

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

19^e colloque 2019

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :
comment les intégrer ?**

Essais de phase II orientés par le profil moléculaire

Christophe Le Tourneau

Département d'essais cliniques précoces (D3i) Institut Curie, Paris et Saint-Cloud,
INSERM U900, Université de Paris-Saclay, Paris, France

Abstract

Dans le paradigme qui est resté longtemps en vigueur dans la recherche en oncologie, les traitements étaient développés par organe. Ceci a conduit à la mise à disposition de traitements - chimiothérapies, thérapies ciblées ou agents d'immunothérapie - approuvés pour tel ou tel type de tumeur, sans prise en compte de l'existence éventuelle d'une altération moléculaire. Aujourd'hui, les essais de phase II orientés sur le profil moléculaire ne testent pas uniquement l'efficacité des médicaments mais également les modalités de sélection du médicament à administrer au patient, en fonction du profil moléculaire de sa tumeur. Les nouvelles technologies à haut débit permettent de séquencer la tumeur du patient, fournissant au clinicien des informations sur ses caractéristiques biologiques, utiles pour déterminer le traitement le plus adapté. Cette approche a conduit à l'émergence d'un nouveau concept, celui de la « médecine de précision » et à la mise en place d'essais thérapeutiques - essais de stratification moléculaire ou histologique, tests d'algorithmes thérapeutiques - dont l'objectif est de vérifier si le séquençage de la tumeur en vue de déterminer le meilleur traitement permet d'améliorer la survie du patient.

DE L'ESSAI DE PHASE II TRADITIONNEL À LA PRISE EN COMPTE DU PROFIL MOLÉCULAIRE

Pendant longtemps, en oncologie, la phase II a constitué la suite logique de la phase I. Les essais de phase I portaient sur quelques patients et avaient pour objectif de déterminer la dose recommandée du produit à l'étude, en fonction de la toxicité (*maximum tolerated dose*, MTD) et, le cas échéant, en fonction de quelques signes cliniques d'efficacité. La phase II s'initiait à l'issue de la phase I, dans un type tumoral spécifique et avec le produit à la dose recommandée, pour en examiner les signaux d'activité et en poursuivre éventuellement l'étude en phase III.

Dans l'ancien paradigme, les traitements anti-cancéreux étaient développés par organe (poumon, sein, côlon, ...), conduisant à l'arsenal thérapeutique considérable dont nous disposons aujourd'hui en oncologie, constitué de médicaments approuvés pour tel ou tel type de tumeur. Aux différents types de cancer correspondent certaines chimiothérapies, certaines thérapies ciblées ou certains agents d'immunothérapie à administrer même en présence d'une altération moléculaire. Dans la pratique clinique, le raisonnement s'entend par type tumoral : lorsqu'un patient est vu en consultation, le traitement est décidé en fonction du type de cancer identifié.

Dans les essais de phase II orientés sur le profil moléculaire, l'étude ne porte pas uniquement sur l'efficacité des médicaments mais également sur les modalités de sélection du médicament à administrer au patient, en fonction du profil moléculaire de sa tumeur.

Aujourd'hui, les nouvelles technologies utilisées en oncologie permettent de séquencer la tumeur du patient dans des conditions raisonnables de prix et de temps de réalisation. Ce séquençage fournit au clinicien des informations sur les caractéristiques biologiques de la tumeur, utiles pour déterminer le traitement le plus adapté à ce que le séquençage aura révélé. Cette approche a conduit à l'émergence d'un nouveau paradigme, le concept dit de la « médecine de précision ». Celui-ci induit pour le clinicien de ne plus raisonner par type tumoral mais plutôt de se fonder sur une évaluation précise des caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient comme préalable à sa prise en charge thérapeutique.

Le nouveau concept de médecine de précision a conduit à la mise en place d'essais thérapeutiques, en particulier des « essais de phase II basés sur le profil moléculaire ». L'objectif en est de vérifier si le séquençage de la tumeur en vue de déterminer le meilleur traitement permet d'améliorer la survie du patient.

ESSAIS STRATIFIÉS DE MÉDECINE DE PRÉCISION

Il existe différents types d'essais de médecine de précision. Ceux-ci peuvent être des essais dits « de stratification » tels les essais de stratification moléculaire ou les essais de stratification histologique.

Essais de stratification moléculaire de type « *umbrella* »

L'essai FOCUS4, mené au Royaume-Uni chez des patients sous chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique en première ligne^[1] est un exemple d'un essai de type « *umbrella* » (parapluie). Dans cet essai, les patients ne montrant pas de progrès à l'issue des quatre cycles de chimiothérapie étaient randomisés dans une sous-étude au cours de laquelle ils recevaient une thérapie ciblée correspondant aux altérations moléculaires identifiées par le séquençage de leur tumeur.^[1] Dans ce type d'essai, un seul type de cancer est évalué mais plusieurs altérations moléculaires révélées par le séquençage sont considérées, et les traitements appliqués sont sélectionnés en fonction de celles-ci.

Essais de stratification histologique de type « basket »

Les essais de type « basket » reposent sur le principe d'un même médicament donné à des patients porteurs de multiples types de tumeurs avec altérations moléculaires spécifiques. Ces patients ont tous comme particularité d'exprimer la cible de ce médicament. Ce type d'essais a conduit à des obtentions d'AMM aux Etats-Unis.

Ce fut le cas du pembrolizumab, première thérapie ciblée approuvée indépendamment du type tumoral et uniquement en fonction d'une altération moléculaire (instabilité micro-satellitaire), qui s'est avéré être non une thérapie ciblée comme attendu, mais une immunothérapie. Ce produit, premier médicament de médecine de précision, montre une grande efficacité chez les patients ayant une instabilité micro-satellitaire, non seulement dans le cancer colorectal mais également dans le cancer de l'endomètre, voire dans certains autres types de tumeur.^[2] En revanche, le pembrolizumab ne montre aucune efficacité chez les patients sans altération moléculaire.^[2] Ce constat a conduit à l'obtention d'une AMM du pembrolizumab aux USA pour les patients avec instabilité micro-satellitaire.

Le deuxième traitement approuvé sur la base d'une altération moléculaire, indépendamment du type tumoral et sur la base des résultats d'un essai *basket*^[3] était le larotrectinib puis l'entrectinib, des inhibiteurs du gène *NTRK* (*neurotrophic receptor tyrosine kinase*), chez des patients présentant une fusion de ce gène.^[3] Ces patients sont assez rares (<1 %) mais dans cette population, cette thérapie ciblée qui inhibe le gène *NTRK* s'avère extrêmement efficace. Des patients avec de multiples types de cancers ont été inclus dans cette étude où il a été constaté un fort taux de réponse au larotrectinib : la très grande majorité des patients étaient répondeurs, indépendamment de leur âge et du type de leur tumeur.^[3] Cette molécule a également obtenu une AMM sur la base de ces observations.

Le point commun à ces essais stratifiés réside dans le fait que ce sont des essais de phase II, parallèles d'une certaine manière, qui testent l'efficacité d'un médicament dans un sous-groupe de patients caractérisé d'un point de vue moléculaire et histologique.

ESSAIS DE TEST D'ALGORITHME

Le deuxième type d'essais nouveaux est celui des essais qui testent spécifiquement des algorithmes. Ces essais ne peuvent pas déterminer si tel ou tel médicament est efficace dans tel ou tel type de cancer, ils déterminent uniquement si l'algorithme de traitement qui a été utilisé permet d'améliorer la survie des patients.

Essais non randomisés

La première étude de ce type a été l'essai pilote de von Hoff et al,^[4] publié il y a près de 10 ans. Cette étude s'intéressait à des patients présentant de multiples types de cancer, réfractaires au traitement standard. La biopsie d'une métastase était réalisée (analyse moléculaire par immuno-histochimie, FISH - hybridation fluorescente in situ - et expression génique) et si une altération cible était identifiée, le traitement correspondant était donné.^[4] Celui-ci pouvait être une thérapie ciblée, une hormonothérapie, une chimiothérapie — l'algorithme utilisé incluant des prédicteurs de réponse à la chimiothérapie — ou encore des médicaments non indiqués en oncologie, tels que la metformine qui pouvait être administrée sur la base de certaines altérations dans cet essai.^[4] L'efficacité de la stratégie était évaluée en termes de PFS (*progression-free survival* ou survie sans progression), temps pendant lequel la maladie est contrôlée par le traitement. La PFS sous traitement ciblé basé sur la caractérisation moléculaire de la tumeur était divisé par la PFS sous le dernier traitement reçu par le patient, traitement non basé sur une altération moléculaire, le séquençage ayant été réalisé après. Le ratio de ces deux PFS déterminé, le traitement était considéré comme efficace si ce ratio était >1,3, en d'autres termes si la PFS sous traitement basé sur le profil moléculaire était d'au moins 30 % plus longue que la PFS sous le dernier traitement.^[4] Parmi les 66 patients qui avaient été traités, 27 % (n=18) présentaient un ratio >1,3, permettant de conclure que chez ces 18 patients, la caractérisation moléculaire, comme base de sélection du traitement, avait amélioré la survie. Ce résultat indiquait aussi que ce traitement était plus pertinent que le précédent.

L'essai non randomisé MOSCATO, a été réalisé à l'Institut Gustave Roussy sur le même principe mais à l'aide de technologies plus récentes telles que le séquençage à haut débit.^[5] Plus de 1000 patients ont été inclus dans cet essai et leur tumeur séquencée ; en fonction des altérations découvertes, les patients ont reçu une thérapie ciblée correspondant à l'altération identifiée.^[5] L'évaluation du ratio des PFS a montré un taux de 33 % de patients avec un ratio >1,3 indiquant une amélioration de la survie et l'efficacité de cette stratégie.^[5]

L'essai international WINTHER a montré une amélioration supplémentaire.^[6] Dans cette étude des biopsies ont été pratiquées sur les tumeurs des patients afin d'en analyser l'ADN. Une biopsie du tissu sain adjacent a également été faite afin d'évaluer les différences d'expression génique au niveau de l'ARN (acide ribonucléique).^[6] Grâce à un algorithme, selon les altérations identifiées au niveau de l'ADN, les patients recevaient une thérapie ciblée ; en revanche, en l'absence d'altération, l'algorithme prédéfini (algorithme de Vladimir Lazar^[7]) était utilisé : en fonction de l'analyse de l'ARN le patient recevait un traitement correspondant à son expression génique particulière.^[6]

Dans ces essais, de multiples médicaments sont en fait utilisés pour des patients porteurs de multiples cancers sans que cela permette de savoir quel médicament est efficace dans tel type de cancer. Ils ne permettent que de déterminer si l'algorithme utilisé pour donner les médicaments est pertinent ou s'il ne l'est pas. L'essai WINTHER s'est avéré négatif quant au critère principal mais il a montré que 22,4 % des patients avaient un ratio des PFS >1,5, et il représente le premier essai utilisant un algorithme de traitement basé sur l'ADN mais également sur l'ARN.^[6] Il est maintenant possible d'imaginer des essais testant des algorithmes de traitement qui prendront en compte l'épigénétique, l'épigénome ou le métabolome... L'étude WINTHER^[6], comme les études TARGET^[8] et I-PREDICT^[9] démontre clairement la faisabilité de l'intégration de nouvelles stratégies de dépistage moléculaire au-delà du séquençage classique de l'ADN tumoral pour guider la thérapie chez les patients atteints de cancer (**Figure 1**).^[10]

Figure 1. Nouveaux concepts évalués dans les études I-PREDICT,^[9] TARGET^[8] et WINTHER,^[6] des approches qui illustrent de façon certaine l'orientation à venir de la médecine de précision en oncologie.^[10]

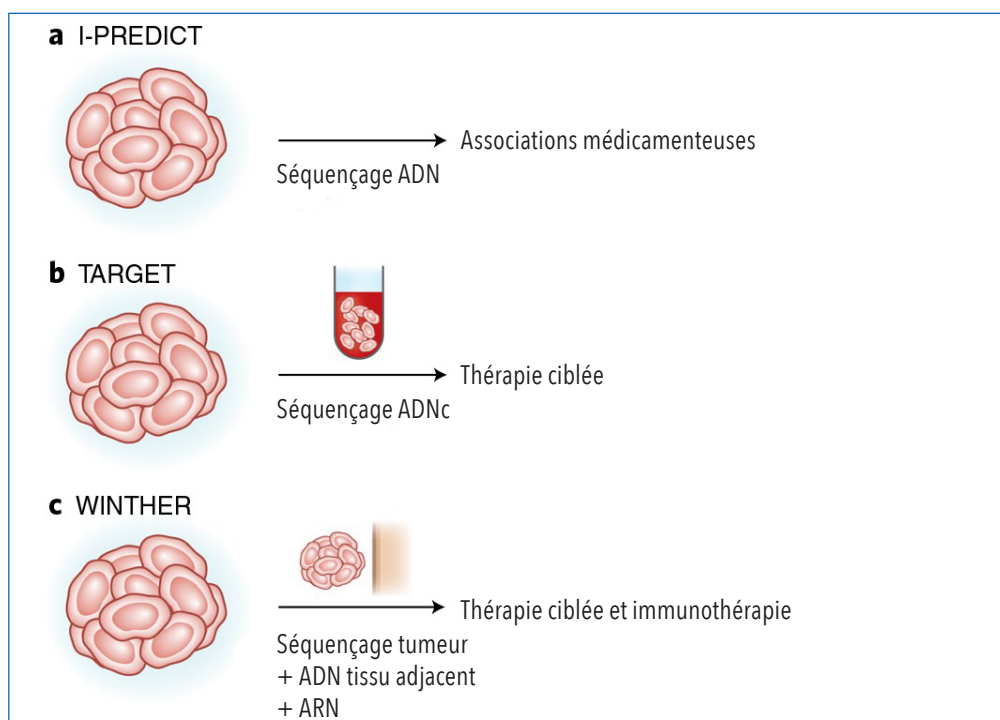
a : l'essai I-PREDICT, dans lequel des mutations tumorales sont utilisées pour identifier des combinaisons appropriées de médicaments.

b : TARGET, dans lequel le séquençage de l'ADNc est utilisé pour guider la thérapie.

c : WINTHER, qui associe un séquençage de l'ARN au séquençage de la tumeur pour guider la thérapie

ADNc : ADN tumoral circulant ; ARN : acide ribonucléique

Traduit avec permission de Springer Nature : Reference [10] Nat Med 2019;25:711-712. Le Tourneau et al. Molecular profiling in precision medicine oncology. © 2019.



Il faut néanmoins noter certaines limites à l'utilisation du ratio des PFS :

- l'hypothèse sous-jacente que la cinétique tumorale est linéaire au cours du temps,
- le caractère rétrospectif de l'évaluation de la PFS sous le traitement précédent, avec des outils d'évaluation de l'efficacité et un timing d'exams probablement différents,
- si l'on se focalise sur les patients avec un ratio des PFS > 1,3, qu'en est-il des patients avec un ratio des PFS < 0,7 ?

Essais randomisés

A ce jour, un seul essai de phase II randomisé, l'étude de preuve de concept SHIVA, a été publié en 2015.^[11] Cet essai mené par l'Institut Curie, qui a inclus des patients avec tous types de cancer réfractaires au traitement standard, a comparé une thérapie moléculaire ciblée à une chimiothérapie conventionnelle.^[11] La thérapie moléculaire ciblée était basée sur les résultats d'une biopsie de métastase et un profilage moléculaire complet de la tumeur.^[11] Un cross-over était réalisé dans le courant de l'étude, permettant aux patients sous traitement standard de recevoir par la suite la thérapie ciblée.^[11] L'algorithme de traitement préalablement défini n'a pas permis de montrer une différence entre les deux bras de l'étude en termes de PFS^[11] et n'a donc pas démontré de capacité à améliorer la survie des patients. Cet « échec » ne remet pas en question le concept de médecine de précision et on est autorisé à penser qu'un autre algorithme de traitement pourrait obtenir un meilleur résultat. D'autres résultats d'essais randomisés en cours sont attendus.

Ces essais qui testent des algorithmes de traitement chez des patients porteurs de multiples types de cancer avec évaluation de multiples altérations moléculaires et administration de multiples traitements, sont incapables d'évaluer l'efficacité individuelle d'un médicament dans un sous-groupe de patients. Ils testent uniquement l'efficacité de l'algorithme de traitement utilisé.

LES DÉFIS

Les défis liés aux essais de type *basket* et *umbrella* résident d'abord dans la rareté de la plupart des altérations moléculaires : des centaines de patients peuvent faire l'objet d'un dépistage sans qu'aucun d'entre eux ne montre l'altération moléculaire recherchée. Un autre défi est la difficulté à inclure des patients : dans l'essai NTRK de l'Institut Curie où 500 patients étaient inclus, seules deux fusions ont été découvertes.^[3]

Cette difficulté en induit une autre : du fait de la petite taille des échantillons dans les sous-groupes de patients, liée à la rareté de certains cancers et de certaines altérations, et du fait de l'insuffisance de puissance statistique qui en découle, il n'est pas possible d'obtenir des sous-analyses réalisées pour chaque sous-groupe de résultats avec une puissance suffisante pour conclure et affiner les résultats en termes de types de cancer et types d'altérations. C'est là la difficulté rencontrée dans l'essai *basket* américain CUSTOM mené dans les tumeurs thoraciques et qui avait pour objectif d'évaluer de façon indépendante les effets de plusieurs thérapies ciblées sur des altérations moléculaires spécifiques dans plusieurs sous-types histologiques.^[12]

Dans les essais qui testent des algorithmes, le plus grand défi est l'algorithme lui-même, dont la technologie utilisée pour détecter une altération moléculaire.^[13] Ainsi, dans l'étude de Ratan et al^[14], dans laquelle une même tumeur était séquencée à l'aide de trois appareils différents, les résultats obtenus par ces trois outils n'étaient pas superposables. Un résultat de séquençage obtenu par un appareil peut être différent de celui obtenu par un autre.

Un même constat peut être fait avec les seuils utilisés dans les pipelines bio-informatiques en termes de couverture, de pourcentage de mutation, de nombre de copies ou de taille de l'amplicon. Dans une étude, cinq pipelines différents ont été utilisés pour le même prélèvement.^[15] Les résultats montrent que seules 57 % des altérations étaient communes aux cinq résultats.^[15]

Un autre défi est celui de l'association d'un médicament à une altération.^[13] Les algorithmes de traitement utilisés aujourd'hui sont simplistes parce qu'unidimensionnels (1 altération, 1 médicament). Ceux-ci devraient être multidimensionnels. La mise en commun des résultats de toutes les études réalisées à ce jour pourrait probablement contribuer à faire évoluer les algorithmes de traitement vers cette « multidimensionnalité ».^[13] Enfin, la hiérarchisation des altérations moléculaires est une autre nécessité. Il est possible d'utiliser dans ce sens l'ESCAT (*ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*)^[16] qui est un algorithme de traitement en soi. Il serait souhaitable de le valider pour montrer que le recours à l'ESCAT permet d'améliorer la survie des patients.

CONCLUSION

Les technologies à haut débit ont ouvert la porte aux essais de médecine de précision tels que les essais de stratification. D'autres essais testent des algorithmes de traitement en déterminant leur efficacité, mais sans évaluer l'efficacité des médicaments à proprement parler. Aucun essai clinique n'a clairement démontré la valeur ajoutée du séquençage moléculaire ; celui-ci ne devrait être utilisé chez les patients atteints de cancer métastatique qu'en vue de les inclure dans des essais thérapeutiques.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Kaplan R, Maughan T, Crook A, Fisher D, Wilson R, Brown L, Parmar M. Evaluating many treatments and biomarkers in oncology: a new design. *J Clin Oncol* 2013; 31:4562-8.
- [2] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509-20.
- [3] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378:731-9.
- [4] Von Hoff DD, Stephenson JJ Jr, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28(33):4877-83.
- [5] Massard C, Michiels S, Ferté C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017; 7:586-95.
- [6] Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med* 2019; 25:751-8.
- [7] Lazar V, Rubin E, Depil S, Pawitan Y, Martini JF, Gomez-Navarro J, et al. A simplified interventional mapping system (SIMS) for the selection of combinations of targeted treatments in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6:14139-14152.
- [8] Rothwell DG, Ayub M, Cook N, Thistlethwaite F, Carter L, Dean E, et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nat Med* 2019; 25:738-743.
- [9] Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019; 25:744-750.
- [10] Le Tourneau C, Borcoman E, Kamal M. Molecular profiling in precision medicine oncology. *Nat Med* 2019; 25:711-712.
- [11] Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavaille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1324-34.
- [12] Lopez-Chavez A, Thomas A, Rajan A, Raffeld M, Morrow B, Kelly R, et al. Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies: a biomarker-derived, multiarm, multihistology phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2015; 33:1000-7.

- [13] [Le Tourneau C, Kamal M, Tsimberidou AM, Bedard P, Pierron G, Callens C, et al. Treatment algorithms based on tumor molecular profiling: the essence of precision medicine trials. J Natl Cancer Inst 2015; 108\(4\).](#)
 - [14] [Ratan A, Miller W, Guillory J, Stinson J, Seshagiri S, Schuster SC. Comparison of sequencing platforms for single nucleotide variant calls in a human sample. PLoS One 2013; 8\(2\):e55089.](#)
 - [15] [O'Rawe J, Jiang T, Sun G, Wu Y, Wang W, Hu J, et al. Low concordance of multiple variant-calling pipelines: practical implications for exome and genome sequencing. Genome Med 2013; 5:28.](#)
 - [16] [Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets \(ESCAT\). Ann Oncol 2018; 29:1895-1902.](#)
-