

**Stratégie d'utilisation de la
recherche de mutation de EGFR ,
application à la décision
thérapeutique dans les formes
avancées de cancers bronchiques**

Université d'été ANNABA 22-25 sept 2010

A.Badaoui, A.Hanifi, H. Djedi , J. Dubois, S. Sefiane,
N.Agrebi, F.Hocine, L.Naoun , K.Melais, H.MRABTI,
R.MORABIT, FZ.HIJRI, I.SAMOUD

Etude ISEL : gefitinib vs BSC en 2^{ème} ligne CBNPC stade IIIb/IV

- Etude phase III randomisée en double aveugle (2/1), multiculturelle (4 continents) : 102 pts
- Dose gefitinib: 250 mg/j
- Objectif principal : Survie globale
- Les deux groupes étaient équilibrés (sexe, âge, origine, histo...etc).

RESULTATS : Etude négative , hétérogénéité des groupes

- SG : 5,6 m vs 5,1 m (p=0,087)
- Analyse en sous groupes : bénéfice pour les non-fumeurs et les asiatiques .
- Plus d'AE dans le groupe gefitinib (rash , diarrhée) .

Discussion : raisons évoquées de l'échec

- Dosage (étude phase II 500mg aussi efficace que 250mg/j & plus toxique) **NON**
- Méthodologie **NON**
- Bases biologiques : Mutation de l'EGFR (essai phase II : EGFR non incriminée)

Etude BR21: erlotinib vs placebo en 2^{ème} / 3^{ème} ligne, CBNPC stade IIIb/ IV

- Etude phase III randomisée en double aveugle (2/1), multicentrique : 71 pts
- 49% ont déjà reçu 2 lignes de CT,
- Objectif principal : Survie globale
- Deux groupes de patients homogènes .
- Expression EGFR étudiée en IHC (24vs 27%).

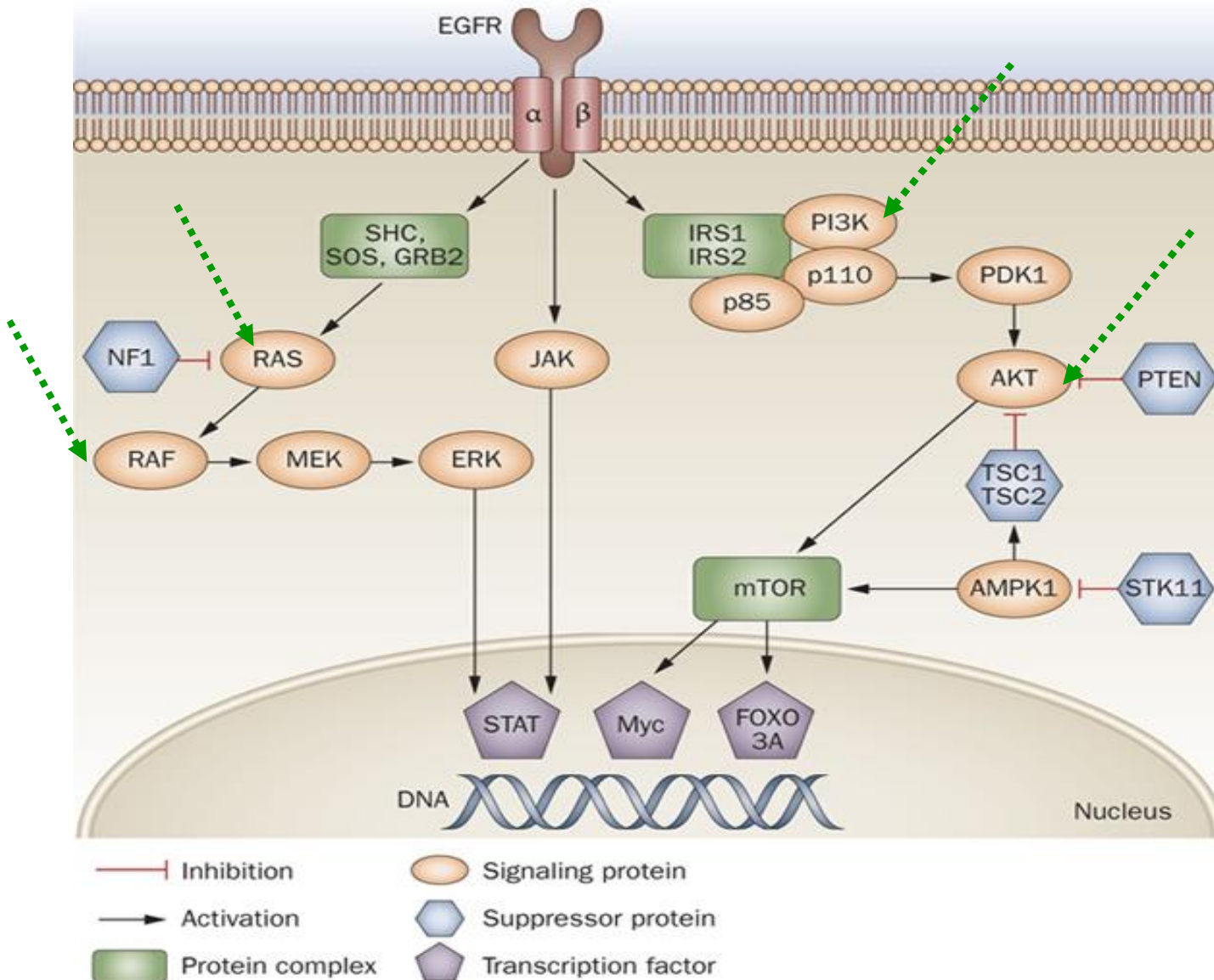
RESULTATS : Etude positive ,

- SG : 6,7 m vs 4,7 m ($p < 0,006$).
- RO: 8,9% vs 1% ($p < 0,001$)
11% EGFR + vs 3,8 % EGFR-
- PFS: 2,2 vs 1,8 m
- QOL meilleure avec erlotinib (taux , dyspnée, douleur)
- 5% d'arrêt d'erlotinib (rash cutané , diarrhée) .

AMM en 2005 : erlotinib en 2^{ème}
ligne CBNPC IIIb/IV (femmes, non-
fumeuses, adk, asiatiques !!!)

	BR21	ERMETIC	Algérie	Maroc	France
Femme	35%	30%	10%	14%	25%
ADK	50%	-	50%	40%	40%
Non fumeurs	33%	20%	10%	10%	23%

Voies de signalisation de l'EGFR



Harris, T. J. R. & McCormick, F. (2010) The molecular pathology of cancer
Nat. Rev. Clin. Oncol. doi:10.1038/nrclinonc.2010.41

Questions

- Quelle est la cible du traitement par les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase de l' EGFR?
 - EGFR?
 - KRAS?
- A quel niveau?
 - Expression Protéique?
 - Altérations du gène?
 - Amplification du gène?
 - Mutations du domaine TK de l'EGFR ou de KRAS?
- Faisabilité de analyses en clinique
- Quelle prédiction du biomarqueur à la réponse au traitement?

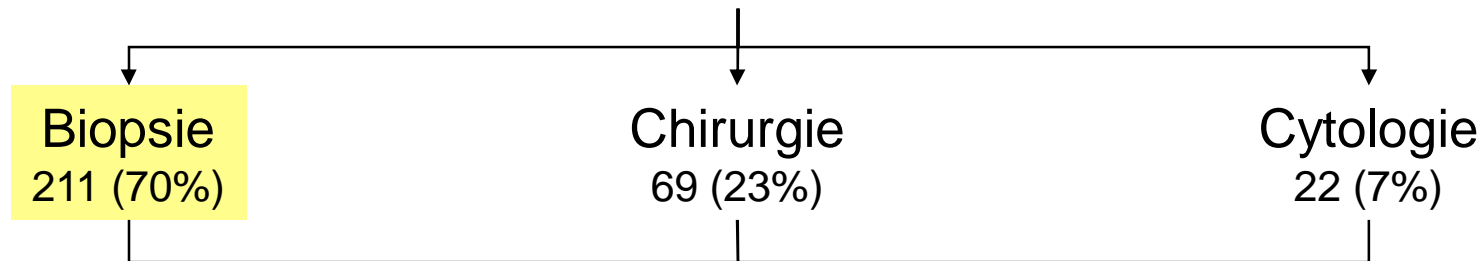
Faisabilité des analyses en clinique

- 1- Matériel tumoral fixé (attention au Bouin)
- 2- Cellularité tumorale (>50%) macrodissection
- 3- Lames blanches ou copeaux (adjacents à lame cellularité)
- 4- Analyses
 - 1 ou 2 étapes (*soit recherche mutations soit statut muté vs wt puis identification de la mutation*)
 - duplicate indépendant
 - si possible 2 techniques indépendantes
 - si NI , redemande matériel pathologiste

Résultats: exemple du STIC ERMETIC

Séquençage EGFR et K-Ras (n=304)

Type de prélèvements



% cellules tumorales
50%, IQ25%=[30-70%]

EGFR = 47, 15,5%

K-Ras = 39, 13%

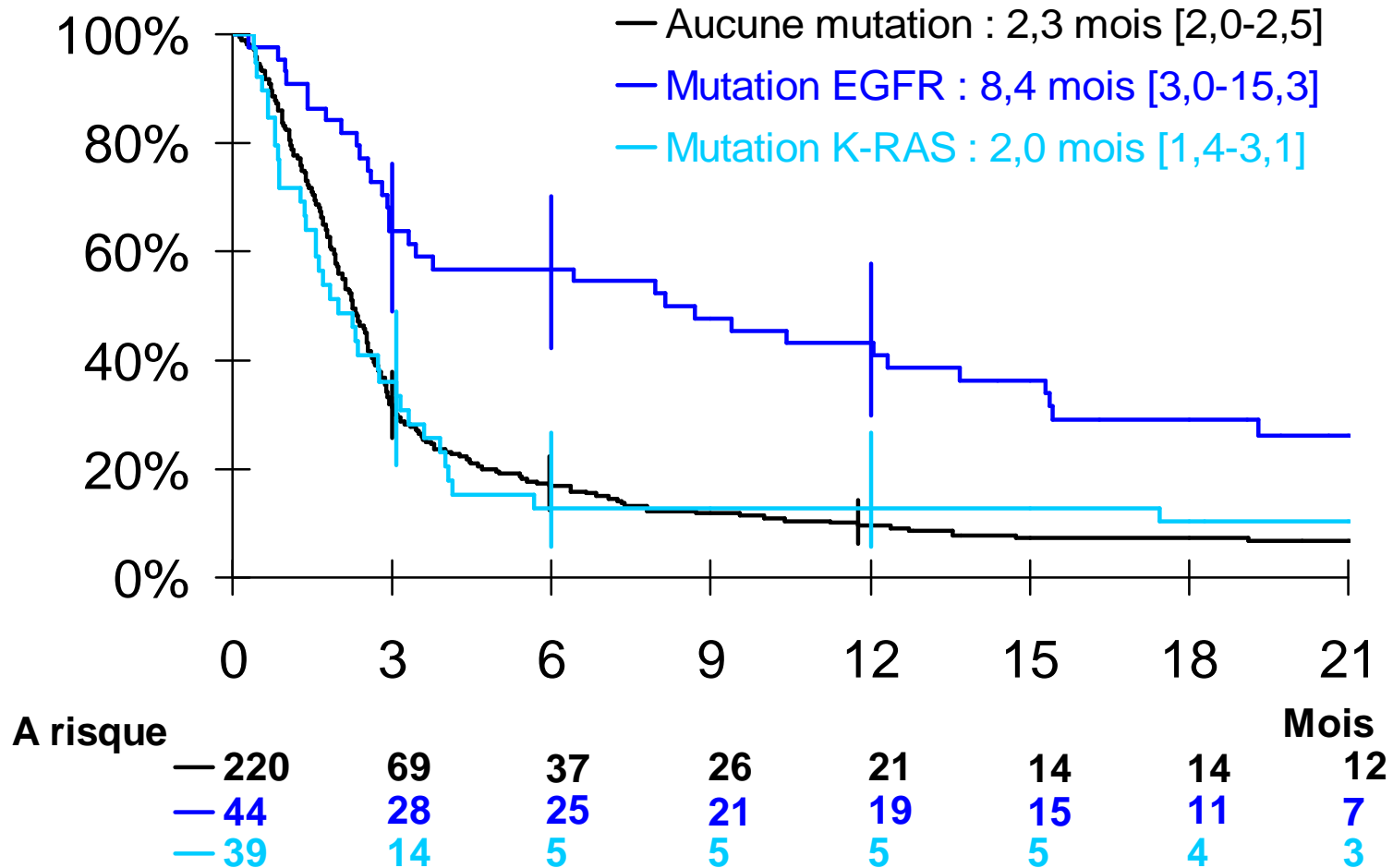
Allèle	EXON 18	EXON 19	EXON 20	EXON 21
Sauvage	274 (90%)	270 (89%)	244 (80%)	283 (93%)
Muté	3 (1%)	27 (9%)	4 (1%)	16 (5%)
NA	27 (9%)	7 (2%)	56 (18%)	5 (2%)

Allèle	Exon 2
Sauvage	261 (86%)
Muté	39 (13%)
NA	4 (1%)

EGFR mutés 19 + 21 : 86%

STIC ERMETIC

PFS en fonction de la présence de mutation (n=303)



Questions & Réponses

- Faisabilité des analyses moléculaires en clinique?

→ **OUI** mais en prospectif ~~re passer~~ au **Bon**

- Quelle cible du traitement par les ITK EGFR?

– EGFR

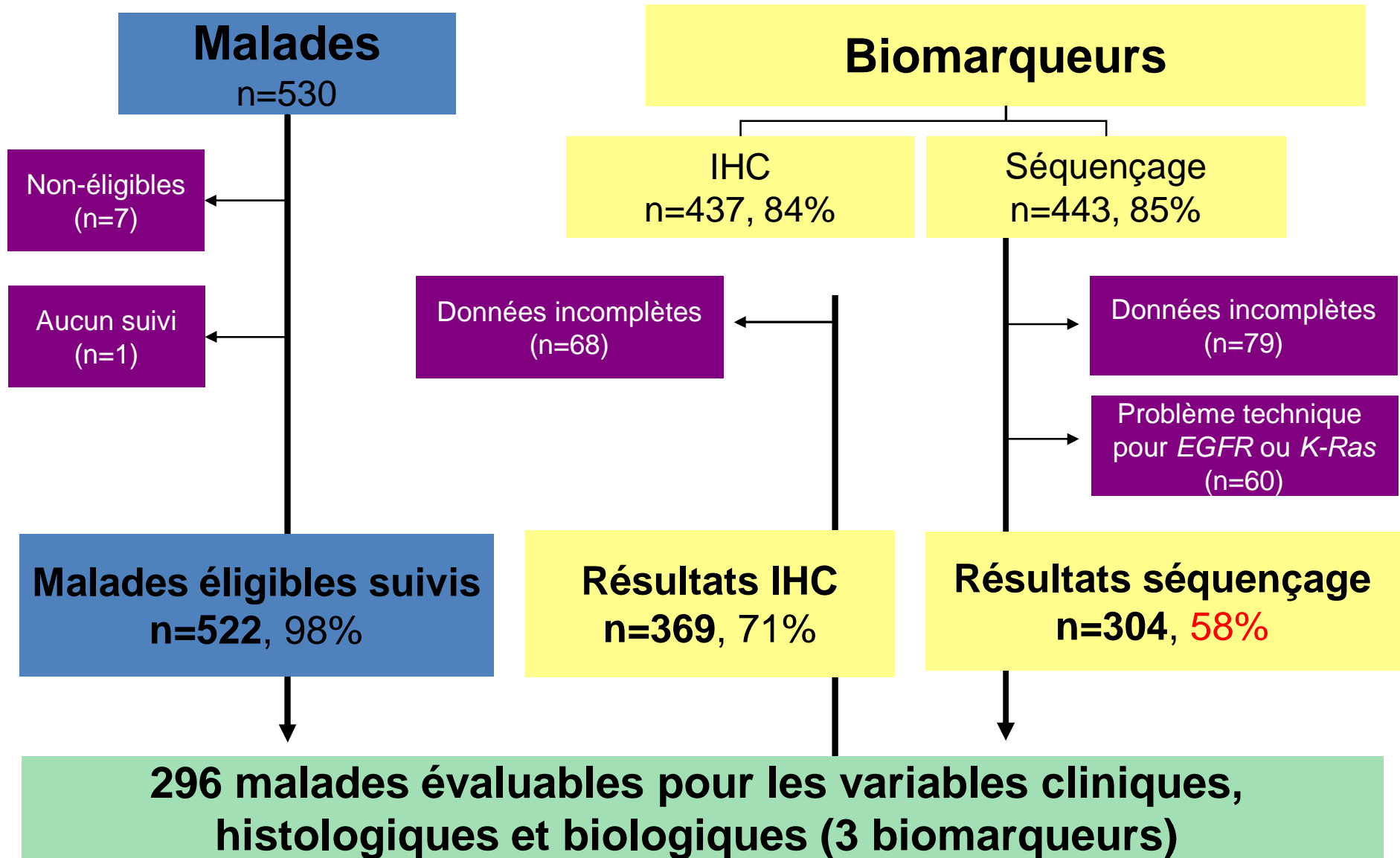
- Expression Protéine → **NON (STIC)**
- Altérations du gène
 - Amplification du gène → **NON** *mais résultats discordants rétrospectifs BR21 & INTEREST, prospectifs STIC*
 - Mutations du domaine TK → **OUI** (STIC + artiles hot spots)

– KRAS

- Mutations EGFR & KRAS exclusives → **OUI**
- Prédiction de réponse? → **NON (STIC)**

RESULTATS

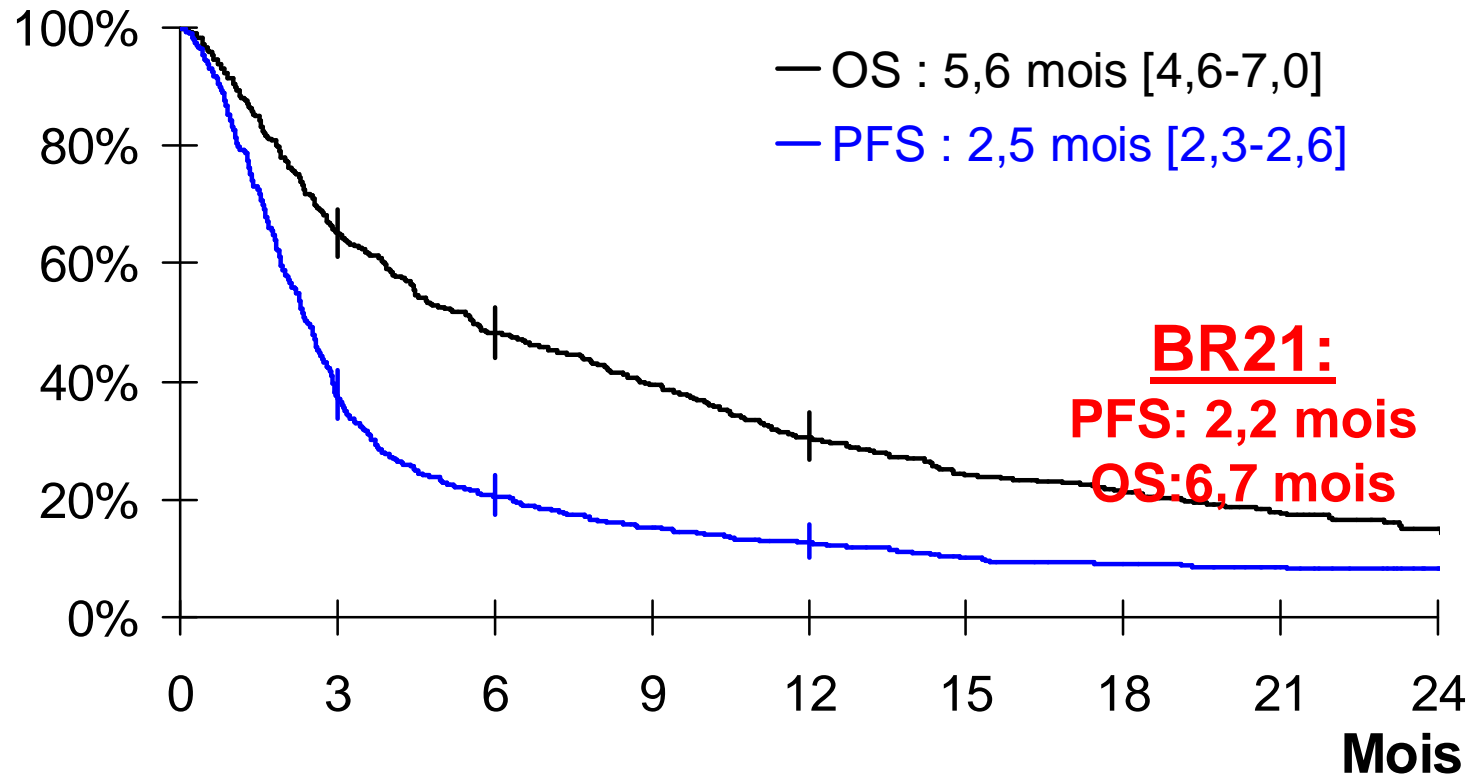
Diagramme de flux



Malades: n= 522

Caractéristiques	n (%)
Age (médiane, range)	63 ans (33-93)
Sexe FEMININ	238 (32%)
Origine Européenne	453 (87%)
Tabagisme	
Non-fumeur	94 (18%)
Fumeur actif	75 (14%)
PS 0-1	331 (63%)
Histologie	
Adénocarcinome (ADC)	335 (64%)
Epidermoïde (EPI)	94 (18%)

Survie sans progression et survie globale (n=522)



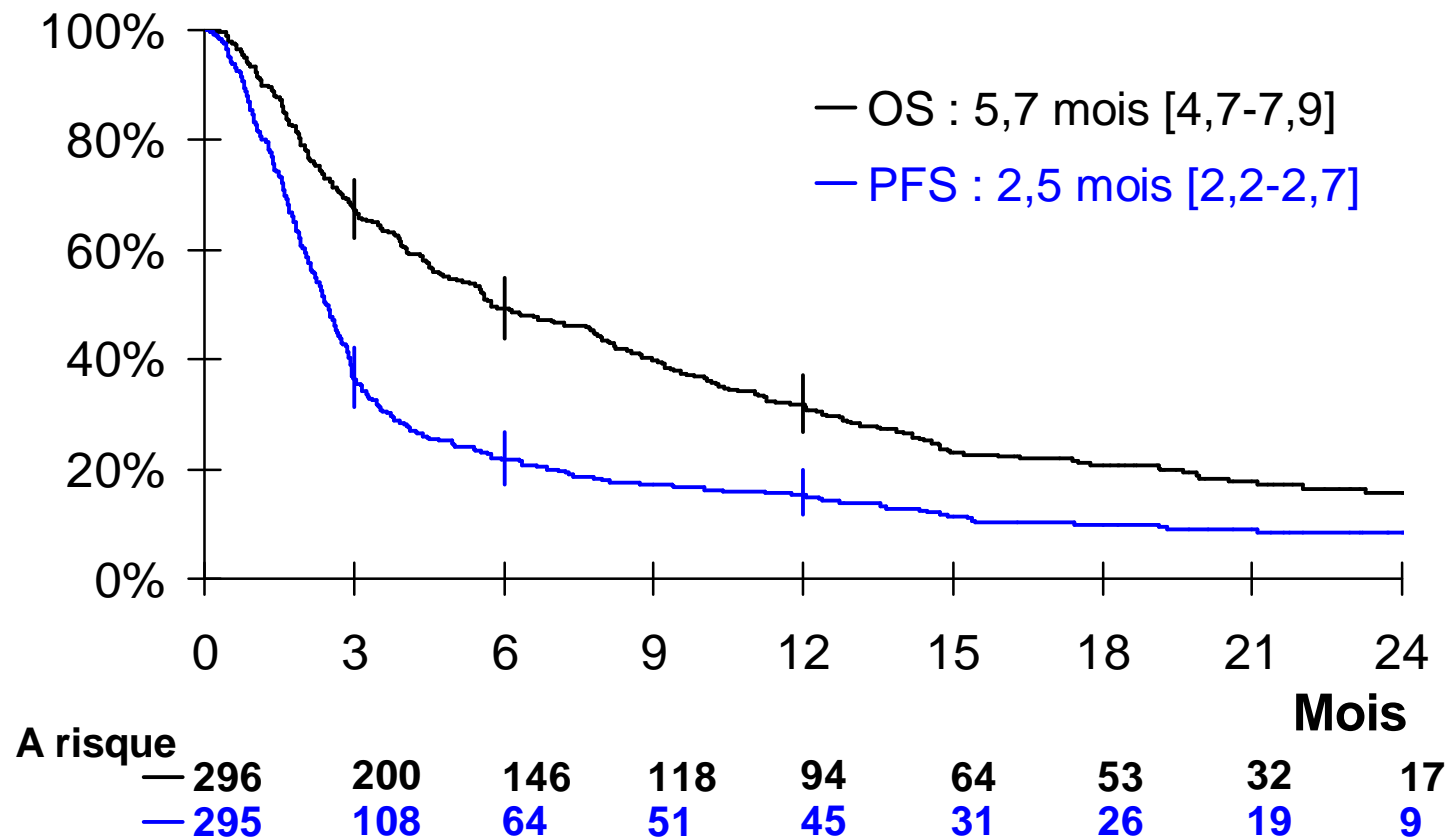
A risque

— 522	341	252	206	158	118	94	52	27
— 521	196	107	80	65	48	40	28	13

Impact des facteurs cliniques sur l'OS

- *Origine géographique(asiatique) : $p=0,008$*
- *Tabagisme (non fumeur): $p<0,001$*
- *Histologie (ADK) : $p=0,04$*
- *sexe ($p=0,14$)*

PFS et OS dans le groupe biomarqueurs (n=296)



Population évaluable pour les 3 biomarqueurs (n=296)

- Pas de différence pour toutes les caractéristiques cliniques (sauf PS moins altéré)
- Corrélations entre caractéristiques cliniques et biomarqueurs
 - Fréquence plus élevée des mutations de l' *EGFR* dans les tumeurs des non-fumeurs (<0,001)
 - Fréquence plus élevée des mutations de l' *EGFR* dans les adénocarcinomes (0,15)
 - Fréquence plus élevée des mutations de *K-Ras* dans les tumeurs des fumeurs (0,02)
 - Pas de corrélation entre les différents biomarqueurs (sauf *EGFR/K-Ras*)

A-t-on déjà des données médico-économiques qui nous aident à prescrire les TKI en 2^{ème} ligne?

ERMETIC – Résultats Médico-économiques

Objective : to determine the **best strategy to prescribe** EGFR-TKIs i.e. based or not on EGFR-TKIs biomarkers of response, in term of **cost-effectiveness**

Strategy	Mean QALY per patient	Mean cost per patient		Cout/QALY
No sélection	0.495	22 396 €	More costly Less efficacy	45 244
Clinical based	0.568	16 299 €	More efficacy	28 695
EGFR based	0.563	15 187 €	Less costly	26 975

EGFR based strategy should be preferred

Contexte

- Les publications

- Penelope JNCI 2010

- Analyse rétrospective de ER 21 (erlotinib) placebo en 2^{ème} et 3^{ème} ligne des CNPC stades III et IV)
 - Objectif 1^{er}:
 - Erlotinib augmente le ratio coût - efficacité: 9468 \$ par année de vie gagnée [CI 95%: 52359-429148 \$]
 - Objectifs secondaires: impact facteurs prédictifs cliniques et biologiques sur ratio coût - efficacité:
 - Impact S du nb de copies des gènes et non fumeurs
 - Impact NS: mutation EGFR, KRAS, HER2, sexe, ADK et asiatiques

Contexte

- Analyse critique des publications
 - Penelope JNCI:
 - [CI 95%: 52359-429148 \$]
 - Impact S de l'amplification d'EGFR (contradictoires avec données ERMETIC et essais des TKI en 1^{ère} ligne)
 - Explication:
 - » Mutation recherchée sur un faible échantillon (N=204/731)
 - » Problèmes techniques

Contexte

- Analyse critique des publications

- ERMETIC:

- Intérêt de sélectionner les patients pour l'état initial
 - Impact de la mutation d'EGFR et des données cliniques (ADK, non fumeur, origine)
 - Impact clinique = impact biologie moléculaire
 - Facteurs prédictifs biologiques: plus discriminants

Problématiques: qu'en est-il du seuil d'acceptabilité?

- Détermination des seuils d'acceptabilité
 - La valeur du seuil n'est pas une **propension à payer** mais un **coût d'opportunité à substituer** une nouvelle technologie dans un portefeuille
- Détermination des seuils d'acceptabilité (OMS): inférieurs à la valeur du PIB par tête*
 - La valeur correspondante pour les pays européens serait de l'ordre de 25°000€
 - En pratique: l'ordre de grandeur du seuil souvent utilisé est autour de 50°000€

Par dérivée pour le Maghreb?

- Seuil d'acceptabilité: 2 x PIB par habitant (=5000 Euros)
- Coût d'opportunité?
- Patients éligibles aux TKI selon épidémiologie
 - Non fumeurs: 5-10%
 - Femmes:14%
 - ADK: 40%