

## Titre :

# Clinical trial designs and strategies to enable precision medicine in oncology

## Pr Christophe LE TOURNEAU

Professeur, Professeur des universités-praticien hospitalier  
Department of Drug Development and Innovation (D3i), Institut Curie, Paris  
INSERM U900 Research Unit, Institut Curie, Saint-Cloud  
Paris-Saclay University, Paris

## Résumé :

Une connaissance plus approfondie de la biologie des cancers a permis le développement de thérapies moléculaires ciblées basées sur la présence d'une cible moléculaire. Au sein d'un même type tumoral, cela a conduit à une classification plus précise des cancers avec des approches thérapeutiques idoines pour chacune des cibles. Certaines cibles semblent être pertinentes indépendamment du type de cancer, cela a également permis d'établir de nouvelles ontologies avec des groupes de patients dont le seul point commun est la cible moléculaire et non plus le type tumoral. L'approche thérapeutique de ces populations représente un changement de paradigme qui défie le développement traditionnel des médicaments.

Dans certaines situations, du fait de la faible prévalence des cibles moléculaires, mais également de ces nouvelles ontologies, il n'est plus possible de réaliser d'essais randomisés qui représentent la méthode de référence pour démontrer l'efficacité d'une nouvelle approche par rapport à un traitement de référence. De nouvelles approches méthodologiques sont nécessaires comme l'utilisation de chaque patient comme son propre témoin et la création de bases de données clinico-génomiques qui doivent permettre d'établir des bras de référence synthétiques.

Mais la réalité est souvent encore plus complexe avec des cibles moléculaires qui semblent pertinentes dans un type tumoral et moins dans un autre. Cela traduit l'hétérogénéité intrinsèque des cancers. Une altération moléculaire n'a de sens que dans un contexte moléculaire qui tient compte des altérations moléculaires coexistantes, mais également plus largement du microenvironnement tumoral et de l'hôte. L'oncologie est passée depuis longtemps à une médecine stratifiée qui tient aussi compte de cibles moléculaires isolées. L'avènement de la médecine de précision qui permettra d'identifier le meilleur traitement pour un patient en fonction du contexte moléculaire et au-delà ne surviendra qu'avec l'aide d'outils informatiques complexes dont certains relèvent de l'intelligence artificielle.