

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 180

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Oncologie médicale

par

Charlotte SAINTES GREILSAMER

née le 05/06/1988 à Beaumont

---

Présentée et soutenue publiquement le 05/10/2017

---

Analyse rétrospective des caractéristiques des patients avec un cancer inclus dans des essais thérapeutiques de phase précoce à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, et évaluation des scores pronostiques Royal Marsden Hospital et Pronopall.

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Directrice de thèse : Mme le Docteur Hélène SENELLART

Membres du jury : Mme le Professeur Brigitte DRENO

Mr le Professeur Nicolas PENEL

Mme le Docteur Véronique GIRRE

# REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Jaafar BENNOUNA

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse

Pour votre disponibilité et votre encadrement rigoureux lors de la préparation de ce travail.

Pour votre enseignement dans le service, en particulier lors de vos consultations.

A Mme le Docteur Hélène SENELLART

Pour ta présence dans ce jury, en tant que directrice de thèse.

Pour ton soutien chaleureux, ta bienveillance et ton accompagnement pédagogique au cours de mes stages au centre Gauducheau.

A Mme le Professeur DRENO

Pour votre présence dans ce jury

Pour votre encadrement rigoureux et formateur au cours de mon stage en onco-dermatologie, auprès des patients et pour mon premier travail publié.

A Mr le Professeur Nicolas PENEL

Pour être venu jusqu'à Nantes faire partie de ce jury

Pour votre accueil à Lille, dans ce service de qualité, avec une équipe dynamique et de bonne humeur, où j'ai passé un semestre très formateur.

A Mme le Docteur Véronique GIRRE

Pour ta présence dans ce jury.

Pour ton sourire et ta rigueur au sein de l'équipe de La Roche sur Yon, que j'aurai le plaisir d'intégrer prochainement.

A tous ceux et celles qui m'ont aidée, conseillée et relue au cours de ce travail, et en particulier à Mathilde, Léa, Tristan.

A l'ensemble des équipes de recherche clinique du Centre René Gauducheau, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Aux médecins, infirmiers et ARC de l'UDTP qui ont éveillé mon intérêt pour les essais de phase précoce.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales que j'ai pu côtoyer au cours de mon internat, à Nantes, La Roche sur Yon, Lille, et Saint Nazaire.

A mes co internes, avec qui j'ai partagé tant de moments, faciles et moins faciles. J'ai appris avec vous l'importance du travail en équipe. De belles amitiés en découlent, Valentine, Léa, Camille, Sebastian, Cécile.

A ma famille, pour m'avoir toujours soutenue dans ces longues et exigeantes études. Vous m'avez poussée à me donner les moyens pour exercer un métier que j'aime.

A mes amis, soutien dans les études et le travail, présents dans les moments de loisir, pour tant de bons souvenirs. C'est grâce à vous également que j'en suis là aujourd'hui.

A Tristan, pour ton soutien indéfectible, ta présence rassurante, tes encouragements.

# SOMMAIRE

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Abréviations</b>                              | <b>P.5</b>  |
| <b>Liste des tables et figures</b>               | <b>P.5</b>  |
| <b>Introduction</b>                              | <b>P.7</b>  |
| Présentation des essais de phase précoce         | P.7         |
| Données récentes de la littérature               | P.8         |
| Objectif de l'étude                              | P.11        |
| <b>Patients et Méthodes</b>                      | <b>P.11</b> |
| <b>Résultats</b>                                 | <b>P.13</b> |
| Caractéristiques des essais                      | P.13        |
| Caractéristiques des patients                    | P.14        |
| Fin de l'essai                                   | P.16        |
| Toxicité   | P.16        |
| Efficacité                                       | P.17        |
| Score RMH  | P.18        |
| Score Pronopall                                  | P.19        |
| <b>Discussion</b>                                | <b>P.21</b> |
| <b>Conclusion</b>                                | <b>P.24</b> |
| <b>Bibliographie</b>                             | <b>P.25</b> |
| <b>Annexes</b>                                   | <b>P.27</b> |
| 1. Liste et classification des essais de phase 1 | P.27        |
| 2. Liste et classification des essais de phase 2 | P.28        |
| 3. Grille de recueil de données.                 | P.30        |
| <b>Serment d'Hippocrate</b>                      | <b>P.32</b> |
| <b>Résumé</b>                                    | <b>P.34</b> |

# ABREVIATIONS

INCA : institut national du cancer

CLIP : centre labellisé INCA pour les essais de phase précoce

PD1 : programmed cell death 1

PDL1 : programmed cell death 1 ligand

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

PS : Performans Status

SSP : Survie sans progression

SG : survie globale

RMH : Royal Marsden Hospital

LDH : lactates deshydrogenases

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

GB : globules blancs

PAL : phosphatases alcalines

# Liste des tables et figures

|   |      |
|---|------|
| Figure 1 : Score RMH  | P.9  |
| Figure 2 : Résumé des principales caractéristiques des populations des essais « Italiano et al », « Arkenau et al » et « Olmos et al ». | P.10 |
| Figure 3 : Calcul du score Pronopall  | P.11 |
| Figure 4 : Type de traitements reçus par les patients.  | P.13 |
| Figure 5 : Caractéristiques des patients  | P.15 |
| Figure 6 : Caractéristiques des patients adressés pour un essai thérapeutique précoce à l'ICO   | P.16 |
| Figure 7 : SSP et SG dans la population générale et en fonction du type de cancer   | P.18 |
| Figure 8 : SSP en fonction du site primitif   | P.18 |
| Figure 9 : Survie à 3 mois, SG et SSP en fonction du score RMH  | P.19 |
| Figure 10 : SG en fonction du groupe pronostique RMH  | P.19 |
| Figure 11 : Survie globale en fonction du groupe pronostique Pronopall  | P.20 |
| Figure 12 : Résultats selon le score Pronopall  | P.20 |

# Analyse rétrospective des caractéristiques des patients avec un cancer inclus dans des essais thérapeutiques de phase précoce à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, et évaluation des scores pronostiques Royal Marsden Hospital et Pronopall.

## Introduction

L'objectif principal des essais thérapeutiques de phase 1 est d'évaluer la tolérance et la sécurité des nouveaux traitements ou des nouvelles combinaisons. La première utilisation d'un médicament ou d'une association fait le plus souvent l'objet d'une escalade de dose afin d'établir la posologie à utiliser au cours de la phase 2. Plusieurs méthodologies sont possibles, basées sur la toxicité dose limitante (DLT) et la dose maximale tolérée (MTD) avec des dosages pharmacocinétiques principalement (1,2). Des médicaments dont le profil de toxicités est déjà connu peuvent être testés dans de nouvelles indications. Les essais « basket » évaluent un médicament ciblant une anomalie moléculaire, indépendamment du type de tumeur primitive. A l'inverse, les essais « ombrelles » ciblent une tumeur primitive pour laquelle plusieurs molécules sont proposées selon l'identification de mutations ou d'autres anomalies moléculaires (3).

Les essais de phase 2 ont pour objectif d'obtenir des premières données d'efficacité du médicament (réponse objective, survie sans progression), éventuellement avec des schémas d'administration variés.

Ces dernières années, le nombre d'essais de phase précoce en oncologie (phases 1 et 2) a connu une forte progression en France (+29% de nouveaux essais en 2012 comparé à 2010), avec un plus grand nombre de patients concernés (+55% de 2010 à 2012)(4). Ce développement a été soutenu par la création d'un label « CLIP<sup>2</sup> » (centres labellisés INCA pour les essais de phase précoce). Ce label, délivré par l'INCA à 16 centres français pour 4 ans, apporte un soutien logistique et financier, pour permettre une offre large, visible et de bonne qualité d'essais de phase précoce. Parmi ces centres, 6 ont une activité pédiatrique (4).

L'unité de développement des thérapeutiques précoces de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) est labellisée CLIP<sup>2</sup> depuis 2010.

Actuellement, les essais cliniques de phase précoce concernent principalement le développement de nouvelles immunothérapies, comme les inhibiteurs de checkpoint et de thérapies ciblées (4).

Les premières utilisations des anticorps anti- PD1 et anti-PDL1 dans des essais de phase 1 ont concerné un grand nombre de tumeurs solides. Ces essais ont permis d'établir les toxicités dose limitante et les doses maximales tolérées par un schéma d'escalade de dose. Au cours de ces phases 1, les premières données d'efficacité de ces nouvelles thérapeutiques ont été observées (5,6). Elles ont par la suite été étudiées plus spécifiquement par localisation, notamment dans le mélanome (7) et le cancer pulmonaire non à petites cellules (8). Ces nouveaux traitements sont associés à la mise au point de tests compagnons, dont l'objectif est de mieux cibler les patients pouvant obtenir le meilleur bénéfice.

Récemment, plusieurs études rétrospectives ont analysé les caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus dans des essais thérapeutiques de phase 1.

L'étude d' « Italiano et al. » (9), a colligé prospectivement les dossiers de 180 patients consécutifs de l'unité de phase 1 de l'institut Gustave Roussy de janvier 2003 à juin 2006. L'âge médian était de 52 ans, 99% d'entre eux avaient un Performans Status (PS) de 0 ou 1, et ils avaient reçu en moyenne 2,8 lignes de traitement au préalable. Le suivi médian était de 27 mois, la survie sans progression (SSP) de 2,3 mois et la médiane de survie globale (SG) de 8,7 mois. Le contrôle de la maladie et une durée supérieure à 24 mois entre le diagnostic et l'inclusion dans la phase 1 étaient prédictifs d'une meilleure SG. Un seul décès toxique (0,5% des patients) a été observé.

Au Royal Marsden Hospital, l'étude d' « Arkenau et al. » (10) a rapporté rétrospectivement les données de tous les patients ayant participé à une étude de phase 1 de janvier 2005 à juin 2006. Les 212 patients, traités dans 29 essais, d'un âge médian de 58 ans, avaient reçu une médiane de 2 lignes de traitements antérieurs. Leur PS était à 0 pour 28% d'entre eux et à 1 pour 66%. Après un suivi médian de 34 semaines, la SSP était de 11 semaines et la SG médiane de 43 semaines. Seul un décès toxique a été observé.

Les facteurs pronostiques identifiés pour la SG étaient un taux de LDH supérieur à la normale, une albuminémie < 35g/L, et un nombre de sites métastatiques supérieur à 2. Ces trois facteurs ont été regroupés dans le RMH score (*figure 1*) qui a été validé prospectivement dans un 2<sup>e</sup> temps (11). Il permet de déterminer un groupe de bon pronostic



(scores 0 et 1) dont la SG est de 33 semaines (IC95% : 24 - 42 semaines) et un groupe de mauvais pronostic (scores 2 et 3) dont la SG est de 15,7 semaines (IC95% : 11 - 21 semaines) ( $p=0,036$ ).

| Critères              | Points |
|-----------------------|--------|
| LDH>normale           | 1      |
| albuminémie<35g/L     | 1      |
| >2sites métastatiques | 1      |

Figure 1 : score RMH

L'étude d' « Olmos et al. », réalisée entre 2005 et 2007, analysait rétrospectivement 2182 dossiers consécutifs de patients traités dans des essais thérapeutiques de phase 1 issus de la base de donnée « European Drug Development Network ». L'objectif était d'élaborer un modèle pronostique basé sur la mortalité à 90 jours. L'âge médian était de 55 ans, le nombre médian de lignes antérieures de 2, le PS à 0 pour 40,5% d'entre eux et à 1 pour 56%. La SSP médiane était de 10,9 semaines (IC95% 10,2 - 11,5 semaines). La SG médiane était de 38,6 semaines (IC 95% 36 - 41,1 semaines). La toxicité était en cause dans 0,4% des décès. Deux modèles pronostiques ont été étudiés, considérant les facteurs suivants : PS, albuminémie<35g/L, LDH>normale, phosphatases alcalines (PAL)>normale, nombre de sites métastatiques $\geq 3$ , taux de lymphocytes<18%, globules blancs(GB) >10,5 G/L, index de temps de traitement. Les deux modèles étaient valides concernant la mortalité à 90 jours. La comparaison de ces deux modèles au score RMH n'a pas mis en évidence de différence significative.

| Etudes                         | "Italiano et al."   | "Arkenau et al."  | "Olmos et al."  |
|--------------------------------|---|---|---|
| Nombre de patients             | 180   | 212   | 2182  |
| Dates                          | Janv 2003 à juin 2006   | Janvier 2005 à juin 2006  | 2005 à 2007   |
| Recueil                        | prospectif  | rétrospectif  | rétrospectif  |
| Age (médiane)                  | 52 ans  | 58 ans  | 55 ans  |
| PS: 0 ou 1                     | 99%   | 94%   | 96,50%  |
| Nombre lignes de ttt antérieur | moyenne 2,8   | 0 à 2 lignes pour 110 patients (52%)<br>≥3 lignes pour 102 patients (48%) | médiane 2   |
| suivi médian                   | 27 mois   | 34 semaines   | NP  |
| SSP                            | 2,3 mois  | 11 semaines (IC95% 9,9-11,8)  | 10,9 semaines (IC95% 10,2 à 11,5)   |
| SG                             | 8,7 mois  | 43 semaines (IC95% 35,7-50,3)   | 38,6 semaines (IC95% 36 à 41,1)   |
| Facteurs pronostiques          | contrôle de la maladie<br>durée >24 mois entre le diagnostic et l'inclusion dans la phase 1 | LDH>normale,<br>albuminémie<35g/L<br>>2 sites métastatiques               | PS, albuminémie, LDH, PAL,<br>nombre de sites métastatiques,<br>lymphocytes, GB, index de temps de traitement |
| Décès toxiques                 | 1 (0,5%)  | 1 (0,47%)   | 0,40%   |

Figure 2 : résumé des principales caractéristiques des populations des essais « Italiano et al », « Arkenau et al. », « Olmos et al ».

L'étude de Ploquin et al. (12) avait pour objectif de proposer un modèle pronostique basé sur un arbre décisionnel (CHAID) et de le comparer au RMH score avec comme critère de jugement principal la mortalité à 90 jours. Deux groupes de patients ont été analysés : 2182 patients pour le développement du score et 324 pour sa validation, issus de la même base de donnée que « Olmos et al ». Les patients présentaient des caractéristiques semblables aux précédentes études. Les deux facteurs pronostiques retenus étaient l'albumine < 33g/L et les plaquettes ≥ 40 G/L. Le modèle CHAID permettait une meilleure spécificité (0,81 vs 0,65) et un meilleur taux de patients correctement classés (0,79 vs 0,67) que le RMH score. Ce dernier avait par ailleurs une meilleure sensibilité (0,93 vs 0,60).

Dans un contexte différent, le score « PRONOPALL »(13), actuellement en cours de validation (étude PALLIACHIM), doit permettre de mieux évaluer le pronostic des patients en situation palliative, afin d'éviter la prescription de chimiothérapies inefficaces et potentiellement toxiques. Les 302 patients étudiés avaient une maladie métastatique avec un primitif colorectal, mammaire, pulmonaire, pancréatique, ovarien, prostatique ou rénal. Tous les patients devaient présenter au moins un de ces trois critères : PS ≥ 2, survie estimée par l'oncologue à moins de 6 mois, absence de réponse à la dernière ligne de traitement(13).

Trois groupes pronostiques ont été identifiés (*figure 3*), en fonction du PS, du nombre de sites métastatiques, du taux de LDH et de l'albuminémie. La SG médiane était respectivement de 301 jours (209-348), 79 jours (71-114) et 35 jours (14-56) pour les groupes de bon pronostic (score 0 à 3), intermédiaire (score 4 à 7) et défavorable (score 8 à 10), avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ).

|  |                |               |        |
|--|----------------|---------------|--------|
| PS<br>score                            | 0 ou 1<br>0    | 2 ou 3<br>2   | 4<br>4 |
| Nombre de sites métastatiques<br>score | $\leq 1$<br>0  | $\geq 2$<br>2 |        |
| LDH (UI/L)<br>score                    | $< 600$<br>0   | 600<br>1      |        |
| Albumine (g/L)<br>score                | $\geq 33$<br>0 | $< 33$<br>3   |        |

*Figure 3 : calcul du score pronopall*

A partir de ces données préliminaires, l'objectif de cette étude est d'évaluer de façon rétrospective la réponse au traitement et la survie des patients avec un cancer inclus dans un essai thérapeutique d'oncologie de phase 1 ou 2 à l'ICO – site René Gauducheau. Les scores RMH et Pronopall seront appliqués rétrospectivement à cette population pour évaluer leur potentiel intérêt dans cette situation.

## **Patients et méthodes**

Tous les patients éligibles pour un essai de phase précoce d'oncologie médicale à l'ICO entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2015 ont été répertoriés, à l'exception de ceux atteints d'une pathologie hématologique ou bénigne et des essais adjuvants, néoadjuvants ou non ciblés sur le traitement oncologique.

La liste des patients a été extraite par le centre de recherche clinique, qui trace l'ensemble des données concernant les essais cliniques de phase précoce.

Parmi les 1312 patients éligibles pour un essai de phase précoce, 710 ont effectivement été inclus.

Concernant les 602 patients en échec d'inclusion, seuls l'âge, la maladie (localisation de la tumeur primitive, type histologique, nombre et sites des métastases) et la cause de leur non inclusion ont été recueillis.

Concernant les 710 patients inclus, nous avons colligé les caractéristiques individuelles (démographiques et cliniques) et de la tumeur primitive, le stade de la maladie à l'inclusion, les traitements antérieurs, le traitement expérimental dans l'étude, l'efficacité et les toxicités, et la suite de la prise en charge.

Les caractéristiques clinico-biologiques du patient concernaient l'âge, le poids, la taille, le PS et le bilan biologique initial (taux de GB, de lymphocytes, d'hémoglobine, de plaquettes, de LDH, d'albumine et de PAL). L'histoire de la maladie reprenait la date de diagnostic initial, la date de la maladie avancée (localement avancée ou métastatique), le nombre et les traitements antérieurs et la date du décès. Le type d'étude spécifiait la phase (1 ou 2), le type de traitement (thérapie ciblée, immunothérapie, chimiothérapie ou autre), seul ou en association, le nombre de cycles reçus et la réponse au traitement (réponse complète, partielle, stabilité ou progression à chaque évaluation). Les toxicités étaient gradées selon l'échelle CTCAE. Nous avons relevé les grades 3 ou 4, les retards ou arrêts de traitement pour toxicité et les décès toxiques.

La suite de la prise en charge après le traitement pouvait être palliative exclusive ou non, avec 1 ligne de traitement ou plus. Les scores RMH et PRONOPALL ont été calculés rétrospectivement.

Les données ont été censurées au 31 décembre 2016. La réponse au traitement était recueillie rétrospectivement à partir des comptes rendus d'imagerie (selon RECIST 1.1). Aucune relecture des scanners d'évaluation n'a été effectuée.

Le taux de contrôle de la maladie regroupe les réponses complètes, partielles et les maladies stables selon les critères RECIST 1.1. La survie globale est définie comme l'intervalle entre la 1<sup>e</sup> prise du traitement et le décès quelle que soit la cause. La survie sans progression est définie comme l'intervalle entre la 1<sup>e</sup> prise du traitement et la progression de la maladie selon les critères radiologiques RECIST 1.1 ou le décès en l'absence de progression.

Les patients éligibles et/ou inclus plusieurs fois dans différents essais de phase précoce ont été considérés comme des patients différents, tenant compte du caractère évolutif de leurs paramètres cliniques et biologiques entre les différentes dates.

Concernant l'évaluation de la réponse au traitement et la survie, des analyses en sous-groupes ont été réalisées, suivant le type d'essai (phase 2, phase 1 monothérapie ou phase 1 d'association), le site primitif de la tumeur (trois sous-groupes ont été sélectionnés : sein, poumon et colon-rectum), le nombre de lignes de traitements antérieures (aucune, une ou plus d'une), le type de traitement reçu pendant l'essai (immunothérapie seule, thérapie ciblée seule, comportant de la chimiothérapie ou autre) et les groupes pronostiques selon les scores RMH et PRONOPALL.

## Résultats

### Caractéristiques des essais

Au total, 888 patients étaient éligibles, plusieurs fois pour 108 d'entre eux (2 fois pour 95 patients, 3 fois pour 12 patients, 4 fois pour 1 patient) avec un total de 1312 patients testés, pour 115 essais (34 de phase I et 81 de phase II).

Parmi les 34 essais de phase I, une escalade de dose était réalisée dans 27 d'entre eux (79%), 9 testaient une seule molécule et 25 une association de plusieurs molécules. Le détail par patients est présenté dans la Figure 4.

|  | Nombre patients (%) |
|--|---------------------|
| Phases I et II                             | 710 (100)           |
| Immunothérapie seule                       | 65 (9,2)            |
| Thérapie ciblée seule                      | 187 (26,3)          |
| Avec chimiothérapie                        | 435 (61,3)          |
| Autre                                      | 23 (3,2)            |
| Phases 1                                   | 227 (100)           |
| Monothérapie                               | 63 (27,8)           |
| Association                                | 164 (72,2)          |
| Escalade de dose                           | 180 (79,3)          |
| Etude Basket                               | 40 (17,6)           |
| Etude de pharmacocinétique seule           | 5 (2,2)             |
| 1 <sup>e</sup> administration chez l'homme | 4 (1,8)             |

Figure 4 : type de traitements reçus par les patients

L'échec de screening a concerné 602 patients (45,7%). Les principales raisons étaient l'absence d'expression du biomarqueur à partir du test compagnon demandé nécessaire à l'inclusion (49,5%), l'altération de l'état général (16,1%), l'absence de matériel tumoral disponible (9,8%) (biopsie non réalisable ou non contributive), des tests biologiques anormaux selon les critères d'inclusion (8,5%), une cause non précisée (4,7%), le décès (4,2%) et le refus du patient (3,7%).

#### Caractéristiques des patients (patients traités)

Parmi les 1312 patients éligibles, 710 ont été effectivement inclus. Leurs caractéristiques sont détaillées dans la figure 5.

Les tumeurs primitives les plus fréquentes étaient les cancers du sein (21,3%), les cancers du poumon (19,6%), les cancers colo-rectaux (17,6%), les cancers de l'ovaire (6,8%), les tumeurs cérébrales (5,4%) et les cancers ORL (4,8%).

Concernant les cancers broncho-pulmonaires, 31 (22,3%) étaient d'histologie épidermoïde, 101 (72,7%) adénocarcinomes, 6 (4,3%) carcinomes indifférenciés et 1 (0,8%) sarcome.

La médiane du nombre de traitements antérieurs était de 1 (de 0 à 14). La première ligne de traitement (pour la maladie avancée) a été un essai de phase 1 ou 2 pour 231 de ces patients (32,5%). Le temps médian entre le diagnostic de maladie avancée (localement avancée ou métastatique) et l'inclusion était de 357 jours (de 1 à 6718 jours soit 18,4 ans). Au total, 150 patients (21,1%) ont participé à plus d'un essai de phase précoce au cours de leur prise en charge.

|  | Total (%)                     |
|--|-------------------------------|
| <b>Age (années)</b>                        |                               |
| Moyenne                                    | 61,7                          |
| Médiane (amplitude)                        | 62,8 (18 - 86)                |
| <b>PS</b>                                  |                               |
| 0  | 323 (45,5)                    |
| 1  | 372 (52,4)                    |
| 2  | 12 (1,7)                      |
| non connu                                  | 3 (0,4)                       |
| <b>Tumeur primitive</b>                    |                               |
| Sein                                       | 151 (21,3)                    |
| Poumon                                     | 139 (19,6)                    |
| Colon-rectum                               | 125 (17,6)                    |
| autre                                      | 77 (10,8)                     |
| estomac-œsophage                           | 49 (6,9)                      |
| Ovaire                                     | 48 (6,8)                      |
| Cerveau                                    | 38 (5,4)                      |
| ORL  | 34 (4,8)                      |
| tissu mou                                  | 18 (2,5)                      |
| Pancréas                                   | 17 (2,4)                      |
| foie et voies biliaires                    | 14 (2,0)                      |
| <b>Origine</b>                             |                               |
| Centre                                     | 603 (84,9)                    |
| Autre                                      | 107 (15,1)                    |
| <b>Nombre sites métastatiques</b>          |                               |
| Moyenne                                    | 2                             |
| Médiane (amplitude)                        | 2 (0-6)                       |
| <b>Nombre lignes antérieures</b>           |                               |
| 0  | 231 (32,5)                    |
| 1  | 223 (31,4)                    |
| >1   | 256 (36,1)                    |
| <b>Durée maladie incurable - inclusion</b> |                               |
| moyenne                                    | 538 jours = 17,6 mois         |
| médiane (amplitude)                        | 357 jours (1 jour à 18,4 ans) |

Figure 5 : caractéristiques des patients

Au sein de cette population, 107 patients étaient adressés à l'ICO pour l'inclusion dans un essai thérapeutique de phase précoce.

Parmi eux, le cancer colorectal était le plus fréquent (22,4%), suivi du poumon (19,6%) et du sein (16,8%). Ils avaient une maladie plus avancée, puisque la plupart d'entre eux avaient déjà reçu plus d'une ligne de traitement (57,9%). Seulement 15 (14%) étaient adressés pour leur première ligne.

|                                     | Patients (%) |
|-------------------------------------|--------------|
| <b>Primitif</b>                     | 107 (100)    |
| Colo-rectal                         | 24 (22,4)    |
| poumon                              | 21 (19,6)    |
| Sein                                | 18 (16,8)    |
| Ovaire                              | 13 (12,1)    |
|                                     |              |
| <b>Nombre de lignes antérieures</b> |              |
| 0                                   | 15 (14)      |
| 1                                   | 30 (28)      |
| >1                                  | 62 (57,9)    |

Figure 6 : caractéristiques des patients adressés pour un essai thérapeutique précoce à l'ICO.

#### Fin de l'essai

La cause de sortie de protocole était principalement la progression de la maladie (71,5% des patients), suivie de la toxicité (7%), de la modification de l'état clinique (6,5%), du décès (5,1%) et du souhait du patient (2,4%). A la date de censure, le traitement était toujours en cours pour 36 patients (5,0%). Une médiane de 6 cycles de traitement était réalisée (0 à 54 cycles).

Après l'essai, 62,4% des patients ont reçu d'autres lignes de traitements, une ligne pour 27,3% et plus d'une ligne pour 35,1% d'entre eux. Seuls 162 patients (22,8%) n'ont reçu que des soins palliatifs après la sortie de l'essai.

#### Toxicité

Une toxicité de grade 3-4 a été observée chez 35,1% des patients. Trois décès toxiques (0,4%) ont été rapportés, tous après l'administration de chimiothérapie. Le traitement a été arrêté pour cause de toxicité dans 7% des cas.



## Efficacité

La durée médiane de suivi était de 389 jours (15 à 1786). A la date de censure des données, 206 patients étaient en vie (29%) et 36 (5,0%) recevaient toujours le traitement dans le cadre du protocole.

Un contrôle de la maladie a été observé pour 495 patients (69,7%) : réponse complète pour 9 patients (1,3%), réponse partielle pour 165 patients (23,2%), et stabilité pour 321 patients (45,2%). La première évaluation n'a pas été réalisée pour 67 patients (9,4%), sortis du protocole avant cette date, principalement du fait d'une toxicité (35,8%) ou d'un décès (32,8%).

Plus la ligne de traitement était précoce, meilleures étaient les réponses : le taux de contrôle de la maladie était obtenu pour 90,9% des patients en 1<sup>e</sup> ligne, 70,9% en 2<sup>e</sup> ligne et 69,7% à partir de la 3<sup>e</sup> ligne ( $p < 0,001$ ).

Ni le type d'essai, ni le traitement reçu, ni le site primitif du cancer n'influençaient le taux de contrôle ( $p$  respectivement à 0,012, 0,683 et 0,046).

Dans la population générale, la survie sans progression était de 5,7 mois (IC95% 5,5 - 6,6) et la médiane de survie globale de 14,7 mois (IC95% 12,7 – 16,4).

Le type de traitement reçu influençait la survie globale, qui était de 18,1 mois pour les thérapies ciblées seules (IC95% 16,6-20,7), 14,5 mois pour l'immunothérapie seule (IC 95% 7,7-19,6) et 12,4 mois pour les traitements comportant de la chimiothérapie (IC95% 10,8-14,7) ( $p=0,0039$ ).

Les analyses en sous-groupe retrouvaient des résultats particulièrement prometteurs pour les patients avec un primitif pulmonaire, tant sur le contrôle de la maladie (87,12% des patients) que sur la SSP (8,2 mois), qui différait de façon statistiquement significative des sites primitifs mammaire et colo rectal pour cette dernière ( $p=0,0092$ ).

|            | Cancer pulmonaire | Cancer du sein   | Cancer colorectal | Population générale |
|------------|-------------------|------------------|-------------------|---------------------|
| SSP (mois) | 8,2 (6,4-10,4)    | 5,9 (5,4-8,2)    | 5,4 (4,0-5,7)     | 5,7 (5,5-6,6)       |
| SG (mois)  | 15,4 (12,0-17,5)  | 26,7 (20,1-34,8) | 11,3 (9,4 - 14,7) | 14,7 (12,7-16,4)    |

Figure 7 : SSP et SG dans la population générale et en fonction du type de cancer.

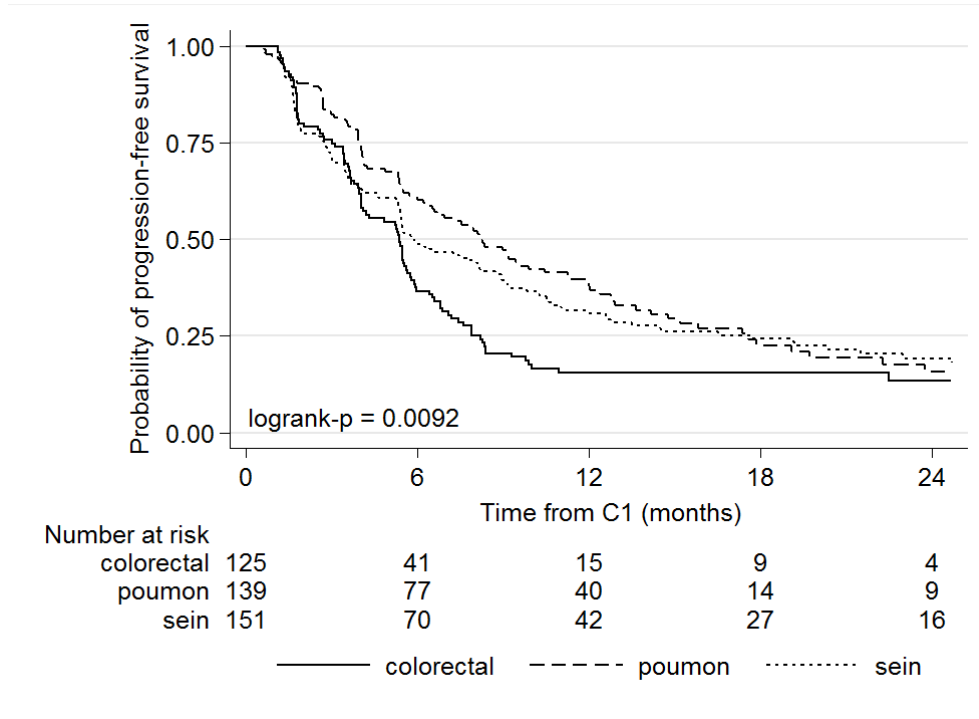


Figure 8 : Survie sans progression en fonction du site primitif.

Le décès au cours des 90 jours après la première prise de traitement a concerné 81 patients (11,4%). Ils faisaient majoritairement partie du groupe de bon pronostic selon le score RMH (58%) ou selon le score Pronopall (67,7%).

La principale cause de décès était la maladie (74,1%).

### Score RMH

La majorité des patients faisait partie du groupe de bon pronostic selon le score RMH (78,7%). Leur survie à 3 mois était de 91% (IC95% 89-93), contre 71% (IC95% 60-79) dans le groupe de mauvais pronostic ( $p < 0,001$ ). Le score n'était pas calculable pour 65 patients dont le taux de LDH était manquant.

Les médianes de survie globale et de survie sans progression étaient statistiquement différentes entre ces deux groupes : 16,6 mois vs 6 mois pour la survie globale ( $p < 0,001$ ) et 6 mois versus 4,6 mois pour la survie sans progression ( $p = 0,0011$ ).

Parmi les 86 patients du groupe de mauvais pronostic, seuls 25 (29%) avaient une survie inférieure à 90 jours.

|                     | Bon pronostic (0-1) | Mauvais pronostic (2-3) |          |
|---------------------|---------------------|-------------------------|----------|
| Nombre patients     | 559 (78,7%)         | 86 (12,1%)              |          |
| Survie à trois mois | 91% (IC95% 89-93)   | 71% (IC95% 60-79)       |          |
| SG                  | 16,6 mois           | 6 mois                  | p<0,001  |
| SSP                 | 6 mois              | 4,6 mois                | p=0,0011 |

Figure 9 : Survie à 3 mois, SG et SSP en fonction du score RMH

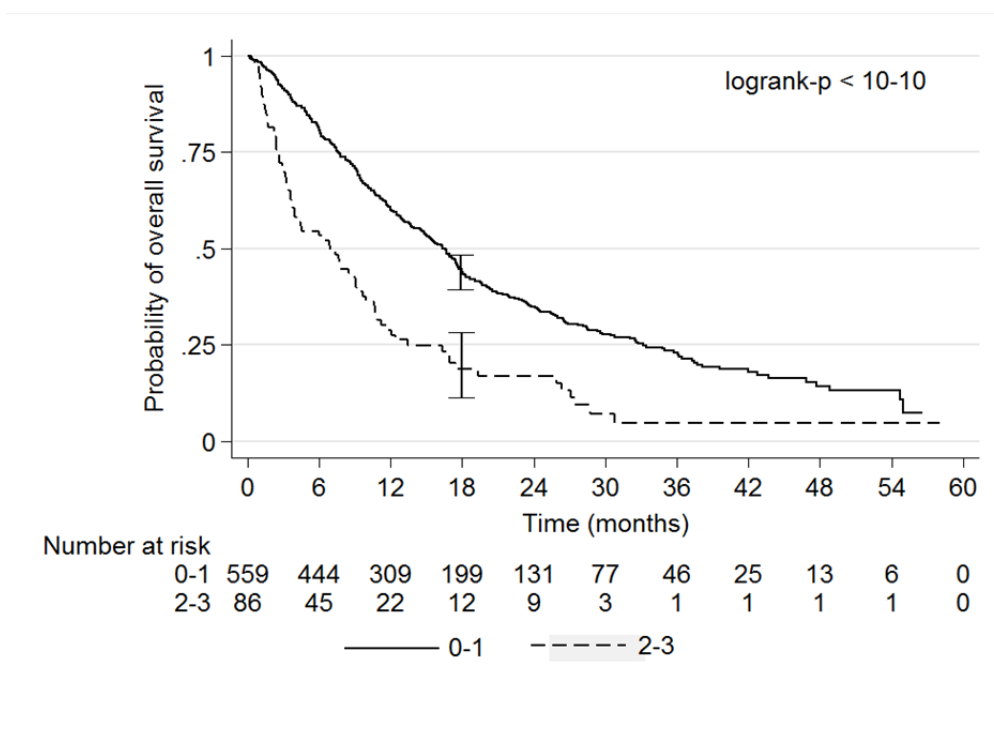


Figure 10 : Survie globale en fonction du groupe pronostique RMH.

#### Score Pronopall :

Les patients étaient séparés en trois groupes : 619 dans le groupe de bon pronostic (87,2%), 28 (3,9%) dans le groupe intermédiaire et 1 dans le groupe de mauvais pronostic (analysé avec les patients du groupe intermédiaire). Des éléments manquants (taux de LDH principalement et PS) ne permettaient pas le calcul du score pour 62 patients.

La survie globale médiane était statistiquement différente entre les groupes de bon pronostic et de pronostic intermédiaire : 15,6 mois contre 4,6 mois ( $p < 0,001$ ). La différence n'était pas significative pour la survie sans progression.

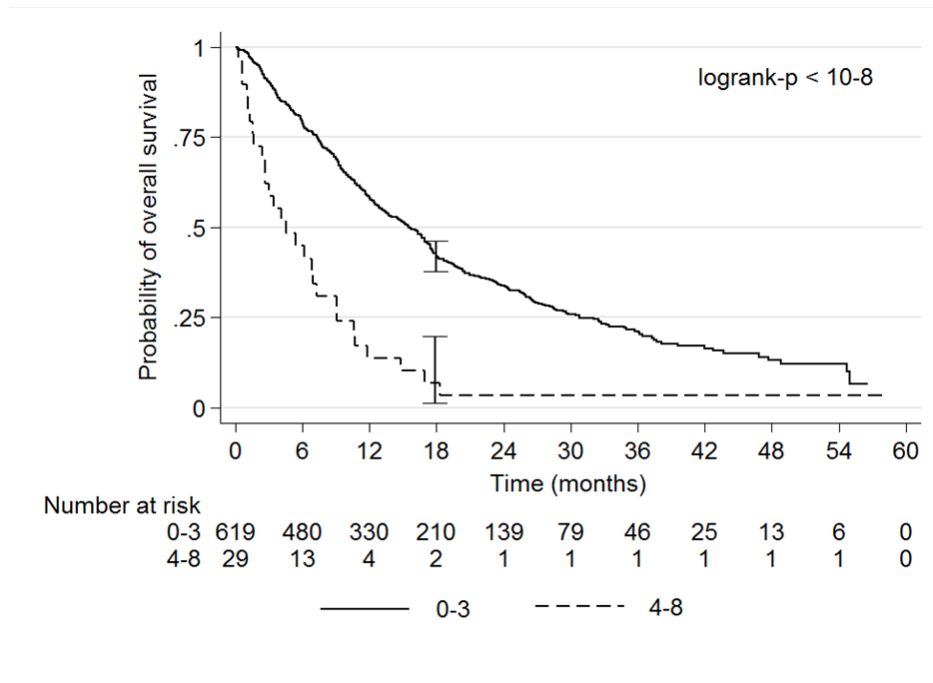


Figure 11 : Survie globale en fonction du groupe pronostique Pronopall

La survie à 3 mois était de 90% (IC95% 87 – 92) dans le groupe de bon pronostic, et de 62% (IC95% 42-77) dans le groupe intermédiaire.

|                 | Bon pronostic (0-3) | Pronostic intermédiaire et mauvais (4-10) |             |
|-----------------|---------------------|---|-------------|
| Nombre patients | 619 (87,2%)         | 29 (4%)                                   |             |
| SG              | 15,6 mois           | 4,6 mois                                  | $p < 0,001$ |
| SSP             | 5,9 mois            | 5,4 mois                                  | $p = 0,2$   |
| Survie à 3 mois | 90% (IC95: 87-92)   | 62% (IC95 42-77)                          |             |

Figure 12 : résultats selon le score Pronopall

Seuls 10 patients parmi les 29 des groupes de pronostic mauvais et intermédiaires avaient une survie inférieure à 90 jours.

## Discussion

L'intérêt pour les phases 1 s'est accru ces dernières années et certains centres ont publié une analyse de leurs résultats pour déterminer le bénéfice individuel retiré par les patients participant à ces études (9,10).

A l'issue de ces analyses, des scores pronostiques ont été testés, avec l'objectif d'améliorer la sélection des patients. L'étude de « Ploquin et al » reprend et compare les facteurs et scores pronostiques proposés par 9 études, couvrant une période de 1986 à 2008 (14). Elle met en évidence les limites et biais de ces études, insuffisantes à ce jour pour valider l'efficacité et la supériorité d'un modèle pronostique.

Suite au développement de l'unité de thérapies précoces de l'ICO, nous avons souhaité analyser les données des patients qui y sont traités, évaluer leur bénéfice à participer à ces études, et tester certains des scores pronostiques.

Le score RMH, bien qu'imparfait, permet de guider la sélection des patients. Aucun score n'a depuis montré sa supériorité. Sa validation prospective ayant été unicentrique, nous avons souhaité confirmer sa valeur pronostique dans notre établissement.

Le score Pronopall concernait initialement une population différente ( $PS \geq 2$ , survie estimée par l'oncologue à moins de 6 mois, absence de réponse à la dernière ligne de traitement), mais s'intéresse à la même problématique : mieux évaluer l'espérance de vie afin d'éviter des traitements inutiles. Nous avons donc testé ce score auprès des patients de phase précoce pour observer son intérêt dans cette population différente.

Au Centre René Gauducheau, les essais de phase 2 concernaient 68% des patients (81 essais) contre 32% pour les phases 1 (34 essais). Nous avons donc choisi de nous intéresser aux essais de phase 1 et 2 dans notre analyse.

En comparaison avec les autres études (9,10,15), les patients de notre unité étaient plus âgés, puisque leur âge médian était de 62,9 ans. Le temps entre le diagnostic de maladie avancée et le début de la phase précoce était plus court (11,7 mois), différence expliquée par la proportion importante de traitements de première ligne (32,5%). De ce fait, nos résultats de survie sans progression et de survie globale sont également meilleurs que dans la littérature.

Dans notre centre, les cancers du sein sont majoritaires, ce que l'on retrouve dans la population des essais de phase précoce. Alors qu'ils représentent la 1<sup>e</sup> pathologie parmi la population générale incluse, c'est seulement la 3<sup>e</sup> dans le sous-groupe de patients adressés d'autres centres hospitaliers.

Nos analyses mettent en évidence un bénéfice particulier pour les patients avec un cancer du poumon, qui présentent comparativement à la population générale une meilleure SSP (8,2 mois vs 5,7 mois) et un meilleur contrôle de la maladie (87,12% contre 69,7%). Cette supériorité se retrouve en les comparant aux patients avec un primitif mammaire ou colorectal. Leur SG était de 15,4 mois (12,0 – 17,5), inférieure à celle des patients avec un cancer du sein (26,7 mois (20,1-34,8)).

Pour rappel, un traitement standard de première ligne à base de sels de platine permet une SSP au mieux de 4,2 mois et une médiane de SG de 8 mois dans les anciennes études (16). Plus récemment, la méta analyse de « Ardizzoni et al », comparant des traitements de première ligne à base de cisplatine ou de carboplatine retrouve une médiane de survie globale de 9,1 mois et 8,4 mois respectivement(17). L'étude de « Paz-Ares et al », comparant deux traitements de première ligne à base de platine retrouve pour le bras Cisplatine Alimta une survie globale de 11,5 mois (10,1 – 13,1)(18).

Parmi les patients avec un primitif pulmonaire, 75,4% ont reçu le traitement de l'essai en 1<sup>e</sup> ou 2<sup>e</sup> ligne, contre 63,9% dans l'ensemble de la population étudiée. Par ailleurs, ils étaient 18,7% à recevoir en traitement une immunothérapie seule contre 9,1% de la population générale. Les résultats récents sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer du poumon, en 2<sup>e</sup> ligne et après (19), et plus récemment en 1<sup>e</sup> ligne (20), confirment l'intérêt pour ces patients de bénéficier précocement d'un traitement d'immunothérapie dans le cadre d'un essai clinique de phase précoce.

L'évolution des études de phase 1 concerne non seulement le type de traitements (immunothérapie, thérapie ciblées) mais aussi leur place dans l'arsenal thérapeutique. Le traitement de phase 1 était proposé en 1<sup>e</sup> ligne pour 9% des patients entre 1972 et 1987 (21), 8% entre 1986 et 1993 (22) 5,6% en 2006 au MD Anderson (23). Dans notre étude, 19,8% des patients inclus dans un essai de phase 1 l'étaient en première ligne. Concernant l'ensemble des essais, la médiane du nombre de lignes antérieures est de 1 pour la

population générale, tout comme pour les cancers du sein et du poumon, et de 2 pour les cancers colorectaux.

Notre sélection des patients a été de bonne qualité comparativement aux données de la littérature, puisque seuls 11,4% d'entre eux sont décédés dans les 90 premiers jours, contre 18,3% au Royal Marsden Hospital (10) et 16,5% pour la base européenne (European Drug Development Network)(15). L'objectif reste toutefois de diminuer encore ce chiffre, pour permettre un bénéfice individuel et limiter les facteurs confondants dans l'étude du traitement.

Concernant les scores RMH et Pronopall, leur validité est confirmée dans notre population. En effet, on retrouve une différence statistiquement significative entre les groupes de bons et mauvais pronostics pour la survie globale pour les deux scores, et pour la survie sans progression pour le RMH.

Le score RMH était moins bon chez les patients décédés au cours des 90 premiers jours que dans la population générale (30,9% de score 2 et 3, contre 12,1%), mais seuls 29% des patients du groupe de mauvais pronostic sont décédés dans les 90 premiers jours.

L'exclusion de l'ensemble des patients du groupe de mauvais pronostic n'aurait pas permis à 44 d'entre eux de participer à un essai dont ils ont tiré bénéfice (obtention d'une stabilité ou réponse partielle). Il faut noter que dans ce groupe de mauvais pronostic, 35 patients ont eu une survie supérieure à 6 mois, et un d'entre eux est toujours en cours de traitement deux ans après son initiation (patiente avec un cancer du sein en 1<sup>e</sup> ligne métastatique).

Ce score peut donc être utilisé comme un outil pronostique, mais ne doit pas être un critère de sélection strict. L'évaluation clinique associée reste indispensable.

Concernant le score Pronopall, il n'est pas surprenant de retrouver peu de patients dans les groupes de pronostic mauvais ou intermédiaire, puisque les critères de sélection utilisés pour valider ce score correspondent presque exactement aux critères d'exclusion des essais de phase précoce. Ces résultats nous confirment le bien-fondé de ces critères de sélection. Ce score, bien que validé dans notre population, ne semble pas un bon outil pour améliorer la sélection des patients.

Il faut souligner les biais de notre étude, à prendre en compte pour l'interprétation de nos résultats.

Il s'agit d'un recueil rétrospectif, mais l'ensemble des patients ayant été suivis dans des essais thérapeutiques, les données manquantes sont très peu nombreuses, tant sur la période de traitement que sur la poursuite de la prise en charge. La réponse au traitement a été évaluée rétrospectivement, en fonction des résultats d'imagerie. L'évaluation est donc moins rigoureuse que dans des essais randomisés prospectifs mais correspond à la pratique clinique quotidienne.

Par ailleurs, notre cohorte est très hétérogène, notamment en terme de localisation tumorale primitive, de ligne de traitement, de type de traitement proposé. Notre analyse permet d'apprécier en globalité cette population, de confirmer son bénéfice à participer à ces essais, mais en aucun cas de tirer des conclusions plus précises (par site primitif, ou type de traitement...).

## **Conclusion**

Notre étude confirme le bénéfice global des patients inclus dans des essais de phase précoce à l'ICO. Elle illustre également l'évolution de ces essais, tant au niveau du parcours du malade (proposés de plus en plus précocement), que sur le type de traitement proposé (immunothérapie, thérapie ciblée) ainsi que sur les éléments préalables nécessaires à l'inclusion (marqueurs sanguins, tumoraux...). Une organisation en réseau est aujourd'hui indispensable, sur le site où sont proposées ces études (comprenant hormis l'équipe d'oncologie, des radiologues interventionnels, biologistes moléculaires...) mais également au niveau régional. Le développement de ces réseaux est un enjeu majeur pour permettre à tous les patients d'accéder à ces essais, quel que soit leur site hospitalier initial de prise en charge.

Le calcul du score RMH d'un patient, simple à réaliser, devrait être effectué avant toute proposition d'un essai thérapeutique de phase précoce. La décision de l'inclusion ne peut toutefois se baser exclusivement sur ce score qui reste imparfait. Le développement d'outils complémentaires pour affiner la sélection des patients est indispensable.



# BIBLIOGRAPHIE

1. Tourneau CL, Faivre S, Raymond E, Diéras V. Méthodologie des essais de phase I en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2007;94(11):943-51.
2. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 mai 2009;101(10):708-20.
3. Menis J, Hasan B, Besse B. New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new end-points and new evaluations of response. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. sept 2014;23(133):367-78.
4. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>) - Structuration de la recherche clinique | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>
5. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2010;28(19):3167-75.
6. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2455-65.
7. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Safety and Tumor Responses with LAMBROLIZUMAB (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):134-44.
8. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2015;33(18):2004-12.
9. Italiano A, Massard C, Bahleda R, Vataire A-L, Deutsch E, Magné N, et al. Treatment outcome and survival in participants of phase I oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institut Gustave Roussy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2008;19(4):787-92.
10. Arkenau H-T, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, Kaye S. Clinical outcome and prognostic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Cancer*. 25 mars 2008;98(6):1029-33.
11. Arkenau H-T, Barriuso J, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2009;27(16):2692-6.
12. Ploquin A, Olmos D, Lacombe D, A'Hern R, Duhamel A, Twelves C, et al. Prediction of early death among patients enrolled in phase I trials: development and validation of a new model based on platelet count and albumin. *Br J Cancer*. 25 sept 2012;107(7):1025-30.

13. Bourgeois H, Grudé F, Solal-Céligny P, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for incurable cancer undergoing anti-cancer therapy: PRONOPALL study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 4 mai 2017;
14. Ploquin A, Olmos D, Ferté C, Cassier PA, Kramar A, Duhamel A, et al. Life-expectancy of patients enrolled in phase 1 clinical trials: a systematic review of published prognostic models. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2012;83(2):242-8.
15. Olmos D, A'hern RP, Marsoni S, Morales R, Gomez-Roca C, Verweij J, et al. Patient selection for oncology phase I trials: a multi-institutional study of prognostic factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2012;30(9):996-1004.
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8.
17. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 6 juin 2007;99(11):847-57.
18. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, Fischer JR, von Pawel J, Provencio M, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. mars 2015;16(3):328-37.
19. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. juillet 2015;373(2):123-35.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
21. Decoster G, Stein G, Holdener EE. Responses and toxic deaths in phase I clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1990;1(3):175-81.
22. Bachelot T, Ray-Coquard I, Catimel G, Ardiet C, Guastalla JP, Dumortier A, et al. Multivariable analysis of prognostic factors for toxicity and survival for patients enrolled in phase I clinical trials. *Ann Oncol*. 1 févr 2000;11(2):151-6.
23. Wheler J, Tsimberidou AM, Hong D, Naing A, Falchook G, Piha-Paul S, et al. Survival of 1,181 patients in a phase I clinic: the MD Anderson Clinical Center for targeted therapy experience. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 mai 2012;18(10):2922-9.

# ANNEXES

## 1. Liste et classification des essais de phase 1 considérés dans l'étude.

| Titre de l'essai     | Type de thérapeutique |                       |                     |       | Phase 1 uniquement |             |                  |        |                 |                         |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------|--------------------|-------------|------------------|--------|-----------------|-------------------------|
|                      | Immuno seule          | Thérapie ciblée seule | Avec chimiothérapie | Autre | Monothérapie       | Combinaison | Escalade de dose | Basket | first human use | Pharmacocinétique seule |
| 0932201HALO          |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| 120093               |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| 1335P1514            |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| AB10006              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| AB10007              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| AB11006              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| BP27772              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| C97221092            |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CBKM120D2205BASALT3  |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CBKM120E2102         |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| EMR200637003SYMPOUMO |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| GEP070908            |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CL178454008          |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| L00070IN117FOORL     |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| MEK113486POUMON      |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CBEZ235B2101         |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| AB10002              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| ET11072MEVITEM       |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| EMR100070001         |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| NK3475028            |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CBGJ398X2101         |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| ARNAR18CT1016ARNO2   |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| D5160C00001AURA      |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| D5160C00008          |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| D5160C00009POUMON    |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| D5160C00014          |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| NP28673              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CBGJ398X2102         |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| 1200134              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CL180881002INES      |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CLEF011X2106         |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| CLEF011X2107         |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| PIKHER2              |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |
| 14XMCJFCQ            |                       |                       |                     |       |                    |             |                  |        |                 |                         |

## 2. Liste et classification des essais de phase 2 considérés dans l'étude

|                      | Type de thérapeutique |                       |                     |       |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------|
|                      | Immuno seule          | Thérapie ciblée seule | Avec chimiothérapie | Autre |
| 85558102002PROSTATE  |                       |                       |                     |       |
| 85558102004UMBRELLA  |                       |                       |                     |       |
| BAY88822317096       |                       |                       |                     |       |
| 26091TAVAREC         |                       |                       |                     |       |
| 62091TRUSTS          |                       |                       |                     |       |
| ABI007COLO001        |                       |                       |                     |       |
| ABO007NSCL006ABOUND2 |                       |                       |                     |       |
| AFUGEMD122           |                       |                       |                     |       |
| ALIENOR              |                       |                       |                     |       |
| ANGIOTAXPLUS0906     |                       |                       |                     |       |
| ARD12166             |                       |                       |                     |       |
| BEVATOMOX            |                       |                       |                     |       |
| BP29262COLON         |                       |                       |                     |       |
| C14008               |                       |                       |                     |       |
| CBKM120F2202BELLE4   |                       |                       |                     |       |
| CBKM120H2201         |                       |                       |                     |       |
| CC486BRSTM001        |                       |                       |                     |       |
| CHEOPS               |                       |                       |                     |       |
| DESMOPAZ             |                       |                       |                     |       |
| EDIS1006             |                       |                       |                     |       |
| EFC10259DISRUPT      |                       |                       |                     |       |
| ELANFIT              |                       |                       |                     |       |
| EMR200637002SYMCOLON |                       |                       |                     |       |
| EORTC26101           |                       |                       |                     |       |
| GERICO100910         |                       |                       |                     |       |
| GETUGAFU190903       |                       |                       |                     |       |
| GEXMAB52201RESGEX    |                       |                       |                     |       |
| GO27912FIGARO        |                       |                       |                     |       |
| IC201204SHIVA        |                       |                       |                     |       |
| IFCT1102BUCIL        |                       |                       |                     |       |
| LMS02                |                       |                       |                     |       |
| M12895               |                       |                       |                     |       |
| MEF4984GNILE         |                       |                       |                     |       |
| MO28230TRAXHER       |                       |                       |                     |       |
| MYCAGINECOOV220      |                       |                       |                     |       |
| NEXIRI2              |                       |                       |                     |       |
| OAM4861              |                       |                       |                     |       |
| OGX42702             |                       |                       |                     |       |
| PAMELA70PANCREAS     |                       |                       |                     |       |
| PEMBROSARC201404     |                       |                       |                     |       |
| PM1183B00211         |                       |                       |                     |       |
| PRODIGE17ACCORD20    |                       |                       |                     |       |

|                      |  |  |  |  |
|----------------------|--|--|--|--|
| PRODIGE18ACCORD22    |  |  |  |  |
| PRODIGE25FOLFA       |  |  |  |  |
| RECHIVE              |  |  |  |  |
| SAFIRO2BREAST        |  |  |  |  |
| SAFIRO2LUNG          |  |  |  |  |
| SARCOME111101LMS0300 |  |  |  |  |
| TPEXTREME            |  |  |  |  |
| VEFORA               |  |  |  |  |
| 1200123LUXLUNG7      |  |  |  |  |
| 212082BCA2001        |  |  |  |  |
| ACCORD25UCGI25       |  |  |  |  |
| ACSECRIZOUC01051303  |  |  |  |  |
| AMG20130111          |  |  |  |  |
| ANGIONEXT0710        |  |  |  |  |
| BRF113928POUMON      |  |  |  |  |
| CLDK378A2203         |  |  |  |  |
| CO1686019TIGER2      |  |  |  |  |
| CTKI258A2210         |  |  |  |  |
| CYCLIGIST            |  |  |  |  |
| ENDOPIK              |  |  |  |  |
| GETUGR01POORTOR      |  |  |  |  |
| GO27819GLIOBLASTOME  |  |  |  |  |
| H9HMCJBAK            |  |  |  |  |
| HN02UC01301205PACSA  |  |  |  |  |
| IB201403CABONE       |  |  |  |  |
| IFCT1003LADIE        |  |  |  |  |
| IPI92604             |  |  |  |  |
| MK8669064            |  |  |  |  |
| MO28072VEBASKET      |  |  |  |  |
| MO28113PENELOPE      |  |  |  |  |
| PAZOGIST             |  |  |  |  |
| PRODIGE21CHUBX201022 |  |  |  |  |
| REGOBONESARCOME12    |  |  |  |  |
| REGOSARC1204         |  |  |  |  |
| XL147202EXELIXIS     |  |  |  |  |
| D4191C00003ATLANTIC  |  |  |  |  |
| GO28754BIRCH         |  |  |  |  |
| MK3475086            |  |  |  |  |
| MK3475086KEYNOTE     |  |  |  |  |

3. Tableau de recueil de données

|  |   |
|--|---|
| Démographie  | Numéro de dossier                                   |
|  | Date de naissance                                   |
|  | date de signature du consentement                   |
|  | Origine du patient (centre ou externe privé/public) |
| Maladie  | Site primitif du cancer                             |
|  | Type histo  |
|  | Date de diag du cancer                              |
|  | Date diag maladie avancée                           |
|  | Nbre de sites métas                                 |
| Site des métastases  | Ganglions   |
|  | Poumon  |
|  | Foie  |
|  | Os  |
|  | Cerveau   |
|  | Autres  |
|  | Nbre de lignes antérieures métastatiques reçues     |
| Traitements antérieurs reçus, adjuvants et métastatiques (oui/non) | Chir du primitif                                    |
|  | Chir ou ttt localisé des métastases                 |
|  | Radiothérapie                                       |
|  | Hormono   |
|  | Chimio  |
|  | AVASTIN   |
|  | Thérapie ciblée                                     |
|  | Immunothérapie                                      |
|  | Autre   |
|  | Statut de la maladie à l'inclusion                  |
| Au screening   | PS  |
|  | Taille (m)  |
|  | Poids (kg)  |

|                    |  |
|--------------------|--|
| Essai              | Date de signature du consentement                    |
|                    | Date d'inclusion                                     |
|                    | Phase I ou II  |
|                    | Autre participation à un essai de phase précoce      |
|                    | Nom de l'essai                                       |
|                    | type de ttt (immuno/thérapie ciblée/ac chimio/autre) |
|                    | monothérapie/combi naison                            |
|                    | basket   |
|                    | PK seule   |
|                    | escalade de dose                                     |
|                    | Nom de la molécule étudiée                           |
|                    | bras standard  |
|                    | traitement associé                                   |
|                    | bras de traitement                                   |
|                    | cible moléculaire nécessaire pour l'inclusion        |
| Type de traitement | Thérapie ciblée                                      |
|                    | anti angiogénique                                    |
|                    | Cytotoxique  |
|                    | Immunothérapie                                       |
|                    | hormonothérapie                                      |
|                    | autres   |
|                    | Biopsies peau/tumeur séquentielles nécessaires       |
| Bio au screening   | GB (G/L)   |
|                    | Lymphos (G/L)  |
|                    | Hg (g/dL)  |
|                    | Plq (G/L)  |
|                    | LDH  |
|                    | Albumine   |
|                    | PAL  |
|                    |  |
|                    | Date de la dernière prise                            |
| Toxicités          | Grade 3  |
|                    | Grade 4  |
|                    | Hospit   |
|                    | Modification de doses pour tox                       |
|                    | Arrêt/report du ttt pour tox                         |

|                       |                           |
|-----------------------|---------------------------|
| Réponse au traitement | Eval 1                    |
|                       | Eval 2                    |
|                       | Eval3                     |
|                       | Eval 4                    |
|                       | Suite éval                |
|                       | meilleure réponse         |
|                       | Date de la progression    |
|                       | Nombre de cycles réalisés |
|                       | Date arrêt du suivi       |
|                       | Statut au dernier suivi   |
|                       | Date sortie de protocole  |
|                       | Cause sortie de protocole |
|                       | Date décès                |
|                       | Cause du décès            |
|                       | PEC après la phase 1      |

## **SERMENT MEDICAL**

**Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.**

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.**



Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

# RESUME

SAINTES GREILSAMER

Charlotte

Analyse rétrospective des caractéristiques des patients avec un cancer inclus dans des essais thérapeutiques de phase précoce à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, et évaluation des scores pronostiques Royal Marsden Hospital et Pronopall.

## Résumé :

Les essais thérapeutiques de phase précoce en oncologie concernent un nombre croissant de patients. Leur sélection est un enjeu majeur, pour leur bénéfice individuel et pour le bon déroulement de l'essai. L'objectif de cette étude est d'évaluer rétrospectivement la réponse au traitement et la survie des patients inclus dans un essai thérapeutique de phase précoce à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, ainsi que l'intérêt des scores Royal Marsden Hospital et Pronopall dans cette population.

De 2012 à 2015, 710 patients ont été inclus dans 116 essais (34 de phase 1). Leur survie globale était de 14,7 mois et leur survie sans progression de 5,7 mois, meilleures que dans la littérature, principalement du fait d'une proportion importante de traitements de première ligne. Les patients avec un cancer du poumon tiraient particulièrement bénéfice de ces traitements, en partie du fait de la place de l'immunothérapie. Les scores RMH et Pronopall sont validés dans notre population, mais restent des outils imparfaits pour la sélection des patients.

## Mots clefs

Essai thérapeutique de phase précoce. Score RMH. Score Pronopall.