

Evaluation des Technologies de Santé en cancérologie

Introduction d'une innovation diagnostique et
thérapeutique en Oncologie : exemples de
l'EGFR et des antiEGFR

*Dr P de Cremoux
Institut Curie, Paris, France*

*5^{ème} Université d'été Recherche et évaluation en
Cancérologie*

22-25 Septembre 2010

Récepteur de l'EGF

Exemples des cancers bronchiques non à petites cellules et des cancers colorectaux

- *1^{ère} mise en évidence*
- *Développements et mise en place*
- *Application clinique*

Récepteur de l'EGF

Exemples des cancers bronchiques non à petites cellules

- 1/ premières publications (Lynch, Pao et Paez : 2004)
- 2/ STI C ERMETI C 2005 à 2009 puis STI C Predict.amm 2009 + CQ soutien industriel
- 3/ Soutien financier de l'INCa pour le diagnostic depuis 2010
- 4/ Programme prospectif INCa 2010-2011

Mécanismes d'activation de l'EGFR '(2004)

- Surexpression de la protéine (IHC)
- Amplification du gène (FISH)
- Mutations de l'EGFR (activatrice)
- Activation de la signalisation en aval
-

Mutations du gène de l'EGFR (*domaine tyrosine-kinase*)



2004

Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sordella, Ph.D., Sarada Gurubhagan, Ross A. Okimoto, B.S., Brian W. Brannigan, B.A., Patricia L. Harris, M.S., Sara M. Haserl, Jeffrey G. Supko, Ph.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., David N. Louis, M.D., David C. Christofferson, Ph.D., Jeffrey Settleman, Ph.D., and Daniel A. Haber, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Most patients with non-small-cell lung cancer have no response to the tyrosine kinase inhibitor gefitinib. From the Cancer C

publications as a support.
7. Materials and methods are available as supporting material on Science Online.
B. W. Latowicz, A. Roeder, D. Parmentier, C. Somerville, Cell 118, 109 (2004).

www.sciencemag.org/cgi/content/full/304/6070/1404DC1
Materials and Methods:
Figs. S1 to S5

28 January 2004; accepted 7 April 2004

EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy

J. Guillermo Pezz, ^{1,2*} Pasi A. Jänne, ^{1,2*} Jeffrey C. Lee, ^{1,2*} Sean Tracy, ¹ Heidi Greulich, ^{1,2} Stacey Gabriel, ⁴ Paula Herman, ¹ Frederic J. Kaye, ⁵ Neal Lindeman, ⁶ Titus J. Boggon, ^{1,2} Katsuhiko Naoki, ¹ Hideo Sasaki, ⁷ Yoshitaka Fujii, ⁷ Michael J. Eck, ^{1,2} William R. Sellers, ^{1,2,4} Bruce E. Johnson, ^{1,2}† Matthew Meyerson ^{1,2,4}

Receptor tyrosine kinase genes were sequenced in non-small cell lung cancer (NSCLC) and matched normal tissue. Somatic mutations of the epidermal growth factor receptor gene *EGFR* were found in 15 of 58 unselected tumors from Japan and 1 of 61 from the United States. Treatment with the EGFR kinase inhibitor gefitinib (Iressa) causes tumor regression in some patients with NSCLC, more frequently in Japan. *EGFR* mutations were found in additional lung cancer samples from U.S. patients who responded to gefitinib therapy and in a lung adenocarcinoma cell line that was hypersensitive to growth inhibition by gefitinib, but not in gefitinib-insensitive tumors or cell lines. These results suggest that *EGFR* mutations may predict sensitivity to gefitinib.

Protein kinase activation by somatic mutation or chromosomal alteration is a common mechanism of tumorigenesis (1). Inhi-

hibition of activated protein kinases through the use of targeted small molecule drugs or antibody-based strategies has emerged as

2005 - Erlotinib approuvé pour le traitement de 2nde ligne des CPNPC

STI C ERMETI C (I NCa)

- Comparaison des techniques IHC + FISH vs CISH et qPCR pour la détermination du statut HER2 dans les cancers du sein
- CQ [74 échantillons] puis Contexte néoadjuvant (biopsies). Tous les centres doivent réaliser les 4 techniques, IHC et FISH en routine et CISH et qPCR à la fin des inclusions
 - *Soumission en 2007, CQ en 2008, inclusions prospectives en 2009-2010, conclusions attendues.*

Résultats STI C ERMETI C

- 1/ **Validation** de plusieurs techniques de détection de mutations de l'EGFR utilisables sur des biopsies fixées et incluses en paraffine.
- 2/ **Classification des altérations** de l'EGFR prédicteurs de la réponse aux I TK EGFR dans les cancers bronchiques NPC de stade III B-IV.
- 3/ Rapport **coût des analyses efficacité** de prédiction.

cf Atelier L Mignot

Contrôle de qualité ERMETIC 2010

Ø Matériel

- ADN extrait à partir de lignées dont les altérations des gènes KRAS et EGFR sont identifiées
- Dilutions dans des lignées wt (100, 20, 10, 5, 1, & 0%)

Ø Méthodes

- Séquençage direct / pyroséquençage
- Génotypage
- PCR quantitative (amplification spécifique de chaque mutation)
- HRM puis séquençage
- etc...

Ø Résultats

- Comparaison de la sensibilité et de la spécificité des techniques alternatives
- Coût?
- Recommandations

Compte rendu de l'activité EGFR au 1er trimestre 2010

En France

Nb. de patients	Nb. de patients avec mutation EGFR	Nb. de patients sans mutation EGFR	Nb. de patients avec résultat non interprétable
3125	377 12,1%	2597 83,1%	164 5,2%

Compte rendu de l'activité EGFR au 1^{er} trimestre 2010 (France)

- 28 plateformes/ 42 laboratoires

Par laboratoire	Nombre de patients	Par plateforme	Nombre de patients
Total	3125	Total	3125
Nb. Minimum	5	Nb. Minimum	27
Nb. Maximum	192	Nb. Maximum	509
Médiane	79	Médiane	91

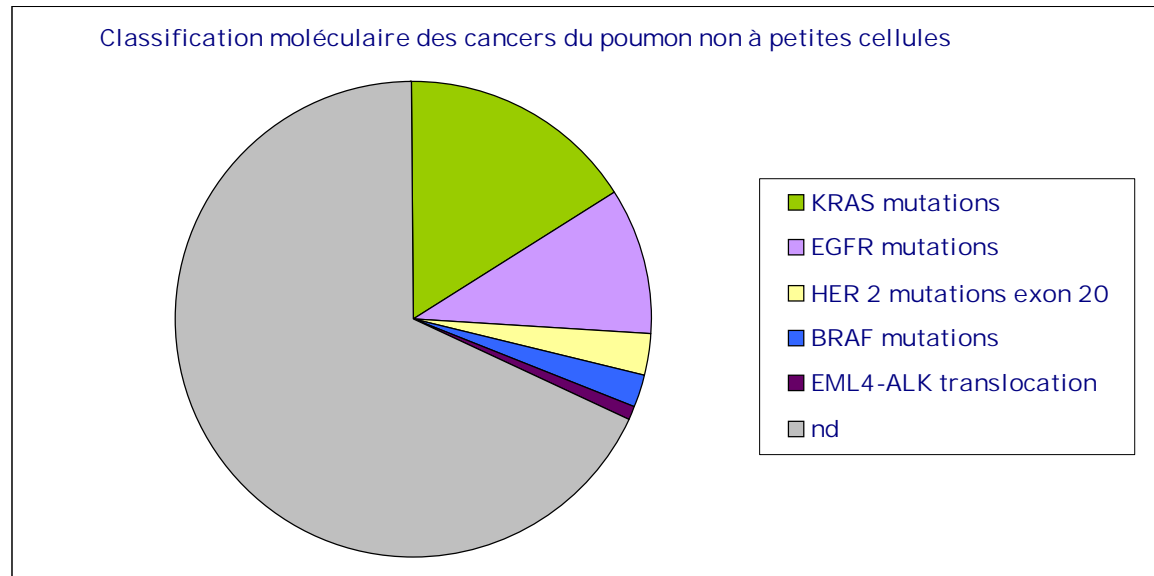
- Délais de rendu des résultats :

§ médiane : 11 jours
§ valeur minimale : 3 jours
§ valeur maximale : 30 jours

Bilan Inca 2010

- Ø Plateformes nationales : 28 incluant 42 laboratoires différents
- Ø Nombre d'analyses par an: 34 185 nouveaux cas estimés en France pour 2009 (3/4 diagnostic au stade avancé)
- Ø Budget :
 - 2009 : 0
 - 2010 : 1.700.000€

Une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées



Nécessité d'anticiper l'émergence de nouveaux biomarqueurs afin d'accélérer et faciliter leur utilisation généralisée en pratique clinique

=> Élaboration par l'INCa d'un catalogue opérationnel par localisation tumorale identifiant les biomarqueurs émergents prédictifs de la réponse aux thérapies ciblées

Récepteur de l'EGF/KRAS

Exemples des cancers colo-rectaux

- 1/ première publications (Lièvre, 2006)
- 2/ **STI C MOKAECM & RCP panitunumab 2008!**
- 3/ Soutient financier de l'INCa et rapports et bilans depuis 2008
- 4/ CQ MOKAECM et étude du coût 2009-2010 (STI C)
- 5/ Programme prospectif INCa 2010

Mise en évidence du rôle des mutations de KRAS dans la réponse au traitement

KRAS Mutation Status Is Predictive of Response to Cetuximab Therapy in Colorectal Cancer

Astrid Lièvre,^{1,3} Jean-Baptiste Bachet,³ Delphine Le Corre,¹ Valérie Boige,⁴ Bruno Landi,² Jean-François Emile,³ Jean-François Côté,^{1,2} Gorana Tomasic,⁴ Christophe Penna,³ Michel Ducreux,⁴ Philippe Rougier,³ Frédérique Penault-Llorca,⁵ and Pierre Laurent-Puig^{1,2}

¹Université Paris-Descartes, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale UMR-775; ²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; ³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt, France; ⁴Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France; ⁵Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; and ⁶Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France, Université Auvergne, Clermont-Ferrand, France

Cancer Res 2006; 66: (8). April 15, 2006

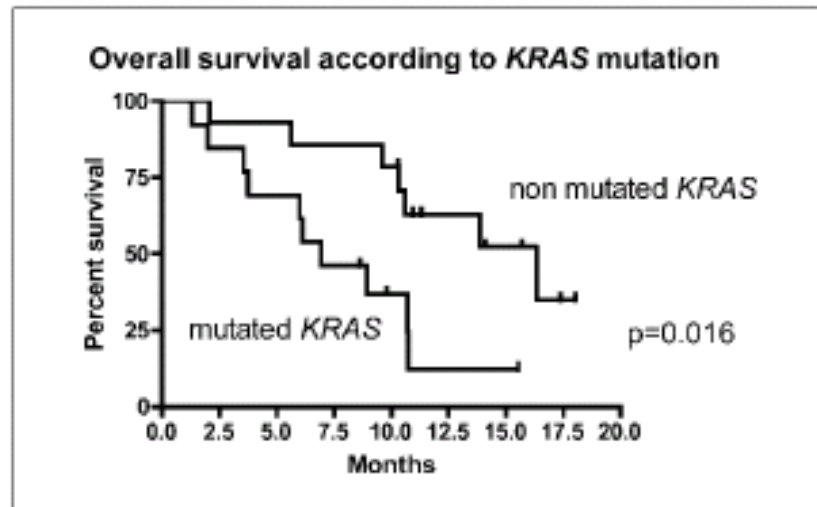


Figure 2. Overall survival curves of patients with a KRAS-mutated and nonmutated tumor.

- 30 patients (MCC) traités par cetuximab
- 43% mutations de KRAS
- Aucune réponse au cétuximab dans le groupe KRAS muté

STI C MOKAECM (I NCa)

- **Objectif** : Evaluation des Mutations de l'Oncogène KRAS pour le traitement par les Anticorps anti-EGFR des patients porteurs d'un cancer Colorectal Métastatique
- **Coordinateurs de l'étude** : Pr Pierre Laurent-Puig (HEGP, Paris)
Pr Thierry Frébourg (Inserm U614Rouen)
- **PHASE I** : analyse comparative des différentes méthodes de détection sur des ADN témoins de lignées cellulaires (dilutions limites)
- **Techniques** :
 - Séquençage, PCR temps réel Taqman, Snapshot, pyroséquencage, PNA, HRM + identification par séquençage ou Taqman
 - 1 ère série Envoi de 96 échantillons Envoi des échantillons, réponse en 3 semaines.
 - Formation des centres non utilisateurs au moment de la mise en place du STI C (24 puis 40 participants)

STI C MOKAECM (2)

- **PHASE II** : Evaluation sur ADN de blocs tumoraux des méthodes sélectionnées
 - Consentement ou attestation de recueil de non opposition du patient pour utilisation de son prélèvement à des fins de recherche (attente confirmation)
 - 3 blocs tumoraux fixés en formol (2 mg d'ADN)
 - KRAS muté > 60% cellules tumorales après macrodissection
 - KRAS muté de 20 à 30% cellules tumorales après macrodissection
 - WT/Pas de mutation détectable
- **è** 24 échantillons d'ADN représentatifs choisis adressés aux laboratoires 1^{er} septembre 2009
 - -Evaluation du coût (juillet 2010)

Principales mutations du gène KRAS trouvées en clinique et validées *(recommandations I NCa)*

- Ø Mutations conférant une résistance au panitinumab et au cétuximab *(doivent être recherchées)*
 - Ø Codon 12: p.G12D, p.G12A, p.G12V, p.G12S, p.G12C
 - Codon 13 : p.G13D

- Ø Pas d'indication actuelle pour les recherches de mutations des codons 61 & 46

Bilan Inca 2010

- Ø Plateformes nationales : 28 incluant 42 laboratoires différents
- Ø Nombre d'analyses par an
- Ø Budget :
 - 2009 & 2010 : 2 000 K€

Bilan Inca 2010

Biomarqueurs conditionnant l'accès à des thérapies ciblées mises sur le marché ou en phase de développement clinique (Phases I à III) :

Localisation tumorale	Cibles actuelles et potentielles
poumon	mutations KRAS
	mutations EGFR (activatrices et de résistance)
	mutations HER2 exon 20
	mutations BRAF
	translocation EML4-ALK
côlon/rectum	mutations KRAS
	mutations BRAF
	test MSI si < 60 ans
sein	amplification HER2
	mutations germinales BRCA1/2
	mutations PI3K
mélanome	mutations BRAF
	mutations cKIT

Mise en œuvre d'un programme spécifique d'assurance qualité

2 axes :

- Rédaction d'un document sur les bonnes pratiques pour la recherche de mutations somatiques à visée théranostique des tumeurs solides : juin 2010
 - **I- Prélèvement** : type de prélèvement/ fixation du prélèvement/ matériel utilisé/ données nécessaires/ établissement du pourcentage de cellules tumorales
 - **II - Liste des mutations à rechercher**
 - **III - La recherche des mutations** : validation de la méthode
 - **IV - Les résultats** : délais de rendu des résultats/ éléments devant figurer dans le compte rendu/ résultats non interprétables
- Mise en place d'un programme de contrôle qualité

⇒ Harmonisation des pratiques et des conditions d'assurance qualité

Elaboration d'une charte de fonctionnement des plateformes

- Mise en place d'un groupe de travail restreint (pathologistes des plateformes, libéraux, biologistes)
- Objectifs : rédaction d'un texte très synthétique :
 - missions et engagements des plateformes
 - relations des plateformes avec les prescripteurs et les pathologistes « demandeurs »
- Première réunion en juin 2010

L'INCa lance un programme pour anticiper l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées

...la prescription des thérapies ciblées repose sur l'identification préalable de biomarqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles d'en bénéficier...

...Plusieurs thérapies ciblant d'autres altérations moléculaires sont en cours de développement...et définissent ainsi un catalogue de biomarqueurs émergents...

Afin d'anticiper l'arrivée de ces nouvelles molécules, l'INCa met en place un programme de détection prospective de ces biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon...

Il s'agit, pour les 10 000 patients atteints d'un adénocarcinome du poumon chez lesquels la mutation de l'EGFR doit être cherchée chaque année, de rechercher aussi les mutations des gènes KRAS, BRAF et HER2, ainsi que la translocation du gène EML4-ALK.

Les plateformes seront ainsi immédiatement opérationnelles le jour où des thérapies ciblées dirigées contre ces altérations seront disponibles pour les patients. Dans un premier temps, il permettra également d'identifier des patients éligibles aux essais cliniques de ces futures thérapies ciblées.

AO Demande de subvention I NCa (10/09/2010)

Ø 10 000 patients en 1 an (2011)

Ø Analyses

1- Poumon

Ø EGFR (toutes)

Ø KRAS (codons 12 & 13)

Ø BRAF (V600E)

Ø PI 3K (exons id sein)

Ø HER2 (exon 20)

Ø +ALK (pathologie FISH)

Ø 2- Colon

Ø BRAF (V600E)

Ø MSI

Ø Appel d'offre septembre 2010