



Etudes monobras / comparaison historique / RWD

Point de vue du clinicien

Julien Mazieres

CHU de Toulouse, Université Paul Sabatier,
INSERM UMR1037



**Pôle des voies
respiratoires**

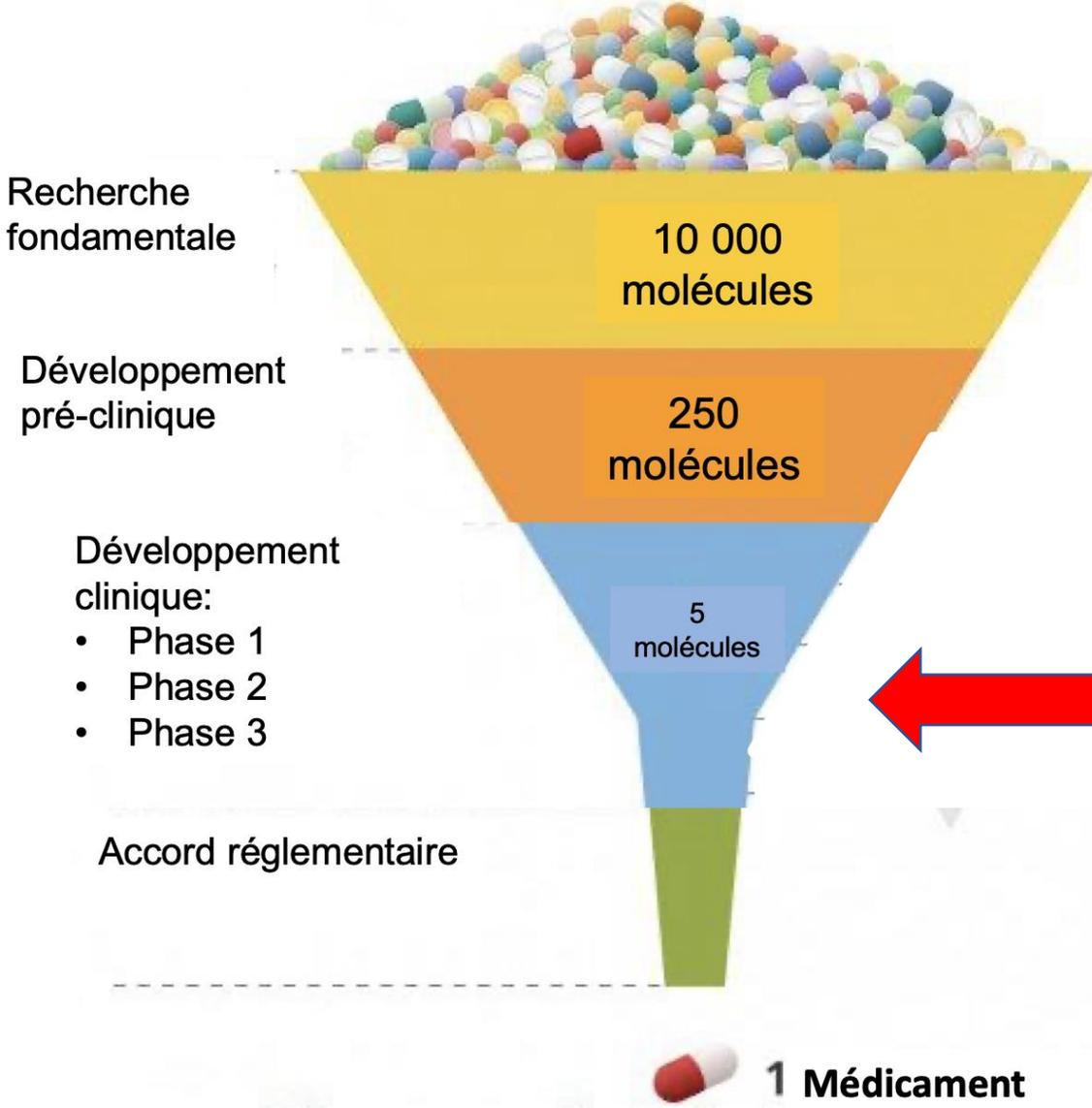
CHU
TOULOUSE

Services pneumologie, chirurgie thoracique, ORL

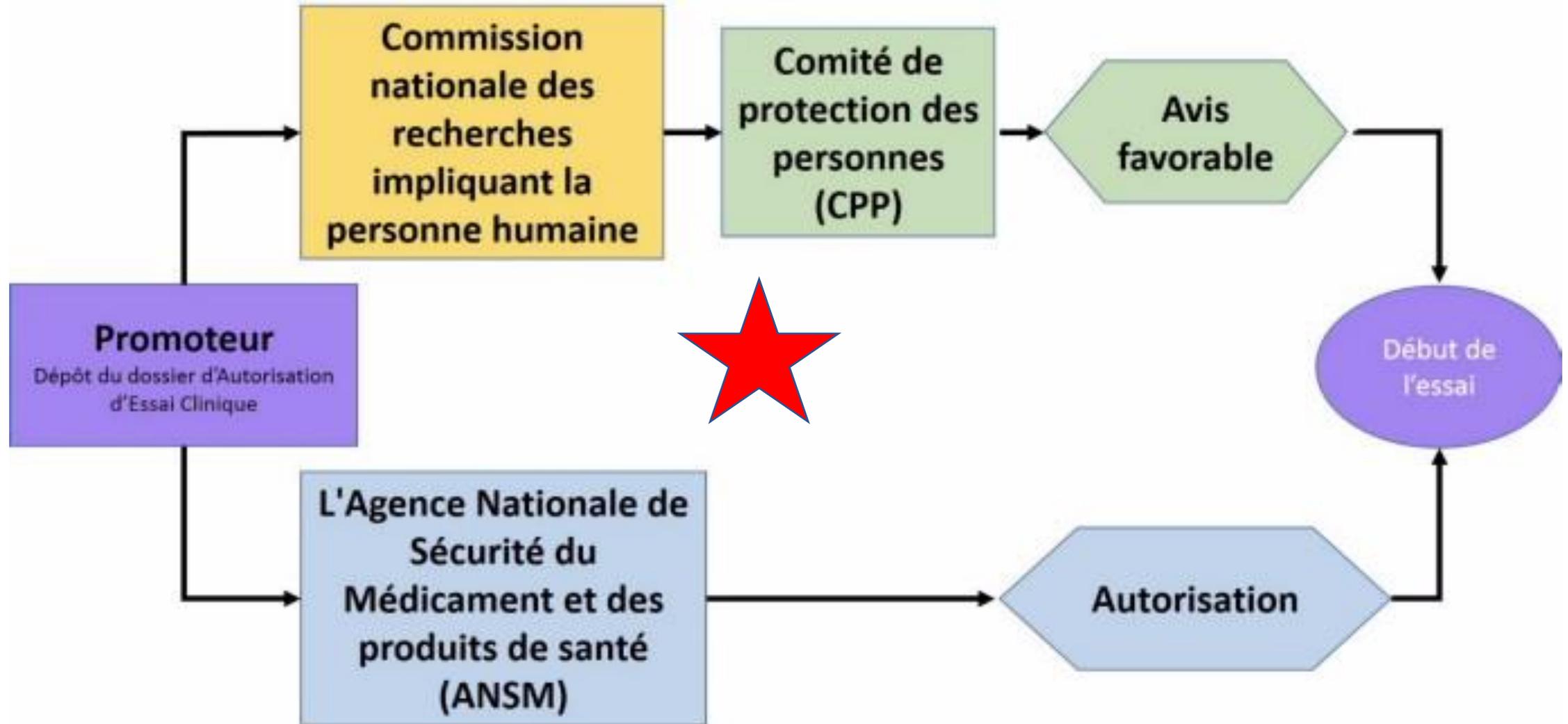


INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE

Introduction

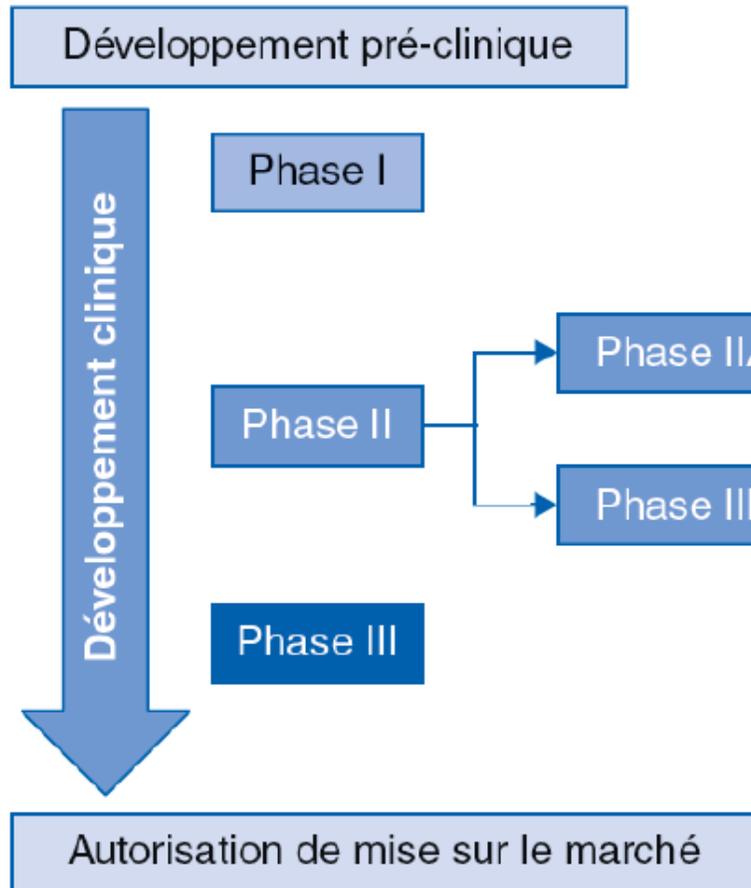


Introduction (France)

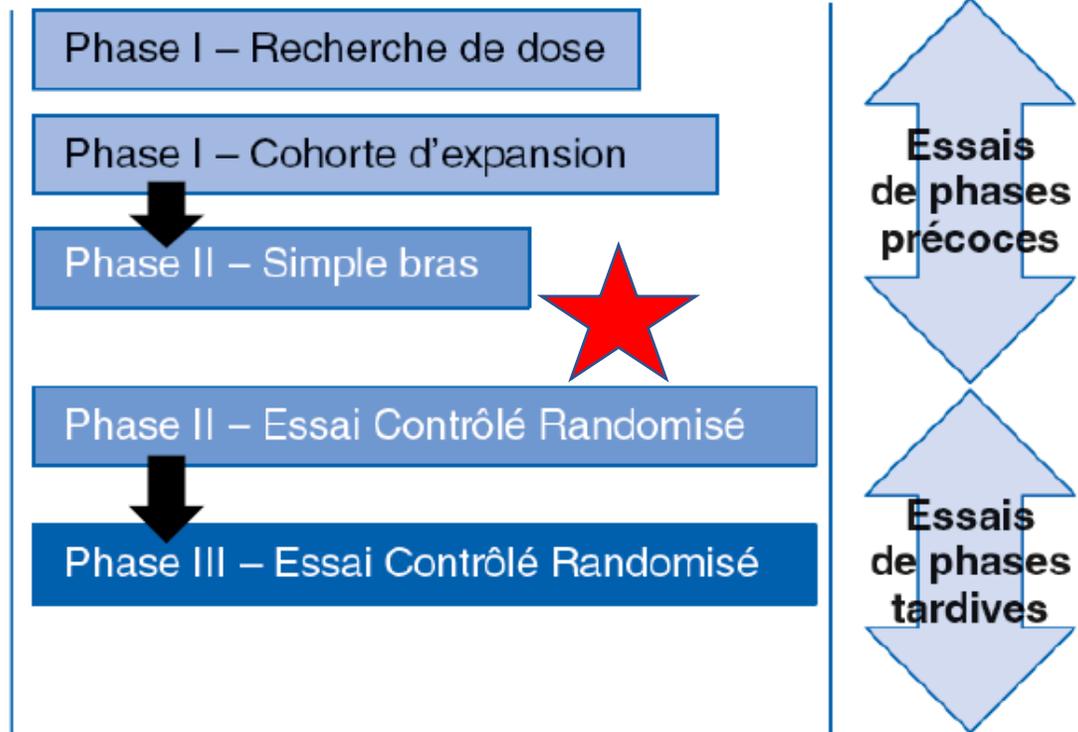


Développement classique du médicament

Développement classique du médicament

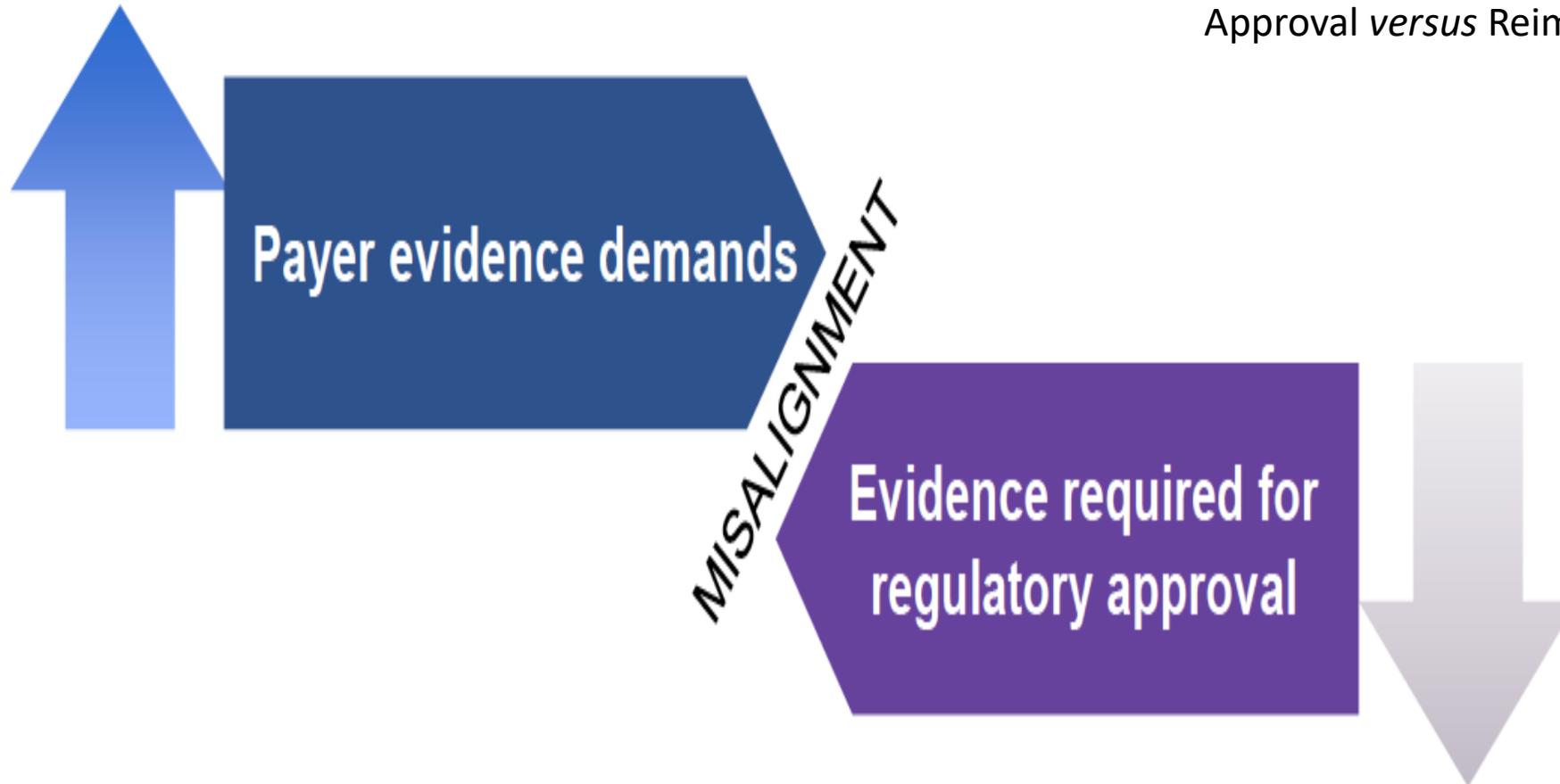


Évolution du schéma du développement du médicament



La problématique

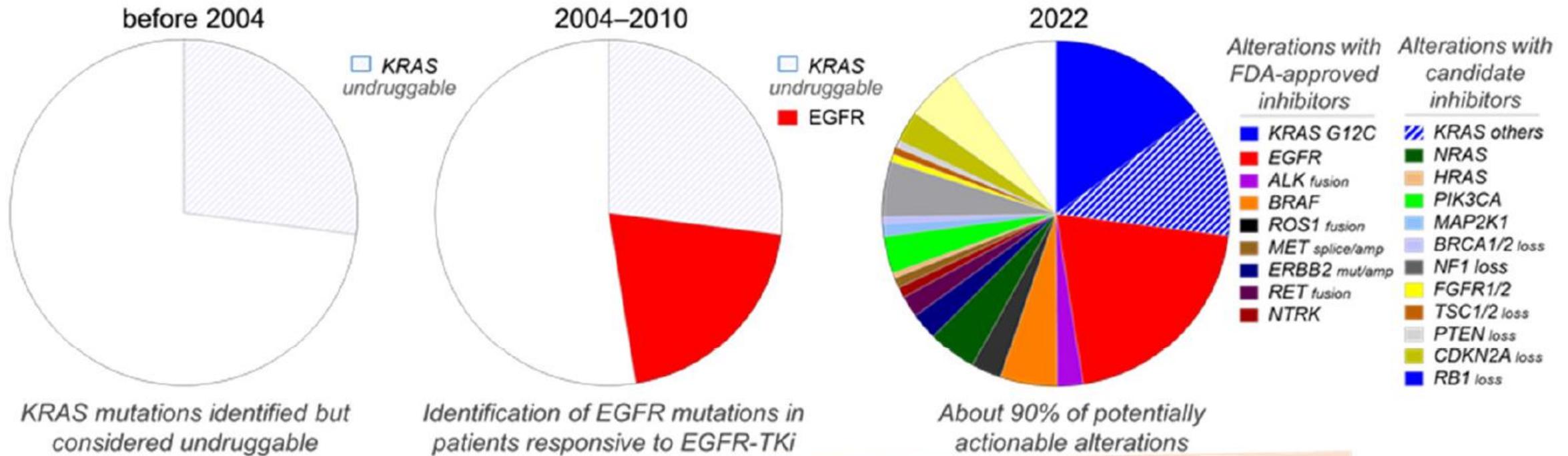
Approval *versus* Reimbursement



Nouvelles cibles thérapeutiques (exemple du cancer bronchique)

A

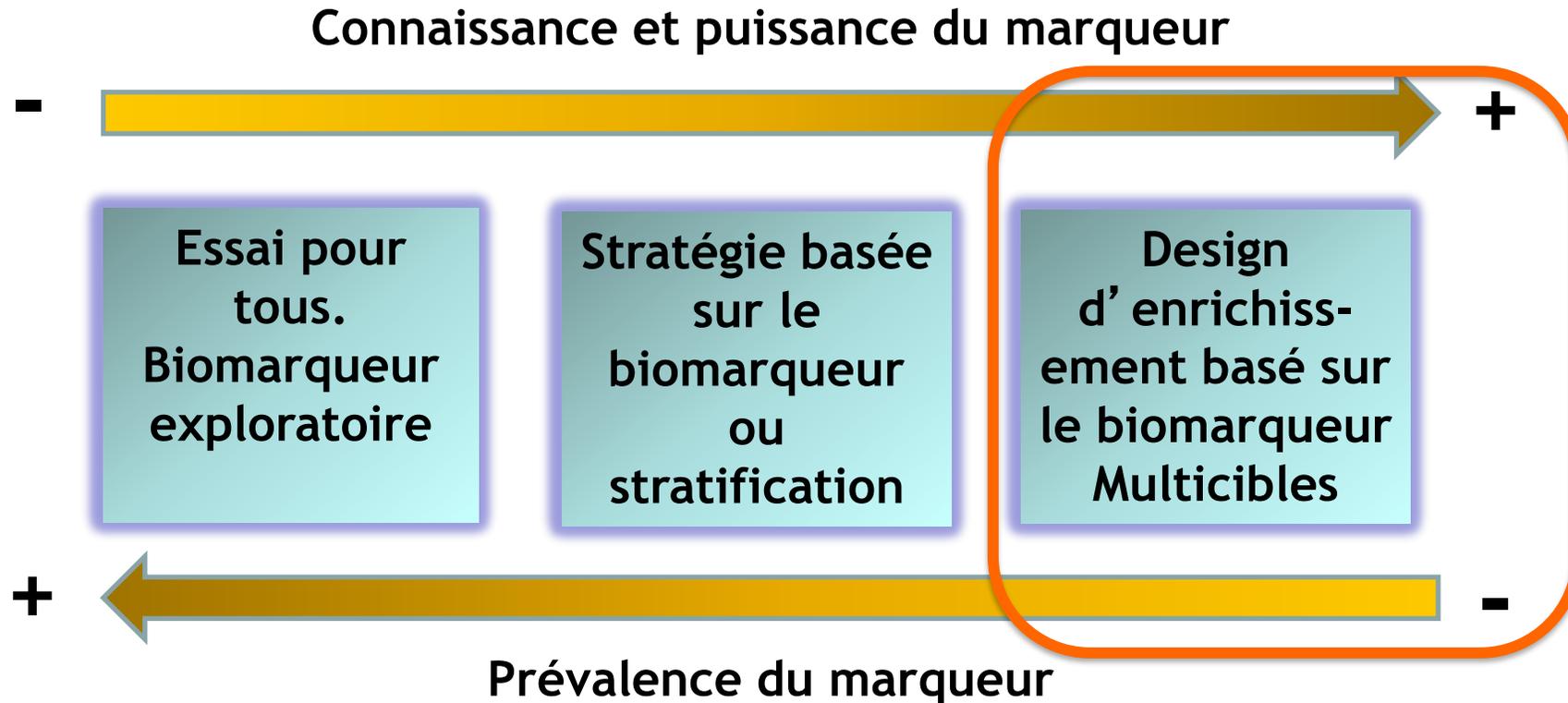
Discovery of potential actionable molecular alterations in lung adenocarcinoma



Response rate, Overall survival

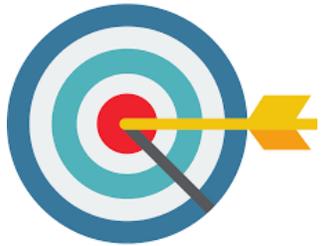
Toxicity

Les essais cliniques à l'heure de la médecine personnalisée



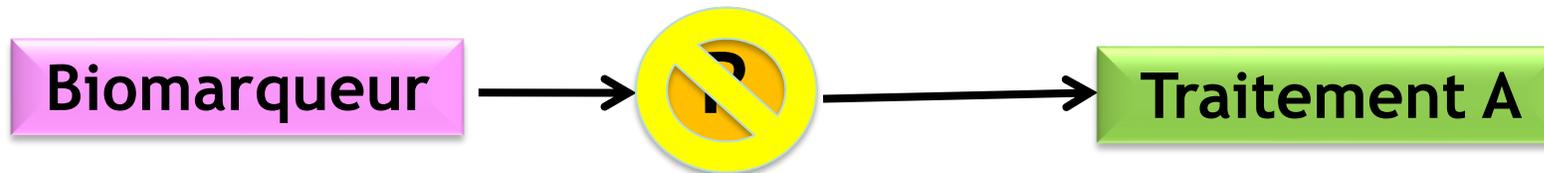
Nouvelles cibles thérapeutiques cancer du poumon

Cible	Biologie	%	AMM ou AP* France	Essais cliniques
EGFR ex 18 19 21	Mutation, deletion	11%	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib	BLU-945, Anti-TROP2, anti- MET, anti-HER3
EGFR ex 20	Insertion	1%	Amivantanab*	Poziotinib, Mobocertinib, Furmocertinib
ALK	Translocation	4%	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib	NVL-655
BRaf	Mutation V600E	2%	Dabrafenib + trametinib	Encorafenib, binimetinib
ROS1	Translocation	1%	Crizotinib, Lorlatinib*, Brigatinib*	Entrectinib, NVL-520
HER2	Mutation	1%		TDxD (IHC +), Furmocertinib, DF101
KRas	Mutation	25%	Sotorasib* (G12C)	Adagrasib, GDC-6036, SPHP2 inh
MET	Amplif. mutation	2-5%	Crizotinib, Tepotinib*, Capmatinib*	Savolitinib, ADC
RET	Translocation	2%	Praseltinib*, Selpercatinib*	TPX-0046
NTRK	Translocation	1%	Larotrectinib*	Entrectinib, Repotrectinib



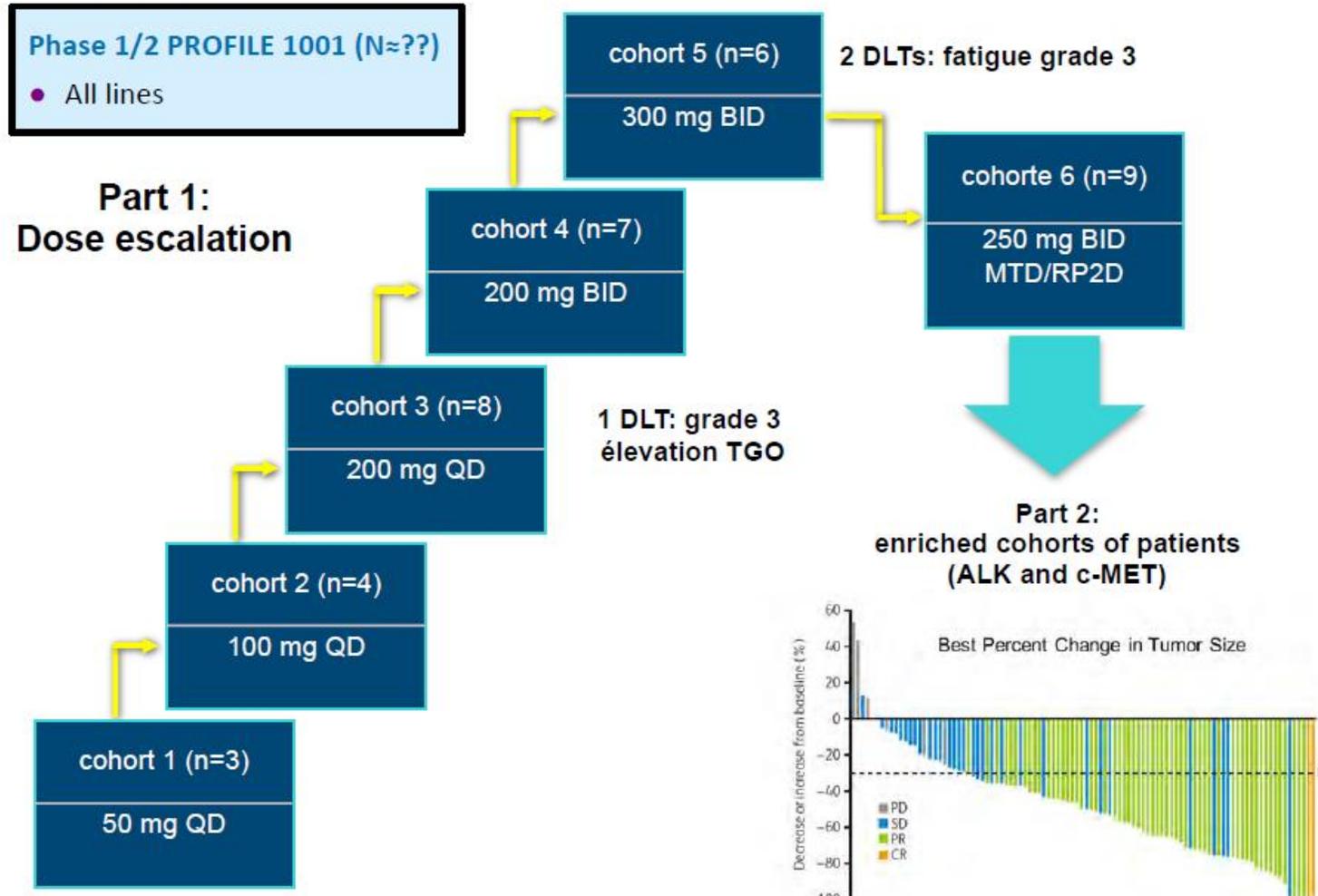
Les essais cliniques à l'heure de la médecine personnalisée

Les essais mono-bras, monotraitement



Les essais cliniques monobras (exemple ALK et crizotinib)

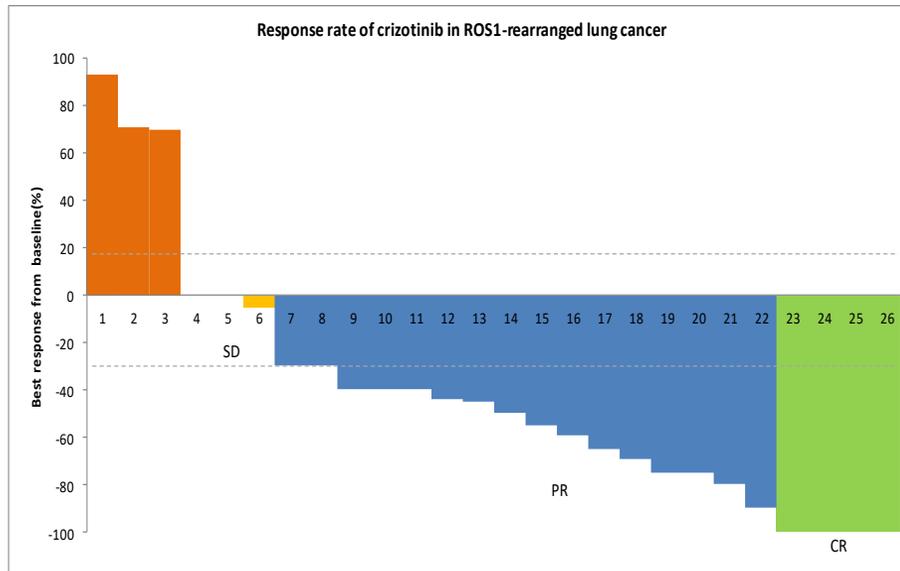
Crizotinib



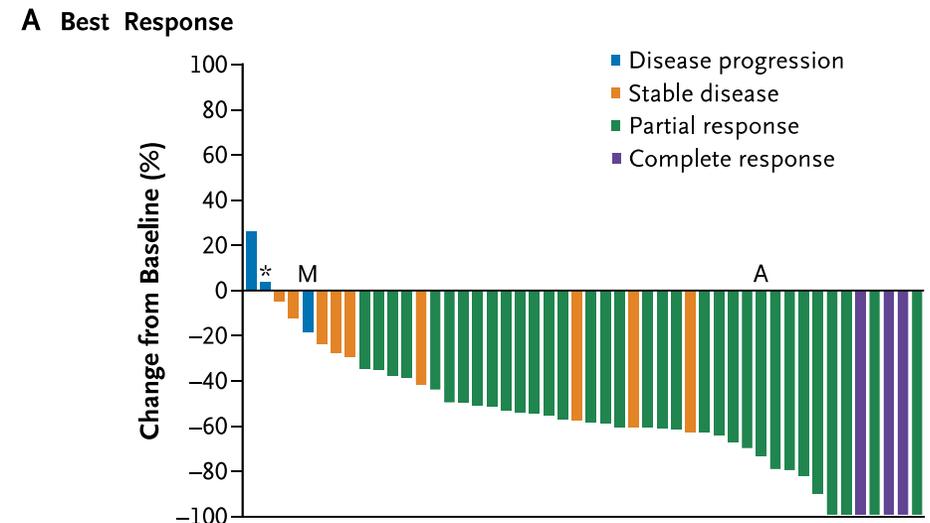
Accord FDA
2011 suite à
la phase 1

Les essais cliniques monobras (exemple ROS1 et crizotinib)

- European series 2013-2014.
- N = 31 patients ROS1+ (FISH)
- Treated with crizotinib
- TR = 80%, PFS: 9.1 mois
- Expansion of a phase 1 trial
- N = 50 ROS1+ (FISH)
- Treated with crizotinib
- TR 72%, PFS 19.2 mois



Mazieres J, JCO 2015



Shaw A, NEJM 2014

Nouvelles cibles thérapeutiques (BRAF)

- Overview of BRAF inhibitors

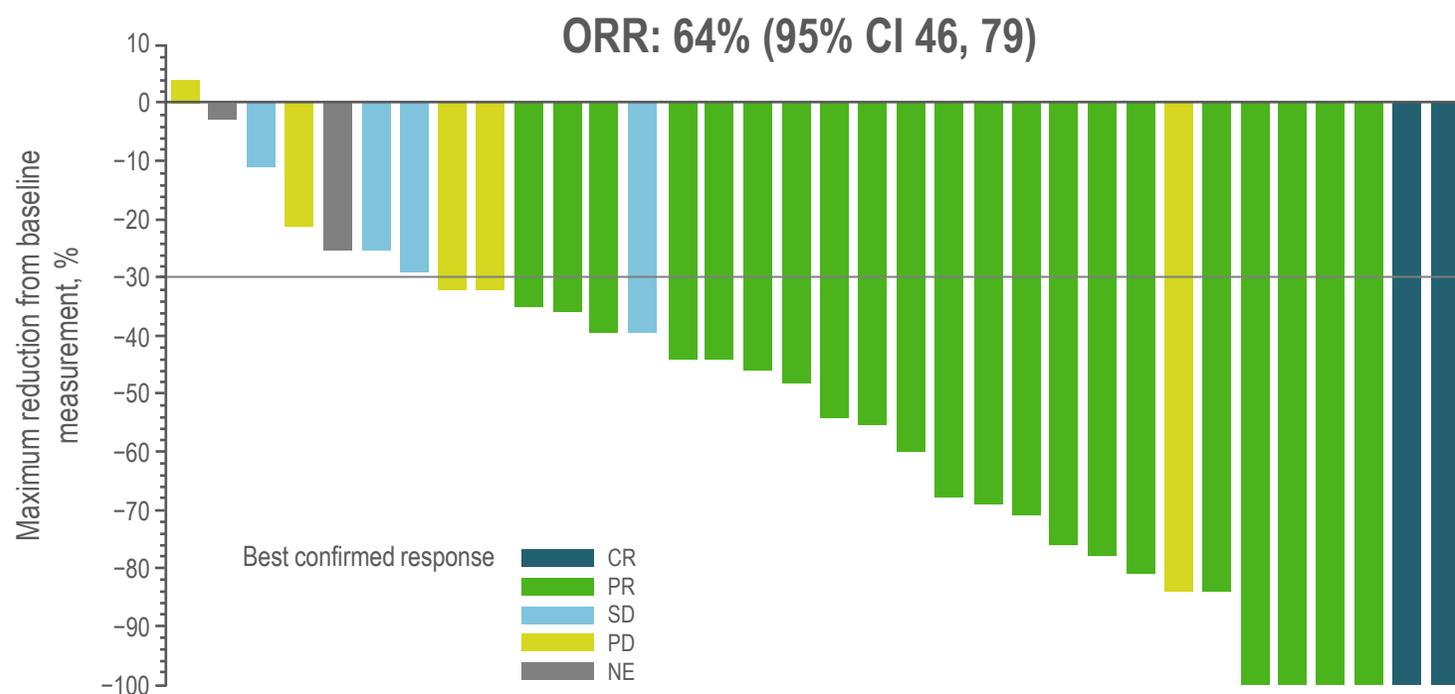
Author	Study	n	Drug	Response rate	PFS (months)	OS (months)
Hyman (BASKET-trial)	Basket trial	20	Vemurafenib	42%	7.3	NR
Mazières (AcSé vemu)	Mono Arm trial (II)	65	Vemurafenib	38%	4.2	8.7
Gautschi (EU-RAF)	RWD	35	Vemurafenib	53%	5	10.8
Planchard (BRF cohort A)	Mono Arm trial (II)	78	Dabrafenib	33%	5.5	12.7
Planchard (BRF cohort B)	Mono Arm trial (II)	57	Dabrafenib + trametinib	63%	9.7	12.7
Planchard (BRF cohort C)	Mono Arm trial (II)	36	Dabrafenib + trametinib 1L	64%	14.6	24.6

Nouvelles cibles thérapeutiques (BRAF)

Nature de la demande Réévaluation SMR

MAXIMUM CHANGE IN TARGET LESION BY BEST CONFIRMED RESPONSE WITH DABRAFENIB + TRAMETINIB IN 1ST LINE

Cohort C



Planchard D, Lancet Oncol 2020

Réévaluation.

Avis désormais favorable au remboursement dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé uniquement chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie. Cet avis est conditionné à la collecte de données observationnelles dans un délai maximal de 2 ans en vue d'une réévaluation.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations en 2ème ligne de traitement et plus. Pour rappel, avis défavorable au remboursement chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 en 1ère ligne de traitement.

Nouvelles cibles thérapeutiques (RET)

CBNPC: RET



Somatic *RET* fusions and mutations associated with oncogenesis

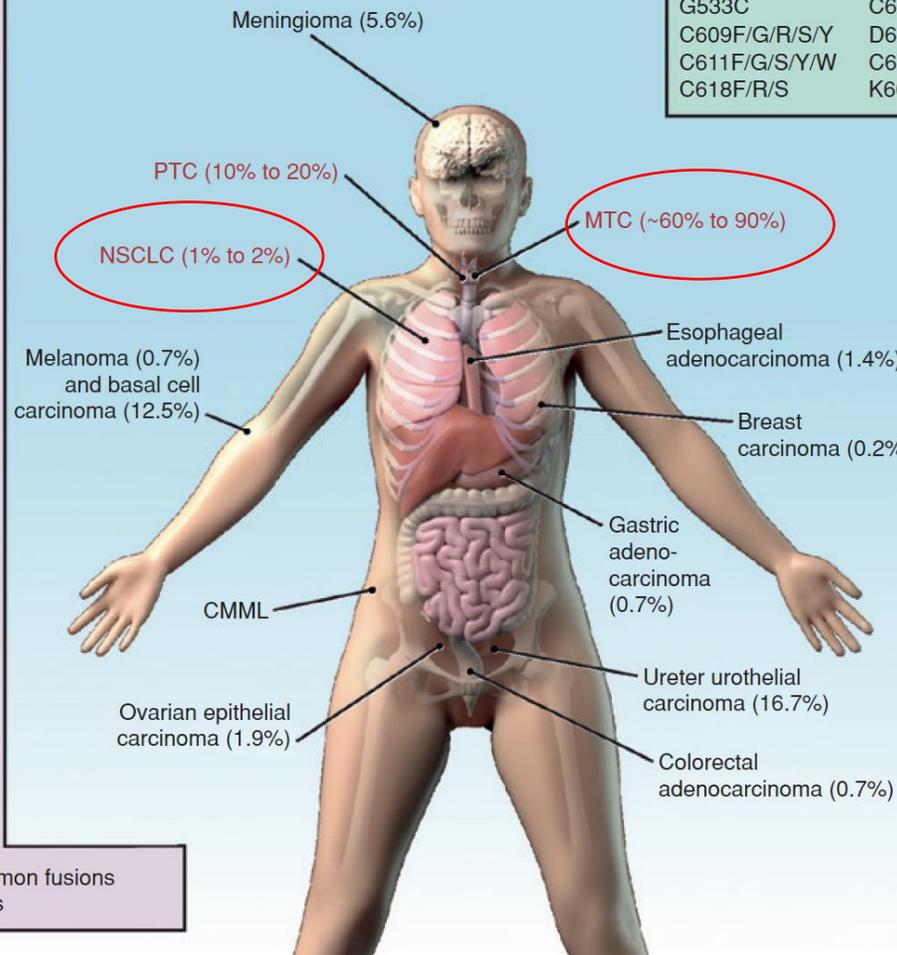
RET fusion partners

*KIF5B***
*CCDC6***
*NCOA4***
TRIM33
CUX1
KIAA1217
FRMD4A
KIAA1468
PRKAR1A
FKBP15
NCOA
GOLGA5
TRIM24
TRIM27
KTN1
RFK9
ERC1
HOOK3
PCM1
AKAP13
SPECC1L
TBLXR1
FGFR1OP
EML4
EPHA5
SQSTM1
PARD3
PICALM
AFAP1L2
PPF1BP2
ACBD5
MYH13

**Most common fusions or mutations

RET mutations

G10 S/C/R	C620F/R/S	E768D	Y806C
G533C	C630R/Y	L790F	A883F
C609F/G/R/S/Y	D631Y	Y791F	S891A
C611F/G/S/Y/W	C634F**/G/R/S/W/Y	V804M**	M918T**
C618F/R/S	K666E	V804L	



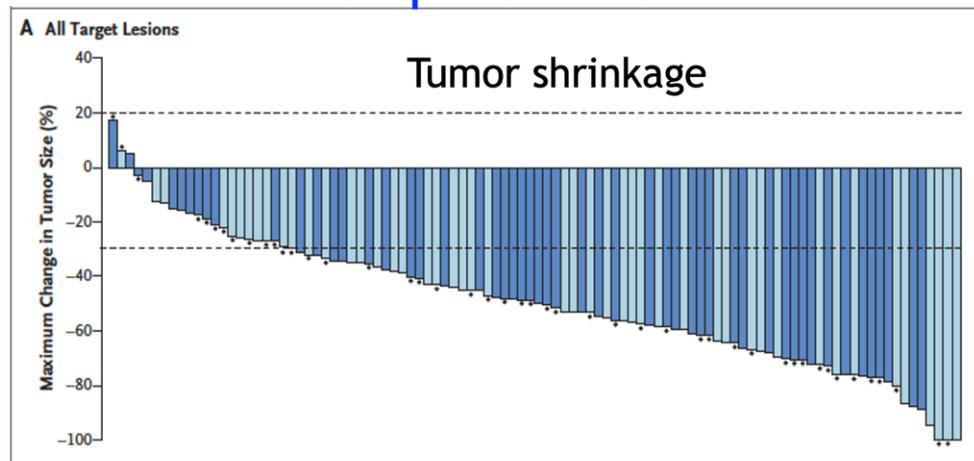
Germline *RET* mutation associated with oncogenesis

C515
C609
C611
C618
C620
C630
E632
*C634*** (MEN2A)
V648
K666
E768
L790
Y791
V804
R833
M848
A883
S891
S904
*M918*** (MEN2B)

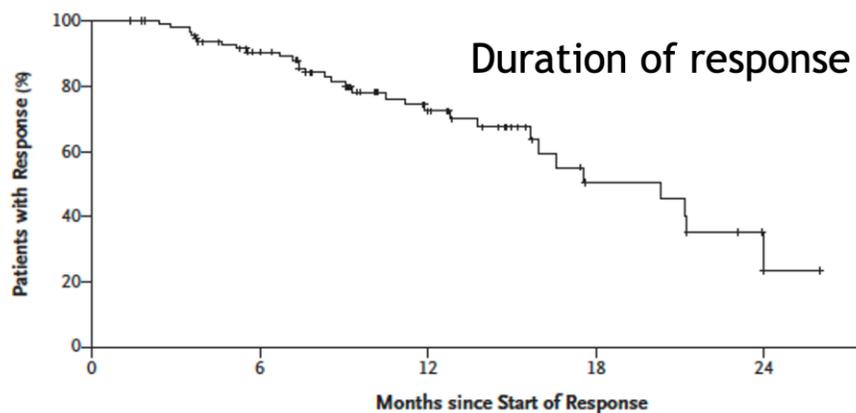
Nouvelles cibles thérapeutiques (RET)

2 inhibiteurs spécifiques

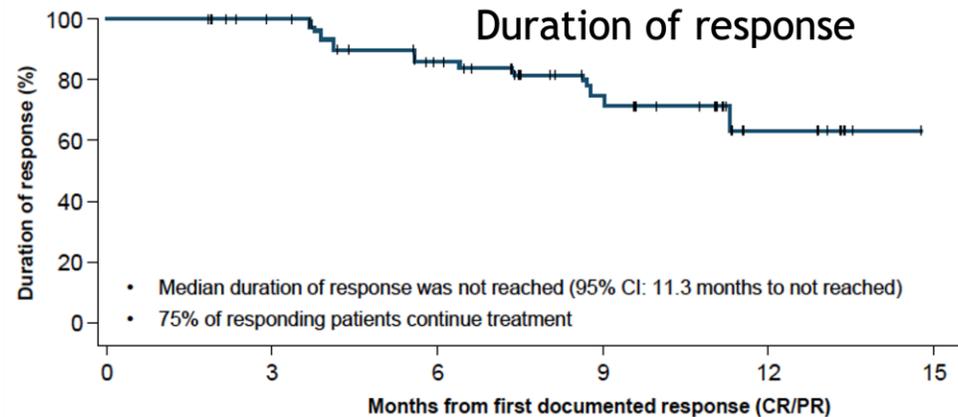
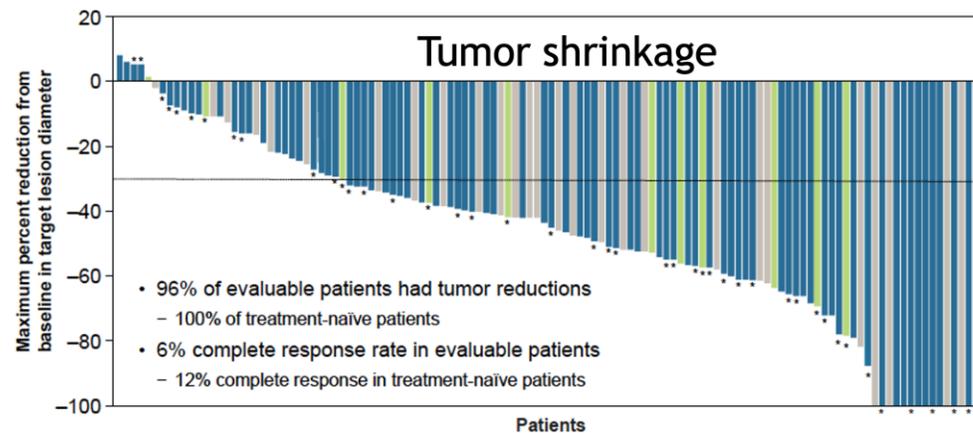
Selpercatinib



f Response among Patients with a Response



Praseltinib



Nouvelles cibles thérapeutiques (RET)

Pralsetinib

- Avis favorable au remboursement uniquement en 2^e ligne et plus, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection).
- Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base des résultats de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (AcceleRET-Lung, analyse principale pour décembre 2024) dans le CBNPC avec une fusion du gène RET.
- Avis défavorable au remboursement en 1^{ère} ligne, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection).
- SMR faible et ASMR V en ligne 2

Nouvelles cibles thérapeutiques (RET)

Refus AAP post AMM en avril 2022

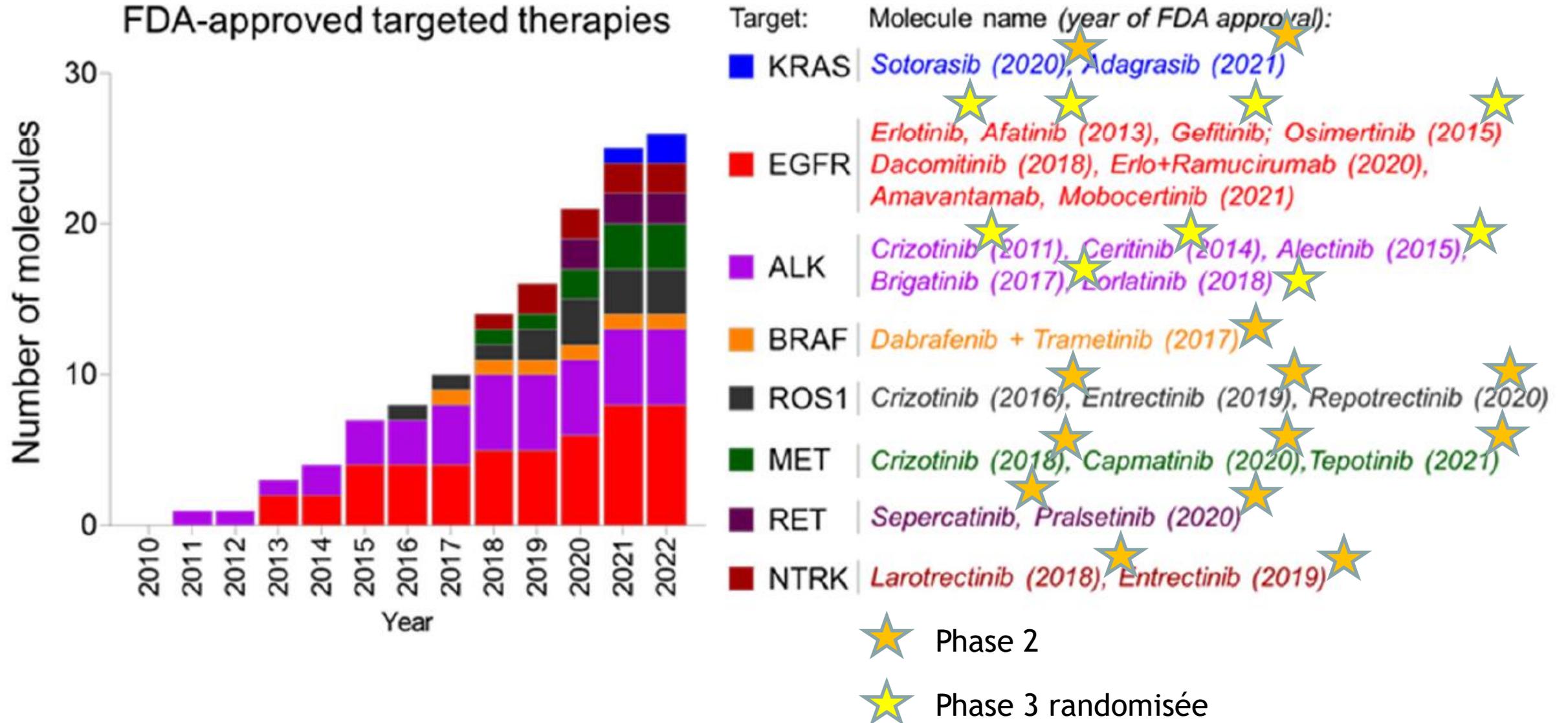
L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Il s'agit d'un cancer de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 20% (tous stades confondus). Les fusions RET s'observent chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un CBNPC et principalement chez les patients atteints d'un adénocarcinome.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où des traitements non spécifiques de la fusion du gène RET (traitements à base de chimiothérapie ou chimio-immunothérapie) sont disponibles. Il convient de souligner que les données actuellement disponibles (données préliminaires d'un essai monobras de phase I/II avec un taux de réponse objective comme critère de jugement principal) ne permettent pas de lever les incertitudes sur la quantification de l'apport de GAVRETO (pralsetinib) et de préciser sa place par rapport à ces médicaments.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante.

Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la fusion RET malgré le fait que son apport thérapeutique est difficilement quantifiable à l'égard des alternatives médicamenteuses du fait des données préliminaires disponibles (étude de phase I/II). Il n'y a pas d'inconnue importante relative à la tolérance par ailleurs.

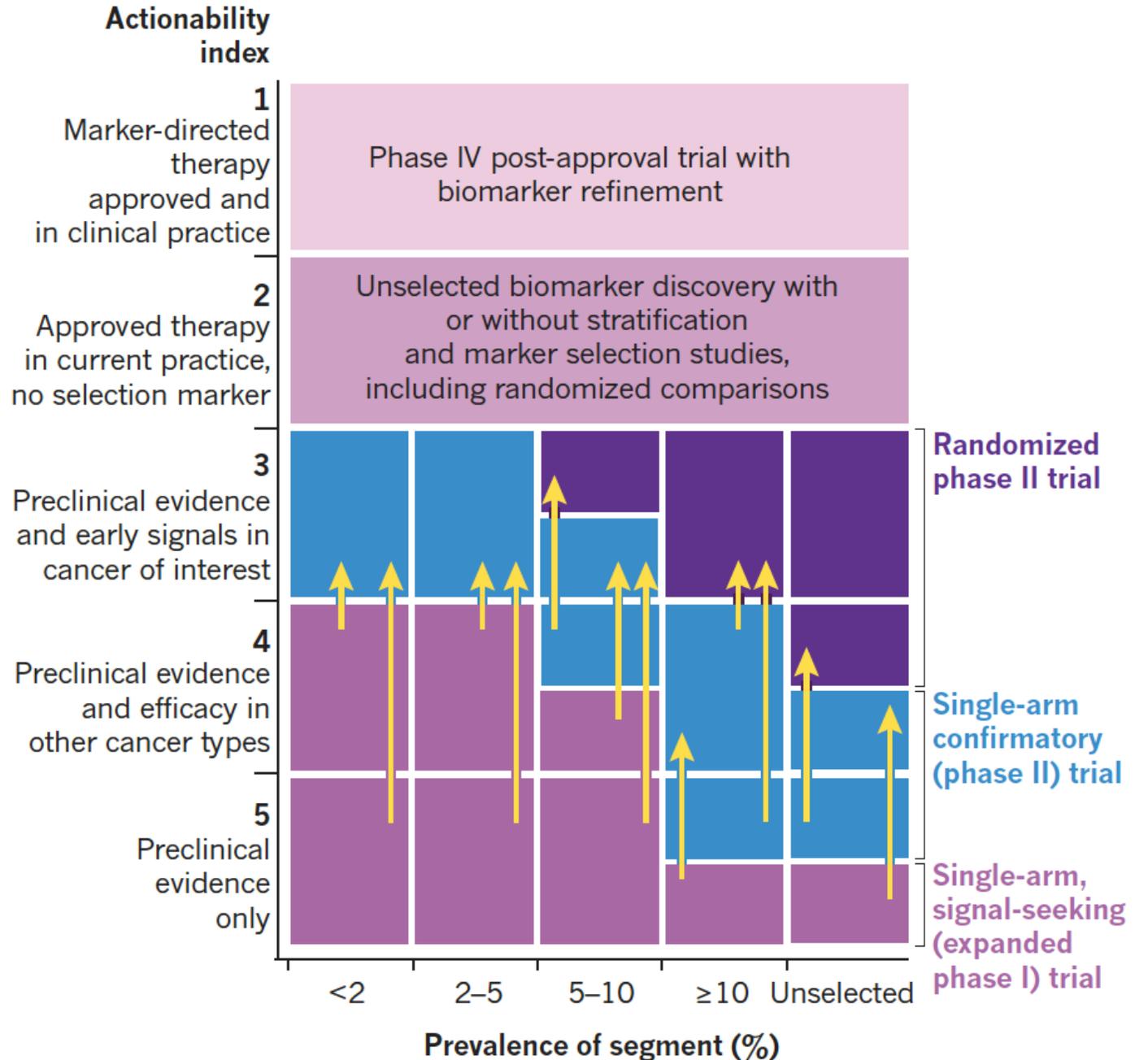
Nouvelles cibles thérapeutiques (synthèse)



Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology

Andrew V. Biankin^{1,2,3,4}, Steven Piantadosi⁵ & Simon J. Hollingsworth⁶

Peut-on se passer d'essai randomisé dans un contexte de médecine personnalisée avec des sous-populations de patients rares ?



Etude en vraie vie (RWD)

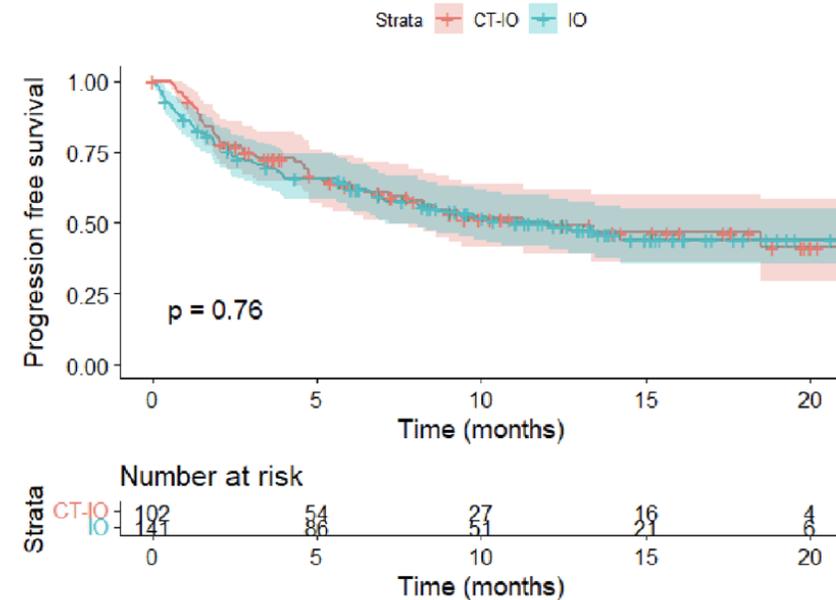
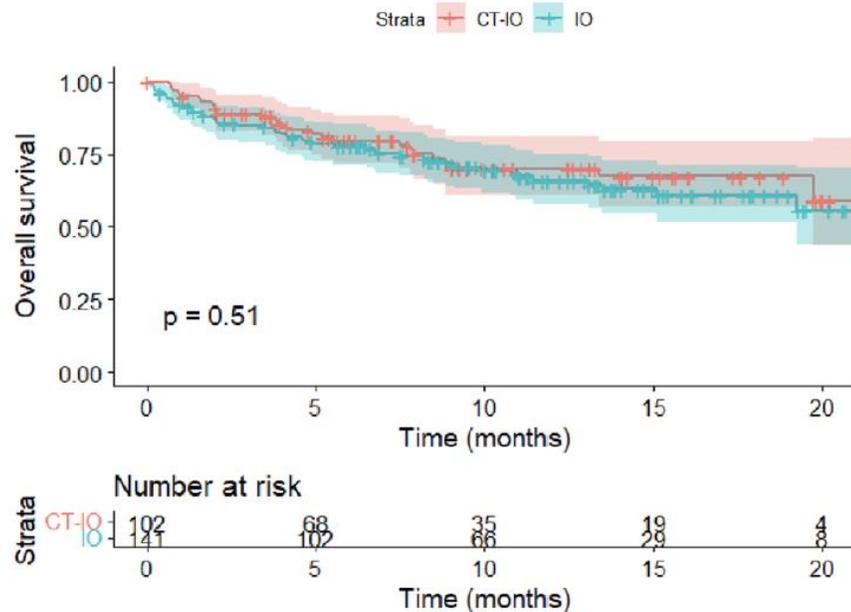
Real-world data (RWD) and Evidence (RWE)



Etude en vraie vie (RWD)

Real-world multicentre cohort of first-line pembrolizumab alone or in combination with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer PD-L1 $\geq 50\%$

E. Pons-Tostivint¹ · P. Hulo² · V. Guardiola³ · L. Bodot⁴ · A. Rabeau⁴ · M. Porte⁵ · S. Hiret⁵ · P. Demontrond⁶ · H. Curcio⁶ · A. Boudoussier⁷ · R. Veillon⁷ · M. Mayenga⁸ · C. Dumenil⁹ · T. Chatellier² · P. A. Gourraud³ · J. Mazieres⁴ · J. Bennouna⁸



A)

Conclusion Younger patients, those with symptomatic disease and brain metastases were more likely to be proposed CT-IO. However, sparing the chemotherapy in first-line does not appear to impact survival outcomes, even regarding early deaths.

Etude en vraie vie (RWD)

Synthetic Control Arm (SCA)

- RWE serves as a control arm (synthetic control arm, SCA)
- When placebo is unethical, active comparator is not available, adherence to placebo arm is problematic
- Terminal illness, rare disease

Etude en vraie vie (RWD)

Synthetic Control Arm (SCA)

- Conventionally, SCA was built on historical or previous trial information.
- SCA based on previous trials have the biases of those trials, can be reduced by considering multiple trials, e.g. Berry et al 2017, Medidata archival with >3000 trials

Etude en vraie vie (RWD)

Statisticians be well prepared for RWE

- Innovative statistical methods needed
- Big data
- Bayesian framework
- Propensity score methods
- Machine learning technologies
 - Neural networks
 - Text mining

Etude en vraie vie (RWD)

Clinical Outcomes With Dabrafenib Plus Trametinib in a Clinical Trial Versus Real-World Standard of Care in Patients With *BRAF*-Mutated Advanced NSCLC



Bruce E. Johnson, MD,^{a,*} Christina S. Baik, MD,^b Julien Mazieres, MD,^c Harry J. M. Groen, MD,^d Barbara Melosky, MD,^e Jürgen Wolf, MD,^f Fatemeh Asad Zadeh Vosta Kolaei, PhD,^g Wen-Hsing Wu, MS,^h Stefanie Knoll, PhD,ⁱ Meryem Ktiouet Dawson, MD,^g Adam Johns, PhD,ⁱ David Planchard, MD^j

Conclusions: In this indirect comparison in patients with *BRAF*-mutated aNSCLC, the risk of death was lower and median overall survival was longer with first-line dab-tram versus PBC. In analyses of dab-tram versus first-line PBC plus ICI or second-line ICI, sample sizes were small and findings were inconclusive with overlapping confidence intervals. Despite some limitations, the study provides useful data for this rare patient population.

Etude en vraie vie (RWD)

Study Design and Patients

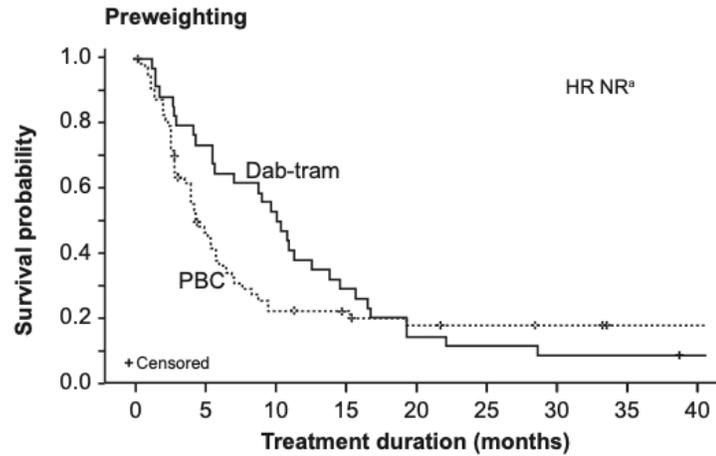
This retrospective study included patients with *BRAF*-mutated aNSCLC who were treated with either dab-tram in a phase 2 clinical trial (NCT01336634) or SoC in RW practice. Details of the dab-tram clinical trial have been published previously (see also [Supplementary Methods](#))^{20,21}; the data cutoff date for the present analysis was June 22, 2019.²² Data for RW cohorts were abstracted from the deidentified EHR-derived Flatiron Health database and included patients who had been diagnosed with aNSCLC between January 2011 and February 2020. The Flatiron Health database is a longitudinal database, comprising deidentified patient-level, structured and unstructured data, curated by means of technology-enabled abstraction.^{28,29} During the study period, the deidentified data originated from approximately 280 U.S. cancer clinics (approximately 800 sites of care).^{28,29}

Patient Weighting

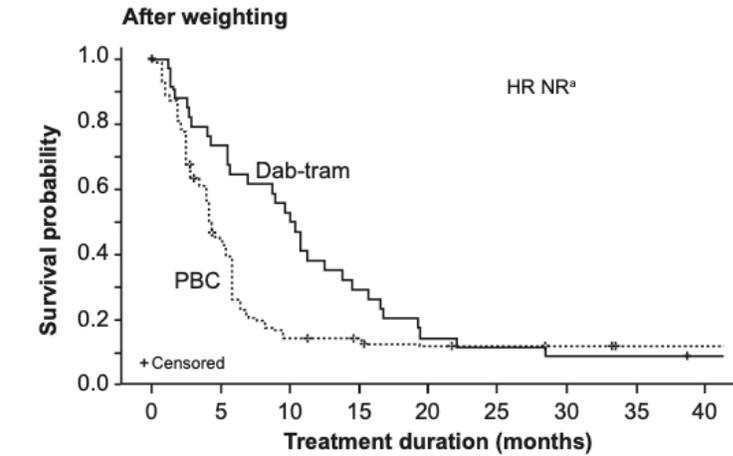
Full details of patient weighting are shown in the [Supplementary Methods](#). In brief, confounding baseline covariates between dab-tram and RW cohorts were adjusted by propensity score–based weighting by odds to estimate the average treatment effect of the treated.^{31,32} Baseline characteristics (at index date) used as covariates for the logistic regression model to estimate the propensity score were based on their established prognostic or confounding impact and their availability in the RW database, and included age group, sex, ECOG PS baseline score, history of smoking, race, and (for second-line cohorts only) time between initial NSCLC diagnosis and index date. Each dab-tram patient was assigned a weight of 1, and each RW patient was assigned a weight proportional to their odds of being in the respective dab-tram cohort. Weighted sample sizes were calculated by summing all weighted patients per cohort (i.e., sum of all patients, with each patient multiplied by their individual weight). Standardized mean differences (SMDs) between dab-tram and RW cohorts before and after weighting were summarized, with an SMD of less than 0.25 considered to be indicative of balanced cohorts.

Etude en vraie vie (RWD)

A 1L dab-tram versus PBC

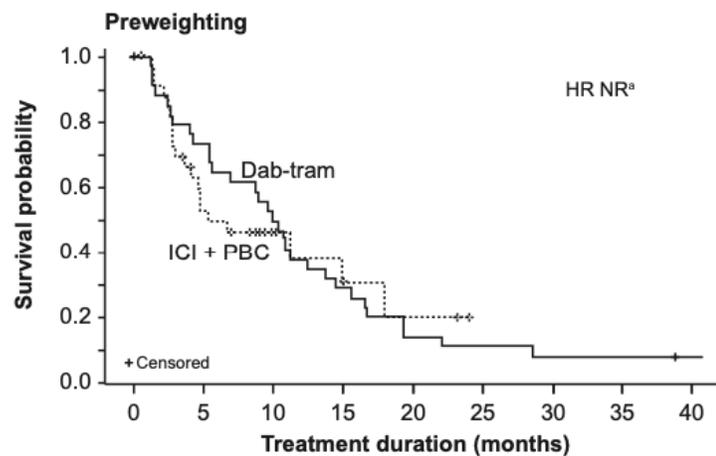


PBC	64	27	13	11	8	7	6	4	4
Dab-tram	36	25	18	10	5	4	3	3	2

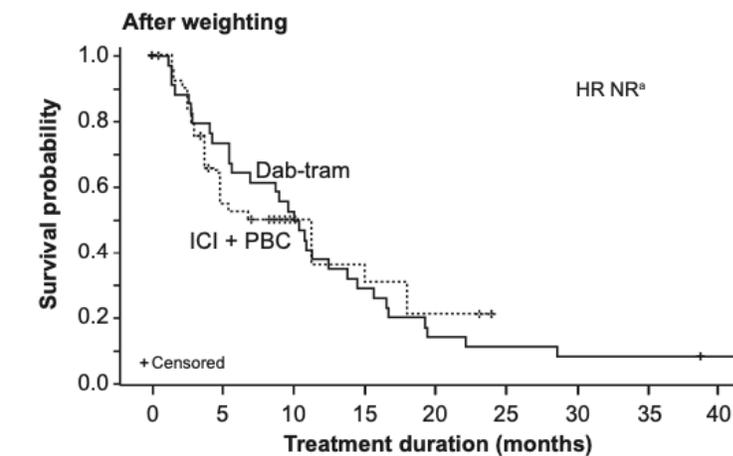


PBC	36.9	15.5	5.1	4.2	2.8	2.5	2.1	1.1	1.1
Dab-tram	36.0	25.0	18.0	10.0	5.0	4.0	3.0	3.0	2.0

B 1L dab-tram versus ICI + PBC



ICI + PBC	34	16	7	3	2	0			
Dab-tram	36	25	18	10	5	4	3	3	2



ICI + PBC	27.8	15.1	4.5	2.0	1.4	0			
Dab-tram	36.0	25.0	18.0	10.0	5.0	4.0	3.0	3.0	2.0

Etude en vraie vie (RWD)

Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health

Antoine Vanier,^{1,2} Judith Fernandez ,¹ Sophie Kelley,¹
Lise Alter,¹ Patrick Semenzato,¹ Corinne Alberti,^{3,4}
Sylvie Chevret,⁵ Dominique Costagliola,⁶ Michel Cucherat,⁷
Bruno Falissard,⁸ François Gueyffier,⁹ Jérôme Lambert,⁵
Etienne Lengliné,¹⁰ Clara Locher ,¹¹ Florian Naudet ,^{12,13}
Raphael Porcher,¹⁴ Rodolphe Thiébaud,¹⁵ Muriel Vray,¹⁶
Sarah Zohar,^{17,18} Pierre Cochat,¹⁹ Dominique Le Guludec¹⁹

Box 1 Methodological points of attention HAS should consider when assessing an external comparison between an uncontrolled trial and an external control

1. Justification of the lack of randomisation
 - A rationale appraised as acceptable by Haute Autorité de santé is provided.
2. Study design
 - Early planning during clinical development and before the conduct of the uncontrolled trial of the treatment of interest.
 - A priori definition of the clinical question, study population, intervention, comparator and outcomes in a protocol and statistical analysis plan.
 - An emulation of a target trial can enhance eliciting the appropriate clinical question (estimand) and designing the external comparison.
3. Search and selection of relevant sources of data
 - Well-performed systematic review identifying relevant prognostic variables, confounders and effect modifiers.
 - Well-performed systematic review (with eligibility criteria defined a priori) identifying relevant sources for external control.
4. Choice of the external control
 - The comparator and external source(s) of data has been chosen independently of the results of the uncontrolled trial, fit best the clinical question (does not arbitrarily favour the treatment of interest) and correspond to standard of care.
5. Analysis of the results

Les nouveaux types d'essai

Table 1 Adaptation of randomised controlled designs leading to good enough certainty of results that can accelerate treatment access to patients

Type of design	Brief description and usage	Some methodological points of attention for HAS
Adaptive designs in clinical trials	Their design can be modified in several aspects prospectively (eg, sample size, stopping rules due to effectiveness, futility or safety, enrichment of subgroups that are the most susceptible to exhibit effectiveness), which can decrease the number of patients to be included compared with what was initially expected.	They require the frequent review of accrued data at multiple time points to decide or not for modifications, which may reveal information about effectiveness to stakeholders. Defining adequately the role, process and interactions of the unblind independent data monitoring committee and blind trial steering committee is therefore crucial.
Platform trials	A subset of adaptive designs allowing the comparison either simultaneously and/or sequentially of multiple interventions to a common or multiple control groups, with possible addition and dropping of interventions, and adaptation of the control to new standard of care.	The design of the trial must ensure the control group is contemporaneous of the intervention(s) of interest(s). Blinding of patients and investigators can be difficult to achieve as it can require the use of multiple dummies.
Seamless trials	A subset of adaptive designs where there is no interruption between the conduct of different phases such as between phase 2 and phase 3, allowing reuse of data from patients from phase 2 for which the investigated treatment appeared to be beneficial.	It could be argued a seamless phase 2/3 trial does not allow the phase 3 to be an independent confirmation of the results of suggested effectiveness of the phase 2.
Pragmatic trials	An umbrella term that can define trials which try to enhance enrolment and applicability by defining less stringent eligibility criteria than 'traditional' randomised controlled trials, or the partial or complete use of real-world data allowing the conduct of 'trials within a cohort', 'registry-based randomised controlled trials', 'contactless trial' or 'direct-to-patient trial' (when all data are collected using real-world data and data coming from fully remote pathways).	Relying partially or completely on sources of data that were not primarily designed for research purposes can lead to issues regarding data validity, integrity, and monitoring. The follow-up of patients may not be as standardised as de novo clinical studies. Assessment of endpoints is at risk to be unblinded and/or adjudicated in a decentralised manner. Collection of safety data can be problematic.
Cross-over designs	Trials where the sequence of interventions is randomised and therefore each patient receives all interventions and is its own control, leading to the enrolment of fewer patients to conclude than the parallel-group design for a given effect of interest.	They assume an identical baseline state at the start of each treatment exposure, no effect of the first treatment to which a patient is exposed during the period of exposition to the second treatment, and no interaction between treatments and periods of exposure.

HAS, Haute Autorité de santé.

Et les patients ??

Accès aux nouveaux médicaments anti-anticancéreux: le paradoxe français – Courriers du 17 février 2023

MARS 12, 2023

Nous, patients atteints de cancers du poumon à des mutations génétiques, alertons les autorités sur notre situation médicale. Nous sommes, la plupart du temps, des patients jeunes, n'ayant jamais fumé, souvent sportifs. Notre maladie, une forme rare du cancer du poumon, peut toucher tout le monde.

[Lire notre courrier](#)

Nous nous heurtons à des refus répétés d'accès précoces ou de remboursement par la [Haute Autorité de Santé \(HAS\)](#) en France concernant des thérapies anti-cancéreuses orales. Ces refus sont inexplicables pour nous malades, et pour les oncologues qui nous accompagnent et nous soutiennent au travers de leur lettre ouverte.



Recherche...

RECHERCHER

RECEVOIR LES NOTIFICATIONS PAR EMAIL

Adresse e-mail

Abonnez-vous

Et les patients ??

Il n'y a rien de pire que de savoir que le bon médicament existe et qu'il ne pourra pas être prescrit. Cette situation ubuesque a fait l'objet récemment de plusieurs articles dans la presse:

Le Monde, 03/03/2023	Les patients atteints de cancer doivent avoir accès à l'innovation thérapeutique
RoseUp, 24/02/2023	Accès aux médicaments innovants en oncologie : "On y est toujours pas"
Doctissimo, 09/02/2023	Evaluation des anticancéreux: les autorités françaises trop strictes ?
Top Santé, 09/02/2023	Des traitements contre le cancer approuvés par la FDA et l'EMA... Mais non remboursés en France
Le Parisien, 07/02/2023	L'immense gachis des traitements anticancéreux non remboursés
Journal International de Médecine, 02/02/2023	Evaluation des anticancéreux: la HAS est-elle trop frileuse
Le Quotidien du Médecin, 27/01/2023	Cancer : la SFMPP regrette les avis négatifs de la HAS concernant plusieurs thérapies innovantes ciblant des altérations rares
APMNews, 23/01/2023	Pluie de SMR insuffisants pour des anticancéreux

Et les patients ??

DÉPÊCHE - Lundi 23 janvier 2023 - 12:33

Pluie de SMR insuffisants pour des anticancéreux

■ **Cancer • la SFMPP regrette les avis négatifs des autorités de santé pour des thérapies innovantes et rares**

Société, Santé

Cancer : la difficulté d'accès aux médicaments innovants, « une perte de chance énorme pour les patients »

Des médecins réputés de la cancérologie s'insurgent de récents avis défavorables des autorités de santé pour le remboursement de médicaments anticancéreux, alors même qu'ils présentent des résultats parfois spectaculaires. Des patients qui en ont bénéficié, comme Suzanne, veulent également faire entendre la voix des malades.

Des tumeurs anticancéreuses approuvées par l'EMA... mais pas remboursées

Professeur Hervé Avet-Loiseau
Laurent Gillot

Les patients atteints de cancer doivent avoir accès à l'innovation thérapeutique

Dans une tribune au « Monde », un médecin spécialiste du myélome, Hervé Avet-Loiseau, et un représentant d'une association de patients, Laurent Gillot, regrettent l'avis défavorable donné à un nouveau médicament traitant ce cancer de la moelle osseuse.

Conclusion (du clinicien)

- L'essai randomisé reste le standard d'évaluation en oncologie mais ne peut s'appliquer à certaines situations (anomalie moléculaire rare ou biomarqueur très puissant).
- Les phases 2 monobras apportent des informations cruciales pour les addictions oncogéniques et peuvent aboutir à des AMM et remboursement mais plus aux USA qu'en France...
- Les études en vraie vie sont de plus en plus recommandées mais accompagnent le plus souvent des études prospectives. Une méthodologie spécifique et rigoureuse est exigée.
- Il existe une discordance entre l'efficacité évaluée dans ces essais et les conclusions des agences de santé du point de vue du clinicien et du malade.