

Étude des séquences thérapeutiques pour les cancers thyroïdiens réfractaires avec mutation BRAFV600E

ETAT CIVIL DU CANDIDAT

Titre : Dr

Nom : Wassermann

Prénom : Johanna

Date de naissance : 06/07/1983

Fonction actuellement occupée : praticien hospitalier

Jusqu'à : CDI

Centre ENDOCAN-TUTHYREF de rattachement : Pitié-Salpêtrière

Adresse professionnelle : 47-83 bvd de l'Hôpital

Code Postal : 75013

Ville : Paris

Téléphone : 0142160459

Mobile : 0619892262

E mail : johanna.wassermann@aphp.fr

Membre du GTE depuis l'année : 2023

Si non membre, je m'engage, sur l'honneur, à déposer une demande d'adhésion auprès du secrétariat du GTE, avant la soumission de ce dossier de candidature.

Le document est en ligne sur le site du GTE : <http://www.reseau-gte.org>

DEPENSES ET CREDITS DEMANDES (budget détaillé)

	Détails	Montants
Achat de matériels et consommables*		
Dépenses de fonctionnement	déplacement dans les centres TUTHYREF	3000 euros
Vacations** (hors hospitalité, transport, loyer ou autres commodités pouvant être attribués au train de vie nécessaire au candidat lauréat pour effectuer son sujet de recherche)	temps technicien pour remplissage base de données	17 000 euros
Somme totale demandée pour la bourse GTE-ENDOCAN-TUTHYREF		

* : Justifier brièvement l'achat de matériel dans le cadre du projet soumis** : Le coût indiqué comprend les charges sociales ; les autres coûts doivent être en TTC.

Pas d'autre source de financement

Titre du projet & acronyme : Étude des séquences thérapeutiques pour les cancers thyroïdiens réfractaires avec mutation BRAFV600E (acronyme : TUTHYREF-BRAF)

Titre, prénom, nom et curriculum vitae du responsable (1/2 page) ;

Coordonnatrice du projet : Dr Johanna Wassermann

Praticien Hospitalier dans le service d'**oncologie médicale** de la Pitié-Salpêtrière (Service du Pr Jean-Philippe Spano) depuis 2016, ancienne cheffe de clinique dans ce service de 2013 à 2016.

Consultante dans le service de **Pathologies Thyroïdiennes et Tumorales Endocrines** de la Pitié-Salpêtrière (Service du Dr Camille Buffet) depuis 2013.

Oncologue médicale référente en oncologie thyroïdienne à La Pitié-Salpêtrière et à l'origine d'une **consultation dédiée aux cancers thyroïdiens réfractaires** depuis 2013.

Oncologue médicale référente pour la **RCP d'oncologie endocrinienne** hebdomadaire du GHU APHP. Sorbonne Université.

Participant de la **RCP nationale TUTHYREF** (Cancers thyroïdiens réfractaires) se tenant en web-conférences toutes les 2 semaines en tant qu'oncologue médicale du centre de compétence.

Oncologue médicale référente en oncologie mammaire à La Pitié-Salpêtrière ayant contribué à l'élaboration et la mise en place du **parcours Cancer du Sein** avec le Pr Catherine Uzan (Cheffe du service de chirurgie gynécologique à La Pitié-Salpêtrière).

A l'initiative de la mise en place du **parcours de l'Après-Cancer** du sein à La Pitié-Salpêtrière (consultation de fin de traitement, Programme Personnalisé de L'Après-Cancer, Parcours Global de L'Après-Cancer en lien avec les acteurs de la ville) et à l'initiative d'un groupe de travail sur cette thématique à l'APHP (Assistance Publique Hôpitaux de Paris)

Docteure en médecine en 2013 avec une thèse portant sur la survie et les facteurs pronostiques de cancer différenciés de la thyroïde.

DES d'oncologie option Oncologie Médicale.

Titulaire d'un **doctorat d'université en Epidémiologie et Santé Publique** obtenu en 2021

Expérience d'une année en mobilité au Dana Farber Cancer Institute de Boston (dans le programme cancer du sein de la femme jeune).

Investigatrice **co-coordinatrice d'un PHRC national sur les cancers thyroïdiens réfractaires** (PHRC THYGEMOX)

Investigatrice principale et co-investigatrice de nombreux essais thérapeutiques académiques et industriels dans les cancers thyroïdiens réfractaires et les cancers mammaires.

Affiliée à l'**Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique** - UMR S 1136 (INSERM – Sorbonne Université)

Membre du **Groupe de Recherche Clinique Tumeurs Thyroïdiennes** GRC16 de l'Institut Universitaire du Cancer (Sorbonne Université)

Principales références de la coordinatrice en lien avec la thématique des cancers thyroïdiens réfractaires :

(incluant les présentations en congrès)

1. Scherman N, Wassermann J, Tlemsani C, Guillerm E, Denizaut G, Cochand-Priollet B, et al. Possible Primary Thyroid Nuclear Protein in Testis Carcinomas with NSD3:: NUTM1 Translocation Revealed by RNA Sequencing: A Report of Two Cases. *Thyroid*. 2022;32(10):1271–6.
2. Jannin A, Giudici F, De La Fouchardiere C, Al Ghuzlan A, Wassermann J, Chougnet C, et al. Facteurs pronostiques des carcinomes anaplasiques de la thyroïde durant la dernière décennie au sein du réseau ENDOCAN-TUTHYREF. In: *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson; 2022. p. 280.
3. Dufresne A, Huillard O, Dalban C, Geier M, Wassermann J, Zanetta S, et al. 465P Larotracking: Real-life study of locally advanced/metastatic solid tumor treated with larotrectinib in French expanded access program. *Annals of Oncology*. 2022;33:S753.
4. de la Fouchardiere C, Jannin A, Giudici F, Wassermann J, Chougnet C, Drui D, et al. 1647MO BRAF mutated anaplastic thyroid carcinoma: Clinical characteristics and outcome under BRAF inhibitors and chemotherapy in real-life practice, a multicentric retrospective study of the French ENDOCAN TUTHYREF network. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1295.
5. Vinh JD, Allard L, Denizaut G, Chereau N, Touma E, Mathy E, Wassermann J et al. Survie et récurrence des carcinomes à cellules de Hurthle: étude rétrospective observationnelle. In: *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson; 2021. p. 257.
6. Saïe C, Wassermann J, Mathy E, Chereau N, Leenhardt L, Tezenas du Montcel S, et al. Impact of age on survival in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology*. 2021;184(5):667–76.
7. de La Fouchardière C, Wassermann J, Calcagno F, Bardet S, Al Ghuzlan A, Borget I, et al. Génomique moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021: quand, comment, et pourquoi? Un travail du réseau TUTHYREF. *Bulletin du Cancer*. 2021;108(11):1044–56.
8. Picart C, Naman A, Chami L, Saïe C, Wassermann J, Leenhardt L, et al. Évaluation de la dénutrition chez les sujets âgés traités par inhibiteur de tyrosine kinase pour des cancers thyroïdiens métastatiques. In: *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson; 2020. p. 225.
9. Mathy E, Buffet C, Leenhardt L, Naman A, Wassermann J. Survie et facteurs pronostiques de décès des cancers thyroïdiens métastatiques pulmonaires réfractaires à l'iode. In: *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson; 2020. p. 227.
10. Buffet C, Wassermann J, Hecht F, Leenhardt L, Dupuy C, Groussin L, et al. Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers. *Endocrine-Related Cancer*. 2020;27(5):R113–32.
11. De La Fouchardiere C, Godbert Y, Dalban C, Do Cao C, Illouz F, Zerdoud S, Wassermann J, et al. Final results of the multicenter, open-label, randomized phase II trial PAZOTHYR evaluating continuous versus intermittent administration of pazopanib in radio-iodine-refractory thyroid cancers (NCT01813136). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
12. Wassermann J, Mathy E, Lescaille G, Slim M, Buffet C, Saïe C, et al. Safety of denosumab in patients with refractory differentiated thyroid cancer and advanced medullary thyroid cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
13. Saïe C, Wassermann J, Mathy E, Tezenas S, Chereau N, Leenhardt L, et al. Impact of age at the diagnosis of radioiodine resistance in differentiated thyroid cancer patients. In: *Endocrine Abstracts*. Bioscientifica; 2019.

14. Borson-Chazot F, Dantony E, Illouz F, Lopez J, Niccoli P, Wassermann J, et al. Effect of buparlisib, a pan-class I PI3K inhibitor, in refractory follicular and poorly differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2018;28(9):1174–9.
15. Barde L, Buffet C, Golmard J, Cherau N, Wassermann J, Ghander C, et al. Facteurs pronostiques de survie et prise en charge d'une cohorte monocentrique de 51 patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde localement évolué ou métastatique. In: *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson; 2017. p. 225.
16. Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *The oncologist*. 2016;21(1):50–8.
17. Wassermann J, Chami L, Spano J, Buffet C, Simon J, Tissier F, et al. 2867 CT tumor density measurements in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas treated with tyrosine kinase inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2015;3(51):S579.
18. Eymerit-Morin C, Buffet C, Cancel-Tassin G, Roger M, Gaffory C, Lesot A, Wassermann J, et al. BRAFV600E Status in Solitary and Multiple Papillary Thyroid Carcinoma and in Their Lymph-Node and Distant Metastases: An Immunohistochemical and Genotypic Retrospective Study of 363 Consecutive Patients. In: *LABORATORY INVESTIGATION*. NATURE PUBLISHING GROUP 2015. p. 134A-134A.
19. Huillard O, Blanchet B, Boudou-Rouquette P, Thomas-Schoemann A, Wassermann J, Goldwasser F. Sorafenib in thyroid cancer patients: learning from toxicity. *The Oncologist*. 2014;19(8):e3–e3.

Résumé scientifique du projet (environ 250 mots) ;

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) à action anti-angiogénique (ITK AA), principalement, le lenvatinib, sont devenus le traitement de référence, de première ligne, des cancers thyroïdiens différenciés réfractaires. Le développement en parallèle de thérapies ciblant spécifiquement une anomalie moléculaire ouvre la question de la stratégie thérapeutique optimale de première et deuxième ligne dans ces cancers.

L'objectif de l'étude est d'évaluer les stratégies thérapeutiques pour les patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés ou peu différenciés de souche vésiculaire, qui sont réfractaires et porteurs de la mutation BRAFV600E :

- Analyser les séquences thérapeutiques pratiquées en France pour ces patients (ITK AA 1^{ère} ligne et anti-BRAFV600E 2^{ème} ligne et vice versa) ;
- Examiner les critères qui guident le choix de la séquence thérapeutique ;
- Évaluer les résultats obtenus, en se concentrant sur la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse, la tolérance, et les cas de dédifférenciation anaplasique sous traitement ;

Il s'agit d'une étude rétrospective nationale multicentrique provenant de la base nationale TUTHYREF et qui comparera 3 groupes de patients (patients traités par ITK AA puis anti-BRAFV600E ; anti-BRAFV600E puis ITK AA et à titre de groupe « contrôle » patients traités par ITK AA 1^{ère} ligne et 2^{ème} ligne)

Les résultats attendus de cette étude sont la collecte de données rétrospectives pour mieux comprendre l'impact des différentes stratégies thérapeutiques chez les patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés ou peu différenciés de souche vésiculaire, porteurs de la

mutation BRAFV600E, et réfractaires. Ce projet pourrait permettre de générer une hypothèse qui pourrait être testée dans de futures études prospectives de stratégie thérapeutique.

Résumé grand public du projet (250 mots)

Les patients atteints de cancers de la thyroïde métastatiques et réfractaires au traitement classique par iode radioactif, sont actuellement majoritairement traités par des thérapies agissant sur la vascularisation de la tumeur nommées thérapies anti-angiogéniques, lorsque les métastases progressent.

D'énormes progrès ont été réalisés dans notre compréhension des mécanismes sous-jacents de ces cancers. Cela a conduit à l'émergence de thérapies ciblant spécifiquement une anomalie présente dans un gène au sein du cancer, en particulier la mutation BRAFV600E très fréquemment identifiée dans les cancers thyroïdiens. Ainsi, il existe en théorie différentes manières de combiner ces médicaments (anti-angiogéniques ou ciblant spécifiquement la mutation BRAFV600E), et il n'est pas clair quelle séquence est la plus pertinente.

Notre projet de recherche a pour objectif d'examiner ces différentes séquences thérapeutiques utilisées en France, de comprendre comment les médecins les choisissent, et d'analyser les résultats obtenus en analysant des critères comme la survie sans progression, la survie globale et la tolérance aux traitements.

Cette étude a pour ambition d'obtenir des informations sur la meilleure manière de traiter des cancers de la thyroïde avec métastases à distance réfractaire au traitement classique par iode 131 et porteurs de la mutation BRAFV600E. Le but final est de personnaliser les traitements pour chaque patient et d'améliorer leur qualité de vie.

Exposé du projet (10 pages maximum en double interligne, présentant les points suivants) :

Position du problème – rationnel de l'étude ;

La prise en charge des cancers thyroïdiens localement avancés et/ou métastatiques réfractaires est un défi pour le clinicien.

Les progrès dans la connaissance de la tumorigenèse thyroïdienne ont révolutionné leur prise en charge grâce à l'émergence au début des années 2010 de thérapies ciblées, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) à action anti-angiogénique. Depuis la publication des essais de phase 3 DECISION (Brose et al. 2014) puis SELECT (Schlumberger et al. 2015), le sorafenib, puis maintenant principalement, le lenvatinib, deux ITK anti-angiogéniques, sont devenus le traitement de référence, de première ligne, des cancers thyroïdiens différenciés réfractaires (De La Fouchardiere et al. 2019). L'essai de phase 3 SELECT avec le lenvatinib avait montré des résultats sans précédent, avec une médiane de survie sans progression de 18.3 mois dans le bras lenvatinib contre 3.6 mois avec le placebo. Néanmoins, 20% des patients étaient en progression 5 mois après le début du traitement. L'étude n'avait pas pu mettre en évidence de différence en termes de survie globale entre les 2 groupes, avec toutefois un biais potentiel lié au cross over des patients en progression sous placebo vers le lenvatinib. Enfin, les effets indésirables au minimum de grade 3 concernaient 76 % des patients, avec 2% de décès toxiques. Dans l'étude COSMIC-311 qui évaluait le cabozantinib chez des patients prétraités par antiangiogéniques, la survie sans progression médiane était de 11 mois (Brose et al. 2022) et la réponse objective de 15%. Les patients prétraités par inhibiteurs spécifiques de BRAF étaient exclus. A noter qu'un quart des patients avaient reçu 2 lignes d'antiangiogéniques antérieures.

La présence d'altération moléculaire initiatrice de la tumorigenèse et le phénomène d'addiction de la prolifération tumorale vis-à-vis de ces oncogènes ont permis le développement de thérapies les ciblant spécifiquement. La fréquence de la mutation V600E de l'oncogène BRAF

au sein des cancers thyroïdiens papillaires est notable, atteignant 60 % (Cancer Genome Atlas Research Network 2014). Compte tenu de la fréquence des mutations BRAFV600E, cette population de patients constitue un groupe d'étude privilégié.

Certaines thérapies ciblant spécifiquement cette mutation ont été développée comme le vemurafenib et le dabrafenib. Actuellement, la prescription de ces thérapies est systématiquement associée à un inhibiteur de MEK, tel que le tramétinib, afin de limiter l'activation paradoxale de la voie MAPK dans les cellules non tumorales BRAF sauvages. Une étude de phase II a inclus 51 patients avec un cancer papillaire réfractaire porteur de la mutation BRAF V600E et traités par vemurafenib répartis dans 2 cohortes : 26 patients dans la cohorte 1, naïfs de traitement systémiques et 25 patients dans la cohorte 2 prétraités par antiangiogéniques. Le taux de réponse et la survie sans progression étaient dans la cohorte 1 et 2 de 39% et 18 mois et 27% et 9 mois respectivement. A noter que la plupart des patients de la cohorte 2 avaient déjà reçu de multiples lignes d'antiangiogéniques. Il existe donc peu de données sur le vemurafenib en 2^{ème} ligne après ITK (Brose et al. 2016). Une autre étude de phase 2 a inclus des patients traités par dabrafenib seul (N = 26) ou en association avec le tramétinib (N = 26), dont 20% prétraités par ITK antiangiogénique, montrant une réponse objective de 38 % et 35 %, ainsi qu'une survie médiane sans progression de 11,4 mois (IC à 95 % : 3,8-NA) et de 15,1 mois (IC à 95 % : 11,7-NA) (Busaidy et al. 2022). Cette étude concluait qu'une stratégie comprenant du dabrafenib monothérapie en 1^{ère} ligne pourrait être proposée en cas de contre-indication aux antiangiogéniques (maladie thromboembolique, risque hémorragique...). Alors que les chiffres de réponse objective et de survie sans progression sont dans l'ensemble numériquement inférieurs à ceux observés avec le lenvatinib, la comparaison directe des essais demeure délicate.

Actuellement en France un traitement anti BRAF +/- anti-MEK est prescrit hors AMM dans les cancers thyroïdiens réfractaires et la séquence thérapeutique pratiquée (ITK antiangiogénique puis anti-BRAF +/- anti-MEK ou l'inverse) est variable selon les centres et les situations.

La question de la stratégie thérapeutique optimale pour les patients porteurs d'un cancer réfractaire BRAF muté n'est pas résolue, d'autant plus que les survies sans progression des patients traités par inhibiteur de BRAFV600E ou lenvatinib en première ligne dans les essais mentionnés ci-dessus sont relativement proches, sous réserve d'une comparaison directe encore une fois délicate. Il n'existe à ce jour aucune étude prospective ayant comparé ces 2 stratégies et peu de données rétrospectives (Brose et al. 2016 ; Busaidy et al. 2022).

De plus la tolérance clinique des traitement anti-BRAFV600E/anti-MEK pourrait être en faveur de leur utilisation en première ligne en comparaison à celle des ITK antiangiogéniques sous réserve d'une efficacité au minimum équivalente à la stratégie anti-angiogénique en première ligne. La description de rares cas de transformation anaplasique de cancers papillaires avec mutation BRAFV600E traité par un inhibiteur de cet oncogène est à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique (Lee et al. 2002)

Une étude prospective, nationale, multicentrique, paraît difficile à mener compte tenu de la petite taille attendue des effectifs de patients à inclure pour mettre en évidence une différence entre les 2 stratégies. Indépendamment de la problématique de faisabilité de ce type d'étude prospective, il paraît intéressant d'avoir des données rétrospectives provenant de la base nationale TUTHYREF.

Hypothèses et Objectifs de la recherche

Notre hypothèse est qu'il pourrait y avoir une différence dans les résultats cliniques entre les deux séquences de traitement (ITK anti-angiogénique puis anti-BRAF/anti-MEK ou la séquence inverse).

Notre objectif est d'étudier les séquences thérapeutiques réalisées en France et les critères menant au choix de séquence ainsi que les résultats obtenus.

A titre de comparaison, les résultats obtenus chez des patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés ou peu différenciés de souche vésiculaire réfractaire avec mutation BRAFV600E ayant eu 2 lignes de traitement par ITK anti-angiogéniques seront recueillis.

Nature de la recherche (diagnostique, thérapeutique, étiologique, autre...);

Etude rétrospective visant à analyser l'impact en termes de survie sans progression de différentes stratégies thérapeutiques pour des patients ayant un cancer thyroïdien différencié ou peu différencié de souche vésiculaire réfractaire avec mutation BRAFV600E.

Méthodologie pour atteindre le/les objectifs (critères d'inclusion, d'exclusions, techniques expérimentales, statistiques, calcul de nombre d'échantillon/de patients, critères de jugements, etc...)

Etude rétrospective

Critères d'inclusion :

Patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés ou peu différenciés de souche vésiculaire réfractaire avec mutation BRAFV600E traités en première et deuxième ligne soit par un inhibiteur de tyrosine kinase multicible à activité antiangiogénique, soit par un inhibiteur spécifique de BRAFV600E.

Patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés ou peu différenciés de souche vésiculaire non opérable avec mutation BRAFV600E traités en première et deuxième ligne par un inhibiteur de tyrosine kinase multicible à activité antiangiogénique.

Critères d'exclusion :

Cancer anaplasique.

Cancers thyroïdiens sans mutation BRAFV600E

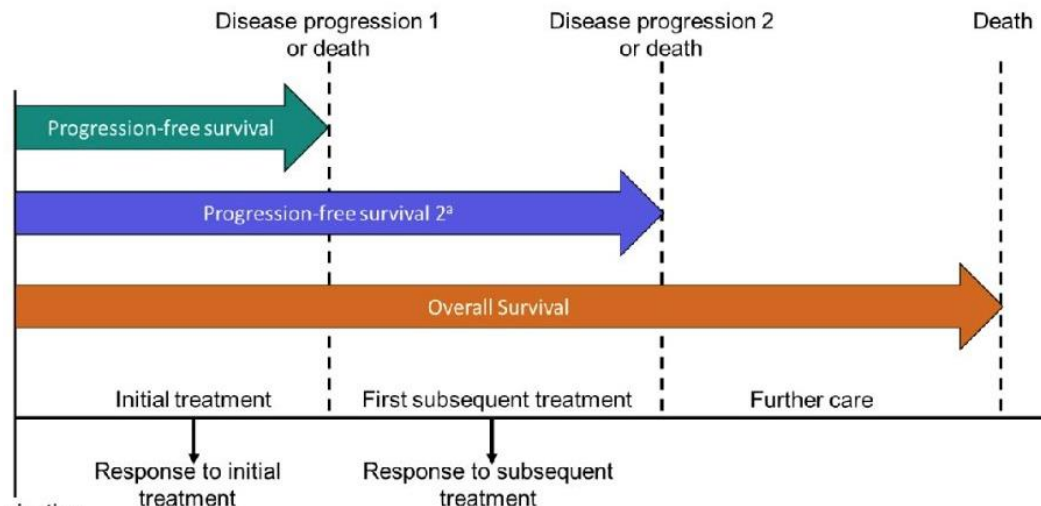
Patients n'ayant pas reçu de 2 lignes de traitements systémiques

Objectifs :

Notre critère de jugement principal est la « survie sans progression 2 » définie comme le temps entre le début de la 1^{ère} ligne thérapeutique et la progression tumorale sous la 2^{ème} ligne ou le décès toute cause (cf schéma).

Les objectifs secondaires seront :

- la survie sans progression de la 1^{ère} ligne,
- la survie sans progression de la 2^{ème} ligne,
- la survie globale,
- le taux de réponse,
- la tolérance,
- le recensement de cas de dédifférenciation anaplasique sous traitement par inhibiteur de BRAFV600E et/ou anti-angiogénique



Techniques expérimentales, statistiques

Nous constituerons 3 groupes de patients selon la séquence reçue :

- 1/ anti BRAFV600E +/- anti MEK suivi d'antiangiogénique
- 2/ antiangiogénique suivi d'anti BRAF +/- anti MEK
- 3/ antiangiogénique suivi d'antiangiogénique

Les caractéristiques des patients seront comparées entre les groupes en utilisant des tests exacts de Fisher et des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les analyses du temps jusqu'à événement seront réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et le test du log-rank. Des modèles de régression de Cox univariés et multivariés seront utilisés pour évaluer les critères d'évaluation principaux et secondaires. Les modèles de régression de Cox multivariés pondérés par propension seront ajustés en fonction de l'âge, du sexe, du type histologique, de la présence de métastases osseuses et du type d'antiangiogénique utilisé. Les analyses statistiques seront effectuées à l'aide du logiciel R.

L'ajustement sur le score de propension est une méthode permettant d'analyser les données dans une étude rétrospective comparative, tenant compte de la probabilité d'attribution aux groupes de traitement tout en contrôlant d'autres variables importantes. Cela renforce la validité de l'analyse en minimisant les sources potentielles de biais.

Calcul de nombre d'échantillon/de patients

Etude descriptive visant à inclure la totalité des patients de la base TUTHYREF répondant aux critères d'inclusion.

Avec un risque alpha à 0.05 et une puissance de 80% l'inclusion de 267 sujets permettrait de mettre en évidence une différence de « survie sans progression 2 » de 2 mois et 115 sujets une différence de « survie sans progression 2 » de 6 mois, pour les patients traités en 1^{ère} et 2^{ème} ligne par inhibiteur de tyrosine kinase multicible à activité antiangiogénique et inhibiteur spécifique de BRAFV600E ou vice versa.

S'il y a eu une étude antérieure de faisabilité, la rappeler brièvement et indiquer ses résultats. ;

Sans objet

Résultats attendus ;

Obtenir des données rétrospectives sur les différentes stratégies thérapeutiques de première et 2^{ème} ligne chez des patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés ou peu

différenciés de souche vésiculaire avec mutation BRAFV600E traités par inhibiteur de tyrosine kinase multicible à activité antiangiogénique et inhibiteur spécifique de BRAFV600E.

Références

Brose et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014 Jul 26;384(9940):319-28.

De La Fouchardiere et al. The medical treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancers in 2019. A TUTHYREF® network. review Bull Cancer. 2019 Sep;106(9):812-819.

Brose MS, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022 Dec 15;128(24):4203-4212.

Schlumberger M. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):621-30.

Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014 Oct 23;159(3):676-90.

Brose MS et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1272-82.

Busaidy et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. Thyroid. 2022 Oct;32(10):1184-1192.

Lee M. et al. Genomic and Transcriptomic Correlates of Thyroid Carcinoma Evolution after BRAF Inhibitor Therapy. Mol Cancer Res. 2022 Jan;20(1):45-55.

Suite envisagée au terme de l'étude ;

La perspective de cette étude est de générer une hypothèse qui pourrait être testée dans de futures études prospectives de stratégie thérapeutique.

Justification du financement demandé ;

L'étude repose sur un recueil de données cliniques rétrospectives nécessitant un ARC temps plein pendant 3 mois, se déplaçant dans les différents centres TUTHYREF pour le recueil de données, correspondant au financement demandé.

Les analyses statistiques seront financées à l'aide de fonds personnels.

Avis du Comité d'Ethique (un avis favorable est nécessaire pour l'attribution de crédits à toute étude impliquant une expérimentation humaine).

L'avis d'un comité d'éthique sera sollicité après obtention du financement pour le projet.

Références (mettre en avant les 5 références qui justifient le projet)

Busaidy et al. Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. Thyroid. 2022 Oct;32(10):1184-1192.

Brose MS et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1272-82.

Lee M. et al. Genomic and Transcriptomic Correlates of Thyroid Carcinoma Evolution after BRAF Inhibitor Therapy. *Mol Cancer Res.* 2022 Jan;20(1):45-55.

Schlumberger M. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 12;372(7):621-30.

Equipes impliquées dans le projet (pour chaque participant : titre, prénom, nom, adresse, appartenance) ;

La totalité des centres ENDOCAN-TUTHYREF donnant leur accord.

Publications antérieures du demandeur (donner la liste des principales publications du responsable du projet ; 10 maximum) ;

1. Scherman N, Wassermann J, Tlemsani C, Guillerme E, Denizaut G, Cochand-Priollet B, et al. Possible Primary Thyroid Nuclear Protein in Testis Carcinomas with NSD3:: NUTM1 Translocation Revealed by RNA Sequencing: A Report of Two Cases. *Thyroid.* 2022;32(10):1271–6.

2. Dufresne A, Huillard O, Dalban C, Geier M, Wassermann J, Zanetta S, et al. 465P Larotrectinib: Real-life study of locally advanced/metastatic solid tumor treated with larotrectinib in French expanded access program. *Annals of Oncology.* 2022;33:S753.

3. de la Fouchardière C, Jannin A, Giudici F, Wassermann J, Chougnet C, Druil D, et al. 1647MO BRAF mutated anaplastic thyroid carcinoma: Clinical characteristics and outcome under BRAF inhibitors and chemotherapy in real-life practice, a multicentric retrospective study of the French ENDOCAN TUTHYREF network. *Annals of Oncology.* 2022;33:S1295.

4. Saïe C, Wassermann J, Mathy E, Chereau N, Leenhardt L, Tezenas du Montcel S, et al. Impact of age on survival in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology.* 2021;184(5):667–76.

5. de La Fouchardière C, Wassermann J, Calcagno F, Bardet S, Al Ghuzlan A, Borget I, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021: quand, comment, et pourquoi? Un travail du réseau TUTHYREF. *Bulletin du Cancer.* 2021;108(11):1044–56.

6. Buffet C, Wassermann J, Hecht F, Leenhardt L, Dupuy C, Groussin L, et al. Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers. *Endocrine-Related Cancer.* 2020;27(5):R113–32.

7. De La Fouchardière C, Godbert Y, Dalban C, Do Cao C, Illouz F, Zerdoud S, Wassermann J, et al. Final results of the multicenter, open-label, randomized phase II trial PAZOTHYR evaluating continuous versus intermittent administration of pazopanib in radio-iodine-refractory thyroid cancers (NCT01813136). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.

8. Saïe C, Wassermann J, Mathy E, Tezenas S, Chereau N, Leenhardt L, et al. Impact of age at the diagnosis of radioiodine resistance in differentiated thyroid cancer patients. In: *Endocrine Abstracts.* Bioscientifica; 2019.

9. Borson-Chazot F, Dantony E, Illouz F, Lopez J, Niccoli P, Wassermann J, et al. Effect of buparlisib, a pan-class I PI3K inhibitor, in refractory follicular and poorly differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28(9):1174–9.

10. Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. The oncologist. 2016;21(1):50–8.

Implication du réseau ENDOCAN-TUTHYREF

Nombre de centres ENDOCAN-TUTHYREF et de patients envisagés

La totalité des centres ENDOCAN-TUTHYREF donnant leur accord.

Recours à la base nationale TUTHYREF +/- mise en place CRF dédié

La base nationale permettra d'identifier les patients ayant un cancer thyroïdien différenciés ou peu différencié de souche vésiculaire réfractaire avec mutation BRAFV600E traités en première et deuxième ligne soit par un inhibiteur de tyrosine kinase multicible à activité antiangiogénique, soit par un inhibiteur spécifique de BRAFV600E ou ayant reçu 2 lignes d'inhibiteurs de tyrosine kinase multicible à activité antiangiogénique.

Un CRF dédié incluant le recueil de variable nécessaire à l'étude sera nécessaire.

8.) Coordonnées du compte gestionnaire des crédits :

Libellé complet du compte postal ou bancaire : REGIE HOPITAL PITIE SALPETRIERE

Nom du directeur signataire de la convention : Madame Pauline Maisani

N° de compte du comptable public (RIB)

TRESOR PUBLIC

RELEVÉ D'IDENTITÉ BANCAIRE

PARTIE RÉSERVÉE AU DESTINATAIRE DU RELEVÉ

Le relevé ci-contre est destiné à être remis à vos créanciers ou débiteurs, français ou étrangers, appelés à faire inscrire des opérations à votre compte (virements, paiement des quittances etc...)

Identifiant national de compte bancaire - RIB							
Code banque	Code guichet	N° de compte	Clé RIB	Domiciliation			
10071	75300	30002004240	89	TPPARIS ASS PUBLIQUE			
Identifiant international de compte bancaire - IBAN							
IBAN (International Bank Account Number)							
				BIC (Bank Identifier Code)			
FR76	1007	1753	0030	0020	0424	089	TRPUFRP1

TITULAIRE DU COMPTE :

REGIE HOPITAL PITIE SALPETRIERE