La contribution du diagnostic *in vitro* dans la médecine personnalisée en oncologie

Dr Frédéric Eberlé
Responsable médical Roche Diagnostics

Toulouse, CNBH, mercredi 24 septembre 2012

ACNBH

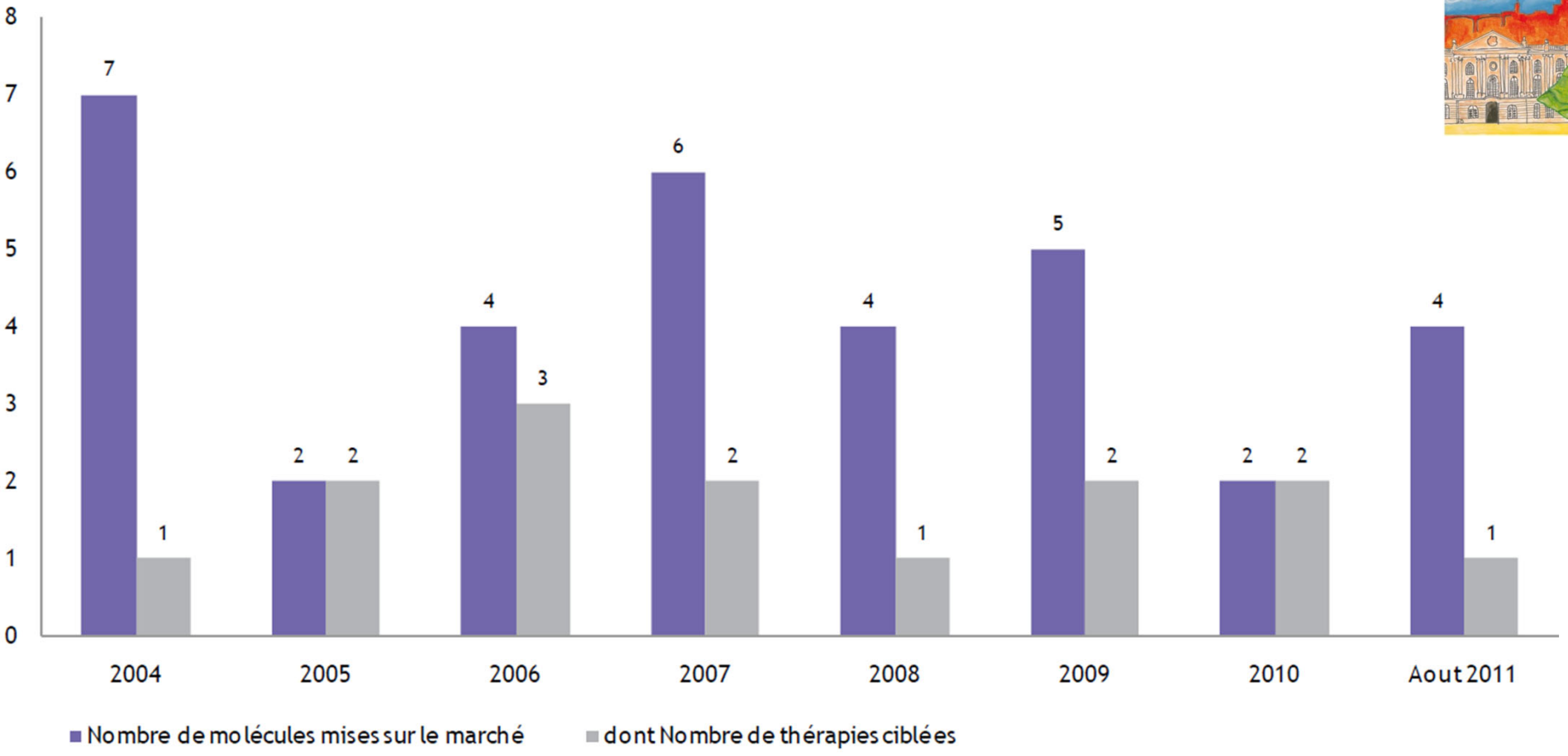
Agrément FMC
N° 100 168

41ème Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Toulouse, 24-28 septembre 2012

DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
REALISEES POUR L'ACNBH

Je soussigné, Frédéric Eberlé,
exerçant au sein de la société Roche Diagnostics
déclare **avoir un intérêt** avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition **en relation avec le sujet présenté**.

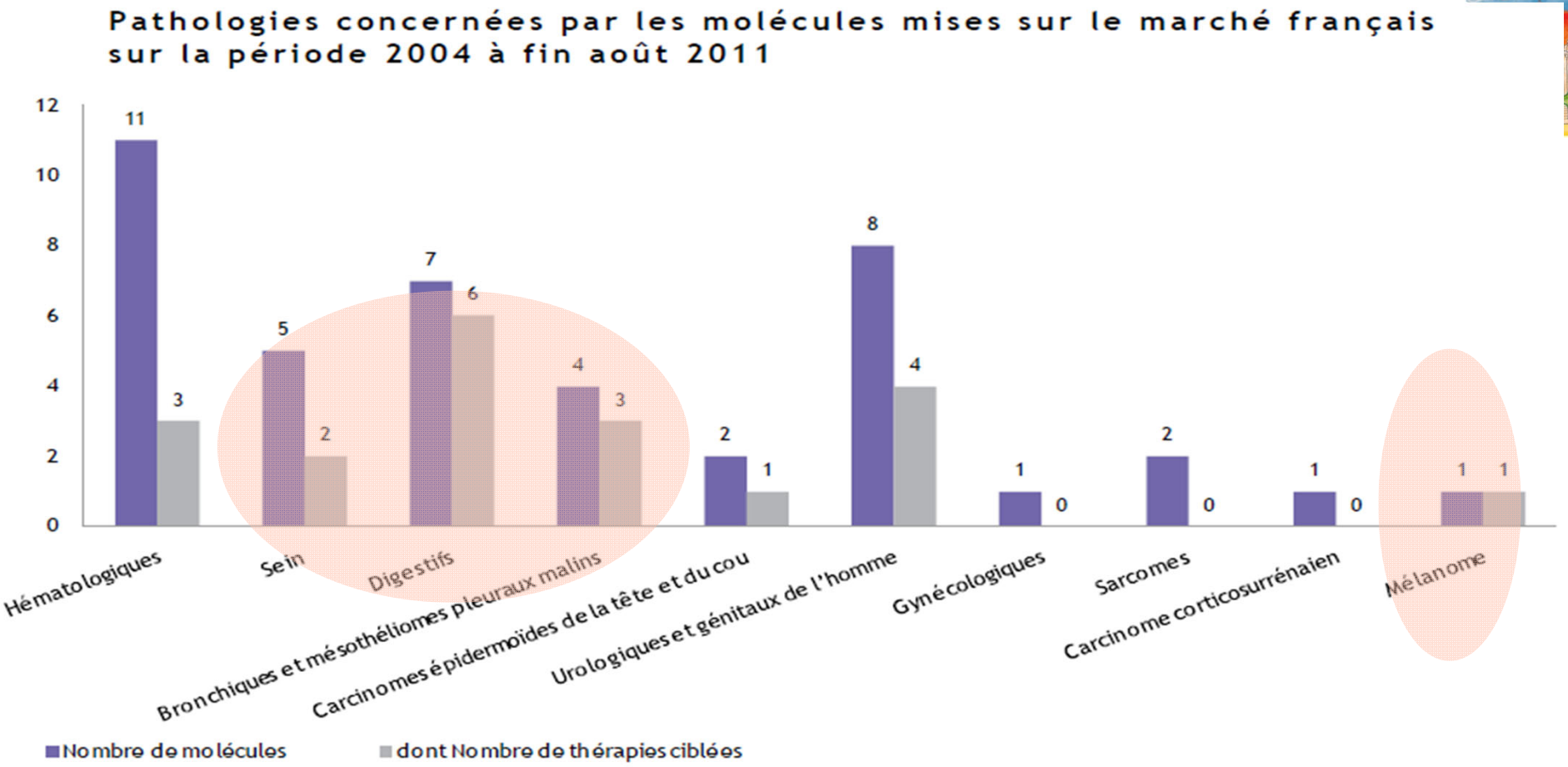
Oncologie et thérapies ciblées (1)



34 nouvelles molécules mises sur le marché *dont 14 (41%) sont des thérapies ciblées*

Source INCA « La situation du cancer en France en 2011 »

Oncologie et thérapies ciblées (2)



Sein
Mélanome
Poumon
Colon

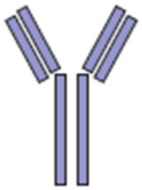
17 nouvelles molécules
dont 12 thérapies ciblées

Source INCA « La situation du cancer en France en 2011 »

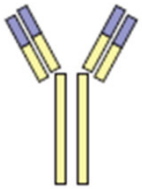
Oncologie et thérapies ciblées (3)

Les deux grandes classes pharmacologiques

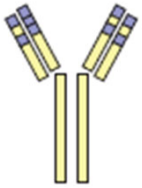
Anticorps monoclonaux



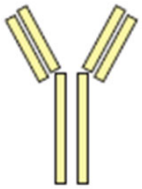
Suffixe « **omab** »
100 % murin



Suffixe « **imab** »
Chimérique: 70 % humain
Ex Cetuximab/ Rituximab

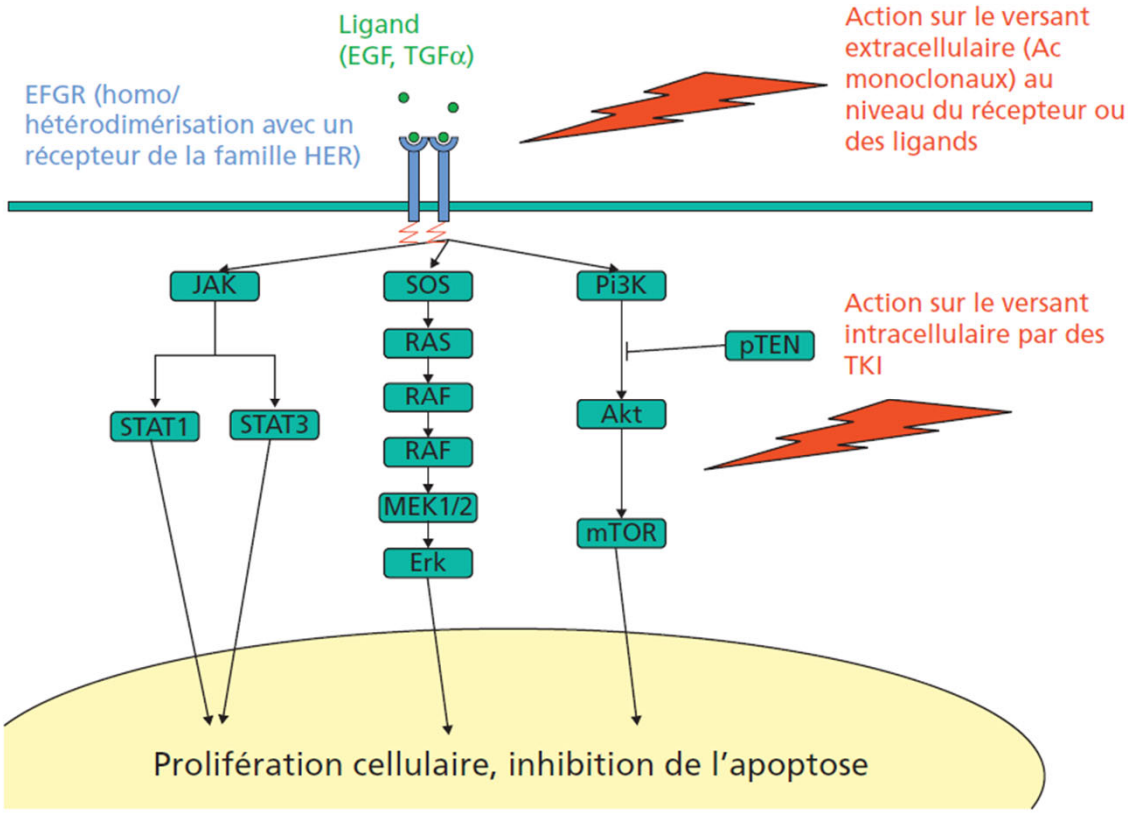


Suffixe « **zumab** »
Ac humanisé: 90 %
Ex trastuzumab/ bevacizumab



Suffixe « **mumab** »
100 % humain
Ex panitumumab, ipilimumab
En théorie moins de risque d'immunisation

Inhibiteurs de tyrosine kinase – suffixe « nib »



Valentin T et al., Hépato-gastro et oncologie digestive, mai-juin 2011

Les tests-compagnons

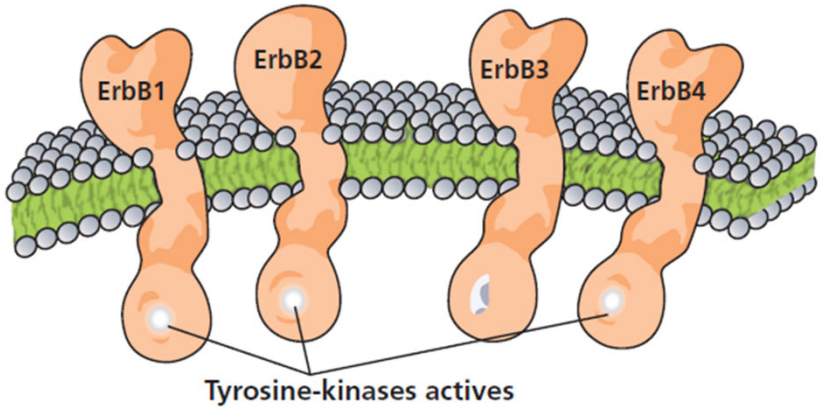
Lesquels en recherche de routine en France?

Biomarqueur	Pathologie	Molécule prescrite	Date de l'AMM
Translocation de *BCR-ABL* : 1- Détection de *BCR-ABL* au diagnostic 2-Quantification de *BCR- ABL* pour le suivi de la maladie résiduelle 3- Mutation d'*ABL*	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique	Imatinib /dasatinib/nilotinib 1- Prescription de l'imatinib, du dasatinib ou du nilotinib 2- Suivi de la maladie résiduelle 3- Résistance à l'imatinib et prescription d'un traitement de seconde ligne	Imatinib : 2001 Dasatinib : 2006 (2ème ligne) 2010 1ère ligne) Nilotinib : 2007 (2ème ligne) 2010 (1ère ligne)
Mutations de *KIT* et de *PDGFRA*	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	Imatinib ou lapatinib	Imatinib : 2002 Lapatinib : 2010
Amplification de *HER2*	Cancer du sein	Trastuzumab Lapatinib	Trastuzumab : 2000 Lapatinib : 2008
Amplification de *HER2*	Cancer de l'estomac	Trastuzumab	2009
Mutations de *KRAS*	Cancer colorectal	Panitumumab Cetuximab	Panitumumab : 2007 Cetuximab : 2008
Mutations d'*EGFR*	Cancer du poumon	Gefitinib Erlotinib	Gefitinib : 2009 Erlotinib : 2011 (1ère ligne)

Source INCA « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »

Les tests-compagnons

La grande famille des HER



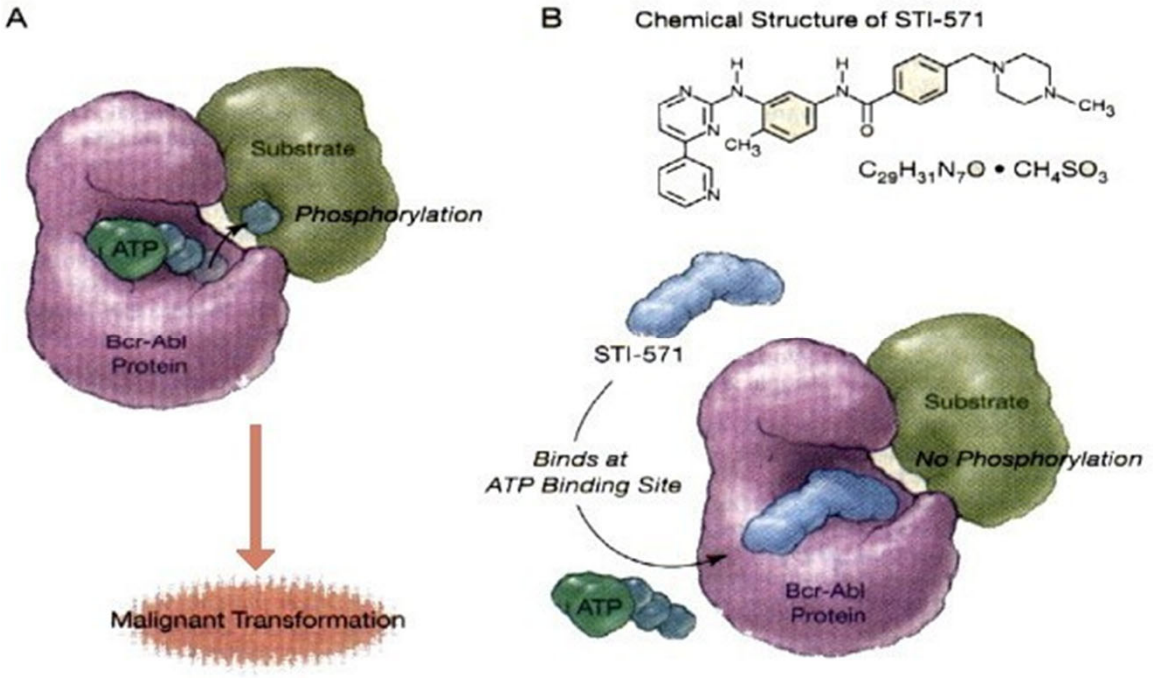
HER 1	HER 2	HER 3	HER 4
ErbB1	ErbB2	ErbB3	ErbB4
EGFR	c neu		

Valentin T et al., Hépato-gastro et oncologie digestive, mai-juin 2011

HER: Human Epidermal growth factor Receptor
EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

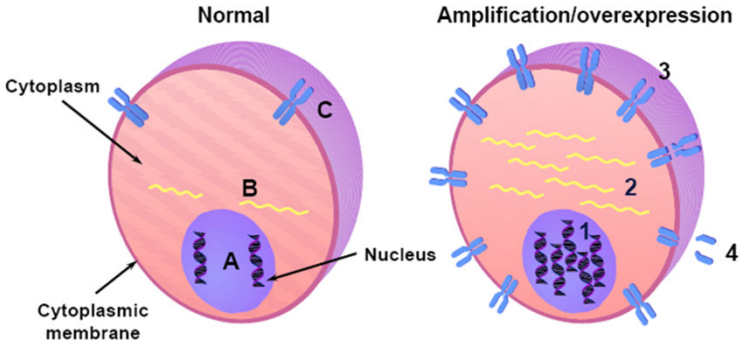
Imatinib: 1ère thérapie ciblée antitumorale

- 1845: description de la leucémie myéloïde chronique (LMC)
- 1960 : Identification du lien entre le chromosome Philadelphie (Ph+) et la LMC
- Années 80 : caractérisation du Ph+ et de l'activité tyrosine kinase Bcr-Abl
- Années 90: imatinib (Glivec®), sélectionné parmi d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase de 1ère G
- 2000 : preuves cliniques de l'imatinib **(> 90% de rémission des LMC en phase chronique)**



Trastuzumab/ HER2: 1er « théranostic »

Théranostic: thérapie (ciblée) + test-compagnon



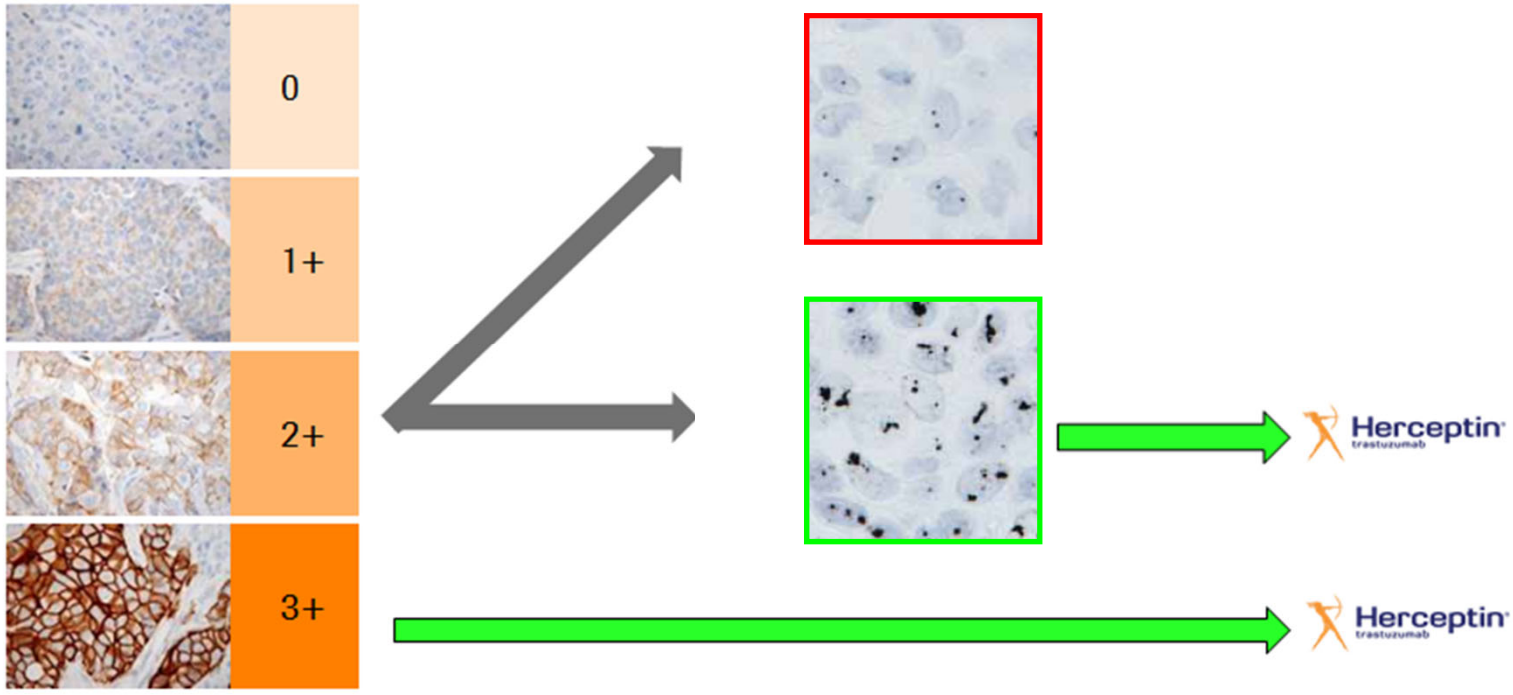
- 1985: clonage du gène HER2
- 1988: la surexpression HER2 est un **facteur pronostique péjoratif**
- 1991: essais cliniques de phase 1
  → Amélioration très significative de la survie sans récidive et de la survie globale
- 1998: AMM dans le cancer du sein métastatique, **conditionnée par test HER2 +**
- 2010: AMM dans le cancer de l'estomac métastatique, **conditionnée par test HER2+**

La détermination du statut HER2

Arbre décisionnel

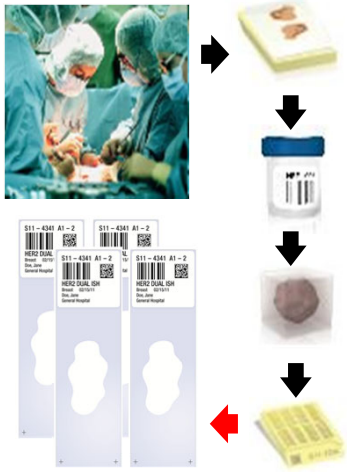
HER2 est surexprimé/ amplifié dans 15 – 20 % des cas

→ AMM « Un test HER2 **doit être obligatoirement** effectué avant le début du traitement par trastuzumab (Herceptin®) »

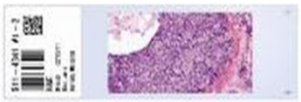


La détermination du statut HER2

Procédure technique complète



1 Chirurgie/ Biopsie
2 Fixation
3 a. Déshydratation
b. Enrobage
c. Coupe



***H&E* (Hématoxyline / Eosine)**

4. Classification histologique

- *ER (SP1), PR (1A2), p53, Ki67 (30-9), HER2 (4B5)*
- *HER2 DNA HIS argentique*
- *TOP2a DNA HIS argentique*

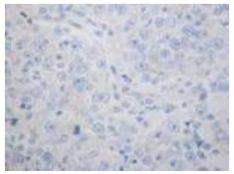
STRATIFICATION

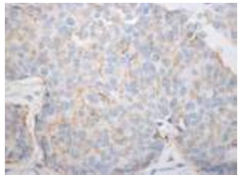
5. Colorations complémentaires:
IHC = Immunohistochimie
HIS = Hybridation in situ

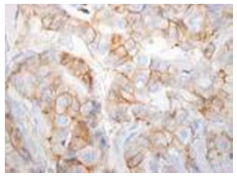
Délai de diagnostic: 24 heures seulement

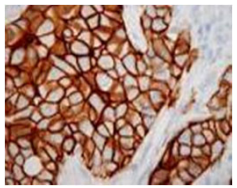
La détermination de la surexpression protéique HER2

*Critères d'interprétation **







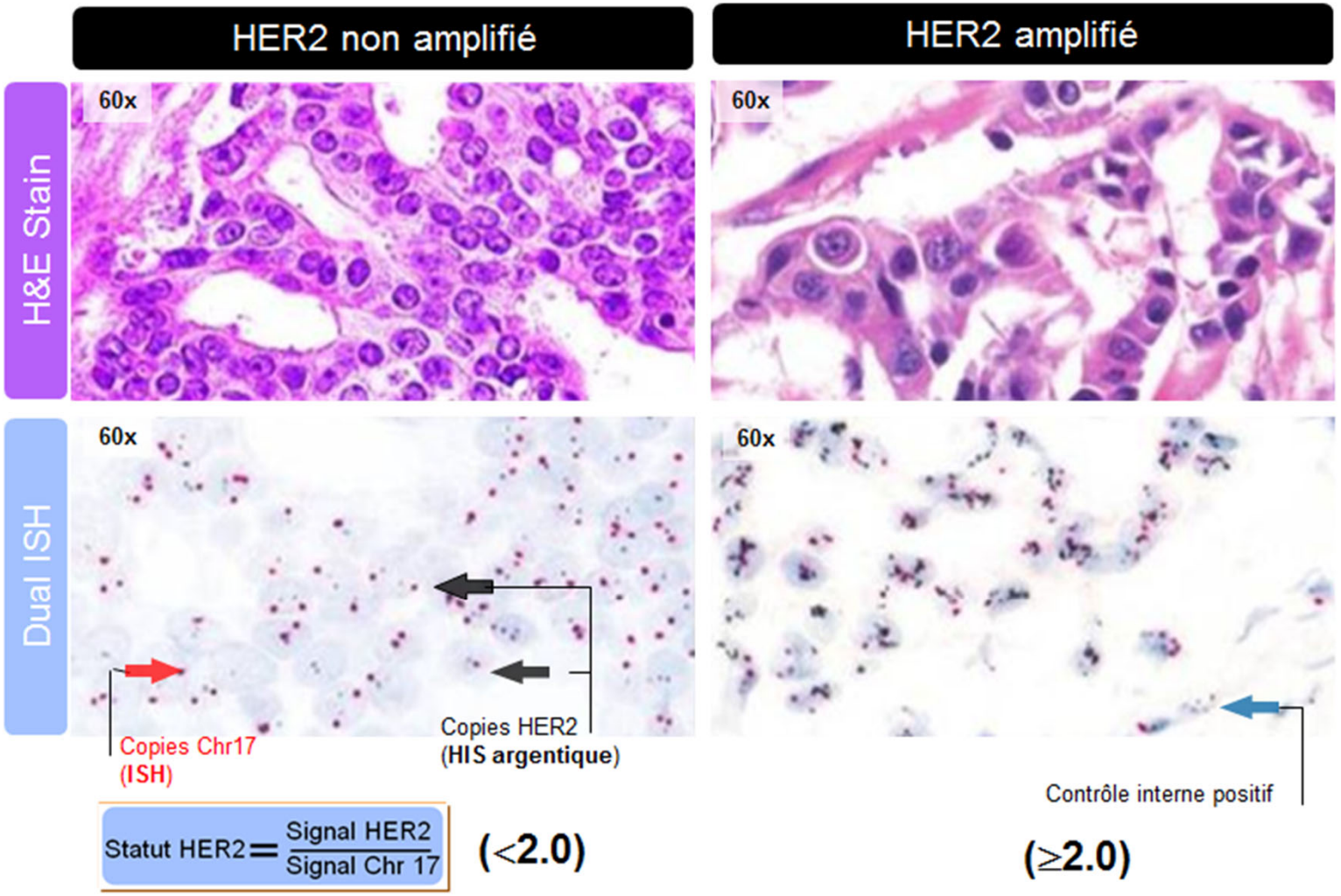


Profil de coloration	Score (à communiquer au médecin traitant)	Évaluation de la coloration de HER2
Aucune coloration de la membrane	0	Négative
Coloration pâle et partielle de la membrane	1+	Négative
Coloration faible mais complète de la membrane, plus de 10 % des cellules cancéreuses	2+	Positive
Coloration intense et complète de la membrane, plus de 10 % des cellules cancéreuses	3+	Positive

** Anticorps Roche Diagnostics Pathway HER2 4B5*

La détermination de l'amplification génique HER2

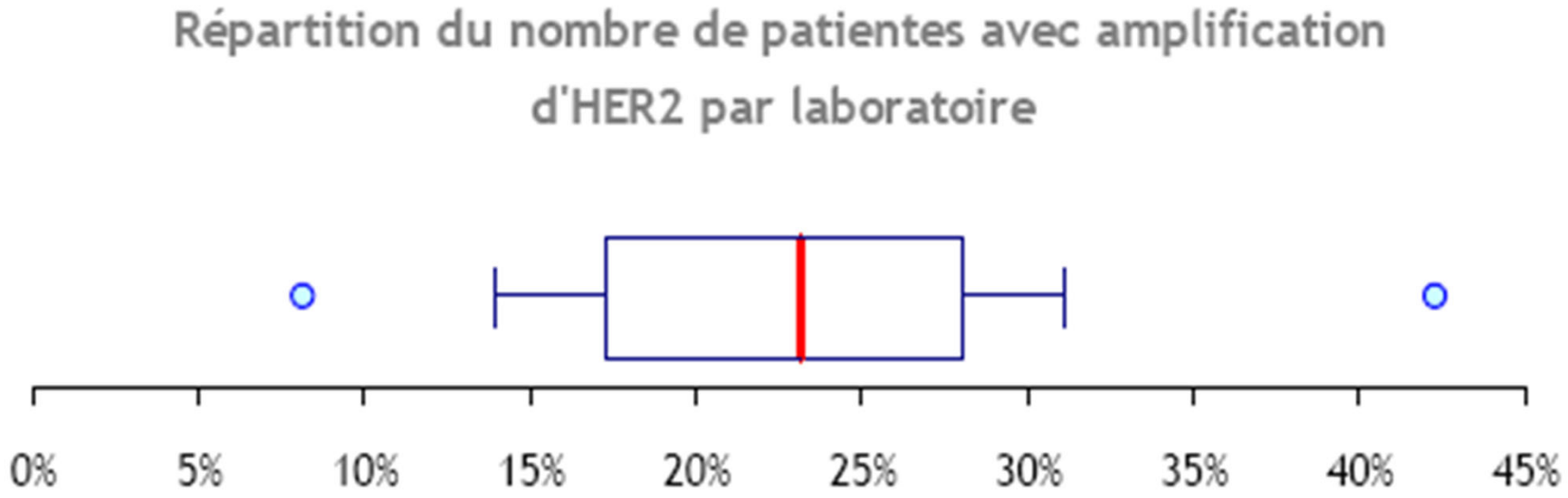
*Critères d'interprétation **



**Réactif Roche INFORM HER2 Dual ISH*

Le statut HER2, à déterminer

« par une analyse précise et validée » [selon l'AMM]

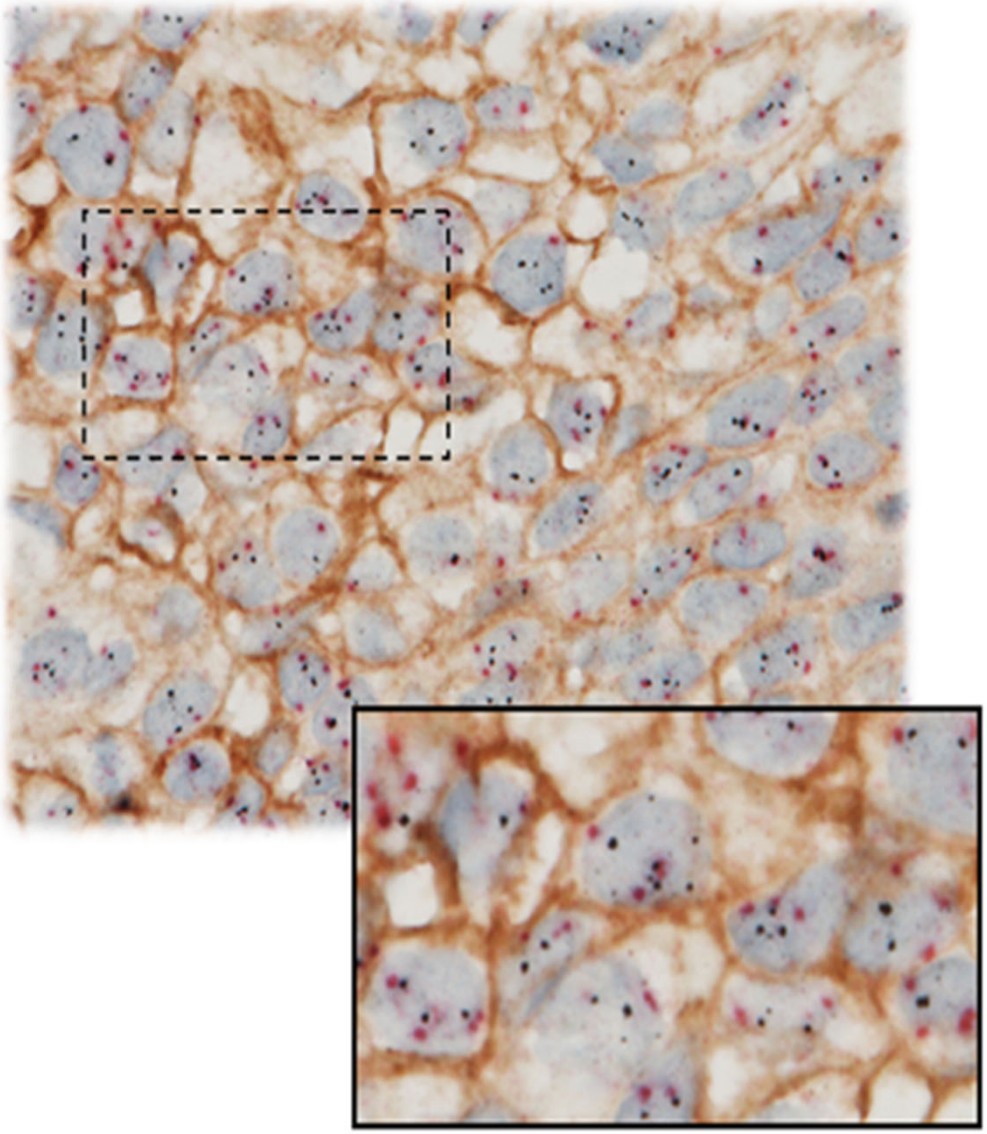


Source: INCA

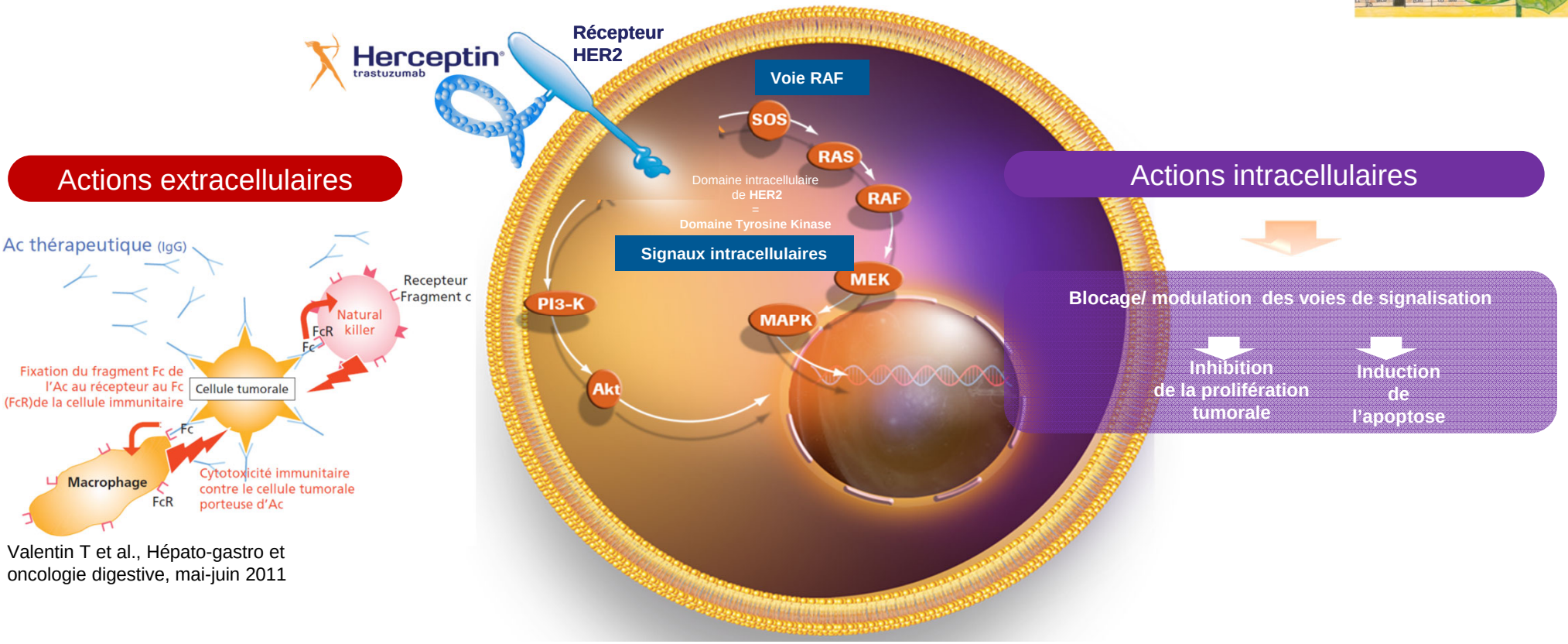
« Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire **des cancers en 2009** »

Statut HER2: deux technologies, trois colorations

Lame unique, automatisation totale



Trastuzumab (Herceptin®): mode d'action

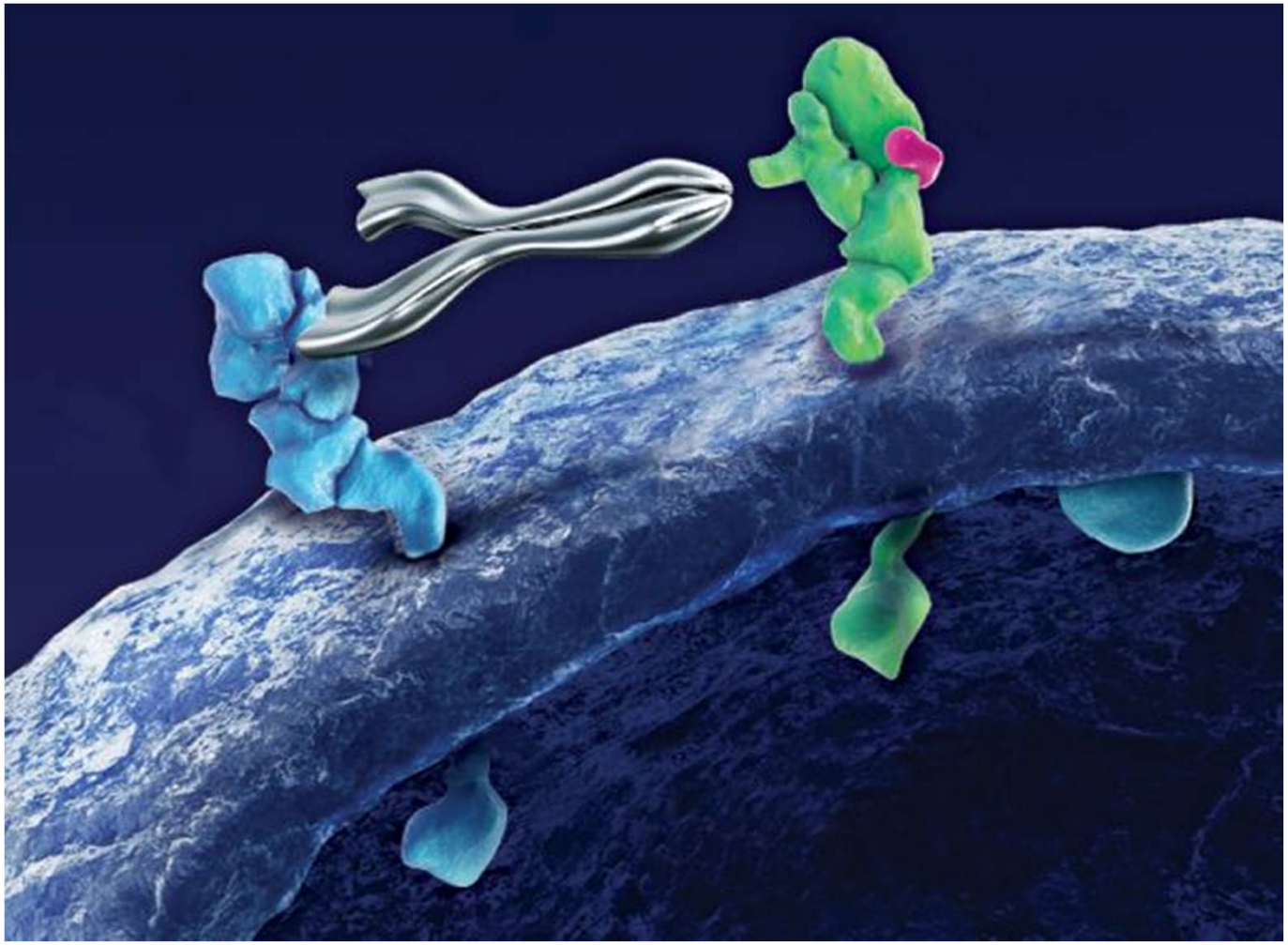


Valentin T et al., Hépato-gastro et oncologie digestive, mai-juin 2011

Recrutement des cellules immunitaires
Destruction de la cellule tumorale
Herceptin®, puissant médiateur de l'ADCC

Pertuzumab (Perjeta®)

Inhibiteur de la dimérization HER2

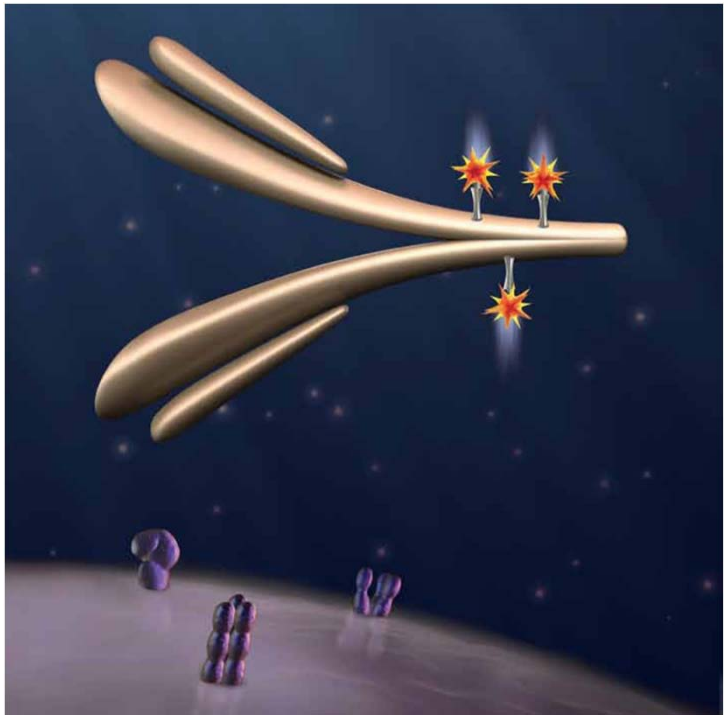


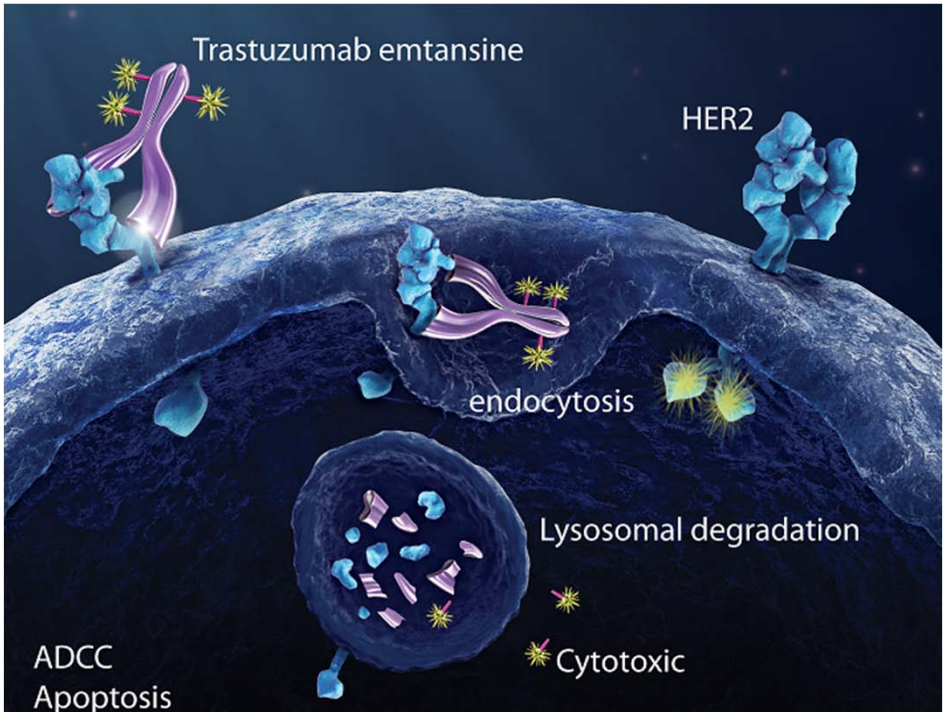
Un trastuzumab à action renforcée

Le trastuzumab emtansine, « anticorps armé »

Trastuzumab emtansine (T-DM1) : conjugué anticorps-agent cytotoxique

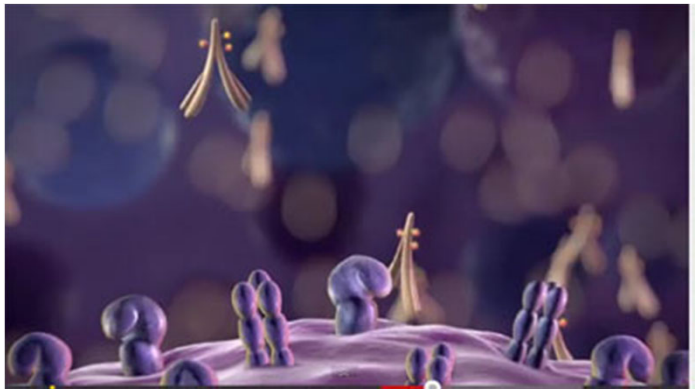
→ les molécules DM1 détruisent spécifiquement les cellules HER2+





Collaboration inter-groupes pharmaceutiques

Pour le développement de nouveaux tests-compagnons



17 Janvier 2012 : **Bayer Pharma – Roche** pour développer des tests-compagnons des **nouveaux anticorps armés** de Bayer

27 juillet 2012 **Roche […] et AREVA […]** ont annoncé aujourd'hui avoir conclu un partenariat stratégique visant à créer une nouvelle plateforme avancée de radio-immunothérapie alpha destinée à cibler et tuer les cellules cancéreuses. […]
Au terme de cet accord exclusif, pRED - l'unité en charge de la recherche et du développement précoce de la division Pharma de Roche - et AREVA Med évalueront l'efficacité d'une **approche consistant à combiner des anticorps Roche à un radionucléide d'AREVA Med, le plomb 212**, un isotope rare et prometteur dans le traitement de certains types de cancers. […]

Cancer du sein: molécules en développement

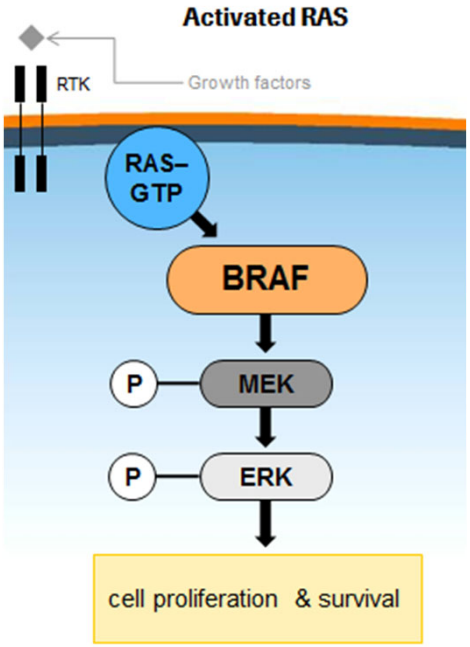
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Amplification de *HER2* 15 %	Cible moléculaire	Trastuzumab	Ac anti-*HER2*	AMM
		Lapatinib	Inh *HER2* et *EGFR*	AMM
Amplification de *HER2*	Cible moléculaire	Trastuzumab- T-DM1	Ac anti-*HER2* couplé à un agent cytotoxique	Phase III : NCT00829166 NCT01120184
	Cible moléculaire	Neratinib	Inhibiteur de HER1, *HER2*, HER4 et de l'*EGFR*	Phase II : NCT00915018 NCT00777101
	Cible moléculaire	Afatinib	Inhibiteur de HER1, *HER2* et de l'*EGFR*	Phase III : NCT01125566
Ampl. *HER2* + Expression de p95*HER2*	Cible moléculaire + [Résistance primaire au trastuzumab]	Lapatinib	Inhibiteur de *HER2* et de l'*EGFR*	Phase III : NCT00490139 Phase II : NCT01137994
Mutations de PIK3CA ou délétions de PTEN	Cible moléculaire	NVP-BEZ235	Inhibiteur PI3K/mTOR	Phase I/II : NCT00620594
	Prédictif de la réponse	MK-2206	Inhibiteur d'AKT	Phase II : NCT01277757
Amplification de *FGFR1*	Cible moléculaire	Dovitinib (TKI258)	Inhibiteur de TKI ciblant FGFR, *VEGFR*, PDGFR.	Phase II : NCT00958971 (terminé)
Mutations germinales de *BRCA1/BRCA2*	La mutation induit une fragilité spécifique des cellules tumorales	Olaparib / AZD2281	Inhibiteur de PARP	Phase II (terminé) : NCT00494234 Phase II : NCT01078662
		Veliparib/ ABT-888		Phase II : NCT01009788
		BSI-201		Phase III : NCT00938652 (cancers triples négatifs)
		PF-01367338		Phase II : NCT01074970

Adapté de: INCA « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »

Mélanome métastatique

Vemurafenib (Zelboraf®) inhibiteur de BRAF muté

- Moyenne de survie: 8-10 mois
- Absence d'avancée thérapeutique depuis 30 ans
- **Vemurafenib (Zelboraf®) inhibiteur de BRAF muté**
- **T598 < V600E < S601 (V600 entre 2 sites de phosphorylation)**

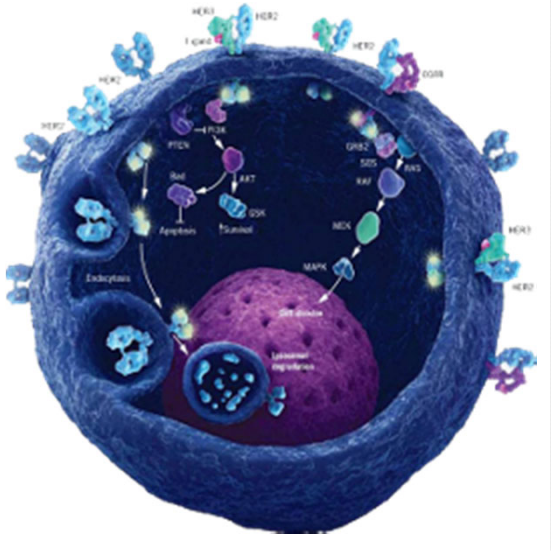


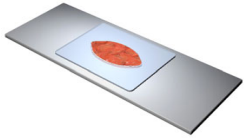
J0

J15

L'actualité du mélanome métastatique

Un nouveau couple test-compagnon/ thérapie ciblée





Mutation présente dans environ 40%

Mélanome: molécules en développement

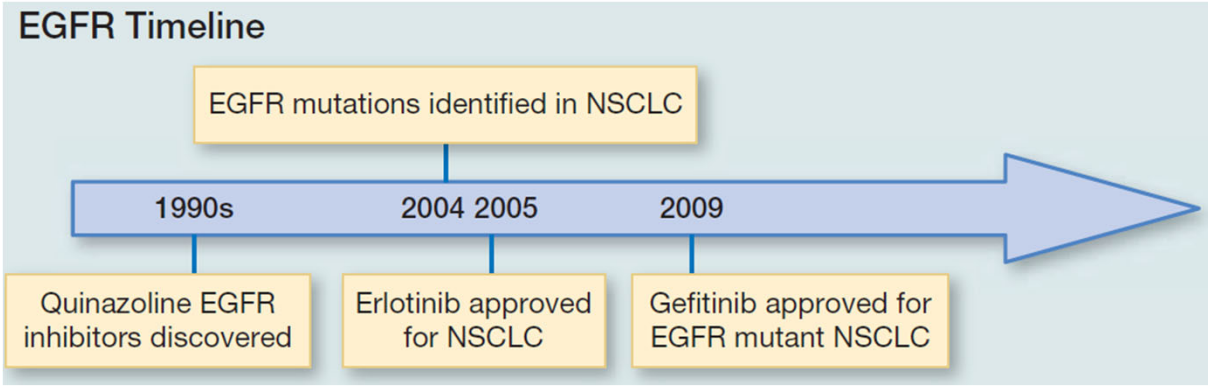
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutation de *BRAF* 39%	Cible moléculaire	**PLX4032/ RO5185426**	**Inhibiteur de BRAF**	Phase II : NCT00949702 Phase III : NCT01006980 ATU de cohorte
		GSK2118436	Inhibiteur de BRAF	Phase I : NCT00880321
	Prédictif de la réponse	AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00936221 Phase II : NCT01166126 Phase II : NCT00866177
		GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01037127
		MEK162	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01320085
		BKM120 + MEK162	Inh de PI3K + inh de MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765
Mutations de *c-KIT* 4%	Cible moléculaire	Imatinib Mesylate	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00470470
		Nilotinib	Inhibiteur de c-kit	Phase III : NCT01028222 Phase II : NCT01099514 Phase II : NCT01168050
		Sunitinib	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00631618
		Dasatinib	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT01092728
Mutations de NRAS	Prédictif de la réponse	AZD6244	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00866177
		BKM120 + MEK162	Inh de PI3K + inh de MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765
Expression de MAGE- A3	Cible moléculaire	GSK 2132231A	Immunothérapie anti-MAGE-A3	Phase III : NCT00796445

Adapté de INCA « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »

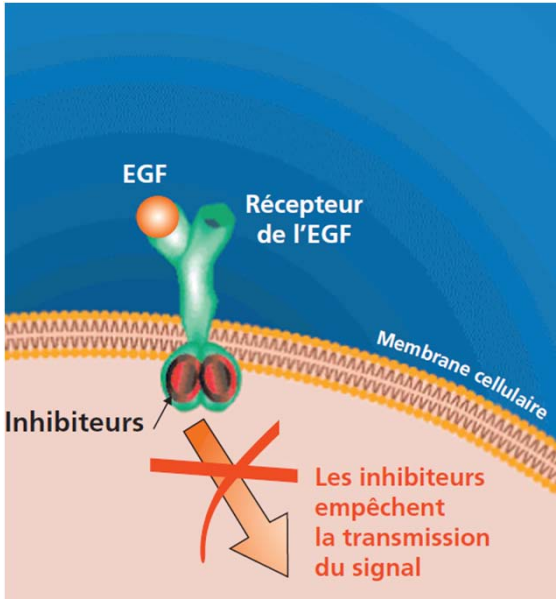
Cancer bronchique non à petites cellules

Et thérapie ciblée (inhibiteur tyrosine kinase EGFR)

- **Carcinomes à petites cellules**
- **Carcinomes non à petites cellules**
  - carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à grandes cellules



Gandhi L. Et Janne P.A. Clin Cancer Res 2012



Valentin et al. Hépato-gastro et oncologie digestive, mai-juin 2011

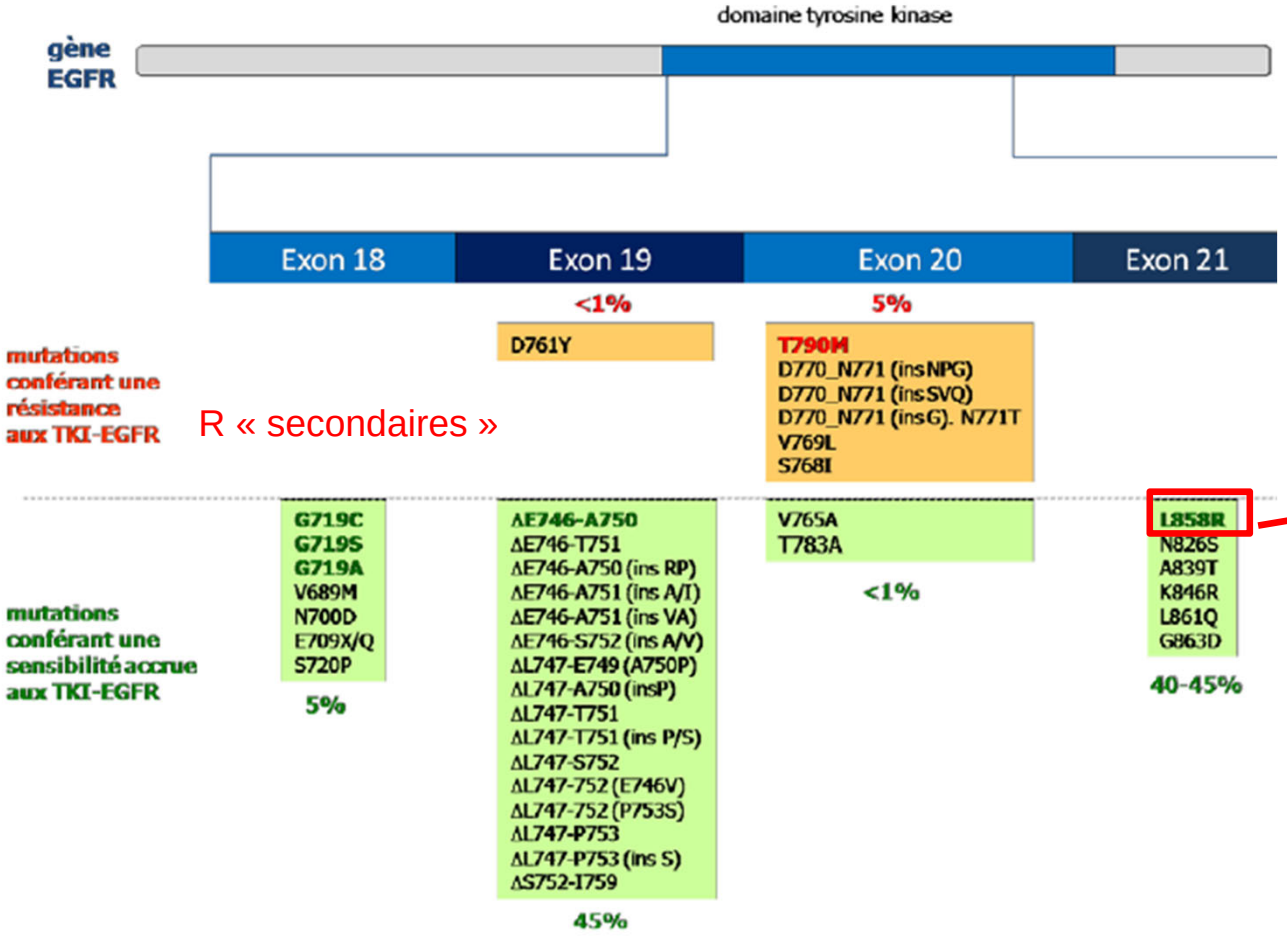
Gefitinib:

- Indication: forme avancée ou métastatique avec mutation activatrice de l'*EGFR*.
- survie médiane sans progression / chimio: x 2 (**10,8 mois *versus* 5,4 mois**)
- meilleur taux de réponse (**73,7 % *versus* 30,7 %)**

Erlotinib en 1ère ligne

- Survie sans progression (# chimiothérapie)
- Etude OPTIMAL : > **1 an *versus* 5 mois**
- Etude CALGB 30406 : médiane > **31 mois *versus* 12 mois**

Les mutations du gène EGFR

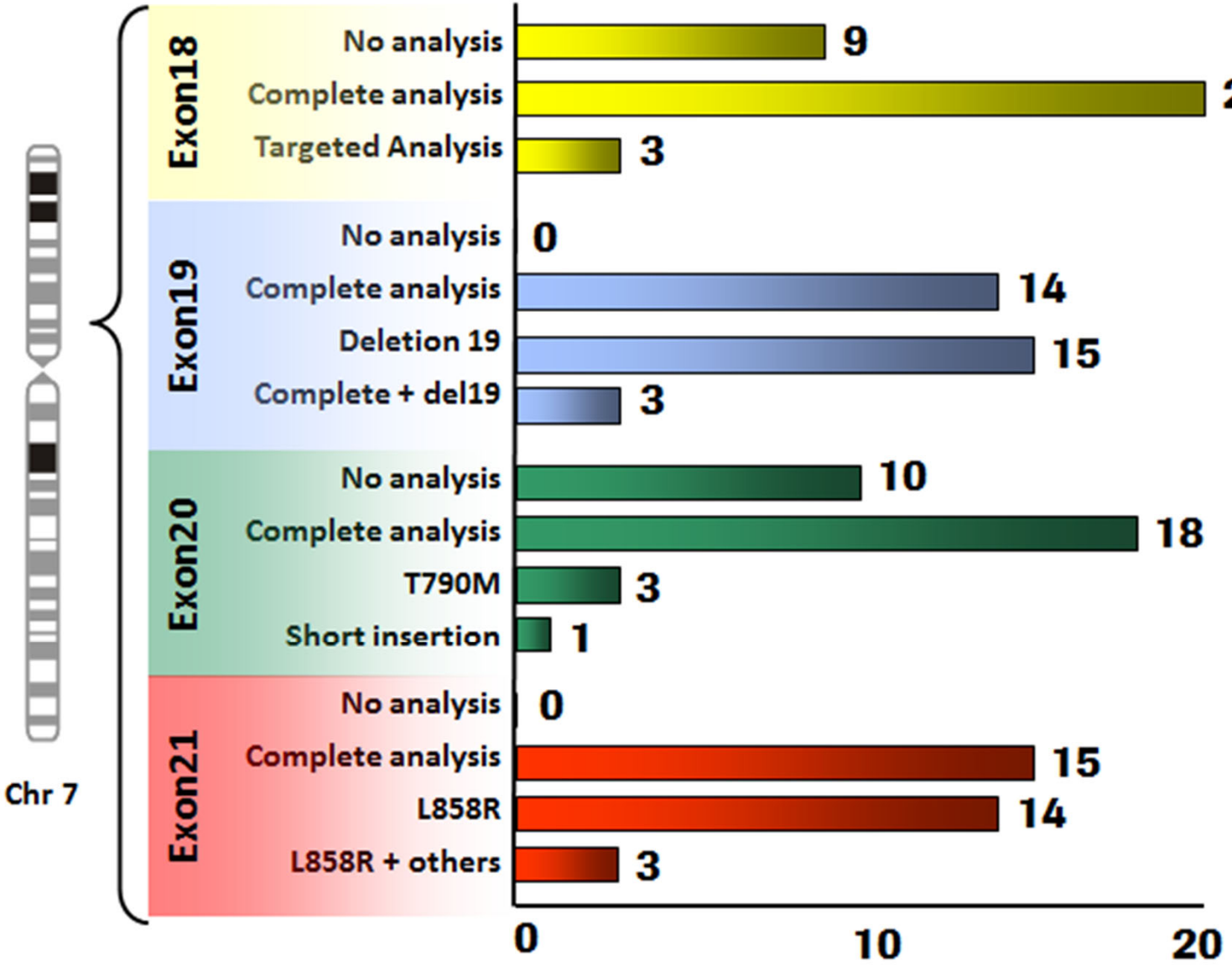


90% des mutations de l'exon 21
3,3 % de tous les patients

Ces mutations plus fréquemment retrouvées dans/ chez:

- Adénocarcinome
- Femmes
- Patients d'origine asiatique
- Non-fumeurs

EGFR: l'activité des 28 plateformes INCA



Source : **INCA 2010**

Mutations EGFR

Influence de la technique sur le taux observé

Répartition des taux de mutations *EGFR* en 2010 (%)

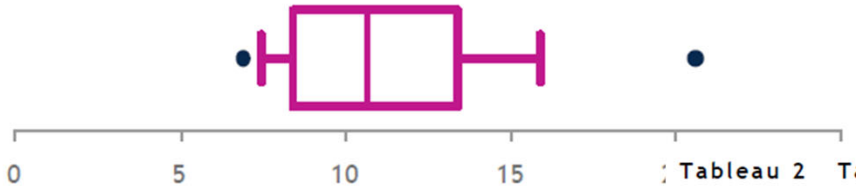


Tableau 2 Taux de mutations sur l'exon 21 de l'*EGFR*

	Toutes analyses	Analyse globale	Analyse ciblée
Nombre de laboratoires	34	21	13
Nombre de patients testés	11533	7158	4375
Nombre de patients avec mutation (%)*	382 (3,31%)	229 (3,20%)	153 (3,50%)
Mutations ponctuelles :	379 (3,29%)	226 (3,16%)	153 (3,50%)
dont L858R :	*350 (3,03%)*	*198 (2,77%)**	*152 (3,47%)**
dont L861Q :	*14 (0,12%)*	*13 (0,18%)*	*1 (0,02%)*
autres :	*15 (0,13%)*	*15 (0,21%)*	-
Non renseigné :	3	3	-

Source INCA « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »

Recherche des mutations EGFR: réactifs standardisés

Mutations	Exon 18	Exon 19	Exon 20	Exon 21
prioritaires:		délétion		L858R
utiles:	G719S/A/C			L861Q

Mutation specific calls:			
Exon 18	Exon 19	Exon 20	Exon 21
G719A/C/S	Exon 19 Del (31)	T790M S768I Exon 20 Ins (6)	L858R (2) L861Q

Company	Test	Screened mutations	Technology
Roche	Cobas EGFR mutation test	41 mutations	RT-PCR test
Qiagen	Therascreen EGFR PCR Kit	29 mutations	ARMS and Scorpions PCR technologies
Qiagen	Therascreen EGFR Pyro Kit	29 mutations	Pyrosequencing
Amoy Diagnostics	AmoyDx EGFR	29 mutations	RT-PCR format with "mutation specific amplification technology"
PNA Bio	PNAClamp™ EGFR Mutation Detection Kit	29 mutations	RT-PCR format with PNA probes

D'après une communication de F. Nowak, INCA, 13/01/2012

Identification de protéines mutantes en IHC*

Performance comparée avec les tests moléculaires

	Exon	Frequency of Reports[1]	cobas® coverage	IHC[3] coverage
Distribution of EGFR Mutations in NSCLC according to COSMIC v.51	Exon 18			
	Exon 19			
	Exon 20			
	Exon 21			
	All Others [2]			
	Total Coverage			

- IHC Technique **d'immuno-histo-chimie**, réactif Roche Tissue Diagnostics

Données internes (montrées seulement au cours de la conférence)

Performance comparée des différentes techniques
et choix stratégique d'algorithme diagnostique

		test moléculaire cobas Roche	test IHC Roche	Séquenceur à haut débit Roche 454 (>1%)
Sensitivity (Cutoff >1% by 454)	Exon 19 Del			100%
				100%
	L858R			100%
Specificity (Cutoff >1% by 454)	Exon 19 Del			100%
				100%
	L858R			100%

Délai du résultat*: **1 à 2 sem** **24 H** **1 mois**

** Dépendant essentiellement de l'activité du laboratoire*

Données internes (montrées seulement au cours de la conférence)

La prise en considération des délais de traitement

Exemple du cancer du poumon

Délais mesurés dans la prise en charge du cancer du poumon

- **délai d'accès à la proposition thérapeutique**
  - compte rendu anatomopathologique de la biopsie → RCP
- **délai d'accès au premier traitement** (chirurgie ou chimiothérapie)
  - RCP → intervention chirurgicale ou la première séance de chimiothérapie
- **délai global** imagerie-premier traitement (chirurgie ou chimiothérapie)

FNORS

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Région
Alsace
Auvergne
Franche-Comté
Lorraine
Nord – Pas-de-Calais
PACA
Poitou-Charentes
Picardie

LES FAITS MARQUANTS

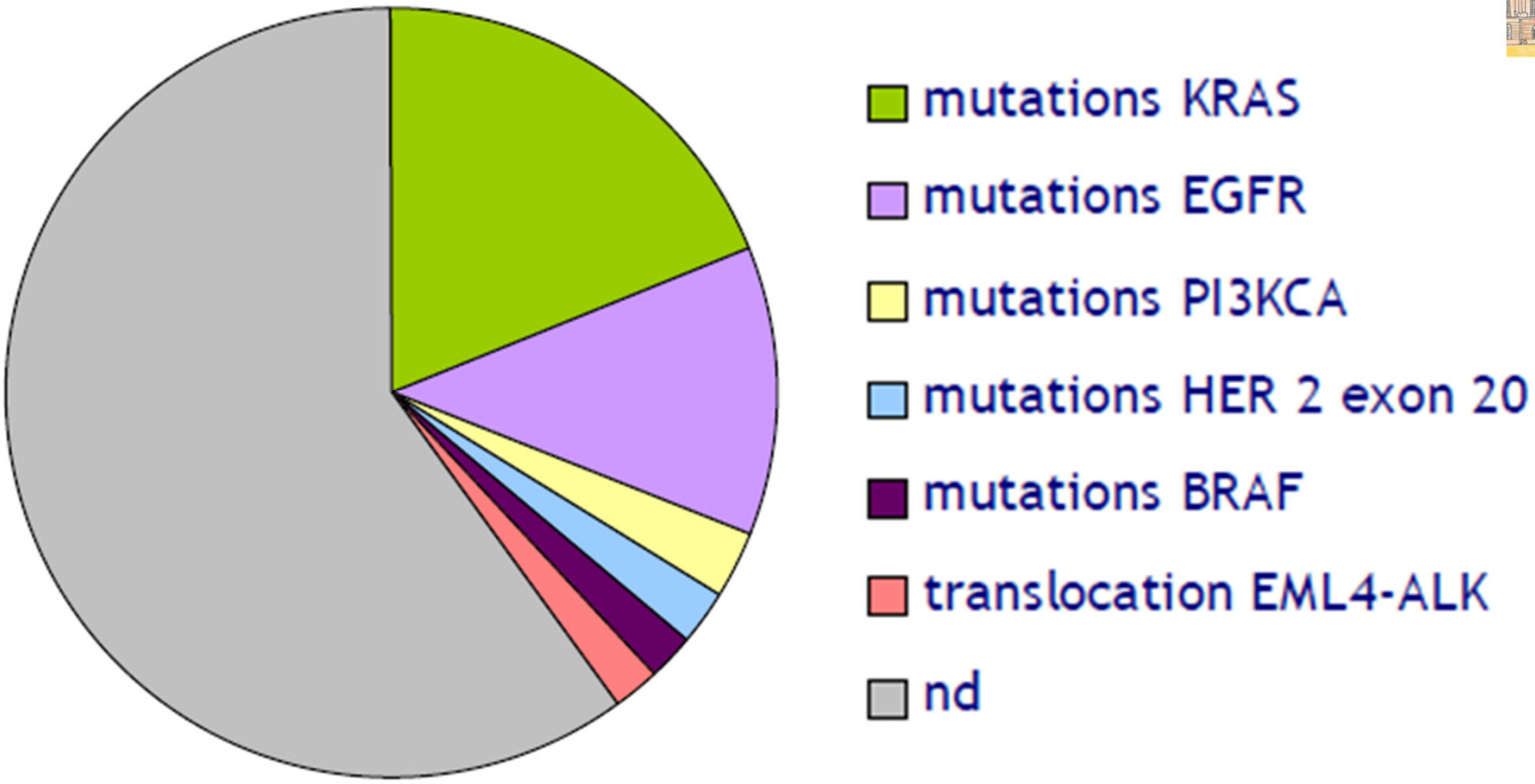
Les valeurs moyennes et médianes du délai d'accès à la proposition thérapeutique :

✓ Un délai moyen d'accès à la proposition thérapeutique de 13,5 jours (écart-type : 10,7 jours).

✓ Des différences significatives de délai d'accès à la proposition thérapeutique entre régions.

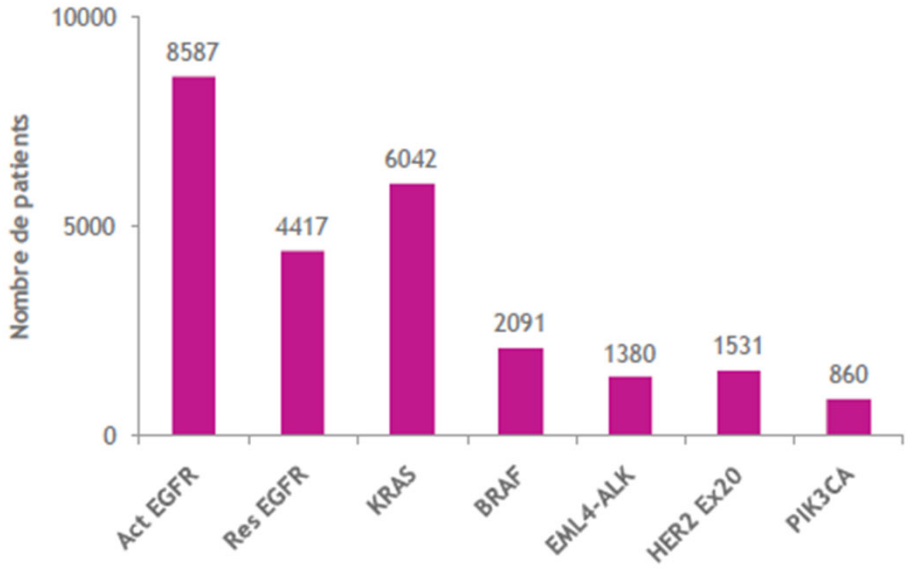
L’approche moderne du cancer du poumon

Classification moléculaire



Cancer du poumon et mutations EGFR

Activité des plateformes INCA

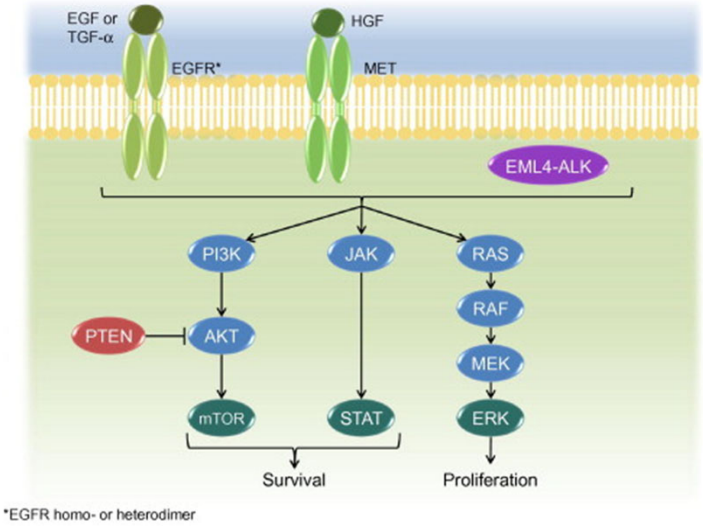


	Nombre total de patients	Nombre de patients avec anomalie	Nombre de patients avec résultat non interprétable
Mutations activatrices d'*EGFR*	8587	845 (9,7%)	954 (11,1%)
Mutations inhibitrices d'*EGFR*	4417	60 (1,4%)	499 (11,3%)
Mutations de *KRAS*	6042	1523 (25,6%)	544 (9,0%)
Mutations de *BRAF*	2091	45 (2,2%)	176 (8,4%)
Mutation dans l'exon 20 de *HER2*	1531	13 (0,8%)	173 (11,3%)
Translocation d'*EML4-ALK*	1380	59 (4,3%)	161 (11,7%)
Mutation de *PI3KCA*	860	19 (2,2%)	48 (5,6%)

Source INCA « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »

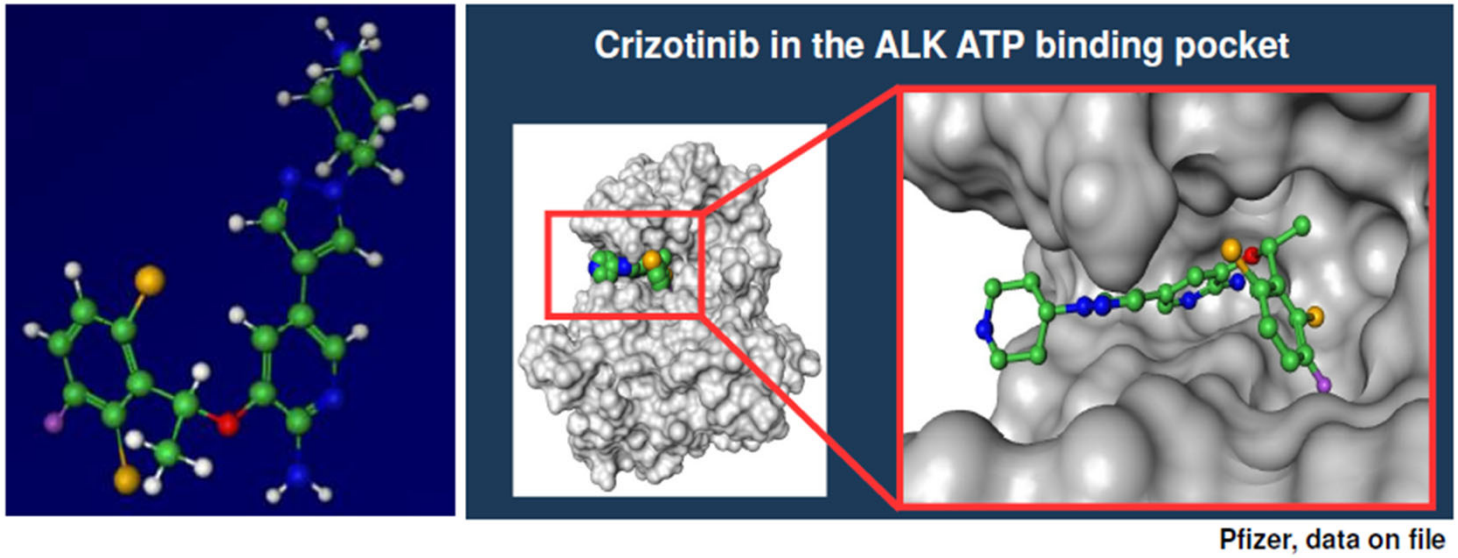
Autre thérapie ciblée dans le cancer du poumon

Crizotinib, inhibiteur de la tyrosine kinase ALK



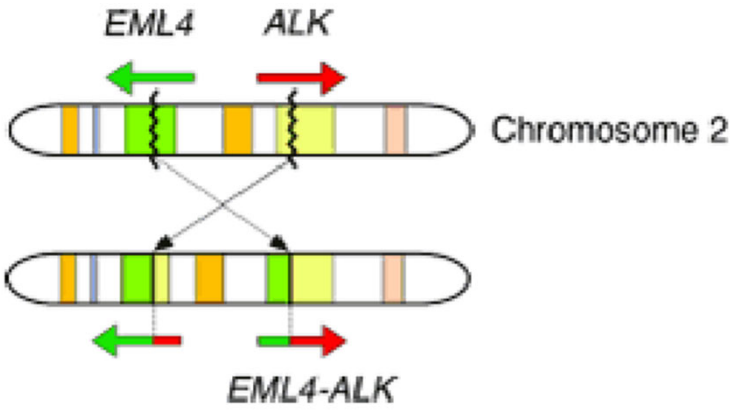
*EGFR homo- or heterodimer

Scagliotti et al., Euro J of Cancer, 2012

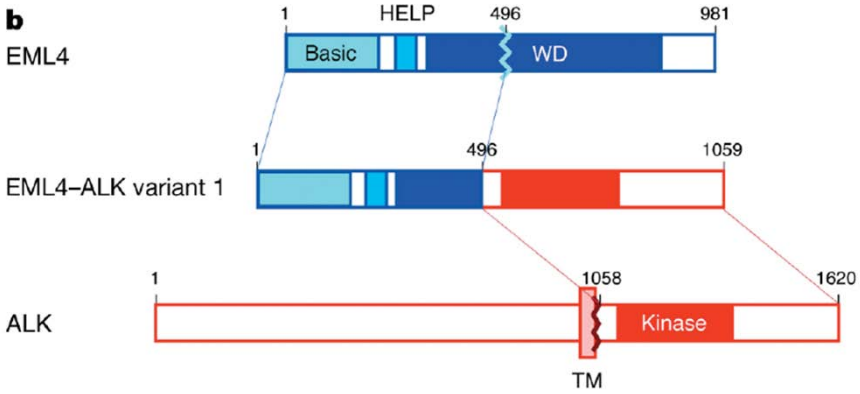


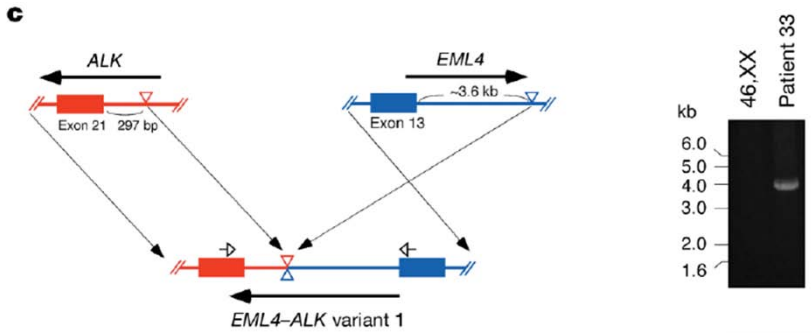
Pfizer, data on file

CBNPC avec évènement impliquant le gène ALK



EML4: Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

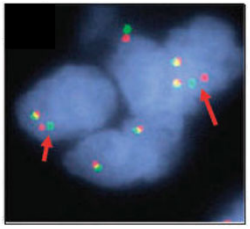


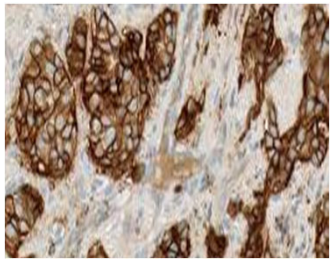


Soda et al., Nature 2007

Collaboration inter-groupes pharmaceutiques

Pour le développement d'un nouveau test-compagnon





Crizotinib (Xalkori®):

- **Juillet 2011** : obtention d'une ATU de cohorte (AFSSAPS)
- « **Il est indispensable avant traitement** de réaliser une recherche de la translocation ALK effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca »

- Test FISH

10 janvier 2012

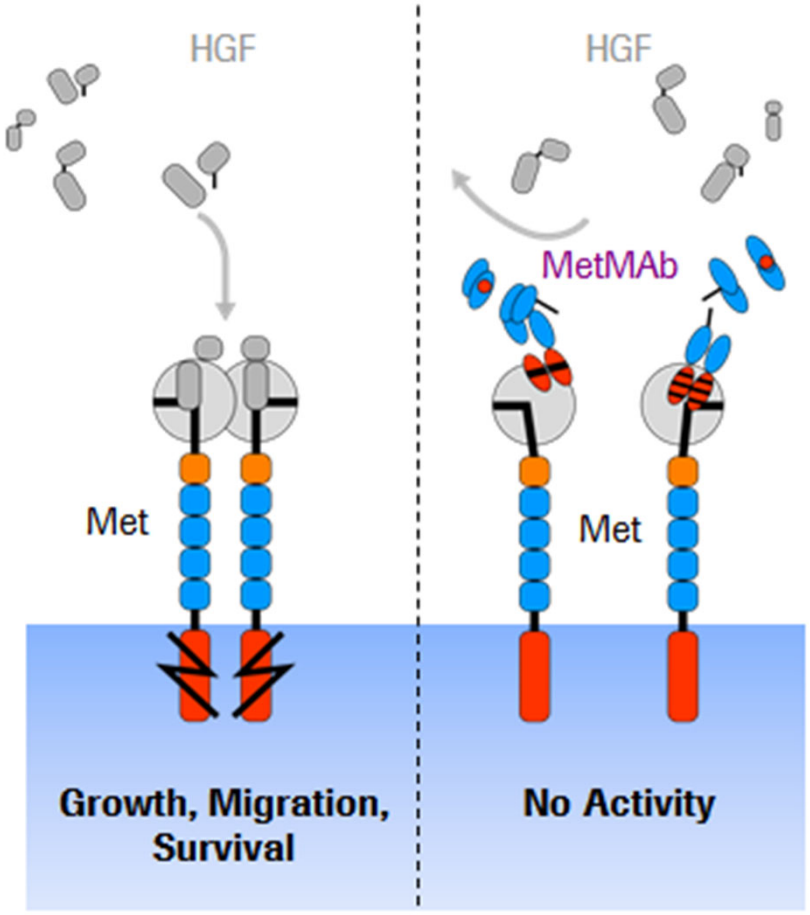
« Roche et Pfizer annoncent leur collaboration au développement du premier **test-compagnon** totalement automatisé en **immunohistochimie pour identifier les patients avec réarrangements du gène ALK** »

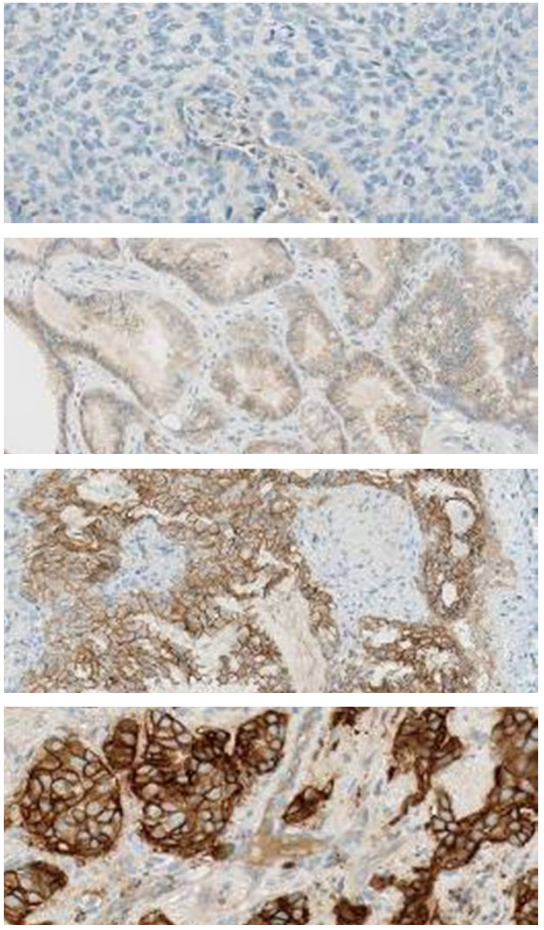
Autre thérapie ciblée dans le cancer du poumon

Onartuzumab : MetMAb, Anti-Met Monovalent

Met est amplifié, muté, et surexprimé dans de nombreuses tumeurs

Surexpression de mauvais pronostic





Cancer du poumon: molécules en développement

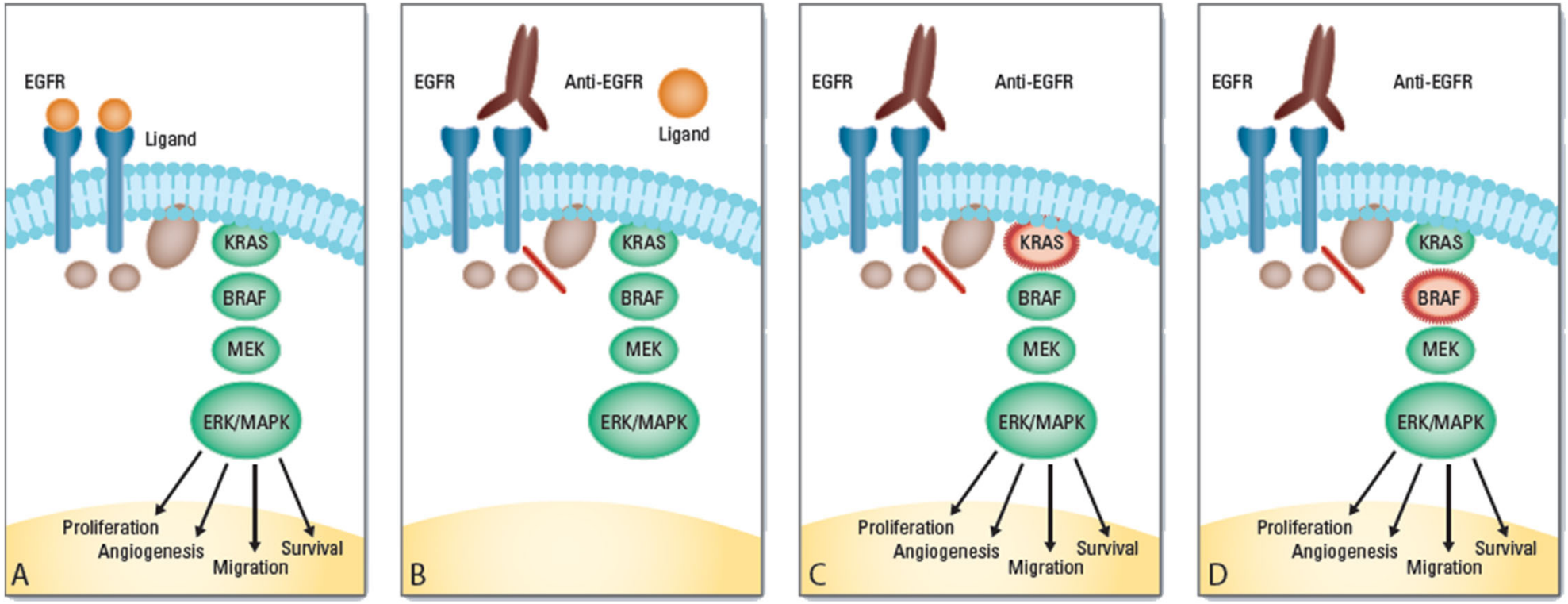
Biomarqueur	Fonction	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutations - activatrices de l'*EGFR* **10,5 %**	Cible moléculaire	Gefitinib Erlotinib	Inhibiteurs réversibles de l'*EGFR*	AMM
		BIBW 2992	Inhibiteur irréversible de l'*EGFR* et de *HER2*	Phase II : NCT00525148 Phase III : NCT00949650
		PF00299804/ PF299	Inh irréversible de *EGFR* / *HER2*	Phase III : NCT01000025 Phase II : NCT00548093
		Panitumumab	Ac anti-*EGFR*	Phase II : NCT01088620 NCT01042288
		AUY922	inh de HSP90	Phase I/II : NCT01259089 Phase II : NCT01124864
- de résistance primaire de l'*EGFR*	Cible moléculaire + [Résistance TKI-*EGFR*]	BIBW 2992	Inh irréversible de *EGFR* / *HER2*	Phase II : NCT00525148 Phase III : NCT00949650
		PF00299804/ PF299	Inh irréversible de *EGFR* / *HER2*	Phase III : NCT01000025 Phase II : NCT00548093
Mutations exon 20 de *HER2*	Cible moléculaire	BIBW 2992	Inh irrévers de *EGFR* / *HER2*	Phase II : NCT00730925
Mutation activatrice *EGFR* Mutation de *HER2* Amplification de *HER2*	Cible moléculaire	PF-00299804	Inhibiteur de *HER2*	Phase II : : NCT00818441
Translocations *EML4- ALK*	Cible moléculaire	PF-02341066	Double inh MET/ALK	Phase III : NCT00932893 Phase II : NCT00932451
	Prédictif de la réponse	retaspimycin HCl/ IPI-504	Inhibiteur HSP90	Phase II : NCT01228435
Mutations *KRAS*	Prédictif de la réponse	GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01362296
		AZD6244	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01239290
		Ridaforolimus (AP 23573, Deforolimus)	Inhibiteur de mTOR	Phase II : NCT00818675
		ARQ 197	Inhibiteur de c-Met	Phase II : NCT01395758
		AUY922	Inhibiteur de HSP90	Phase II : NCT01124864
		retaspimycin HCl/ IPI-504	Inhibiteur HSP90	Phase 1b/II : NCT01427946
		BKM120 + MEK162	Inh de PI3K + inh de MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765
Mutation de *BRAF*	Cible moléculaire	GSK2118436	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01336634
		GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01362296
		BKM120 + MEK162	Inh de PI3K + inh de MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765
Mutation de	Cible moléculaire	BKM120	Inhibiteur de PI3KCA	Phase II : NCT01297491
	Prédictif de la réponse	GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01362296
Mutations de NRAS		BKM120 + MEK162	Inh de PI3K + inh de MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765
Expression de MAGE-A3	Cible moléculaire	GSK 2132231A	Immunothérapie anti-MAGE-A3	Phase III : NCT00480025

Adapté de: INCA « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »

Cancer colorectal et thérapies ciblées anti-EGFR

Indications restreintes aux statuts KRAS non muté

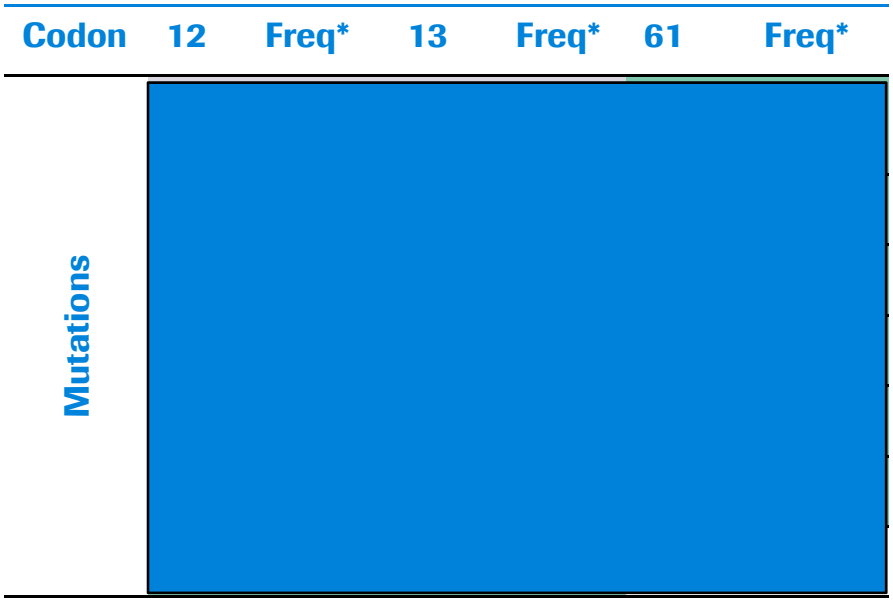
Erbitux® (cetuximab)
Vectibix® (panitumumab)



Source: http://www.clarientinc.com/clarient-home/kras-and-braf.aspx

Cancer colorectal et Mutations KRAS

Activité des plateformes INCA



Mutations détectées par *test X*

Mutations détectées par **cobas**® Test seulement

Données internes (montrées seulement au cours de la conférence)

Cancer colo-rectal: molécules en développement

Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutation de *KRAS* **37,5 %**	**Prédiction de la non réponse**	**Panitumumab Cetuximab**	**Anticorps anti-*EGFR***	**AMM**
	Prédictif de la réponse	XL281/ BMS-908662	Inhibiteur de RAF	Phase I/II : NCT01086267
		MSC1936369B	Inhibiteur de MEK	Phase I/II : NCT01085331
		AZD6244	Inhibiteur de MEK	Phase I : NCT01287130 Phase II : NCT01116271
		AMG 479	anti-IGF1-R	Phase II : NCT00813605
		OSI-906	Inhibiteur d'IGF1-R	Phase I/IB : NCT01016860
		AMG 655	anti - Death Receptor-5	Phase II : NCT00813605
		Sorafenib	Inhibiteur multi-kinases	Phase I/II : NCT00989469
		Regorafenib/ BAY 73-4506	Inhibiteur multi-kinases	Phase II : NCT01298570
		BKM120 + MEK162	Inh de PI3K + inh de MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765
Mutation de *BRAF*	Cible moléculaire	PLX4032/ RO5185426	Inhibiteur de BRAF	Phase I : NCT00405587
		XL281/ BMS-908662	Inhibiteur de RAF	Phase I/II : NCT01086267
	Prédictif de la réponse	Regorafenib/ BAY 73-4506	Inhibiteur multi-kinases	Phase II : NCT01298570
		AZD6244	Inhibiteur de MEK	Phase I : NCT01287130 Phase II : NCT01116271
		BKM120 + MEK162	Inh PI3K + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765
Mutations de NRAS	Prédictif de la réponse	BKM120 + MEK162	Inh PI3K + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01363232
		BEZ235 + MEK162	Inh PI3K/mTOR + inh MEK1/2	Phase Ib : NCT01337765

Adapté de: INCA « Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2011 »

Plateformes de génétique moléculaire des cancers

Correspondants des tests de génétique à Toulouse

(n=28)

Correspondants EGFR - FRANCE

Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers

Correspondants ALK pour les cancers du poumon - FRANCE

Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers

⇨ **Laboratoire : Génétique Moléculaire et Anatomie Pathologique**

Service d'Anatomie Pathologique et d'Histologie
Cytologie
CHU de Toulouse
Hôpital Rangueil
1 avenue du Professeur Jean Poulhès
TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex 09

Dr. ROUQUETTE Isabelle
rouquette.i@chu-toulouse.fr

☎ 05.61.32.28.61
🖷 05.61.32.21.27

Correspondants KRAS - FRANCE

Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers

⇨ **Laboratoire : Génétique Moléculaire et Anatomie Pathologique**

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques
CHU de Toulouse
Hôpital Purpan
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 09

Pr. BROUSSET Pierre

Dr. SELVES Janick
selves.j@chu-toulouse.fr

☎ 05.61.77.76.35
🖷 05.61.77.76.03

Correspondants BRAF pour les mélanomes - FRANCE

Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers

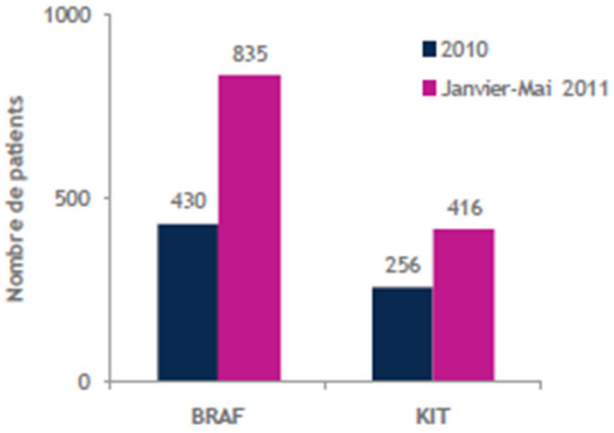
⇨ **Laboratoire : Génétique Moléculaire et Anatomie Pathologique**

Service d'Anatomie Pathologique
Plateforme de Génétique Moléculaire des
Tumeurs de Midi-Pyrénées
CHU de Toulouse
Hôpital Purpan
Place du Dr. BAYLAC
TSA-40031
31059 TOULOUSE Cedex 09

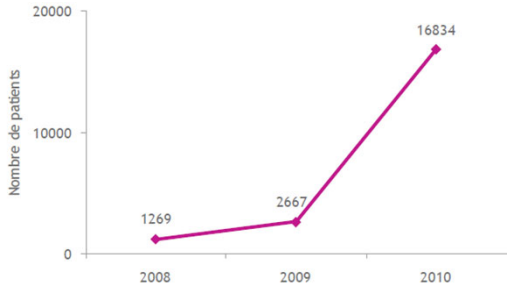
Pr. LAMANT Laurence
lamant.l@chu-toulouse.fr
☎ 05.61.77.22.56
🖷 05.61.77.76.03

Dr. TOURNIER Emilie
tournier.e@chu-toulouse.fr
☎ 05.61.77.22.64
🖷 05.61.77.76.03

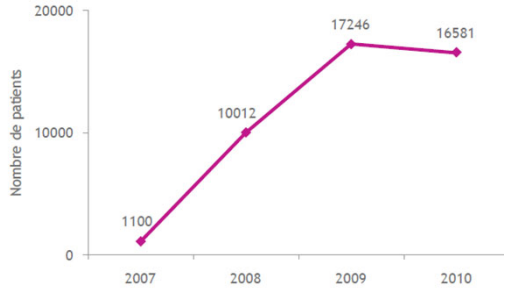
Evolution de l'activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers de l'INCA



Mélanome: 9 780 nouveaux cas/ an
835 patients ont bénéficié d'une recherche de mutation BRAF dans la période janv-mai 2011



Cancer du poumon non à petites cellules**: 32 000 nouveaux cas/ an**
16 834 patients ont bénéficié d'une recherche de mutations EGFR en 2011



Cancer colo-rectal: 40 000 nouveaux cas/ an
16 581 patients ont bénéficié d'une recherche de mutations KRAS en 2011

Conclusion

L'avenir est aux traitements « bioguidés »!

- les marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée ;
- les marqueurs orientant le processus diagnostique ;
- les marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques ;
- les marqueurs pronostiques orientant la stratégie de traitement du patient ;
- les marqueurs permettant le suivi de la maladie résiduelle.