

Développer l'accès précoce pour tous les patients, aux thérapie ciblées en France

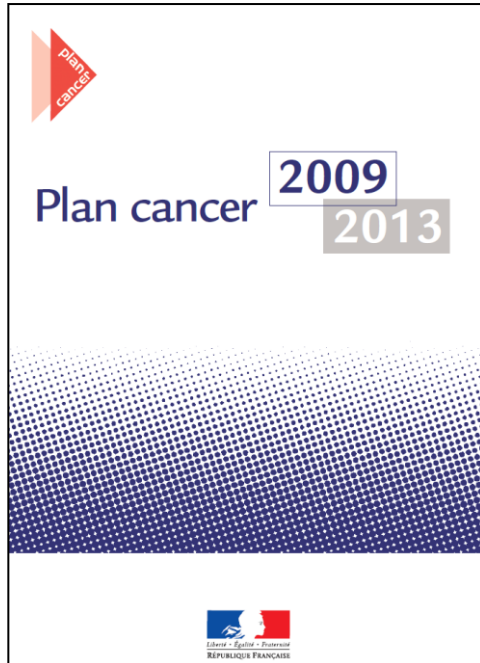


Pr. Fabien Calvo
Institut National du Cancer

Mesure 21.

Garantir un égal accès aux traitements
et aux innovations.

**21.2 Développer les plateformes de génétique moléculaire
des cancers et l'accès aux tests moléculaires.**



Mesure 23.

Développer des prises en charge spécifiques
pour les personnes atteintes de cancers
rares ou porteuses de prédispositions
génétiques ainsi que pour les personnes
âgées, les enfants et les adolescents.

23.3 Suivre les personnes à risque génétique.

→ 2 programmes nationaux dédiés aux tests génétiques

Génétique constitutionnelle



Réseau de conseil en génétique et dépistage

Objectifs :

- ✓ Identifie les familles à haut risque de cancer
- ✓ Personnaliser le suivi et la prise en charge thérapeutique des patients avec une prédisposition génétique

Génétique somatique



Centres de génétique moléculaire

Objectifs :

- ✓ Effectuer des tests de génétique moléculaire pour tous les patients
- ✓ Pour permettre l'accès à la thérapie ciblée

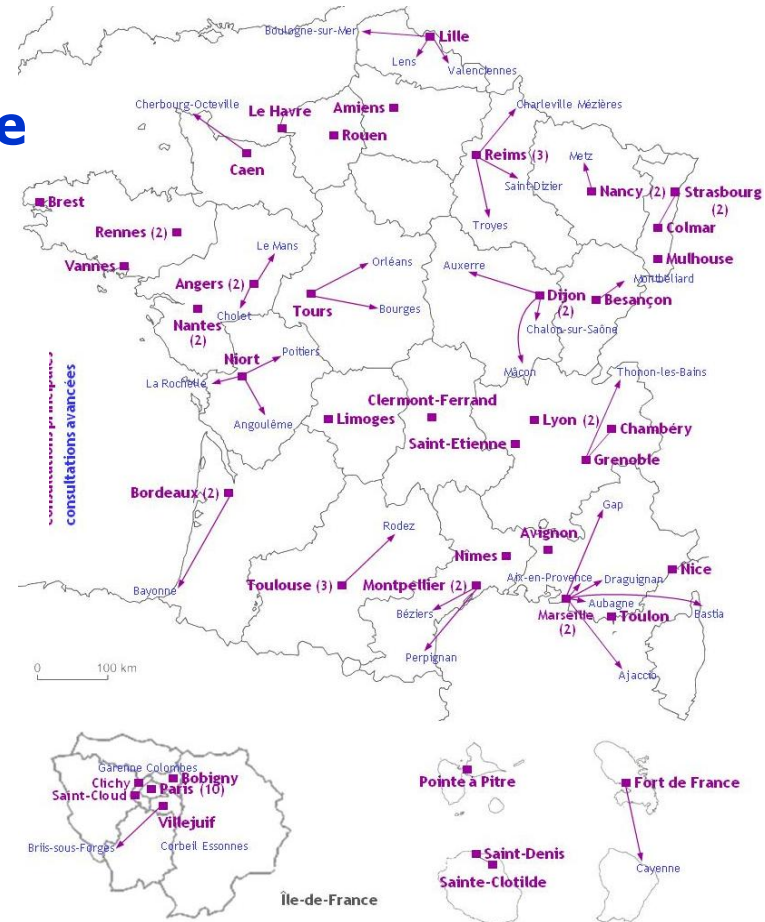
Le programme est porté par l'INCa et le Ministère de la Santé depuis 2003

Un réseau de centres conseils en génétique

- 122 sites répartis dans 83 villes
- 44 000 consultations d'oncogénétique en 2012

Un réseau de 25 laboratoires d'oncogénétique

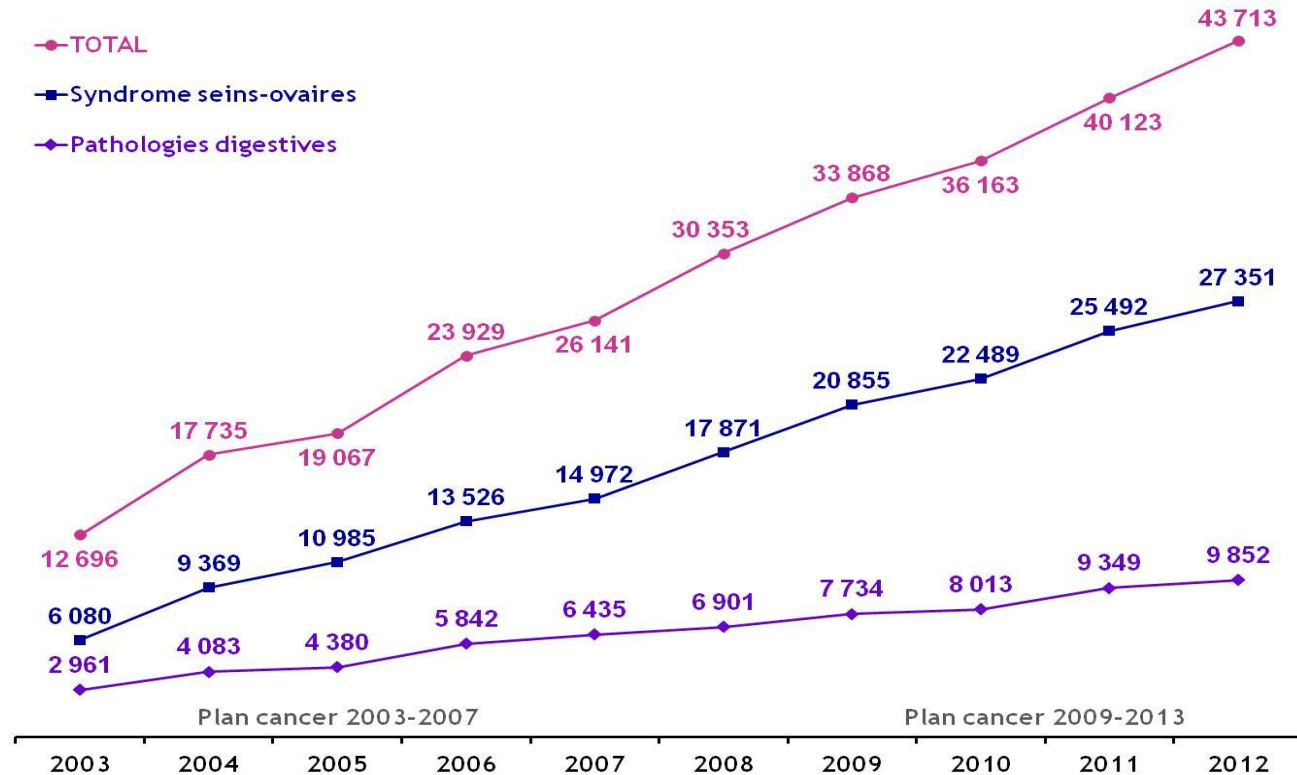
- 58 500 tests d'oncogénétique effectués en 2012
- Implémentation du NGS ciblé en cours



Depuis 10 ans...

- ▶ **15 022** personnes avec une mutation *BRCA* identifiée
- ▶ **5 757** personnes avec une mutation *MMR*

Nombre de consultations

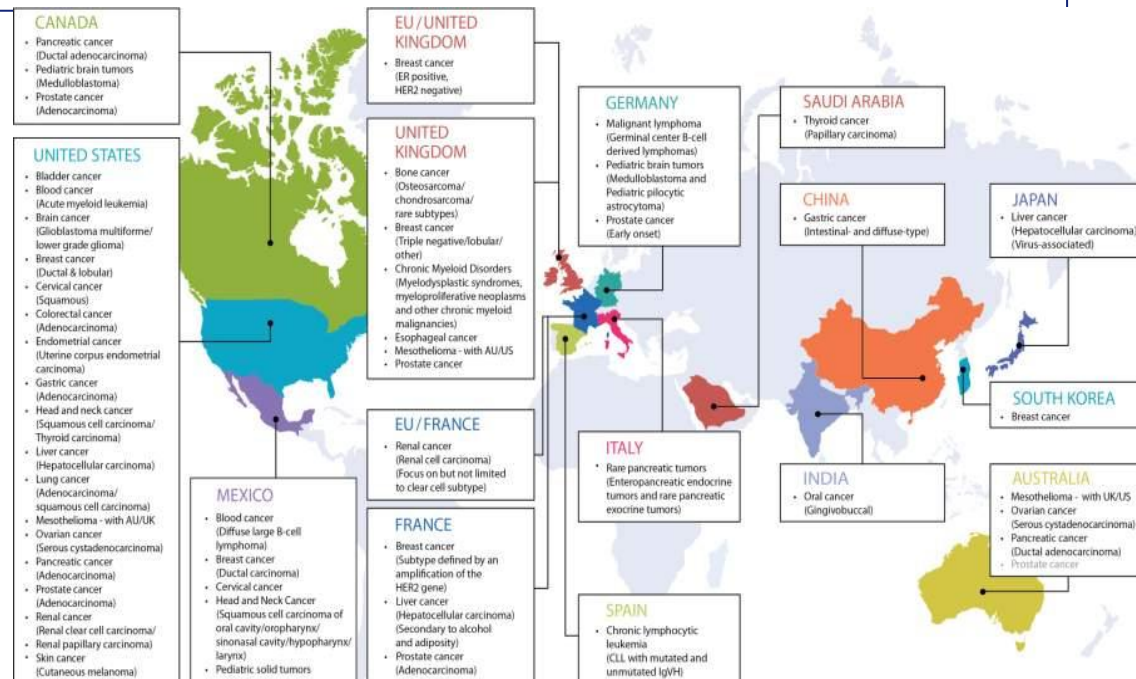


Objectifs

- Recueillir environ 500 paires tumeurs/tissus sains de chacun des 50 principaux types de cancers
- Réaliser l'analyse globale du génome de chaque tissu concerné (constitutionnel et somatique)
- Mettre les données à disposition de la communauté scientifique

En 2013, création de Global Alliance pour favoriser le partage de données de génomique et de clinique.

Plus de 100 partenaires.



Résultat de la participation française : 5 programmes

- **Foie:** 320 tumeurs séquencées (exomes et genomes)
4 gènes et des voies de signalisation identifiées en 2012
4 projets de validation fonctionnelle financés
- **Sein HER2+:** Objectif : Obtenir l'analyse complète du génome de 75 cancers HER2+ séquencés d'ici Mai 2014.
Lancement d'une étude portant sur 8 000 échantillons de cancer du sein parmi lesquels 3 000 cancers HER2+ pour identifier des facteurs de risque spécifique - GWAS
- **Prostate:** Objectif : Inclure 100 prélèvements de tumeurs de cancer de la prostate agressif recueillis au moyen de prostatectomie
- **Sarcome d'Ewing:** Séquençage du génome complet et d'ARN de 100 sarcomes d'Ewing en comparant les cas métastatiques aux cas peu évolutifs
- **Tumeurs rares:** Début d'études sur le rétinoblastome, le carcinosarcome utérin et le leiomyosarcome

- Compléter l'analyse des 2000 cancers complètement séquencés « PANCANCER »
- Développer l'analyse des mutations germinales observées dans les cancers (prédispositions et biomarqueurs)
- Augmenter la puissance de détection d'anomalies rares
- Développer l'analyse des génomes dans le cadre d'essais cliniques pour comprendre résistance et sensibilité aux médicaments, toxicités
- Mettre à la disposition des chercheurs des données de génomiques associées aux données cliniques

Objectifs :

- assurer une équité d'accès aux tests moléculaires innovants
- pour tous les patients de la région, quelque soit l'établissement où ils sont pris en charge
- assurer des tests de qualité
- hémopathies, tumeurs solides



- 28 plates-formes soutenues par l'INCa et la DGOS
- Laboratoires regroupés dans plusieurs établissements de santé (CHU/CLCC)
- Organisation régionale, voire interrégionale
- Multidisciplinarité pathologistes/ biologistes

Des centres de génétique à la thérapie personnalisée

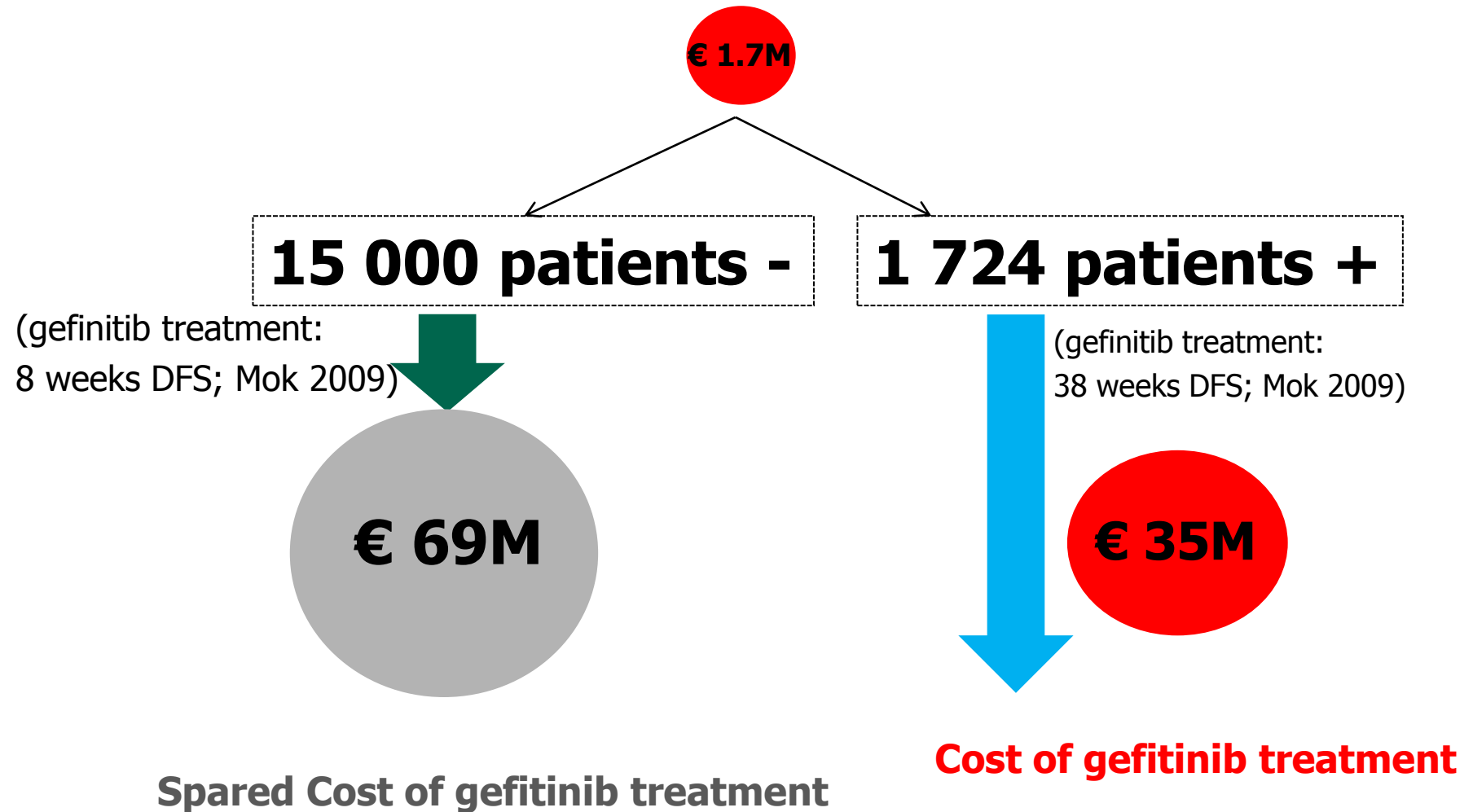
Table 1 | Predictive biomarkers and targeted therapies

Biomarker	Cancer type	Drug	Patients testés en 2011 (% positifs)
<i>BCR-ABL</i> translocation	Chronic myeloid or acute lymphoblastic leukaemia	Imatinib Dasatinib Nilotinib	6497 (18.9%)
<i>KIT</i> and <i>PDGFRA</i> mutations	Gastrointestinal stromal tumours	Imatinib	944 (56%), 880 (13%)
<i>HER2</i> amplification	Breast cancer	Trastuzumab Lapatinib	8545 (21.3%)
<i>HER2</i> amplification	Gastric cancer	Trastuzumab	443 (26%)
<i>KRAS</i> mutations	Colorectal cancer	Panitumumab Cetuximab	17000 (39%)
<i>EGFR</i> mutations	Non-small-cell lung cancer	Gefitinib Erlotinib	20750 (10%)
<i>ALK</i> translocation	Non-small-cell lung cancer	Crizotinib	
<i>BRAF</i> V600 mutation	Melanoma	Vemurafenib	

*USA FDA approval obtained in 2011. Abbreviation: EMA, European Medicines Agency.

Example of gefitinib treatment : an accepted-able cost for the health insurance

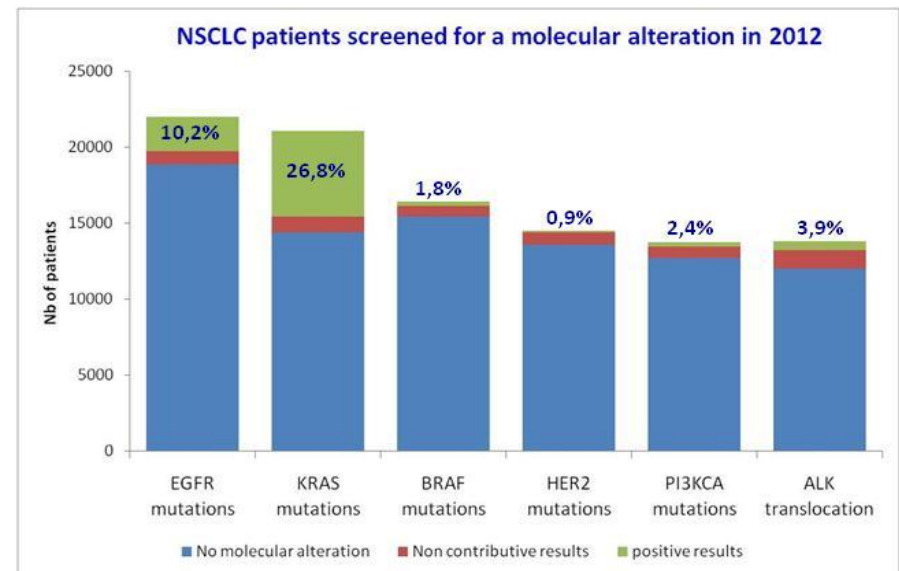
EGFR testing for lung cancer patients

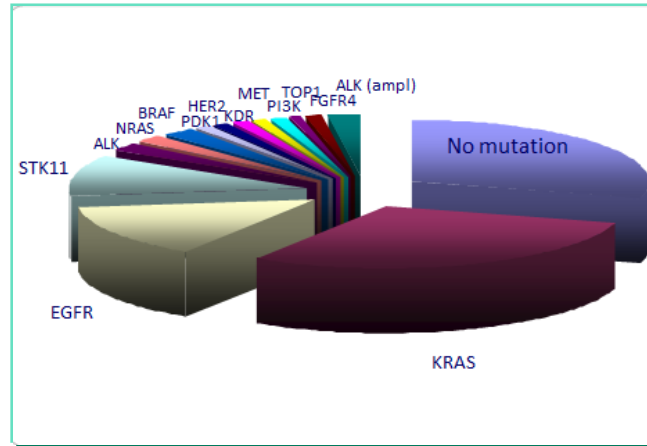


INCa a mis en place un programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents :

- *Analyse des mutations EGFR , KRAS, HER2, PI3KCA et BRAF et des translocations ALK pour les patients ave cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)*
- *Analyse des mutations KRAS et BRAF pour les patients avec un cancer du colon*
- *Recherche des mutations BRAF et KIT pour patients atteints de mélanome*

→ **Anticiper l'autorisation de mise sur le marché des thérapies ciblées conditionnées au statut de ces biomarqueurs**





→ Le nombre d'altérations génétiques augmente régulièrement

→ Implémentation du NGS ciblé en diagnostic dans l'ensemble des 28 plateformes de génétique moléculaire

- Séquençage ciblé d'un panel de gènes
- Appel à projets pour sélection de projets pilotes

→ **Objectif : 60 000 patients bénéficieront d'analyses de leur tumeur par NGS ciblé d'ici à fin 2016.**

Enquête poumon adenoCa : démographie (n=9464*)

		%
Sex	Homme/Femme	64/36
Age (ans, moyenne [Ecart])		64.5 [21.4 - 97.69]
Ethnicité	Asiatique/Autre	1.2/98.8
Antécédents de tabagisme	Actuel/Ancien fumeur	38.1/44.2
	Non fumeurs	17.7
ECOG PS	0/1	72.7
	2 ou plus	27.3
Antécédents de cancer	Patient	20.2
	Famille	14.5
Stade	I/II	14.6
	IIIB/IV/Récidive	71.8/7.6

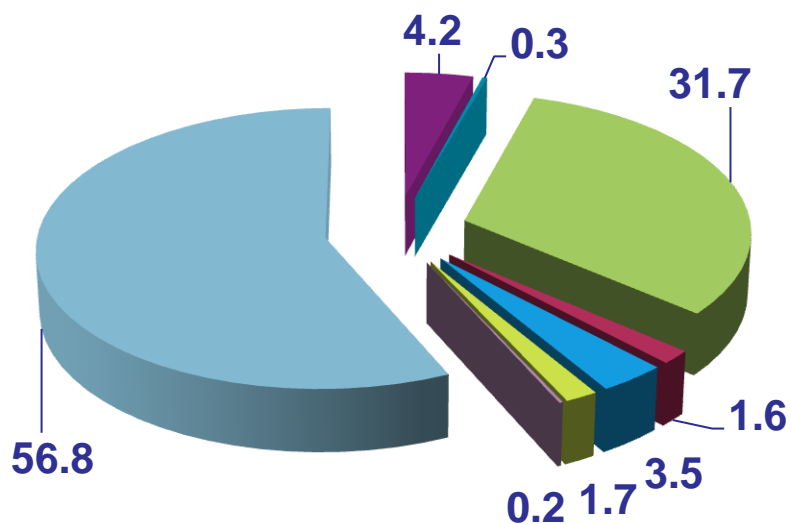
* D'après les données décrites dans la diapositive précédente

Supported by:

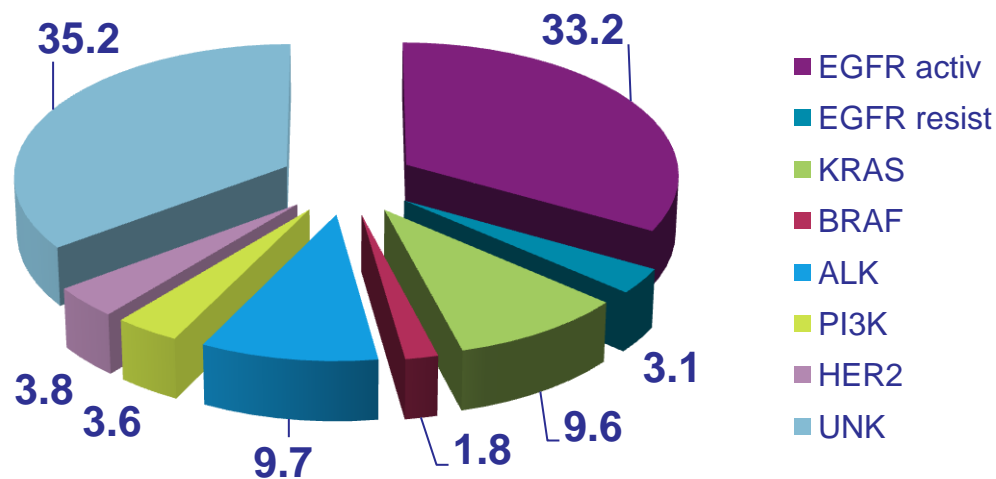


Résultats : Biomarqueurs par types de fumeurs (n=9911*)

Fumeurs



Non fumeurs



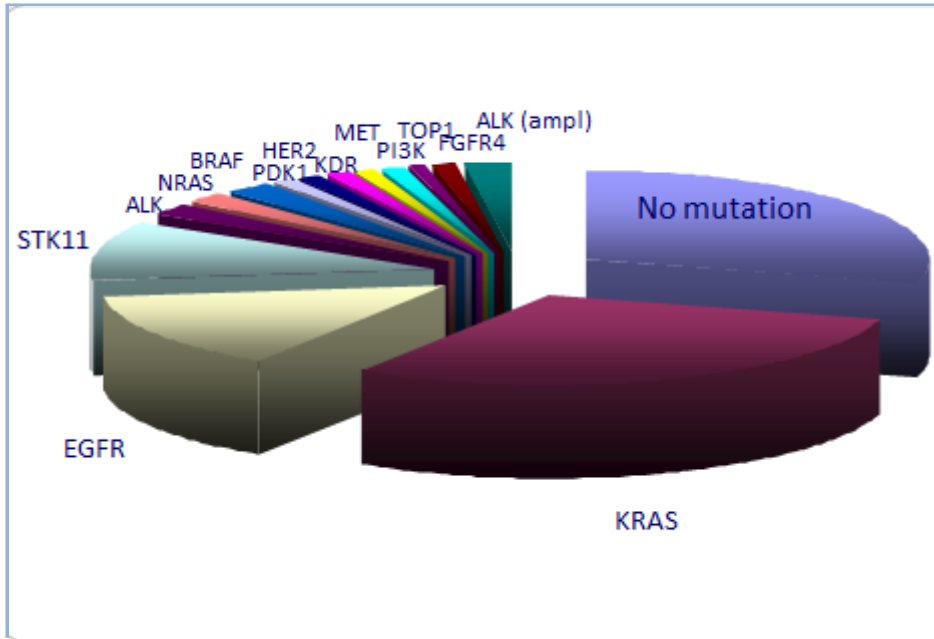
- EGFR activ
- EGFR resist
- KRAS
- BRAF
- ALK
- PI3K
- HER2
- UNK

* Dont 2664 avec des données cliniques complètes disponibles au moment de cette analyse.

Supported by:



Un nombre croissant d'altérations moléculaires



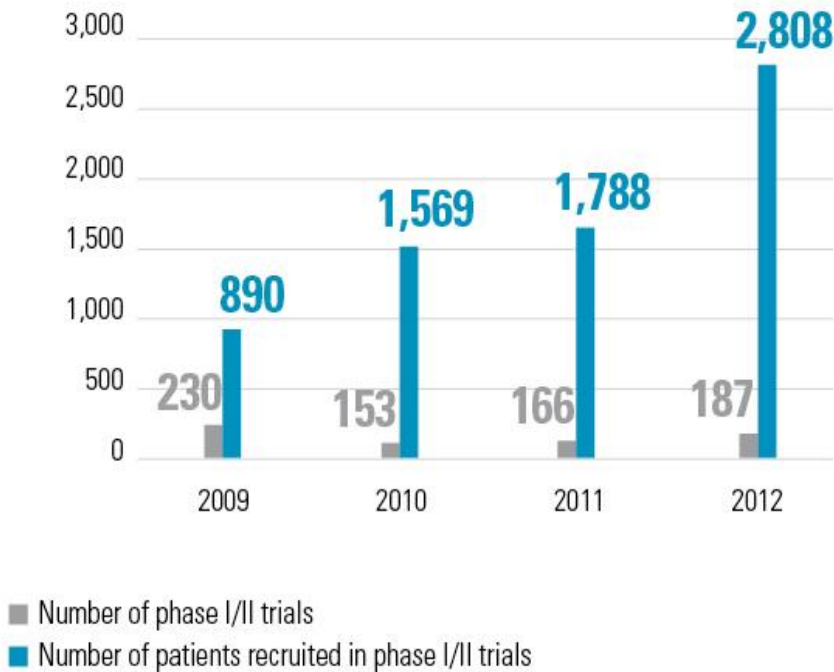
Druggable Target	Class	Drug
KRAS mut	MEKi	GSK1120212
	Pi3Ki	PF-04691502
BRAF V600E	RAFi	GSK2118436
	Pi3Ki	PF-04691502
HER2 mut/ampl	HER2i	PF-00299804 BIBW2992
NRAS	Pi3Ki	PF-04691502
	MEKi	GSK1120212
PTEN	Pi3Ki	BKM120
PI3KCA1 or PDPK1	Pi3Ki	PF-04691502
	Pi3Ki	BKM120
FGFR mut/ampl	FGFRi	AZD4547
LKB1 or STK11	LKB1i	CC-223
ALK	Meti	PF 02341066
MET mut/ampl	METi	ARQ197 Crizotinib

=> Implémentation du NGS ciblé pour le diagnostic dans les 28 plateformes de génétique moléculaire

- Implémentation en cours pour l'étude d'un panel de gènes
- Moyen terme : analyse de l'exome complet ou du génome (et séquençage RNA ?)

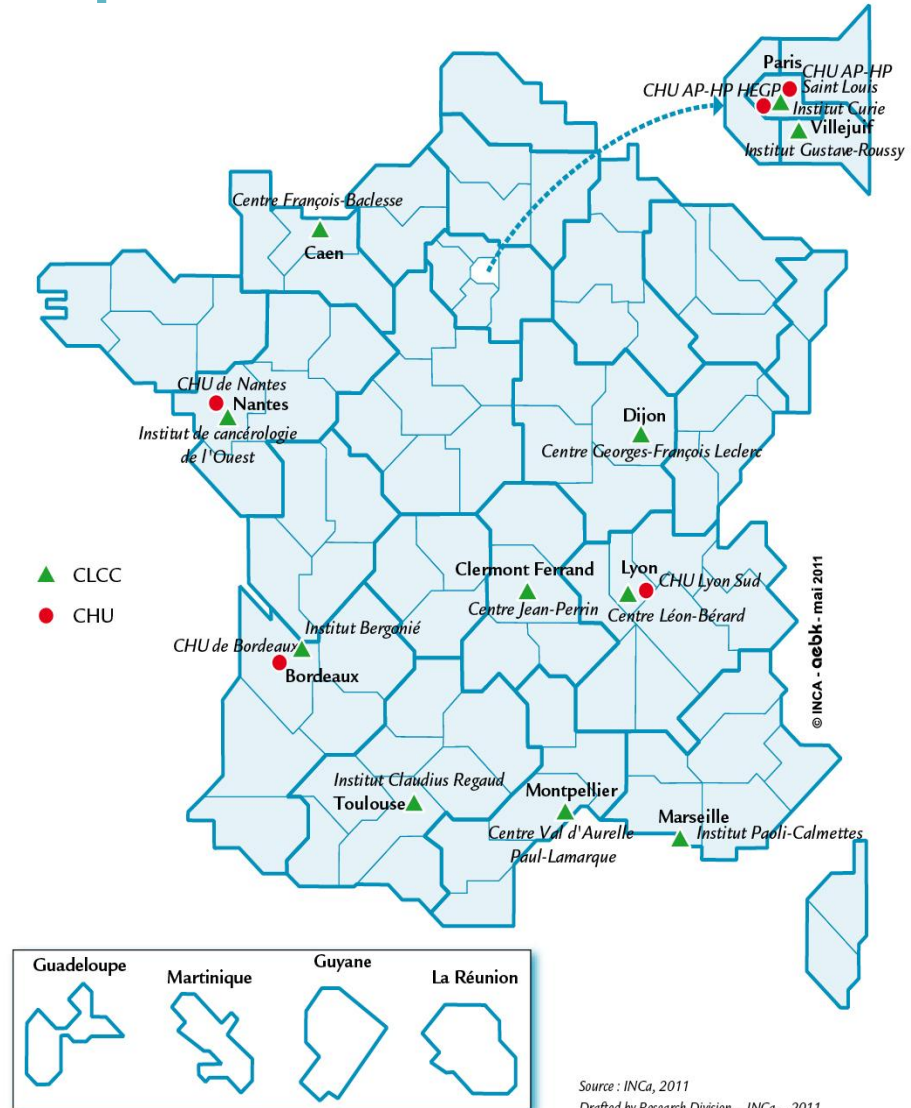
Network of 16 early phase clinical trials centres: CLIP²

EARLY PHASE CLINICAL TRIALS IN INCa-DESIGNATED CENTRES-CLIP²



- Pledge of quality and know-how offered by the CLIP² centres
- Increasing number of early phase clinical research

Map of CLIP² centres



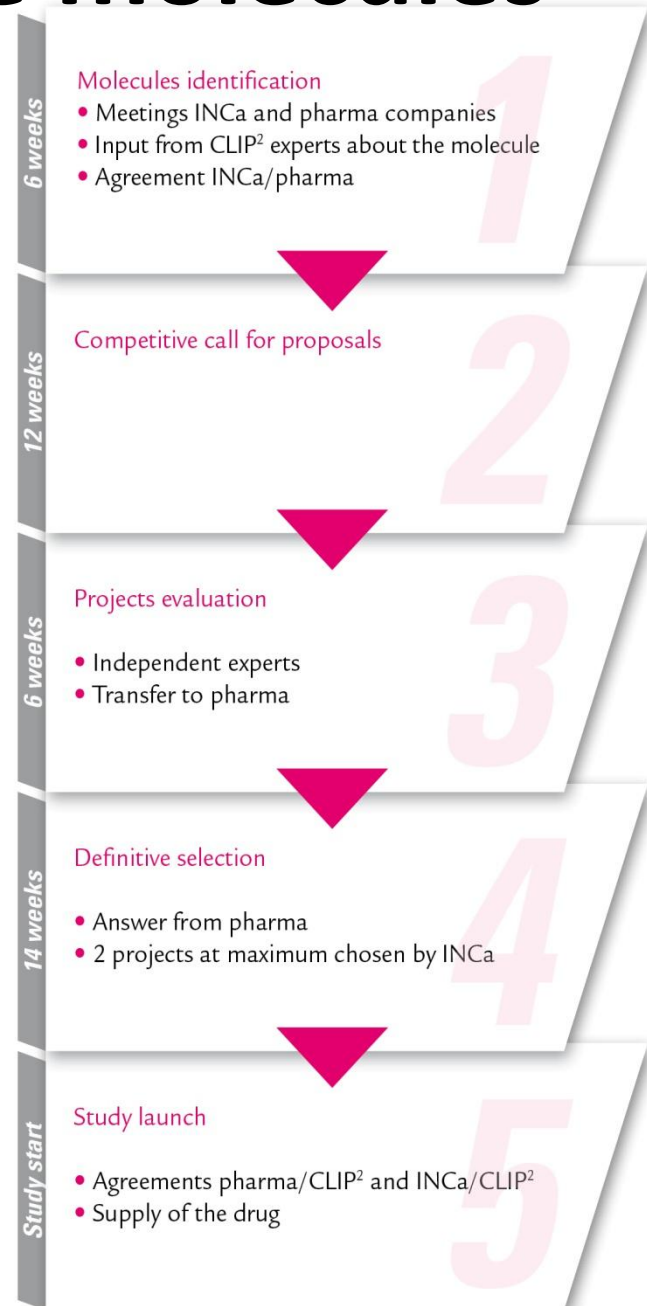
PPP: innovative molecules

- 5 steps in 38 weeks before study launch
- 9 innovative molecules with the INCa programmes
- 2 molecules ongoing through CTEP collaboration

Innovative drugs and PPP: performance indicators



Programmes to be shared by CLIP²



46 Innovative molecules proposed by 12 pharma companies for CFP

small molecule (30)	PI3K inhibitor	gamma secretase inhibitor
	Dual PI3K/mTOR inhibitor	smo inhibitor
	Hsp90 inhibitor	MDM2 inhibitor
	ALK inhibitor	TK inhibitor
	smo inhibitor	dual inhibitor of p70 S6 Kinase and AKT
	MEK Inhibitor	p38 MAPK inhibitor
	BRAF inhibitor	BRAF inhibitor
	siDNA	MEK inhibitor
	anti CDK4/6	PIM kinase inhibitor
	Dual PI3K/mTOR inhibitor	mTOR inhibitor
	EGFR inhibitor	MEK inhibitor
	PARP inhibitor	EGFR inhibitor
	AKT inhibitor	RET, EGFR, VEGF inhibitor
	FGFR inhibitor	cMET inhibitor
	monoclonal antibody (9)	Anti-ALK-1
anti-ErbB3		dual anti-Ang2 and VEGF
anti-CSF-1R		anti-ErbB3/ADCC
anti-CD44		anti-CD19-Maytansinoid
anti-glypican-3		Immunoconjugate
other (7)	oral chemotherapy	therapeutic vaccine
	crystallized hafnium oxide	oncolytic virus
	siARN	

Plan Cancer 2014-2019:

**Conforter l'avance de la France dans le
déploiement des thérapies ciblées et de la
médecine personnalisée**

- **Action 5.6 : Adapter les essais cliniques** aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées → Vers AMM transpathologies ou associations de médicaments
- **Action 6.3 :** Mettre en œuvre dès 2014 des **essais cliniques incluant l'analyse de l'exome tumoral sur 3 000 patients (cancers du sein, cancers du côlon, cancers du poumon et sarcomes)** pour démontrer la faisabilité à grande échelle de ces approches et leur utilité dans la prise en charge des patients.
- **Action 6.4 :** Soutenir la mise en œuvre et la réalisation du **séquençage à haut débit de l'ensemble des cancers** à la fin du Plan.
- **Action 6.5 :** Générer et comprendre les **grandes données**.
- **Action 6.6 :** Développer de **nouveaux modèles expérimentaux pour valider les données de génomique**, développer de nouveaux marqueurs dérivés de la protéomique, tester le criblage de nouveaux médicaments et valoriser ces programmes.
- **Action 6.7 :** Développer des algorithmes d'identification des anomalies moléculaires responsables des cancers et rendre prioritaires les projets visant à **développer les outils d'aide à la décision thérapeutique** dans le cadre du programme de recherche sur la performance du système de soins.

Organisation du NGS à des fins de diagnostics et soins

► **Objectif** : Préparer, de manière coordonnée, l'implémentation à l'échelle nationale du NGS pour le diagnostic dans les laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle et les plateformes de génétique moléculaire via une phase pilote dans un nombre limité de laboratoires.

- 1** Mise en oeuvre du NGS dans les laboratoires
- 2** Soutien aux équipes de référence de bioinformatique
- 3** Estimation de l'impact économique du NGS

1. Implémentation du NGS dans les laboratoires

Objectifs:

- Organiser l'activité NGS des laboratoires d'une même ville ou région,
- Optimiser les ressources au sein de ces laboratoires (mutualisation des équipements et des personnels, échange de bonne pratiques,...) et porter un attention particulière aux questions d'assurance qualité
- Participer au réseau de coordination national permettant l'échange des pratiques via le groupe de travail conduit par l'INCa
- Utiliser le NGS en routine à l'échéance du projet

Compléter le NGS ciblé, ou à terme mettre en place, le séquençage d'exome pour l'identification exhaustive des altérations moléculaires.

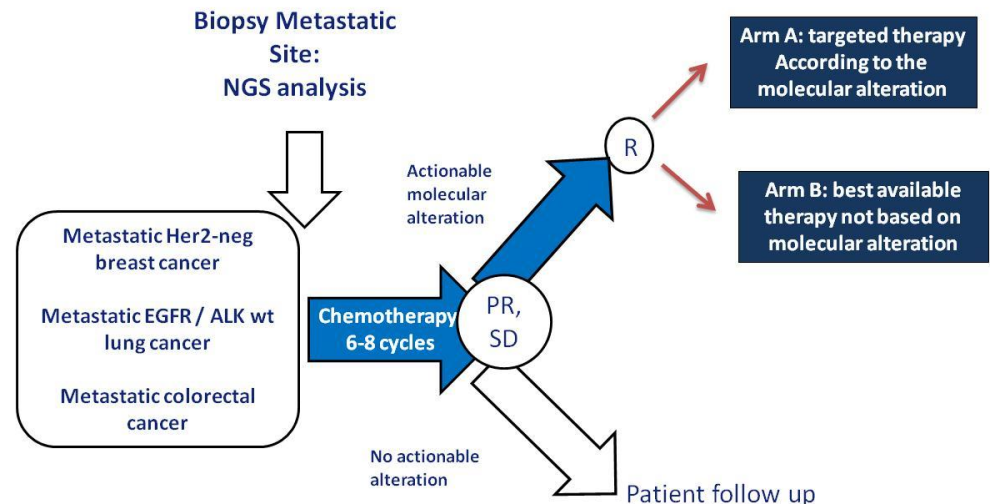
Points clés de succès :

- Qualité optimale des échantillons pour le NGS;
- Plateformes de séquençage NGS opérationnelles;
- Structures de stockage de volumes importants de données de NGS;
- Pipelines optimisés pour l'analyse de données NGS et personnel qualifié dédié;
- Outils d'aide à la décision médicale et organisation spécifique pour aider les cliniciens à optimiser l'utilisation des résultats de NGS;
- Base de données nationale pour l'intégration des données moléculaires et cliniques;
- Prise en compte des contraintes spécifiques (juridiques, d'assurance qualité...) de diagnostic et les questions éthiques soulevées par le NGS.

Preuve de concept pour la thérapie guidée au niveau moléculaire

- ▶ Nécessité de démontrer l'intérêt du NGS extensif pour la prise de traitement
- ▶ Etude randomisée de collaboration nationale chez les patients métastatiques précoces dans 3 types de tumeurs
- ▶ Comparaison de décision thérapeutique basée sur le NGS et aux procédures actuelles de diagnostic
- ▶ Avec l'aide des laboratoires pharmaceutiques pour la fourniture des médicaments déjà en phase 2

Saphir 02



N: 1000 for screening

➤ **Cadre idéal pour mettre en place une phase pilote de mise en œuvre du séquençage de l'exome en clinique**

Phase pilote de l'extension au séquençage de l'exome tumoral pour la clinique

- **Analyse de 4 000 exomes :**
 - 1 000 patients atteints de **cancer colorectal**
 - 1 000 patients atteints de **cancer du poumon**
 - 1 000 patients atteints de **cancer du sein**
 - 1000 patients atteints de **Sarcomes**

Egalement l'opportunité de ...

Evaluer l'impact financier du NGS

Evaluer les besoins de formation et de ressources humaines

Evaluer les avantages du NGS au niveau médical, scientifique, économique et industriel pour la clinique

De la clinique à la biologie : Validation de cibles, des modèles expérimentaux, la protéomique et la métabolomique



52, avenue André Morizet • 92513 Boulogne-Billancourt Cedex • France
Tél. +33 (0) 1 41 10 50 00 • Fax +33 (0) 1 41 10 50 20
www.e-cancer.fr