

# Poly de révision RC 2026

Fang et al., NEJM 2026 : essai OptiTROP-Lung04, questions, corrections détaillées et raisonnement d'examen

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Poly de révision RC 2026 . . . . .  | 2  |
| Fang et al., NEJM 2026 : essai OptiTROP-Lung04, article, questions, méthodes et réponses détaillées . . . . . | 2  |
| Comment utiliser ce poly . . . . .  | 2  |
| 1. Carte rapide des grands thèmes 2026 RC . . . . .   | 2  |
| 2. Briques méthodologiques spécifiques à l'article . . . . .  | 3  |
| 2.1. Design : phase 3 ouvert avec comparateur actif . . . . .   | 3  |
| 2.2. Pourquoi le BICR est indispensable . . . . .   | 3  |
| 2.3. PFS versus OS . . . . .  | 3  |
| 2.4. Kaplan-Meier, Cox et hazard ratio . . . . .  | 4  |
| 2.5. Dimensionnement par événements : formule de Schoenfeld . . . . .   | 4  |
| 2.6. Calcul grossier de puissance a posteriori sur la PFS . . . . .   | 5  |
| 2.7. Analyses intermédiaires et alpha-spending . . . . .  | 6  |
| 2.8. Clopper-Pearson, CMH, censure et tableaux de sécurité . . . . .  | 7  |
| 3. 2026 RC résolu question par question . . . . .   | 7  |
| Article et contexte . . . . .   | 7  |
| Extrait de l'article à analyser . . . . .   | 8  |
| Ce que l'examineur veut vérifier . . . . .  | 8  |
| Theme 1. Design et populations d'analyse . . . . .  | 8  |
| Theme 2. Statistique principale, dimensionnement et analyses intermédiaires . . . . .                         | 10 |
| Theme 3. Critères, résultats et interprétation . . . . .  | 13 |
| Theme 4. Sécurité et tolérance . . . . .  | 18 |
| Theme 5. Pharmacologie et comparateurs . . . . .  | 20 |
| Theme 6. Ethique, financement et généralisabilité . . . . .   | 21 |
| Theme 7. Santé publique, synthèse critique et perspectives . . . . .  | 23 |
| 4. Réponses prêtes à l'emploi . . . . .   | 24 |
| 4.1. Quand il faut critiquer un critère principal . . . . .   | 24 |
| 4.2. Quand il faut expliquer l'absence de p dans un tableau de sécurité . . . . .                             | 25 |
| 4.3. Quand il faut discuter une analyse de sous-groupes . . . . .   | 25 |
| 4.4. Quand il faut retrouver un NSN approximatif . . . . .  | 25 |
| 5. Checklist finale . . . . .   | 25 |
| 6. Conclusion . . . . .   | 25 |

## Poly de révision RC 2026

### Fang et al., NEJM 2026 : essai OptiTROP-Lung04, article, questions, méthodes et réponses détaillées

Document de travail orienté examen : les **35 questions 2026 RC** reprises dans un poly autonome, avec explications pédagogiques, citations ciblées de l'article et calculs pas à pas.

Ce poly a un seul objectif : **permettre de répondre entièrement au sujet RC 2026 à partir de l'essai OptiTROP-Lung04.**

La logique est simple :

1. comprendre le design de l'essai et ses choix statistiques ;
2. repérer les chiffres-clés dans l'article ;
3. relier chaque réponse à un passage précis du papier ;
4. produire une copie d'examen claire, clinique et méthodologiquement propre.

RC 2026 PFS / OS Schoenfeld Lan-DeMets HTML + PDF

#### ! Point central

Le piège principal de RC 2026 est de répondre en pur jargon d'oncologie ou en pur jargon statistique.

Le bon niveau d'examen consiste à articuler ensemble :

- le **design** de l'essai ;
- la **logique statistique** du dimensionnement et des analyses intermédiaires ;
- la **pertinence clinique** de PFS, OS et de la sécurité ;
- la **validité externe** et la place thérapeutique réelle du traitement.

## Comment utiliser ce poly

1. Lire d'abord les briques méthodologiques de la section 2.
2. Revenir ensuite à la section 2026 RC et travailler les questions dans l'ordre.
3. Pour chaque question, repérer :
  - ce qui vient directement de l'article ;
  - ce qui relève de la reconstruction méthodologique ;
  - ce qu'il faut vraiment écrire dans une copie.
4. Utiliser la section 4 comme banque de formulations prêtes à l'emploi.

## 1. Carte rapide des grands thèmes 2026 RC

| Theme                   | Ce que l'examineur veut voir                      |
|-------------------------|---|
| design d'essai          | phase 3 ouverte, randomisation, comparateur actif |
| populations d'analyse   | ITT, sécurité, pertinence d'une PP                |
| critere principal       | PFS par BICR, forces et limites                   |
| dimensionnement         | logique par événements, formule de Schoenfeld     |
| analyses intermédiaires | Lan-DeMets, O'Brien-Fleming, rôle du IDMC         |

| Theme                    | Ce que l'examinateur veut voir                                     |
|--------------------------|--|
| résultats                | distinguer significativité, taille d'effet et maturité des données |
| sécurité                 | lecture clinique des EI, sans sur-interpréter les tableaux         |
| éthique / santé publique | généralisabilité, financement industriel, place thérapeutique      |

## 2. Briques méthodologiques spécifiques a l'article

### 2.1. Design : phase 3 ouvert avec comparateur actif

L'essai OptiTR0P–Lung04 est un **phase 3**, multicentrique, randomisé 1:1, ouvert, comparant sac–TMT a pemetrexed + platinum–based chemotherapy.

Chaque choix a une logique :

- **phase 3** : confirmer un signal d'efficacité et de sécurité dans une population cible claire ;
- **randomisation 1 :1** : équilibrer les facteurs pronostiques majeurs et maximiser l'information comparative ;
- **comparateur actif** : la chimiothérapie reste ici un standard crédible après échec d'EGFR–TKI ;
- **ouvert** : les schémas de traitement sont trop différents pour qu'un aveugle classique soit réaliste.

Dans une copie, il faut écrire :

L'essai est ouvert, mais cela ne le rend pas automatiquement faible ; il faut alors regarder quels garde-fous compensent ce manque d'aveugle, en particulier le BICR pour le critère principal.

### 2.2. Pourquoi le BICR est indispensable

Le critère principal est la progression–free survival (PFS) évaluée par BICR (*Blinded Independent Central Review*).

Le point crucial est le suivant :

- dans un essai ouvert, les cliniciens savent quel traitement le patient reçoit ;
- l'évaluation d'une progression tumorale dépend d'une lecture d'imagerie ;
- sans lecture centrale indépendante et en aveugle, un biais d'évaluation serait plausible.

Le BICR réduit donc le principal biais de mesure du critère principal. Il ne corrige pas tous les biais d'un essai ouvert, mais il protège très efficacement le jugement radiologique de progression.

### 2.3. PFS versus OS

La PFS mesure le temps entre la randomisation et la progression ou le décès.

L'OS mesure le temps entre la randomisation et le décès toutes causes.

Forces de la PFS :

- plus rapide a observer ;
- demande moins d'événements que l'OS ;
- bon critère d'activité antitumorale ;
- très utilisé en phase 3 oncologique.

Limites de la PFS :

- critère de substitution ;
- dépend de la fréquence des évaluations ;
- moins parlante cliniquement que l'OS.

Forces de l'OS :

- critère "dur" ;
- très robuste cliniquement ;
- facile à interpréter.

Limites de l'OS :

- plus lente ;
- nécessite plus de décès ;
- peut être diluée par les traitements ultérieurs.

Dans cet essai, la combinaison retenue est cohérente :

- PFS comme critère principal ;
- OS comme critère clé secondaire hiérarchisé.

## 2.4. Kaplan-Meier, Cox et hazard ratio

Les courbes de Kaplan-Meier permettent :

- de visualiser la séparation des courbes ;
- d'estimer les médianes ;
- de lire les probabilités de survie sans événement à différents temps.

Le modèle de Cox résume l'effet par un hazard ratio (HR).

Rappel d'interprétation :

$$HR < 1 \Rightarrow \text{risque instantané plus faible dans le bras expérimental}$$

Ici, pour la PFS :

$$HR = 0,49$$

Cela signifie qu'à chaque instant, le risque de progression ou décès est approximativement réduit de moitié dans le bras sac-TMT, sous l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Ce que le HR **n'est pas** :

- ce n'est pas un ratio de médianes ;
- ce n'est pas une réduction absolue de risque ;
- ce n'est pas une garantie que l'effet soit strictement constant dans le temps.

## 2.5. Dimensionnement par événements : formule de Schoenfeld

Dans un essai de survie 1:1, le nombre d'événements nécessaires peut se retrouver par la logique de Schoenfeld :

$$D = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{p(1-p) [\log(HR)]^2}$$

avec :

- D = nombre d'événements requis ;
- p = proportion randomisée dans un bras ;
- ici p = 0,5, donc p(1-p) = 0,25.

On obtient alors la forme simplifiée :

$$D = \frac{4(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{[\log(HR)]^2}$$

Dans cet article :

- HR cible = 0,67 ;
- alpha **unilatéral** 0,025, donc :

$$z_{1-\alpha} = z_{0,975} \approx 1,96$$

- puissance 88%, donc  $\beta = 0,12$  et :

$$z_{1-\beta} \approx z_{0,88} \approx 1,18$$

Ensuite :

$$\log(0,67) \approx -0,40$$

donc

$$[\log(0,67)]^2 \approx 0,16$$

et

$$D \approx \frac{4(1,96 + 1,18)^2}{0,16} = \frac{4(3,14)^2}{0,16} = \frac{4 \times 9,86}{0,16} = \frac{39,4}{0,16} \approx 246$$

On retrouve donc très bien l'ordre de grandeur annoncé de 249 événements.

Pour passer des événements aux sujets :

$$\frac{249}{356} \approx 0,70$$

Cela signifie qu'avec le suivi et les hypothèses de l'essai, les auteurs s'attendaient à ce qu'environ 70% des patients contribuent finalement à l'événement requis pour le calcul principal.

## 2.6. Calcul grossier de puissance a posteriori sur la PFS

On peut aussi, de façon pédagogique, forcer un calcul grossier de puissance observée à partir du résultat publié :

$$HR = 0,49 \quad \text{avec} \quad IC95\% = [0,39; 0,62]$$

On travaille sur l'échelle logarithmique :

$$SE(\log HR) \approx \frac{\log(0,62) - \log(0,39)}{3,92}$$

Approximations utiles :

$$\log(0,62) \approx -0,48$$

$$\log(0,39) \approx -0,94$$

Donc :

$$\log(0,62) - \log(0,39) \approx -0,48 - (-0,94) = 0,46$$

Puis :

$$SE(\log HR) \approx \frac{0,46}{3,92} \approx 0,12$$

Le score de Wald devient :

$$z \approx \frac{|\log(0,49)|}{0,12}$$

or

$$\log(0,49) \approx -0,71$$

donc

$$z \approx \frac{0,71}{0,12} \approx 5,9$$

Si l'on force une lecture bilatérale classique :

$$\text{puissance observée} \approx \Phi(5,9 - 1,96) = \Phi(3,94)$$

ce qui est pratiquement égal a 1.

Cette démonstration est utile a l'examen pour montrer que le signal est extrêmement fort. Mais la bonne copie ajoute tout de suite :

Une puissance a posteriori très élevée n'est pas le point principal ; la vraie discussion porte sur l'ampleur clinique de l'effet, la maturité de l'OS, la sécurité et la généralisabilité.

## 2.7. Analyses intermédiaires et alpha-spending

L'article prévoit :

- une analyse intermédiaire de PFS après au moins 174 événements ;
- une analyse intermédiaire planifiée d'OS ;
- une dépense alpha de type Lan-DeMets avec frontière O'Brien-Fleming.

Logique a retenir :

- plus on regarde tôt, plus le seuil de significativité doit être strict ;
- cela évite d'augmenter artificiellement le risque global de première espèce ;
- la méthode Lan–DeMets permet une mise en oeuvre flexible, tout en gardant l'esprit d'O'Brien–Fleming.

Ici :

- borne effective PFS interim : two-sided 0.0337 ;
- borne effective OS interim : two-sided 0.0124.

Le rôle du IDMC (*independent data monitoring committee*) est central :

- surveiller sécurité et efficacité ;
- vérifier le franchissement des bornes ;
- protéger l'intégrité de l'essai.

## 2.8. Clopper–Pearson, CMH, censure et tableaux de sécurité

Pour l'ORR, l'article utilise :

- un IC exact de Clopper–Pearson pour la proportion ;
- un test de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) pour comparer les bras en tenant compte de la stratification.

Ces choix sont classiques et cohérents.

Pour les analyses de survie, la censure repose sur l'hypothèse de **censure non informative** :

conditionnellement aux informations connues, être censuré ne doit pas annoncer un risque futur systématiquement différent.

Dans un essai ouvert, cette hypothèse n'est pas absurde, mais elle mérite toujours d'être rappelée.

Enfin, les tableaux d'effets indésirables n'ont souvent **pas de p-values** parce que :

- ils comportent un très grand nombre de comparaisons ;
- la sécurité est d'abord décrite cliniquement ;
- multiplier les tests créerait beaucoup de faux positifs peu utiles.

## 3. 2026 RC résolu question par question

### Article et contexte

Article support : **Fang et al., NEJM 2026**, essai de phase 3 OptiTR0P–Lung04 comparant **sacituzumab tirumotecan** à une chimiothérapie standard chez des patients ayant un NSCLC avancé ou métastatique muté EGFR résistant aux TKI.

- phase 3, multicentrique, randomisé 1:1, ouvert ;
- 376 patients randomisés (188 par bras) ;
- critère principal : PFS évaluée par BICR ;
- critère clé secondaire hiérarchisé : OS ;
- dimensionnement pour 249 événements de PFS ;
- analyse intermédiaire planifiée de PFS, puis analyse intermédiaire planifiée de OS ;
- profil de sécurité typique d'un ADC, avec toxicités qualitativement différentes de la chimiothérapie.

## Extrait de l'article a analyser

### Ce que l'examinateur veut vérifier

- lecture critique d'un essai de phase 3 oncologique complet ;
- capacité a articuler statistiques de survie, multiplicité et sécurité ;
- aptitude a commenter a la fois la méthode, la clinique, l'éthique et la généralisabilité ;
- capacité a partir du texte de l'article plutôt que de répondre en phrases génériques.

## Theme 1. Design et populations d'analyse

### Question 1

Décrivez le design de l'essai OptiTROP-Lung04. Justifiez chaque choix méthodologique (phase, randomisation, ouverture, contrôle).

**Ce que l'examinateur veut vérifier** : savez-vous décrire un essai de façon complète, sans oublier pourquoi chaque choix est cohérent avec la question clinique ?

#### Réponse détaillée

L'essai OptiTROP-Lung04 est un **essai de phase 3**, multicentrique, randomisé 1:1, ouvert, a comparateur actif. Cela signifie qu'il ne cherche plus seulement un signal exploratoire, mais une confirmation robuste d'efficacité et de sécurité dans une population clairement définie : des patients ayant un NSCLC muté EGFR après échec d'EGFR-TKI.

Le choix d'un **comparateur actif** est particulièrement important. Les auteurs ne comparent pas sac-TMT a rien du tout ; ils le comparent a une chimiothérapie encore pertinente dans cette situation clinique. Cela renforce la valeur pratique des résultats. La **randomisation 1:1** a pour but d'équilibrer les facteurs pronostiques majeurs et de produire une comparaison interne solide. Le caractère **ouvert** n'est pas idéal, mais il est compréhensible : la logistique, le schéma d'administration et la toxicité de sac-TMT et de la chimiothérapie sont trop différents pour rendre un double aveugle réaliste.

Une bonne copie doit enfin préciser qu'un essai ouvert n'est pas nécessairement un mauvais essai. Il faut alors regarder quels mécanismes compensent cette faiblesse, en particulier la lecture centralisée en aveugle du critère principal. La bonne conclusion est donc : **design classique, réaliste et méthodologiquement cohérent pour une phase 3 oncologique confirmatoire.**

#### Réponse type courte

OptiTROP-Lung04 est un essai de phase 3, multicentrique, randomisé 1:1, ouvert, a comparateur actif. Ce design est cohérent avec une question confirmatoire en seconde ligne oncologique : randomisation pour la validité interne, comparateur standard pour la pertinence clinique, et ouverture acceptable car compensée par une évaluation centrale indépendante du critère principal.

### Question 2

Quelles sont les populations d'analyse utilisées dans l'essai ? Distinguez ITT, PP, et population de sécurité. Discutez leur pertinence.

#### Réponse détaillée

La population d'efficacité principale est ici l'**intention de traiter** (ITT) : tous les patients randomisés sont conservés dans l'analyse du bras qui leur a été attribué. C'est le bon choix dans un essai confirmatoire, car il respecte la randomisation et évite de fabriquer artificiellement un essai "plus propre" mais moins représentatif de ce qui se passe vraiment.

La **population de sécurité** est différente : elle comprend les patients ayant reçu au moins une dose et disposant de données de sécurité. C'est logique, car on ne peut pas attribuer une toxicité de traitement à un patient qui n'a jamais reçu le traitement. Le papier mentionne d'ailleurs 188 patients dans le bras sac-TMT et 182 dans le bras chimiothérapie pour la sécurité, ce qui illustre cette différence.

Une **population per-protocol** (PP) pourrait théoriquement être décrite, mais elle n'est pas centrale ici. En oncologie de phase 3, l'ITT est la référence pour l'efficacité, parce qu'elle reflète la réalité des interruptions, réductions et aléas thérapeutiques. La bonne copie doit donc dire que la PP peut être informative secondairement, mais ne doit pas remplacer l'ITT comme base confirmatoire.

### Réponse type courte

L'efficacité est analysée en ITT, ce qui est la référence en essai confirmatoire. La sécurité est analysée chez les patients ayant effectivement reçu le traitement. Une éventuelle population PP peut être utile secondairement, mais n'a pas ici la même valeur que l'ITT.

### Question 3

Les patients atteints de métastases cérébrales sont inclus dans l'essai. Discutez les implications méthodologiques et cliniques de ce choix.

### Réponse détaillée

L'inclusion de patients avec métastases cérébrales est un bon point de **validité externe**. En pratique, beaucoup de patients ayant un NSCLC muté EGFR évolutif présentent ce type d'atteinte ; les exclure aurait produit un essai plus artificiel et moins utile pour la pratique.

Méthodologiquement, cela ajoute néanmoins de l'hétérogénéité. Les patients avec atteinte cérébrale ont souvent un pronostic différent, des symptômes spécifiques, des traitements locaux associés et parfois une réponse thérapeutique différente. Il faut donc que la randomisation ou la stratification gèrent correctement cette dimension, puis que les sous-groupes soient interprétés avec prudence.

La bonne copie doit articuler les deux idées : **population plus représentative** mais **comparaison potentiellement plus complexe**. Le bon ton n'est ni "c'est forcément bien", ni "cela fragilise l'essai", mais : cela rend l'essai plus pertinent cliniquement tout en demandant plus de rigueur interprétative.

### Réponse type courte

Inclure les patients avec métastases cérébrales améliore la représentativité clinique de l'essai. En contrepartie, cela augmente l'hétérogénéité pronostique et impose une lecture prudente des sous-groupes et de l'équilibre initial.

### Question 4

Cet essai est conduit uniquement en Chine avec une population 100% asiatique. Quelles sont les conséquences pour la généralisabilité des résultats ?

### Réponse détaillée

La validité interne n'est pas remise en cause par le fait que l'essai soit conduit en Chine. Si la randomisation, le suivi et les analyses sont bons, la comparaison interne reste solide. En revanche, la **validité externe** demande une vraie discussion. Les profils moléculaires, les séquences thérapeutiques antérieures, l'accès aux traitements, l'organisation des soins et parfois certains déterminants biologiques peuvent différer hors de Chine.

Ce point est particulièrement important ici parce que l'article vise ensuite à positionner sac-TMT dans la stratégie thérapeutique globale. Or la place du traitement dépend aussi des alternatives déjà dispo-

nibles localement, des coûts, du remboursement et des standards de deuxième ligne, qui ne sont pas identiques partout.

La bonne réponse consiste donc à dire : **résultats très utiles et probablement transposables en partie, mais pas généralisables sans discussion à toutes les populations non asiatiques.**

### Réponse type courte

L'essai a une bonne validité interne, mais sa généralisabilité doit être discutée car il ne porte que sur une population chinoise asiatique. Les résultats peuvent inspirer la pratique ailleurs, mais pas être transposés sans prudence.

## Question 5

Expliquez le rôle du BICR (Blinded Independent Central Review) dans cet essai ouvert. En quoi est-il indispensable ?

**Ce que l'examineur veut vérifier** : savez-vous identifier le vrai garde-fou méthodologique d'un essai ouvert dont le critère principal dépend de l'imagerie ?

### Réponse détaillée

Le BICR sert à protéger le critère principal contre le biais d'évaluation. Dans un essai ouvert, l'investigateur sait quel traitement le patient reçoit. Or la progression tumorale n'est pas un événement entièrement "automatique" : elle dépend d'une interprétation d'imagerie, même si cette interprétation suit RECIST 1.1.

Une lecture centralisée, indépendante et en aveugle limite donc le risque qu'un investigateur soit inconsciemment plus prompt à déclarer une progression dans un bras plutôt que dans l'autre. C'est particulièrement important quand la PFS est le critère principal, car un biais de lecture radiologique pourrait modifier directement l'estimation de l'effet.

La bonne réponse doit dire que le BICR n'est pas un détail technique. Dans cet essai, c'est l'un des principaux dispositifs qui rendent le choix d'un design ouvert encore acceptable sur le plan méthodologique.

### Réponse type courte

Dans cet essai ouvert, le BICR est indispensable car il réduit le biais d'évaluation de la PFS, critère principal fondé sur l'imagerie. Il protège donc la crédibilité du résultat principal.

## Theme 2. Statistique principale, dimensionnement et analyses intermédiaires

### Question 6

Retrouvez et justifiez le calcul du Nombre de Sujets Nécessaires (NSN) présenté dans l'article. Vérifiez si les hypothèses sont cohérentes.

**Ce que l'examineur veut vérifier** : savez-vous reconstruire un dimensionnement de survie à partir des hypothèses du papier et l'expliquer proprement dans une copie ?

### Réponse détaillée

La logique n'est pas ici celle d'un simple calcul "deux proportions" ; c'est un **dimensionnement par événements** pour un critère de survie. La formule utile est celle de Schoenfeld :

$$D = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{p(1-p) [\log(HR)]^2}$$

Avec randomisation 1:1, on a :

$$p = 0,5 \Rightarrow p(1 - p) = 0,25$$

Donc :

$$D = \frac{4(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{[\log(HR)]^2}$$

L'article donne :

- HR = 0,67
- alpha **unilatéral** 0,025, donc

$$z_{1-\alpha} = 1,96$$

- puissance 88%, donc

$$z_{1-\beta} \approx 1,18$$

Ensuite :

$$\log(0,67) \approx -0,40$$

donc

$$[\log(0,67)]^2 \approx 0,16$$

Puis :

$$D \approx \frac{4(1,96 + 1,18)^2}{0,16} = \frac{4 \times 9,86}{0,16} \approx 246$$

Ce résultat est extrêmement proche des 249 événements annoncés. Il y a donc une très bonne cohérence entre la formule et l'article. Pour passer du nombre d'événements au nombre de sujets, il faut une hypothèse de rendement d'événements sur la durée d'étude. Comme l'article vise environ 356 patients :

$$\frac{249}{356} \approx 0,70$$

ce qui revient à supposer qu'environ 70% des sujets contribueront à l'événement principal pendant l'horizon pertinent de l'essai. C'est tout à fait plausible dans cette pathologie et cette ligne thérapeutique.

### Réponse type courte

Le calcul se fait par la formule de Schoenfeld pour un critère de survie. En utilisant HR = 0,67, alpha unilatéral 0,025, puissance 88% et allocation 1:1, on retrouve environ 246 à 249 événements, ce qui est cohérent avec l'article. Le passage à environ 356 sujets suppose un rendement d'événements d'environ 70%, plausible dans ce contexte.

### Question 7

Expliquez la stratégie de dépense du risque de 1<sup>ère</sup> espèce (alpha-spending) utilisée dans cet essai. Justifiez les seuils  $\alpha$  retenus.

**Ce que l'examineur veut vérifier** : savez-vous expliquer Lan-DeMets / O'Brien-Fleming sans réciter des mots-clés vides ?

#### Réponse détaillée

Quand on regarde les données plusieurs fois avant la fin d'un essai, on risque d'augmenter artificiellement le risque global de faux positif. La solution consiste à **dépenser progressivement l'alpha** au fil des looks, au lieu de le consommer d'un seul coup à la fin.

La méthode Lan-DeMets est une version flexible de cette logique. Elle permet de reproduire l'esprit d'une frontière d'O'Brien-Fleming même si le calendrier exact des analyses dépend du rythme réel des événements. La frontière O'Brien-Fleming est très conservatrice au début, puis devient moins stricte plus tard. C'est logique : si l'on veut déclarer un succès très tôt, il faut une preuve très forte.

Dans cet essai, ce choix est particulièrement pertinent parce qu'il y a une analyse intermédiaire planifiée de PFS, puis une analyse intermédiaire d'OS. Les seuils effectifs rapportés (0,0337 pour la PFS et 0,0124 pour l'OS) matérialisent cette dépense alpha contrôlée. Une bonne copie doit dire clairement que ces seuils ne sont pas arbitraires : ils sont le prix méthodologique à payer pour avoir regardé les données avant l'analyse finale classique.

#### Réponse type courte

L'essai utilise une dépense alpha de type Lan-DeMets avec frontière O'Brien-Fleming. Cette stratégie permet de contrôler le risque global de première espèce malgré les analyses intermédiaires, en imposant des seuils plus stricts lors des looks précoces.

### Question 8

Les résultats de la SSP sont présentés par la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de Cox. Expliquez ce que chacun apporte et leurs hypothèses.

#### Réponse détaillée

Kaplan-Meier est l'outil descriptif. Il permet de tracer les courbes de PFS, de lire les médianes, de voir quand les courbes se séparent, et de calculer des proportions survivantes à certains temps. C'est indispensable pour garder une lecture clinique du temps jusqu'à événement.

Le modèle de Cox, lui, fournit une estimation plus synthétique : le hazard ratio. Ici, il résume la différence globale de risque instantané entre les bras. Il est très utile pour une conclusion statistique concise, mais il repose sur une hypothèse importante : la **proportionnalité des risques**.

La bonne réponse doit insister sur leur complémentarité. Kaplan-Meier montre la forme des courbes ; Cox résume l'effet. On ne remplace pas l'un par l'autre. Une copie solide ajoutera que si les courbes se croisaient ou si la proportionnalité était douteuse, l'interprétation du HR deviendrait plus délicate.

#### Réponse type courte

Kaplan-Meier décrit l'évolution temporelle de la PFS et permet de lire les médianes. Le modèle de Cox résume l'effet par un HR, sous hypothèse de proportionnalité des risques. Les deux sont donc complémentaires.

### Question 9

Pour le taux de réponse objective (ORR), les auteurs utilisent un intervalle de confiance de Clopper-Pearson et le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). Expliquez ces choix.

### Réponse détaillée

L'ORR est une **proportion binaire** : chaque patient est répondeur ou non. L'intervalle de Clopper-Pearson est un intervalle exact classique pour ce type de proportion. Il évite certaines approximations moins fiables quand l'effectif n'est pas immense ou quand la proportion n'est pas proche de 50%.

Le test CMH est cohérent si l'on veut comparer deux proportions tout en tenant compte des facteurs de stratification utilisés à la randomisation. Autrement dit, on ne compare pas seulement "brutement" les pourcentages ; on garde une cohérence avec la structure du plan expérimental.

La bonne réponse n'est pas seulement technique. Elle doit dire que ces choix montrent une volonté de traiter chaque critère selon sa nature statistique propre : survie pour PFS/OS, proportion binaire pour ORR.

### Réponse type courte

Clopper-Pearson est adapté à une proportion binaire comme l'ORR, car il fournit un intervalle exact. Le test CMH est cohérent pour comparer les bras en tenant compte de la stratification de l'essai.

## Question 10

Les données manquantes pour les critères de survie sont gérées sous l'hypothèse de "censure non informative". Discutez cette hypothèse dans le contexte de cet essai.

### Réponse détaillée

La censure non informative signifie qu'une fois prises en compte les informations connues, le fait d'être censuré n'annonce pas un risque futur systématiquement différent d'événement. C'est une hypothèse standard des analyses de survie, mais elle n'est jamais parfaitement vérifiable.

Dans cet essai, elle est plausible dans de nombreux cas, notamment si la censure vient d'une fin administrative de suivi. En revanche, elle devient plus discutable si des patients sortent du suivi, changent de prise en charge, ou interrompent le protocole pour des raisons liées à leur état clinique réel. Dans un essai ouvert, cette question mérite d'autant plus d'être discutée.

Une bonne réponse doit montrer qu'on connaît le statut de cette hypothèse : **nécessaire au modèle, plausible mais non démontrable**, et toujours à examiner à la lumière du contexte clinique.

### Réponse type courte

La censure non informative est l'hypothèse standard des analyses de survie, mais elle n'est jamais garantie. Dans cet essai, elle est probablement raisonnable dans l'ensemble, mais doit être discutée si des sorties de suivi sont liées à l'évolution clinique ou à la tolérance.

## Theme 3. Critères, résultats et interprétation

### Question 11

Quel est le critère principal d'efficacité ? Quelles sont ses forces et faiblesses dans le contexte d'un essai oncologique de phase 3 ?

### Réponse détaillée

Le critère principal est la PFS évaluée par BICR. Ses forces sont claires : elle est plus rapide à observer que l'OS, sensible à l'activité antitumorale, et souvent bien adaptée aux essais de deuxième ligne où l'on veut détecter un bénéfice avant que les traitements ultérieurs ne brouillent trop la comparaison.

Mais il faut aussi dire ce qu'elle ne fait pas. La PFS n'est pas l'OS. Elle est un critère de substitution, même si c'est un substitut fréquent et respectable en oncologie. Elle peut dépendre de la fréquence des évaluations radiologiques et de la qualité de la lecture des images, d'où l'importance du BICR.

La bonne copie doit être équilibrée : **critère pertinent et défendable**, mais moins fort cliniquement qu'une survie globale comme critère principal.

### Réponse type courte

Le critère principal est la PFS évaluée par BICR. C'est un choix solide pour un essai de phase 3 en oncologie, car il est rapide et sensible, mais il reste moins directement clinique et moins robuste qu'une OS.

### Question 12

Auriez-vous préféré un autre critère principal? Discutez notamment la survie globale (OS) comme critère principal alternatif.

### Réponse détaillée

On peut toujours défendre l'OS comme critère principal alternatif, parce qu'elle est plus parlante pour le clinicien et le patient. Un gain d'OS est plus facile à interpréter qu'un gain de PFS, surtout en termes de bénéfice réel.

Cependant, faire de l'OS le critère principal aurait probablement demandé plus de temps, plus de décès et une plus grande maturité des données. En plus, l'OS peut être affectée par les traitements administrés après progression, ce qui dilue parfois l'effet du traitement étudié. Dans cette ligne thérapeutique, choisir la PFS comme premier critère est donc un compromis méthodologiquement crédible.

La bonne réponse d'examen ne tranche pas de manière dogmatique. Elle explique pourquoi l'OS serait plus "dure", mais aussi pourquoi la PFS est un choix réaliste et défendable ici.

### Réponse type courte

L'OS serait un critère principal plus directement clinique, mais plus long et plus sensible aux traitements ultérieurs. Dans cet essai, le choix de la PFS comme critère principal, avec OS hiérarchisée, est donc un compromis raisonnable.

### Question 13

Commentez la significativité statistique versus la pertinence clinique des résultats de SSP et SG obtenus dans cet essai.

### Réponse détaillée

Statistiquement, les résultats sont très solides. La PFS franchit largement la borne prévue, avec un HR de 0,49, et l'OS franchit aussi sa borne intermédiaire avec un HR de 0,60. On est donc loin d'un essai "juste positif" au bord du seuil.

Cliniquement, le message est aussi important. Passer d'une médiane de PFS d'environ 4,3 mois à 8,3 mois n'est pas un simple frémissement. De même, un signal favorable sur l'OS dans cette situation est très notable, même s'il faut garder en tête la maturité encore intermédiaire de cette analyse.

La bonne copie doit dire les deux choses ensemble : **très forte significativité** et **bénéfice cliniquement crédible et substantiel**. Elle peut aussi ajouter que la sécurité et la généralisation restent nécessaires à la décision thérapeutique finale.

### Réponse type courte

Les résultats sont à la fois statistiquement très significatifs et cliniquement importants. Il ne s'agit pas d'un effet minime rendu positif par un grand effectif, mais d'un bénéfice de taille notable sur PFS et probablement aussi sur OS.

### Question 14

Qu'est-ce que le critère de réponse RECIST 1.1 ? Détaillez les catégories de réponse et comment l'ORR est calculé.

#### Réponse détaillée

RECIST 1.1 est le cadre standardisé d'évaluation de la réponse tumorale sur l'imagerie. Il distingue classiquement :

- CR : réponse complète ;
- PR : réponse partielle ;
- SD : maladie stable ;
- PD : progression.

L'ORR (*objective response rate*) correspond à la proportion de patients ayant obtenu une CR ou une PR. On peut l'écrire :

$$ORR = \frac{CR + PR}{\text{patients évaluables}}$$

Cette mesure est utile pour l'activité antitumorale, mais elle n'épuise pas la valeur clinique d'un traitement. Un traitement peut avoir un bon ORR sans nécessairement améliorer durablement la survie. C'est pourquoi l'ORR reste ici un critère secondaire, pas le critère principal.

#### Réponse type courte

RECIST 1.1 classe les patients en CR, PR, SD et PD. L'ORR est la proportion de CR + PR parmi les patients évaluables. C'est un bon critère d'activité tumorale, mais moins robuste qu'un critère de survie.

### Question 15

Analysez les résultats des sous-groupes prédéfinis de SSP et SG. Comment interpréter un forest plot de sous-groupes ?

#### Réponse détaillée

Un forest plot de sous-groupes s'interprète d'abord globalement : regarde-t-on un signal cohérent dans la majorité des sous-groupes, ou au contraire des résultats franchement discordants ? Ici, le papier suggère une cohérence générale, ce qui est rassurant.

Ensuite, il faut regarder la **largeur des intervalles de confiance**. Dans les sous-groupes de petite taille, notamment certaines localisations métastatiques, les intervalles deviennent larges et peuvent croiser 1. Cela ne prouve pas l'absence d'effet ; cela reflète souvent un manque de précision.

La règle d'or à l'examen est de ne pas sur-interpréter un sous-groupe isolé sans test d'interaction convaincant et sans plausibilité biologique claire. Le résultat global de l'essai reste la référence.

#### Réponse type courte

Le forest plot doit être lu en termes de cohérence d'ensemble, pas comme une chasse aux sous-groupes "positifs" ou "négatifs". Ici, le signal semble globalement cohérent, et les intervalles larges de certains sous-groupes reflètent surtout leur petite taille.

**Question 16**

Les résultats d'OS sont présentés à une analyse intermédiaire. Que pensez-vous de rapporter des résultats d'OS à une analyse intermédiaire plutôt qu'à l'analyse finale ?

**Réponse détaillée**

Rapporter une OS à une analyse intermédiaire est acceptable si, et seulement si, cette analyse a été **précisée** et si la multiplicité a été correctement contrôlée. Ici, c'est bien le cas : il existe une borne intermédiaire explicite et l'OS franchit cette borne.

L'avantage est évident : si le bénéfice est important, il est utile de l'apprendre tôt pour les cliniciens, les patients et potentiellement les autorités. La limite est tout aussi claire : une analyse intermédiaire est par définition moins mature qu'une analyse finale, donc plus vulnérable à une surestimation ou à une modification ultérieure de l'effet.

La bonne réponse doit dire que ce rapport intermédiaire est **méthodologiquement légitime**, mais qu'il faut garder en tête la nécessité d'un suivi plus long pour stabiliser complètement l'ampleur de l'effet sur l'OS.

**Réponse type courte**

Rapporter une OS intermédiaire est légitime ici car cela était prévu et alpha-contrôlé. En revanche, il faut rappeler qu'une analyse intermédiaire est moins mature qu'une analyse finale et peut encore évoluer.

**Question 17**

Interprétez le Hazard Ratio de 0,49 (IC 95% : 0,39–0,62) pour la SSP. Qu'est-ce qu'un Hazard Ratio ? Quelles sont ses limites d'interprétation ?

**Ce que l'examineur veut vérifier** : savez-vous interpréter un HR correctement, sans le confondre avec un risque relatif cumulé ou un ratio de médianes ?

**Réponse détaillée**

Un HR = 0,49 signifie qu'à chaque instant du suivi, le risque instantané de progression ou de décès est environ deux fois plus faible dans le bras sac-TMT que dans le bras chimiothérapie. L'intervalle 0,39–0,62 est étroit et reste très nettement inférieur à 1, ce qui indique un signal robuste et précis.

Mais il faut faire attention au vocabulaire. Ce HR ne veut pas dire que la médiane de PFS est "divisée par 0,49", ni que 51% des progressions sont évitées au sens absolu. C'est un résumé du rapport de risques instantanés, construit dans le cadre du modèle de Cox.

La bonne copie ajoute donc deux limites : le HR peut devenir moins intuitif que les médianes pour le clinicien, et son interprétation repose sur une hypothèse de proportionnalité des risques qu'il faut toujours garder à l'esprit.

**Réponse type courte**

Le HR = 0,49 indique une forte réduction du risque instantané de progression ou de décès avec sac-TMT. Ce n'est ni un ratio de médianes ni une réduction absolue de risque, mais un résumé de l'effet dans un modèle de survie.

**Question 18**

Commentez les données du tableau des caractéristiques initiales (Table 1). Y a-t-il des déséquilibres entre les deux groupes ?

**Réponse détaillée**

Le tableau 1 doit se lire **descriptivement**. L'objectif n'est pas de chercher des p-values de comparaison baseline, mais de vérifier qu'aucun déséquilibre cliniquement majeur ne saute aux yeux. Ici, les auteurs indiquent que les caractéristiques initiales sont globalement équilibrées, ce qui est cohérent avec une randomisation bien conduite.

Une bonne copie peut mentionner le profil général de la population : âge médian autour de 60 ans, majorité de patients jamais fumeurs, très forte proportion de stade IV, et statut de performance ECOG 0-1. Ce sont des éléments utiles pour comprendre à qui s'applique réellement l'essai.

L'idée à faire passer est simple : **pas de déséquilibre majeur visible**, donc pas d'alerte méthodologique forte sur la comparabilité initiale.

### Réponse type courte

Le tableau 1 ne montre pas de déséquilibre clinique majeur entre les deux bras. C'est ce qu'on attend d'une randomisation réussie, et cela renforce la crédibilité de la comparaison.

### Question 19

Interprétez les résultats de survie globale (OS). Pourquoi la SG médiane n'est-elle pas atteinte dans le bras sac-TMT ?

### Réponse détaillée

L'OS est favorable à sac-TMT, avec un HR de 0,60, ce qui suggère une réduction substantielle du risque de décès. L'intervalle de confiance reste entièrement en dessous de 1, ce qui renforce la crédibilité du signal.

La médiane d'OS n'est pas atteinte dans le bras sac-TMT parce qu'au moment de l'analyse intermédiaire, moins de 50% des patients de ce bras étaient décédés. En d'autres termes, la courbe n'avait pas encore suffisamment chuté pour que l'on puisse lire une médiane. Cela peut être interprété comme un signe favorable, mais aussi comme un marqueur d'**immaturité relative** des données.

La bonne réponse doit donc éviter deux excès : ne pas banaliser le résultat, mais ne pas faire comme si l'OS était déjà définitivement figée.

### Réponse type courte

L'OS est significativement meilleure sous sac-TMT. La médiane non atteinte dans ce bras reflète probablement un bénéfice réel, mais aussi le fait que l'analyse reste intermédiaire et encore incomplètement mature.

### Question 20

Analysez les résultats de qualité de vie (PRO). Leur intégration est-elle satisfaisante dans cet essai ?

### Réponse détaillée

L'intégration des PRO est plutôt positive : elle montre que les auteurs ne réduisent pas l'évaluation du traitement à la seule survie ou au seul taux de réponse. C'est important, surtout avec un ADC, car le bénéfice antitumoral doit être mis en regard du vécu du patient.

En même temps, les PRO ne structurent pas le papier comme les critères d'efficacité principaux. Ils restent secondaires, ce qui est fréquent, mais limite parfois leur force décisionnelle. Dans un essai ouvert, il faut aussi rester conscient que les résultats rapportés par les patients peuvent être plus sensibles au contexte et aux attentes.

La bonne réponse est donc nuancée : **oui, leur présence est une force; non, leur intégration ne renverse pas la hiérarchie méthodologique de l'essai.**

### Réponse type courte

Les PRO sont une bonne addition car ils enrichissent la lecture clinique du traitement. Leur intégration est satisfaisante, mais ils restent secondaires et plus vulnérables aux biais qu'un critère de survie.

## Theme 4. Sécurité et tolérance

### Question 21

Dans la conclusion, les auteurs déclarent que "sac-TMT could be considered a favorable treatment option before pemetrexed plus platinum-based chemotherapy". Qu'en pensez-vous ?

### Réponse détaillée

La formule des auteurs est globalement défendable. L'essai montre un bénéfice net sur la PFS, un signal positif sur l'OS, et un profil de sécurité qui n'est pas plus inquiétant de manière simple que celui de la chimiothérapie. On comprend donc qu'ils proposent sac-TMT comme option favorable.

Mais la bonne copie doit introduire des nuances. D'abord, l'essai est conduit exclusivement en Chine. Ensuite, il est ouvert. Enfin, la place exacte du traitement dans l'algorithme global dépend aussi des autres stratégies disponibles localement et des comparaisons indirectes avec d'autres combinaisons plus récentes.

La meilleure réponse est donc : **conclusion raisonnable, mais à lire comme une proposition forte et crédible, pas comme une vérité universelle définitivement établie.**

### Réponse type courte

La conclusion des auteurs est globalement cohérente avec les résultats. En revanche, elle doit être tempérée par les limites de généralisabilité, le caractère ouvert de l'essai et l'absence de comparaison directe avec toutes les alternatives actuelles.

### Question 22

Analysez le profil de sécurité du sac-TMT. Y a-t-il des différences qualitatives importantes avec la chimiothérapie ?

### Réponse détaillée

Le profil de sécurité de sac-TMT ne se résume pas à une hiérarchie simple sur le nombre total d'effets indésirables. Les EI de grade 3+ sont proches entre les bras (58,0% vs 53,8%), mais les EI graves liés au traitement sont moins fréquents sous sac-TMT (9,0% vs 17,6%), ce qui nuance fortement le jugement global.

Sur le plan qualitatif, sac-TMT a un profil d'ADC avec toxicités muqueuses et oculaires notables, notamment la stomatite. En face, la chimiothérapie expose davantage à certains profils hématologiques et à des toxicités classiques de cytotoxiques. Ce n'est donc pas seulement une question de fréquence brute : c'est une question de **nature de la toxicité**, de faisabilité et de tolérance clinique.

Une bonne copie doit montrer qu'elle sait lire un tableau de sécurité en clinicien, pas seulement en statisticien. Il faut décrire le profil, pas seulement réciter les pourcentages.

### Réponse type courte

Le profil de sécurité de sac-TMT est différent plutôt que simplement meilleur ou pire. Certains EI sont plus fréquents, mais les EI graves liés au traitement sont moins nombreux qu'avec la chimiothérapie, ce qui impose une lecture qualitative du profil de tolérance.

### Question 23

Pourquoi n'y a-t-il pas de valeur p dans les tableaux comparant les effets indésirables entre les groupes ?

#### Réponse détaillée

Il n'y a pas de p-valeur parce que les tableaux de sécurité sont habituellement **descriptifs**. Leur but n'est pas de démontrer statistiquement qu'un bras a "plus d'effets indésirables" sur chaque ligne du tableau, mais de décrire le profil global de toxicité.

Si l'on testait chaque EI séparément, on créerait un énorme problème de multiplicité. On obtiendrait beaucoup de signaux aléatoires, sans grand sens clinique. La sécurité se lit donc d'abord par la fréquence, la gravité, la cohérence physiopathologique et les événements d'intérêt particulier.

La bonne copie doit dire que l'absence de p n'est pas une faiblesse. C'est souvent le signe qu'on traite la sécurité de manière cliniquement raisonnable.

#### Réponse type courte

Les tableaux de sécurité sont généralement descriptifs. L'absence de p-valeur évite de multiplier des comparaisons peu informatives et permet de garder une lecture clinique des toxicités.

### Question 24

Comment les auteurs gèrent-ils la stomatite liée au sac-TMT ? Discutez l'impact des réductions de doses sur l'interprétation des résultats.

#### Réponse détaillée

La stomatite est un effet indésirable important sous sac-TMT. Les auteurs montrent qu'elle existe réellement, mais que les formes sévères restent minoritaires. Sa gestion passe par les mesures de support et, si nécessaire, par des adaptations de dose.

Du point de vue méthodologique, les réductions de dose ne détruisent pas la validité de l'essai. Elles font partie de la réalité clinique du traitement. En ITT, elles sont intégrées dans l'évaluation pragmatique : on juge le traitement tel qu'il peut réellement être administré, avec ses ajustements de tolérance.

La bonne réponse doit donc éviter un faux raisonnement du type "si la dose est réduite, le résultat n'est plus interprétable". Au contraire, cela informe sur la **faisabilité réelle** du traitement.

#### Réponse type courte

La stomatite est gérée par soutien symptomatique et adaptations de dose. Ces réductions compliquent une lecture purement pharmacologique, mais elles restent pleinement compatibles avec une interprétation ITT pragmatique de l'essai.

### Question 25

Comment comparer le profil de sécurité de sac-TMT avec celui d'autres anticorps-médicament conjugués (ADC) dans le NSCLC ?

#### Réponse détaillée

Comparer sac-TMT a d'autres ADC est utile, mais il faut rester méthodologiquement prudent : on compare alors des essais différents, des populations différentes et parfois des lignes thérapeutiques différentes. On ne peut donc pas produire une hiérarchie définitive sur des comparaisons indirectes.

Ce qu'on peut faire, en revanche, c'est comparer les **profils de classe**. Certains ADC exposent davantage a des toxicités pulmonaires, d'autres a des toxicités hématologiques, digestives ou muqueuses. Ici, le signal sur la stomatite et certaines toxicités oculaires est particulièrement important a commenter.

Une bonne copie dira donc : **comparaison utile pour situer le traitement, mais non probante sans tête-a-tête direct.**

### Réponse type courte

La comparaison avec d'autres ADC doit rester prudente car elle est indirecte. Elle est utile pour situer le profil de sécurité de sac-TMT, mais ne permet pas a elle seule d'établir une hiérarchie formelle entre molécules.

## Theme 5. Pharmacologie et comparateurs

### Question 26

Décrivez le mécanisme d'action du sacituzumab tirumotecan en tant qu'ADC. Pourquoi cible-t-il spécifiquement les cellules NSCLC EGFR-mutées résistantes ?

### Réponse détaillée

Sacituzumab tirumotecan est un **anticorps-médicament conjugué** (ADC). Il associe :

- un anticorps dirigé contre Trop-2 ;
- un linker ;
- un agent cytotoxique, ici un dérivé de topoisomérase I.

L'idée est de cibler préférentiellement les cellules tumorales exprimant Trop-2, puis de délivrer le cyto-toxique après internalisation. Cela permet d'espérer une activité antitumorale importante avec un profil de toxicité différent de celui d'une chimiothérapie standard diffusée sans ciblage.

La question mentionne spécifiquement les NSCLC EGFR-mutés résistants parce que c'est la population clinique de l'essai. Le traitement ne cible pas directement EGFR comme un TKI, mais il s'insère stratégiquement après l'échec de ces traitements. La bonne réponse doit donc distinguer **cible moléculaire du médicament** (Trop-2) et **sous-groupe clinique visé** (résistance après EGFR-TKI).

### Réponse type courte

Sac-TMT est un ADC anti-Trop-2 qui délivre un inhibiteur de topoisomérase I a la cellule tumorale après ciblage et internalisation. Il ne cible pas directement EGFR, mais se positionne comme option thérapeutique dans le NSCLC EGFR-muté après résistance aux TKI.

### Question 27

Expliquez le rationnel des mutations EGFR dans le NSCLC. Quelles mutations sont incluses et pourquoi ?

### Réponse détaillée

Les mutations activatrices de EGFR, surtout exon 19 deletion et L858R, définissent un sous-groupe majeur de NSCLC particulièrement sensible aux EGFR-TKI. C'est pourquoi ces patients suivent souvent une trajectoire thérapeutique spécifique, très différente de celle des patients sans mutation cible.

Le problème clinique apparaît au moment de la résistance. Après progression sous EGFR-TKI, il faut repositionner la stratégie thérapeutique. L'essai s'inscrit précisément à ce moment de l'histoire naturelle de la maladie.

Une bonne copie doit donc rappeler que le rationnel n'est pas seulement biologique ; il est aussi clinique et organisationnel : ces mutations définissent une population pour laquelle la séquence thérapeutique est particulière.

### Réponse type courte

Les mutations sensibilisantes de EGFR, surtout exon 19 deletion et L858R, définissent un sous-groupe de NSCLC traité en première intention par EGFR-TKI. L'essai cible donc logiquement les patients en situation de résistance secondaire après cette séquence.

### Question 28

Comparez sac-TMT avec les autres traitements de 2e ligne disponibles pour les NSCLC EGFR-mutés résistants aux TKI (HARMONi-A, ORIENT-31, MARIPOSA-2).

### Réponse détaillée

Sac-TMT apparaît ici comme une option de deuxième ligne potentiellement forte après échec d'EGFR-TKI. Mais la comparaison avec HARMONi-A, ORIENT-31 ou MARIPOSA-2 doit rester prudente, car ces essais ne sont pas superposables en termes de populations, lignes thérapeutiques, combinaisons et standards de contrôle.

Ce qu'on peut dire, c'est que sac-TMT entre dans un espace thérapeutique déjà très disputé. Son intérêt dépendra donc non seulement de ses résultats intrinsèques, mais aussi de sa tolérance, de son accessibilité, et de la façon dont il se compare indirectement à ces autres stratégies.

La bonne copie doit éviter les hiérarchies trop affirmatives. Elle doit parler de **positionnement plausible** plutôt que de classement définitif.

### Réponse type courte

Sac-TMT semble être une option prometteuse après échec des EGFR-TKI, mais sa comparaison avec HARMONi-A, ORIENT-31 ou MARIPOSA-2 reste indirecte. On peut discuter son positionnement, pas affirmer une supériorité globale sans comparaison directe.

## Theme 6. Ethique, financement et généralisabilité

### Question 29

Discutez les aspects éthiques de cet essai : consentement, comité indépendant, Déclaration de Helsinki.

### Réponse détaillée

Sur le plan éthique, l'essai semble correctement encadré : consentement, approbations institutionnelles, respect des principes internationaux, et présence d'un IDMC. Le comparateur actif est particulièrement important : on n'expose pas les patients à un bras manifestement sous-standard.

Le IDMC joue ici un rôle éthique autant que méthodologique. Il surveille non seulement la sécurité, mais aussi l'intégrité des analyses intermédiaires. C'est une protection essentielle des participants et de la crédibilité scientifique.

La bonne réponse doit donc rappeler que l'éthique d'un essai ne se réduit pas au formulaire de consentement. Elle inclut aussi la qualité du comparateur, la surveillance indépendante et la proportionnalité du risque.

### Réponse type courte

Les principaux garde-fous éthiques sont présents : consentement, supervision indépendante, respect des standards internationaux et comparateur actif. Cela rend l'essai globalement éthiquement défendable.

### Question 30

L'essai est financé par le fabricant (Sichuan Kelun-Biotech). Quels sont les risques et les mécanismes de contrôle ?

### Réponse détaillée

Le financement industriel expose à plusieurs risques potentiels : choix des comparateurs, sélection des analyses mises en avant, formulation optimiste de la conclusion, contrôle plus ou moins étroit des données ou de leur diffusion. Cela ne signifie pas que l'essai est biaisé, mais qu'il doit être lu avec un niveau d'exigence accru.

Les mécanismes de contrôle sont précisément ceux qu'une bonne copie doit citer : protocole explicite, hiérarchie statistique claire, comité indépendant de monitoring, lecture critique des résultats et cohérence entre texte et données. Plus ces garde-fous sont solides, plus le risque de dérive interprétative diminue.

La bonne réponse doit donc être nuancée : **risque réel de conflit d'intérêts, mais existence de dispositifs concrets pour le contenir.**

### Réponse type courte

Le financement industriel crée un risque de biais de conception, d'analyse ou de communication. Ce risque n'est pas nié, mais il est partiellement contrôlé par le protocole, la hiérarchie statistique et la surveillance indépendante.

### Question 31

Discutez la question de la généralisation éthique des résultats : est-il éthique d'utiliser sac-TMT pour des patients non-asiatiques sur la base de cet essai ?

### Réponse détaillée

Il ne serait pas rigoureux d'affirmer que ces résultats valent automatiquement à l'identique pour toutes les populations non asiatiques. Cela ne signifie pas qu'il serait contraire à l'éthique d'utiliser sac-TMT ailleurs, mais que cette utilisation devrait s'accompagner d'une réflexion prudente sur la transférabilité des données.

L'éthique de la généralisation tient justement à cette prudence. Utiliser des données chinoises pour guider la pratique ailleurs peut être acceptable si l'on reconnaît leurs limites, si l'on cherche des confirmations complémentaires, et si l'on ne transforme pas un essai localement très pertinent en vérité universelle indiscutable.

La bonne réponse doit donc éviter deux excès : ni rejet total, ni généralisation aveugle.

### Réponse type courte

Il n'est pas contraire à l'éthique de considérer ces résultats chez des patients non asiatiques, mais il serait excessif de les généraliser sans discussion. Une transposition prudente et critique est la position la plus défendable.

## Theme 7. Santé publique, synthèse critique et perspectives

### Question 32

Quelles sont les implications de ces résultats pour la politique de santé publique en oncologie pulmonaire ?

#### Réponse détaillée

Les implications de santé publique sont potentiellement importantes, car un traitement qui améliore à la fois PFS et OS peut modifier les référentiels de prise en charge. Cela touche le remboursement, les recommandations, l'organisation des lignes thérapeutiques et potentiellement la planification des ressources.

Mais la décision publique ne repose jamais uniquement sur l'efficacité. Il faut aussi intégrer le coût, la capacité du système à délivrer le traitement, la gestion des toxicités et la place des alternatives déjà disponibles. En pratique, sac-TMT pourrait peser sur les stratégies de deuxième ligne, mais son impact réel dépendra de ces paramètres.

La bonne copie doit donc relier les données de l'essai à une logique de politique de santé, pas seulement à une logique de résultat individuel.

#### Réponse type courte

Si ces résultats sont confirmés, ils peuvent influencer les recommandations et le remboursement en deuxième ligne du NSCLC EGFR-muté. Mais leur traduction en politique publique dépendra aussi du coût, de l'accès et de la comparaison avec les autres stratégies disponibles.

### Question 33

Discutez la place du sac-TMT dans l'algorithme décisionnel de traitement du NSCLC EGFR-muté. Comment s'intègre-t-il dans le parcours patient ?

#### Réponse détaillée

Sac-TMT se place ici comme une option potentiellement forte **après** les EGFR-TKI, c'est-à-dire à un moment charnière où le choix du traitement suivant est décisif. Son intérêt vient de son double signal sur PFS et OS, ce qui le rend plus attractif qu'une simple molécule active sur la réponse tumorale sans impact sur la survie.

Cependant, sa place exacte dépendra du contexte thérapeutique réel. Certains patients auront d'autres options ciblées ou combinées selon leurs mécanismes de résistance, leur tolérance antérieure et leurs comorbidités. La bonne réponse doit donc parler d'**intégration dans une séquence**, pas de substitution automatique.

#### Réponse type courte

Sac-TMT semble pouvoir s'insérer comme option importante après échec des EGFR-TKI. Sa place exacte dépendra toutefois des autres options disponibles, du profil du patient et des standards locaux de séquence thérapeutique.

### Question 34

Quelles sont les principales forces et limites méthodologiques de l'essai OptiTROP-Lung04 ?

#### Réponse détaillée

Les forces principales sont nettes :

- randomisation 1:1;
- comparateur actif;
- critère principal évalué par BICR;
- hiérarchie statistique claire;
- véritable stratégie de contrôle de la multiplicité;
- cohérence entre efficacité et sécurité.

Les limites principales sont tout aussi importantes :

- essai ouvert;
- population exclusivement chinoise;
- comparaisons indirectes avec d'autres stratégies contemporaines seulement;
- OS encore en analyse intermédiaire au moment du papier;
- lecture des PRO moins centrale que celle des critères d'efficacité.

La meilleure réponse d'examen ne choisit pas un seul camp. Elle dit que l'essai est **méthodologiquement solide**, tout en gardant des limites bien identifiables qui restreignent la portée absolue de ses conclusions.

### Réponse type courte

L'essai a de vraies forces confirmatoires : randomisation, comparateur actif, BICR, hiérarchie statistique et signal robuste. Ses principales limites sont l'ouverture, la population exclusivement chinoise et l'absence de comparaison directe avec toutes les alternatives modernes.

### Question 35

Si vous deviez améliorer la conception de cet essai, quelles modifications proposeriez-vous ?  
Quelles études futures seraient nécessaires ?

### Réponse détaillée

Trois améliorations paraissent particulièrement utiles. D'abord, une **extension internationale** améliorerait fortement la validité externe. Ensuite, un suivi plus long consoliderait l'OS, la sécurité tardive et les données rapportées par les patients. Enfin, des comparaisons plus directes avec d'autres stratégies contemporaines aideraient à mieux situer sac-TMT dans l'algorithme thérapeutique réel.

On pourrait aussi souhaiter des données plus détaillées sur la qualité de vie et des analyses supplémentaires de coût-efficacité, surtout si le traitement vise à entrer rapidement dans les recommandations.

La bonne copie doit faire des propositions réalistes, directement dérivées des limites de l'essai, et pas demander un essai impossible.

### Réponse type courte

Les améliorations les plus utiles seraient une validation internationale, un suivi plus long de l'OS et de la sécurité, et des comparaisons plus directes avec les alternatives contemporaines. Des données plus solides de qualité de vie et de coût-efficacité seraient aussi très utiles.

## 4. Réponses prêtes à l'emploi

### 4.1. Quand il faut critiquer un critère principal

Le critère principal est pertinent car il permet une détection plus rapide du bénéfice antitumoral, mais il reste moins directement clinique qu'une survie globale. Il faut donc en reconnaître l'intérêt méthodologique sans oublier ses limites comme critère de substitution.

## 4.2. Quand il faut expliquer l'absence de p dans un tableau de sécurité

Les tableaux de sécurité sont le plus souvent descriptifs. L'absence de p-valeur n'est pas choquante, car la sécurité se juge d'abord sur la fréquence, la gravité, la plausibilité clinique et le profil qualitatif des événements indésirables.

## 4.3. Quand il faut discuter une analyse de sous-groupes

Un sous-groupe ne doit jamais annuler à lui seul le résultat global. Il faut d'abord vérifier s'il était préspecifié, regarder la largeur de son intervalle de confiance et discuter l'existence d'une interaction biologiquement plausible.

## 4.4. Quand il faut retrouver un NSN approximatif

Pour un critère de survie, il faut raisonner d'abord en nombre d'événements avec la logique de Schoenfeld, puis seulement en nombre de sujets. Le calcul exact n'est pas toujours re-constructible au détail près, mais un ordre de grandeur défendable est souvent retrouvable à partir de l'alpha, de la puissance, du HR attendu et du taux d'événements attendu.

## 5. Checklist finale

- Ai-je identifié le vrai critère principal et sa lecture correcte ?
- Ai-je distingué PFS, OS, ORR et sécurité ?
- Ai-je expliqué la logique de la randomisation et du BICR ?
- Ai-je relié ma réponse à un chiffre concret de l'article ?
- Ai-je su parler de l'alpha-spending et des analyses intermédiaires si nécessaire ?
- Ai-je distingué significativité statistique, taille d'effet et pertinence clinique ?
- Ai-je fini par une conclusion prudente sur la généralisabilité et la place thérapeutique ?

## 6. Conclusion

Le sujet RC 2026 est un excellent sujet d'annales parce qu'il oblige à lire un essai de phase 3 comme un ensemble cohérent :

1. un **design** ;
2. une **logique statistique** ;
3. une **interprétation clinique** ;
4. une **discussion critique**.

Trois idées doivent rester en tête :

1. **Le signal sur la PFS est très fort et méthodologiquement bien protégé.**
2. **Le signal sur l'OS est très intéressant, mais encore lié à une analyse intermédiaire.**
3. **La vraie difficulté de l'examen est d'articuler efficacité, sécurité, généralisabilité et place thérapeutique.**