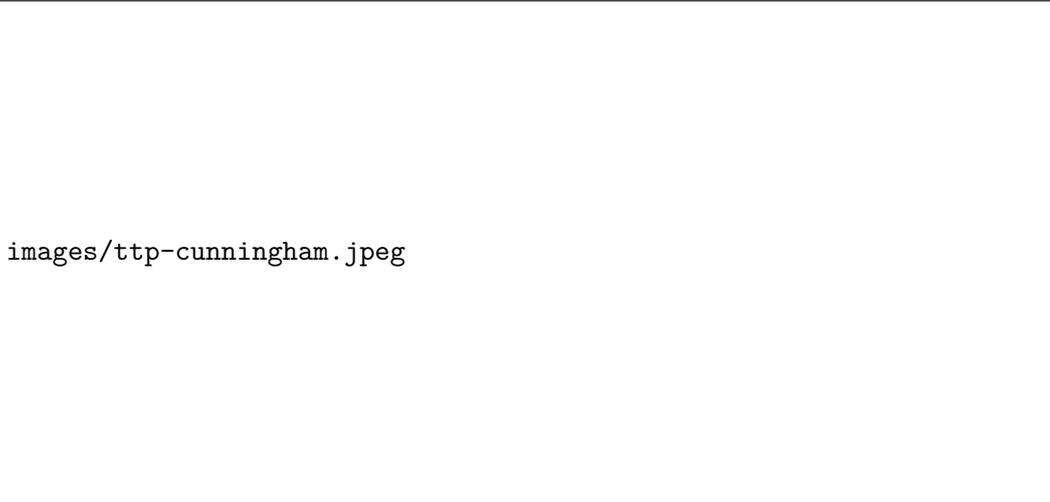


FIGURE III.2: Délai de progression (TTP) dans l'essai randomisé EMR62202-007. D'après Cunningham et al.[37]

Ces trois études avaient toutes comme critère d'éligibilité le fait que la tumeur sur-exprimait EGFR en analyse immunohistochimique. Elles ne peuvent donc pas apporter d'informations sur le caractère prédictif de l'expression tumorale d'EGFR. Cependant, puisque l'expression d'EGFR est mesurée selon différentes catégories, il est possible d'étudier la relation entre la réponse au traitement et l'intensité de l'expression de l'EGFR. Cette analyse a été conduite par la FDA dans l'essai randomisé EMR62 202-00. L'intensité de l'expression d'EGFR a été classée comme rare, faible/modérée ou forte. Il n'y avait pas d'association entre l'intensité de l'expression d'EGFR et la réponse au traitement, cf. tableau III.1.

Expression d'EGFR	Population ITT N = 329 (n, %)	Répondeurs N = 62 (n, %)
Rare	74 (23)	12 (19)
Faible/modérée	144 (43)	29 (47)
Forte	109 (33)	21 (34)
NA	2 (1)	

TABLE III.1: Association entre intensité de l'expression d'EGFR et réponse dans l'étude EMR62 202-00. Données analysées par la FDA.

Études post-marketing — Découverte de la valeur prédictive du statut mutationnel KRAS

La FDA a demandé au sponsor du cetuximab (i.e., le laboratoire le commercialisant) d'effectuer plusieurs études post-marketing pour déterminer le taux de réponse objectif du cetuximab chez des patients atteints de cancer co-

lorectal métastatique n'exprimant pas EGFR (patients biomarqueur-négatifs). Cette étude de phase 2 non randomisée a été publiée par Wierzbicki et al.[184]. Sur les 85 patients inclus dans l'analyse modifiée en intention de traiter (tous les patients inclus et ayant reçus au moins une dose de traitement), 7 ont eu une réponse objective soit une proportion de 8 % (IC à 95 % : 3–16) dont une réponse complète chez un patient et une réponse partielle chez les 6 autres. Trente-cinq (35) patients avaient une maladie stable, ce qui donne une proportion de contrôle de la maladie (réponse + maladie stable) de 49%. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans les essais restreints aux patients dont la tumeur sur-exprime EGFR, comme on peut le voir dans le tableau III.2.

Étude	N	ORR	TTP médian (mois)	OS médiane (mois)
Tumeurs EGFR négatives				
Wierzbicki[184]	85	8,2 %	2,5	10
Lenz[98]	9	11 %	NA	9,4
Tumeurs EGFR positives				
Cunningham[37]	111	10,8 %	1,5	6,9
Saltz[145]	57	9,0 %	1,4	6,4
Jonker[81]	287	8,0 %	1,9	6,1
Lenz[98]	346	11,6 %	1,4	6,6

TABLE III.2: Comparaison des résultats des essais conduits chez les patients avec un tumeur exprimant ou non EGFR. Données extraites de la publication de Wierzbicki et al.[184]

Ainsi les taux de réponses objectifs étaient similaires chez les patients dont la tumeur sur-exprimait ou non EGFR. Parallèlement, des analyses rétrospectives ont été réalisées pour étudier d'autres marqueurs dont le statut mutationnel KRAS.

Par exemple, dans l'étude rapportée par Bokemeyer,[19] 337 patients ont été randomisés entre le bras chimiothérapie + cetuximab et le bras chimiothérapie seule. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objectif. Il n'y avait pas de différence entre le bras expérimental et le bras contrôle (46 % vs 36 %, $p = 0,06$) pour la population globale de l'essai. Cependant, une différence significative a été mise en évidence dans le sous-groupe KRAS muté constitué de 134 patients sur les 233 pour lesquels le génotypage de KRAS était disponible : 61 % vs 37 %, $p = 0,011$. Et parmi les 99 patients KRAS sauvages, il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de traitement, et en fait, le taux de réponse observé était plus important dans le bras contrôle 33 % vs 49 %. Concernant les critères de jugement secondaires, chez les patients avec une tumeur KRAS sauvage, la SSP était plus importante dans le bras expérimental que dans le bras contrôle (RR = 0,57, IC à 95 % : [0,36–0,91], $p = 0,016$) alors que chez les patients avec une tumeur KRAS mutée, la SSP était significativement plus *courte* dans le bras expérimental que dans le bras contrôle (RR = 1,83 [1,09–3,06], $p = 0,02$) comme indiqué dans la figure III.3. Lors de ces analyses rétrospectives, la recherche de mutations KRAS n'a pas été possible chez tous les patients (cela aurait été possible si une biobanque avait été constituée à l'entrée dans l'essai) pour des raisons de coût et surtout de patients perdus de vue. Un biais de sélection est donc possible, notamment pour les essais avec une faible proportion de patients inclus dans ces analyses rétrospectives. Le 17 juillet 2009, le label du cetuximab a été modifié pour refléter cette découverte et restreindre l'indication du cetuximab aux patients dont la tumeur n'est pas muté au niveau des codons 12 et 13 du

gène KRAS.[173]



FIGURE III.3: Survie sans progression selon le statut mutational KRAS. Selon Bokemeyer et al. [19].

III.2 Évidence pour l'interaction traitement par biomarqueur parmi les médicaments anti-cancéreux avec un biomarqueur prédictif

III.2.1 Objectifs

Nous avons souhaité réaliser une revue des essais cliniques des médicaments avec un biomarqueur prédictif afin de :

1. Décrire les caractéristiques des essais cliniques soumis à la FDA pour la mise sur le marché des médicaments anti-cancéreux avec un biomarqueur prédictif dans le label, notamment le recours à des essais restreints aux patients biomarqueur-positifs (essais enrichis).
2. Contraster l'effet traitement selon les valeurs du biomarqueur et estimer, lorsque cela était possible, l'interaction entre le biomarqueur et l'effet traitement.

III.2.2 Méthodes

Source des données

Nous avons ré-utilisé la table de la FDA pour identifier l'ensemble des paires médicaments-biomarqueurs avec un test requis ou recommandé et indiquées en oncologie comme décrit dans le chapitre II. Nous avons utilisé la notice la plus récente (au 10 juin 2015) pour rechercher l'ensemble des indications. Nous avons considéré comme indication différente chaque section du chapitre « *INDICATIONS AND USAGE* » de la notice du médicament. Nous n'avons pas inclus les indications pour lesquelles le biomarqueur n'était pas pertinent et les indications hors oncologie. Nous avons exclu les indications pour lesquelles la proportion de patients biomarqueurs-positifs était très élevée ($> 90\%$), reconnaissant que dans ces cas, conduire des études avec un nombre suffisant de patients biomarqueurs-négatifs afin de démontrer l'interaction traitement-par-biomarqueur serait infaisable. La liste de ces indications est donnée dans le tableau S1 de l'article dans la section III.3. Un exemple d'indication exclue est la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui est presque toujours le résultat d'une translocation génétique (chromosome de Philadelphie). [107, 147]

Pour chaque indication, nous avons extrait du rapport médical de la FDA (*medical review*), la liste des études cliniques sur lesquelles la FDA s'était appuyée pour autoriser la mise sur le marché du médicament. Lorsque cette revue n'était pas disponible (c'est parfois le cas lors de l'approbation de nouvelles indications pour une molécule déjà commercialisée), nous avons utilisé

les lettres d'autorisations de mise sur le marché (*approval letter*) et les notices des médicaments pour identifier ces études. Nous avons inclus les essais cliniques terminés et évaluant l'efficacité du médicament.

À l'aide d'un formulaire de recueil standardisé, deux chercheurs ont extrait de manière indépendante les caractéristiques de l'essai : enrichissement sur un biomarqueur, essai considéré comme pivot par la FDA (essai central dans le processus d'autorisation de mise sur le marché et sur lequel repose l'essentiel du dossier, habituellement un ou deux essais de phase 3 avec un critère clinique et un effectif important) ainsi que les caractéristiques générales de l'essai.

Interaction entre le traitement et le biomarqueur

Premièrement, nous avons regardé pour chaque indication s'il y avait au moins un essai non-enrichi apportant ainsi des informations sur la réponse (pour les essais non-randomisés) ou l'effet traitement (pour les essais randomisés) chez les patients biomarqueurs-négatifs. Les indications pour lesquelles tous les essais étaient enrichis ont été classées dans une catégorie spécifique puisque aucune donnée n'était disponible chez les patients biomarqueurs-négatifs. Deuxièmement, pour les indications avec au moins un essai conduit avec des patients biomarqueurs-négatifs, nous avons examiné (et si besoin calculé) un test d'interaction statistique entre le traitement et le biomarqueur. Pour les essais simple-bras cette interaction n'en est pas une vraie, il s'agit d'une réponse différentielle mélangeant les aspects pronostiques et prédictifs du biomarqueur. Nous avons catégorisé l'interaction statistique entre significatif ou non par rapport à une p valeur de 0,10.

Études postérieures à la mise sur le marché

Parce que les données cliniques évoluent après la mise sur le marché du médicament, nous avons recherché les études post-marketing à partir de la correspondance (en partie publique) de la FDA au sponsor et de la base de données *ad hoc* de la FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>) ainsi qu'à travers l'ensemble des versions des notices des médicaments.

Analyse statistique

Les analyses sont essentiellement descriptives. Lorsqu'elle n'était pas rapportée, nous avons estimé la p valeur correspondante à l'interaction traitement par biomarqueur en utilisant un Z-test comparant les deux rapports de risque instantanés (*hazard ratios*) pour des critères de jugement de type survie[4] et

par des tests exacts de Fisher pour les critères binaires. Les analyses ont été effectuées sur le logiciel R version 3.1.[139]

III.2.3 Résultats

Médicaments et essais cliniques inclus

Nous avons inclus 22 médicaments correspondant à 27 couples médicaments / biomarqueurs et à 35 indications.

Les caractéristiques des 80 essais supportant les 35 indications sont données en annexe de l'article présenté dans la section III.3 (tableau S2) en même temps que celles des 40 essais pivots (tableau S3). La majorité des indications étaient supportées par au moins un essai clinique randomisé (77 %). Le nombre médian de patients inclus dans les essais par indication était de 642 (EIQ : 229–1262).

Interaction entre le traitement et le biomarqueur

La figure III.5 montre la distribution des indications en fonction de la disponibilité de données chez les patients biomarqueurs-négatifs et la significativité de l'interaction entre le traitement et le biomarqueur. Dans deux tiers des cas, aucune donnée *clinique* n'était disponible chez les patients biomarqueurs-négatifs. Pour les 11 indications avec au moins un essai clinique non-enrichi, cinq n'avaient pas d'ECR et l'interaction (qui n'est, pour les essais simple bras, qu'une réponse différentielle) était statistiquement significative (au seuil $p < 0,10$) dans trois cas et manquante pour deux (imatinib / KIT pour le traitement de la mastocytose agressive systémique et imatinib / PDGFR β dans le traitement du syndrome myéloprolifératif). Ces deux indications ont été approuvées avec très peu de données (notamment des cas cliniques) car ce sont des maladies très rares et nous n'avons donc pas pu estimer une interaction. Nous avons catégorisé ces deux indication comme données manquantes. Pour six indications, il y avait un essai clinique randomisé et l'interaction était significative dans trois cas :

- cetuximab et KRAS
- panitumumab et KRAS
- anastrozole et récepteurs hormonaux

La figure III.6 contraste les effets traitements chez les patients biomarqueur-positifs et négatifs pour les neuf indications avec au moins un essai clinique non-enrichi (randomisé ou non).

Un exemple d'indication approuvée à partir d'études simples bras et enrichies est le crizotinib, qui a été approuvé en 2011 pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) grâce à deux études restreintes aux patients présentant un réarrangement dans le gène ALK. L'étude

TABLE III.3: Liste et principales caractéristiques des indications incluses (N = 35).

Médicament	Gène	Indication	Type d'indication ^a	Autorisation accélérée ^b	Nb. d'essais	Nb d'essais non enrichis	Nb d'ECR	Nb d'essais avec SG/SSP	Nb de patients
Ado-Trastuzumab	ERBB2	Sein	O	Standard	4	0	1	2	1237
Afatinib	EGFR	CBNPC	O	Standard	6	0	2	6	2329
Anastrozole	ESR1, PGR	Sein (stade précoce)	S	Accéléré	1	1	1	1	9366
Anastrozole	ESR1, PGR	Sein (stade avancé)	S	Standard	1	0	1	0	668
Cetuximab	EGFR	Colorectal	O	Accéléré	3	0	1	3	525
Cetuximab	KRAS	Colorectal	S	NA	5	5	5	5	4141
Crizotinib	ALK	CBNPC	O	Accéléré	2	1	0	0	302
Dabrafenib	BRAF	Mélanome	O	Standard	3	0	1	3	514
Dabrafenib	BRAF	Mélanome ^c	S	Accéléré	1	0	1	0	162
Dasatinib	BCR/ABL1	Hématologie	O	Accéléré	2	0	0	0	46
Denileukin Diftox	IL2RA	Autres	O	Accéléré	2	0	1	0	106
Erlotinib	EGFR	CBNPC	S	Standard	1	0	1	1	173
Everolimus	ERBB2	Sein	S	Standard	1	0	1	1	724
Everolimus	ESR1	Sein	S	Standard	1	0	1	1	724
Exemestane	ESR1	Sein	S	Standard	1	1	1	1	724
Fulvestrant	ESR1	Sein	O	Standard	1	1	1	1	4724
Imatinib	KIT	Hémato	S	Standard	2	2	2	2	924
Imatinib	BCR/ABL1	Ph+ LLA, adultes	S	Standard	2	0	0	0	30
Imatinib	BCR/ABL1	Ph+ LLA, enfants	S	Standard	2	0	0	0	55
Imatinib	PDGFRB	LMC	S	Accéléré	3	0	0	3	64
Imatinib	ERBB2	Sein	S	Standard	2	2	0	0	31
Lapatinib ^d	ERBB2	Sein	O	Standard	3	0	1	1	631
Lapatinib ^e	ERBB2	Sein	S	Accéléré	1	1	1	1	1286
Letrozole	ESR1, PGR	Sein (stade précoce)	S	Accéléré	1	0	1	1	1286
Letrozole	ESR1, PGR	Sein (stade avancé)	O	Standard	1	0	1	1	8010
Panitumumab	EGFR	Colorectal	O	Standard	3	0	3	1	2013
Panitumumab	KRAS	Colorectal	O	Accéléré	1	0	1	1	463
Panitumumab	EGFR	Colorectal	O	Standard	1	2	1	2	1292
Pertuzumab	ERBB2	Sein (Stade avancé)	O	Standard	2	0	2	2	903
Pertuzumab	ERBB2	Sein (Néo-adjuvant)	S	Accéléré	2	0	2	0	642
Trametinib	BRAF	Mélanoma	O	Standard	3	1	1	3	516
Trastuzumab	ERBB2	Metastatic Sein	O	Standard	7	0	1	0	1163
Trastuzumab	ERBB2	Sein (stade précoce)	S	Standard	2	0	2	2	3987
Trastuzumab	ERBB2	Estomac ^f	S	Standard	1	0	1	1	594
Vemurafenib	BRAF	Mélanoma	O	Standard	3	0	1	1	856
Ceritinib	ALK	CBNPC	O	Accéléré	2	0	0	0	266
Lenalidomide	del (5q)	Hématologie	O	Standard	2	1	0	0	191

a. O : originale (nouvelle molécule) ou S (Supplémentaire, nouvelle indication d'une molécule déjà commercialisée).

b. *Accelerated Approval*.

c. En combinaison avec le tramétinib.

d. En combinaison avec la capecitabine.

e. En combinaison avec le letrozole.

f. Au stade métastatique.



FIGURE III.4: Diagramme de flux des médicaments, indications et essais cliniques inclus dans cette étude.

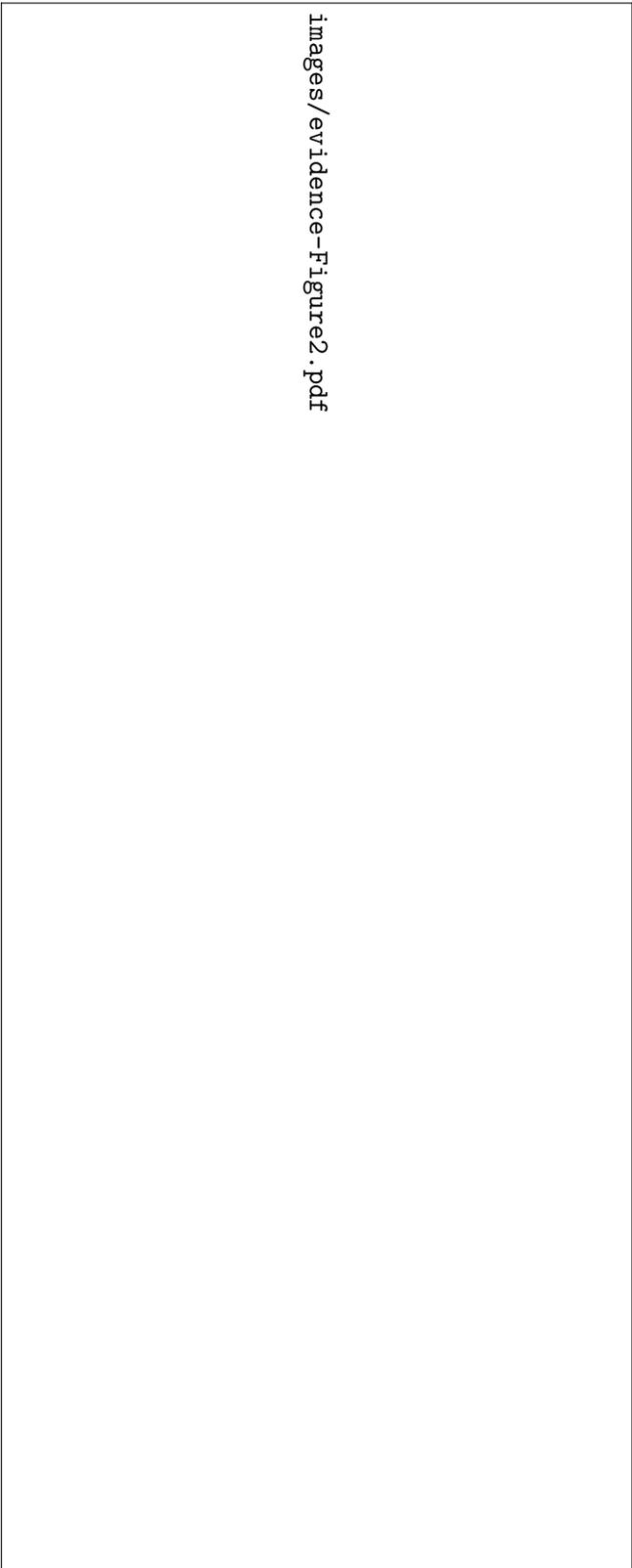


FIGURE III.5: Diagramme de Sankey représentant la distribution des indications pour lesquelles tous les essais étaient enrichis et pour ceux avec au moins un essai non enrichi (randomisé ou simple-bras), la distribution de la significativité (seuil à 10%) du test d'interaction entre le traitement et le biomarqueur. La taille des liens est proportionnelle au nombre d'indications.

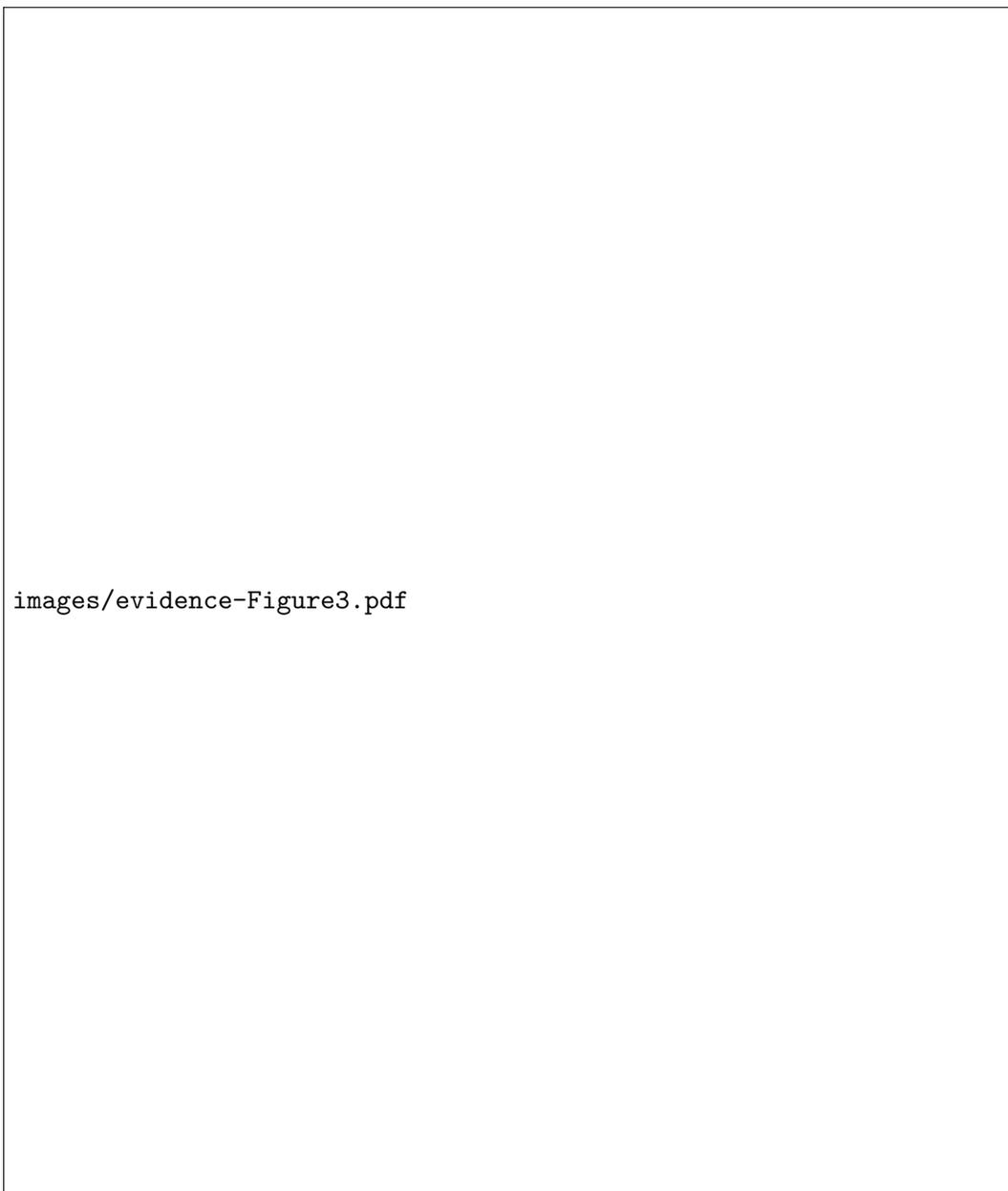


FIGURE III.6: Effet traitement selon le statut du biomarqueur pour neuf indications avec au moins un essai non-enrichi. N indique le nombre total de patients, N_{bm} le nombre de patients pour lesquels le statut du biomarqueur était connu et n le nombre de patients dans chacun des groupes. P est la p-valeur pour le test d'interaction entre le traitement et le biomarqueur. Concernant fulvestrant / ESR1, lorsque l'objectif de supériorité n'a pas été atteint, les deux essais pivots ont été analysés conjointement et rétrospectivement pour un objectif de non-infériorité avec une marge de 10 %. Pour Lapatinib/ERBB2, l'indication concernée est celle en combinaison avec le letrozole.

A (NCT00932451²) était une étude non contrôlée de phase 2 incluant 148 patients avec un CBNPC ALK-positif. L'étude B (NCT00585195³) était une étude de phase 1 comportant une cohorte d'expansion traitée par la dose recommandée en phase 2. Suite à une recommandation de la FDA, une cohorte de 23 patients ALK-négatifs a été ajoutée à l'étude B.[174] Le taux de réponse chez ces patients était étonnamment élevé par rapport à l'idée que ce traitement ne marchait pas chez les patients ALK-négatifs : 26 %, (95 % CI, 9–51) contre 52 % (IC à 95 %, 42–62 %) chez les patients positifs (la FDA considère ces deux taux similaires). Les données de cette étude sont notamment présentées dans la figure III.6. Les deux proportions sont différentes d'un point de vue statistique ($p = 0,004$). L'indication a été restreinte aux patients ALK-positifs mais la FDA a demandé au sponsor d'étudier les effets du crizotinib chez les patients ALK-négatifs dans une étude post-marketing. Cette étude post-marketing donna lieu à une nouvelle indication chez les patients présentant des réarrangements chromosomiques dans un autre gène : ROS-1.[155]

Études post-marketing

Dans 10 cas sur 35 (29%), la FDA a demandé au sponsor une étude post-marketing relative au biomarqueur. Dans trois cas, il s'agissait de vérifier la validité analytique du biomarqueur (reproductibilité, fiabilité) et dans sept cas, l'utilité clinique du biomarqueur. Ces études ont donné lieu à une nouvelle indication dans deux cas : celui de l'erlotinib et celui du crizotinib (cf. ci-dessus). Enfin, dans le cas du panitumumab, une étude post-marketing n'a retrouvé aucun lien entre l'intensité de l'expression d'EGFR par immunohistochimie et l'effet traitement[38] mais parallèlement, le rôle prédictif du statut mutationnel KRAS a été découvert.

III.2.4 Conclusion

Notre revue des essais supportant la mise sur le marché des médicaments avec un biomarqueur prédictif a montré que **dans deux tiers des cas aucune donnée clinique n'était disponible chez les patients biomarqueur-négatifs**. Ainsi, la restriction de l'indication aux patients biomarqueur-positifs reflète plus les critères d'inclusion des essais qui sont fondés sur un rationnel biologique que sur la démonstration de l'absence de bénéfice chez les patients biomarqueurs-négatifs (et donc de l'utilité clinique du biomarqueur). Cependant, dire qu'il n'y a pas de preuves cliniques pour l'utilité clinique ne signifie pas que le biomarqueur n'est pas utile — l'absence de preuves n'est pas la

2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00932451>

3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00585195>

preuve de l'absence. [3] De plus, cela ne remet pas en cause l'efficacité des médicaments chez les patients biomarqueur-positifs, certains médicaments inclus dans notre étude ont été considérés comme ayant une activité exceptionnelle. [90]

III.3 Publication

Ce travail a été publié en 2017 dans *Scientific Reports*⁴ présenté en appendice, page 139.

4. Pour information, facteur d'impact = 4,3; rang = 10^e sur 64 journaux dans la catégorie *Multidisciplinary Sciences*.

Chapitre IV

Les biomarqueurs pharmaco-génétiques comme critère d'inclusion dans les essais cliniques des thérapeutiques ciblées en oncologie

IV.1 Introduction

Après avoir étudié les essais pré-autorisation de mise sur le marché (chapitre III), nous avons analysé l'ensemble des essais, y compris les essais en cours, grâce au registre d'essais cliniques, ClinicalTrials.gov¹, qui est le principal registre d'essais cliniques. Il recense la quasi-totalité des essais médicamenteux avec au moins un centre basé aux États-Unis car cette inscription est obligatoire dans la loi américaine.

Notre objectif était de décrire le développement clinique des médicaments anti-cancéreux avec un biomarqueur dans le label en décrivant les caractéristiques des essais et leur évolution après la mise sur le marché.

Nous avons analysé :

1. les caractéristiques des thérapies ciblées indiquées en oncologie et associées à un biomarqueur ;
2. les caractéristiques des essais cliniques correspondant, notamment l'enrichissement de la population et
3. l'évolution de ces caractéristiques au cours de la période de développement clinique.

1. <http://clinicaltrials.gov>

IV.2 Méthodes

IV.2.1 Liste des médicaments

Nous avons extrait le 10 novembre 2014 la liste des thérapeutiques ciblées en oncologie depuis le site internet de l'US *National Cancer Institute*². Nous avons ensuite réalisé le même jour une nouvelle extraction de la *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*³ de la FDA et sélectionné comme décrit dans le chapitre II les médicaments pour lesquels le test génétique était requis ou recommandé. Nous n'avons pas inclus les médicaments approuvés avant 2005 car l'ICMJE a requis l'enregistrement prospectif des essais cliniques comme condition à la publication en septembre 2004. [6]

Nous avons cherché le registre ClinicalTrials.gov le 10 novembre 2014 en utilisant le nom du médicament comme mot clé et nous avons extrait l'ensemble des études retrouvées.

Critère d'éligibilité des essais cliniques

Nous avons inclus les essais cliniques qui évaluaient une thérapie ciblée comme bras expérimental (seul ou en combinaison avec un autre médicament).

Deux chercheurs ont évalué indépendamment les critères d'éligibilité (pour l'inclusion dans notre étude) de chaque essai et tous les désaccords ont été résolus par consensus.

Extraction des données

Ensuite, nous avons extrait les données concernant les critères d'inclusion des patients dans chaque essai clinique. Spécifiquement, nous avons regardé si l'éligibilité dans l'essai clinique était conditionnée au fait que le patient soit positif pour un biomarqueur génétique donné (par ex, avoir un mélanome muté BRAF), ce qui correspond à la définition d'un essai enrichi.[168] Deux chercheurs ont indépendamment extrait les critères d'inclusions des patients dans chaque essai clinique et tous les désaccords ont été résolus par consensus. Il existe des maladies où le fait d'avoir une certaine mutation fait partie de la définition même de celle-ci, par exemple la leucémie myéloïde chronique et la mutation du chromosome de Philadelphie (Ph+).[92] Dans de tels cas, nous avons considéré les essais comme implicitement enrichis sur ce biomarqueur. Les autres caractéristiques des essais ont été extraites automatiquement de

2. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>

3. <https://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

la base ClinicalTrials.gov grâce à un script réalisé sous R version 3.1[139]. Le critère de jugement principal de l'essai a été classifié en :

1. survie globale,
2. ou survie sans événement (survie sans progression, survie sans maladie, ou tout autre type de survie sans événement)
3. ou délai de progression

suivant cette classification hiérarchique et exclusive.

Pour classer les maladies étudiées dans chaque essai clinique, nous avons réalisé un *mapping* des termes MeSH présents dans la base de données Clinicaltrials.gov vers la liste des maladies utilisées pour les études sur le fardeau des maladies.[114] Nous avons, comme décrit dans le chapitre II, extrait de la base Drugs@FDA :

- la date d'autorisation de mise sur le marché,
- la date à laquelle le biomarqueur pharmacogénétique a été ajouté à la notice du médicament,
- la première indication du médicament,
- la première indication du médicament pour laquelle le biomarqueur était mentionné dans le label,
- la date de soumission du dossier par le fabricant du médicament à la FDA.

Depuis le site de l'agence européenne du médicament (EMA)⁴, nous avons obtenu la date d'autorisation de mise sur le marché européen et la date de soumission du dossier à l'EMA. Nous avons considéré la date de première soumission à l'une de ces deux agences comme un proxy de la fin de la période du développement et la première date de mise sur le marché américain ou européen comme le début de la commercialisation du médicament. À partir de ces dates, nous avons catégorisé chaque essai clinique comme :

Période I — Avant la soumission Pour les essais qui ont débuté avant la première soumission du dossier à une agence de régulation.

Période II — Entre la soumission et l'autorisation de mise sur le marché

Pour les essais qui ont débuté après la première soumission du dossier à une agence de régulation mais avant la mise sur le marché.

Période III – Après la mise sur le marché Pour les essais qui ont débuté après la mise sur le marché.

4. <http://www.ema.europa.eu>

IV.2.2 Analyse statistique

Nous avons utilisé des statistiques descriptives. Les variables continues sont présentées comme médiane et espace interquartile et les variables qualitatives par l'effectif et le pourcentage. Les analyses ont été réalisées sous R version 3.1.[139]

IV.3 Résultats

IV.3.1 Médicaments et essais cliniques inclus

Parmi les 69 thérapies ciblées listées sur le site du NCI, 22 médicaments présentaient dans leur label une recommandation (ou obligation) d'effectuer le test correspondant au biomarqueur. Nous avons exclu 9 médicaments approuvés avant 2005 ainsi que l'everolimus. En effet, ce dernier représentait à lui seul la moitié des essais dans une indication hors cancer (prévention du rejet de greffe). Nous avons donc inclus 12 médicaments dont les détails sont donnés dans le tableau IV.1. Ces médicaments ont été évalués dans 935 études enregistrées sur ClinicalTrials.gov ; 77 ne correspondaient pas aux critères d'inclusion et nous avons donc inclus 858 essais cliniques (figure IV.1).

IV.3.2 Caractéristiques des essais cliniques

Les caractéristiques des essais cliniques sont présentés dans le tableau IV.2. Pour moitié, les essais (51 %) étaient enrichis sur le biomarqueur présent dans le label et 17 % étaient enrichis sur un autre biomarqueur. Un peu moins d'un tiers (31 %) des essais ne comportaient pas de restriction sur le biomarqueur. Les critères de jugement principaux étaient le taux de réponse (37 %) et la survie sans événement (19 %). La plupart des études (72 %) ont commencé après l'autorisation de mise sur le marché par la FDA. Plus de la moitié des essais (58 %) ont évalué le médicament dans la même maladie que l'indication. Les essais simple bras représentaient 60 % des essais. Pour tous les médicaments, le biomarqueur était présent à la mise sur le marché et correspondait à la cible du médicament. La Figure IV.2 représente le nombre d'essais et de patients selon la phase et l'utilisation ou non d'enrichissement.

IV.3.3 Évolution des essais cliniques avant et après la mise sur le marché

La figure IV.3 représente, pour chaque médicament, le nombre d'essais par année et deux caractéristiques :

- l'enrichissement :

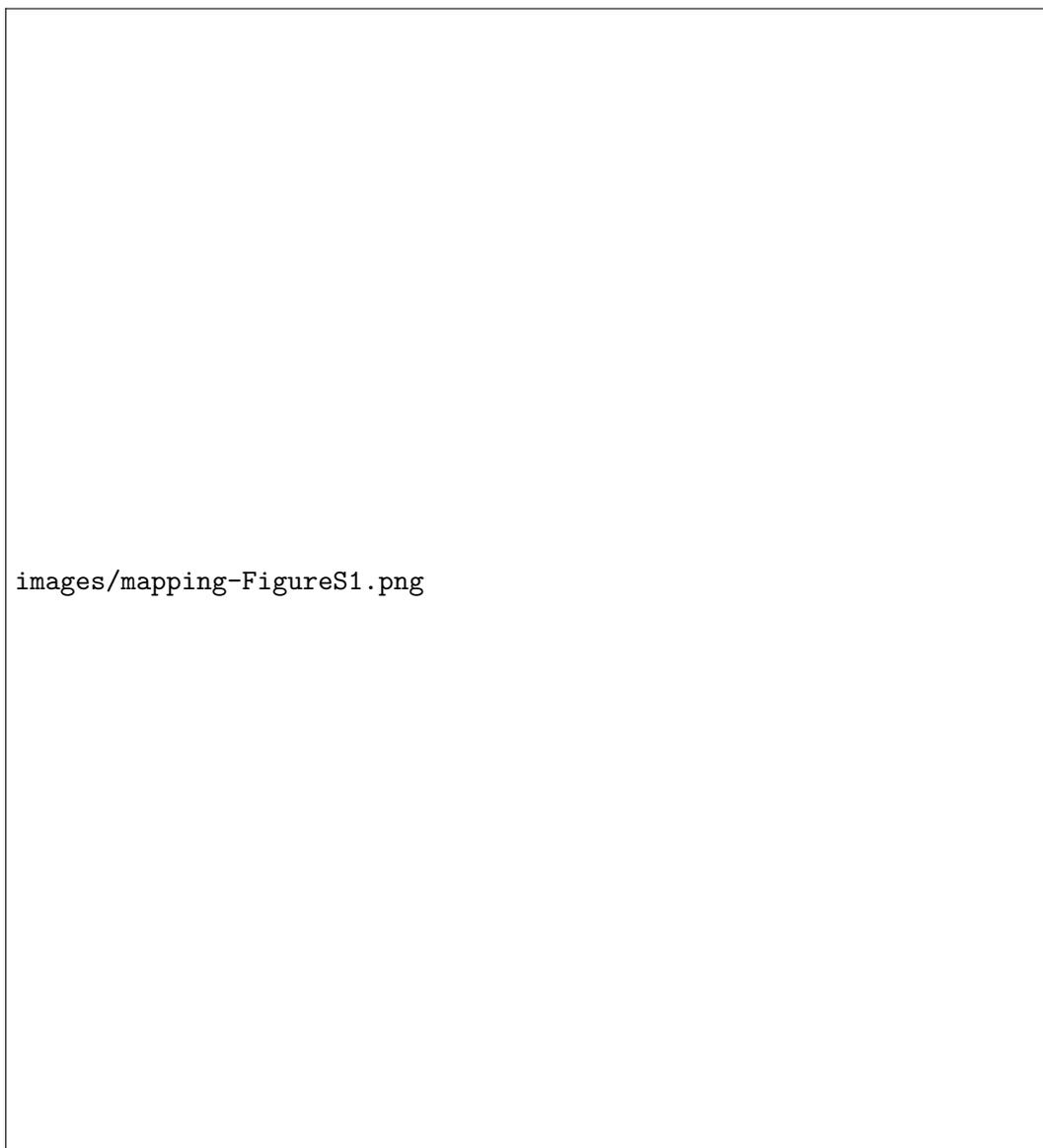


FIGURE IV.1: Diagramme de flux des essais cliniques inclus dans notre étude.

TABLE IV.1 : Caractéristiques des médicaments inclus.

Médicament	Biomarqueur	Date de biomarqueur dans la notice	Indication
ado-trastuzumab	HER2+	22/02/2013	Cancer du sein
afatinib	mutations EGFR	12/07/2013	Cancer du poumon
bosutinib	Ph+	04/09/2012	Leucémie
crizotinib	ALK+	26/08/2011	Cancer du poumon
dabrafenib	mutations BRAF	29/05/2013	Mélanome
dasatinib	Ph+	28/06/2006	Leucémie
lapatinib	HER2+	13/03/2007	Cancer du sein
nilotinib	Ph+	29/10/2007	Leucémie
panitumumab	EGFR+	27/09/2006	Cancer colo-rectal
pertuzumab	HER2+	08/06/2012	Cancer du sein
trametinib	mutations BRAF	29/05/2013	Mélanome
vemurafenib	mutations BRAF	17/08/2011	Mélanome

1. Pas d'enrichissement.
2. Enrichissement sur le marqueur du label.
3. Enrichissement sur un marqueur différent de celui du label.

— la randomisation.

Les dates de première soumission du dossier à l'EMA ou à la FDA ainsi que la date d'autorisation de mise sur le marché sont indiquées par des flèches rouges et noires, respectivement. Tous les médicaments ont été testés dans des ECR enrichis sur le biomarqueur du label (aire rouge). Ces essais correspondent notamment aux essais conduits dans le but d'obtenir la mise sur le marché des médicaments (essais d'enregistrement). Cependant certains médicaments comme l'afatinib ont aussi été testés dans des essais non-enrichis (aire verte) et dans des essais enrichis sur d'autre biomarqueurs (aire bleue) alors que d'autres (par exemple, le dabrafenib) ont été testés quasi-exclusivement dans des essais enrichis sur le biomarqueur du label.

Parmi les 237 essais débutés avant la mise sur le marché, 155 (65 %) étaient enrichis dont 128 sur le biomarqueur du label et 27 sur un autre biomarqueur. Parmi les 614 essais débutés après la mise sur le marché, 305 (50 %) étaient enrichis sur le biomarqueur du label et 117 (19 %) sur un autre biomarqueur.

TABLE IV.2: Caractéristiques principales des essais, globalement et stratifiées par période de développement clinique. Les données sont présentées sous la forme : effectif (%) sauf si précisé autrement.

	Globalement	Période I	Période II	Période III
Essais	858 (100)	182 (21)	55 (6)	614 (72)
Phase				
1/2	116 (14)	15 (8)	4 (7)	97 (16)
2	581 (68)	127 (70)	39 (71)	409 (67)
3	161 (19)	40 (22)	12 (22)	108 (18)
Biomarqueur utilisé pour l'enrichissement				
Pas de biomarqueur	270 (31)	65 (36)	15 (27)	185 (30)
Identique à celui du label	434 (51)	93 (51)	35 (64)	305 (50)
Différent de celui du label	145 (17)	23 (13)	4 (7)	117 (19)
Plusieurs biomarqueurs	9 (1)	1 (1)	1 (2)	7 (1)
Essai conduit dans l'indication	497 (58)	105 (58)	33 (60)	357 (58)
Proportion d'essais enrichis Nb./total				
ado-trastuzumab	22/25 (88)	9/10 (90)	2/4 (50)	11/11 (100)
afatinib	13/59 (22)	6/39 (15)	2/9 (22)	5/11 (45)
bosutinib	5/11 (45)	3/9 (33)	0/0 (0)	2/2 (100)
crizotinib	9/20 (45)	3/5 (60)	0/0 (0)	6/15 (40)
dabrafenib	27/34 (79)	5/7 (71)	6/8 (75)	16/19 (84)
dasatinib	48/147 (33)	11/12 (92)	1/3 (33)	35/130 (27)
lapatinib	107/186 (58)	19/45 (42)	3/8 (38)	85/133 (64)
nilotinib	60/95 (63)	4/5 (80)	4/5 (80)	52/85 (61)

TABLE IV.2: Caractéristiques principales des essais, globalement et stratifiées par période de développement clinique (suite)

	Globalement	Période I	Période II	Période III
panitumumab	7/134 (5)	6/14 (43)	1/5 (20)	0/112 (0)
pertuzumab	35/55 (64)	12/23 (52)	2/3 (67)	21/27 (78)
trametinib	21/50 (42)	4/11(36)	4/8 (50)	13/31 (42)
vemurafenib	32/42 (76)	2/2 (100)	1/2 (50)	29/38 (76)
Effectif (médiane [EIQ])	65 [35–154]	110 [49–328]	71 [40–249]	60 [32–129]
Durée de l'essai, année (médiane [EIQ])	4,0 [2,8–5,9]	4,4 [2,8–6,5]	3,8 [2,7–4,8]	4,0[2,8–5,8]
Sponsor				
Industrie	334 (39)	133 (73)	27 (49)	171 (28)
NIH	63 (7)	18 (10)	2 (4)	43 (7)
Autres	461 (54)	31 (17)	26 (47)	400 (65)
Allocation				
Non-randomisée	551 (64)	108 (59)	29 (53)	410 (67)
Randomisée	294 (34)	67 (37)	25 (45)	201 (33)
Manquante	13 (2)	7 (4)	1 (2)	3 (0)
Type d'étude				
Contrôlée	334 (39)	79 (43)	30 (55)	223 (36)
Simple bras	513 (60)	98 (54)	25 (45)	386 (63)
Manquant	11 (1)	5 (3)	0 (0)	5 (1)
Insu				
Double-aveugle	48 (6)	15 (8)	5 (9)	28 (5)
Simple aveugle	2 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
Ouvert	796 (93)	162 (89)	50 (91)	578 (94)
Manquant	12 (1)	4 (2)	0 (0)	7 (1)
Type d'essai				
Efficacité	216 (25)	32 (18)	10 (18)	174 (28)
Pharmacologie	10 (1)	3 (2)	3 (6)	4 (1)
Sécurité	34 (4)	3 (2)	3 (5)	27 (4)
Sécurité/Efficacité	502 (59)	120 (66)	34 (62)	346 (56)
Manquant	96 (11)	24 (13)	5 (9)	63 (10)
Critère de jugement primaire				
Survie sans événement	162 (19)	40 (22)	10 (18)	111 (18)
Survie Globale	73 (9)	14 (8)	3 (5)	56 (9)
Taux de réponse	319 (37)	84 (46)	19 (35)	215 (35)
Délai de progression	4 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (0)
Toxicité / Recherche de dose	128 (15)	19 (10)	9 (16)	99 (16)
Autre / non-classé	172 (20)	24 (13)	14 (25)	130 (21)

Sont également représentées dans le tableau [IV.2](#), les caractéristiques principales des essais à travers 3 périodes du développement clinique :

- avant la soumission du dossier réglementaire,
- entre la soumission et la mise sur le marché,

— après la mise sur le marché du médicament.

La proportion des essais sponsorisés par l'industrie chute de 73 % avant la soumission à 28 % après la mise sur le marché. La proportion d'essais enrichis sur le biomarqueur du label et conduit dans l'indication correspondante était très variable : de 5 % pour le panitumumab et l'expression d'EGFR à 88 % pour le trastusumab et HER-2. Cette proportion était toujours élevée après la mise sur le marché.

Les figures IV.4 et IV.5 représentent, pour chaque couple médicament-biomarqueur, les essais cliniques en fonction de la maladie étudiée (axe horizontal) et du biomarqueur utilisé le cas échéant pour enrichir la population de l'essai (axe vertical). Ainsi, nous pouvons différencier deux grands types de développement clinique des médicaments :

- un développement ciblé comme pour le vemurafenib dans la figure IV.5 où la majorité des essais a été conduite dans l'indication du label (mélanome muté BRAF)
- un développement large comme l'afatinib dans la figure IV.4 où le médicament a été testé dans plusieurs maladies et plusieurs sous-groupes.

Parmi les 361 essais conduits dans une maladie différente de la première indication, la majorité n'était pas enrichie (61 %), 13 % était enrichis sur le biomarqueur correspondant à la première indication, 24 % sur un autre biomarqueur.

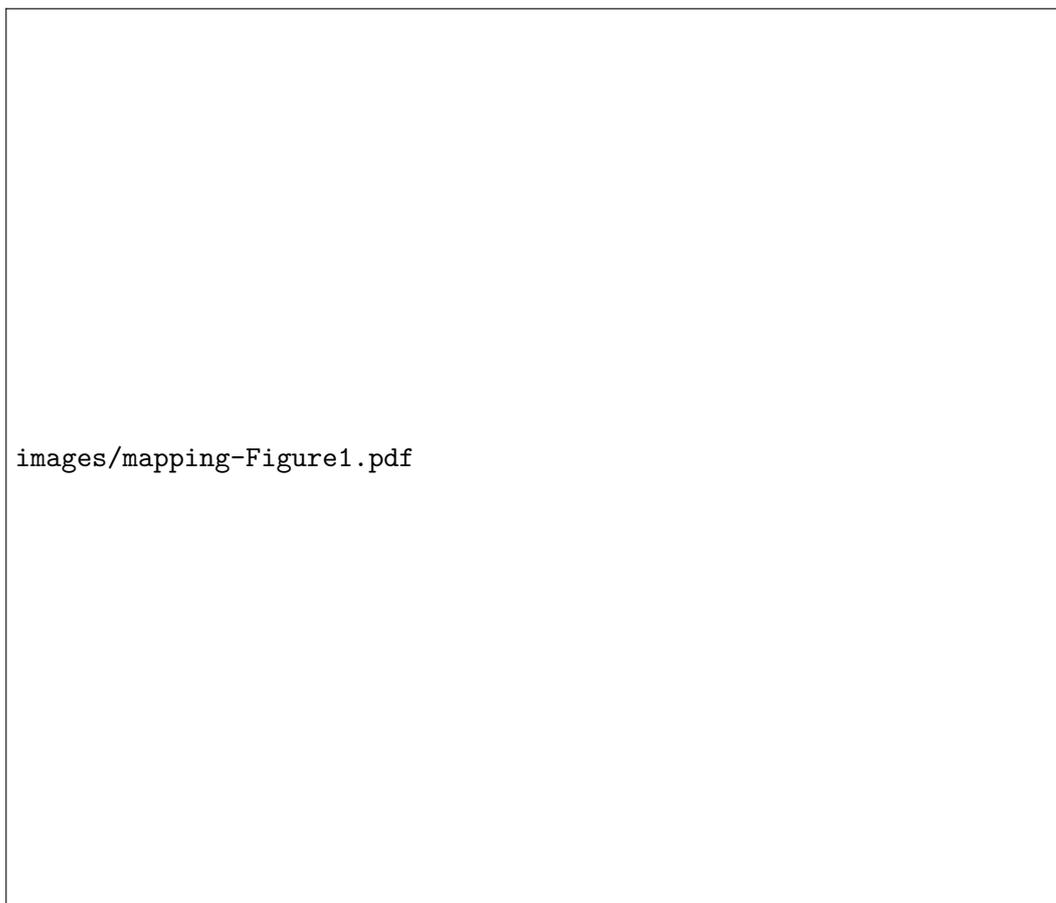


FIGURE IV.2: Nombre d'essais (gauche) et de patients (droite) recrutés dans les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov par médicament, 2005-2014. Le panneau supérieur compare les essais enrichis (bleu) et non-enrichis (violet). Le panneau inférieur compare les essais simple-bras et les essais comparatifs.



FIGURE IV.3: Nombre cumulé d'essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov par période calendaire, 2005-2014. Nombre cumulé d'essais stratifiés par l'utilisation d'enrichissement et de randomisation groupés entre 6 catégories : essais non-randomisés et randomisés enrichis sur le même biomarqueur que celui de la notice (rouge foncé et clair, respectivement) ; essais non-randomisés et randomisés enrichis sur un autre biomarqueur que celui de la notice (bleu foncé et clair, respectivement) et essais non-randomisés et randomisés non-enrichis (vert foncé et clair, respectivement). Les zones rouges représentent les essais enrichis sur le biomarqueur du label, les zones bleues, les essais enrichis sur un autre biomarqueur, et les zones vertes, les essais non-enrichis. Les zones claires représentent les essais randomisés, les zones sombres les essais non-enrichis. Les figures sont triés par le nombre d'essais. Les axes verticaux vont jusqu'à 200 pour la première ligne, 60 pour la deuxième, 40 pour la troisième et 800 pour la dernière. Les dates de première soumission et de première mise sur le marché par la FDA ou l'EMA sont indiquées par des flèches verticales rouges et noires, respectivement.



FIGURE IV.4: Représentation graphique (*hive plots*) des réseaux maladie–biomarqueurs dans les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov. Chaque *hive plot* représente une thérapie ciblée. Au sein de chaque graphe, un essai est représenté par un lien entre le biomarqueur utilisé pour enrichir l'essai (axe vertical) et la maladie étudiée (axe horizontal). La couleur du lien correspond à l'année de début de l'essai. Les essais non-enrichis sont représentés par des liens allant vers le groupe "None". Les essais conduits dans plusieurs maladies sont représentés une fois pour chaque maladie, de même que les essais évaluant plusieurs médicaments sont représentés une fois pour chaque médicament. Les paires médicament / biomarqueur pour lesquelles le test correspondant est requis ou recommandé sont en gras et indiquées sous le nom du médicament ainsi que leur proportion parmi tous les essais cliniques.

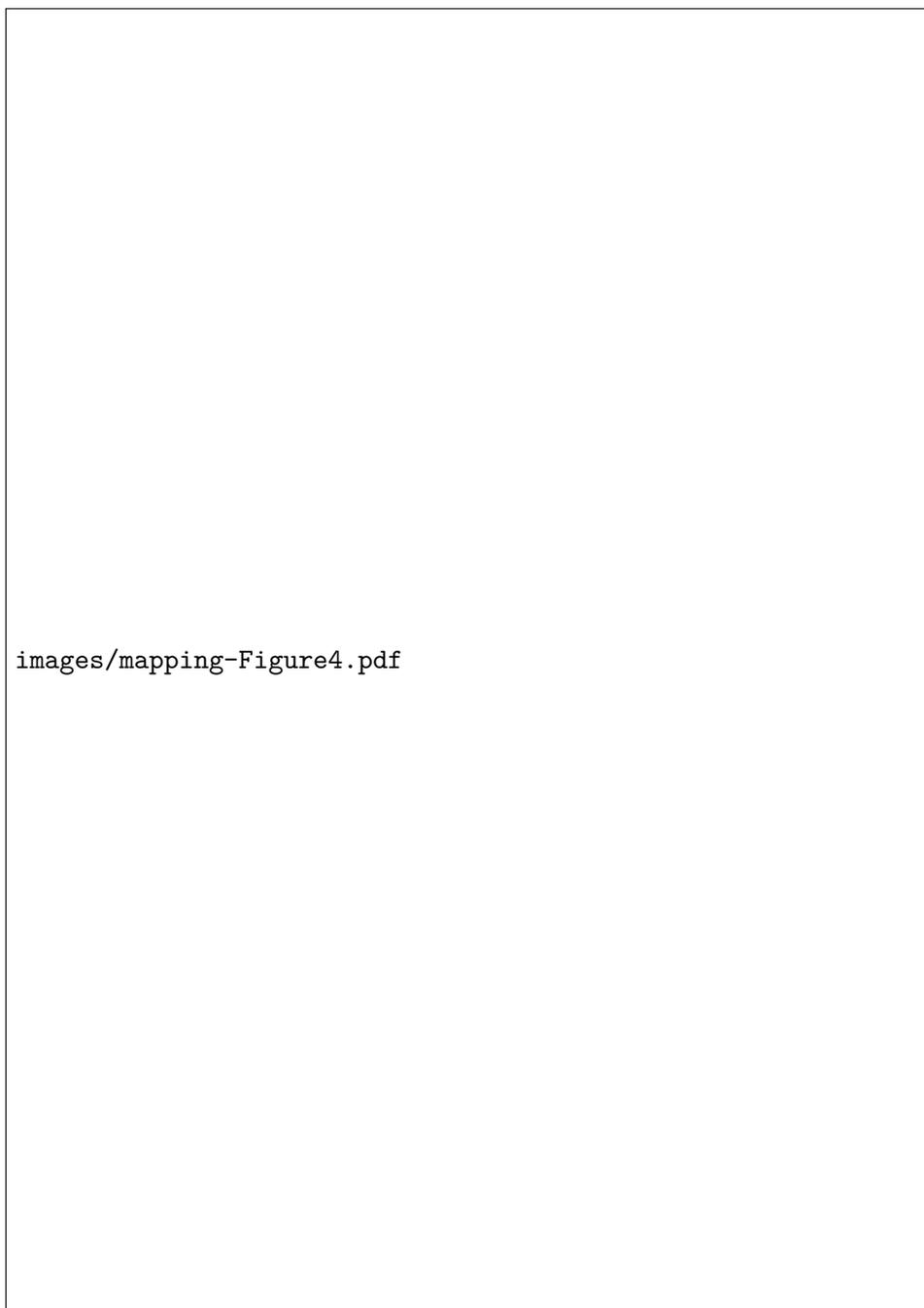


FIGURE IV.5: Représentation graphique (*hive plots*) des réseaux maladie–biomarqueurs dans les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov. Chaque *hive plot* représente une thérapie ciblée. Au sein de chaque graphe, un essai est représenté par un lien entre le biomarqueur utilisé pour enrichir l’essai (axe vertical) et la maladie étudiée (axe horizontal). La couleur du lien correspond à l’année de début de l’essai. Les essais non-enrichis sont représentés par des liens allant vers le groupe "None". Les essais conduits dans plusieurs maladies sont représentés une fois pour chaque maladie, de même que les essais évaluant plusieurs médicaments sont représentés une fois pour chaque médicament. Les paires médicament / biomarqueur pour lesquelles le test correspondant est requis ou recommandé sont en gras et indiquées sous le nom du médicament ainsi que leur proportion parmi tous les essais cliniques.

IV.4 Discussion

Cette cartographie des essais cliniques a mis en évidence une grande diversité dans le développement clinique des thérapies ciblées avec un biomarqueur dans leur label. En effet, certains médicaments ont été testés uniquement dans les populations correspondant à leur cible et dans leur première indication. Cependant, d'autres médicaments ont été testés dans des sous-groupes ne correspondant pas à leur cible ou dans l'ensemble des patients, voire dans d'autres indications.

Les résultats de cette étude sont concordants avec la littérature sur la typologie des essais en oncologie qui avaient notamment montré une majorité d'essais simple bras.[65] Ces résultats sont également concordants avec une revue des essais pivots en oncologie. En effet, sur 55 médicaments anti-cancéreux approuvés par la FDA entre 2005 et 2012, la moitié des essais pivots étaient randomisés, 27 % en double insu et 16 % avaient un critère de jugement clinique.[44]

Dans notre étude, un quart des essais enrichis l'a été sur un autre biomarqueur que celui du label. Par exemple, le trametinib, un inhibiteur de MEK a été étudié avec la mutation du gène KRAS ou l'expression de la protéine HER-2. L'afatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant l'EGFR a aussi été testé avec HER-2 (qui est de la même famille que EGFR). La conduite d'essais dans d'autres biomarqueurs que la cible du médicament peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- la recherche de biomarqueurs de résistance au traitement (comme la mutation T970M de l'EGFR pour les ITK ciblant l'EGFR)
- certains médicaments ont une affinité très forte pour une seule cible comme le dabrafenib mais d'autres ont une activité sur plusieurs cibles comme le crizotinib (ALK, ROS-1) ou l'imatinib (KIT, PDGFR β).

Cette différence de développement pourrait aussi s'expliquer par la différence entre les médicaments ciblant une mutation spécifique et ceux visant une voie de signalisation moléculaire. La deuxième catégorie peut être plus propice à avoir différents marqueurs entre le récepteur et ses effecteurs d'aval jusqu'à la transduction du signal au niveau nucléaire. Cependant, d'autres facteurs doivent expliquer cette différence car le dabrafenib et le vemurafenib ont un développement ciblé contrairement au trametinib alors que ces trois médicaments ont le même mécanisme d'action.

Notre étude a également mis en évidence, l'émergence des essais avec plusieurs biomarqueurs (colonne "Multiple PGx" dans les figures IV.4 et IV.5) ou conduit dans plusieurs maladies. On distingue deux types d'essais selon qu'ils testent plusieurs maladies ou plusieurs biomarqueurs :[186]

- **Umbrella Trial.** Ces essais sont conduits dans une maladie donnée avec plusieurs biomarqueurs, chacun correspondant à un médicament donné.
- **Basket Trial.** Ces essais sont conduits dans plusieurs maladies et testent la présence d'un biomarqueur correspondant à un médicament donné.

Il existe également des programmes permettant l'accès aux thérapies ciblées dans le cadre de ce type d'essais. Ainsi, en France, le programme AcSé[25] permet l'accès aux thérapies ciblées à des patients en situation d'échec thérapeutique et présentant une anomalie moléculaire dans des essais de type Basket Trial. L'identification des biomarqueurs se fait dans l'une des 28 plateformes régionales de génétique moléculaire coordonnées par l'INCa.[25]

Conclusion

Les thérapies ciblées ont révolutionné la prise en charge du cancer mais le réseau maladie–médicament–biomarqueur est plus complexe que l'on pourrait penser.

IV.5 Publication

Ce travail a donné lieu, en 2016, à une publication dans *Genetics in Medicine*⁵ présenté en appendice, page 155.

5. Pour information, facteur d'impact = 7,7; rang = 13^e sur 166 journaux dans la catégorie *Genetics & Heridity*.

Chapitre V

Étude du bénéfice des médicaments anti-cancéreux

V.1 Introduction

Les prix très élevés d'une partie des médicaments anti-cancéreux[56, 109, 132, 136] ont conduit la communauté médicale et scientifique à critiquer ces prix et à interroger la valeur apportée par ces médicaments.[10, 50, 54, 150, 164, 167] Le concept de valeur est définie comme le rapport entre le bénéfice apporté par le médicament et le prix.[12, 13, 148] Le prix peut correspondre à la part payée par le patient (*co-payment*) dans des systèmes de santé où celle-ci est très importante (par exemple les USA) ou aux prix payés par la société dans des systèmes de santé où le prix des médicaments (anti-cancéreux du moins) est supportée par la société (par exemple la France ou la Grande-Bretagne).

Les sociétés savantes d'oncologie médicale américaine (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) et européenne (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) ont chacune publié en 2015 une échelle pour évaluer le bénéfice clinique des médicaments et ainsi privilégier ceux qui ont la plus grande valeur. L'ASCO a publié en 2015 son échelle l'ASCO-VF NHB (ASCO *Value Framework Net Health Benefit*[148] puis l'a mis à jour l'année suivante.[149] L'ESMO a publié en 2015 son échelle, l'ESMO-MCBS (ESMO *Magnitude of Clinical Benefit Scale*), version 1.[30]

Ces échelles ont été testées sur plusieurs dizaines d'essais cliniques mais aucune étude n'a évalué de façon systématique la valeur des médicaments anti-cancéreux approuvés ces dernières années. C'est l'objectif principal de notre travail. De plus, nous avons comme objectifs secondaires de comparer le bénéfice des médicaments selon leurs caractéristiques notamment la présence de biomarqueurs prédictifs et, enfin, d'étudier la relation prix–bénéfice.

V.2 Méthodes

V.2.1 Médicaments inclus

Nous avons inclus tous les nouveaux médicaments approuvés par la FDA entre 2000 et 2015 dans le traitement d'une tumeur solide (car l'échelle ESMO–MCBS n'est pas applicable en hémato-oncologie) et au stade avancé (car les échelles sont différentes pour les stades avancé et adjuvant et un seul médicament a été approuvé en situation adjuvante dans la même période)

V.2.2 Description de l'échelle ASCO-VF NHB

Le score ASCO-VF NHB est constitué de trois composantes :

1. La magnitude de l'effet traitement. Elle est mesurée par le rapport des risques instantanés (RR) ou la différence des médianes de survie en son absence. Le critère de jugement utilisé est la survie globale si elle est rapportée ou la survie sans progression (avec une pénalité) sinon. Si ni la SG, ni la SSP ne sont rapportées, le taux de réponse objective (RO) est utilisé. Il n'y a pas de score maximum mais par exemple un RR de 0,3 (considéré comme très important) rapporterait 70 points en survie globale et 56 en survie sans progression.
2. La toxicité, évaluée à partir de la différence relative des événements indésirables graves (score ≥ 3) et non graves entre les deux bras de traitement. Le score de toxicité est compris entre -20 (médicament plus toxique que le traitement contrôle de façon importante) et +20 (médicaments moins toxique que le contrôle de façon importante).
3. Et des points bonus :
 - 16 ou 20 points pour un éventuel bénéfice à long terme. Ces points sont donnés s'il y a toujours un bénéfice important (défini comme une différence relative de survie d'au moins 50 % avec une probabilité absolue de survie ≥ 20 %) à long terme (défini comme deux fois la médiane de survie dans le bras contrôle). Si ce bénéfice à long terme concerne la survie globale, 20 points sont donnés, si ce bénéfice concerne la survie sans progression 16 points sont donnés (non cumulables).
 - 10 points pour l'amélioration de la qualité de vie.
 - 10 points pour l'amélioration des symptômes liés au cancer.
 - 10 points pour l'augmentation de la durée sans traitement.

Il n'y a pas de score maximal ni de seuils pour catégoriser le bénéfice. Le score minimum est de 0. L'échelle ASCO-VF NHB est présentée dans les pages

suivantes.

images/value-asco.pdf

images/value-asco.pdf

V.2.3 Description de l'échelle ESMO-MCBS

L'échelle ESMO-MCBS a deux composantes :

1. un score préliminaire basé sur la magnitude de l'effet traitement et allant de 1 à 4. Le critère de jugement utilisé est le critère de jugement principal de l'étude (SG ou SSP). Le niveau 4 ne peut être atteint qu'avec la SG. La quantification de l'effet traitement peut s'effectuer de deux façons différentes :
 - soit simultanément de manière relative par le RR (*hazard ratio*) (en fait, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %) et de manière absolue par la différence de survie médiane. Par exemple, il faut $RR < 0,65$ — effet traitement relatif — ET différence de survie médiane ≥ 3 mois — effet traitement absolu — pour être niveau 4¹.
 - soit uniquement de manière absolue par des différences de probabilités de survie à un temps fixé (à 2 ou 3 ans selon la médiane de survie dans le bras contrôle). Par exemple, il faut une différence absolue de survie à 2 ans ≥ 10 % pour être de niveau 4 (dans la même situation que précédemment).

De ces deux méthodes, on utilise celle qui renvoie le meilleur score préliminaire.

2. des modifications de ce score (± 1 point) basées sur l'évaluation de la toxicité et de la qualité de vie.

Le score final s'étend de 1 (le plus faible) à 5 (le plus important, uniquement possible si le bénéfice est jugé sur la survie globale). Les niveaux 4 et 5 correspondent à un bénéfice clinique important (*clinically meaningful benefit*). Les formulaires sont accessibles sur le site de l'ESMO² et présentés dans les pages suivantes.

1. avec la survie globale comme critère de jugement et si la médiane de SG dans le bras contrôle est ≤ 1 an

2. <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Scale-Evaluation-Forms>

images/value-esmo-mcbs.pdf

images/value-esmo-mcbs.pdf

images/value-esmo-mcbs.pdf

images/value-esmo-mcbs.pdf

images/value-esmo-mcbs.pdf

images/value-esmo-mcbs.pdf

images/value-esmo-mcbs.pdf

V.2.4 Extraction des données

Le bénéfice de chaque médicament a été quantifié par deux chercheurs de manière indépendante à partir des données des essais cliniques pivots. Lorsqu'un laboratoire sollicite une autorisation de mise sur le marché à la FDA celui-ci soumet un dossier avec plusieurs essais cliniques, dont un est considéré par la FDA comme essentiel dans l'évaluation du médicament, il est dit pivot. Nous avons utilisé les données rapportées dans la revue médicale de la FDA³ et, si besoin, dans les articles. Les discordances entre les deux chercheurs ont été réglées par consensus avec un chercheur senior.

En plus du bénéfice des médicaments, nous avons recueilli les caractéristiques de l'autorisation sur le marché des médicaments, notamment si le médicament avait bénéficié d'un programme spécifique pour accélérer la procédure d'enregistrement. En effet, la procédure standard demande deux essais randomisés de phase 3 (essai incluant un nombre important de patients et qui génère des données suffisantes pour évaluer le rapport bénéfice / risque du médicament [85, 87]) évaluant des critères de jugement cliniques. Cependant, en oncologie les exigences réelles de la FDA sont moindres. Une revue des essais pivots soumis à la FDA a ainsi montré que la plupart des médicaments anticancéreux étaient approuvés sur un seul essai pivot et qu'un nombre important de ces essais étaient simple bras et utilisaient comme critère de jugement un marqueur de substitution (*surrogate endpoint*).[44]

Il existe aux États-Unis quatre types de programme pouvant accélérer l'enregistrement d'un médicament et modifier à la baisse les pré-réquis pour une autorisation de mise sur le marché :

Orphan Drug . Existe depuis 1983 pour les médicaments indiqués dans une maladie dont la prévalence est trop faible (< 200000 aux États-Unis) pour recruter des patients et le marché trop petit pour inciter les laboratoires à développer des médicaments.[85, 122] Réglementairement, ce programme ne change pas les pré-réquis pour une autorisation de mise sur le marché, mais dans les faits, les essais pivots supportant les médicaments orphelins sont d'un niveau méthodologique moindre que ceux supportant les médicaments non-orphelins (essais de faible effectif, essai simple bras, absence d'insu).[84]

Fast track . Existe depuis 1988, concerne les médicaments indiqués dans des maladies engageant le pronostic vital ou ayant une morbidité importante et permet la mise sur le marché après des études de phase 2 (essais de faible effectif, souvent simple bras).

3. La FDA effectue sa propre analyse des essais cliniques soumis par les laboratoires.

Priority Review. Existe depuis 1992, garantit une réponse de la FDA en six mois (contre dix pour une procédure classique) pour les médicaments qui semblent apporter une avancée thérapeutique majeure comparée aux médicaments existants.[85]

Accelerated Approval. Existe depuis 1992, permet aux médicaments indiqués dans des maladies graves d'être commercialisés sur des essais cliniques utilisant un critère de substitution qui prédit *raisonnablement* le bénéfice clinique.[175] Les critères de substitution sont des critères de jugement non cliniques tel que des marqueurs biologiques ou des examens d'imagerie.

Breakthrough : Existe depuis 2012, concerne les médicaments indiqués dans des maladies graves et pour lesquels des données pré-cliniques suggèrent une amélioration importante par rapport aux médicaments existants.[40] Il permet la mise sur le marché de médicaments à partir d'études préliminaires utilisant des biomarqueurs pharmacodynamiques ne remplissant pas les critères classiques des critères de substitution.[40]. Cependant, les critères de substitution classiques sont rarement validés comme tels.[133]

Ces programmes sont controversés : ils facilitent et accélèrent l'enregistrement de nombreux médicaments, ils reposent sur des données de moindre niveau de preuve (phase 2, critères de substitution, essai simple bras). [87] Une récente revue de ces programmes a montré qu'ils étaient de plus en plus utilisés pour des médicaments non innovants.[87] Nous avons également recueilli s'il faisait partie de la liste des médicaments avec un biomarqueur dans leur label, cf. chapitre II et si le médicament était un médicament innovant définissant une nouvelle classe (*first-in-class*) en utilisant la méthode de Lanthier et al.[93]

V.2.5 Prix des médicaments

Nous avons recueilli le prix des médicaments dans trois marchés différents à partir des données disponibles dans la base de données Abascus développée par Peter Bach :[45]

1. *US Medicare*. Il s'agit d'un programme du gouvernement fédéral américain qui fournit une assurance santé aux citoyens âgés de plus de 65 ans. La loi américaine prohibe à Medicare de négocier le prix des médicaments et requière que tout médicament approuvé par la FDA soit remboursé par *US Medicare*.
2. Le service de santé dédié aux anciens combattants américains *US Veterans Affairs* qui lui a le droit de négocier les prix des médicaments.

3. Le Royaume-Uni où les médicaments sont généralement remboursés après analyse médico-économique réalisée par le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*).

V.2.6 Analyse statistique

Le bénéfice des médicaments est présenté par des statistiques descriptives. L'association entre bénéfice des médicaments et caractéristiques a été testée par des tests de Mann–Whitney–Wilcoxon et des tests exacts de Fisher. La relation entre le prix et bénéfice des médicaments a été testée par une régression linéaire simple. Les analyses ont été conduites avec le logiciel R version 3.1[139] Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative. Tous les tests ont été conduits de manière bilatérale.

V.3 Résultats

Médicaments et études inclus

Nous avons inclus 37 médicaments comme indiqués dans la figure V.1. Les indications les plus fréquentes étaient le cancer du sein et le cancer colorectal (16 % chacune). Les caractéristiques des 37 médicaments inclus sont présentés dans la tableau V.1.

Bénéfice clinique

Le bénéfice clinique évalué par l'ASCO-VF NHB était de 37 (EIQ : 20–52, étendue : 3–67). Les détails de la quantification sont donnés dans la Table V.3 et la Figure V.2 présente les distributions du bénéfice clinique par les deux échelles. Il n'y a pas de seuils prédéfinis pour quantifier ce bénéfice. En utilisant l'ESMO-MCBS, 35 % présentaient un bénéfice cliniquement pertinent (grades 4 & 5, *Meaningful Clinical Benefit*).

TABLE V.1: Caractéristiques des nouvelles molécules approuvées par l’US FDA pour le traitement d’un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015. Le bénéfice a été quantifié par l’ASCO-VF et l’ESMO-MCBS. Les données sont présentées sous la forme : effectifs (%)

	Bénéfice non quantifiable (N = 11)	Bénéfice quantifiable ^a (N = 37)
Indication		
Cancer du sein	1 (9)	6 (16)
Cancer colorectal	0 (0)	6 (16)
Mélanome	1 (9)	5 (14)
Cancer rénal	0 (0)	5 (14)
Autres	9 (82)	15 (40)
Année de mise sur le marché		
2000–2004	2 (18)	4 (11)
2005–2009	1 (9)	10 (27)
2010–2015	8 (73)	23 (62)
Phase de l’essai pivot ^b		
2	7 (70)	3 (8)
3	3 (30)	34 (92)
Médicament orphelin		
Revue prioritaire	6 (55)	16 (43)
Fast-track	7 (64)	29 (78)
Breakthrough	9 (82)	18 (49)
Breakthrough	2 (18)	19 (51)
Autoridation accélérée	6 (55)	5 (14)
Médicament innovant (<i>first-in-class</i>)	6 (55)	13 (35)
Présence d’un biomarqueur dans le label ^c	5 (45)	16 (43)
Population		
Première ligne	7 (64)	14 (38)
Deuxième ligne	7 (64)	21 (57)
Troisième ligne	0 (0)	2 (5)

^a. Par à la fois l’ASCO-VF et l’ESMO-MCBS.

^b. Donnée manquante pour une indication.

^c. Médicaments inclus dans la *FDA Table of Pharmacogenomics* le 9 mai 2016.



FIGURE V.1: Diagramme de flux des médicaments inclus dans notre étude.

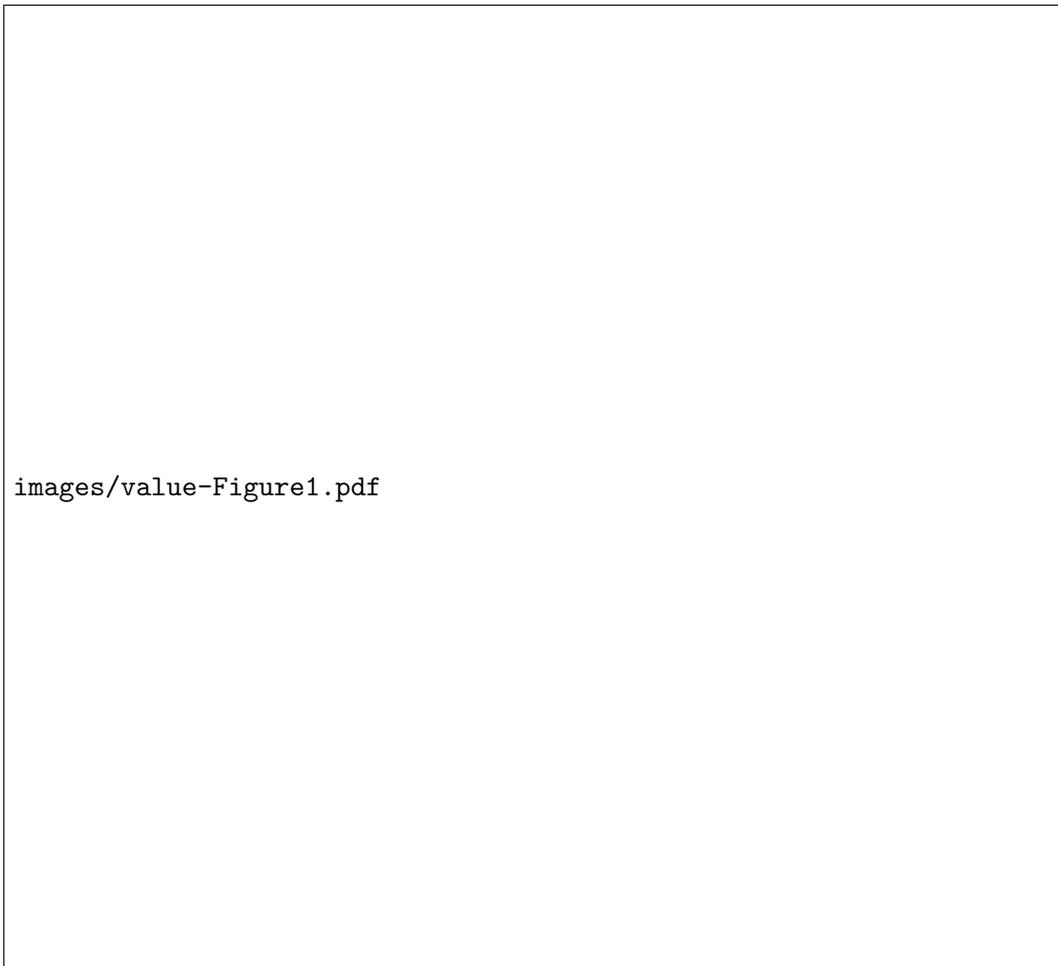


FIGURE V.2: Bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015. Le quadrant supérieur gauche représente le bénéfice évalué par l'ASCO-VF NHB en fonction de chaque grade de l'échelle ESMO-MCBS. Le quadrant inférieur gauche représente la distribution marginale du bénéfice évalué par l'ESMO-MCBS et le quadrant supérieur droit celle du bénéfice évalué par l'ASCO-VF NHB.

TABLE V.2: Bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalués par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS.

Médicament	Année	Indication	ASCO-VF		ESMO-MCBS	
			Critère	Score	Critère	Score
Pertuzumab	2012	1 ^{re} ligne du cancer du sein HER-2 positif	SSP	46,8	SG	4
Palbociclib	2015	1 ^{re} ligne du cancer du sein HER-2 négatif, ER-positif	SSP	36,8	SSP	3
Ixabepilone	2007	2 ^e ligne du cancer du sein	SSP	18,3	SSP	2
Lapatinib	2007	2 ^e ligne du cancer du sein	SSP	54,6	SSP	2
Ado-trastuzumab	2013	2 ^e ligne du cancer du sein HER-2 positif	SG	62,4	SG	5
Eribulin Mesylate	2010	3 ^e ligne du cancer du sein	SG	18,3	SG	2
Bevacizumab	2004	1 ^{re} ligne du cancer colorectal	SG	31	SG	3
Cetuximab	2004	2 ^e ligne du cancer colorectal	SG	7,2	RO	1
Panitumumab	2006	2 ^e ligne du cancer colorectal	SSP	19,8	SSP	1
Regorafenib	2012	3 ^e ligne du cancer colorectal	SG	3,4	SG	1
Ziv-aflibercept	2012	2 ^e ligne du cancer colorectal	SG	16,6	SG	1
Trifluridine and tipiracil	2015	3 ^e ligne du cancer colorectal	SG	49,8	SG	2
Sunitinib	2006	2 ^e ligne des GIST	SSP	36,1	SSP	3
Vemurafenib	2011	1 ^{re} ligne du mélanome muté BRAF	SG	66,5	SG	4
Afatinib	2013	1 ^{re} ligne du CBNPC muté EGFR	SSP	31,7	SSP	4
Necitumumab	2015	1 ^{re} ligne du CBNPC	SG	11,3	SG	2
Erlotinib	2004	2 ^e ligne du CBNPC	SG	42,1	SG	4
Trametinib	2013	1 ^{re} ligne du mélanome muté BRAF	SSP	52,7	SSP	4

TABLE V.2: Bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalués par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS (suite).

Médicament	Année	Indication	ASCO-VF		ESMO-MCBS	
			Critère	Score	Critère	Score
Dabrafenib	2013	1 ^{re} ligne du mélanome muté BRAF	SSP	59,6	SSP	4
Cobimetinib	2015	1 ^{re} ligne du mélanome muté BRAF	SSP	52,2	SSP	4
Ipilimumab	2011	2 ^e ligne du mélanome	SG	28,9	SG	4
Nivolumab	2014	2 ^e ligne du mélanome	SG	22	SG	3
Pemetrexed	2004	1 ^{re} ligne du mésothéliome	SG	17,6	SG	3
Ramucirumab	2014	2 ^e ligne du cancer oeso-gastrique	SG	39,4	SG	1
Cabazitaxel	2010	2 ^e ligne du cancer de la prostate	SG	40,5	SG	2
Abiraterone Acetate	2011	2 ^e ligne du cancer de la prostate	SG	34,6	SG	4
Enzalutamide	2012	2 ^e ligne du cancer de la prostate	SG	52,6	SG	4
Radium-223	2013	2 ^e ligne du cancer de la prostate	SG	60,9	SG	5
Sorafenib	2005	1 ^{re} ligne du carcinome rénal à cellules claires	SSP	53,6	SSP	2
Temsirolimus	2007	1 ^{re} ligne du carcinome rénal à cellules claires	SG	21,6	SG	4
Pazopanib	2009	1 ^{re} ligne du carcinome rénal à cellules claires	SSP	46,3	SSP	3
Everolimus	2009	1 ^{re} ligne du carcinome rénal à cellules claires	SSP	32,8	SSP	3
Axitinib	2012	2 ^e ligne du carcinome rénal à cellules claires	SG	17	SSP	3
Trabectedin	2015	2 ^e ligne du liposarcome ou leiomyosarcome	SG	14,6	SSP	3
Vandetanib	2011	1 ^{re} ligne du cancer de la thyroïde	SSP	45,7	SSP	3
Cabozantinib	2012	2 ^e ligne du cancer médullaire de la thyroïde	SSP	37,6	SSP	2

TABLE V.2: Bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalués par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS (suite).

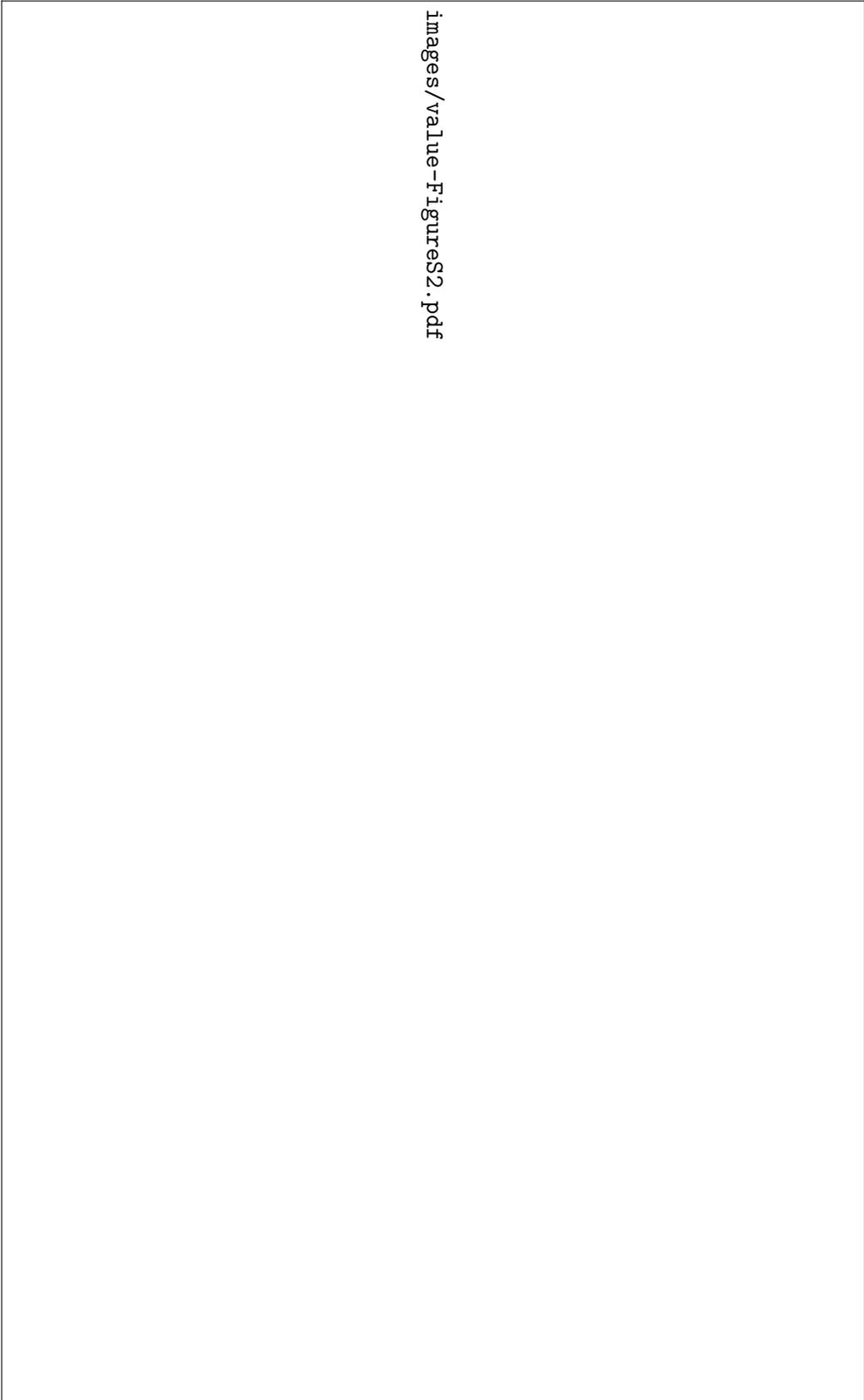
Médicament	Année	Indication	ASCO-VF		ESMO-MCBS	
			Critère	Score	Critère	Score
Lenvatinib	2015	2 ^e ligne du cancer de la thyroïde	SSP	59,2	SSP	2

Association entre bénéfice clinique et caractéristiques des médicaments

Nous n'avons trouvé aucune différence dans le bénéfice clinique des médicaments entre les médicaments avec un biomarqueur dans leur label et les autres que le bénéfice soit mesurée par l'ASCO-VF (médiane 44 vs 31, $p = 0,06$ Figure V.3) ou par l'ESMO-MCBS (Figure V.4). Au total, aucune caractéristique des médicaments n'était statistiquement associée au bénéfice clinique.

Relation entre prix et bénéfice des médicaments

Il n'y avait aucune relation entre le prix des médicaments dans US *Medicare* et leur bénéfice mesuré par l'ASCO-VF ($p = 0,93$) ou par l'ESMO-MCBS ($p = 0,98$), cf. Figure V.5. Les résultats étaient similaires avec les prix dans l'US *Veterans Affairs Department* et au Royaume-Uni.



images/value-Figures2.pdf

FIGURE V.3: Relation entre le bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalué par l'ASCO-VF et caractéristiques des autorisations de mise sur le marché. PGx : *Pharmacogenomics* i.e., le médicament a un biomarqueur dans son label, cf. chapitre II.



FIGURE V.4: Relation entre le bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 évalué par l'ESMO-MCBS et caractéristiques des autorisations de mise sur le marché. PGx : *Pharmacogenomics*, i.e., le médicament a un biomarqueur dans son label, cf. chapitre II.

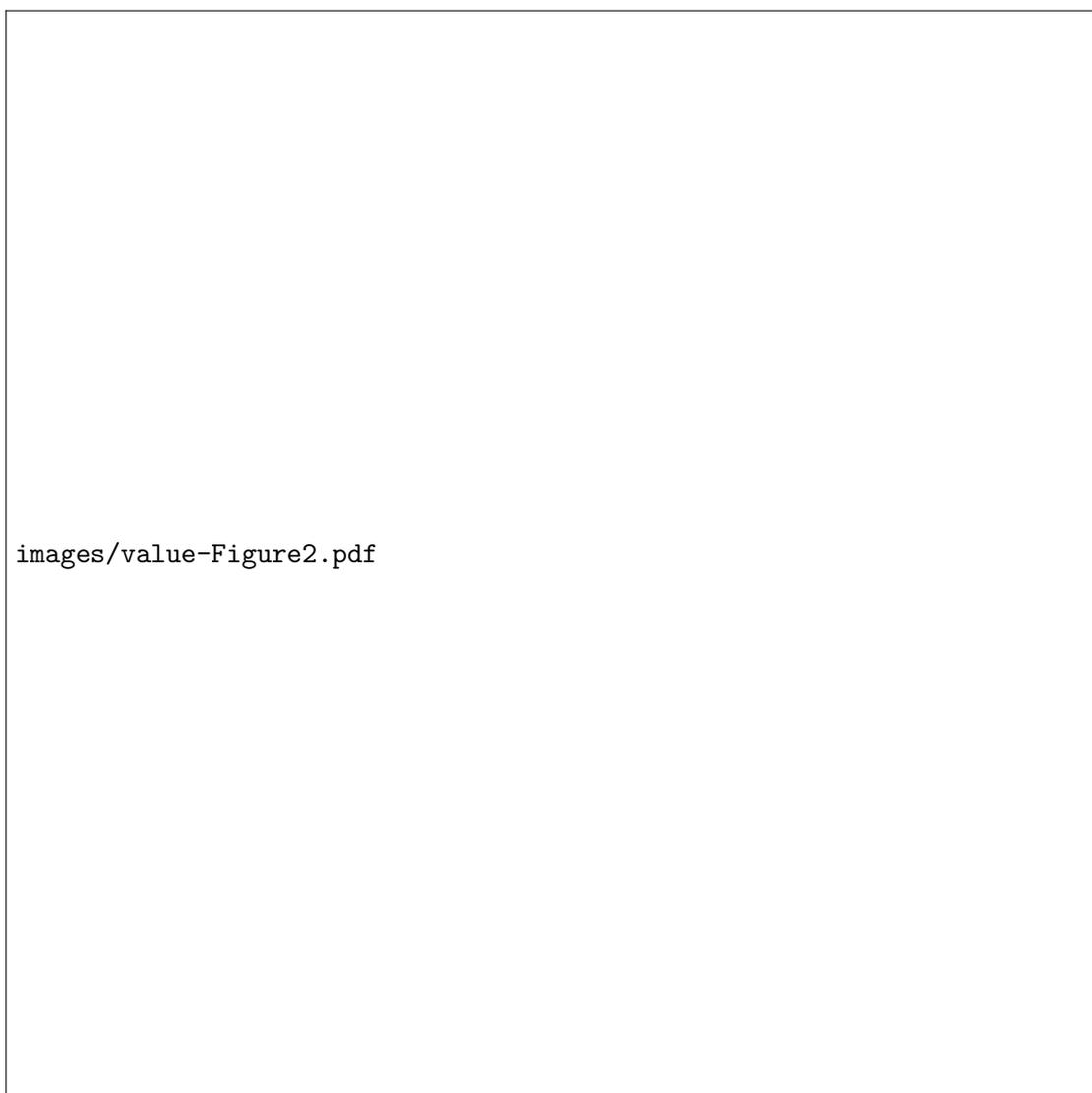


FIGURE V.5: Relation entre le prix (dans US *Medicare*) des nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 (N = 37) et leur bénéfice évalué par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS.

TABLE V.3: Quantification par l'ASCO-VF et l'ESMO-MCBS du bénéfice des 37 nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015). Les données sont présentées sous la forme : effectifs (%).

ASCO-VF	
Critère de jugement, N (%)	
Survie globale	21 (57)
Survie sans progression	16 (43)
Score total (NHB) médiane [Q1–Q3]	37 [20–52]
Score effet traitement, médiane [Q1–Q3]	34 [23–42]
Bénéfice à long terme (<i>tail of the curve</i>), N (%)	
Non	19 (51)
Oui en survie sans progression (16 points)	14 (38)
Oui en survie globale (20 points)	4 (11)
Score de toxicité, médiane [Q1–Q3]	-5 [-13– -2]
Points bonus, N (%)	
Résolution de symptômes liés au cancer (10 points)	2 (5)
Amélioration de la qualité de vie (10 points)	4 (11)
Augmentation de l'intervalle sans traitement (10 points)	0 (0)
ESMO-MCBS	
Critère de jugement, N (%)	
Taux de réponse	1 (3)
Survie globale	19 (51)
Survie sans progression	17 (46)
Score final, N (%)	
1	5 (14)
2	9 (24)
3	10 (27)
4	11 (30)
5	2 (5)
Toxicité, N (%)	
-1 point	2 (5)
Pas de changement	34 (92)
+1 point	1 (3)
Qualité de la vie, N (%)	
-1 point	4 (11)
Pas de changement	27 (73)
+ 1 point	6 (16)

V.4 Discussion

Cette revue des nouvelles molécules approuvées par l'US FDA pour le traitement d'un cancer solide au stade avancé entre 2000 et 2015 a montré :

- que seulement un tiers de celles-ci avaient un bénéfice cliniquement important selon l'ESMO ;
- et qu'il n'y avait aucune relation entre le prix des médicaments (dans trois marchés différents) et leur bénéfice (que ce dernier soit mesuré par l'ASCO-VF NHB ou par l'ESMO-MCBS).
- De plus, aucune caractéristique des médicaments et des autorisations de mise sur le marché n'était statistiquement associée au bénéfice des médicaments mesuré par l'ASCO-VF NHB ou par l'ESMO-MCBS.
- Enfin, ces échelles ne pouvaient pas évaluer le bénéfice de 20 % des médicaments faute d'essais cliniques randomisés. Or, de plus en plus de médicament en oncologie sont approuvés sur la base d'essais non-randomisés notamment les traitements des maladies orphelines.[84]

Nos résultats s'inscrivent dans la suite d'études similaires publiées avant la publication des échelles de l'ASCO et de l'ESMO. Par exemple, Fojo et al. ont estimé le gain moyen de survie apporté par les médicaments approuvés sur la période 2002-2012 (nouveaux médicaments ou nouvelles indications) à 2,1 mois. [49] Ces gains modestes sont encouragés selon les auteurs par le faible niveau requis pour l'autorisation de mise sur le marché de médicaments anticancéreux et des prix très élevés. Ces incitations pousseraient les laboratoires à chercher de nouvelles indications ou des molécules similaires à celles déjà existantes (*me-too drugs*) plutôt qu'à inventer de nouvelles classes thérapeutiques.[49] Kumar et al. ont analysé 47 autorisations consécutives de mise sur le marché et montré que seulement 9 % avaient une augmentation de survie importante (définie comme supérieure à 25 % en relatif ou à 2,5 mois en absolu).[91]

L'absence de relation entre le prix des médicaments (dans US *Medicare*) et la différence des médianes de survie (globale et sans progression) avait été soulignée par Mailankody & Prasad.[108]

De plus une étude publiée après la notre, a trouvé une faible corrélation entre l'ASCO-VF HB et l'ESMO-MCBS et a confirmé l'absence de relation entre le prix et le bénéfice des médicaments à partir des données de 150 essais.[124]

Notre étude présente plusieurs forces : c'était la première à utiliser les échelles ASCO-VF et ESMO-MCBS de façon systématique. Nous avons inclus tous les nouveaux médicaments indiqués en oncologie sur une longue période, 15 ans. Nous avons utilisé les revues médicales par la FDA afin d'éviter tout biais dans la sélection des analyses à considérer (biais de reporting ou de

publication). Nous avons analysé la relation entre le bénéfice et les prix des médicaments dans trois marchés différents. Néanmoins, notre étude présente quelques limites. Nous avons analysé les médicaments d'un point de vue des États-Unis. De plus, nous nous sommes intéressés uniquement à la première indication de chaque médicament car cela reflète l'entrée du médicament sur le marché. Cependant, le bénéfice d'un médicament évolue au cours du temps pour plusieurs raisons :

- Au sein d'un essai clinique, l'estimation de l'effet traitement change quand le nombre d'événements augmente. Nous avons choisi l'analyse la plus à jour dans la revue de la FDA et avant cross-over (les patients du bras contrôle peuvent parfois passer dans le bras expérimental après avoir progressé, ce qui atténue l'effet traitement en survie globale) dans les cas où le protocole le prévoyait.
- Au sein d'une indication, un nouvel essai peut venir modifier l'estimation de l'effet traitement poolé dans une méta-analyse.
- Enfin, un médicament peut être approuvé dans une nouvelle indication avec un bénéfice différent. Or, le prix du médicament restera le même et sera basé sur la première indication. Cela est un des arguments principaux en faveur de prix spécifiques à chaque indication.[9, 28]

Il était impossible de mesurer le bénéfice clinique dans 20% des cas faute d'essais randomisés contrôlés. Hors, cette situation n'est pas rare en oncologie notamment pour les médicaments orphelins [84] ainsi que pour ceux bénéficiant de la désignation « breakthrough ». [86] Ainsi, lors de la comparaison du bénéfice clinique entre les médicaments « breakthrough » et les autres, seule une partie des médicaments « breakthrough » ont pu être inclus, ce qui pourrait expliquer le faible bénéfice de cet échantillon non représentatif.

Conclusion

Seul un tiers des nouveaux médicaments approuvés entre 2000 et 2015 pour le traitement d'une tumeur solide présentaient un bénéfice cliniquement important. Les échelles récemment développées pour mesurer le bénéfice des médicaments anti-cancéreux ne sont pas applicables dans 20 % des cas, faute d'essais cliniques randomisés conduits avant la commercialisation des médicaments. Nous n'avons pas retrouvé de lien entre le prix et le bénéfice des médicaments ni un bénéfice amélioré pour les médicaments avec un biomarqueur dans leur label.

V.5 Publication

Ce travail a donné lieu à une publication en 2017 dans *Annals of Oncology*⁴ présenté en appendice, page 167.

4. Pour information, facteur d'impact = 11,8; rang = 10^e sur 217 journaux dans la catégorie *Oncology*.

Chapitre VI

Discussion générale

VI.1 Résumé des principaux résultats

VI.1.1 Biomarqueurs dans les notices des médicaments

Dans le chapitre II, nous avons étudié le niveau de recommandation pour l'utilisation des biomarqueurs pharmacogénomiques dans les notices des médicaments approuvés par l'US *Food and Drug Administration*. Nous avons montré que la plupart des médicaments anti-cancéreux avec un marqueur génétique dans leur notice requièrent le test correspondant alors que cela est beaucoup plus rare dans les autres domaines thérapeutiques. En effet, hors oncologie, la mention du biomarqueur ne se traduit pas par une recommandation d'effectuer ce test avant la prescription du traitement. Une exception notable est le dépistage de l'hypersensibilité à l'abacavir (antirétroviral) par le génotype HLA-B*5701 dont l'utilité clinique a été démontrée dans un essai clinique randomisé comparant la stratégie utilisant le biomarqueur à une stratégie sans l'utilisation de ce dernier.[83, 110]

Hors oncologie, les biomarqueurs utilisés sont issus du génome germlinal. Beaucoup de marqueurs concernent les gènes du système des cytochromes P450. Les cytochromes P450 sont la principale famille des enzymes de modification intervenant dans le métabolisme des médicaments par des réactions d'oxydoréduction. Ils interviennent dans le métabolisme des médicaments par deux principaux mécanismes :

- en transformant une version inactive du médicament en une version active. Par exemple, le clopidogrel est transformé dans le foie par des CYP450, principalement le CYP2C19 en un métabolite actif.
- en transformant la version active du médicament en métabolites inactifs à fin d'élimination.

Ils représentent une partie importante de la pharmacogénétique mais, cependant, l'utilisation du génotype des cytochromes P450 en clinique est limitée

par le phénomène de phénoconversion qui réduit la force de l'association entre génotype et phénotype et donc l'utilité des tests génotypiques.[137, 143, 152] Par exemple des patients ayant un génotype de métaboliseurs rapides pour le cytochrome P4502D6 peuvent avoir un phénotype de métaboliseurs lents s'ils sont traités par un médicament inhibiteur fort du CYP2D6 et donc avoir une réponse proche de patients avec un génotype de métaboliseurs lents. Deux anticoagulants, la warfarine et le clopidogrel sont des exemples où les tests génétiques se sont avérés moins utiles que ce que l'on avait espéré, en partie à cause de tels phénomènes de phénoconversion.[123, 161].

En oncologie, il y a quelques exemples de biomarqueurs issus du génome germinale comme, par exemple, des biomarqueurs de l'efficacité de l'irinotecan : l'UGT1A1[125] et le CYP3A4.[20] Cependant, la plupart des biomarqueurs en oncologie concernent le génome tumoral (ou somatique) et sont des biomarqueurs prédictifs liés aux thérapies ciblées.

VI.1.2 Évaluation des médicaments avec biomarqueurs prédictifs en oncologie

Dans le chapitre III, à partir d'une revue de leur essais d'enregistrement, nous avons montré que dans deux tiers des cas des médicaments avec un biomarqueur prédictif aucune donnée clinique n'était disponible chez les patients biomarqueur-négatifs. Ainsi, la restriction de l'indication aux patients biomarqueurs-positifs reflète les critères d'inclusion des essais (qui sont fondés sur un rationnel biologique) plutôt que sur la démonstration de l'absence de bénéfice chez les patients biomarqueurs-négatifs (et donc de l'utilité clinique du biomarqueur).

La cartographie des essais cliniques présentée dans le chapitre IV a mis en évidence une grande diversité dans le développement clinique des thérapies ciblées avec un biomarqueur dans leur label. En effet, certains médicaments n'ont été testés que dans les populations correspondant à leur cible et dans la première indication quand d'autres l'ont été dans différent sous-groupes, ou dans l'ensemble des patients voire dans d'autres indications.

VI.1.3 Mesure du bénéfice des médicaments anti-cancéreux

Dans le chapitre V nous avons montré que seulement un tiers des nouveaux médicaments approuvés entre 2000 et 2015 pour le traitement d'une tumeur solide présentaient un bénéfice cliniquement important selon l'ESMO-MCBS et qu'il n'y avait aucune relation entre le prix des médicaments (dans trois marchés différents) et leur bénéfice (qu'il soit mesuré par l'ASCO-VF NHB ou par l'ESMO-MCBS). De plus, nous avons souligné le fait que ces échelles, récem-

ment développées pour mesurer le bénéfice des médicaments anti-cancéreux, ne sont pas applicables dans 20 % des cas, faute d'essais cliniques randomisés. Enfin, nous n'avons pas retrouvé de bénéfice amélioré pour les médicaments avec un biomarqueur dans leur label.

VI.1.4 Limites communes aux études

Nous avons conduit nos études du point de vue des États-Unis car c'est le seul pays pour lequel nous disposions d'une liste officielle et tenue à jour des médicaments avec mention d'un biomarqueur pharmacogénétique dans la notice. Plusieurs études ont soulevé des différences entre les USA, l'Union Européenne et le Japon dans le nombre de tels médicaments et le contenu des labels.[111, 156, 157] De plus, les indications et le contenu des labels peuvent être différents entre les pays, notamment entre les USA et l'Europe[171]. Shimazawa et al. ont comparé les notices des médicaments entre le Japon, les USA et le Royaume-Uni. Ils ont trouvé des discordances mais, cependant, très peu concernaient la section « Indications » de la notice et il y avait peu de différences pour les biomarqueurs avec une recommandation de test génétique.[157] De plus, la plupart des médicaments anti-cancéreux approuvés aux USA le sont en Europe (et vice-versa) et les États-Unis sont généralement le premier pays à autoriser la mise sur le marché d'un médicament.[11, 67, 165]

VI.2 Comment évaluer les médicaments avec biomarqueurs prédictifs en oncologie ?

C'est la question principale explorée au cours de cette thèse. Dans ce domaine deux visions s'opposent comme ce fut le cas, hors oncologie, pour l'utilisation du génotype du cytochrome CYP2C19 afin de sélectionner les patients répondeurs au clopidogrel.[118, 131]

D'un côté, il conviendrait d'utiliser des essais dont la randomisation est stratifiée sur le biomarqueur ou des études prospectives / rétrospectives grâce à des biobanques et donc de recruter des patients biomarqueur-négatifs dans les essais afin de pouvoir estimer l'interaction traitement par biomarqueur. [42, 47, 64, 121] Il a ainsi été recommandé de conduire des essais randomisés afin notamment de pouvoir différencier le caractère pronostique du biomarqueur de son caractère prédictif.[73, 142] En effet, afin de pouvoir estimer correctement l'interaction traitement par biomarqueur, nous avons besoin de mesurer la réponse dans quatre strates :

1. les patients biomarqueurs-positifs traités par le bras expérimental,
2. les patients biomarqueurs-positifs traités par le bras contrôle,

3. les patients biomarqueurs-négatifs traités par le bras expérimental,
4. les patients biomarqueurs-négatifs traités par le bras contrôle.

Un essai clinique *randomize-all*, stratifié ou non, nous donne ces quatre informations. Cependant, un essai enrichi ne fournit des informations que sur les deux premières strates. Un essai simple bras ne donne des informations que sur les strates 1 et 3, voire uniquement sur la strate 1 s'il est également enrichi — ce qui est assez souvent le cas, cf. section III.2.

D'un autre côté, si les données pré-cliniques ou la compréhension du mécanisme biologique sont suffisamment fortes, l'ambivalence ne tient plus et l'inclusion des patients biomarqueurs-négatifs devient contraire à l'éthique. Dans ce cas, le schéma d'expérience recommandé est l'essai enrichi.[42]

Cependant, aucune règle claire n'existe pour juger si la connaissance du médicament et les études pré-cliniques sont suffisantes pour ne pas inclure des patients biomarqueurs-négatifs. De plus, notre compréhension de la biologie ne sera jamais que partielle et les études pré-cliniques souffrent de nombreux biais.[71, 72] Par exemple, des travaux récents ont fait l'hypothèse que tous les gènes exprimés dans une cellule peuvent être impliqués dans une maladie donnée car l'ensemble des réseaux de signalisation cellulaire sont interconnectés. Ce modèle baptisé omnigénétique[22] va à l'encontre du modèle polygénique classique et pourrait expliquer la difficulté à déduire l'efficacité d'un médicament à partir de la seule compréhension de son mécanisme d'action.

S'il y a une possibilité que les patients biomarqueurs-négatifs puissent répondre au traitement, même si cette réponse est moindre que chez les patients biomarqueurs-négatifs, alors le traitement peut être bénéfique comparé aux alternatives thérapeutiques qui leur sont offertes. Cependant, une partie des patients biomarqueurs-négatifs peuvent être positifs pour un autre biomarqueur et, ainsi, candidats à un autre traitement. Cela complique l'évaluation de ces traitements.

De plus, s'il peut certes être jugé contraire à l'éthique d'exposer des patients biomarqueur-négatifs à un traitement que l'on pense (à tort ou à raison) inefficace pour eux ; on pourrait considérer qu'il serait tout aussi contraire à l'éthique de ne pas fournir des données de qualité à ces patients. Cette problématique existe également en dehors du domaine des biomarqueurs, pour les patients atteints de cancers rares.[134] Enfin, il y a eu de nombreuses pratiques médicales qui ont été adoptées avant que des études cliniques prouvent *in fine* leur inefficacité,[135] y compris, comme nous l'avons vu dans la section III.1, l'expression tumorale d'EGFR pour le cetuximab et le panitumumab.[113]

La décision d'inclure ou non des patients biomarqueur-négatifs dans les essais supportant la mise sur le marché des médicaments dépend donc de plu-

sieurs facteurs :

- la compréhension du mécanisme d'action du médicament,
- les données précliniques,
- la gravité de la maladie (retarder le traitement chez les patients biomarqueur-positifs sera d'autant plus contraire à l'éthique que la maladie est grave),
- l'existence d'alternatives thérapeutiques,
- la prévalence du biomarqueur,
- les données sur la validité analytique du test mesurant le biomarqueur,
- et enfin les considérations éthiques.

Cependant, la priorisation de l'une ou l'autre de ces considérations sera différente selon du point de vue adapté. Par exemple, le point de vue scientifique pourra prioriser l'obtention d'un haut niveau de preuve alors que le laboratoire sera concerné au premier chef par le temps d'accès au marché ; les patients pourraient privilégier également l'accès rapide aux médicaments mais aussi la sécurité d'utilisation ou enfin la peur d'être randomisé dans un bras de randomisation pouvant être perçu comme offrant moins de perspectives.

Quelles alternatives ?

Des alternatives à l'opposition entre ces deux points de vue (inclure ou non les patients biomarqueurs-négatifs) sont néanmoins possibles. **Au niveau d'un médicament**, il est possible que les agences réglementaires approuvent un médicament dans un sous-groupe donné mais exigent du sponsor des études cliniques post-marketing chez les patients biomarqueur-négatifs. C'était par exemple le cas pour le crizotinib, cf. section III.2. Cependant, les agences, en tout cas la FDA, sont peu strictes dans le suivi des obligations de réalisation d'études post-marketing, y compris pour les médicaments approuvés initialement sur un faible niveau de preuve.[127]

Ensuite, **au niveau d'un essai**, l'utilisation de certains schémas d'expérience adaptatifs permettrait de fournir des données sur l'utilité clinique du biomarqueur tout en minimisant le nombre de patients inutilement exposés au traitement.

Il existe beaucoup de plans d'expérience différents pour évaluer les performances d'un biomarqueur prédictif. Une revue méthodologique de ces plans d'expérience les a classés en quatre groupes[166] et une représentation schématique de ces plans d'expérience est donné dans la figure VI.1 :

1. Les essais incluant tous les patients, dont la randomisation peut être stratifiée sur le biomarqueur (A dans la figure VI.1).
2. Les essais enrichis, où l'inclusion est restreinte aux patients biomarqueurs-positifs (B dans la figure VI.1).

3. Les essais testant directement la stratégie d'utilisation d'un biomarqueur, tel l'essai SHIVA que nous décrivons dans la section VI.3 (C, D et E dans la figure VI.1). Les variations entre ces trois designs concernent l'assignation du traitement dans la stratégie contrôle :
 - Dans l'essai représenté en C, les patients reçoivent le traitement contrôle.
 - Dans l'essai représenté en D, ils sont randomisés entre le traitement expérimental et le traitement contrôle.
 - Dans l'essai représenté en E, la stratégie contrôle est en fait la stratégie inverse de celle testée dans le bras expérimental.
4. et enfin, les essais adaptatifs (F dans la figure VI.1).

Les essais adaptatifs

Les essais adaptatifs sont des essais qui permettent l'adaptation des procédures de l'essai ou de l'analyse statistique après l'initiation de l'essai sans compromettre ni sa validité, ni son intégrité.[31] Dans le contexte des biomarqueurs prédictifs, les essais adaptatifs sont des essais qui permettent d'identifier le sous-groupe des répondeurs au traitement et d'évaluer l'efficacité de ce biomarqueur d'une manière statistiquement valide.[29]

Par exemple, un essai à **enrichissement adaptatif** recrute des patients biomarqueur-positifs et négatifs puis effectue une analyse intermédiaire pour évaluer le traitement expérimental chez les patients biomarqueur-négatifs. Si l'effet traitement est faible (inférieur à un seuil pré-défini), le recrutement de patients biomarqueur-négatifs est stoppé pour futilité. Sinon, le recrutement des patients biomarqueur-positifs et négatifs continue. [182] Ce plan d'expérience est schématiquement représenté dans la figure VI.2.

L'analyse des essais adaptatifs est souvent faite dans un cadre Bayésien comme ce fut le cas pour les essais I-SPY2[2, 61] et BATTLE.[88] L'essai I-SPY2 est un essai multi-bras, utilisant une **randomisation adaptative**. De nouveaux bras de traitement sont introduits dans l'essai tandis que d'autres sont abandonnés. L'analyse des données permet d'estimer, pour chaque traitement, la probabilité que celui-ci soit plus efficace que le traitement standard. À partir de la comparaison de cette probabilité à des valeurs seuils, les traitements avec une probabilité basse sont stoppés pour futilité et le ratio de randomisation est adapté de telle sorte qu'un maximum de patients soit assigné à un traitement avec une forte probabilité de succès. [2, 61] Ces deux essais étaient des essais dont la randomisation était modifiée selon les résultats des analyses intérimaires (*Outcome-based adaptive randomization design*). Ce plan d'expérience est schématiquement représenté dans la figure VI.3.

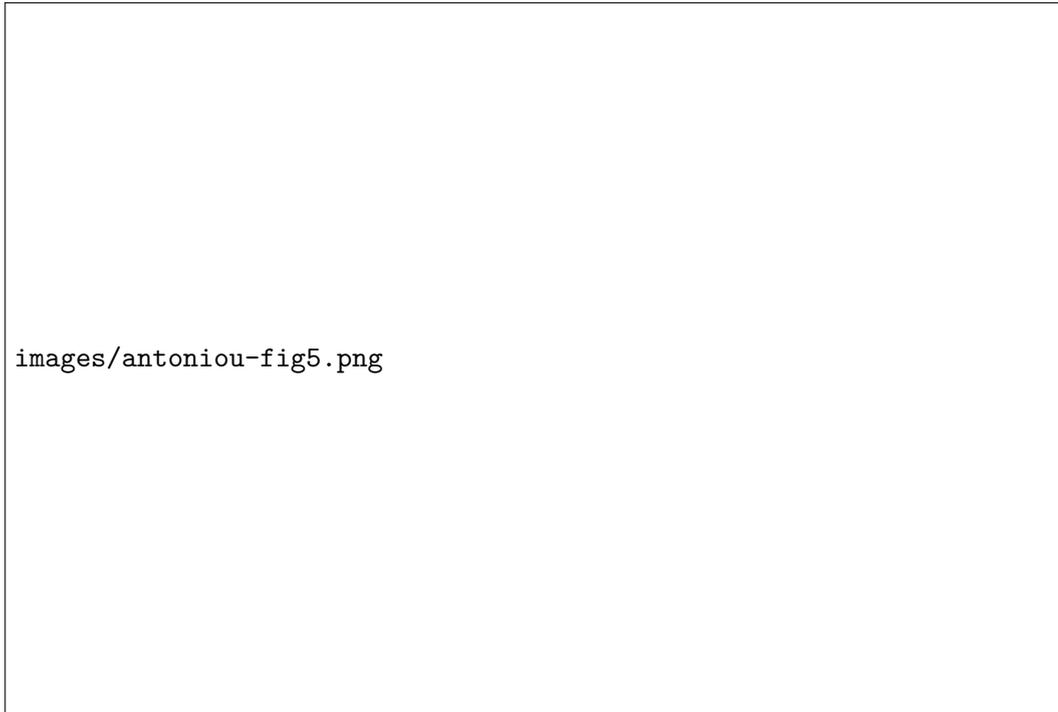


FIGURE VI.2: Schéma d'expérience d'un essai d'enrichissement adaptatif (*Adaptive patient enrichment design*). D'après Antoniou et al.[7]

Un autre avantage des schémas adaptatifs est la prise en compte du problème de la multiplicité des biomarqueurs. Par exemple, Freidlin et al. ont proposé le *Cross-Validated Adaptive Signature Design (CVASD)*. Ce plan d'expérience permet de détecter une signature moléculaire à partir de données génétiques de haute dimension et de la valider dans le même essai.[51, 52] L'analyse est d'abord réalisée chez tous les patients. Si le test est significatif à un niveau pré-spécifié α_1 (tel que $\alpha_1 < \alpha$), le nouveau traitement est considéré bénéfique dans la population générale de l'essai. Sinon, l'essai continue à l'étape de développement / validation de la signature afin d'identifier un sous-groupe de répondeurs (cf. figure VI.4). Le test statistique pour le sous-groupe candidat est conduit à un niveau de significativité de $\alpha - \alpha_1$. Cela permet de contrôler l'erreur de type I au niveau α . Dans le premier article,[52] les données de l'essai étaient divisées en deux parties, l'une servant au développement de la signature et l'autre, à sa validation. Les auteurs ont ensuite modifié ce schéma fin d'augmenter la puissance en utilisant tous les patients pour développer la signature grâce au recours à la validation croisée.[51]



FIGURE VI.3: Schéma d'expérience d'un essai adaptant la randomisation aux résultats (*Outcome-based adaptive randomization design*). D'après Antoniou et al.[7]



FIGURE VI.4: Schéma d'expérience d'un essai de signature adaptative (*Adaptive signature design*). D'après Antoniou et al.[7]

VI.3 Un essai randomisé testant l'approche de médecine personnalisée : SHIVA

SHIVA a été la première étude (et la seule à ce jour) à directement comparer dans un essai contrôlé randomisé une prise en charge standard à une prise en charge selon les principes de la médecine personnalisée. Il s'agissait d'un essai de phase 2 de preuve de concept qui a inclus des patients avec des cancers avancés à un stade réfractaire. [96, 126] Dans le bras expérimental, l'assignation du traitement était fixée dans une réunion de concertation pluri-disciplinaires (RCP) selon un algorithme prédéfini faisant correspondre à chaque anomalie moléculaire un traitement défini quelque soient la localisation et l'histologie de la tumeur. Cette assignation était complexe avec plusieurs altérations génétiques et plusieurs traitements.[96, 126] Le *cross-over* dans le bras expérimental était autorisé après progression. La randomisation était stratifiée par la voie de signalisation touchée :

- PI3K / AKT / mTOR
- RAF / MEK
- Récepteurs hormonaux.

Parmi les 741 patients inclus, 293 (40 %) avaient au moins une altération moléculaire correspondant à un des traitements de l'essai. Les données de 195 patients randomisés à la date de point ont été rapportés par Le Tourneau et al.[95]

Il n' y avait pas de différence dans l'analyse du critère de jugement principal — survie sans progression — entre les deux stratégies de traitement. La médiane de survie était de 2,3 mois (IC à 95 % : 1,7–3,8) dans le bras expérimental vs 2,0 dans le bras contrôle (1,8–2,1). Le rapport de risques instantanés était de 0,88 (0,65–1,19, $p = 0,41$)[95]. Ces résultats montrent que le bénéfice d'une telle approche n'est pas (encore) prouvé et ont été accueillis avec une certaine déception dans la communauté des oncologues. [58, 183] Cependant, plus que l'approche de médecine personnalisée en elle-même, c'est un algorithme défini et fixe dans le temps qui a été évalué dans SHIVA. En effet, l'algorithme doit être défini a priori et non modifié pendant la durée de l'essai. Or, de nouvelles données sont publiées continuellement, ainsi, le jour de la publication des résultats l'algorithme de SHIVA était jugé comme déjà dépassé par certains auteurs.[58] D'autres ont critiqué l'absence de la possibilité de traiter un patient présentant deux anomalies moléculaires par une combinaison de thérapies ciblées.[183] Un deuxième essai SHIVA02 est en cours pour pallier à ces limites¹.

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03084757>

Enfin, en dehors des essais cliniques, l'étude de grandes bases de données médico-administratives et des *Big Data* comme par exemple les entrepôts de données peuvent être utiles à l'évaluation de la performance des biomarqueurs et de l'efficacité des interventions en médecine personnalisée. En effet, ces études permettraient d'avoir des informations sur les données en pratique clinique réelle et de ne pas avoir les contraintes d'un essai. Des méthodes statistiques adaptées permettraient d'y conduire, de façon rigoureuse, des essais cliniques émulsés.[63, 162]

Enfin, il nous paraît abusif de parler de médecine *personnalisée* car, pour l'instant en tout cas, cette approche n'est qu'une médecine *stratifiée* avec des strates définies moléculairement. Certes ces strates sont de plus en plus petites notamment avec le séquençage du génome entier à haut débit (NGS) qui sera développé dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 avec la création d'un réseau de douze plateformes de séquençage ainsi que l'utilisation de bases de données hétérogènes et multiples qu'il s'agisse de données biologiques (séquençage, criblages, imagerie, . . .) ou cliniques voire environnementales. [8] Cependant les caractéristiques ne sont pas au niveau de l'individu mais bien au niveau d'un groupe. Une étape supplémentaire vers la personnalisation serait l'adaptation des thérapeutiques selon le personome des patients. Le personome est l'ensemble des caractéristiques de l'individu et de sa vie qui influencent le risque de maladie, le phénotype et la réponses aux traitements.[188] Ainsi, la personomique implique l'identification et la mesure d'un nombre important de biomarqueurs comme la génomique ou la transcriptomique mais à la différence des -omiques classiques ces marqueurs ne sont pas limités au monde biologique. Ainsi, il peut s'agir de marqueurs :

- liés à l'individu (facteurs internes) tels que des marqueurs biologiques classiques dont la génomique mais aussi des traits de personnalité (par exemple, l'attitude face à l'incertitude), le niveau d'éducation, les connaissances sur la santé. . .
- liés à l'environnement (facteurs externes) tels que l'exposition à des polluants divers, l'alimentation, mais aussi la disponibilité de services médicaux dans le voisinage du lieu d'habitation, le support de l'entourage familial. . .

Cette approche nécessite la captation, parfois en temps continu, de centaines ou milliers de marqueurs et n'est (ou plutôt ne sera) possible que grâce à l'utilisation croissante d'outils connectés en santé dans le cadre de la révolution de la médecine digitale.[16, 101]

VI.4 Perspectives de recherche

Nous présentons les perspectives de cette thèse en détaillant les projets de recherche dans lesquels nous prévoyons d'être impliqués.

VI.4.1 Usage des plans d'expérience pour évaluer un biomarqueur prédictif

De nombreux plans d'expérience pour évaluer les biomarqueurs prédictifs ont été proposés comme nous l'avons vu dans la section VI.2. La plupart des essais utilisent cependant des plans d'expérience classiques :

- essais enrichis sur un biomarqueur
- essais stratifiés sur un biomarqueur
- voire, analyses *post-hoc* d'essais en sous-groupes.

Nous envisageons d'effectuer une revue systématique des essais cliniques évaluant un biomarqueur prédictif et utilisant un design particulier. L'objectif est de décrire la fréquence d'usage de ces plans d'expérience et les caractéristiques des essais. L'identification des essais se fera par deux moyens :

1. Une revue systématique des bases de données Pubmed, Embase et Central.
2. Une étude des articles citant les articles méthodologiques décrivant les plans d'expérience pour évaluer les biomarqueurs.

VI.4.2 Schémas de traitement optimaux

L'utilisation de biomarqueurs prédictifs vise à identifier des critères pour prédire quels patients vont répondre aux traitements. Comme en évaluation thérapeutique classique, le traitement avec le meilleur taux de réponse (dans un sens général, incluant la survie sans progression ou la survie globale) est considéré comme supérieur aux autres. Cependant, il est tout à fait possible que des patients répondeurs au traitement contrôle ne répondent pas au nouveau traitement. Si tel est le cas, il est possible d'obtenir un meilleur taux de réponse dans la population avec une stratégie optimale de traitement, c'est-à-dire en donnant le bon médicament au bon patient — ce qui est l'objectif initial de la médecine personnalisée. Par exemple, si un médicament A a un taux de réponse objectif de 40 % et le traitement B un taux de réponse de 20 %, alors le traitement A sera considéré supérieur et prescrit à tous les patients. Or, si l'ensemble des répondeurs à A et celui des répondeurs à B sont complètement disjoints, une stratégie optimale de traitement aurait un taux de réponse objectif de 60 %.

Plutôt que de chercher quels patients répondent au médicament, on peut rechercher quel médicament (parmi l'arsenal thérapeutique) est le mieux adapté à un patient donné. C'est ce qu'on appelle les schémas optimaux de traitement (SOT). Les méthodes existantes ont été surtout développées pour des critères binaires dans le cadre d'essais contrôlés randomisés. Ces travaux s'appuient sur des approches statistiques récentes telles que l'apprentissage automatique ou de groupe, la modélisation contrefactuelle, etc. Cet axe de recherche est en cours de développement dans le laboratoire avec comme objectifs d'étendre les méthodes existantes (1) aux données de survies, (2) aux données observationnelles et (3) aux méta-analyses.

VI.5 Conclusion

La médecine personnalisée en oncologie est à l'heure actuelle seulement une médecine stratifiée sur certains biomarqueurs plutôt qu'une véritable prise en compte des caractéristiques personnelles des patients dans l'adaptation des traitements. L'utilisation de l'ensembles de ces données personnelles afin d'adapter les interventions requière l'utilisation d'outils et de capteurs connectés. Ainsi, à l'avenir, une prise en charge personnalisée ne pourra pas se faire sans l'exploitation — par des méthodes statistiques rigoureuses — des données issues de la médecine digitale.

Références

1. Abrams J, Conley B, Mooney M et al. National Cancer Institutes Precision Medicine Initiatives for the New National Clinical Trials Network. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;34:71–76. DOI: [10.14694/edbook_am.2014.34.71](https://doi.org/10.14694/edbook_am.2014.34.71) (cf. p. 4).
2. Alexander BM, Wen PY, Trippa L et al. Biomarker-based adaptive trials for patients with glioblastoma—lessons from I-SPY 2. *Neuro Oncol* 2013;15:972–978. DOI: [10.1093/neuonc/not088](https://doi.org/10.1093/neuonc/not088) (cf. p. 105).
3. Altman DG & Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485. DOI: [10.1136/bmj.311.7003.485](https://doi.org/10.1136/bmj.311.7003.485) (cf. p. 51).
4. Altman DG & Bland JM. Statistics Notes: Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219. DOI: [10.1136/bmj.326.7382.219](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7382.219) (cf. p. 44).
5. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626–1634. DOI: [10.1200/JCO.2007.14.7116](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116) (cf. p. 21).
6. Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA et al. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004;351:1250–1251. DOI: [10.1056/nejme048225](https://doi.org/10.1056/nejme048225) (cf. p. 54).
7. Antoniou M, Jorgensen AL & Kolamunnage-Dona R. Biomarker-Guided Adaptive Trial Designs in Phase II and Phase III: A Methodological Review. *PLoS One* 2016;11:e0149803. DOI: [10.1371/journal.pone.0149803](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149803) (cf. pp. 106, 107).
8. Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé). France médecine génomique 2025. Paris, 2016. URL: <http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf> (consulté le 18/07/2017) (cf. p. 109).
9. Bach PB. Indication-Specific Pricing for Cancer Drugs. *JAMA* 2014;312:1629–1630. DOI: [10.1001/jama.2014.13235](https://doi.org/10.1001/jama.2014.13235) (cf. p. 97).
10. Bach PB. Walking the Tightrope Between Treatment Efficacy and Price. *J Clin Oncol* 2016;34:889–890. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.7397](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7397) (cf. p. 69).
11. Beishon M. Approval rating: how do the EMA and FDA compare? *Cancer World* 2014;58. URL: <http://cancerworld.org/Articles/Issues/58/January-February-2014/Cutting-Edge/637/Approval-rating-how-do-the-EMA-and-FDA-compare.html> (cf. p. 101).
12. Bentley TGK, Cohen JT, Elkin EB et al. Validity and Reliability of Value Assessment Frameworks for New Cancer Drugs. *Value Health* 2017;20:200–205. DOI: [10.1016/j.jval.2016.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.011) (cf. p. 69).

13. Bentley TG, Cohen JT, Elkin EB et al. Measuring the Value of New Drugs: Validity and Reliability of 4 Value Assessment Frameworks in the Oncology Setting. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:S34–S48. DOI: [10.18553/jmcp.2017.23.6-a.s34](https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.6-a.s34) (cf. p. 69).
14. Bhatt AN, Mathur R, Farooque A, Verma A & Dwarakanath BS. Cancer biomarkers - current perspectives. *Indian J Med Res* 2010;132:129–149 (cf. p. 2).
15. Bibeau F, Boissière-Michot F, Sabourin JC et al. Assessment of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in primary colorectal carcinomas and their related metastases on tissue sections and tissue microarray. *Virchows Arch* 2006;449:281–287. DOI: [10.1007/s00428-006-0247-9](https://doi.org/10.1007/s00428-006-0247-9) (cf. p. 19).
16. Blumenthal D. Realizing the Value (and Profitability) of Digital Health Data. *Ann of Inter Med* 2017;166:842. DOI: [10.7326/m17-0511](https://doi.org/10.7326/m17-0511) (cf. p. 109).
17. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Prac Oncol* 2006;3:540–551. DOI: [10.1038/ncponc0591](https://doi.org/10.1038/ncponc0591) (cf. p. 12).
18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:4000. DOI: [10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4000](https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4000) (cf. p. 21).
19. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–671. DOI: [10.1200/JCO.2008.20.8397](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8397) (cf. pp. 40, 42).
20. Bol JMvd, Mathijssen RHJ, Creemers GJM et al. A CYP3A4 Phenotype-Based Dosing Algorithm for Individualized Treatment of Irinotecan. *Clin Cancer Res* 2010;16:736–742. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1526](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1526) (cf. p. 100).
21. Bonastre J, Marguet S, Lueza B, Michiels S, Delaloge S & Saghatchian M. Cost effectiveness of molecular profiling for adjuvant decision making in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3513–3519. DOI: [10.1200/JCO.2013.54.9931](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.9931) (cf. p. 14).
22. Boyle EA, Li YI & Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell* 2017;169:1177–1186. DOI: [10.1016/j.cell.2017.05.038](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.038) (cf. p. 102).
23. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999;96:857–868. DOI: [10.1016/S0092-8674\(00\)80595-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80595-4) (cf. p. 18).
24. Buyse M, Loi S, Veer L van't et al. Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183–1192. DOI: [10.1093/jnci/djj329](https://doi.org/10.1093/jnci/djj329) (cf. p. 12).
25. Buzyn A, Blay JY, Hoog-Labouret N et al. Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:385–393. DOI: [10.1038/nrclinonc.2016.31](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.31) (cf. p. 67).

26. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Veer LV & Rutgers E. The MINDACT trial: The first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007;1:246–251. DOI: [10.1016/j.molonc.2007.10.004](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2007.10.004) (cf. p. 12).
27. Cardoso F, Veer LJ van't, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717–729. DOI: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253) (cf. pp. 12, 14).
28. Chandra A & Garthwaite C. The Economics of Indication-Based Drug Pricing. *N Engl J Med* 2017;377:103–106. DOI: [10.1056/NEJMp1705035](https://doi.org/10.1056/NEJMp1705035) (cf. p. 97).
29. Chen JJ, Lu TP, Chen YC & Lin WJ. Predictive biomarkers for treatment selection: statistical considerations. *Biomark Med* 2015;9:1121–1135. DOI: [10.2217/bmm.15.84](https://doi.org/10.2217/bmm.15.84) (cf. p. 105).
30. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015;26:1547–1573. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249) (cf. p. 69).
31. Chow SC, Chang M & Pong A. Statistical Consideration of Adaptive Methods in Clinical Development. *J Biopharm Stat* 2005;15:575–591. DOI: [10.1081/BIP-200062277](https://doi.org/10.1081/BIP-200062277) (cf. p. 105).
32. Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab Shows Activity in Colorectal Cancer Patients With Tumors That Do Not Express the Epidermal Growth Factor Receptor by Immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803–10. DOI: [10.1200/JCO.2005.08.037](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.037) (cf. p. 21).
33. Ciardiello F & Tortora G. EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160–1174. DOI: [10.1056/NEJMra0707704](https://doi.org/10.1056/NEJMra0707704) (cf. p. 15).
34. Citri A & Yarden Y. EGF–ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:505–516. DOI: [10.1038/nrm1962](https://doi.org/10.1038/nrm1962) (cf. p. 16).
35. Committee on Policy Issues in the Clinical Development and Use of Biomarkers for Molecularly Targeted Therapies. Biomarker Tests for Molecularly Targeted Therapies: Key to Unlocking Precision Medicine. Washington, DC, 2016. URL: <http://www.nap.edu/21860> (cf. p. 1).
36. Critical Path Opportunities Reports - Challenges and Opportunities Report - March 2004. 2004. URL: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm> (cf. p. 23).
37. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–345. DOI: [10.1056/NEJMoa033025](https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025) (cf. pp. 21, 37, 38, 40).
38. Cutsem EV, Peeters M, Siena S et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:1658–1664. DOI: [10.1200/JCO.2006.08.1620](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620) (cf. p. 50).
39. Dance A. Cancer immunotherapy comes of age. *Science* 2017;355:1220–1222. DOI: [10.1126/science.355.6330.1220](https://doi.org/10.1126/science.355.6330.1220) (cf. p. 10).

40. Darrow JJ, Avorn J & Kesselheim AS. New FDA breakthrough-drug category—implications for patients. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:89–90. DOI: [10.1056/NEJMc1405337](https://doi.org/10.1056/NEJMc1405337) (cf. p. 83).
41. Desai S & Jena AB. Do celebrity endorsements matter? Observational study of BRCA gene testing and mastectomy rates after Angelina Jolie’s New York Times editorial. *BMJ* 2016;355:i6357. DOI: [10.1136/bmj.i6357](https://doi.org/10.1136/bmj.i6357) (cf. p. 7).
42. Deverka P, Messner DA, McCormack R et al. Generating and evaluating evidence of the clinical utility of molecular diagnostic tests in oncology. *Genet Med* 2015;18:780–787. DOI: [10.1038/gim.2015.162](https://doi.org/10.1038/gim.2015.162) (cf. pp. 36, 101, 102).
43. Diehl JA, Cheng M, Roussel MF & Sherr CJ. Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev* 1998;12:3499–3511 (cf. p. 18).
44. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM & Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005–2012. *JAMA* 2014;311:368–377. DOI: [10.1001/jama.2013.282034](https://doi.org/10.1001/jama.2013.282034) (cf. pp. 66, 82).
45. DrugAbacus. Methods: selection of drugs and indications. URL: <http://www.drugabacus.org/methods/> (cf. p. 83).
46. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med* 2007;9:819–825 (cf. p. 35).
47. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can testing of tumor tissue for mutations in EGFR pathway downstream effector genes in patients with metastatic colorectal cancer improve health outcomes by guiding decisions regarding anti-EGFR therapy? *Genet Med* 2013;15:517–527. DOI: [10.1038/gim.2012.184](https://doi.org/10.1038/gim.2012.184) (cf. pp. 4, 36, 101).
48. Feero W. Clinical application of whole-genome sequencing: Proceed with care. *JAMA* 2014;311:1017–1019. DOI: [10.1001/jama.2014.1718](https://doi.org/10.1001/jama.2014.1718) (cf. p. 12).
49. Fojo Tito, Mailankody Sham & Lo Andrew. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: The John Conley lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1225–1236. DOI: [10.1001/jamaoto.2014.1570](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1570) (cf. p. 96).
50. Fojo T & Lo AW. Price, value, and the cost of cancer drugs. *Lancet Oncol* 2016;17:3–5. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00564-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00564-1) (cf. p. 69).
51. Freidlin B, Jiang W & Simon R. The Cross-Validated Adaptive Signature Design. *Clin Cancer Res* 2010;16:691–698. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1357](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1357) (cf. p. 106).
52. Freidlin B & Simon R. Adaptive Signature Design: An Adaptive Clinical Trial Design for Generating and Prospectively Testing A Gene Expression Signature for Sensitive Patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:7872–7878. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-05-0605](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0605) (cf. p. 106).

53. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P et al. Pharmacogenomic Biomarker Information in Drug Labels Approved by the United States Food and Drug Administration: Prevalence of Related Drug Use. *Pharmacotherapy* 2008;28:992–998. DOI: [10.1592/phco.28.8.992](https://doi.org/10.1592/phco.28.8.992) (cf. p. 24).
54. Ghinea N, Lipworth W & Kerridge I. Propaganda or the cost of innovation? Challenging the high price of new drugs. *BMJ* 2016;352:i1284. DOI: [10.1136/bmj.i1284](https://doi.org/10.1136/bmj.i1284) (cf. p. 69).
55. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ et al. *BMC Genomics* 2006;7:278. DOI: [10.1186/1471-2164-7-278](https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-278) (cf. p. 13).
56. Gornall J, Hoey A & Ozieranski P. A pill too hard to swallow: how the NHS is limiting access to high priced drugs. *BMJ* 2016;354:i4117. DOI: [10.1136/bmj.i4117](https://doi.org/10.1136/bmj.i4117) (cf. p. 69).
57. Group BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2001;69:89–95. DOI: [10.1067/mcp.2001.113989](https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989) (cf. p. 1).
58. Hahn AW & Martin MG. Precision medicine: lessons learned from the SHIVA trial. *Lancet Oncol* 2015;16:e580–e581. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00458-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00458-1) (cf. p. 108).
59. Hajdu SI. The First Biochemical Test for Detection of Cancer. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:222–223. URL: <http://www.annclinlabsci.org/content/36/2/222> (cf. p. 2).
60. Hanahan D & Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–674. DOI: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013) (cf. p. 2).
61. Harrington D & Parmigiani G. I-SPY 2 — A Glimpse of the Future of Phase 2 Drug Development? *N Engl J Med* 2016;375:7–9. DOI: [10.1056/NEJMp1602256](https://doi.org/10.1056/NEJMp1602256) (cf. p. 105).
62. Haute autorité de santé. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : Annexe scientifique. 2014. URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1734840/en/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-annexe-scientifique (consulté le 05/03/2014) (cf. pp. 10, 35).
63. Hernán MA & Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758–764. DOI: [10.1093/aje/kwv254](https://doi.org/10.1093/aje/kwv254) (cf. p. 109).
64. Hingorani AD, Windt DAvd, Riley RD et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: Stratified medicine research. *BMJ* 2013;346:e5793–e5793. DOI: [10.1136/bmj.e5793](https://doi.org/10.1136/bmj.e5793) (cf. pp. 36, 101).
65. Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK & et al. Characteristics of oncology clinical trials: Insights from a systematic analysis of clinicaltrials.gov. *JAMA Intern Med* 2013;173:972–979. DOI: [10.1001/jamainternmed.2013.627](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.627) (cf. p. 66).
66. Hollebecque A, Massard C & Soria JC. Implementing precision medicine initiatives in the clinic: a new paradigm in drug development. *Current Opinion in Oncology* 2014;26:340–346. DOI: [10.1097/CCO.000000000000077](https://doi.org/10.1097/CCO.000000000000077) (cf. p. 4).

67. Howie L, Bradford H & Abernethy AP. A Comparison of FDA and EMA Drug Approval: Implications for Drug Development and Cost of Care. 2013. URL: <http://www.cancernetwork.com/oncology-journal/comparison-fda-and-ema-drug-approval-implications-drug-development-and-cost-care> (cf. p. 101).
68. Hynes NE & Lane HA. ERBB Receptors and Cancer: The Complexity of Targeted Inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5:580–580. DOI: [10.1038/nrc1667](https://doi.org/10.1038/nrc1667) (cf. p. 18).
69. Imai K & Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6:714–727. DOI: [10.1038/nrc1913](https://doi.org/10.1038/nrc1913) (cf. p. 20).
70. Institut national du cancer. Rapport scientifique 2012-2013. 2013. URL: <https://itcancer.aviesan.fr/Local/itcancer/files/53/Rapport-scientifique-INCa-2013-Francais.pdf> (consulté le 28/01/2014) (cf. pp. 4, 20).
71. Ioannidis JPA. Acknowledging and Overcoming Nonreproducibility in Basic and Preclinical Research. *JAMA* 2017;317:1019–1020. DOI: [10.1001/jama.2017.0549](https://doi.org/10.1001/jama.2017.0549) (cf. p. 102).
72. Ioannidis JP. Limits to forecasting in personalized medicine: An overview. *Int J Forecasting* 2009;25:773–783. DOI: [10.1016/j.ijforecast.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ijforecast.2009.05.003) (cf. p. 102).
73. Ioannidis JP & Khoury MJ. Are randomized trials obsolete or more important than ever in the genomic era? *Genome Med* 2013;5:32 (cf. pp. 33, 101).
74. Iqbal S & Lenz HJ. Integration of novel agents in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54:S32–S39. DOI: [10.1007/s00280-004-0884-0](https://doi.org/10.1007/s00280-004-0884-0) (cf. pp. 21, 37).
75. Janes H, Brown MD, Huang Y & Pepe MS. An approach to evaluating and comparing biomarkers for patient treatment selection. *Int J Biostat* 2014;10:99–121. DOI: [10.1515/ijb-2012-0052](https://doi.org/10.1515/ijb-2012-0052) (cf. p. 2).
76. Janes H, Pepe MS, Bossuyt PM & Barlow WE. Measuring the Performance of Markers for Guiding Treatment Decisions. *Ann Intern Med* 2011;154:253–259. URL: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00006> (cf. pp. xvi, 2, 3, 36).
77. Janes H, Pepe MS & Huang Y. A Framework for Evaluating Markers Used to Select Patient Treatment. *Med Decis Making* 2013;0272989X13493147. DOI: [10.1177/0272989X13493147](https://doi.org/10.1177/0272989X13493147) (cf. p. 2).
78. Janes H, Pepe MS, McShane LM, Sargent DJ & Heagerty PJ. The Fundamental Difficulty With Evaluating the Accuracy of Biomarkers for Guiding Treatment. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv157. DOI: [10.1093/jnci/djv157](https://doi.org/10.1093/jnci/djv157) (cf. p. 2).
79. Johnson JR, Bross P, Cohen M et al. Approval Summary Imatinib Mesylate Capsules for Treatment of Adult Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase. *Clin Cancer Res* 2003;9:1972–1979. URL: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/6/1972> (cf. p. 10).

80. Jolie A. My Medical Choice. The New York Times 2013. URL: <https://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html> (cf. p. 7).
81. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040–2048. DOI: [10.1056/NEJMoa071834](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071834) (cf. p. 40).
82. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757–1765. DOI: [10.1056/NEJMoa0804385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385) (cf. p. 21).
83. Karlin E & Phillips E. Genotyping for Severe Drug Hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:1–11. DOI: [10.1007/s11882-013-0418-0](https://doi.org/10.1007/s11882-013-0418-0) (cf. p. 99).
84. Kesselheim AS, Myers J & Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 2011;305:2320–2326. DOI: [10.1001/jama.2011.769](https://doi.org/10.1001/jama.2011.769) (cf. pp. 82, 96, 97).
85. Kesselheim AS. An Empirical Review of Major Legislation Affecting Drug Development: Past Experiences, Effects, and Unintended Consequences. *Milbank Q.* 2011;89:450–502. DOI: [10.1111/j.1468-0009.2011.00636.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2011.00636.x) (cf. pp. 82, 83).
86. Kesselheim AS & Hwang TJ. Breakthrough Medical Devices and the 21st Century Cures Act. *Ann Intern Med* 2016;N/A:N/A–N/A. DOI: [10.7326/M15-1906](https://doi.org/10.7326/M15-1906) (cf. p. 97).
87. Kesselheim AS, Wang B, Franklin JM & Darrow JJ. Utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. *BMJ* 2015;351:h4633. DOI: [10.1136/bmj.h4633](https://doi.org/10.1136/bmj.h4633) (cf. pp. 82, 83).
88. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II et al. The BATTLE Trial: Personalizing Therapy for Lung Cancer. *Cancer Discovery* 2011;1:44–53. DOI: [10.1158/2159-8274.CD-10-0010](https://doi.org/10.1158/2159-8274.CD-10-0010) (cf. p. 105).
89. Kirkpatrick P, Graham J & Muhsin M. Fresh from the pipeline: Cetuximab. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004;3:549–550. DOI: [10.1038/nrd1445](https://doi.org/10.1038/nrd1445) (cf. p. 20).
90. Koehler M, Donnelly ET, Kalanovic D, Dagher R & Rothenberg ML. Pragmatic randomized clinical trials: a proposal to enhance evaluation of new cancer therapies with early signs of exceptional activity. *Ann Oncol* 2016;27:1342–1348. DOI: [10.1093/annonc/mdw143](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw143) (cf. p. 51).
91. Kumar H, Fojo T & Mailankody S. An Appraisal of Clinically Meaningful Outcomes Guidelines for Oncology Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2016;2:1238. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.0931](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0931) (cf. p. 96).
92. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ & Talpaz M. Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138:819–830. DOI: [10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00010](https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00010) (cf. pp. 5, 54).

93. Lanthier M, Miller KL, Nardinelli C & Woodcock J. An Improved Approach To Measuring Drug Innovation Finds Steady Rates Of First-In-Class Pharmaceuticals, 1987–2011. *Health Aff* 2013;32:1433–1439. DOI: [10.1377/hlthaff.2012.0541](https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.0541) (cf. p. 83).
94. Laurent-Puig P, Blons H & Cugnenc PH. Sequence of molecular genetic events in colorectal tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev* 1999;8 Suppl 1:S39–47. DOI: [10.1097/00008469-199912001-00007](https://doi.org/10.1097/00008469-199912001-00007) (cf. p. 11).
95. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00188-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00188-6) (cf. p. 108).
96. Le Tourneau C, Paoletti X, Servant N et al. Randomised proof-of-concept phase II trial comparing targeted therapy based on tumour molecular profiling vs conventional therapy in patients with refractory cancer: results of the feasibility part of the SHIVA trial. *Br J Cancer* 2014;111:17–24. DOI: [10.1038/bjc.2014.211](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.211) (cf. p. 108).
97. Ledford H. Cocktails for cancer with a measure of immunotherapy. *Nature* 2016;532:162–164. DOI: [10.1038/532162a](https://doi.org/10.1038/532162a) (cf. p. 10).
98. Lenz HJ, Cutsem EV, Khambata-Ford S et al. Multicenter Phase II and Translational Study of Cetuximab in Metastatic Colorectal Carcinoma Refractory to Irinotecan, Oxaliplatin, and Fluoropyrimidines. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:4914–4921. DOI: [10.1200/jco.2006.06.7595](https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.7595) (cf. p. 40).
99. Lesko LJ & Zineh I. DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA. *Pharmacogenomics* 2010;11:507–12. DOI: [10.2217/pgs.10.16](https://doi.org/10.2217/pgs.10.16) (cf. p. 23).
100. Lesko L. The Critical Path of Warfarin Dosing: Finding an Optimal Dosing Strategy Using Pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:301–303. DOI: [10.1038/clpt.2008.133](https://doi.org/10.1038/clpt.2008.133) (cf. p. 24).
101. Li X, Dunn J, Salins D et al. Digital Health: Tracking Physiomes and Activity Using Wearable Biosensors Reveals Useful Health-Related Information. *PLOS Biology* 2017;15:e2001402. DOI: [10.1371/journal.pbio.2001402](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001402) (cf. p. 109).
102. Lonergan M, Senn SJ, McNamee C et al. Defining drug response for stratified medicine. *Drug Discovery Today* 2017;22:173–179. DOI: [10.1016/j.drudis.2016.10.016](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.10.016) (cf. p. 4).
103. Long E & Ganz P. Cost-effectiveness of universal brca1/2 screening: Evidence-based decision making. *JAMA Oncol* 2015;1:1217–1218. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.2340](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2340).
104. Long EF & Ganz PA. Cost-effectiveness of UniversalBRCA1/2 Screening. *JAMA Oncology* 2015;1:1217. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.2340](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2340) (cf. pp. 7, 9).
105. Ludwig JA & Weinstein JN. Biomarkers in Cancer Staging, Prognosis and Treatment Selection. *Nature Reviews Cancer* 2005;5:845–856. DOI: [10.1038/nrc1739](https://doi.org/10.1038/nrc1739) (cf. pp. 2, 20).

106. Lyman GH & Moses HL. Biomarker Tests for Molecularly Targeted Therapies: Laying the Foundation and Fulfilling the Dream. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:2061–2066. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.3160](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3160) (cf. p. 2).
107. Mahon FX. Is going for cure in chronic myeloid leukemia possible and justifiable? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:122–128. DOI: [10.1182/asheducation-2012.1.122](https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.122) (cf. p. 43).
108. Mailankody S & Prasad V. Five years of cancer drug approvals: Innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 2015;1:539–540. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.0373](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0373) (cf. p. 96).
109. Mailankody S & Prasad V. Implications of Proposed Medicare Reforms to Counteract High Cancer Drug Prices. *JAMA* 2016;316:271. DOI: [10.1001/jama.2016.5998](https://doi.org/10.1001/jama.2016.5998) (cf. p. 69).
110. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568–579. DOI: [10.1056/nejmoa0706135](https://doi.org/10.1056/nejmoa0706135) (cf. pp. 35, 99).
111. Malottki K, Biswas M, Deeks JJ et al. Stratified medicine in european medicines agency licensing: a systematic review of predictive biomarkers. *BMJ Open* 2014;4:e004188. URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/4/1/e004188> (cf. p. 101).
112. Mendelsohn J. Personalizing Oncology: Perspectives and Prospects. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:1904–1911. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.3605](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3605) (cf. p. 4).
113. Messersmith WA & Ahnen DJ. Targeting EGFR in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1834–1836. DOI: [10.1056/NEJMe0806778](https://doi.org/10.1056/NEJMe0806778) (cf. pp. 21, 102).
114. Mortality G & Death Collaborators C of. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Oncol* 2015;385:117–171. DOI: [10.1016/s0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61682-2) (cf. p. 55).
115. Muller B. Imatinib and Its Successors – How Modern Chemistry has Changed Drug Development. *Current Pharmaceutical Design* 2009;15:120–133. DOI: [10.2174/138161209787002933](https://doi.org/10.2174/138161209787002933) (cf. p. 10).
116. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted> (consulté le 12/01/2015) (cf. p. 10).
117. Ng SB, Turner EH, Robertson PD et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 2009;461:272–276. DOI: [10.1038/nature08250](https://doi.org/10.1038/nature08250) (cf. p. 5).
118. Nissen SE. Pharmacogenomics and clopidogrel: Irrational exuberance? *JAMA* 2011;306:2727–2728. DOI: [10.1001/jama.2011.1865](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1865) (cf. p. 101).
119. O'Donovan PJ & Livingston DM. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis* 2010;31:961–967. DOI: [10.1093/carcin/bgq069](https://doi.org/10.1093/carcin/bgq069) (cf. p. 9).

120. Oldenhuis C, Oosting S, Gietema J & Vries E de. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer* 2008;44:946–953. DOI: [10.1016/j.ejca.2008.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.03.006) (cf. p. 2).
121. Ontario HQ. KRAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Advanced Colorectal Cancer. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2010;10:1–49 (cf. pp. 36, 101).
122. Orphan Drug Act of 1983. Pub L. No. 97–414, 96 Stat. 2049 (cf. p. 82).
123. Osnabrugge RL, Head SJ, Zijlstra F et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med* 2015;17:3–11. DOI: [10.1038/gim.2014.76](https://doi.org/10.1038/gim.2014.76) (cf. p. 100).
124. Paggio JCD, Sullivan R, Schrag D et al. Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncol* 2017;18:887–894. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30415-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30415-1) (cf. p. 96).
125. Palomaki GE, Bradley LA, Douglas MP, Kolor K & Dotson WD. Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genet Med* 2009;11:21–34. DOI: [10.1097/GIM.0b013e31818efd77](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31818efd77) (cf. p. 100).
126. Paoletti X, Asselain B, Kamal M et al. Design and statistical principles of the SHIVA trial. *Chin Clin Oncol* 2015;4:32. DOI: [10.3978/j.issn.2304-3865.2015.02.02](https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2015.02.02) (cf. p. 108).
127. Pease AM, Krumholz HM, Downing NS, Aminawung JA, Shah ND & Ross JS. Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review. *BMJ* 2017;357:j1680. DOI: [10.1136/bmj.j1680](https://doi.org/10.1136/bmj.j1680) (cf. p. 103).
128. Personalized Medicine Coalition. The Case for Personalized Medicine. 2009. URL: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/the_case_for_pm1.pdf (cf. p. 24).
129. Personalized Medicine Coalition. Personalized Medicine by the Numbers. 2014. URL: <http://pmc.site-ym.com/link.asp?ymlink=2404114> (consulté le 03/04/2017) (cf. p. 24).
130. Porta C, Paglino C & Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol* 2014;4. DOI: [10.3389/fonc.2014.00064](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00064) (cf. p. 18).
131. Prasad V. Why Randomized Controlled Trials Are Needed to Accept New Practices: 2 Medical Worldviews. *Mayo Clinic Proceedings* 2013;88:1046–1050. DOI: [10.1016/j.mayocp.2013.04.026](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.04.026) (cf. p. 101).
132. Prasad V, De Jesús K & Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:381–390. DOI: [10.1038/nrclinonc.2017.31](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.31) (cf. p. 69).
133. Prasad V, Kim C, Burotto M & Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015;175:1389–1398. DOI: [10.1001/jamainternmed.2015.2829](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2829) (cf. p. 83).

134. Prasad V & Oseran A. Do we need randomised trials for rare cancers? *Eur J Cancer* 2015;51:1355–1357. DOI: [10.1016/j.ejca.2015.04.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.015) (cf. p. 102).
135. Prasad V, Vandross A, Toomey C et al. A Decade of Reversal: An Analysis of 146 Contradicted Medical Practices. *Mayo Clinic Proceedings* 2013;88:790–798. DOI: [10.1016/j.mayocp.2013.05.012](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.012) (cf. p. 102).
136. Prasad V, Wang R, Afifi SH & Mailankody S. The Rising Price of Cancer Drugs—A New Old Problem? *JAMA Oncology* 2017;3:277. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.4275](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4275) (cf. p. 69).
137. Preskorn SH, Kane CP, Lobello K et al. Cytochrome P450 2D6 Phenoconversion Is Common in Patients Being Treated for Depression. *J Clin Psychiatry* 2013;74:614–621. DOI: [10.4088/jcp.12m07807](https://doi.org/10.4088/jcp.12m07807) (cf. p. 100).
138. Prioritizing targets for precision cancer medicine.25:2295–2303. DOI: [10.1093/annonc/mdu478](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu478) (cf. p. 4).
139. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2016. URL: <https://www.R-project.org/> (cf. pp. 27, 45, 55, 56, 84).
140. Reed SD & Lyman GH. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer. *Cancer* 2012;118:6298–6299. DOI: [10.1002/cncr.27665](https://doi.org/10.1002/cncr.27665) (cf. p. 14).
141. Ryan E, Sheahan K, Creavin B, Mohan HM & Winter DC. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017;116:38–57. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.05.006) (cf. p. 9).
142. Saad ED, Paoletti X, Burzykowski T & Buyse M. Precision medicine needs randomized clinical trials. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2017;14:317–323. DOI: [10.1038/nrclinonc.2017.8](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.8) (cf. p. 101).
143. Sadée W & Dai Z. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Hum Mol Genet* 2005;14 (Suppl 2):R207–214. DOI: doi.org/10.1093/hmg/ddi261 (cf. pp. 1, 23, 100).
144. Salmi LR, Coureau G, Bailhache M & Mathoulin-Pélissier S. To Screen or Not to Screen. *Mayo Clinic Proceedings* 2016;91:1594–1605. DOI: [10.1016/j.mayocp.2016.07.017](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.017) (cf. p. 2).
145. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J & Mayer RJ. Phase II Trial of Cetuximab in Patients With Refractory Colorectal Cancer That Expresses the Epidermal Growth Factor Receptor. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:1201–1208. DOI: [10.1200/jco.2004.10.182](https://doi.org/10.1200/jco.2004.10.182) (cf. p. 40).
146. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM & Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005;307:1098–1101. DOI: [10.1126/science.1106148](https://doi.org/10.1126/science.1106148) (cf. pp. 17, 18).
147. Sawyers CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330–1340. DOI: [10.1056/NEJM199904293401706](https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401706) (cf. p. 43).
148. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol* 2015;33:2563–2577. DOI: [10.1200/JCO.2015.61.6706](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6706) (cf. p. 69).

149. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol* 2016;34:2925–2934. DOI: [10.1200/JCO.2016.68.2518](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2518) (cf. p. 69).
150. Schnipper LE & Meropol N. ASCO Addresses the Rising Cost of Cancer Care. *J Oncol Pract* 2009;5:214–215. DOI: [10.1200/JOP.0941504](https://doi.org/10.1200/JOP.0941504) (cf. p. 69).
151. Shah RR & Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:698–721. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2012.04328.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04328.x) (cf. p. 24).
152. Shah RR & Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:222–240. DOI: [10.1111/bcp.12441](https://doi.org/10.1111/bcp.12441) (cf. p. 100).
153. Sharp A, Bhosle J, Abdelraouf F, Popat S, O'Brien M & Yap TA. Development of molecularly targeted agents and immunotherapies in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2016;60:26–39. DOI: [10.1016/j.ejca.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.004) (cf. p. 10).
154. Shaw A, Bradley MD, Elyan S & Kurian KM. Tumour biomarkers: diagnostic, prognostic, and predictive. *BMJ* 2015;351:h3449. DOI: [10.1136/bmj.h3449](https://doi.org/10.1136/bmj.h3449) (cf. p. 2).
155. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963–1971. DOI: [10.1056/NEJMoa1406766](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766) (cf. p. 50).
156. Shimazawa R & Ikeda M. Differences in pharmacogenomic biomarker information in package inserts from the United States, the United Kingdom and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:468–75. DOI: [10.1111/jcpt.12089](https://doi.org/10.1111/jcpt.12089) (cf. p. 101).
157. Shimazawa R & Ikeda M. Approval gap of pharmacogenomic biomarkers and in vitro companion diagnostics between the United States and Japan. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:210–214. DOI: [10.1111/jcpt.12129](https://doi.org/10.1111/jcpt.12129) (cf. p. 101).
158. Siena S, Sartore-Bianchi A, Nicolantonio FD, Balfour J & Bardelli A. Biomarkers Predicting Clinical Outcome of Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. 2009;101:1308–1324. DOI: [10.1093/jnci/djp280](https://doi.org/10.1093/jnci/djp280) (cf. p. 2).
159. Simon RM, Paik S & Hayes DF. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446–1452. DOI: [10.1093/jnci/djp335](https://doi.org/10.1093/jnci/djp335) (cf. p. 36).
160. Stegmeier F, Warmuth M, Sellers WR & Dorsch M. Targeted cancer therapies in the twenty-first century: lessons from imatinib. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:543–552. DOI: [10.1038/clpt.2009.297](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.297) (cf. p. 10).
161. Stergiopoulos K & Brown DL. Genotype-Guided vs Clinical Dosing of Warfarin and Its Analogues. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:1330. DOI: [10.1001/jamainternmed.2014.2368](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2368) (cf. p. 100).
162. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. DOI: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919) (cf. p. 109).

163. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:209–217. DOI: [10.1200/JCO.2014.58.1322](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1322) (cf. p. 11).
164. Sullivan R & Aggarwal A. Health policy: Putting a price on cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:137–138. DOI: [10.1038/nrclinonc.2016.12](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.12) (cf. p. 69).
165. Tafuri G, Stolk P, Trotta F et al. How do the EMA and FDA decide which anticancer drugs make it to the market? A comparative qualitative study on decision makers' views. *Ann Oncol* 2014;25:265–269. DOI: [10.1093/annonc/mdt512](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt512) (cf. p. 101).
166. Tajik P, Zwinderman AH, Mol BW & Bossuyt PM. Trial designs for personalizing cancer care: a systematic review and classification. *Clin Cancer Res* 2013;19:4578–4588. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-3722](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3722) (cf. pp. 36, 103, 104).
167. Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV et al. In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs. *Mayo Clin Proc* 2015;90:996–1000. DOI: [10.1016/j.mayocp.2015.06.001](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.06.001) (cf. p. 69).
168. Temple R. Enrichment of clinical study populations. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:774–778. DOI: [10.1038/clpt.2010.233](https://doi.org/10.1038/clpt.2010.233) (cf. p. 54).
169. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med* 2009;11:3–14. DOI: [10.1097/GIM.0b013e318184137c](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318184137c) (cf. pp. 2, 3).
170. Todd N, Valleron AJ & Bougnères P. Prenatal loss of father during World War One is predictive of a reduced lifespan in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:4201–4206. DOI: [10.1073/pnas.1617911114](https://doi.org/10.1073/pnas.1617911114) (cf. p. 6).
171. Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM, Laing R & Tafuri G. Evaluation of Oncology Drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: When Differences Have an Impact on Clinical Practice. *J Clin Oncol* 2011;29:2266–2272. DOI: [10.1200/JCO.2010.34.1248](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1248) (cf. p. 101).
172. Tutton R. Pharmacogenomic biomarkers in drug labels: what do they tell us? *Pharmacogenomics* 2014;15:297–304. DOI: [10.2217/pgs.13.198](https://doi.org/10.2217/pgs.13.198) (cf. pp. 24, 25, 33).
173. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Erbitux (Cetuximab) BLA 125084/167 letter. 2009. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2009/125084s01671tr.pdf (cf. p. 41).
174. US Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Application number:202570Orig1s000. Medical review(s). 2011. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570orig1s000MedR.pdf (cf. p. 50).
175. US Food and Drug Administration. New drug, antibiotic, and biological drug product regulations; accelerated approval—FDA. Final rule. *Federal Register* 1992;57:58942–58960 (cf. p. 83).

176. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacogenomic Data Submissions. 2005. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079849.pdf> (consulté le 03/04/2017) (cf. p. 23).
177. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Implementing the PLR Content and Format Requirements. 2013. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075082.pdf> (consulté le 03/04/2017) (cf. p. 24).
178. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–1417. DOI: [10.1056/NEJMoa0805019](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019) (cf. p. 21).
179. Vargas AJ & Harris CC. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. *Nature Reviews Cancer* 2016;16:525–537. DOI: [10.1038/nrc.2016.56](https://doi.org/10.1038/nrc.2016.56) (cf. p. 1).
180. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet* 2017;101:5–22. DOI: [10.1016/j.ajhg.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005) (cf. p. 12).
181. Vivot A, Glymour MM, Tzourio C, Amouyel P, Chêne G & Dufouil C. Association of Alzheimer’s related genotypes with cognitive decline in multiple domains: results from the Three-City Dijon study. *Mol Psychiatry* 2015. DOI: [10.1038/mp.2015.62](https://doi.org/10.1038/mp.2015.62) (cf. p. 12).
182. Wang SJ, O’Neill RT & Hung HMJ. Approaches to evaluation of treatment effect in randomized clinical trials with genomic subset. *Pharm Stat* 2007;6:227–244. DOI: [10.1002/pst.300](https://doi.org/10.1002/pst.300) (cf. p. 105).
183. Weiss GJ. Precision medicine: lessons learned from the SHIVA trial. *Lancet Oncol* 2015;16:e580. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00387-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00387-3) (cf. p. 108).
184. Wierzbicki R, Jonker DJ, Moore MJ et al. A phase II, multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with refractory, metastatic colorectal carcinoma with absent epidermal growth factor receptor immunostaining. *Invest New Drugs* 2009;29:167–174. DOI: [10.1007/s10637-009-9341-6](https://doi.org/10.1007/s10637-009-9341-6) (cf. pp. 39, 40).
185. Wilt TJ & Dahm P. PSA screening for prostate cancer. *BMJ* 2014;348:g2559. DOI: [10.1136/bmj.g2559](https://doi.org/10.1136/bmj.g2559) (cf. p. 2).
186. Woodcock J & LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017;377:62–70. DOI: [10.1056/NEJMra1510062](https://doi.org/10.1056/NEJMra1510062) (cf. p. 66).
187. Zettler PJ, Sherkow JS & Greely HT. 23andMe, the Food and Drug Administration, and the Future of Genetic Testing. *JAMA Internal Medicine* 2014;174:493–494. DOI: [10.1001/jamainternmed.2013.14706](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14706) (cf. p. 12).
188. Ziegelstein RC. Personomics. *JAMA Internal Medicine* 2015;175:888–889. DOI: [10.1001/jamainternmed.2015.0861](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0861) (cf. p. 109).
189. Zineh I & Huang SM. Biomarkers in drug development and regulation: a paradigm for clinical implementation of personalized medicine. *Biomarkers in Medicine* 2011;5:705–713. DOI: [10.2217/bmm.11.90](https://doi.org/10.2217/bmm.11.90) (cf. p. 1).

Publication 1: Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs

Vivot Alexandre, Boutron Isabelle, Ravaud Philippe & Porcher Raphaël. Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs. *Genetics in Medicine* 2015; 17(9): 733–8. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.181>.

articles/article_notices.pdf

articles/article_notices.pdf

articles/article_notices.pdf

articles/article_notices.pdf

articles/article_notices.pdf

articles/article_notices.pdf

articles/article_notices_supp.pdf

articles/article_notices_supp.pdf

articles/article_notices_supp.pdf

articles/article_notices_supp.pdf

articles/article_notices_supp.pdf

Publication 2: Evidence for Treatment-by-Biomarker interaction for FDA-approved Oncology Drugs with Required Pharmacogenomic Biomarker Testing.

Vivot Alexandre, Boutron Isabelle, Béraud-Chaulet Geoffroy, Zeitoun Jean-David, Ravaud Philippe & Porcher Raphaël. Evidence for Treatment-by-Biomarker interaction for FDA-approved Oncology Drugs with Required Pharmacogenomic Biomarker Testing. *Scientific Reports* 2017; 7(1) <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07358-7>

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence.pdf

articles/article_evidence_supp.pdf

articles/article_evidence_supp.pdf

articles/article_evidence_supp.pdf

articles/article_evidence_supp.pdf

articles/article_evidence_supp.pdf

Publication 3: Pharmacogenomic biomarkers as inclusion criteria in clinical trials of oncology-targeted drugs: a mapping of ClinicalTrials.gov.

Vivot Alexandre, Li Jacques, Zeitoun Jean-David, Mourah Samia, Créquit Perrine, Ravaud Philippe & Porcher Raphaël. Pharmacogenomic biomarkers as inclusion criteria in clinical trials of oncology-targeted drugs: a mapping of ClinicalTrials.gov. *Genetics in Medicine* 2015; 18(8): 796–805. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.165>

articles/article_mapping.pdf

Publication 4: Clinical Benefit, Price and Approval Characteristics of FDA-approved New Drugs for Treating Advanced Solid Cancer, 2000-2015.

Vivot Alexandre, Jacot Justine, Zeitoun Jean-David, Ravaud Philippe, Créquit Perrine & Porcher Raphaël. Clinical Benefit, Price and Approval Characteristics of FDA-approved New Drugs for Treating Advanced Solid Cancer, 2000-2015. *Annals of Oncology* 2017;28: 1111–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx053>

articles/article_value.pdf

articles/article_value.pdf

articles/article_value.pdf

articles/article_value.pdf

articles/article_value.pdf

articles/article_value.pdf

Résumé

La médecine personnalisée représente une grande attente et un grand espoir dans la lutte contre le cancer. Cette approche vise à adapter les traitements aux caractéristiques personnelles du patient, principalement des biomarqueurs génétiques.

Dans notre premier travail, nous avons analysé l'ensemble des médicaments approuvés par la FDA avec un biomarqueur pharmacogénétique dans leur label et montré (1) que l'oncologie représentait un tiers des médicaments avec un biomarqueur dans leur notice et (2) qu'une part importante des médicaments en oncologie mentionnaient le biomarqueur pour requérir un test avant la prescription du médicament contrairement aux autres domaines thérapeutiques.

Notre deuxième travail a analysé les essais cliniques soumis à la FDA en vue de la mise sur le marché des thérapies ciblées pour lesquelles il existait une indication restreinte aux patients présentant un certain biomarqueur. Nous concluons que dans deux tiers des cas, l'utilisation du biomarqueur pour sélectionner les patients à traiter était basée sur les résultats des essais cliniques restreints aux patients biomarqueur-positifs et, qu'ainsi, il n'existait aucune donnée clinique permettant de conclure à une différence d'effet traitement selon les valeurs du biomarqueur.

Pour notre troisième travail, nous avons réalisé une cartographie de l'ensemble des essais enregistrés sur le registre américain des essais cliniques pour les médicaments anti-cancéreux avec la mention d'un biomarqueur dans leur label. Nous avons mis en évidence des variations très importantes entre les médicaments quant au recours à des essais enrichis et au fait de tester un médicament dans plusieurs indications ou avec plusieurs biomarqueurs prédictifs.

Dans notre quatrième travail, nous avons étudié la question du bénéfice apporté par les médicaments anti-cancéreux dans un contexte d'augmentation très importante des prix et grâce à la publication récente de deux échelles par les sociétés européenne et américaine d'oncologie (ESMO et ASCO). Nous avons analysé le bénéfice de tous les médicaments anti-cancéreux approuvés entre 2000 et 2015 pour le traitement d'une tumeur solide. Nous avons montré (1) la faible valeur des récents médicaments anti-cancéreux, (2) l'absence de relation entre le prix et la valeur de ces médicaments et (3) l'absence de différence de bénéfice entre médicaments de médecine personnalisée et médicaments classiques.

En conclusion, la présence de biomarqueurs prédictifs dans le label des médicaments — souvent citée comme critère de succès de la médecine personnalisée — est pour l'instant restreinte en grande partie à l'oncologie. Le niveau de preuve pour l'utilité clinique est souvent inconnu car les études sont restreintes à un sous-groupe de patients positifs pour le biomarqueur dès les phases initiales du développement du médicament. Enfin, seul un tiers des médicaments anti-cancéreux approuvés par la FDA entre 2000 et 2015 ont un bénéfice cliniquement pertinent, sans différence de bénéfice clinique entre les médicaments avec et sans biomarqueur et sans relation entre le prix et le bénéfice de ces médicaments.

Mots-clés: Médecine personnalisée, pharmacogénétique, cancer, régulation du médicament, valeur.