



HAL
open science

Avant-garde biomédicale ou méthodologie du XIXe siècle ? Les transformations de la preuve en oncologie à travers le cas du larotrectinib

Mathis Bernard, Sylvain Besle, Estelle Vallier

► **To cite this version:**

Mathis Bernard, Sylvain Besle, Estelle Vallier. Avant-garde biomédicale ou méthodologie du XIXe siècle ? Les transformations de la preuve en oncologie à travers le cas du larotrectinib. *Revue d'Anthropologie des Connaissances*, 2024, Petits nombres en santé, 18 (4), 10.4000/12swg . hal-04869866

HAL Id: hal-04869866

<https://hal.science/hal-04869866v1>

Submitted on 7 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Avant-garde biomédicale ou méthodologie du XIX^e siècle ?

Les transformations de la preuve en cancérologie à travers le cas du larotrectinib

Biomedical vanguard or XIXth century methodology? Transformations of biomedical proof through the case of larotrectinib

Vanguardia biomédica o metodología del siglo XIX? La transformación de la prueba en oncología: el caso del larotrectinib

Biomedizinische Avantgarde oder Methodik des 19. Jahrhunderts? Die Transformationen der Beweisführung in der Krebsmedizin am Beispiel von Larotrectinib

Mathis Bernard, Sylvain Besle et Estelle Vallier



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/rac/35137>

DOI : 10.4000/12swg

ISSN : 1760-5393

Éditeur

Société d'Anthropologie des Connaissances

Ce document vous est fourni par Université Lumière Lyon 2



Référence électronique

Mathis Bernard, Sylvain Besle et Estelle Vallier, « Avant-garde biomédicale ou méthodologie du XIX^e siècle ? », *Revue d'anthropologie des connaissances* [En ligne], 18-4 | 2024, mis en ligne le 01 décembre 2024, consulté le 01 décembre 2024. URL : <http://journals.openedition.org/rac/35137> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/12swg>

Ce document a été généré automatiquement le 1 décembre 2024.



Le texte seul est utilisable sous licence CC BY-NC-ND 4.0. Les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés) sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

Avant-garde biomédicale ou méthodologie du XIX^e siècle ?

Les transformations de la preuve en cancérologie à travers le cas du larotrectinib

Biomedical vanguard or XIXth century methodology? Transformations of biomedical proof through the case of larotrectinib

Vanguardia biomédica o metodología del siglo XIX? La transformación de la prueba en oncología: el caso del larotrectinib

Biomedizinische Avantgarde oder Methodik des 19. Jahrhunderts? Die Transformationen der Beweisführung in der Krebsmedizin am Beispiel von Larotrectinib

Mathis Bernard, Sylvain Besle et Estelle Vallier

Introduction

Le 26 novembre 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) accordait une autorisation accélérée (*accelerated approval*) pour un nouveau traitement anticancéreux que de nombreux spécialistes qualifient de « révolutionnaire » : le larotrectinib. Mis sur le marché l'année suivante par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), ce traitement commercialisé par Bayer sous le nom de VITRAKVI se présente comme une transformation réglementaire majeure. Il s'agit de l'un des premiers médicaments autorisés non pas selon une localisation tumorale (poumons, cerveau, etc.) mais pour l'ensemble des cancers associés à une mutation génétique rare : la fusion NTRK. Ces autorisations, qualifiées d'« histo-agnostiques¹ » par les agences réglementaires, tiennent leur nouveauté de l'absence d'essai randomisé jusque-là considéré comme un préalable à la commercialisation d'un médicament. Cette situation s'explique par l'impossibilité de tester l'efficacité du larotrectinib pour tous les types de cancers et à tous les âges (enfants et adultes), d'autant plus que l'anomalie génétique visée est particulièrement rare : entre 0,03 et 0,7 % de tous les cancers (O'Haire *et al.*, 2023).

Quelques mois après son autorisation de commercialisation, des discussions s'ouvrent à la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS), en charge de fixer pour la France le remboursement des médicaments.

Ces débats opposent deux groupes : d'un côté, on trouve les tenants d'une rigueur méthodologique héritée de l'histoire de la biomédecine et s'appuyant sur l'usage des *grands nombres* (Desrosières, 2010). Parmi eux, les médecins siégeant à la CT jouent un rôle de premier plan. De l'autre, on trouve des cliniciens réformateurs arguant, aux côtés de l'entreprise Bayer et d'associations de patients, du besoin d'évolutions méthodologiques fondées sur la valeur des *petits nombres* en santé. Ici, la petitesse des nombres repose sur deux dimensions : l'une, quantitative, renvoie aux effectifs de patients sur lesquels s'appuie l'évaluation du traitement ; l'autre, qualitative, porte sur les méthodologies de collecte et d'analyse des données considérées comme moins robustes (absence de groupe contrôle, de double aveugle...²). Nous proposons de considérer comme une « coalition calculatoire » (Demortain, 2019) ce groupe d'acteurs engagés dans un travail de réforme des modalités de quantification utilisées dans les essais cliniques.

Notre travail montre ainsi comment cette coalition mobilise une opposition entre *petits* et *grands nombres* dans un objectif de transformation des cadres réglementaires qui régissent la distribution des médicaments en France. Cette coalition est le produit d'acteurs aux intérêts hétérogènes mais partage l'objectif commun de rendre disponible un nouveau médicament. Pour y parvenir, les membres de cette coalition s'engagent dans un travail d'élaboration d'une « science réglementaire » (*regulatory science*) définie comme « un ensemble d'activités scientifiques d'évaluation qui participe de la prise de mesures juridiques visant à encadrer activités et produits industriels » (Borraz & Demortain, 2015, p. 279). Dans notre cas, ce travail réglementaire prend la forme d'une remise en cause des modalités de calcul qui se sont imposées historiquement à travers l'essai randomisé, moins pour garantir la sûreté des traitements que pour démontrer leur efficacité (Bodewitz *et al.*, 2012, p. 242). En suivant les processus de développement du larotrectinib, nous retraçons la formation de cette coalition et ses arguments pour défendre la valeur de petits nombres dans l'évaluation des médicaments.

De nombreux travaux ont souligné que l'*evidence-based medicine* (EBM) reposait fondamentalement sur des opérations de quantification (Jorland, Opinel & Weisz, 2005). Cela vaut notamment pour le développement des médicaments, comme l'ont montré les travaux d'historiens de la biomédecine sur la place des statistiques dans l'essor des essais contrôlés randomisés au XX^e siècle (Marks, 1999 ; Bonah, 2007) et, plus récemment, les recherches portant sur les modalités de valuation des médicaments (Doganova, 2015 ; Doganova & Rabeharisoa, 2024). Pour autant, ces travaux ont tendance à considérer ces opérations de quantification à des moments précis du processus d'innovation, notamment lors des étapes de recherche clinique ou de l'évaluation par les agences réglementaires. Au contraire, nous affirmons que les débats concernant le larotrectinib doivent être replacés dans l'ensemble de la séquence de calcul, allant de la recherche fondamentale à la commercialisation des médicaments, chaque étape contribuant à déterminer la valeur thérapeutique attribuée au traitement. Le suivi de ces différentes étapes permet, d'une part, de mieux saisir comment se constitue la coalition calculatoire autour du larotrectinib et, d'autre part,

de montrer l'élaboration de nouvelles méthodes de calcul mettant en avant les petits nombres.

Afin d'étudier cette production des grands et petits nombres dans la recherche biomédicale, il convient de distinguer trois temps. Le premier est celui de la recherche fondamentale, qui sert à établir la mesurabilité des mécanismes biologiques. Il s'agit à la fois de déterminer ce qui doit être observé (taux d'une protéine, présence d'un gène, etc.) et les méthodes de mesure à utiliser. Le deuxième temps est celui de la recherche clinique, qui met en œuvre un double travail : d'une part, celui de dénombrer un ensemble facteurs – effets secondaires, bénéfiques cliniques, etc. – et d'autre part, de comparer ces facteurs dans différentes populations. C'est à la suite de ces deux étapes que les autorisations de commercialisation des médicaments sont accordées. Le troisième temps correspond à celui de l'observation clinique, qui peut amener à ré-évaluer la valeur des traitements (découverte de nouveaux effets secondaires, de nouvelles modalités d'utilisation) et potentiellement rouvrir une séquence de calcul. On retrouve dans ce troisième temps des logiques de production de preuves fondées sur de petits nombres à partir de l'identification de cas cliniques singuliers. L'action de la coalition formée autour du larotrectinib promeut une nouvelle conception de cette séquence de calcul : elle vise à permettre la commercialisation de médicaments sur la base de preuves relatives à l'identification de cas singuliers et donc de petits nombres. La production de grands nombres visant à établir des preuves statistiques d'efficacité serait quant à elle mis en œuvre dans un deuxième temps, c'est-à-dire lors de la pratique des soins courants. Ces derniers ne sont plus produits en contexte de recherche clinique mais dans la pratique des soins courants.

Si le développement d'une médecine dominée par la statistique et soutenue par l'État a été analysé comme une remise en cause de l'autonomie des médecins (Armstrong, 2002), de nombreux travaux nuancent ce constat en montrant comment la quantification et les normes qui en découlent servent les pratiques professionnelles (Cambrosio *et al.* 2009). L'importance croissante de la recherche clinique a renforcé le pouvoir des médecins-chercheurs en augmentant la stratification interne de la profession médicale (Freidson, 1989, p.197). Sur ce point, la cancérologie est exemplaire en raison de l'importance historique que tient l'expérimentation dans la lutte contre le cancer (Löwy, 2002 ; Pinell, 1992) et du rôle structurant qu'y joue la recherche académique (Keating & Cambrosio, 2012). Depuis quelques années, le renouveau des dynamiques industrielles autour des traitements anticancéreux a favorisé le prestige des médecins investigateurs d'essais, maîtres d'œuvre d'une industrialisation de la recherche clinique au sein des hôpitaux (Vallier & Besle, 2023). Ces médecins sont à l'avant-garde de nouvelles méthodologies de recherche dans un contexte de développement rapide de la biologie moléculaire. Si l'élaboration de statistiques fragiles a plutôt eu lieu à la marge des organisations de santé, dans l'administration ou via des professions en manque de soutiens institutionnels (Gilles, 2016), les tenants d'un changement méthodologique en cancérologie occupent des positions dominantes. Dès lors, nous nous intéressons à leurs efforts visant à faire reconnaître scientifiquement et juridiquement l'intérêt de ces méthodes lorsque les essais randomisés sont tenus pour inenvisageables.

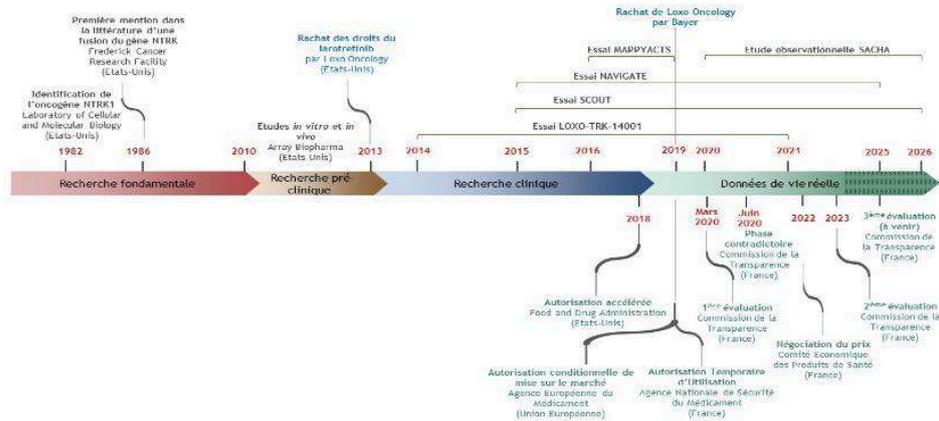
Notre article retrace le développement du larotrectinib et sa mise en débat au sein de la HAS. Notre analyse des débats à la CT montre la formation d'une coalition calculatoire parvenant, au fil des évaluations, à obtenir un remboursement effectif mais partiel du traitement. Les médecins occupent une place d'intermédiaires dans cette coalition

(Demortain, 2019, p. 962) notamment par leur position de domination dans le champ médical (médecins-chercheurs, médecins investigateurs, PU-PH, chefs de services, etc.) qui les dispose à tisser des alliances avec des industriels et des associations de patients. Ainsi, bien qu'ils questionnent la norme de l'essai randomisé, ces médecins jouent un rôle comparable à celui des « réformateurs thérapeutiques » décrits par Harry Marks (1999, p. 16) en promouvant une méthode scientifique d'évaluation des médicaments. En effet, cette coalition ne remet pas radicalement en cause la médecine fondée sur les preuves et les formes de quantification qui fondent l'essai randomisé mais appelle à introduire de nouvelles méthodologies et une nouvelle séquence de calcul dans l'évaluation des traitements. Si l'essai randomisé n'est donc pas rejeté, son application systématique aux innovations thérapeutiques en cancérologie est fermement contestée. Il s'agit notamment de reconnaître, d'une part, la valeur de petits effectifs de patients qui n'ont pas fait l'objet d'une randomisation et, d'autre part, de recourir à des données collectées en routine clinique qui permettraient *a posteriori* d'établir des comparaisons et donc de se conformer aux normes de production des grands nombres en santé.

Cet article aborde le cas du larotrectinib à travers le dépouillement de publications scientifiques et de documents issus du processus de mise sur le marché³. La CT de la HAS, dont les discussions sont systématiquement retranscrites et libres d'accès⁴, constitue un espace privilégié pour l'observation des débats relatifs au médicament et pour l'étude de l'expertise biomédicale. Elle confronte en effet des médecins investigateurs d'essais cliniques à des régulateurs aux profils plus académiques. Si ses évaluations se veulent fondées sur la littérature scientifique, elle permet d'observer l'application parfois délicate d'une doctrine officielle de remboursement à des cas concrets de molécules expérimentales. Les trois séances traitant du larotrectinib sont analysées de façon chronologique : première évaluation, phase contradictoire face à l'industriel, et deuxième évaluation. Afin d'éclairer les enjeux actuels qui se déroulent à la CT, nous avons cherché à retracer le développement du traitement grâce au dépouillement de l'ensemble des publications scientifiques portant sur le larotrectinib. Une série d'entretiens semi-directifs avec des professionnels de santé, des régulateurs et des responsables associatifs (n = 12) sont également mobilisés. Un ensemble d'observations de séminaires et congrès de recherche en cancérologie complètent ce dispositif d'enquête. La figure 1 donne un aperçu de l'ensemble du processus de production et d'évaluation du larotrectinib, depuis les premières phases de recherche fondamentale jusqu'aux étapes à venir.

Dans une première partie, nous retraçons le développement du larotrectinib depuis la recherche fondamentale jusqu'aux essais cliniques. Nous mettons ainsi en évidence l'émergence d'une approche histo-agnostique en cancérologie, qui valorise l'identification de cas singulier dans la production des preuves biomédicales. Nous analysons ensuite les premiers débats à la CT, qui réaffirment la centralité des essais cliniques randomisés et donc des grands nombres dans l'établissement de la preuve biomédicale en dépit des contestations. Enfin, nous revenons sur la phase contradictoire demandée par l'industriel, qui a conduit à une deuxième évaluation du médicament et à un remboursement partiel, conditionné à la production de données de vie réelle.

Figure 1 : Chronologie des recherches et des évaluations concernant le larotrectinib



Légende : Le haut de frise indique les principales étapes de recherche pré-clinique, clinique et post-AMM du larotrectinib, ainsi que ses rachats successifs (en bleu). Le bas de la frise (en vert) retrace le processus d'évaluation réglementaire du médicament aux États-Unis, en Europe et en France. La chronologie au-delà de l'année 2023 (grisée) est indicative.

Source : Schéma réalisé par Mathis Bernard, Sylvain Besle et Estelle Vallier

Un médicament fondé sur des mécanismes moléculaires au cœur des transformations de la recherche sur le cancer

Le développement du larotrectinib s'inscrit dans l'émergence de la biologie moléculaire, qui a joué un rôle central dans l'essor d'un « nouveau régime d'innovation » biomédical depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale (Gaudillière, 2002, p. 369). La mise au jour des mécanismes moléculaires à l'origine des cancers a progressivement transformé l'organisation de la recherche biomédicale qui s'est détachée d'une approche principalement fondée sur les types d'organes et de tissus (histologie). Le développement du larotrectinib marque une étape supplémentaire dans ce processus en se fondant sur des mécanismes biologiques qui mettent en cause la classification des pathologies et la centralité de la statistique dans l'évaluation du médicament. Son développement a réuni au fil des années une communauté d'utilisateurs (médecins-chercheurs, industriels et patients) qui constitue le socle de la coalition calculatoire engagée lors des échanges avec la CT.

Approche histo-agnostique et complexification de la nosologie du cancer

Jusqu'aux années 1970, les cancers sont communément attribués à des rétrovirus silencieux, activés par des agents mutagènes ou d'autres virus à ARN ou ADN. Mais dans la décennie qui suit, une série de travaux démontre que l'étiologie des cancers repose plutôt sur l'activation d'une série de gènes, inaugurant ce que Michel Morange appelle le « paradigme des oncogènes » (2003, pp. 287-303). Ce nouveau cadre théorique a favorisé une redéfinition de la nosologie des cancers qui n'est pas sans rappeler les transformations à l'œuvre au cours du XIX^e siècle, où l'anatomo-pathologie et la

microbiologie ont fait éclater la catégorie des « fièvres » en une multitude de pathologies distinctes (Foucault, 2015, pp.241-267). Des oncologues qui traitaient autrefois « des cancers du sein » ou « des cancers des poumons » revendiquent désormais une spécialisation plus précise, à échelle moléculaire. Comme en témoigne le directeur de la recherche clinique d'un grand hôpital, de nouvelles catégories émergent à un rythme soutenu et sont associées à des stratégies thérapeutiques singulières.

Le cancer des poumons a été un des plus beaux modèles de démonstration qu'il ne s'agissait pas d'une maladie, de peu de maladies [...] [mais bien] d'une maladie beaucoup plus complexe, avec aujourd'hui une dizaine de sous-types moléculaires qui ont des traitements spécifiques, et demain probablement beaucoup plus. (Observation dans un séminaire de cancérologie, directeur de la recherche clinique d'un grand hôpital français)

Le paradigme des oncogènes constitue ainsi le socle du développement des approches histo-agnostique. En effet, la caractérisation moléculaire des cancers engendre une transformation de la nosologie médicale. Jusqu'alors, la classification des différents types de cancers était principalement fondée sur leur localisation (sein, prostate, cerveau, etc.), associée à des caractéristiques histologiques (cancer des poumons à petites cellules ou non à petites cellules, etc.). L'identification d'oncogènes permet alors de distinguer des sous-types de cancers pour une même localisation. On distingue par exemple différents types de cancers du sein en fonction de la présence ou non d'une mutation du gène BRCA, qui indique l'existence d'un risque héréditaire et modifie les choix thérapeutiques (Bourret & Rabeharisoa, 2008). Cette molécularisation de la santé et de la médecine transforme ainsi les cancers en une série de maladies rares, mouvement qui s'inscrit dans un processus général d'accroissement de la rareté dans la classification des pathologies⁵. La multiplication des catégories tend en effet à réduire mécaniquement le nombre de patients touchés par une même pathologie.

Dans un certain nombre de cas, les nouvelles entités cliniques ne sont pas de simples sous-ensembles des anciens types histologiques, mais bien des catégories *sui generis* qui transcendent les nosologies antérieures. Le larotrectinib appartient ainsi à la classe thérapeutique des inhibiteurs de NTRK, une série de molécules indiquées dans une diversité de localisations, allant des poumons au cerveau en passant par les tissus mous, la thyroïde ou le colon. Ils ne ciblent donc pas une localisation particulière mais définissent une catégorie nouvelle : les cancers mutés NTRK.

La mise en évidence d'un effet « noir-blanc »

Immédiatement positionné comme un traitement histo-agnostique, le larotrectinib est développé à partir de l'hypothèse d'une spécificité de son mécanisme d'action liée à la fusion NTRK. Il s'agit d'un élément distinctif : même lorsque l'efficacité d'un médicament est démontrée, les mécanismes biologiques à l'œuvre ne sont pas toujours clairement identifiés. Trois principaux essais cliniques fournissent les premières données sur le traitement. En raison de la rareté de l'altération génétique visée, aucun de ces essais ne prend la forme d'un essai randomisé.

Le larotrectinib a d'abord été développé par Array Biopharma, une entreprise fondée en 1998 et spécialisée dans le traitement des cancers. L'activité préclinique du traitement est évaluée au début des années 2010 à travers une série d'études *in vitro* (sur des échantillons de cellules cancéreuses) et *in vivo* (sur la souris nude). En 2013, les droits du larotrectinib sont cédés à Loxo Oncology, qui poursuit son développement et

mène les premières phases de recherche clinique, puis à Bayer en 2019, qui poursuit jusqu'à aujourd'hui la commercialisation du médicament. Le développement du traitement est donc typique des logiques contemporaines de l'innovation biomédicale, où des entreprises de taille réduite développent de nouvelles drogues qui sont ensuite rachetées par les grandes multinationales (Williams, Martin & Gabe, 2011).

Les données pré-cliniques jugées prometteuses par Loxo Oncology conduisent rapidement à un premier essai, intitulé LOXO-TRK-14001. Il s'agit d'un essai de phase I⁶ incluant 70 patients, dont huit présentent une tumeur avec fusion NTRK, et 62 une tumeur sans fusion NTRK. A ce stade, le recours à un petit nombre de patients est habituel, et l'essai ne présente pas d'innovations méthodologiques particulières. Cette étude a permis de définir la dose optimale à utiliser, d'apporter la preuve d'une bonne tolérance et de mettre en évidence les premiers signes d'une activité chez les patients mutés NTRK (Hong *et al.*, 2019).

Le deuxième essai clinique, baptisé SCOUT, associe une phase I et II et recrute 24 patients pédiatriques, dont 17 sont porteurs d'une fusion NTRK. L'Institut Curie (Paris) et l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) font partie des centres investigateurs de l'essai et introduisent ainsi le traitement expérimental en France. Réalisé en « monobras » (c'est-à-dire sans comparateur) et « en ouvert » (sans recourir au principe du double aveugle), SCOUT a mis en évidence un effet que plusieurs spécialistes qualifient de « noir-blanc », au sens où il répondrait à une logique binaire : parmi les sept patients qui n'étaient pas atteints d'une fusion, aucun n'a répondu au traitement ; parmi les quinze patients porteurs de la mutation, les auteurs rapportent un taux de réponse global⁷ de 93 % (Laetsch *et al.*, 2018). Autrement dit, en l'absence de la fusion, les patients n'obtiennent aucun bénéfice ; en sa présence, leurs tumeurs diminuent fortement, confirmant l'effet très sélectif du larotrectinib. Ces premiers essais entérinent donc l'idée d'un traitement qui, ayant une action sur un mécanisme fondamental de l'oncogenèse, nécessite d'être développé grâce à des outils qui explorent en priorité la relation fonctionnelle entre la molécule et sa cible thérapeutique dans diverses situations cliniques plutôt que d'accumuler un grand nombre d'observations sur une même localisation tumorale.

Une hypothèse d'homogénéité controversée

Le troisième essai clinique, baptisé NAVIGATE, suscite le plus de controverses. Il met en œuvre une méthodologie dite *basket*, dont l'usage est en rapide augmentation depuis le début des années 2010. Dans un livre blanc consacré à l'*Acceptabilité des « nouvelles méthodologies » pour l'évaluation des médicaments*, la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) écrit que l'objectif d'un essai *basket* est de « démontrer le bénéfice du traitement pour plusieurs pathologies avec un seul et unique essai mélangeant toutes ces pathologies. En oncologie, il s'agit de démontrer le bénéfice d'une thérapie ciblée sur des tumeurs associées à la même altération moléculaire, quel que soit le tissu ou l'organe. » (Deplanque *et al.*, 2023, p. 95). Selon la SFPT, pour que les résultats d'un essai *basket* soient acceptables, il faut raisonnablement pouvoir émettre une hypothèse d'homogénéité. Autrement dit, il faut que la présence de l'altération soit un gage suffisant pour assurer l'efficacité de la molécule quelle que soit la pathologie. Si un tel critère ne peut être satisfait, la méthodologie *basket* serait défailante. Or, la société savante souligne que l'hypothèse d'homogénéité ne peut être démontrée par

l'essai *basket* lui-même, puisqu'elle en constitue un présupposé : elle doit être établie en amont par des essais spécifiques et des tests statistiques robustes.

Les médecins investigateurs prenant part aux recherches sur le larotrectinib endossent cette hypothèse d'homogénéité. Au moment du premier examen du traitement par la CT, l'essai NAVIGATE totalise certes 110 patients analysables. Mais ces derniers sont répartis dans neuf cohortes différentes couvrant une diversité de localisations tumorales, la répartition des effectifs entre chaque cohorte étant par ailleurs très hétérogène. De plus, l'essai inclut aussi bien des adolescents que des patients très âgés. On le comprend, la démonstration repose avant tout sur une hypothèse d'homogénéité : on suppose que l'identification du mécanisme d'action garantit un effet similaire dans toutes les localisations testées, ce qui justifierait les faibles effectifs recrutés pour chaque localisation prise isolément. Cette diversité d'âges et de pathologies rend particulièrement difficile d'envisager un essai randomisé conforme au l'étalon-or de la recherche biomédicale, car il serait impossible d'identifier un comparateur commun à toutes ces populations.

Malgré l'absence de randomisation, les résultats des essais ont conduit en moins de dix ans à des AMM aux États-Unis puis en Europe : la spécificité du mécanisme d'action et les bénéfices cliniques observés chez des patients en impasse thérapeutique ont permis de convaincre les autorités réglementaires. Ces AMM sont *histo-agnostiques* dans la mesure où la commercialisation du larotrectinib est autorisée pour tous les patients atteints de cancers mutés NTRK, sans faire mention d'une localisation particulière. Ces autorisations sont toutefois temporaires : leur renouvellement est soumis à l'obtention de données complémentaire, selon un calendrier précis. En Europe, ces AMM temporaires poussées par les industriels (Davis & Abraham, 2011) visent à accélérer la mise sur le marché d'un médicament répondant à des besoins non couverts, c'est-à-dire pour lesquelles aucun traitement efficace n'est connu. Suite à quoi, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) donne un avis favorable pour une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) en France.

La production des preuves sur le larotrectinib est donc fondée sur une conception mécaniste et sur la construction d'une nouvelle nosologie fondée sur la biologie moléculaire. Cette approche s'inscrit dans des transformations épistémiques plus larges qui traversent la cancérologie. Réunis dans des sociétés savantes, des congrès, des associations, ou encore participant à des tribunes communes, des médecins-chercheurs aux côtés d'industriels mais aussi d'associations de patients défendent de nouvelles méthodes de recherche et des changements réglementaires afin d'accélérer le développement de nouveaux médicaments. Une partie de ces médecins va ainsi se constituer en coalition calculatoire afin d'obtenir le remboursement du larotrectinib par l'Assurance Maladie.

Un traitement spectaculaire non remboursé par la première évaluation de la CT

En 2020 se tient la première évaluation du larotrectinib par la CT, qui doit statuer sur son éventuel remboursement. Lors de cette évaluation, des divergences méthodologiques apparaissent entre des médecins impliqués dans le développement du larotrectinib et les membres de la commission. Les premiers défendent une conception mécaniste de la preuve ainsi que la validité de l'hypothèse d'homogénéité, qui

justifieraient de rembourser le traitement indépendamment de la localisation tumorale. Il s'agit essentiellement de médecins ayant administré le larotrectinib et qui sont sollicités par la CT en leur qualité d'experts. Les seconds tiennent l'absence d'essai randomisé et le petit nombre de patients inclus pour une limite rédhibitoire empêchant un remboursement du traitement.

L'expertise de la commission de la transparence

Créée en 1980, la CT s'inscrit dans un long héritage institutionnel initié après la Seconde Guerre mondiale pour encadrer le remboursement des médicaments par la Sécurité sociale. Son importance a varié au cours du temps et ce n'est qu'à la suite du scandale sanitaire du médiateur en 2010 que la CT s'est présentée comme un « second rempart » législatif pour protéger les patients une fois les AMM délivrées (Le Pen, 2018).

Le rôle de cette commission est de statuer d'une part sur l'intérêt médical du nouveau traitement au regard des bénéfices qu'il apporte et de la gravité de la maladie – on parle de Service Médical Rendu (SMR) – et d'autre part sur les progrès médicaux apportés par rapport aux traitements déjà existants – on parle alors d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Les avis de la CT peuvent être réévalués périodiquement selon des modalités prédéfinies. Enfin, depuis 2021, elle peut également accorder des autorisations d'accès précoce qui permettent à des patients en impasse thérapeutique de recevoir, de façon temporaire et exceptionnelle, certains médicaments non autorisés.

La CT est composée de 28 membres, essentiellement des médecins hospitalo-universitaires, mais aussi trois représentants d'usagers du système de santé. Ces membres sont désignés tous les trois ans sur décision du conseil de la HAS. Si deux oncologues figurent parmi eux, l'évaluation des traitements anticancéreux ne leur est pas réservée : tous les membres participent à l'évaluation de tous les traitements, indépendamment de leur spécialité⁸. En entretien, un membre de la CT aborde ainsi la question des compétences nécessaires à l'évaluation d'un traitement.

Parce qu'il n'y a pas de raison qu'un néphrologue raisonne moins bien qu'un oncologue face à des données équivalentes, en fait. Il n'est pas plus con que la moyenne. Ce n'est pas très compliqué d'évaluer un médicament. Donc l'argument « ils n'y connaissent rien », en fait il est débile (Entretien, médecin membre titulaire de la CT)

Ce point est un objet récurrent de débats autour de l'expertise de la CT : en entretiens, les médecins investigateurs d'essais fustigent fréquemment l'incompétence des membres de la CT en matière d'oncologie en général et d'approche moléculaire des cancers en particulier. Cette incompétence conduirait à des décisions réglementaires malavisées qui retarderaient l'accès aux innovations. A contrario, les médecins impliqués dans le processus réglementaire affirment que l'évaluation des traitements repose sur une méthodologie abstraite, applicable à tout type de médicament, et que n'importe quel médecin peut appréhender.

Le travail de la CT s'organise en deux temps. Dans un premier temps, le traitement est évalué en interne par le Service évaluation des médicaments (SEM) : sur la base des informations fournies par l'industriel, le SEM instruit le dossier en s'appuyant sur les données cliniques, les comparateurs et les besoins de santé publique. Un chef de projet, salarié de la HAS, est désigné pour chaque dossier. Dans un second temps, la

commission se réunit, souvent en visio-conférence, pour débattre de la qualité des preuves apportées et rendre un avis sur le SMR et l'ASMR du traitement. Elle peut recourir à des experts externes pour éclairer sa décision. L'évaluation ainsi produite est qualifiée de purement « scientifique » par des membres de la commission, dans la mesure où elle est réalisée par des médecins et se fonde sur des données biomédicales et non sur des critères médico-économiques, comme cela s'observe dans d'autres pays.

Effacité manifeste et logique du cas clinique

Lors de l'évaluation du larotrectinib par la CT, les médecins extérieurs auditionnés mettent en avant l'efficacité jugée spectaculaire du larotrectinib. Ils s'appuient sur la logique du cas clinique et sur le mécanisme d'action du traitement. Dès le premier examen du traitement le 4 mars 2020, le président de la commission introduit la séance en soulignant les difficultés méthodologiques posées par l'évaluation du traitement. Le Pr Véronique Minard, spécialiste des sarcomes de l'enfant à l'Institut Gustave Roussy, est ensuite auditionnée en qualité d'experte indépendante. Elle rappelle la présence quasi-systématique de la fusion NTRK dans les fibrosarcomes infantiles, et décrit les bénéfices obtenus comme « une révolution exceptionnelle » qui justifie, en cas d'échec de la chimiothérapie, de recourir au larotrectinib. Pour appuyer ses propos, elle mobilise le cas d'un patient qu'elle a elle-même traité.

Je donne un exemple d'un enfant à qui on a donné du larotrectinib le jeudi, et le vendredi, nous avons cliniquement une régression. Donc, je donnerais un avis très favorable à ce médicament, dans des situations vraiment exceptionnelles : on évalue à un, deux, voire trois, enfants par an en France, des tout petits mais en situation de rechute, ou en situation métastatique d'emblée ou en détresse vitale immédiate nécessitant un traitement très rapidement actif. (Pr Véronique Minard, oncologue pédiatre, experte externe, première évaluation de la CT, 4 mars 2020)

On retrouve ici la logique du cas clinique, que la médecine des preuves a dévalorisé grâce aux méthodes statistiques sans jamais tout à fait l'abolir. Bien qu'exceptionnelles, ces situations justifieraient à elles seules d'accorder un avis positif en raison de l'effet spectaculaire observé. En entretien, les médecins-chercheurs n'opposent pas connaissances qualitatives et statistiques, préférant s'appuyer sur leur expérience clinique spécialisée pour produire une forme de quantification.

Donc on n'a pas des trucs solides mais c'est des médicaments tellement, tellement efficaces qu'on ne se pose pas de question. Et ce qui est marrant c'est que nous à [grand hôpital français], comme on est un gros centre, on a très très vite le feeling parce que bien sûr il faut 20 patients pour avoir les stats, au bout de trois patients on voit vite si un médicament marche bien. Si on a trois patients et qu'il y a deux patients chez qui ça répond, on va se dire « ouah, c'est incroyable ce médicament ! » (Entretien, oncologue pédiatre exerçant dans un grand CLCC, investigateur pour le larotrectinib)

En somme, pour des pathologies extrêmement rares, où tous les cas sont adressés à une poignée de spécialistes à échelle nationale, un seul praticien peut prétendre être confronté à une part significative des cas, voire à l'ensemble des cas. Si cette logique de recensement semble caractéristique des grands nombres (Desrosières, 2010, p. 258), rappelons qu'elle s'applique ici à des effectifs particulièrement faibles : la nosologie moléculaire tend en effet à diminuer le nombre de cas qui peuvent être réduits à une même catégorie, tout en restreignant le nombre des spécialistes à même de les prendre en charge.

Les échanges qui suivent évoquent les conséquences d'une évaluation positive de la CT, qui pourrait constituer un précédent et occasionner un changement de pratiques affectant de nombreux traitements anticancéreux. C'est notamment l'avis du Dr Manuel Rodrigues, oncologue à l'Institut Curie et spécialiste de génomique, qui apporte une expertise externe sur ce dossier.

Sur l'extrapolation des données cliniques à tout patient ayant une tumeur ayant une fusion du gène NTRK-1, 2 ou 3, [le Dr Rodrigues] considère que c'est un problème récurrent de l'oncologie contemporaine. Les essais et demandes d'AMM tissu-agnostiques vont augmenter progressivement et le problème sera le même. Le larotrectinib est le premier, la décision de la commission ouvrira la voie (ou non) aux autres traitements avec une indication tissu agnostique. (Dr Manuel Rodrigues, oncologue pédiatre, expert externe, première évaluation de la CT, 4 mars 2020)

L'oncologue considère par ailleurs que l'intérêt clinique du larotrectinib est « établi » et que « l'efficacité est importante avec une bonne tolérance ». Selon lui, il serait par conséquent impensable, avec une AMM conditionnelle déjà accordée, d'effectuer un essai comparatif contre soins de support : inclure des patients dans un essai comparatif pour un médicament déjà autorisé poserait en effet d'importants problèmes éthiques car cela reviendrait à priver certains patients d'un médicament disponible.

Sur le principe, une fois que l'AMM est donnée, ce qui est le cas avec l'AMM conditionnelle, maintenant que les taux de réponse importants sont connus, il serait personnellement étonné, voire choqué, d'avoir une étude comparative avec comme bras contrôle les soins de support. Cela peut se faire, mais avec une AMM disponible, cela complique les choses. (Dr Manuel Rodrigues, oncologue pédiatre, expert externe, première évaluation de la CT, 4 mars 2020)

Étant donnée l'indication histo-agnostique, il serait aussi difficile d'identifier un traitement de référence permettant de comparer le traitement à un médicament standard. L'établissement d'une cohorte nationale en vie réelle constituerait, selon le Dr Rodrigues, une alternative satisfaisante à un essai randomisé.

L'essai randomisé comme fondement indépassable de la réglementation du médicament semble donc questionné, ce qui constituerait un changement notable dans la séquence d'évaluation des traitements. Cette proposition va rencontrer une forte opposition de la part des membres de la CT.

S'opposer à une « méthodologie dégradée »

Après ces prises de position viennent les interventions des rapporteurs, membres permanents de la CT. Dans un premier temps, plusieurs membres soulignent l'intérêt clinique du traitement et les difficultés méthodologiques engendrées par la rareté des indications. Mais ils émettent rapidement des critiques quant à l'approche défendue. Le Pr François Gueyffier, spécialiste en pharmacologie clinique, s'interroge ainsi sur la pertinence des essais *basket*. Pour lui, ce type d'essais suppose qu'il existe un mécanisme commun à toutes les pathologies concernées, expliquant l'évolution de la maladie. S'il n'en rejette pas le principe, il conditionne le recours à ces essais à un certain nombre de prérequis et refuse fermement ce qu'il considère être une « méthodologie dégradée ». Si le cas du larotrectinib est jugé « spectaculaire » du point de vue de la réponse obtenue, il serait, selon lui, impératif d'évaluer la fiabilité du test qui permet d'identifier la présence du gène NTRK et l'efficacité du traitement en fonction de la présence ou de l'absence de la mutation. Le Dr Antoine Vanier, spécialiste

de biostatistique, partage ce scepticisme et considère qu'en l'absence d'effectifs suffisants, il faudrait s'abstenir de les synthétiser sous forme de pourcentage.

Cela me paraîtrait complètement délirant de supposer que ces huit cohortes sont huit cohortes d'une même population et non pas différentes. Ce sont huit différentes. Cela me semble conceptuellement contre-intuitif. [...] Je suis un peu épaté par le fait que la conclusion soit que l'efficacité est démontrée et que l'on affirme déjà que les taux de réponse sont de tant de pour cent. Quand on a un pourcentage sur trois sujets, on ne sait pas la valeur dans la population. Par principe, on n'aurait pas dû calculer ce pourcentage. On ne fait pas des statistiques sur trois sujets. Quand il n'y a pas d'information, on ne la résume pas. [...] Nous ne connaissons pas les valeurs populationnelles des taux de réponse quand il n'y a personne. (Dr Antoine Vanier, spécialiste en santé publique et biostatistique, première évaluation de la CT, 4 mars 2020)

Face à des experts acquis à la cause du larotrectinib, Vanier mobilise ainsi une conception toute différente : celle de la santé publique, dont la principale échelle d'analyse est la population. Contestant l'hypothèse d'homogénéité, il refuse de considérer l'ensemble des patients inclus dans les essais comme une seule et même population. Par ailleurs, les effectifs étudiés seraient si faibles qu'ils ne permettraient même pas de recourir à des outils de statistique descriptive, comme les pourcentages.

Le Dr Serge Kouzan, pneumologue qui a produit un rapport approfondi sur le traitement, rappelle quant à lui que l'étude de la biologie NTRK est encore embryonnaire et que le mécanisme biologique qui fonde l'hypothèse d'efficacité du traitement est mal connu. La logique de l'essai *basket* serait en effet défailante, puisque les taux de réponse varient radicalement d'une pathologie à l'autre. Il s'agirait alors de distinguer trois groupes en fonction du taux de réponse et des effectifs, et de n'accorder qu'un remboursement partiel, limité aux trois tumeurs où le taux de réponse semble très élevé. La position du Dr Kouzan impliquerait ainsi de récuser l'hypothèse d'indépendance vis-à-vis de l'histologie, retenue tout au long du développement du médicament et lors de l'évaluation par les agences ayant accordé les AMM.

Les experts consultés sur ce dossier quittent ensuite la séance, et les échanges reprennent entre membres de la CT, sur un ton parfois vif.

Sur l'ensemble des indications, ce n'est pas juste critiquable, c'est une méthodologie de la fin du XIX^e siècle quand on injectait une molécule à cinq personnes, qu'on avait trois réponses et qu'on disait : « Cela a l'air de marcher ! » (Dr Antoine Vanier, spécialiste en santé publique et biostatistique, première évaluation de la CT, 4 mars 2020)

Le reste de la discussion entre les membres de la CT porte sur l'amplitude de la décision à prendre : s'agit-il de statuer pour toutes les indications ou pour seulement une partie d'entre elles ? Les membres semblent préoccupés par la création d'un précédent fondé sur des éléments réglementaires manifestement incertains.

Le fait de restreindre par rapport au libellé de l'AMM, ce ne serait pas la première fois. Nous avons eu des AMM larges où on a admis du remboursement une partie limitée. Nous sommes dans cette démarche. De mon point de vue, il faut déterminer si on accepte le principe du saucissonnage ou pas. [...] S'il se trouve que nous acceptons le saucissonnage, il serait intéressant de mettre dans l'avis que l'étude dans son ensemble ne passe pas la barre, mais que compte tenu de situations particulières, nous y accédons. C'est un message envoyé aux sponsors. Je ne sais pas si c'est possible réglementairement parlant. (Pr Bernard Guillot, dermatologue spécialiste des mélanomes, première évaluation de la CT, 4 mars 2020)

Par ailleurs, le cas des fibrosarcomes de l'enfant est tenu pour exceptionnel par la majorité de la commission, les 31 réponses sur 32 étant jugées spectaculaires. Il s'agirait, en somme, de se montrer suffisamment fermes, et donc restrictifs dans les indications, pour amener Bayer à fournir davantage de données sans pour autant entraver la distribution du traitement, notamment dans les indications pédiatriques.

Malgré tout, le Président de la CT clôture le débat en affirmant qu'il s'agit d'en « rester là » en attendant des résultats plus robustes. En l'état, les membres votent un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant pour toutes les indications. Le 15 avril 2020, un avis plus détaillé, comportant des préconisations méthodologiques, est rendu : les études SCOUT et NAVIGATE, pour lesquelles les inclusions ne sont pas closes, doivent se poursuivre. Les membres de la CT demandent au promoteur de fonder la démonstration de l'effet histo-agnostique sur un essai contrôlé et randomisé, avec des effectifs suffisants pour chaque pathologie. Ce n'est qu'en suivant ces préconisations qu'un remboursement pourrait être accordé. En l'état, le larotrectinib n'est donc remboursé dans aucune indication. Cette position est jugée conservatrice par les médecins experts du traitement qui défendent la méthodologie employée pour les traitements histo-agnostiques et qui remettent en question le recours à l'essai randomisé. Autrement dit, si le développement du larotrectinib a reposé jusqu'ici sur une approche mécaniste, la nécessité de produire de grands nombres est rappelée par les membres de la CT comme critère préalable à la distribution du médicament. C'est face à cette opposition que la coalition calculatoire se constitue autour d'une communauté de médecins ayant conduit les investigations cliniques.

Les essais randomisés : un *gold standard* contesté

Face à cette première décision émise par la CT, Bayer demande une nouvelle évaluation. Lors de ce deuxième examen, les médecins investigateurs des essais sur le larotrectinib et des associations de patients défendent la méthodologie employée et les bénéfices apportés à des patients en impasse thérapeutique, en particulier dans les cas pédiatriques. La CT fait évoluer son avis à partir de ces nouveaux débats mais exige tout de même la production ultérieure de données de vie réelle. Au-delà du cas exceptionnel du larotrectinib, cette décision entérine des évolutions méthodologiques dans l'évaluation des médicaments, où la production de petits nombres permet de reporter le recours aux grands nombres à une étape ultérieure de la séquence de calcul.

Une phase contradictoire convaincante pour la commission

La phase contradictoire se tient le 24 juin 2020, en présence de plusieurs représentants de Bayer. Cette fois, l'industriel restreint ses demandes de remboursement aux indications les plus documentées du point de vue de leurs effectifs⁹ : fibrosarcomes infantiles et sarcomes des tissus mous chez l'enfant ; plusieurs types de cancers de la thyroïde, glandes salivaires et sarcomes des tissus mous chez l'adulte.

Ce deuxième passage devant la CT donne à voir comment des acteurs hétérogènes partageant un système de croyance s'associent derrière une opération de calcul commune et forment une coalition calculatoire (Demortain, 2019). Dans cette configuration, les médecins investigateurs agissent comme des « intermédiaires », c'est-à-dire comme les experts d'une manière de « mettre en chiffre un problème »

(Demortain, 2019, p. 962) et de nouvelles méthodologies. En effet, plusieurs d'entre eux sont appelés à intervenir « pour Bayer », comme l'indiquent les retranscriptions de la CT. C'est le cas du Dr Daniel Orbach, oncologue pédiatre à l'Institut Curie qui a participé à la recherche clinique sur le larotrectinib et développe un argumentaire où les cas cliniques pédiatriques tiennent une place centrale.

Je vous ai mis deux exemples de ce dont on parle. Ce sont des enfants avec des tumeurs très volumineuses pour lesquelles le traitement de première ligne est souvent un échec. [...] Ils sont quasiment tous comme cela, et c'est pourquoi il est assez simple de défendre la molécule. Une grande majorité des tumeurs fondent sous le traitement. Elles répondent au traitement très vite. (Dr Daniel Orbach, oncologue pédiatre, « pour Bayer », phase contradictoire, 24 juin 2020)

Les interventions suivantes de la coalition mobilisent deux arguments différents : d'un côté, les cas cliniques jugés miraculeux sont à nouveau mis en avant. Le Pr Antoine Italiano, oncologue directeur de l'unité de phases précoces de l'Institut Bergonié, poursuit ainsi pour les cancers de l'adulte au nom de Bayer. Dans le domaine des sarcomes, des tumeurs des glandes salivaires et de certains cancers thyroïdiens, il décrit l'introduction du larotrectinib comme une « rupture thérapeutique ».

D'un autre côté, la production de grands nombres est renvoyée à une étape ultérieure de la séquence d'évaluation à travers des études observationnelles. Le Dr Marc Fellous, un médecin salarié de Bayer et responsable du développement du larotrectinib intervient en ce sens. Il met en avant les différentes recherches que son entreprise s'engage à mener afin de constituer des bases de données « de vie réelle »¹⁰ sur le traitement. Cette notion correspond à une collecte d'informations sur un traitement dans le cadre de la routine clinique, en dehors d'une étude interventionnelle comme un essai clinique. Il s'agit donc, par définition, de données observationnelles, que la hiérarchie des preuves établie par l'*Evidence-Based Medicine* tient généralement pour inférieures aux données collectées dans un essai randomisé. Toutefois, de récentes et prestigieuses publications en épidémiologie affirment que ces études peuvent, sous certaines conditions, atteindre le niveau de preuve d'un essai randomisé. Ainsi des travaux de l'épidémiologiste de Harvard Miguel Hernan qui théorise la gestion des facteurs de confusion dans les études observationnelles (Hernan, 2021). Les sources des données de vie réelle sont variées : certaines proviennent d'études *ad hoc* limitées dans le temps, quand d'autres sont issues des dossiers patients informatisés (DPI) ou de registres médico-administratifs. Ces données de vie réelle sont ici mobilisées pour appuyer l'argument d'un remboursement rapide, afin que le médicament puisse être prescrit tout en assurant la poursuite de la collecte de preuves.

S'ensuit une série de questions où le Président de la CT interroge Bayer et ses représentants sur la question de l'absence de groupe contrôle dans les essais sur le larotrectinib. Le Dr Orbach répond que la première étude mobilisée n'a obtenu aucune réponse pour les patients sans fusion NTRK, ce qui suggère un grand pouvoir explicatif du mécanisme moléculaire.

Cela montre la grande spécificité de larotrectinib, puisqu'il y avait noir-blanc. Sans être porteur du transcrit, il n'y a pas de réponse. Avec le transcrit, c'étaient ces tumeurs-là qui répondaient. (Dr Daniel Orbach, oncologue pédiatre, « pour Bayer », phase contradictoire, 24 juin 2020)

Le Pr Italiano souligne la problématique de rareté qui entoure ce traitement et qui limite la possibilité de mener un essai randomisé, auquel il ne s'oppose pas par principe. Il explique que sur 800 cas de sarcomes – qui sont déjà des cancers rares –

étudiés dans son hôpital, trois ont présenté une fusion NTRK. Par conséquent, la mutation représenterait 1 % des cas d'une pathologie qui représente elle-même 1 % des cancers de l'adulte. Ces difficultés doivent alors être mises en regard du bénéfice que le médicament apporterait aux patients.

Les taux de réponse objectifs, c'est entre 5 et 10 % des malades. Avec le larotrectinib, dans cette niche particulière [des sarcomes], c'est 90 %. Ces deux éléments, l'incidence qui compromet la faisabilité et le niveau très élevé d'efficacité dans cette sous-population me font dire que nous n'avons pas besoin d'un essai randomisé pour confirmer l'utilité de ce médicament pour ces patients. (Pr Antoine Italiano, « pour Bayer », phase contradictoire le 24 juin 2020)

Cette déclaration suscite deux réactions outrées, le Président répondant que « cela se discute », tandis que le Pr. Françoise Degos, vice-présidente de la CT et hépatologue retraitée, rétorque en disant que « c'est un concept nouveau ! ». Les échanges se poursuivent brièvement avant que les représentants de Bayer soient congédiés. Malgré les éléments énoncés précédemment, plusieurs membres de la commission s'étonnent de l'absence de groupe contrôle, la méthodologie des études étant jugée globalement médiocre. Si Julien Péron, l'un des deux oncologues de la CT, dit partager ce constat, il souligne que les pathologies concernées par le traitement sont bien connues et qu'au regard de ces connaissances, les réponses obtenues « semblent spectaculaires ». L'ensemble des membres de la CT considèrent les résultats pédiatriques comme robustes et impressionnants. S'ensuit une discussion autour d'un éventuel accès précoce pour ces cas, priver les enfants de ce traitement apparaissant inenvisageable pour une partie de la Commission.

Plusieurs votes sont alors organisés, et seuls les sarcomes de l'enfant avancés, réfractaires ou en rechute seront remboursés. Pour l'ensemble des autres situations cliniques, les données sont jugées insuffisantes. Lors d'une présentation de cette décision, le 9 juillet 2020, il est précisé qu'il s'agit d'une prise de risque et que le remboursement ne pourra être maintenu qu'à la condition expresse que des données de vie réelle soient fournies dans un délai d'un an. Enfin, l'avis encadre les conditions d'une prescription du traitement, qui ne pourront avoir lieu que lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), et non sur la décision d'un seul clinicien.

Un compromis noué autour des données de vie réelle

La deuxième évaluation du larotrectinib se tient le 22 février 2023, Bayer ayant soumis des données actualisées de l'essai SCOUT qui inclut désormais 135 patients. Cette légère augmentation ne constitue pas un changement décisif, mais le promoteur fournit également une comparaison du traitement avec deux cohortes historiques de patients atteints de fibrosarcomes infantiles. Une première cohorte, pilotée par l'Institut Curie, regroupe 18 patients. Une seconde, coordonnée depuis l'Allemagne mais agrégeant des patients traités dans plusieurs pays européens, ajoute 29 cas. Les données fournies à ce stade sont donc rétrospectives : elles reposent sur une revue de littérature et non sur une nouvelle étude prospective.

À nouveau consultée, le Pr Minard reste convaincue de l'intérêt clinique du traitement et insiste sur l'impossibilité méthodologique et éthique d'un essai randomisé.

La question d'une étude randomisée se pose à deux niveaux, d'une part celui de sa non-faisabilité en termes statistiques, mais je ne reviendrai pas dessus, et d'autre part — et je vois que les associations de parents sont là — en termes éthiques,

puisqu'on sait que c'est une molécule très active et il est donc très complexe de proposer une randomisation. (Pr Véronique Minard, oncologue pédiatre, experte externe, deuxième évaluation, 22 février 2023)

L'Union des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer ou LEucémie (UNAPECLE), invitée lors de cette deuxième évaluation, rappelle les impacts psychologiques et socio-économiques de la maladie sur les patients et leurs parents. La représentante de l'association affirme que le larotrectinib répond aux attentes des parents en termes d'efficacité, d'amélioration de la qualité de vie et de facilité d'organisation, car le conditionnement du traitement permet de se le procurer en officine, hors de l'hôpital. Le recours à des associations n'est pas sans rappeler le rôle majeur joué par les mobilisations de patients notamment lors de la lutte contre le VIH/sida dans la transformation des cadres réglementaires de la recherche biomédicale (Dalgarrondo, 2004), à ceci près qu'elles se présentent ici aux côtés des industriels et des professionnels de santé.

La suite des échanges ravive les controverses méthodologiques évoquées dans les séances précédentes, le Président de la commission allant jusqu'à prendre à partie le Pr Jean-Christophe Lega, interniste versé dans les questions de méthodes qui avait pris la défense des essais randomisés.

Je suis d'accord, mais nous sommes obligés de tenir compte des autres avantages. Si toi-même tu avais à faire le choix pour ton enfant, je ne sais pas ce que tu prendrais, mais il me semble que je prendrais le VITRAKVI les yeux fermés. (Pr Pierre Cochat, néphrologue pédiatre, Président de la commission, 22 février 2023)

À l'issue de cette séance, il semble bien que la mobilisation des données de vie réelle ait constitué un compromis et permis un renversement partiel de la décision : les votes exprimés s'avèrent plus favorables et aboutissent à un SMR « important » ainsi qu'à un ASMR « mineur », qui restent toutefois restreints aux cas pédiatriques. Le principe d'un remboursement histo-agnostique fondé sur la seule présence de la fusion NTRK reste exclu, et une troisième évaluation est prévue pour fin 2025, suite à la publication d'une étude en vie réelle conduite par l'Institut Gustave Roussy.

L'émergence d'une évaluation continue des traitements

Face à l'impossibilité éthique et méthodologique de conduire des essais cliniques randomisés, le cas du larotrectinib interroge la possibilité d'une production continue de la preuve biomédicale, grâce aux données de vie réelle, brouillant ainsi la frontière entre recherche et soins courants. En effet, la victoire obtenue par la coalition calculatoire formée à l'occasion de la phase contradictoire d'évaluation de la CT est celle d'un changement dans la séquence de calcul : la production des grands nombres est renvoyée après la diffusion des traitements, afin de confirmer les connaissances fondées sur une compréhension biologique et l'identification de cas cliniques singuliers.

En 2017 paraît un rapport commandé par la ministre de la Santé Marisol Touraine et consacré entièrement aux données de vie réelle (Bégaud, Polton & von Lennep, 2017). Les auteurs, parmi lesquels figure le directeur de la Sécurité sociale, voient dans ces données un moyen de rationaliser la pratique médicale dans son ensemble, notamment face à l'augmentation des prix des médicaments. Le larotrectinib ne fait pas exception, le prix hors taxes fixé en 2021 par la Commission économique des produits de santé (CESP) étant de 5485 € pour la solution buvable et de 15 368 € pour le plus fort dosage.

Ce coût élevé vaut au larotrectinib d'être cité dans un récent rapport de l'Académie de médecine consacré aux « Médicaments anti cancéreux onéreux » : le traitement figure parmi les molécules innovantes pour lesquelles le tarif constituerait un obstacle à la prescription (Rouéssé *et al.*, 2023).

La deuxième évaluation du traitement prévue en 2025 sera notamment fondée sur l'étude « Suivi de l'utilisation de molécules innovantes en Cancérologie et en Hématologie pour les enfants, les Adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique » (SACHA). Conduite à l'Institut Gustave Roussy, elle est financée par deux associations (*Imagine for Margo* et *Enfance & Cancer*) mais aussi la Fondation des Entreprises du médicament (Leem).

Le changement de séquence de calcul a pour conséquence de repousser toujours davantage l'évaluation définitive du traitement. En effet, la production de données de vie réelle ouvre la possibilité d'un renouvellement constant des connaissances sur les médicaments et donc de leur réglementation. Au-delà des enjeux de reconnaissance des petits nombres en santé, cette nouvelle séquence de calcul met en avant l'importance réglementaire de données qui seront produites dans le futur (Boullier *et al.*, 2021).

Conclusion

Si l'histoire du larotrectinib permet de documenter les transformations de l'administration de la preuve biomédicale en cancérologie, elle met tout spécialement en lumière les conditions de production de la légitimité scientifique et réglementaire des petits nombres en santé. Favorisant un éclatement de la nosologie, l'approche histo-agnostique réactive une conception mécaniste de la preuve qui se traduit tout au long du développement du traitement. L'approche moléculaire, la logique de l'essai *basket* et la mobilisation de faibles effectifs de patients mettent en évidence une efficacité « manifeste » qui donne consistance à de nouvelles entités cliniques : la seule présence de la fusion NTRK semble garantir l'efficacité du médicament, tandis qu'aucun effet bénéfique n'est obtenu en son absence.

Cette nouvelle façon de faire preuve est portée par une coalition calculatoire constituée de médecins investigateurs, de Bayer et d'acteurs associatifs, qui se réunissent autour d'arguments méthodologiques et éthiques. Si l'étalon-or de l'essai randomisé est d'abord réaffirmé par la commission de la transparence, il est fragilisé au fil de ses évaluations, qui ouvrent la voie à un remboursement partiel du traitement, conditionné à la production de données complémentaires en vie réelle. Dans un article publié dans le *British Medical Journal Evidence-Based Medicine* le 16 février 2023, plusieurs membres de la CT affirment que si l'essai randomisé en double aveugle reste l'étalon-or, il serait possible d'intégrer de nouvelles méthodologies ou des données moins robustes à condition qu'elles permettent la comparaison avec des traitements disponibles (Vanier *et al.*, 2024).

Au-delà du larotrectinib, notre travail appelle à deux principales perspectives de recherche autour de la place des petits nombres en santé. La première concerne l'extension de l'évaluation des médicaments au-delà des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) et la nécessité d'apporter de manière continue des preuves biomédicales confirmant l'efficacité et la sûreté des traitements. Cette situation peut être considérée comme une nouvelle forme de « mise en administration » (Payre & Pollet, 2013) de la médecine, qui pourrait accorder un rôle nouveau à la recherche académique dans les processus réglementaires. Des publications récentes dans des revues de premier plan défendent la capacité des données de vie réelle à égaler la

robustesse des essais randomisés. La transition des petits nombres vers des grands nombres plus proches des standards de la médecine des preuves pourrait donc avoir lieu après l'AMM, lors des étapes de recherche en vie réelle.

La seconde perspective encourage à étudier davantage ces enjeux d'administration de la médecine au prisme de l'articulation entre les différentes instances réglementaires internationales et nationales, aux missions variées mais dont les avis et autorisations peuvent se rejoindre, s'influencer et, parfois, se contredire. La reconnaissance accordée aux petits nombres peut ainsi varier d'une instance à une autre et servir directement aux luttes de pouvoir au sein du champ médical.

BIBLIOGRAPHIE

- Armstrong, D. (2002). Clinical autonomy, individual and collective: the problem of changing doctors' behaviour. *Social Science & Medicine*, 55(10), 1771-1777.
- Bégaud, B., Polton, D. & von Lennep, F. (2017). *Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament*. Paris : ministère des Solidarités et de la Santé. Consulté sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf, consulté le 12 décembre 2023.
- Bernard, M. (en cours). *Transformations de la preuve biomédicale et innovations thérapeutiques en cancérologie*. Thèse de Doctorat, Université Lyon 2.
- Bodewitz, J., Buurma, H. & de Vries, G. (2012). Regulatory Science and the Social Management of Trust in Medicine. In W. Bijker et al. (Eds). *The Social Construction of Technological Systems. New Directions in the Sociology and History of Technology* (pp. 237-252.). Cambridge: The MIT Press.
- Bonah, C. (2007). *Histoire de l'expérimentation humaine en France. Discours et pratiques 1900-1940*. Paris : Les Belles Lettres.
- Borraz, O. & Demortain, D. (2015). Science réglementaire. Dans E. Henry (dir.), *Dictionnaire critique de l'expertise. Santé, travail, environnement* (pp. 279-285). Paris : Presses de Sciences Po.
- Boullier, H., Cornilleau, L., Jouzel, J. & Juven, P-A. (2021). « En attendant d'autres données » : Raison modélisatrice, incertitudes et pièges de l'abstraction. *Terrains & travaux*, 38, 5-22.
- Bourret, P. & Rabeharisoa, V. (2008). Décision et jugement médicaux en situation de forte incertitude : l'exemple de deux pratiques cliniques à l'épreuve de la génétique. *Sciences sociales et santé*, 26(1), 33-66.
- Cambrosio, A., et al. (2009). Biomedical Conventions and Regulatory Objectivity: A Few Introductory Remarks. *Social Studies of Science*, 39(5), 651-664.
- Dalgalarro S. (2004). *Sida : la course aux molécules*. Paris : Éditions de l'EHESS.
- Davis, C. & Abraham, J. (2011). Desperately seeking cancer drugs: explaining the emergence and outcomes of accelerated pharmaceutical regulation. *Sociology of Health & Illness*, 33(5), 731-747.
- Demortain, D. (2019). Les jeux politiques du calcul. Sociologie de la quantification dans l'action publique. *Revue d'anthropologie des connaissances*, 13(4), 953-972.

- Deplanque, D. et al. (2023). *Acceptabilité des « nouvelles méthodologies pour l'évaluation des médicaments*. Paris : Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Consulté sur : <https://sfpt-fr.org/livreblancmethodo/source/nouvelles%20methodo.pdf>
- Desrosières, A. (2010). *La politique des grands nombres. Histoire de la raison statistique*. Paris : La Découverte.
- Doganova, L. (2015). Que vaut une molécule ? Formulation de la valeur dans les projets de développement de nouveaux médicaments. *Revue d'anthropologie des connaissances*, 9(1), 17-38.
- Doganova, L. & Rabeharisoa, V. (2024). The temporalities of prices: 'Value-based pricing' in pharmaceutical markets. *Economy and Society*, 53(2), 183-204.
- Foucault, M. (2015). Chapitre X. La crise des fièvres. Dans *Naissance de la clinique* (pp. 241-267). Paris : Presses Universitaires de France.
- Freidson, E. (1989). *Medical Work in America: Essays on Health Care*. New Haven : Yale University Press.
- Gaudillière, J-P. (2002). *Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*. Paris : La Découverte.
- Gilles, M. (2016). Des chiffres pour quels usages ? Tensions autour des statistiques de santé au travail. *Terrains & travaux*, 28(1), 131-151.
- Hernan, M. (2021). Methods of Public Health Research – Strengthening Causal Inference from Observational Data. *New England Journal of Medicine*, 385(15), 1345-1348.
- Hong, D. et al. (2019). Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Annals of Oncology*, 30(2), 325-331.
- Huyard, C. (2012). *Rare. Sur la cause politique de maladies peu fréquentes*. Paris : Éditions de l'EHESS.
- Jorland, G., Opinel, A. & Weisz G. (eds.) (2005). *Body counts: Medical quantification in historical and sociological perspective*, Montréal: McGill-Queen's University Press.
- Keating, P. & Cambrosio, A. (2012). *Cancer on Trial: Oncology As a New Style of Practice*. Chicago: University of Chicago Press.
- Laetsch, T. et al. (2018). Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *The Lancet Oncology*, 19(5), 705-714.
- Le Pen, C. (2018). Une (brève) histoire de la Commission de la transparence. *Revue française des affaires sociales*, 3, 111-127.
- Löwy, I. (2002). *Cancer de chercheurs. Cancer de cliniciens. Trajectoire d'une innovation thérapeutique*. Paris : Éditions des archives contemporaines.
- Marks, H. (1999). *La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*. Paris : Synthélabo.
- Morange, M. (2003). Chapitre 19. Un succès pour le génie génétique : la découverte des oncogènes. Dans *Histoire de la biologie moléculaire* (pp. 287-303). Paris : La Découverte.
- O'Haire, S., Franchini, F., Kang, YJ. Et al. (2023). Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Scientific Reports*, 13(4116).
- Payre, R., & Pollet, G. (2013). III. Étatisation, catégorisation et mise en administration de la société. Dans R. Payre (dir.), *Socio-histoire de l'action publique* (pp. 45-60). Paris : La Découverte.

Pinell, P. (1992). *Naissance d'un fléau. Histoire de la lutte contre le cancer en France (1890-1940)*. Paris : Éditions Métailié

Rouëssé, J. et al. (2023). *Médicaments anti cancéreux onéreux : disponibilité et soutenabilité économique*. Paris : Académie nationale de médecine. Consulté sur : <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2023/11/Rapport-Molecules-onereuses.pdf>, consulté le 3 mars 2024.

Vallier, E. & Besle, S. (2023). Industrialisation de la recherche clinique en oncologie. *Sociologie du travail*, 65(1).

Vanier, A. et al. (2024). Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 29(1), 1-5.

Williams, S., Martin, P. & Gabe, J. (2011). The pharmaceuticalisation of society? A framework for analysis. *Sociology of Health & Illness*, 33(5), 710-725.

NOTES

1. Ce terme renvoie à l'histologie, qui désigne l'étude des tissus biologiques. Le tissu est l'échelon intermédiaire entre la cellule et l'organe.
2. Dans un essai en double aveugle, les professionnels de santé et les patients ignorent si les membres d'un groupe participant à l'essai reçoivent la molécule expérimentale, le traitement standard ou un placebo.
3. Ce travail s'appuie sur une thèse en cours portant sur les transformations des modalités de production de la preuve biomédicale en oncologie (Bernard, en cours).
4. Les retranscriptions des débats à la CT étant publiques, elles n'ont pas été anonymisées. Les entretiens sont, quant à eux, entièrement anonymisés.
5. Les autorités européennes définissent les maladies rares comme toute pathologie dont la prévalence est inférieure à un cas sur 2000. Le nombre de pathologies reconnues comme rares est en augmentation et dépasse les 7000. Pour les patients, cela pose la question de l'isolement et des formes possibles de mobilisation (Huyard, 2012).
6. La recherche clinique s'organise historiquement en trois phases : la phase I évalue la toxicité du traitement sur un petit nombre de patients ; la phase II cherche à obtenir de premières données d'efficacité ; la phase III correspond aux essais randomisés.
7. La conduite d'un essai clinique suppose de définir un ou plusieurs critères de jugement (*endpoints*). Il s'agit ici du taux de réponse objectif (Objective Response Rate, ORR), qui mesure la part de patients ayant vu leur tumeur régresser partiellement ou entièrement.
8. Les traitements anti-cancéreux sont le domaine thérapeutique le plus évalué par la CT : selon le rapport d'activité de l'année 2020, ils représentent 19,3 % des traitements examinés.
9. Les évaluations de la HAS étant généralement plus exigeantes que celles de l'Agence Européenne du Médicament, il n'est pas rare de voir les promoteurs demander une réévaluation des traitements pour une partie restreinte de leurs revendications initiales.
10. Ces données sont parfois appelées « données de vraie vie » ou *Real World Data* en anglais.

RÉSUMÉS

Marquée par les progrès de la biologie moléculaire, la cancérologie voit ses modes d'administration de la preuve déstabilisés. L'étalon-or de la médecine moderne, l'essai randomisé, est questionné par des innovations évaluées selon de nouvelles méthodologies. Dans cet article, nous retraçons l'histoire d'un cas exemplaire, le larotrectinib, depuis la recherche fondamentale jusqu'aux débats qui ont émaillé son remboursement, en passant par les essais cliniques. Nous montrons qu'une coalition calculatoire constituée de médecins investigateurs, de l'industriel qui commercialise le traitement et d'associations de patients se forme sur la base d'arguments à la fois méthodologiques et éthiques. Ces acteurs défendent l'émergence des données de vie réelle et d'une conception mécaniste de la preuve fondée sur la biologie. Portés par des acteurs dominants du champ médical, cette coalition défend l'intégration des petits nombres dans l'évaluation des médicaments.

In the wake of advances in molecular biology, oncology is destabilized in the way it provides proof. The gold standard of randomized trial is being called into question by innovations evaluated according to new methodologies. In this article, we retrace the history of an exemplary case, larotrectinib, from basic research through clinical trials to the debates that have marked its reimbursement. We show that a calculatory coalition made up of medical investigators, the company marketing the drug and patients associations is taking place on the basis of both methodological and ethical arguments. These actors defend the emergence of real-life data and a mechanistic conception of proof based on biology. Led by dominant actors in the medical field, this coalition defends the integration of small numbers in drug evaluation.

Tras el progreso de la biología molecular, la oncología está experimentando una transformación en su forma de administrar las pruebas. El «gold standard» del ensayo aleatorizado está cuestionado por innovaciones evaluadas con nuevas metodologías. En este artículo, recorreremos la historia de un caso ejemplar, el larotrectinib, desde la investigación básica, pasando por los ensayos clínicos, hasta los debates de su reembolso. Demostramos que una coalición calculadora formada por investigadores médicos, la industria que comercializa el medicamento y asociaciones de pacientes se constituye basándose en argumentos tanto metodológicos como éticos. Estos actores defienden la aparición de datos de la vida real y una concepción mecanicista de la evidencia basada en la biología. Apoyados por los actores en el ámbito médico, esta coalición defiende la integración de los números pequeños en la evaluación de los medicamentos.

Die Krebsforschung ist von den Fortschritten der Molekularbiologie geprägt und sieht ihre Beweisführung destabilisiert. Der Goldstandard der modernen Medizin, die randomisierte Studie, wird durch Innovationen, die nach neuen Methoden evaluiert werden, in Frage gestellt. In diesem Artikel verfolgen wir die Geschichte eines exemplarischen Falls, Larotrectinib, von der Grundlagenforschung über die klinischen Studien bis hin zu den Debatten, die seine Erstattung begleitet haben. Wir zeigen, dass sich eine rechnerische Koalition aus Prüfärzten, dem Industrieunternehmen, das die Behandlung vermarktet, und Patientenverbänden auf der Grundlage sowohl methodologischer als auch ethischer Argumente bildet. Diese Akteure treten für das Aufkommen von Real-Life-Daten und einer mechanistischen, auf der Biologie basierenden Auffassung von Beweisen ein. Getragen von dominanten Akteuren im medizinischen Feld, tritt diese Koalition für die Einbeziehung kleiner Zahlen in die Arzneimittelbewertung ein.

INDEX

Palabras claves : medicina basada en la evidencia, ciencia reguladora, oncología, medicamentos, investigación biomédica, metodología

Schlüsselwörter : Evidenzbasierte Medizin, Regulierungswissenschaft, Krebsforschung, Arzneimittel, biomedizinische Forschung, Methodologie

Keywords : Evidence-Based Medicine, regulatory science, oncology, medicine, biomedical research, methodology

Mots-clés : médecine des preuves, science réglementaire, cancérologie, médicament, recherche biomédicale, méthodologie

AUTEURS

MATHIS BERNARD

Doctorant en sociologie à l'Université Lumière Lyon 2, rattaché au Laboratoire Triangle (UMR 5206) et au Département de sciences humaines et sociales du Centre Léon Bérard. Il s'intéresse aux liens entre transformations de la preuve biomédicale et innovations thérapeutiques en cancérologie.

ORCID : <https://orcid.org/0009-0005-3632-3690>

Adresse : Département SHS du Centre Léon Bérard, Cheney C - 2e étage, 28, rue Laennec, FR-69373 Lyon cedex 08 (France).

Courriel : [mathis.bernard\[at\]lyon.unicancer.fr](mailto:mathis.bernard@lyon.unicancer.fr)

SYLVAIN BESLE

Titulaire d'une chaire de recherche de l'Institut national du Cancer « Enjeux sociaux de la médecine personnalisée et de l'innovation en cancérologie », rattaché à l'Université Claude Bernard Lyon 1, au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (UMR Inserm 1052 – CNRS 5286 - UCBL – CLB) et au Département de sciences humaines et sociales du Centre Léon Bérard. Il s'intéresse aux transformations des processus d'innovation en cancérologie à l'intersection de la sociologie de la santé et de la sociologie des sciences. Ses recherches portent notamment sur le développement de la médecine génomique, l'organisation des essais cliniques, la transformation des connaissances biomédicales, ainsi que sur les inégalités d'accès au soin pour les patients – enfants et adultes – atteints de cancer avancé.

ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-4906-502X>

Adresse : Département SHS du Centre Léon Bérard, Cheney C - 2e étage, 28, rue Laennec, FR-69373 Lyon cedex 08 (France).

Courriel : [sylvain.besle\[at\]lyon.unicancer.fr](mailto:sylvain.besle@lyon.unicancer.fr)

ESTELLE VALLIER

Sociologue au département Sciences Humaines et Sociales du Centre Léon Bérard et au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), chercheuse associée au Cermes3. Au croisement de la sociologie des sciences et du travail, ses travaux portent sur les relations science-industrie notamment dans le cadre de politiques d'innovation, le développement de la médecine de précision, les reconfigurations organisationnelles et professionnelles dans des contextes de soin et d'innovation, ainsi que sur la production des connaissances biomédicales en cancérologie.

ORCID : <https://orcid.org/0000-0001-7189-5612>

Adresse : Département SHS du Centre Léon Bérard, Cheney C – 2e étage, 28, rue Laennec, Fr-69373
Lyon cedex 08 (France).
Courriel : estelle.vallier[at]lyon.unicancer.fr