

DÉCEMBRE 2012

Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en 2012

COLLECTION

Bilans d'activité 8 d'évaluation

LES TESTS PRÉDICTIFS DANS LES
PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE
MOLÉCULAIRE :

- SYNTHÈSE DE L'ACTIVITÉ 2011
- PROGRAMME BIOMARQUEURS ÉMERGENTS
- PROGRAMME D'ASSURANCE QUALITÉ
- BASES DE DONNÉES

Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, l'Institut national du cancer stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CE RAPPORT :

- Étienne LONCHAMP, département innovation, direction de la recherche et de l'innovation, INCa
- Frédérique NOWAK, responsable du département innovation, direction de la recherche et de l'innovation, INCa

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013.

Mesure 21

Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations.

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

Ce document doit être cité comme suit : ©*Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en 2012.*
Collection Bilans d'activité et d'évaluation, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2012.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ ET FAITS MARQUANTS	4
INTRODUCTION	5
METHODE	7
LES TESTS RÉALISÉS EN 2011 POUR UN ACCÈS AUX THÉRAPIES CIBLÉES DISPOSANT D'UNE AMM	8
1. Liste des marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée.....	8
2. Translocation de <i>BCR-ABL</i> dans les leucémies – prescription d'imatinib, de dasatinib ou de nilotinib	9
2.1. Détection du transcrit de fusion <i>BCR-ABL</i>	9
2.2. Quantification de <i>BCR-ABL</i>	10
2.3. Recherche de mutations d' <i>ABL</i>	11
2. Amplification de <i>HER2</i> dans le cancer du sein – prescription de trastuzumab ou de lapatinib	12
3. Amplification de <i>HER2</i> dans le cancer de l'estomac – prescription de trastuzumab	13
4. Mutations de <i>KRAS</i> dans les cancers colorectaux – prescription de cetuximab et de panitumumab	14
5. Mutations de <i>KIT</i> et de <i>PDGFRA</i> dans les GIST – prescription d'imatinib	16
6. Mutations d' <i>EGFR</i> dans le cancer du poumon – prescription de gefitinib ou d'erlotinib	18
7. Récapitulatif des tests prédictifs effectués dans les plateformes depuis 2007	20
DETECTION PROSPECTIVE DES BIOMARQUEURS EMERGENTS EN 2011	21
1. Cancer du poumon.....	22
2. Cancer colorectal	23
3. Mélanome	25
4. Impact du programme biomarqueurs émergents pour les patients.....	26
ASSURANCE QUALITE DES TESTS	27
1. Publications de l'INCa	27
2. Campagnes d'évaluations externes de la qualité	27
BASES DE DONNÉES	29
1. Base de données dans le cancer du poumon : le projet BIOMARQUEURS France	29
2. Base de données dans le mélanome : le projet MELBASE	29
CONCLUSION	31
ANNEXE 1. PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS	32
ANNEXE 2. LA CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE DES TUMEURS POUR DÉCIDER DE LA THÉRAPIE : L'INITIATIVE FRANÇAISE	33

RÉSUMÉ ET FAITS MARQUANTS

- ✓ **La majorité des nouvelles molécules à activité antitumorale cible un évènement moléculaire déterminant dans le développement tumoral et présent chez des sous-groupes spécifiques de patients. De ce fait, la caractérisation moléculaire de la tumeur devient un critère indispensable dans le choix de la stratégie thérapeutique.**

- ✓ **En 2012, 8 biomarqueurs conditionnaient l'emploi de 11 molécules disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans 7 localisations tumorales dont le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer du sein.**

- ✓ **55 000 patients ont bénéficié en 2011 d'un test de génétique moléculaire déterminant l'accès à une thérapie ciblée disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dont :**
 - **6 500 recherches de translocations *BCR-ABL* pour des patients atteints d'une leucémie ;**
 - **17 000 examens pour la recherche de mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal ;**
 - **20 700 examens pour la recherche de mutations d'*EGFR* dans le cancer du poumon.**

- ✓ **Le programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents mis en place par l'INCa a permis la réalisation de 76 300 tests de génétique moléculaire pour la recherche d'altérations moléculaires pour des molécules en phase de développement clinique dont :**
 - **58 400 tests dans le cancer du poumon pour 20 750 patients;**
 - **12 500 tests dans le cancer colorectal pour 17 000 patients ;**
 - **5 400 tests dans les mélanomes pour 3 900 patients.**

- ✓ **Un programme d'assurance qualité spécifique est mis en place au niveau national par l'INCa.**

- ✓ **Deux bases de données (BIOMARQUEURS France et MELBASE) sont soutenues par l'INCa pour collecter les données moléculaires en lien avec les données épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et de suivi des patients dans le cancer du poumon et le mélanome.**

INTRODUCTION

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses a permis, en décrivant mieux la maladie, d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, puis de développer des thérapies ciblées contre celles-ci. L'exemple princeps est l'imatinib, utilisé pour le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie aiguë lymphoblastique et dont les cellules tumorales sont porteuses d'une translocation de *BCR-ABL*. Par ailleurs, la mise en évidence d'autres altérations moléculaires permet d'expliquer la résistance de certains patients à des thérapies ciblées, malgré la présence de la cible dans leur tumeur. La mutation de *KRAS* permettant de prédire la non-réponse au panitumumab et au cetuximab dans le cancer colorectal en est un exemple. La caractérisation moléculaire de la tumeur devient ainsi un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique, qui ne repose plus seulement sur le type et le stade de la maladie. Elle permet un accès optimal aux thérapies ciblées : pour prescrire un traitement aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, pour ne pas prescrire un traitement inutile, toxique et coûteux.

Les altérations moléculaires spécifiques mises en évidence dans les cellules tumorales peuvent permettre également d'orienter ou de préciser le diagnostic de la maladie ou encore de fournir des éléments pronostiques, orientant la prise en charge des patients.

Dans ce contexte, l'INCa a mis en place un programme spécifique dès 2006 afin de soutenir la structuration de la génétique moléculaire.

On compte 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réparties sur l'ensemble du territoire soutenues par l'INCa et la DGOS (Fig. 1). Les plateformes regroupent plusieurs laboratoires pouvant appartenir à des établissements différents, permettant d'offrir aux patients l'ensemble des techniques indispensables de génétique moléculaire pour toutes les pathologies concernées. Elles ont pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge, CHU, CLCC, CH ou établissement privé.

Le développement de ces plateformes s'inscrit dans la mise en œuvre de la mesure 21 du Plan cancer 2009-2013, « Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations ».

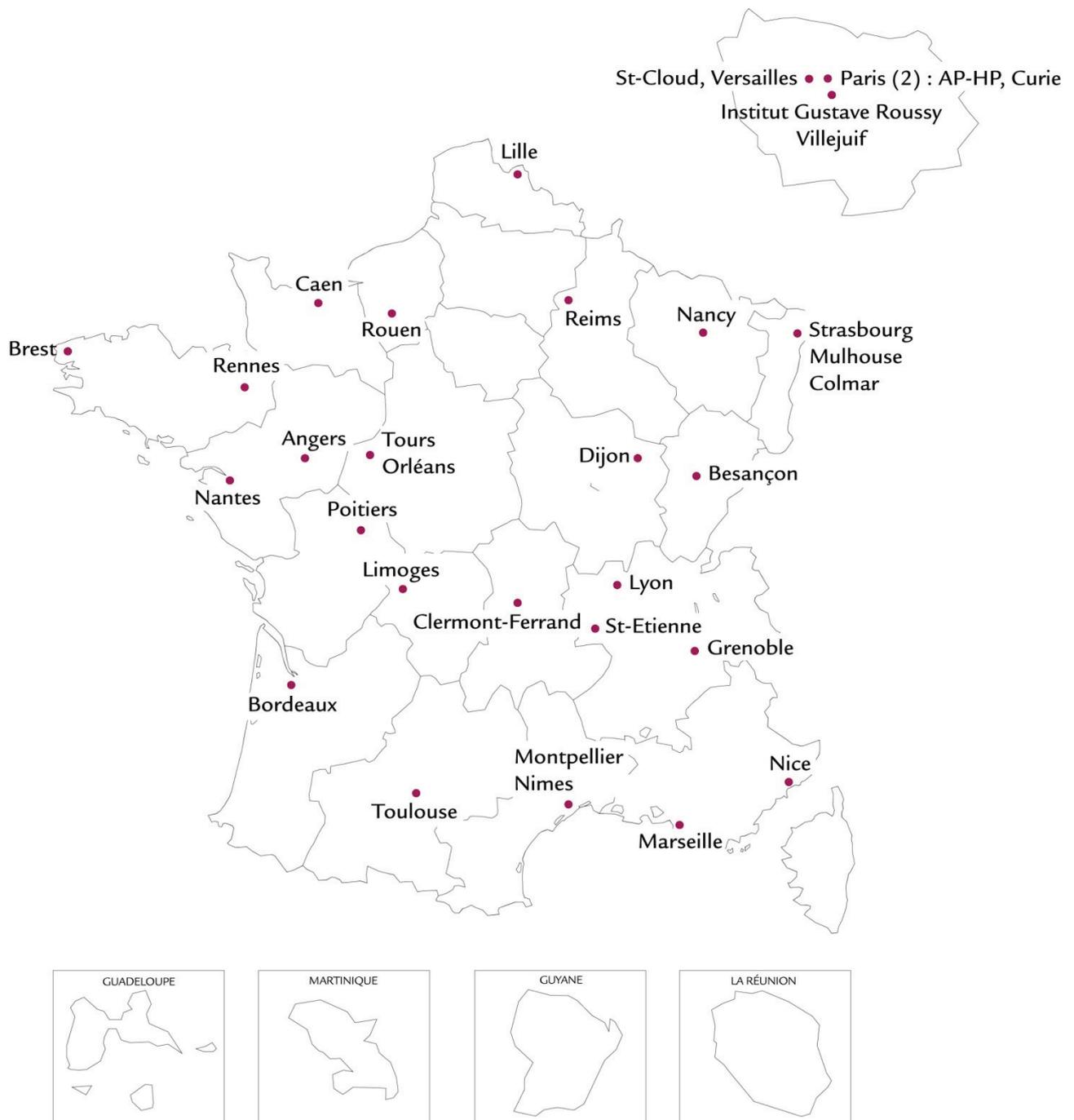
L'activité des plateformes peut être regroupée en fonction de l'utilisation des marqueurs dans la prise en charge des patients :

- 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.

Ce document s'intéresse aux tests prédictifs pour l'accès aux thérapies ciblées. Il présente la synthèse de l'activité des plateformes de génétique moléculaire en 2011 pour l'accès aux thérapies ciblées disposant d'ores et déjà d'une autorisation de mise sur le marché. La synthèse de l'activité 2011 pour l'ensemble des tests moléculaires réalisés au sein des plateformes de génétique moléculaire est publiée conjointement dans le rapport « Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2011 ». Ce document présente également les données d'activité 2011 du programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents qui a été mis en place pour anticiper l'arrivée des nouvelles thérapies ciblées et permettre aux plateformes d'être immédiatement opérationnelles lorsque ces thérapies deviennent disponibles pour les patients. Il présente enfin les actions de l'INCa menées pour assurer la qualité de ces tests prédictifs et collecter les données moléculaires, épidémiologiques et cliniques

Ce rapport s'adresse plus particulièrement aux tutelles de l'INCa et aux professionnels concernés par les thérapies ciblées (cliniciens, biologistes, anatomopathologistes, industriels du médicament et du diagnostic, etc.).

Figure 1 : Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers



MÉTHODE

Chaque année, l'INCa établit un formulaire afin de recenser, pour chaque test et pour chaque localisation tumorale, les données suivantes :

- le nombre total de tests réalisés ;
- le nombre de patients pour qui un test a été effectué ;
- l'origine des prescriptions pour ces patients, en distinguant pour les prescriptions provenant des établissements des plateformes, des centres hospitaliers hors plateformes, des établissements privés et celles provenant d'autres plateformes.
- le nombre de patients pour lesquels une altération moléculaire a été identifiée, le nombre de patients ne présentant aucune altération et le nombre de patients pour lesquels le résultat du test n'était pas interprétable.

Ce formulaire est complété et transmis à l'INCa par les 28 plateformes une fois par an.

Concernant les tests réalisés dans le cadre du programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents, un suivi trimestriel est réalisé afin de prendre en compte l'évolution rapide de l'activité. Pour ces tests, une attention particulière est portée aux choix techniques des plateformes et aux aspects qualitatifs. Ainsi, en sus des données listées ci-dessus, sont recensées les données suivantes pour chaque test :

- le délai de rendu des résultats ;
- pour les patients pour qui un résultat n'a pu être rendu, il est demandé de préciser si le non-rendu de résultat est dû à un défaut d'amplification de l'ADN, à des échantillons dont le taux de cellules tumorales est inférieur au seuil de détection du laboratoire ou à un manque de matériel ;
- la ou les techniques utilisées pour la réalisation des tests.

L'INCa rassemble les données transmises par les plateformes et calcule des indicateurs qui permettent d'assurer un suivi de l'activité au niveau national notamment de :

- l'évolution du nombre annuel d'exams effectués et du nombre de patients concernés ;
- le pourcentage global de patients pour qui une anomalie moléculaire a été mise en évidence à l'échelle nationale. Cet indicateur permet d'estimer le respect des indications de prescriptions. Le suivi de son évolution permet de mettre en évidence d'éventuels élargissements ou restrictions de prescriptions ;
- le pourcentage de patients pour qui un résultat n'a pu être rendu. Ils constituent des indicateurs de la qualité des phases préanalytiques et analytiques de l'examen. Une analyse plus détaillée des causes de non-rendu des résultats a été réalisée pour plusieurs tests ;
- la répartition de l'activité entre les plateformes ;
- l'origine des prescriptions. L'activité provenant des CH et des établissements privés extérieurs permet de suivre le maillage régional de la plateforme. Le dernier item permet de suivre l'activité de recours que des plateformes effectuent à un niveau extrarégional pour certains marqueurs.

Suite au rapprochement de l'Institut Curie et du centre René Huguenin/CH de Versailles, les données d'activité de ces deux plateformes ont été réunies sous la même entité.

LES TESTS RÉALISÉS EN 2011 POUR UN ACCÈS AUX THÉRAPIES CIBLÉES DISPOSANT D'UNE AMM

1. Liste des marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée

Depuis 2001, plusieurs thérapies ciblées ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) restreinte à un groupe de patients présentant des altérations moléculaires spécifiques (Tableau 1).

Tableau 1. Thérapies ciblées disposant d'une AMM et marqueurs moléculaires associés

Pathologie	Biomarqueur	Molécule prescrite	Date de l'AMM
Leucémie myéloïde chronique (LMC) / Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	1. Translocation de <i>BCR-ABL</i> au diagnostic 2. Détection de <i>BCR-ABL</i> pour le suivi de la maladie résiduelle 3. Mutation d' <i>ABL</i>	1. Prescription d'imatinib, de dasatinib et de nilotinib 2. Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne 3. Résistance à l'imatinib/prescription d'un traitement de seconde ligne	Imatinib : 2001 Dasatinib : - 2006 (2 ^{de} ligne) - 2010 (1 ^{ère} ligne) Nilotinib : - 2007 (2 ^{de} ligne) - 2010 (1 ^{ère} ligne)
GIST	Mutation de <i>KIT</i> Mutation de <i>PDGFRA</i>	Prescription d'imatinib	Imatinib : 2002
Cancer du sein	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique	Trastuzumab : 2000 Lapatinib : 2008
Cancer gastrique	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique	Trastuzumab : 2009
Cancer colorectal métastatique	Mutations de <i>KRAS</i>	Prescription du panitumumab et du cetuximab	Panitumumab : 2007 Cetuximab : 2008
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	Prescription du gefitinib et de l'erlotinib	Gefitinib : 2009 Erlotinib : 2011
	Translocation d' <i>ALK</i>	Prescription du crizotinib	Crizotinib : 2012
Mélanome	Mutations V600 de <i>BRAF</i>	Prescription du vemurafenib	Vemurafenib : 2012

2. Translocation de *BCR-ABL* dans les leucémies – prescription d’imatinib, de dasatinib ou de nilotinib

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie de la cellule souche hématopoïétique responsable d’une prolifération de la lignée myéloïde. Elle est caractérisée, dans 95 % des cas, par la translocation t(9;22)(q34;q11) avec apparition d’un gène de fusion *BCR-ABL* sur le chromosome Philadelphie. La translocation de *BCR-ABL* est retrouvée également chez certains patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

L’imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant directement la protéine de fusion *BCR-ABL* qui a révolutionné la prise en charge de la LMC depuis le début des années 2000. Il constitue le traitement standard des patients porteurs d’une translocation *BCR-ABL*. Il a pu être montré que la survie globale sous imatinib était de 88 % après 6 ans¹. Depuis décembre 2010, le dasatinib et le nilotinib disposent également d’une AMM pour le traitement en première ligne des patients porteurs d’une translocation *BCR-ABL*.

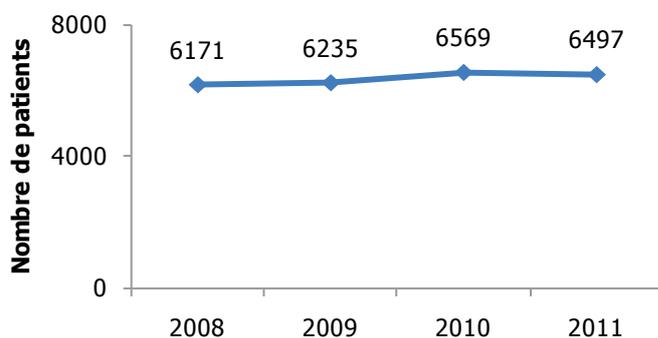
La mise en évidence du transcrit *BCR-ABL* au moment du diagnostic permet tout d’abord d’estimer la réponse au traitement par des ITK, puis de suivre la maladie résiduelle. Une diminution ou une augmentation de ce taux met en évidence précocement une résistance au traitement, permettant ainsi d’adapter celui-ci le plus rapidement possible. La quantification de *BCR-ABL* doit donc être effectuée à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement.

Des mutations ponctuelles ont été décrites dans le domaine tyrosine kinase de la protéine ABL, induisant une résistance aux ITK. En cas de résistance primaire ou secondaire au traitement, la détection précoce de ces mutations permet d’adapter le dosage ou de proposer un traitement par un autre inhibiteur de tyrosine kinase. Le type de mutation trouvé peut orienter le choix du traitement de seconde ligne, afin de prescrire une molécule efficace contre la forme mutée de *BCR-ABL* du patient².

2.1. Détection du transcrit de fusion *BCR-ABL*

En 2011, la détection de *BCR-ABL* a été effectuée chez 6 497³ patients. La recherche de translocation de *BCR-ABL* a été réalisée par toutes les plateformes. L’expression du transcrit *BCR-ABL* déterminant à elle seule la prescription d’un ITK, sa recherche est effectuée très tôt dans le processus diagnostique de suspicion d’une LAL ou d’une LMC. Le nombre d’examens réalisés est relativement stable depuis 2008 et ne devrait plus évoluer, car il est désormais réalisé en routine pour tous les patients concernés (Fig. 2).

Figure 2. Évolution du nombre de recherches de translocations de *BCR-ABL* dans les leucémies²



Un transcrit de *BCR-ABL* a été détecté chez 18,9 % des patients (résultat obtenu sur la base de 5 500 patients). On peut estimer qu’environ 1 500 patients atteints de leucémie ont été identifiés comme porteurs d’une translocation de *BCR-ABL* et peuvent bénéficier d’un traitement par ITK.

Le pourcentage de résultats non interprétables est de 1,7 %.

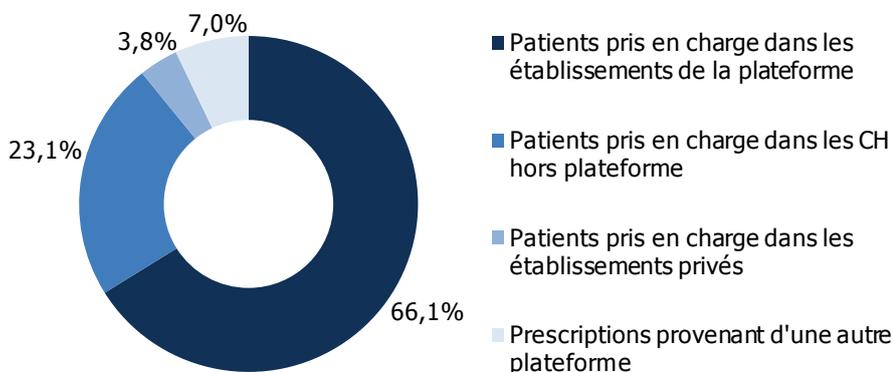
¹ Hochhaus et al, Leukemia 2009 ; 23(6) : 1054-61

² Preudhomme et al, NEJM 2010 ; 363(26) :2511-21

³ Estimations à partir des données fournies, toutes les plateformes n’ayant pas renseigné le nombre de patients

66 % des prescriptions proviennent des établissements des plateformes, et 23 % de centre hospitaliers hors plateformes (CH) (Fig. 3). Cette proportion a peu évolué depuis l'année précédente.

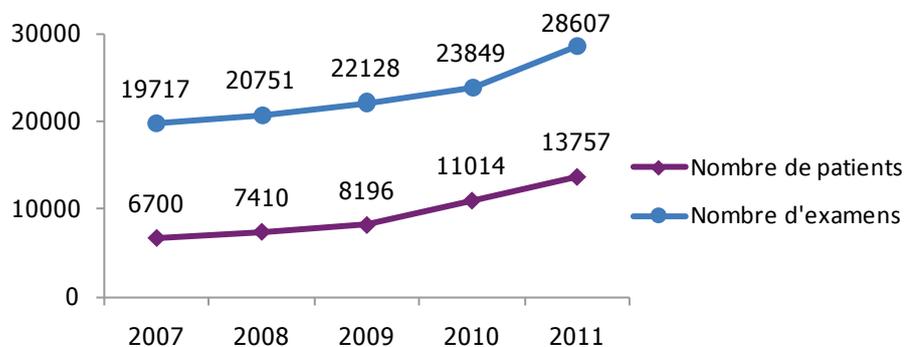
Figure 3. Origine des prescriptions pour la recherche de translocation *BCR-ABL* dans les leucémies



2.2. Quantification de *BCR-ABL*

En 2011, 28 607⁴ quantifications de *BCR-ABL* ont été effectuées pour un total de 13 757 patients, ce qui correspond à une moyenne de 2,1 tests par patient et par an (Fig. 4). Cet examen a été réalisé par toutes les plateformes. Comme la plupart des patients restent sous traitement par ITK pendant plusieurs années et font l'objet d'un suivi régulier tout au long de leur vie, le nombre de prescriptions de cet examen est amené à augmenter régulièrement.

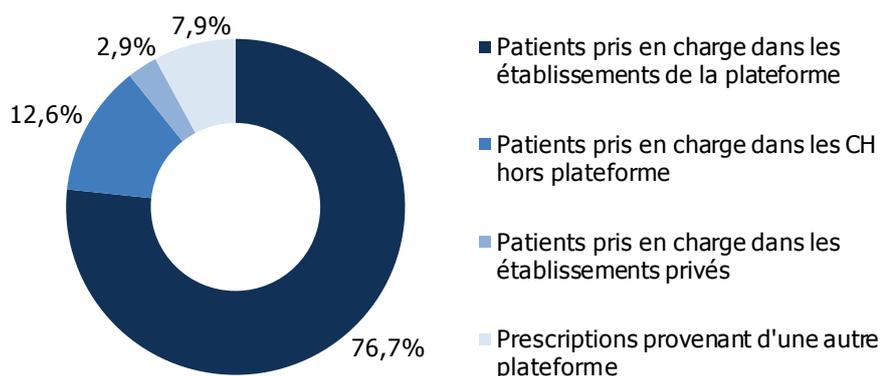
Figure 4. Évolution du nombre de quantifications de *BCR-ABL* dans les leucémies³



La quantification de *BCR-ABL* est réalisée à 23 % pour des patients pris en charge dans des établissements extérieurs aux plateformes (Fig. 5). L'origine des prescriptions de tests *BCR-ABL* n'a pas évolué par rapport à 2010.

⁴ Estimations à partir des données fournies, toutes les plateformes n'ayant pas renseigné le nombre de patients

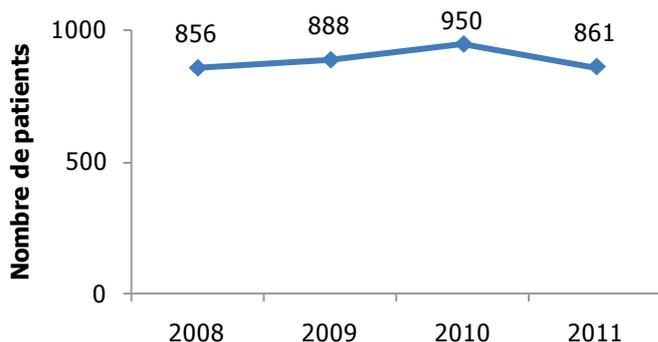
Figure 5. Origine des prescriptions pour la quantification de *BCR-ABL* dans les leucémies



2.3. Recherche de mutations d'*ABL*

L'activité pour la recherche de mutations d'*ABL* a légèrement diminué en 2011 (-10 %) pour revenir au niveau des années précédentes (Fig. 6).

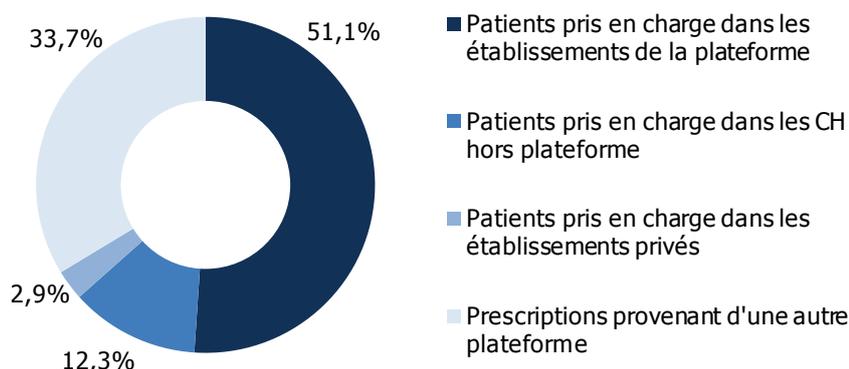
Figure 6. Évolution du nombre de recherches de mutations d'*ABL* dans les leucémies



Le taux de mutations identifiées est de 23,4 %. Le pourcentage de patients avec un résultat non interprétable est de 5,4 %. Les principales raisons évoquées sont la qualité et la quantité d'ARN dans les échantillons.

La moitié des prescriptions proviennent des établissements des plateformes, et 15 % d'établissements de la région hors plateforme (Fig. 7). L'activité de recours pour ce test est importante puisqu'un tiers de l'activité est réalisée pour des patients pris en charge dans d'autres régions.

Figure 7. Origine des prescriptions pour la recherche des mutations d'ABL dans les leucémies



2. Amplification de *HER2* dans le cancer du sein – prescription de trastuzumab ou de lapatinib

Environ 15 % des cancers du sein s'accompagnent d'une surexpression de *HER2* qui est associée à un pronostic plus défavorable.

Le trastuzumab est un anticorps qui cible le récepteur HER2. Cette molécule, développée dans le traitement du cancer du sein métastatique, est aussi efficace dans la prévention des rechutes de ce type de cancer. Seules les patientes qui surexpriment HER2 ou présentent une augmentation du nombre de copies du gène (score 3+ en immunohistochimie (IHC) ou FISH/CISH positifs) sont susceptibles de bénéficier d'un traitement par trastuzumab. L'amplification de *HER2* est mise en évidence par immunohistochimie en première intention. En cas de tumeur présentant un score 2+ en IHC, une recherche complémentaire de l'amplification du gène par FISH ou CISH est nécessaire pour savoir si la patiente est éligible à un traitement par trastuzumab.

Depuis février 2010, le lapatinib, un médicament oral de la famille des anti-EGFR qui inhibe la tyrosine kinase activée par HER2, dispose également d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement en première ligne de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et surexprimant *HER2*.

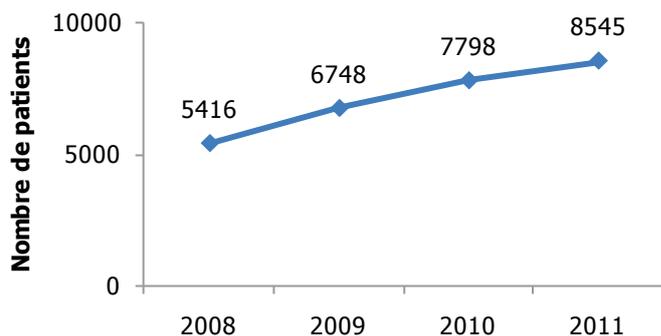
▪ *Activité nationale*

En 2011, 8 545 patientes ont bénéficié d'une recherche d'amplification de *HER2* par FISH, soit une augmentation de 10 % par rapport à 2010 (Fig. 8). Toutes les plateformes ont réalisé la recherche d'amplification de *HER2*. Le test *HER2* par hybridation *in situ* (HIS) pour le cancer du sein a été inscrit à la nomenclature des actes médicaux en 2009 et est donc réalisable par l'ensemble des pathologistes, quel que soit leur lieu d'exercice. Un certain nombre d'examen sont ainsi effectués depuis cette date en dehors des plateformes et ne sont pas comptabilisés ici. En dépit de cela, et bien que le trastuzumab dispose d'une AMM dans le cancer du sein métastatique depuis 2000 et en traitement adjuvant depuis 2004, cette activité continue donc d'augmenter.

Le rapport PrevHER⁵ sur l'évaluation de la prévalence de *HER2* dans le cancer du sein a montré une évolution des résultats des analyses par IHC entre 2007 et 2010. Cela se traduit notamment par une augmentation du nombre de patientes avec un score 2+ : en 2007, 5 % des patientes étaient IHC2+ contre 11 % en 2010. Cette évolution pourrait expliquer l'augmentation du nombre d'analyses par FISH que nous observons ici.

⁵ PrevHER : évaluation de la prévalence de HER2 dans le cancer du sein en situation adjuvante auprès des pathologistes.

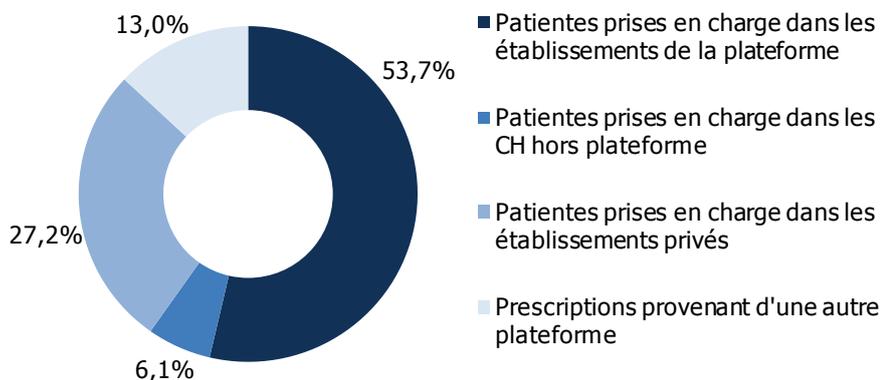
Figure 8. Évolution du nombre de recherches d'amplification de *HER2* par HIS dans le cancer du sein



Le taux de patientes présentant une amplification du gène *HER2* est de 21,3 %, en légère augmentation par rapport à celui observé en 2010 (17,6 %). Le taux de résultats non interprétables est de 2,2 % et est principalement dû à une fixation inadaptée des échantillons.

Un peu plus de la moitié des tests prescrits pour la recherche d'amplification de *HER2* proviennent d'établissements des plateformes et un quart des prescriptions sont issues d'établissements privés (Fig. 9).

Figure 9. Origine des prescriptions pour la recherche d'amplification de *HER2* dans le cancer du sein



3. Amplification de *HER2* dans le cancer de l'estomac – prescription de trastuzumab

L'essai clinique de phase III ToGA a comparé l'ajout du trastuzumab au traitement par cisplatine et fluoropyrimidine chez les patients atteints d'un cancer gastrique et présentant une amplification de *HER2*. L'ajout du trastuzumab a apporté un bénéfice en termes de taux de réponse (47,3 % vs 34,5 %, $p = 0,0017$) et de durée médiane de survie globale (13,8 mois vs 11,1 mois, $p=0,0046$). Sur la base de ces données, le trastuzumab a reçu en décembre 2009 une extension de son AMM pour le traitement des patients atteints de cancer gastrique métastatique et dont la tumeur surexprime *HER2* (score 3+ en IHC ou score 2+ en IHC confirmé par une amplification du gène *HER2* mesurée par HIS).

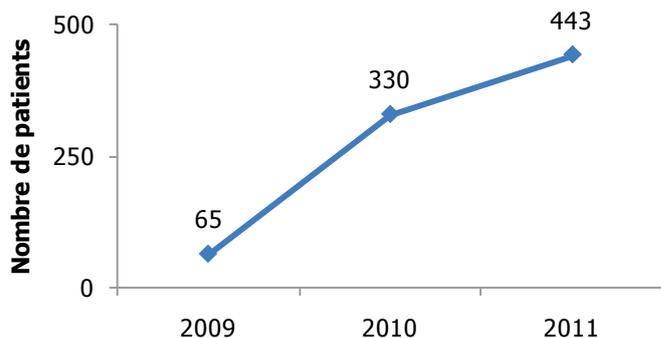
- *Activité nationale*

En 2011, 443 patients ont bénéficié d'une recherche d'amplification de *HER2* par HIS (Fig. 10). Cette activité est en forte augmentation par rapport à 2010 où 330 patients avaient bénéficié du test. Ce test a été réalisé par 18 plateformes en 2011. On dénombre 7 régions où ce test n'est pas réalisé (Auvergne, Bourgognes, Centre, Haute-Normandie, Nord-Pas-de-Calais et Poitou-Charentes). Il est toutefois possible que certaines

plateformes n'aient pas distingué cette activité des tests *HER2* dans le cancer du sein et ces données doivent donc être interprétées avec précaution.

En France, le nombre de cancers de l'estomac au stade métastatique est évalué à 4 400 par an, et on estime que 10 % des analyses en IHC se concluent par un score 2+ nécessitant une confirmation par HIS ou FISH. Sur cette base, on s'attend à un nombre annuel d'environ 450 recherches d'amplification de *HER2* pour ce cancer.

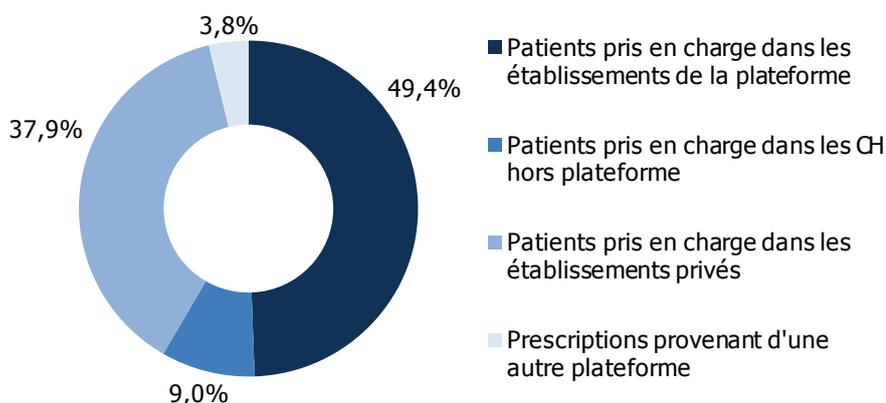
Figure 10. Évolution du nombre de recherches d'amplification de *HER2* par HIS dans le cancer de l'estomac



Le pourcentage de tumeurs de l'estomac avec amplification d' *HER2* est de 26,1 % et est un peu plus élevé qu'en 2010 (22,5 %). Le taux de résultats non interprétables est de 5,3 %.

La moitié des prescriptions proviennent des établissements des plateformes (49,4 %) (Fig. 11). On observe cependant une augmentation de la part des prescriptions provenant d'établissements privés depuis 2009 : 38 % en 2011 contre 33 % en 2010 et 22 % en 2009. L'activité de recours (3,8 % des patients) reste faible au regard du nombre de plateformes effectuant cette activité. Malgré une activité globale importante, la faible activité de recours suggère que la couverture du territoire pour ce test est encore incomplète et ne couvre pas les besoins pour les 7 régions où le test n'est pas effectué.

Figure 11. Origine des prescriptions pour la recherche d'amplification de *HER2* dans le cancer de l'estomac



4. Mutations de *KRAS* dans les cancers colorectaux – prescription de cetuximab et de panitumumab

Des mutations du gène *KRAS* sont fréquemment observées dans les cancers. Ainsi, environ 37 % des cancers colorectaux portent une mutation activatrice de *KRAS* entraînant une activation constitutive de la voie de

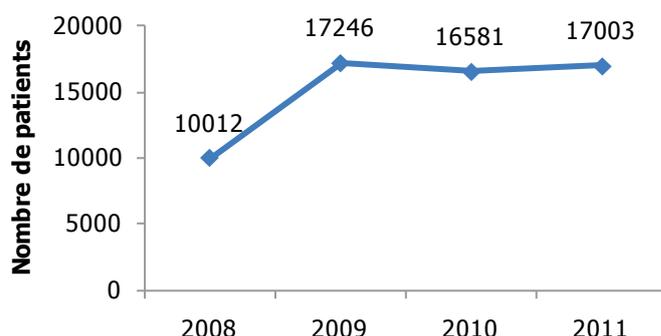
signalisation EGFR. La majorité des mutations sont retrouvées dans le codon 12 du gène (82% des mutations). Les autres mutations sont généralement observées dans l'exon 13 et dans l'exon 2⁶.

Ce gène étant situé en aval de la voie de signalisation de l'EGFR, des mutations sont associées à une inefficacité des traitements anti-EGFR. Plusieurs études ont montré que seuls les patients dont la tumeur ne présentait pas de mutation du gène *KRAS* étaient susceptibles de bénéficier de ce traitement⁷. La présence ou l'absence de mutation du gène *KRAS* est donc devenu un critère important pour le choix d'une thérapie adéquate et il est maintenant établi que seuls les patients ayant une tumeur avec un gène *KRAS* non muté sont susceptibles de bénéficier d'un traitement anti-EGFR. Dans ce contexte, l'Agence européenne du médicament a autorisé l'utilisation du cetuximab et du panitumumab uniquement pour les patients dont la tumeur porte la forme non mutée du gène *KRAS*.

- *Activité nationale*

En 2011, la recherche de mutations de *KRAS* a été effectuée pour 17 003 patients (Fig. 12). Le test *KRAS* a été réalisé par toutes les plateformes. Le nombre de tests réalisés s'est stabilisé depuis 2009. Compte tenu de l'incidence des cancers colorectaux en France (40 250 nouveaux cas en 2011) et de la proportion de patients au stade métastatique pour ce type de tumeurs (entre 40 et 60 %), il apparaît que la plus grande part des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement au cetuximab ou au panitumumab ont effectivement bénéficié d'une recherche de mutations de *KRAS* en 2011.

Figure 12. Évolution du nombre de recherches de mutations de *KRAS* dans les cancers colorectaux



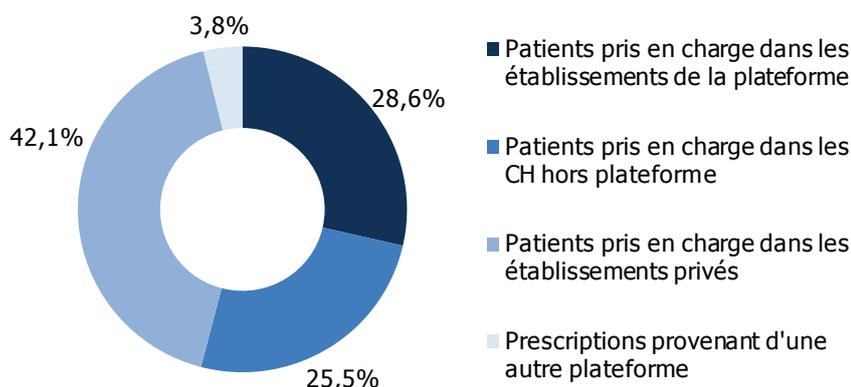
Le taux de mutations identifiées est de 40,0 % et le taux de résultats non interprétables est de 3,0 %. Ceci marque une amélioration continue depuis deux ans (4,8 % de résultats non interprétables en 2009 ; 4,1 % en 2010).

L'origine des prescriptions n'a pas évolué depuis 2010 : 28,6 % des patients bénéficiant du test *KRAS* sont pris en charge par les établissements des plateformes, tandis que 25,5 % le sont dans des CH hors plateformes et 42,1 % dans des établissements privés (Fig. 13).

⁶ Amado et al, J Clin Oncol 2008 ; 27(5):672-80

⁷ Karapetis et al, 2008 ; 359(17):1757-65

Figure 13. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *KRAS* dans les cancers colorectaux



5. Mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST – prescription d'imatinib

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST pour Gastro-Intestinal Stromal Tumor) sont des tumeurs conjonctives du tube digestif. Elles se développent principalement à partir de l'estomac (60 à 70 %) et de l'intestin grêle (20 à 30 %) et sont le plus souvent associées à une mutation du gène *KIT* ou du gène *PDGFRA*. On dénombre environ 900 cas de GIST par an en France.

Les mutations ou courtes délétions du gène *KIT*, observées dans 50 à 90 % des GIST, sont responsables d'une activation spontanée de *KIT*. Ces mutations sont le plus souvent situées dans l'exon 11, plus rarement dans l'exon 9 et exceptionnellement dans les exons 13, 17, 14 et 15. La mutation de *PDGFRA*, plus rare, est généralement observée dans les tumeurs portant un gène *KIT* normal. La mutation simultanée des deux gènes n'a jamais été trouvée.

Le diagnostic de GIST est d'abord effectué par l'histologie et la détection de l'expression de *KIT* par IHC. Dans les cas où cette expression n'est pas détectée et où la suspicion de GIST persiste, ainsi que dans quelques cas difficiles, la recherche de mutations de *KIT* ou de *PDGFRA* est nécessaire pour établir le diagnostic.

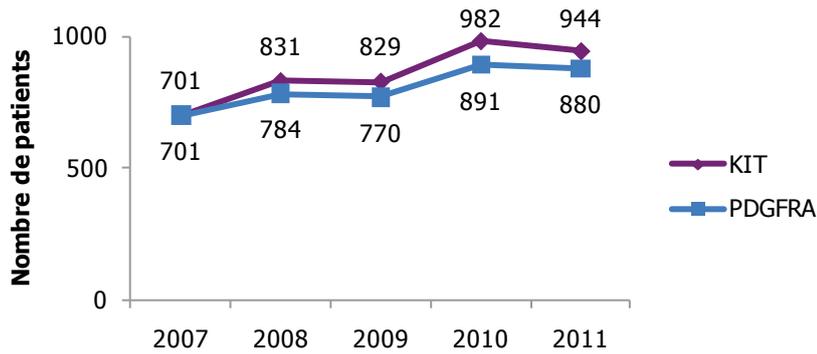
L'imatinib, qui est un inhibiteur de *KIT*, a révolutionné le pronostic des GIST localement avancés inopérables et/ou métastatiques : le taux de survie à un an est passé de 30% à 90%. La réponse antitumorale à l'imatinib semble être corrélée à la nature et à la présence de ces mutations. Cette réponse est meilleure en cas de mutation de l'exon 11 qu'en cas de mutation de l'exon 9 ou d'absence de mutation. À l'inverse, la mutation D842V de l'exon 18 de *PDGFRA* est considérée comme conférant une résistance primaire à l'imatinib. Enfin, la présence de mutations de l'exon 9 de *KIT* est une indication à doubler la dose de l'imatinib. La recherche de ces altérations permet donc aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des patients atteints de GIST.

▪ *Activité nationale*

La recherche de mutations de *KIT* a été effectuée pour 944 patients en 2011 et la recherche de mutations de *PDGFRA* pour 880 patients (Fig. 14). Le nombre d'examens réalisés est resté stable entre 2010 et 2011.

Dix-huit plateformes réalisent la recherche de mutations de *KIT* et 17 la recherche de mutations de *PDGFRA*.

Figure 14. Évolution du nombre de recherches de mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST



Le taux de mutations identifiées est de 56,4 % pour *KIT* et de 12,6 % pour *PDGFRA*. Le taux de résultats non interprétables est de 6,1 % pour la recherche de mutations de *KIT*, en baisse par rapport à 2010 (9,7 %). Pour la recherche de mutations sur le gène *PDGFRA*, le taux de résultats non interprétables est de 6,6 % et n'a pas évolué.

L'origine des prescriptions a peu évolué entre 2010 et 2011 : la moitié des prescriptions pour ces tests proviennent des établissements des plateformes, tandis que 23 % des demandes sont extrarégionales (Fig. 15 et 16). Ceci met en évidence l'existence d'une activité de recours pour l'ensemble des patients du territoire.

Figure 15. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *KIT* dans les GIST

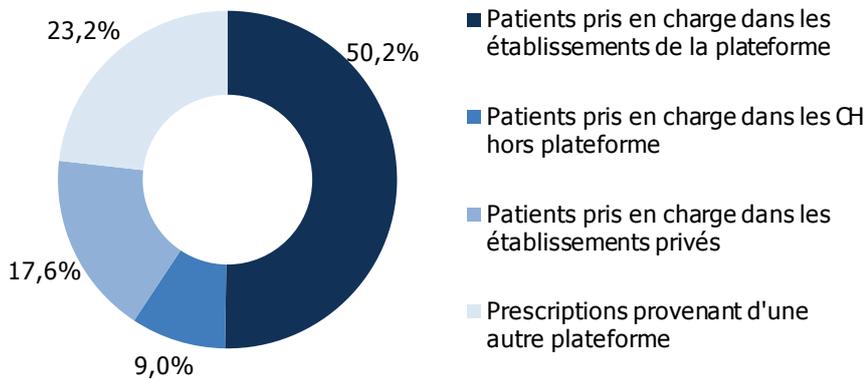
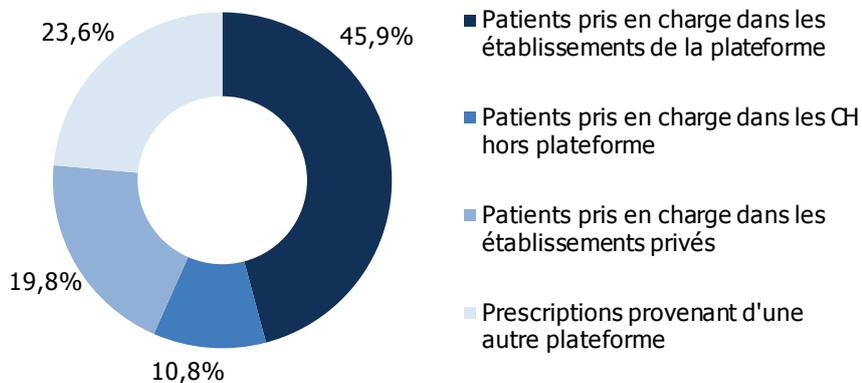


Figure 16. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *PDGFRA* dans les GIST



6. Mutations d'EGFR dans le cancer du poumon – prescription de gefitinib ou d'erlotinib

Les cancers du poumon non à petites cellules sont de mauvais pronostic (20 % de survie à 5 ans) et représentent aujourd'hui la première cause de mortalité par cancer chez l'homme.

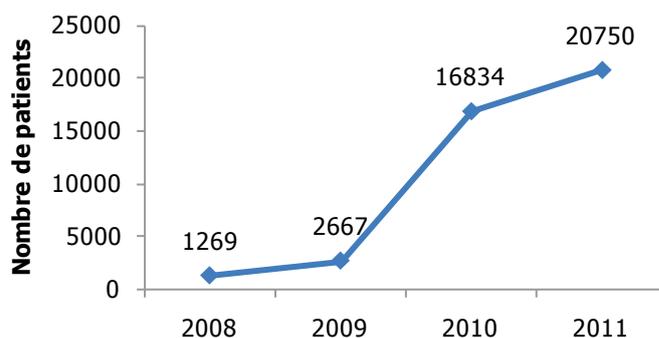
Les données de la littérature font clairement un lien entre l'existence d'une altération du gène *EGFR* et l'efficacité des traitements ciblés anti-EGFR⁸ (gefitinib, erlotinib). Selon les résultats d'une étude publiée en juin 2010⁹, le gefitinib a un meilleur taux de réponse par rapport au traitement par chimiothérapie seule dans le cancer du poumon non à petites cellules avec mutation de l'*EGFR* (73,7 % versus 30,7 %, $p < 0,001$) et multiplie également par deux la survie médiane sans progression (10,8 mois versus 5,4 mois ; $p < 0,001$). En avril 2009, l'EMA (European medicines agency) a donné une autorisation de mise sur le marché pour le gefitinib réservée aux patients atteints d'une forme avancée ou métastatique et dont la tumeur porte une mutation activatrice de l'*EGFR*. Depuis 2011, l'erlotinib bénéficie également d'une AMM européenne pour le traitement en monothérapie des patients porteurs d'une mutation activatrice de l'*EGFR*.

Les mutations sont retrouvées dans les exons 18 à 21, codant pour le domaine kinase du récepteur : les plus fréquentes sont des délétions au sein de l'exon 19 et une mutation ponctuelle au sein de l'exon 21 (L858R). Ces mutations sont plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome, chez les femmes, chez les personnes d'origine asiatique et chez les non-fumeurs. Cependant, la fréquence des mutations n'est jamais suffisamment élevée pour que les facteurs cliniques puissent prédire à eux seuls la présence d'une mutation activatrice de l'*EGFR* et se substituer à la détermination du statut EGFR. Aussi, l'INCa recommande de réaliser le test EGFR pour tout patient ayant un carcinome du poumon non à petites cellules non épidermoïde et présentant une tumeur localement avancée ou métastatique.

▪ *Activité nationale*

La recherche de mutations activatrices de l'*EGFR* a été réalisée pour 20 750 patients en 2011, contre 16 834 en 2010 (Fig. 17). Après une forte montée en charge en 2010, et compte tenu du nombre de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade métastatique, l'activité pour ce test devrait désormais se stabiliser. L'ensemble des plateformes ont réalisé le test EGFR en 2011.

Figure 17. Évolution du nombre de recherches de mutations l'EGFR dans le cancer du poumon



Le taux de mutations identifiées est de 10,0 % (10,5 % en 2010). La variabilité des taux de mutations rapportés par les laboratoires tend à diminuer avec le temps et est désormais compris entre 5,1 % et 13,5 %. L'homogénéisation des résultats observés par les plateformes peut être due à une amélioration des techniques utilisées, mais aussi à l'harmonisation des indications de prescriptions sur les recommandations de l'INCa.

⁸ INCa – mars 2010 « Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées », INCa

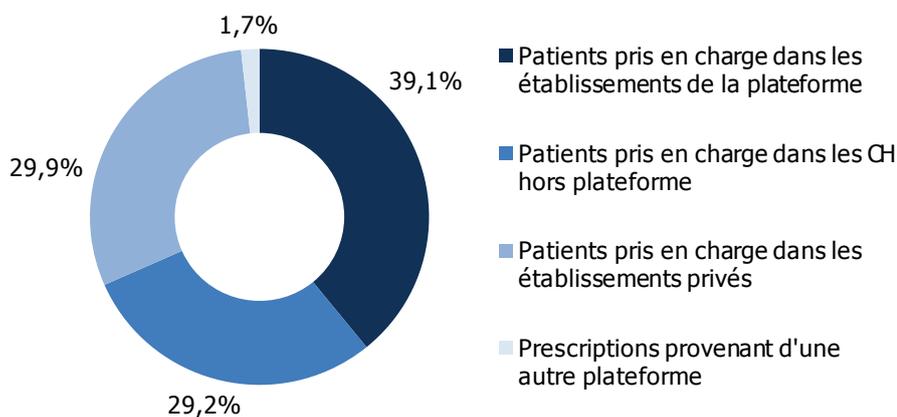
⁹ Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362:2380-8

L'analyse des résultats non interprétables ou non contributifs montre que :

- dans 3,7 % des cas, l'ADN s'est avéré impossible à amplifier à cause d'une mauvaise qualité de fixation du prélèvement ;
- dans 1,5 % des cas, il ne restait plus assez de matériel pour faire le test ;
- dans 5,2 % des cas, le pourcentage de cellules tumorales dans le prélèvement est inférieur au seuil de détection du test utilisé par le laboratoire. Dans ce cas, il est possible de mettre en évidence une mutation du gène *EGFR* mais le risque de faux négatif est très élevé si une mutation n'est pas mise en évidence. Ce pourcentage est très variable d'un laboratoire à l'autre en fonction des techniques utilisées [0 % ; 17,3 %] ;

En 2011, 59,9 % des prescriptions provenaient d'établissements extérieurs aux plateformes (Fig. 18). Cette proportion n'a pas évolué depuis 2010 et montre que l'accès à ce test est possible pour tous les patients concernés, quel que soit leur lieu de prise en charge.

Figure 18. Origine des prescriptions pour la recherche de mutations *EGFR* dans le cancer du poumon



7. Récapitulatif des tests prédictifs effectués dans les plateformes depuis 2007

Pathologie	Biomarqueurs	Nombre de patients				
		2007	2008	2009	2010	2011
Leucémie myéloïde chronique/Leucémie aiguë lymphoïde	Détection <i>BCR-ABL</i> (hors caryotype standard)	<i>nd</i>	6 171	6 235	6 569	6 497
	Quantification <i>BCR-ABL</i>	6700 (19717*)	7410 (20751*)	8196 (22128*)	11014 (23849*)	13757 (23849*)
	Mutations <i>ABL</i>	<i>nd</i>	856	888	950	861
Cancer du sein	Amplification <i>HER2</i>	<i>nd</i>	5 416	6 748	7 798	8 545
Cancer de l'estomac	Amplification <i>HER2</i>	/	/	65	330	443
Cancer colorectal	Mutations <i>KRAS</i>	1 100	10 012	17 246	16 581	17 003
Cancer du poumon	Mutations <i>EGFR</i>	<i>nd</i>	1 269	2 667	16 834	20 750
	Translocation <i>ALK**</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	4 543
GIST	Mutations <i>KIT</i>	701	831	829	982	944
	Mutations <i>PDGFRA</i>	701	784	770	891	880
Mélanome	Mutation <i>BRAF V600***</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	3 479
TOTAL DES TESTS PRÉDICTIFS POUR L'ACCÈS À UNE THÉRAPIE CIBLÉE AVEC AMM		<i>nd</i>	19 139	27 930	50 044	55 043

* nombre de tests

** pour l'accès au crizotinib, en ATU nominative, puis ATU de cohorte depuis mars 2012

*** pour l'accès au vemurafenib, en ATU nominative, puis ATU de cohorte depuis avril 2011

LA DÉTECTION PROSPECTIVE DES BIOMARQUEURS ÉMERGENTS EN 2011

De nombreuses molécules ciblant des altérations moléculaires spécifiques sont actuellement en phase de développement clinique. En conséquence, le choix du traitement des patients est de plus en plus orienté par le résultat de la détermination d'un panel de biomarqueurs spécifique à chaque localisation tumorale.

La recherche de ces altérations moléculaires par les plateformes de génétique moléculaire ne se fait pas sans difficultés liées à la validation de la technique utilisée, mais aussi aux contraintes de la qualité du prélèvement et de la quantité de matériel disponible. Elle doit se faire dans des conditions d'assurance qualité optimisées, tout en assurant un délai de rendu des résultats compatible avec la prise en charge clinique. La détermination d'un panel de biomarqueurs, utilisant parfois des techniques différentes, va augmenter la difficulté de réalisation et va rendre plus critique la gestion des petits prélèvements (en particulier pour le cancer du poumon). Une phase de mise en place et de validation des nouveaux examens moléculaires est donc nécessaire et peut être relativement longue pour certains tests.

Aussi, afin d'anticiper l'arrivée des nouvelles molécules et de les rendre disponibles le plus rapidement possible, l'INCa a mis en place un programme de détection prospective de ces biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, dans le cancer colorectal et dans le mélanome depuis 2010 ; 3,5 M€ et 2,8 M€ ont été alloués aux plateformes à cet effet en 2010 et 2011.

Il s'agit, pour les patients atteints d'un cancer du poumon chez lesquels la mutation de l'*EGFR* doit être cherchée chaque année, de rechercher aussi les mutations des gènes *KRAS*, *BRAF*, *PI3KCA* et *HER2*, ainsi que la translocation du gène *ALK*. Dans le cancer colorectal, outre les mutations du gène *KRAS*, la mutation du gène *BRAF* et l'instabilité des microsatellites (MSI), pour les patients de moins de 60 ans, sont aussi recherchées. Dans le mélanome, il s'agit de rechercher les mutations des gènes *BRAF* et *KIT*.

Ce programme a pour objectif de permettre aux plateformes d'être immédiatement opérationnelles le jour où des thérapies ciblées dirigées contre ces altérations deviennent disponibles pour les patients. Par ailleurs, les patients identifiés comme porteurs de ces altérations moléculaires peuvent être orientés vers les essais cliniques de ces nouvelles thérapies ciblées et bénéficier ainsi d'un accès anticipé à ces molécules innovantes. Depuis le démarrage du programme en janvier 2011, deux molécules ont obtenu une AMM ou une ATU de cohorte (autorisation temporaire d'utilisation) :

- le vemurafenib a obtenu une AMM en février 2012 pour le traitement des patients atteints d'un mélanome métastatique avec mutation du codon V600 de *BRAF* ;
- le crizotinib a obtenu une ATU de cohorte en mars 2012 puis un avis positif du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) en juillet de cette même année, ouvrant ainsi la voie à l'obtention d'une AMM en Europe pour les patients atteints d'un cancer du poumon et dont la tumeur présente une translocation du gène *ALK*.

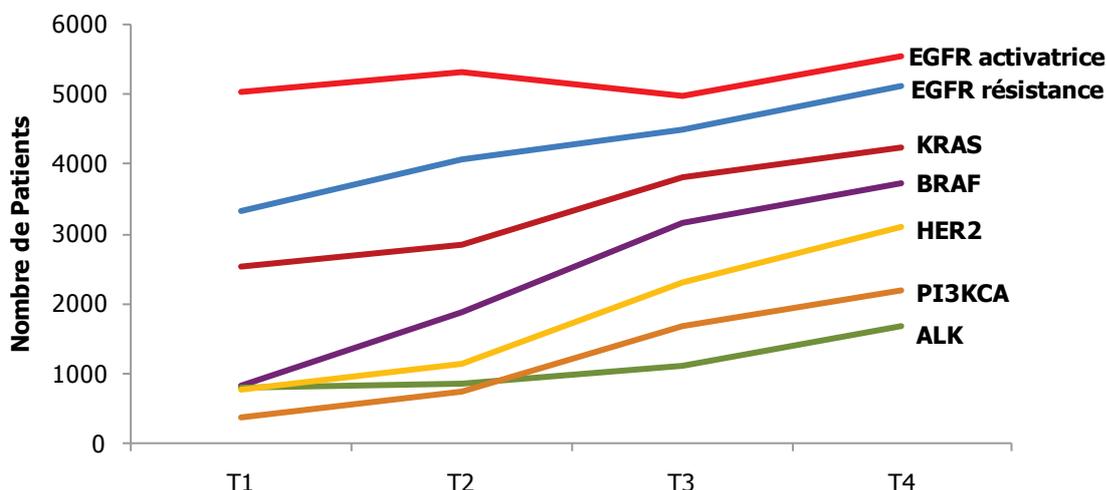
1. Cancer du poumon

Le tableau 2 récapitule l'activité globale réalisée en 2011.

Tableau 2. Nombre de tests réalisés en 2011

	Nombre de patients	Taux de mutations
Mutations activatrices d'EGFR	20 750	10,0 %
Mutations de résistances d'EGFR	13 720	1,2 %
Mutation de KRAS	17 153	25,4 %
Mutation de BRAF	10 017	1,8 %
Mutation de HER2	7 731	0,9 %
Mutation de PI3KCA	5 329	2,1 %
Translocation d'ALK	4 543	4,8 %

Figure 19. Évolution du nombre de tests réalisés dans le cancer du poumon en 2011 en France



Le nombre de tests effectués a augmenté régulièrement au cours de l'année 2011 pour tous les marqueurs concernés (Fig. 19). En fin d'année 2011, la recherche de mutations de résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR est devenue quasi systématique tandis que la recherche de mutations de *KRAS*, *BRAF* et *HER2* est très développée. Les plateformes ont mis en place les tests PI3KCA et ALK plus tardivement et l'activité pour ces tests reste relativement faible puisqu'au 4^{ème} trimestre, seuls 40 % des patients avaient accès au test PI3KCA et 30 % au test ALK.

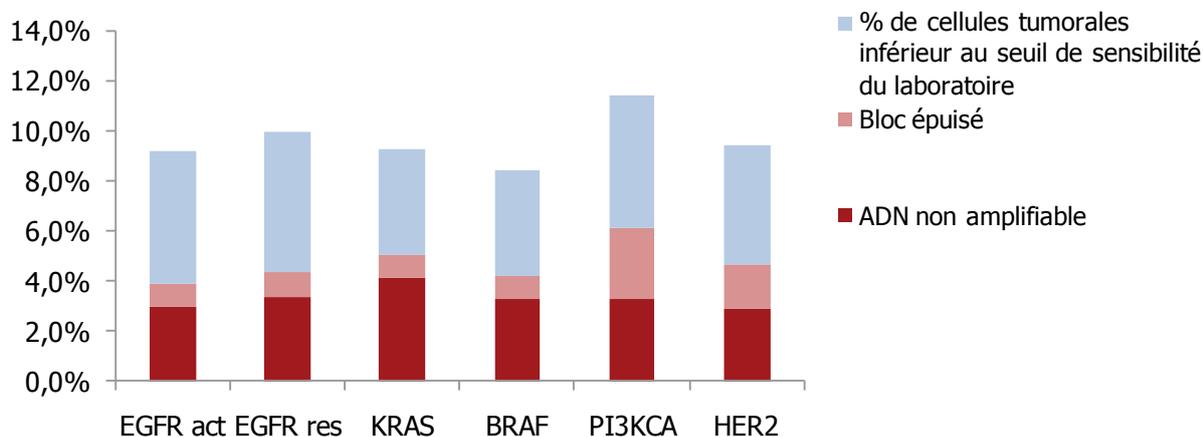
Les difficultés à la mise en place du test *ALK* s'expliquent notamment par la nécessité actuelle de réaliser ces analyses en FISH, une technique longue et difficile à mettre en place à grande échelle. Des techniques alternatives en IHC ou en RT-PCR sont actuellement en cours d'évaluation et permettront peut-être d'apporter une réponse à ce problème. La délivrance d'une ATU de cohorte au crizotinib pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon avec translocation d'*ALK* début 2012 rend désormais la réalisation de ce test indispensable pour les patients.

Sachant que les mutations des différents gènes sont le plus souvent décrites comme étant mutuellement exclusives (à l'exception de *PI3KCA*), plusieurs plateformes ont opté pour une stratégie d'analyse séquentielle. Dans ce cas, seuls les patients ne présentant pas de mutations d'*EGFR* bénéficient d'un test *KRAS*. De même, les tests *BRAF* et *HER2* peuvent être réalisés pour les patients dont la tumeur est *EGFR* et *KRAS* sauvage. Si la stratégie d'analyse séquentielle permet de réduire le nombre de tests à effectuer, elle présente néanmoins le défaut d'augmenter les délais de rendu des résultats aux patients pour les derniers tests réalisés.

- Taux de résultats non interprétables

Pour la recherche de mutations, les causes de non-interprétabilité des résultats se répartissent de façon similaire pour tous les tests (Fig. 20). On remarque toutefois que le pourcentage de patients pour qui des analyses n'ont pas pu être réalisées est plus important pour les tests réalisés en dernier.

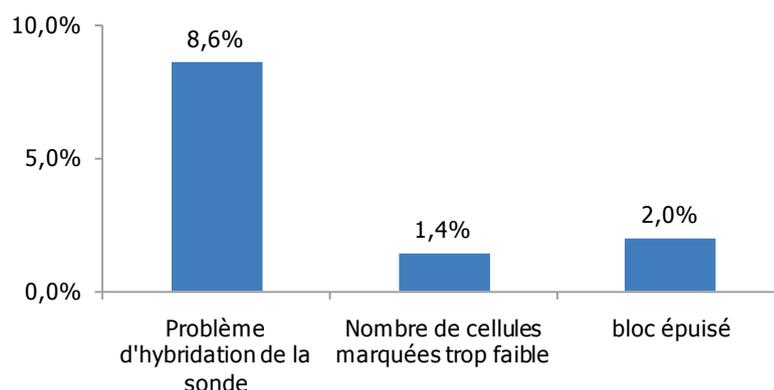
Figure 20. Taux de résultats non interprétables ou non contributifs dans le cancer du poumon



Le pourcentage de résultats non interprétables est plus élevé (12 %) pour la recherche de translocation d'*ALK* :

- dans 8,6 % des cas, la sonde ne s'est pas hybridée correctement ;
- dans 1,4 % des cas, le nombre de cellules marqué était faible, ne permettant pas de conclure ;
- dans 2,0 % des cas, il ne restait plus assez de matériel pour faire le test (Fig. 21).

Figure 21. Taux de résultats non interprétables pour le test *ALK*



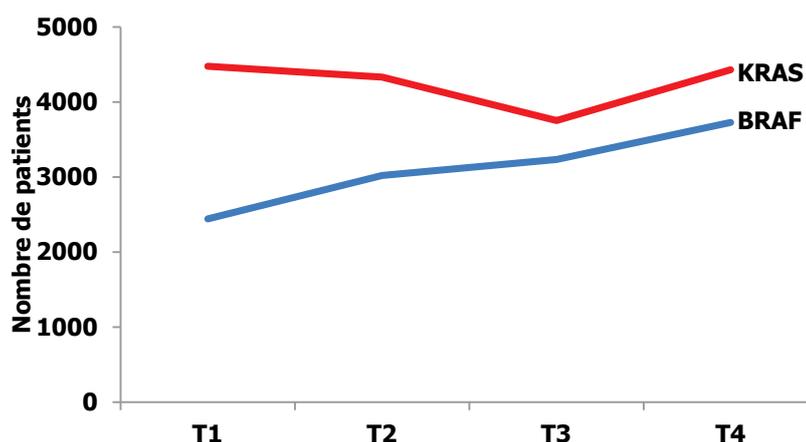
2. Cancer colorectal

En 2011, 12 500 patients atteints d'un cancer colorectal ont bénéficié d'une recherche de mutation de *BRAF* (Tableau 3).

Tableau 3. Nombre de tests réalisés en 2011

	Nombre de patients
Mutations de <i>KRAS</i>	17 003
Mutations de <i>BRAF</i>	12 500

Figure 22. Évolution du nombre de tests réalisés dans le cancer colorectal en 2011 en France



L'évolution de l'activité (Fig. 22) montre une augmentation régulière du nombre de tests *BRAF* pendant toute l'année 2011 tandis que l'activité *KRAS* est restée globalement stable.

Fin 2011, le test *BRAF* dans le cancer colorectal était effectué par toutes les plateformes. La plupart d'entre elles réalisent le test *BRAF* en première intention, en parallèle du test *KRAS*. Les plateformes ayant l'activité la plus faible ont presque toutes opté pour une stratégie d'analyse séquentielle. Dans ce cas, le test *BRAF* n'est réalisé que pour les patients n'ayant pas de mutation du gène *KRAS*, soit environ 60 % d'entre eux. En fin d'année, 84 % des patients ayant bénéficié d'un test *KRAS* ont également eu accès au test *BRAF* montrant que ce test est désormais réalisé en routine.

Tableau 4. Taux de mutations observés et taux de résultats non contributifs pour chaque test en 2011

	Taux de mutations	Taux de résultats non interprétables
Mutations de <i>KRAS</i>	40,0 %	3,0 %
Mutations de <i>BRAF</i>	8,6 %	3,9 %

Des mutations de *KRAS* ont été observées pour 40,0 % des tumeurs testées tandis qu'une mutation de *BRAF* a été rapportée pour 8,6 % des patients (Tableau 4).

Le taux de résultats non interprétables est de 3,0 % pour le test *KRAS* et de 3,9 % pour le test *BRAF* (Tableau 4). La principale cause de non interprétabilité des résultats est la mauvaise fixation des tissus conduisant à rendre l'ADN non amplifiable.

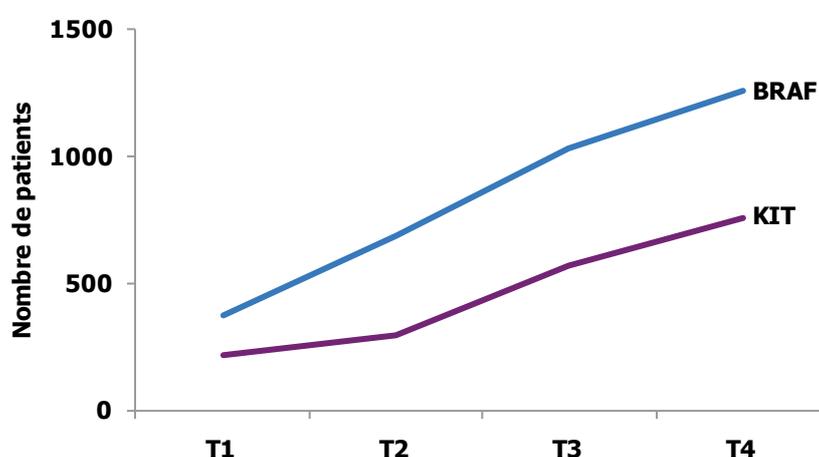
3. Mélanome

En 2011, 3 479 patients ont bénéficié d'un test *BRAF* et 1 936 d'un test *KIT* (Tableau 5). Le nombre de tests *BRAF* et *KIT* réalisés a augmenté de façon régulière tout au long de l'année 2011 (Fig. 23). L'activité pour le test *BRAF* a progressé très rapidement. L'activité est plus faible pour la recherche de mutations de *KIT* mais progresse régulièrement depuis le deuxième trimestre 2011. De plus, quelques laboratoires ne réalisent le test *KIT* que pour les patients avec un mélanome acral ou mucosal. En fin d'année, toutes les plateformes avaient mis en place ces deux tests.

Tableau 5. Nombre de tests réalisés en 2011

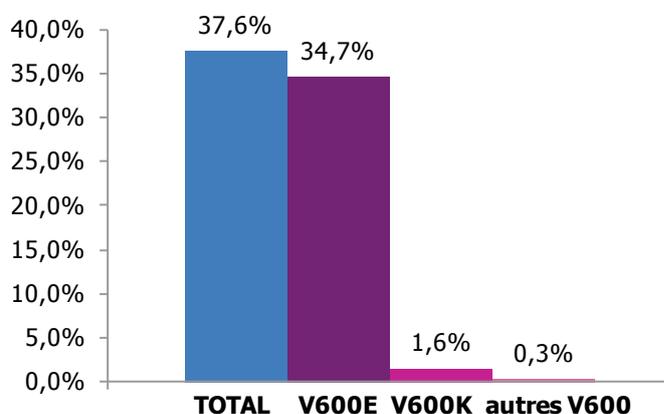
	Nombre de patients
Mutations de <i>BRAF</i>	3 479
Mutations de <i>KIT</i>	1 936

Figure 23. Évolution du nombre de tests réalisés dans les mélanomes en 2011 en France



Le taux de mutations identifiées pour le gène *BRAF* est de 37,6 %. Des mutations du codon 600 du gène ont été observées pour 36,6 % des patients. Les mutations V600E et V600K sont les plus courantes mais des mutations plus rares du codon 600 ont été trouvées pour 0,3 % des patients (Fig. 24).

Figure 24. Taux de mutations du gène *BRAF*



Le taux de mutations observées dans le gène *KIT* est de 3,8 % et le pourcentage de résultats non interprétables est de 10,7 % (Tableau 6). La mutation la plus fréquente est la L576P, située sur l'exon 11 du gène, et est trouvée chez 0,9 % des patients.

Tableau 6. Taux de mutations observés et taux de résultats non contributifs pour chaque test en 2011

	Taux de mutations	Taux de résultats non interprétables
Mutations de <i>BRAF</i>	37,6 %	5,1 %
Mutations de <i>KIT</i>	3,6 %	10,7 %

4. Impact du programme biomarqueurs émergents pour les patients

Le programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents a été mis en place afin d'améliorer l'accès aux innovations thérapeutiques dans le domaine des thérapies ciblées. Depuis le lancement du programme, deux molécules sont devenues largement accessibles pour les patients :

- Le vemurafenib a obtenu une ATU de cohorte pour le traitement des patients avec un mélanome métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600E en avril 2011. Le vemurafenib a obtenu une AMM élargie à toutes les mutations du codon V600 en février 2012.

Le deuxième rapport de synthèse périodique sur l'ATU du vemurafenib¹⁰ publié par l'ANSM indique que 263 patients ont bénéficié d'une ATU entre le 7 avril et le 5 octobre 2011. Durant la même période, les plateformes de génétique moléculaire ont identifié une mutation *BRAF* V600E pour 603 patients atteints d'un mélanome métastatique. Ces données suggèrent que près de la moitié des patients porteurs de la mutation V600E ont pu effectivement bénéficier d'un traitement par le vemurafenib.

- Le crizotinib a obtenu une ATU nominative pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon avancé avec translocation de *ALK* en novembre 2010 suivie d'une ATU de cohorte depuis mars 2012.

Entre le 13 octobre 2011 et le 12 janvier 2012, 35 patients ont bénéficié d'une ATU nominative pour le crizotinib. À titre indicatif, pendant la même période, les plateformes de génétique moléculaire ont identifiées 86 patients porteurs d'une translocation d'*ALK*.

Entre novembre 2010 et janvier 2012, 75 patients ont bénéficié d'une ATU nominative pour le crizotinib¹¹. Pendant la même période, les plateformes de génétique moléculaire ont identifié 208 patients porteurs d'une translocation d'*ALK*.

Ces données confirment l'intérêt du dispositif pour les patients puisque celui-ci a permis à une partie d'entre eux d'accéder aux molécules sous ATU en 2011.

¹⁰ Résumé du 2^{ème} du rapport de synthèse périodique RO5185426 (vemurafenib). ANSM, novembre 2011

¹¹ Résumé du 2^{ème} rapport périodique sur l'ATU nominative sur le crizotinib. ANSM, mai 2012

ASSURANCE QUALITÉ DES TESTS

En apportant une information décisive dans le choix du traitement des patients, les tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée ont un impact thérapeutique majeur. Il est donc indispensable de s'assurer de leur qualité afin d'éviter au maximum tout faux positif ou faux négatif qui pourrait limiter les chances du patient ou l'exposer à des effets secondaires inutiles. À cet effet, l'INCa développe un programme d'assurance qualité basé sur deux axes principaux :

- la publication de documents définissant les bonnes pratiques ;
- l'organisation de campagnes de contrôle qualité pour les tests ayant un impact thérapeutique majeur pour les patients.

Ces actions ont vocation à accompagner les plateformes de génétique moléculaire vers l'accréditation selon la norme ISO 15189 qui sera obligatoire à terme, de par l'ordonnance portant réforme de la biologie médicale du 13 janvier 2010. À cet effet, en 2012 l'INCa a mis en place un groupe de travail d'aide à l'accréditation pour les laboratoires des plateformes.

1. Publications de l'INCa

En 2010, l'INCa a publié un guide des bonnes pratiques pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides¹². Celui-ci s'attache à décrire les bonnes pratiques en ce qui concerne la prescription et le prélèvement (qualité des prélèvements, type de fixateur utilisé...) et la liste des mutations à rechercher dans le cadre des AMM concernées et pour chaque type de tumeur. Des recommandations concernant la validation de la méthode analytique ainsi que le rendu des résultats (compte rendu, délai de rendu) ont aussi été réalisées.

En 2011, une charte des plateformes de génétique moléculaire qui définit les conditions de mise en œuvre des tests moléculaires et précise les circuits des prescriptions, des prélèvements et des résultats a été éditée¹³. Elle contribue ainsi à une meilleure coordination des professionnels impliqués.

En 2012, une proposition de compte rendu d'analyse répondant aux exigences minimales nécessaires en vue de l'accréditation des laboratoires a été publiée¹⁴. Celui-ci s'attache notamment à recenser et organiser tous les éléments devant figurer sur les comptes rendus. Il précise également les indications d'interprétation des résultats au regard des traitements associés aux mutations recherchées et disposant d'une AMM.

Tous ces documents sont disponibles sur le site internet de l'INCa (www.e-cancer.fr).

2. Campagnes d'évaluations externes de la qualité

Un programme d'évaluation externe de la qualité (EEQ) a été mis en place en 2012. Celui-ci concerne les 28 plateformes pour la phase analytique de l'examen et a permis, en 2012, la réalisation d'un contrôle qualité pour les tests *EGFR* dans le cancer du poumon, *KRAS* dans le cancer colorectal et *BCR-ABL* dans les LMC. Une campagne d'évaluation externe de la qualité pour le test *BRAF* dans le mélanome est également en cours d'élaboration et sera effective à partir 2013. Les structures chargées de coordonner les campagnes d'EEQ ont été sélectionnées après une procédure de mise en concurrence dans le cadre d'un appel d'offre organisé par l'INCa.

¹² Document INCa : Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides

¹³ Document INCa : Charte des plateformes hospitalières de génétique moléculaire

¹⁴ Document INCa : Modèle de compte rendu de génétique moléculaire pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides

Les campagnes d'EEQ pour la recherche de mutations des gènes *EGFR* et *KRAS* sont réalisées par un groupement comprenant l'Institut Curie, l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques) et un laboratoire spécialisé en assurance qualité de l'Université catholique de Louvain. L'objectif de ce programme est d'évaluer la recherche de mutations du gène *EGFR* dans 6 échantillons d'adénocarcinome pulmonaire et du gène *KRAS* dans 6 prélèvements de tumeurs colorectales. Il doit permettre l'évaluation d'une partie des étapes préanalytiques (validation histologique) et des phases analytique et postanalytique (qualité des comptes rendus, délai de rendu des résultats). Par ailleurs, le statut moléculaire des échantillons utilisés sera systématiquement validé par un laboratoire de référence (Nijmegen laboratory).

Le deuxième programme d'EEQ est organisé par le GBMHM (Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes) et a pour objectif d'évaluer la qualité des tests de quantification des transcrits *BCR-ABL* dans les hémopathies malignes (LMC et LAL). Les contrôles sont effectués à partir de 5 à 10 échantillons de dilutions de cellules de patients LMC dans des leucocytes de sujets sains. La conception de cette campagne permet d'évaluer les trois étapes de quantification : l'extraction des acides nucléiques, la quantification des transcrits *BCR-ABL* et l'alignement des laboratoires sur l'échelle internationale (programme EUTOS). En complément de l'évaluation des étapes analytiques, une épreuve écrite est prévue afin de vérifier le respect des recommandations relatives aux étapes de validation analytique et biologique des résultats.

Des réunions de restitutions ont été organisées avec les participants à la fin de chaque campagne afin de permettre des échanges d'expériences et de contribuer à l'amélioration de la qualité des laboratoires participants. Un rapport global de synthèse des résultats des trois campagnes sera également publié.

L'organisation nationale mise en place pour la réalisation des tests moléculaires à l'échelle d'un pays constitue une opportunité unique de générer des données d'une grande valeur scientifique en collectant des données moléculaires en lien avec des données épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et de suivi des patients.

À cet effet, deux bases de données sont soutenues et financées par l'INCa dans le cancer du poumon et le mélanome.

1. Base de données dans le cancer du poumon : le projet BIOMARQUEURS France

Le projet BIOMARQUEURS France est piloté par l'IFCT (Intergroupe Français de Cancérologie Thoracique) en lien étroit avec des représentants des plateformes de génétique moléculaire.

L'objectif est de réaliser une analyse descriptive de la prévalence des anomalies moléculaires dont l'analyse systématique a été financée par l'INCa dans le cadre du programme de détection prospectives de biomarqueurs émergents (mutations de sensibilité et de résistance aux ITK de l'EGFR, mutations de *KRAS*, de *BRAF*, de *HER2*, de *PI3KCA* et translocation d'*ALK*) et des caractéristiques cliniques associées. Ce projet concerne le recueil de ces données pour tous les patients bénéficiant au cours d'une année, d'une recherche de mutations de l'*EGFR* et des biomarqueurs émergents associés.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- analyse du nombre de patients recevant une thérapie personnalisée sur la base d'une anomalie moléculaire identifiée au travers des plateformes ;
- corrélation des anomalies moléculaires entre elles (afin de valider ou non le concept de mutations exclusives) ;
- corrélations entre les anomalies moléculaires et la décision thérapeutique (individualisation réelle du traitement ?) ;
- corrélations entre les anomalies moléculaires et les données de survie.

Le projet a démarré fin 2011. Une phase pilote a d'abord été mise en place avec la participation de 3 plateformes pour valider la faisabilité du projet et s'est achevée en février 2012. La phase nationale a démarré en avril 2012, avec la transmission par les plateformes de tous les comptes rendus postérieurs à cette date.

Les plateformes incluent chaque patient pour lesquels une demande d'analyse moléculaire est faite en transmettant le compte rendu d'analyses à l'IFCT au moyen d'un numéro de fax ou d'une messagerie électronique sécurisés. Un personnel formé dédié saisit les données des comptes rendus dans une base extranet BIOMARQUEURS France sécurisée. Un courrier postal et un courriel le cas échéant informe le médecin qui prend en charge le patient de l'existence de l'étude, de la nécessité de sa participation au recueil des données cliniques, ainsi que des modalités pratiques de transmission des données (connexion à l'extranet sécurisé pour saisir les données cliniques à l'inclusion et aux suivis à 3 et 12 mois).

2. Base de données dans le mélanome : le projet MELBASE

Le projet MELBASE est piloté par le groupe GMFmel (groupe multidisciplinaire français du mélanome cutané). Il s'agit de constituer de façon prospective une cohorte avec des patients atteints de mélanome de stade III ganglionnaire non résecable et des patients métastatiques de stade IV.

Le projet a été financé en 2011 dans le cadre de l'appel à projets INCa « bases clinicobiologiques ». 1 000 patients seront inclus prospectivement pendant un an avec un suivi de 3 ans à partir de 26 centres français qui ont donné leur accord. Une base de données clinicobiologiques, la MELBASE, est constituée à partir de cette cohorte. L'objectif est d'adosser une base de données comprenant le suivi clinique-biologico-radiologique

de ces patients à une tumorotheque virtuelle. Cette base de données comporte également les résultats moléculaires obtenus par les plateformes de génétique moléculaire. L'objectif est de recueillir dans MELBASE, de façon standardisée, des données sur les facteurs constitutionnels, les facteurs liés au mélanome primitif, les facteurs liés à une atteinte ganglionnaire préalable à l'inclusion, la cinétique tumorale, le stade AJCC (American joint committee on cancer) à l'inclusion et après les différentes interventions thérapeutiques, des marqueurs sérologiques, le génotypage de la tumeur métastatique (un ou plusieurs sites tumoraux, un ou plusieurs points séquentiels dans le temps), les interventions thérapeutiques (médicales, chirurgicales, radiothérapie et stratégies palliatives) avec évaluation de la réponse, la tolérance, l'impact sur la qualité de vie, les coûts directs, les aspects psycho-socio-économiques avec un questionnaire spécifique, date du décès et sa cause, date des dernières nouvelles.

CONCLUSION

En 2011, 55 000 patients ont bénéficié d'un test déterminant l'accès à une thérapie ciblée disposant d'une AMM. Après une augmentation régulière d'activité entre 2008 et 2010, l'activité pour la plupart des marqueurs a atteint un plateau. Ces données montrent que la réalisation des tests compagnons s'est très vite généralisée permettant ainsi de rendre les thérapies ciblées accessibles à la plupart des patients qui peuvent en bénéficier. Pour certains tests, comme la quantification de *BCR-ABL* dans les leucémies ou la recherche d'amplifications de *HER2* par hybridation *in situ*, l'activité continue d'augmenter régulièrement. Cela s'explique par la nécessité de suivre un nombre croissant de patients sous traitements par thérapie ciblée pendant plusieurs années dans les leucémies, mais est plus difficilement explicable pour la détermination du statut *HER2*.

Le programme pour la détection prospective des biomarqueurs émergents qui a démarré début 2011 a permis une augmentation rapide de l'activité pour la plupart des biomarqueurs concernés. Ainsi, un an après son lancement, la plupart des patients avec un cancer colorectal, pour qui un test *KRAS* a été effectué, ont aussi bénéficié d'une recherche de mutation de *BRAF*. De même, les tests *BRAF* et *KIT* dans les mélanomes étaient largement réalisés fin 2011. Les données sont plus contrastées dans le cancer du poumon : si la majorité des patients chez lesquels la mutation de *EGFR* doit être cherchée a eu accès aux tests *KRAS* et *BRAF*, la recherche de mutations de *PI3KCA* et de *HER2* n'était pas encore réalisée par toutes les plateformes et n'était pas accessible à tous les patients. De même, la recherche de translocations d'*ALK*, qui pose davantage de difficultés techniques, était encore insuffisamment développée fin 2011. Concernant ce dernier marqueur, des techniques alternatives par immunohistochimie sont actuellement en cours d'évaluation.

Le programme biomarqueurs émergents a ainsi permis d'augmenter rapidement l'offre des laboratoires pour les tests concernés et de rendre les nouvelles thérapies ciblées disponibles dès leur mise sur le marché. L'intérêt de ce programme a été illustré par l'exemple du vemurafenib qui a obtenu une AMM pour le traitement des patients atteints d'un mélanome avec mutation du codon V600 de *BRAF* début 2012 et par le crizotinib qui dispose d'une ATU de cohorte depuis la fin de l'année 2011. Dans les deux cas, l'anticipation de l'arrivée de ces molécules a permis de rendre ces nouvelles thérapies accessibles aux patients immédiatement. Ainsi, 6 mois après la délivrance de l'ATU de cohorte au vemurafenib, 263 patients ont pu bénéficier de ce traitement.

La liste des biomarqueurs utilisés en pratique clinique est amenée à augmenter régulièrement en raison du nombre croissant de thérapies ciblées en cours de développement pour des populations de patients définies en fonction des caractéristiques moléculaires de leur tumeur. Cette augmentation régulière du nombre de tests à réaliser pour chaque patient va rapidement conduire les plateformes à se tourner vers des technologies permettant de multiplexer les analyses, dans une approche « tout en un ». Ainsi, l'arrivée des nouvelles technologies de séquençage (NGS pour Next Generation Sequencing) pourrait répondre à ces besoins dans un avenir proche. À cet effet, l'INCa a débuté en 2012 une évaluation des besoins et des contraintes liées à l'arrivée du NGS dans les laboratoires. Ces évolutions vont se traduire par de profondes réorganisations au sein des laboratoires et vont leur imposer d'acquérir de nouvelles compétences pour la préparation des échantillons et l'analyse des résultats.

Au-delà des aspects quantitatifs, il est également indispensable de s'assurer de la qualité des tests réalisés afin d'éviter au maximum tout faux positif ou faux négatif qui pourrait limiter les chances du patient ou l'exposer à des effets secondaires inutiles. Pour cette raison, l'INCa a continué à développer un programme d'assurance qualité ayant vocation à préparer les plateformes de génétique moléculaire à l'accréditation selon la norme ISO 15189 qui sera obligatoire à terme. Des groupes de travail relatifs à des questions spécifiques (comptes rendus, accréditation) ont été pilotés par l'INCa. De plus, trois campagnes d'évaluation externes de la qualité ont été réalisées en 2012 pour les tests *EGFR*, *KRAS* et *BCR-ABL*.

ANNEXE 1. PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS

Alsace

CHU - CLCC de Strasbourg - CH de Mulhouse -
CH de Colmar
Coordonnateurs : Marie-Pierre Gaub et Jean-
Pierre Ghnassia

Aquitaine

CHU - CLCC de Bordeaux
Coordonnateur : Jean-Philippe Merlio

Auvergne

CHU - CLCC de Clermont-Ferrand
Coordonnateur : Andreï Tchirkov

Basse Normandie

CHU - CLCC de Caen
Coordonnateur : Marie-Laure Kottler

Bourgogne

CHU - CLCC de Dijon
Coordonnateur : Laurent Martin

Bretagne

CHU de Brest
Coordonnateur : Valérie Ugo

CHU - CLCC de Rennes

Coordonnateurs : Thierry Fest et Nathalie
Rioux-Leclercq

Centre

CHRU de Tours – CH d'Orléans
Coordonnateur : Jean-Christophe Pagès

Champagne Ardenne

CHU - CLCC de Reims
Coordonnateur : Christine Clavel

Franche-Comté

CHU de Besançon
Coordonnateur : Christiane Mougin

Haute-Normandie

CHU - CLCC de Rouen
Coordonnateur : Jean-Christophe Sabourin

Île-de-France

Institut Gustave Roussy
Coordonnateur : Jean-Michel Bidart

Institut Curie – Centre René Huguenin – CH de
Versailles

Coordonnateurs : Olivier Delattre et Ivan Bièche

Île-de-France

AP-HP

Coordonnateurs : Michel Marty, Pierre Laurent-
Puig, Thierry Molina, Nathalie Rheims

Languedoc Roussillon

CHU - CLCC de Montpellier - CHU de Nîmes
Coordonnateur : Thierry Maudelonde

Limousin

CHU de Limoges
Coordonnateurs : François Labrousse et Jean
Feuillard

Lorraine

CHU - CLCC de Nancy
Coordonnateur : Philippe Jonveaux

Midi-Pyrénées

CHU - CLCC de Toulouse
Coordonnateur : Eric Delabesse

Nord-Pas-de-Calais

CHU - CLCC de Lille
Coordonnateur : Nicole Porchet

Pays de la Loire

CHU - CLCC de Nantes
Coordonnateur : Marc Denis

CHU - CLCC d'Angers

Coordonnateur : Alain Morel

Poitou-Charentes

CHU de Poitiers
Coordonnateurs : Lucie Karayan-Tapon

Provence- Alpes- Côte d'Azur

CHU - CLCC de Nice -
Coordonnateur : Florence Pedeutour

CHU - CLCC de Marseille

Coordonnateur : Jean Gabert

Rhône-Alpes

CHU - CLCC de Lyon
Coordonnateur : Jean-Yves Scoazec

CHU de Grenoble

Coordonnateur : Dominique Leroux

CHU de Saint-Etienne

Coordonnateur : Lydia Campos

ANNEXE 2. LA CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE DES TUMEURS POUR DÉCIDER DE LA THÉRAPIE : L'INITIATIVE FRANÇAISE

Traduction de l'article publié dans Nature Review in Clinical Oncology 2012 ; 10:9(8):479-86

Tumour molecular profiling for deciding therapy – the French initiative

Frédérique Nowak, Jean-Charles Soria et Fabien Calvo

Résumé

Le recours à la caractérisation moléculaire des tumeurs pour orienter la prescription des thérapies ciblées nécessite d'introduire le diagnostic moléculaire dans la pratique clinique. À cet effet, l'Institut national du cancer (INCa) et le ministère chargé de la Santé ont mis en place un réseau national de 28 plateformes régionales de génétique moléculaire. Celles-ci effectuent sans contrepartie financière les tests moléculaires pour tous les patients de leur région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge. Un programme spécifique a été mis en œuvre pour anticiper l'arrivée de nouveaux traitements ciblés et réduire les délais d'accès aux nouveaux médicaments et thérapies expérimentales. En 2011, 55 000 patients atteints de cancer en France ont bénéficié de tests moléculaires prédictifs. Cette initiative nationale constitue un outil de lutte contre les inégalités dans l'accès aux tests moléculaires et aux thérapies ciblées. Elle montre que le recours à la stratification moléculaire des tumeurs pour orienter la décision thérapeutique est une stratégie coût-efficace, pouvant être intégrée avec succès dans le système de santé.

Introduction

Historiquement, la classification des tumeurs était basée sur l'analyse histologique et immunohistochimique des tissus tumoraux, et les stratégies de traitement des patients étaient choisies selon des critères cliniques et anatomopathologiques. Cependant, de nouvelles classifications des tumeurs basées sur l'identification d'altérations moléculaires spécifiques ont émergé dans la dernière décennie¹. Chaque type de cancer peut être classé en sous-groupes biologiques selon des caractéristiques cliniques et des réponses au traitement différents. L'adénocarcinome du poumon, par exemple, peut être subdivisé en plusieurs sous-types rares sur la base de la présence de mutations des gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* ou *HER2* ou de translocations du gène *ALK*. Le cancer du sein avec surexpression d'*HER2* et le mélanome avec mutation *BRAF* constituent également des sous-groupes de cancers identifiés selon leurs caractéristiques moléculaires.

Les progrès dans la caractérisation moléculaire des tumeurs ont conduit au développement de traitements personnalisés, ou adaptés à la biologie, qui correspondent au profil moléculaire de la tumeur. Le défi est de donner le bon médicament au bon patient en sélectionnant le traitement le plus efficace et en évitant les traitements inefficaces, toxiques et coûteux. Au cours de la dernière décennie, plusieurs thérapies ciblées ont été introduites avec succès dans la pratique clinique pour des sous-groupes de cancers définis par leurs caractéristiques moléculaires (tableau 1). Il s'agit notamment de l'imatinib, qui a considérablement amélioré le pronostic des patients atteints de leucémie myéloïde chronique porteurs d'une translocation de *BCR-ABL*². En tant qu'inhibiteur de la protéine KIT et du récepteur aux Facteurs De Croissance Dérivés Des Plaquettes alpha (PDGFRA), l'imatinib présente également une activité antitumorale élevée dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)^{3,4}. Les mutations génétiques ou les variations d'expression génique guident désormais le traitement de plusieurs types de tumeurs solides telles que le cancer du sein et le cancer gastrique (surexpression de *HER2*), le cancer du poumon (mutations de *EGFR*) et le cancer colorectal (mutations de *KRAS*)⁵⁻¹¹. La caractérisation moléculaire des tumeurs devient par conséquent un facteur décisif dans le choix des stratégies thérapeutiques, et l'autorisation de mise sur le marché de molécules pour des sous-groupes de patients porteurs de tumeurs présentant des caractéristiques moléculaires spécifiques rend obligatoire la réalisation préalable des tests moléculaires.

Afin d'assurer un accès équitable à la caractérisation moléculaire des tumeurs permettant de déterminer le choix du traitement, l'Institut national du cancer (INCa) et le ministère chargé de la Santé ont mis en place un réseau national de 28 plateformes régionales de génétique moléculaire. Cette initiative est opérationnelle depuis maintenant 4 ans et a atteint ses objectifs initiaux qui étaient d'offrir un accès équitable aux tests moléculaires au niveau national et de permettre la mise en œuvre rapide de tests moléculaires pour la caractérisation de nouveaux biomarqueurs tumoraux.

DÉFIS POUR LA MISE EN ŒUVRE

Assurer un accès équitable au traitement personnalisé du cancer est désormais une exigence de santé publique qui nécessite de relever plusieurs défis. Une fois les tests moléculaires introduits dans la pratique

clinique, ils doivent pouvoir être effectués pour tous les patients, le délai de rendu des résultats doit être compatible avec la prise en charge, et la qualité des tests doit être garantie afin d'éviter au maximum les faux positifs, les faux négatifs et les résultats non contributifs qui pourraient nuire au pronostic des patients ou les exposer à des effets toxiques inutiles. Plusieurs problèmes logistiques et techniques doivent être résolus en vue d'atteindre ces objectifs.

Contraintes logistiques pour la réalisation des tests moléculaires

Bien que le nombre de thérapies disposant d'une AMM pour des sous-groupes spécifiques de patients soit réduit, elles sont indiquées pour le traitement de cancers fréquents, en particulier pour trois des quatre cancers les plus fréquents : le cancer colorectal, le cancer du poumon et le cancer du sein (tableau 1). Le nombre de patients devant bénéficier de tests moléculaires est donc très élevé. Des thérapies ciblées sont disponibles pour les cancers du poumon, du sein et colorectal au stade métastatique, et une thérapie ciblée peut être prescrite en traitement adjuvant dans le cancer du sein¹². Environ 45 % des patients atteints de cancer colorectal et 87 % des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) sont diagnostiqués au stade métastatique, ou vont rechuter, et devront de ce fait bénéficier de la caractérisation moléculaire de leur tumeur¹³⁻¹⁵. Le statut HER2 de toutes les patientes diagnostiquées avec un cancer du sein doit être déterminé par immunohistochimie (IHC) et une analyse complémentaire par hybridation *in situ* (ISH) est nécessaire pour les 15 % des patientes présentant des résultats intermédiaires en IHC. En ne considérant que ces trois localisations tumorales, plus de 40 000 patients devront bénéficier d'un test moléculaire en 2012 en France, un pays de 65 millions d'habitants où 365 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année (tableau 2)¹⁶.

Questions scientifiques et techniques

Les approches actuelles pour l'identification de biomarqueurs prédictifs comprennent l'IHC, et des techniques d'étude de l'ADN et de l'ARN, comme la FISH, la recherche de mutations, la RT-PCR en temps réel et la RT-PCR quantitative en temps réel. Chaque biomarqueur peut être évalué par plusieurs méthodes et des trousseaux diagnostiques disposant d'un marquage CE sont maintenant disponibles pour plusieurs biomarqueurs^{17,18}. Cependant, l'absence de consensus sur les meilleures techniques d'analyse conduit à un manque de standardisation. Par exemple, plus de 10 ans après l'AMM du trastuzumab, il n'existe toujours pas de consensus sur la méthode de détermination du statut HER2, que ce soit au niveau du choix de la sonde, simple ou double, fluorescente, chromogène ou d'argent, ou de savoir s'il est préférable d'utiliser des systèmes de coloration ou de comptage manuels ou automatiques¹⁹.

La technique de Sanger a longtemps été la méthode la plus largement utilisée pour la recherche de mutations. Cependant, sa sensibilité relativement faible par rapport à d'autres techniques telles que le pyroséquençage, peut être problématique pour l'identification de mutations dans des échantillons tumoraux comprenant

un faible pourcentage de cellules tumorales²⁰. Plusieurs autres technologies de recherche de mutation ont été développées, comme le pyroséquençage, l'analyse fusion à haute résolution, la PCR spécifique d'allèles et le Snapshot™, une méthode basée sur l'extension d'amorce pour la détection de polymorphismes à simple nucléotide²¹⁻²³. Les limites potentielles de chacune de ces techniques doivent être soigneusement évaluées avant leur mise en œuvre en pratique clinique. Par ailleurs, la liste des mutations à rechercher doit être établie avec attention car le spectre mutationnel des gènes « conducteurs » du cancer est complexe, avec des mutations présentant des fréquences et des significations cliniques variables²⁴⁻²⁶. Par exemple, la signification clinique de mutations rares telles que les mutations de KRAS dans les codons 61 et 146, la mutation ponctuelle L861Q et les insertions dans l'exon 20 de l'*EGFR* fait encore l'objet de discussions²⁷⁻³⁰. Une autre question clé est la sensibilité optimale à atteindre, car la signification clinique de la présence de clones mutants minoritaires, détectée par des techniques très sensibles, n'est pas connue³¹. En plus de son effet potentiellement préjudiciable sur la qualité des tests moléculaires, le manque de standardisation des techniques utilisées et des mutations recherchées rend les résultats souvent difficiles à interpréter. Des collaborations étroites entre les biologistes moléculaires et les cliniciens, ainsi que la collecte continue de nouvelles données cliniques s'avèrent donc nécessaires.

La réalisation des tests moléculaires sur des tumeurs solides entraîne des difficultés spécifiques liées aux prélèvements. La majorité des prélèvements disponibles sont fixés au formol et inclus en paraffine. Ces prélèvements génèrent un ADN de faible qualité qui limite l'amplification optimale par PCR et pénalise les analyses ultérieures. Par ailleurs, la contamination des échantillons tumoraux avec les cellules hôtes non tumorales rend plus difficile la détection des mutations tumorales dans un contexte d'allèles sauvages. Le type de tissu tumoral disponible pour l'analyse moléculaire peut générer des difficultés en termes de qualité et de quantité. Dans le cancer du poumon, la plupart des tests moléculaires doivent être effectués sur des biopsies pulmonaires de petite taille, des échantillons cytologiques ou des biopsies de métastases osseuses. Une expertise conjointe en anatomopathologie et biologie moléculaire s'avère donc nécessaire. En outre, il n'est pas certain que le profil moléculaire de la tumeur primitive soit similaire à celui observé dans les lésions métastatiques. Par exemple, pour les mutations de l'*EGFR*, les divergences entre la tumeur primitive et les métastases associées vont de 4 % à 16 %³²⁻³⁴.

Un nombre croissant de tests

Le nombre de biomarqueurs prédictifs utilisés dans la pratique clinique va augmenter rapidement, de par le nombre de thérapies ciblées en développement clinique. Certaines de ces molécules sont déjà en essais cliniques de phase III et pourraient bientôt obtenir, ou viennent d'obtenir, leur autorisation de mise sur le marché (tableau 1). Le vemurafenib cible les mélanomes porteurs d'une mutation *BRAF*V600. Un essai clinique randomisé de phase III, qui a comparé l'efficacité du vemurafenib avec la dacarbazine chez des patients atteints de mélanome métastatique, a montré

que le vemurafenib était associé à de meilleurs taux de survie globale et de survie sans progression³⁵. Le crizotinib, un inhibiteur oral d'ALK, a montré une grande efficacité clinique pour les 4-8 % de patients atteints de CBNPC de stade avancé avec une translocation d'ALK³⁶. Dans le cancer du poumon, des essais cliniques sont en cours chez des sous-groupes de patients porteurs d'altérations moléculaires spécifiques, comme des mutations de *BRAF*, de *KRAS* ou de *PI3KCA*³⁷. Ainsi, on peut anticiper que les traitements d'un nombre croissant de patients seront bientôt guidés par un nombre croissant de biomarqueurs.

L'évaluation de plusieurs biomarqueurs sur une même tumeur ne va faire qu'amplifier les problèmes techniques, en particulier ceux liés au manque de standardisation et à la quantité limitée de matériel tumoral disponible. Par ailleurs, les tests moléculaires peuvent utiliser plusieurs approches pour une même tumeur, comme la recherche de mutations, l'hybridation génomique comparative et les techniques ISH, nécessitant des compétences différentes et conduisant donc à des difficultés organisationnelles supplémentaires. Les laboratoires cliniques qui effectuent les tests moléculaires doivent faire face à une évolution permanente de leur pratique quotidienne, ce qui est normalement une caractéristique des laboratoires de recherche. Ces éléments brouillent la distinction entre l'activité diagnostique et le développement translationnel. Par conséquent, l'expertise conjointe des pathologistes, des biologistes moléculaires et des cliniciens s'avère indispensable pour relever tous ces challenges.

L'INITIATIVE FRANÇAISE

Le contexte institutionnel français

L'équité d'accès aux traitements innovants constitue l'une des 30 mesures du Plan cancer 2009-2013 qui fait suite au premier Plan cancer 2003-2007. Ces plans ont été lancés successivement par les présidents français en exercice, Jacques Chirac et Nicolas Sarkozy, le cancer ayant été identifié comme une cause nationale à la fin des années quatre-vingt-dix.³⁸ Ces plans ont défini les priorités nationales dans tous les aspects de la lutte contre le cancer et ont été accompagnés par un budget public dédié. L'INCa, l'un des objectifs du Plan cancer 2003-2007, a été créé en 2004 par la Loi de santé publique. En tant qu'agence sanitaire et scientifique placée sous la tutelle des ministères chargés de la Santé et de la Recherche, il fédère l'ensemble des acteurs impliqués dans la lutte contre le cancer afin de répondre aux objectifs des plans cancer: il coordonne et finance des projets de recherche, met en œuvre des actions en matière de santé publique et de qualité des soins et fournit des informations sur les cancers à tous les praticiens, aux patients et à l'ensemble de la population. Il dispose d'un budget annuel d'environ 120 millions d'euros, visant à financer des programmes de recherche et à initier des actions spécifiques dans tous les domaines précités. En outre, certains programmes sont mis en place en collaboration avec le ministère chargé de la Santé qui peut allouer des financements récurrents. Le président François

Hollande s'est engagé à poursuivre la lutte contre le cancer et à fournir un nouveau Plan cancer à partir de 2014³⁹. Comme il a été mentionné par le Président, « la science, le progrès et l'inventivité des chercheurs permettront de renouer le lien avec l'excellence de notre système de santé, au plus grand bénéfice des patients qui doivent bénéficier au plus tôt de chacune de leurs avancées. Les progrès de la biologie et de la génétique doivent notamment permettre une plus grande individualisation des traitements et des prises en charge ». Ainsi, l'ambition de réduire l'impact personnel de la maladie dans la population est portée au plus haut niveau politique.

ORGANISATION

28 plateformes régionales

La mise en œuvre rapide au niveau national des tests moléculaires innovants nécessite le développement d'une organisation spécifique, appuyée par un mécanisme de financement réactif. En 2006, l'INCa et le ministère chargé de la Santé ont décidé de structurer un réseau national de 28 plateformes de génétique moléculaire qui sont des centres régionaux pour la réalisation des tests moléculaires. Les plateformes ont été sélectionnées par le biais d'appels à projets gérés par l'INCa en 2006 et 2007. Elles sont devenues rapidement opérationnelles, car la structuration s'est appuyée sur une expertise déjà existante, bien que dispersée. Les plateformes sont réparties sur tout le territoire, avec la présence d'une plateforme par région administrative en moyenne, et leur nombre ne devrait pas augmenter (figure 1). Chaque plateforme de génétique moléculaire est composée de plusieurs laboratoires de centres hospitaliers universitaires et de centres de lutte contre le cancer possédant des domaines d'expertise complémentaires. Ensemble, ces laboratoires maîtrisent l'ensemble des techniques nécessaires pour effectuer l'analyse moléculaire des tumeurs hématologiques et solides. Afin de fournir une expertise complète pour la réalisation des tests moléculaires pour les tumeurs solides, les plateformes associent des biologistes moléculaires et des pathologistes.

Chaque plateforme de génétique moléculaire effectue les tests moléculaires innovants pour tous les patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge (hôpitaux universitaires, centres de lutte contre le cancer, hôpitaux généraux ou établissements privés). L'activité des 28 plateformes n'est pas limitée à l'évaluation des marqueurs prédictifs, elles effectuent aussi des tests à visée diagnostique (tels que la détection d'anomalies chromosomiques pour le diagnostic des sarcomes, des leucémies et des lymphomes), des tests pronostiques (tels que la recherche des mutations de *FLT3* et de *NPM* pour orienter le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë) et des tests pour le suivi de la maladie résiduelle (comme la détection quantitative de *BCR-ABL* pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique et traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase [ITK]) (tableau 3). Pour être réalisés au sein des plateformes, ces tests doivent amener des bénéfices

établis pour le diagnostic ou pour le traitement des patients. Les tests moléculaires moins courants, comme la recherche de mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST, sont effectués dans un nombre réduit de plateformes pour assurer un niveau minimum d'activité.

Les tests moléculaires sont gratuits pour les patients ou les établissements de santé et les plateformes dédommagent les pathologistes locaux pour l'expédition des blocs tumoraux, devenue un fardeau logistique avec l'augmentation du nombre de prélèvements à envoyer. Fait intéressant, une médiane de 8 jours a été nécessaire en 2011 au niveau national pour établir le statut mutationnel de l'*EGFR* ou de *KRAS* à compter de la réception du bloc tumoral par la plateforme *ad hoc*. Les plateformes coordonnent leurs activités au niveau régional et sont responsables de l'optimisation de la logistique pour la circulation des prescriptions, des prélèvements et des résultats afin d'optimiser les délais de rendus des résultats. Elles sont également responsables de la diffusion aux cliniciens et aux pathologistes locaux des bonnes pratiques pour la réalisation des tests moléculaires, la gestion des prélèvements et leurs conditions de fixation.

Un réseau national

L'INCa est chargé de coordonner au niveau national les 28 plateformes de génétique moléculaire. Il s'agit de suivre l'activité nationale, d'émettre des recommandations pour la mise en œuvre de nouveaux tests moléculaires, de gérer la répartition des financements, de publier des guides de bonnes pratiques, de mettre en place des programmes d'évaluation externe de la qualité (initialement pour la quantification de *BCR-ABL*, les tests *KRAS* et les tests *EGFR*). L'INCa favorise également le développement d'un réseau collaboratif entre les plateformes pour mutualiser l'expertise et faciliter la résolution des difficultés rencontrées. Ainsi, l'ensemble des professionnels impliqués dans les tests moléculaires font partie d'un réseau national à plusieurs niveaux, ce qui optimise l'organisation, favorise la standardisation et la réalisation de tests moléculaires de qualité.

Le réseau national des plateformes de génétique moléculaire constitue une source précieuse de connaissances scientifiques, car il génère des données qui peuvent être liées aux données épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et de suivi des patients. Une base de données financée par l'INCa et coordonnée par des cliniciens (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique) et des représentants des plateformes a été mise en place pour faciliter le partage et l'exploitation de ces données dans le cancer du poumon⁴⁰.

Financement

Le réseau des plateformes de génétique moléculaire est financé par l'INCa et le ministère chargé de la Santé. L'INCa a alloué 4,7 millions d'euros pour l'achat d'équipements pendant la phase de structuration. Ce financement initial a été relayé par l'attribution de 4 millions d'euros en financement annuel pour le personnel. Un financement supplémentaire spécifique a été nécessaire pour faire face à l'augmentation d'activité attendue suite à l'obtention d'AMM du

panitumumab et du cetuximab réservée aux patients porteurs de la forme sauvage du gène *KRAS*. L'INCa a accordé un financement supplémentaire de 2,5 millions d'euros au budget 2008 pour la recherche des mutations de *KRAS*. L'INCa a effectué un suivi trimestriel de l'activité des plateformes pour adapter en conséquence le montant du budget global et sa répartition. Ce financement supplémentaire a été relayé par un financement annuel récurrent du ministère chargé de la Santé. De même, 1,7 million d'euros a été alloué en 2009 pour la recherche des mutations de l'*EGFR* dans le cancer bronchique après l'AMM du gefitinib par l'Agence européenne des médicaments réservée aux patients porteurs d'une mutation activatrice de l'*EGFR* dans leur tumeur. Ce processus de financement, par sa réactivité et son mécanisme en deux étapes, permet un accès rapide aux thérapies ciblées au niveau national et contribue à optimiser les ressources.

Un programme pour les nouvelles thérapies

Pour faire face à la complexité croissante liée à la nécessité de tester plusieurs biomarqueurs sur une même tumeur et augmenter encore la réactivité du dispositif, un programme de détection prospective des biomarqueurs émergents a été mis en place. L'objectif principal est de mettre à disposition, à travers les plateformes de génétique moléculaire, les tests moléculaires pertinents dès que de nouvelles thérapies ciblées sont disponibles. Le programme concerne des biomarqueurs pour lesquels des essais cliniques sont actuellement en cours chez des sous-groupes de patients stratifiés selon le statut de ces biomarqueurs. Il a d'abord été lancé pour le mélanome, du poumon et le cancer colorectal. Il a été conçu pour des types, ou des sous-types, de cancers pour lesquels des prélèvements tumoraux sont déjà envoyés aux plateformes de génétique moléculaire et donc pour lesquels la logistique pour la réalisation des tests est déjà en place. Le programme concerne également les cancers pour lesquels des biomarqueurs prédictifs sont sur le point d'entrer dans la pratique clinique. Depuis le début de l'année 2011, les prélèvements de tumeurs du poumon envoyés à une plateforme pour la recherche de mutations de l'*EGFR* bénéficient également de la recherche de mutations de *BRAF*, *KRAS*, *PI3KCA* et *HER2*, ainsi que de la translocation d'*ALK*. Dans le mélanome, il s'agit de rechercher les mutations des gènes *BRAF* et *KIT*. 3,5 millions d'euros et 2,8 millions d'euros ont été alloués aux 28 plateformes à cet effet en 2010 et 2011. Par ailleurs, les patients identifiés comme porteurs d'une de ces altérations moléculaires peuvent être orientés vers des essais cliniques et bénéficier ainsi d'un accès anticipé à ces nouvelles thérapies ciblées.

L'accès en 2011

L'INCa effectue le suivi de la dynamique d'accès aux tests moléculaires en France. Les rapports annuels d'activité de chacune des 28 plateformes sont analysés pour fournir une synthèse nationale. En 2011, plus de 55 000 patients ont bénéficié de tests moléculaires prédictifs (tableau 4) ; 6 497 patients atteints de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie lymphoblastique aiguë ont bénéficié d'une recherche de translocation de *BCR-ABL* par FISH ou par RT-PCR. La

translocation a été identifiée chez 1 228 patients (18,9 %) qui sont éligibles à un traitement par imatinib, dasatinib ou nilotinib. Au cours de leur traitement par TKI, 13 750 patients ont bénéficié d'une quantification de *BCR-ABL* pour le suivi de la maladie résiduelle, avec 28 607 analyses réalisées (2,1 tests par patient par an). La recherche de mutations *ABL* a été réalisée pour 861 patients qui étaient résistants à un traitement de première ligne par TKI. 202 (23,4 %) de ces patients portaient une mutation *ABL* dans leurs cellules tumorales, permettant ainsi d'orienter le choix de leur traitement de deuxième ligne⁴¹.

En 2011, des tests moléculaires prédictifs ont été réalisés pour 47 685 patients atteints de tumeurs solides. On s'attend à ce que le nombre de recherches de mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST, et la détermination du statut HER2 dans les cancers du sein reste stable ou augmente lentement d'une année sur l'autre. Cependant, une forte augmentation du nombre de recherches de mutations de *KRAS* pour le cancer colorectal et d'*EGFR* pour le cancer du poumon a été observée après l'obtention de l'AMM des anti-EGFR et des TKI-EGFR (Figure 2). En 2009, 17 250 patients ont bénéficié d'une recherche de mutations du gène *KRAS*, contre seulement 1 100 en 2007. L'activité s'est stabilisée comme prévu à partir de 2010, avec un test *KRAS* effectué pour 16 581 patients en 2010 et 17 003 patients en 2011. Les recommandations de l'INCa préconisent que la recherche de mutations de l'*EGFR* soit effectuée pour tous les patients atteints de CBNPC non épidermoïde à un stade avancé ou métastatique⁴². Le test *EGFR* a été réalisé pour 16 834 patients en 2010, contre 2 667 en 2009, ce qui représente une augmentation de 6,3 fois en 1 an. 20 750 patients ont bénéficié d'une recherche de mutations de l'*EGFR* en 2011. Ces exemples montrent que les plateformes de génétique moléculaire sont en mesure de mettre en œuvre rapidement un nouveau test moléculaire pour un grand nombre de patients.

Le nombre de tests moléculaires réalisés par les 28 plateformes en 2011 correspond au nombre estimé de patients devant en bénéficier (tableau 2). L'analyse de l'origine des prescriptions a confirmé que les besoins sanitaires français sont correctement couverts. En 2011, 70 % des tests *KRAS* et 60 % des tests *EGFR* ont été effectués pour les établissements privés et les hôpitaux publics locaux. Ces données confirment que les tests moléculaires sont effectivement réalisés pour tous les patients, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge. 2085 patients atteints d'un cancer du poumon présentaient des tumeurs avec une mutation de l'*EGFR* (10,0 %) et étaient, par conséquent, éligibles au traitement par gefitinib, alors que 6 626 patients atteints de cancer du côlon (39,0 %) présentaient des tumeurs avec une mutation de *KRAS* et n'étaient pas éligibles à des traitements par anti-EGFR. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature^{10,43,44}. 2,9 % des patients ayant bénéficié d'un test *KRAS* n'ont pas pu recevoir de résultat. De même, le résultat n'était pas interprétable pour 5,6 % des patients atteints de cancer du poumon et ayant bénéficié d'un test *EGFR*. La PCR n'a pas permis d'amplifier l'ADN dans 4,1 % des cas, et dans 1,5 % il ne restait plus assez de tissu tumoral pour

pouvoir faire le test. En outre, le test *EGFR* n'était pas contributif pour 5,2 % des patients en raison d'une teneur en cellules tumorales trop faible, entraînant un risque élevé de faux négatifs en cas d'absence de mutation identifiée.

Rapport coût-efficacité

La décision de fournir et de financer un nouveau test prédictif à l'échelle nationale est fondée à la fois sur l'exigence réglementaire liée à l'AMM des thérapies ciblées associées et sur le bénéfice médical amené aux patients. En outre, les traitements guidés par les profils moléculaires des tumeurs s'avèrent être coût efficaces par rapport aux stratégies classiques d'administration du même traitement à tous les patients. En effet, le coût des tests moléculaires est largement compensé par les prescriptions évitées. Par exemple, une étude coût-efficacité menée dans le cancer du sein métastatique a montré que la stratégie de traitement par trastuzumab sans détermination préalable du statut HER2 était nettement inférieure aux stratégies d'administration du trastuzumab guidées par le statut HER2 (FISH seule ou pour confirmer les résultats d'IHC)⁴⁵.

Les données de l'essai clinique de phase III CO.17, qui a comparé l'efficacité du traitement par le cetuximab aux meilleurs soins de support chez des patients atteints de cancer colorectal, ont montré que la durée médiane de survie sans progression des patients avec une mutation de *KRAS* était de 8 semaines dans les deux bras²⁵. La durée médiane de survie sans progression des patients sans mutation du gène *KRAS* était de 3,7 mois dans le bras cetuximab et de 1,9 mois dans le bras soins de support (P <0,001). Sur la base de ces données cliniques, une étude suisse a montré que le coût de la recherche de mutations (394 euros) était largement compensé par les économies associées à la restriction du cetuximab aux patients sans mutation du gène *KRAS* (3 301 euros)⁴⁶. En considérant que le test *KRAS* permet d'éviter 4 semaines de traitement par cetuximab ou panitumumab aux 40 % des patients atteints de cancer colorectal métastatique et porteurs d'une mutation du gène *KRAS*, une étude menée aux États-Unis a montré que des économies seraient réalisées si la recherche de mutations pouvait être réalisée pour moins de 3 460\$ par patient⁴⁷. Les économies de coûts sont encore plus élevées lorsque le cetuximab est administré en association avec une chimiothérapie dans le traitement de première ligne. En effet, même si les patients porteurs d'une mutation *KRAS* ne tirent pas de bénéfice du traitement par le cetuximab, ils bénéficient néanmoins de l'administration d'une chimiothérapie concomitante. Les données de l'essai clinique de phase III CRISTAL ont montré que la durée médiane de survie sans progression des patients porteurs d'un gène *KRAS* muté était de 8 mois à la fois dans le bras cetuximab plus chimiothérapie et dans le bras chimiothérapie seule^{9,10}. Ainsi, le test *KRAS* permet d'éviter une médiane de 8 mois d'administration inutile du cetuximab aux patients porteurs d'une mutation du gène *KRAS*, ce qui s'élève à un coût de 32 419 euros par patient en France.

Il a également été montré que le coût de l'analyse des mutations de l'*EGFR* dans le cancer du poumon était

largement compensé par les économies associées à la restriction du gefitinib ou de l'erlotinib aux patients potentiellement répondeurs^{48,49}. La durée médiane de survie sans progression des patients non porteurs d'une mutation de l'*EGFR* et traités par le gefitinib était respectivement de 1,7 mois et 1,5 mois dans les essais cliniques de phase III INTEREST et IPASS^{6,7}. Ainsi, le test *EGFR* évite une durée médiane de 8 semaines d'administration du gefitinib aux patients dont la tumeur ne porte pas de mutation de l'*EGFR*. En France, en 2010, environ 15 000 des 16 834 patients atteints de cancer du poumon ayant bénéficié d'un test *EGFR* n'étaient pas porteurs d'une mutation de l'*EGFR* et n'étaient donc pas éligibles à un traitement par TKI-*EGFR*. Comme 8 semaines de traitement par gefitinib coûtent 4 600€ par patient en France, cela constitue une économie globale de 69 millions d'euros. Si l'on se base sur le nombre de tests *EGFR* effectués en 2011, les coûts épargnés sont encore plus élevés.

Les leçons apprises et les orientations futures

Bien que des laboratoires effectuent des tests moléculaires dans de nombreux pays, l'initiative française est la première à avoir été organisée à une échelle nationale et avec au moins quatre années de données de suivi. Elle pourrait être étendue à d'autres pays d'Europe ou du Canada, qui ont une organisation régionale similaire. Une initiative similaire, pilotée par Cancer Research UK, est actuellement en cours au Royaume-Uni⁵⁰. Une telle approche centralisée serait plus difficile à envisager aux États-Unis, en raison de leur système de santé. Le modèle français s'est appuyé sur les laboratoires qui possédaient une expertise préalable dans la réalisation des tests moléculaires. Trois autres conditions essentielles ont été la clé de son succès : la mise en œuvre d'un processus de financement réactif permettant un accès rapide aux thérapies ciblées, l'identification d'une structure nationale pour la coordination du programme et l'engagement des cliniciens, anatomopathologistes et biologistes moléculaires.

La centralisation du système de santé français et les politiques mises en œuvre par l'INCa et les autorités sanitaires ont favorisé la mise en œuvre d'une initiative nationale uniforme sur le territoire, contrairement aux disparités régionales ou nationales observées dans d'autres pays. Le développement de réseaux collaboratifs entre tous les professionnels concernés a été rendu possible par le choix d'une organisation régionale de l'activité qui a été préférée à une organisation plus centralisée. 28 plateformes existent en France (une pour 2 millions d'habitants), avec des niveaux d'activité variables en fonction de la taille de la population régionale. Afin de garantir une expertise adéquate et de réduire les coûts, une centralisation de l'activité a été mise en place pour les tests moléculaires moins fréquents, comme les recherches de mutations de *KIT* et de *PDGFRA* dans les GIST.

Au-delà d'un accès équitable et d'une couverture nationale, le respect et le maintien de la qualité sont cruciaux. La réglementation pour l'évaluation des biomarqueurs est moins stricte en Europe qu'aux États-Unis. En Europe, le marquage CE-IVD des tests moléculaires est obtenu par autocertification du

fabricant, sans procédure d'évaluation de la conformité préalable à la commercialisation. Par ailleurs, il n'existe actuellement aucune exigence de certification spécifique pour les laboratoires cliniques. En France, une évolution de la réglementation va rendre obligatoire avant 2016 l'accréditation des laboratoires de biologie médicale selon la norme ISO 15189, qui spécifie les exigences de qualité et de compétence propres à ces laboratoires. L'un des principaux objectifs de l'INCa est d'accompagner les plateformes de génétique moléculaire vers l'accréditation selon cette norme dans les meilleurs délais.

Au final, l'analyse moléculaire des tumeurs n'est qu'un outil pour guider le clinicien dans le choix du traitement. Pour que les thérapies ciblées aient un réel intérêt, les cliniciens doivent être conscients des bénéfices amenés par la caractérisation moléculaire des tumeurs et s'appuyer sur ces résultats pour prendre les décisions thérapeutiques. Il est par conséquent nécessaire de développer la formation dans le domaine de la médecine personnalisée en cancérologie. En outre, afin de faciliter l'accès aux cliniciens à des molécules ciblées prometteuses mais encore en développement, l'INCa a mis en place et soutient financièrement un réseau de 16 centres labellisés de phase I qui sont répartis à travers le pays.

À ce jour, 10 médicaments ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour un sous-groupe spécifique de patients et leur nombre pourrait tripler d'ici la fin de 2013, exigeant de poursuivre l'effort pour la réalisation des tests moléculaires à l'échelle nationale. Néanmoins, la disponibilité de thérapies ciblées pour une liste croissante d'indications augmente la complexité des tests moléculaires. Cette situation est susceptible, à terme, de nécessiter le recours à une approche « tout-en-un » utilisant des technologies à haut débit, afin d'évaluer les variations d'expression, du nombre de copies et des mutations des gènes dans un seul essai. Les technologies à haut débit utilisées actuellement pour les décisions thérapeutiques comprennent les puces d'expression génique et les puces pour l'hybridation génomique comparative. La validité de ces technologies, ainsi que leur faisabilité en pratique quotidienne, ont déjà été montrées^{51,52}. Plusieurs approches sont disponibles pour la détection de plusieurs centaines de mutations en une seule analyse^{53,54}. Cependant, la technologie la plus attractive permettant une approche « tout-en-un » est le séquençage de nouvelle génération qui permettra l'analyse d'un nombre croissant d'altérations moléculaires pour donner accès autant que possible aux patients à des nouvelles thérapies ou les orienter vers des essais cliniques guidés par la génomique⁵⁵⁻⁵⁷. Cependant, cette technologie pourrait nécessiter une certaine évolution de l'organisation des plateformes de génétique moléculaire et une centralisation accrue de l'activité.

Conclusions

L'initiative française pour la réalisation des tests moléculaire et l'accès aux thérapies ciblées est unique. Le dispositif offre un accès équitable aux tests moléculaires pour tous les patients en France et représente un réel bénéfice en termes de santé publique. Il montre que la stratification moléculaire peut être intégrée avec succès dans le système de santé et s'avère être en outre une stratégie coût-efficace. Son extension à d'autres pays pourrait être envisagée. Cela constituerait une opportunité pour le partage des expériences et la mise en place de partenariats, en particulier pour l'assurance qualité, l'élaboration de recommandations, la collecte des données, l'éducation et la formation, l'implémentation des nouvelles technologies dans la pratique clinique ou la détermination d'une liste consensuelle de gènes les

plus susceptibles d'être impliqués dans la stratification moléculaire des tumeurs.

L'éventail actuel des thérapies ciblées guidées par des tests moléculaires est constitué de molécules disposant d'une AMM délivrée par l'Agence européenne du médicament et de composés expérimentaux en cours de développement. L'INCa a soutenu la structuration et le développement de 16 centres labellisés INCa de Phase Précoce dans le but d'accroître la disponibilité de molécules ciblées. En effectuant des tests moléculaires chez un grand nombre de patients, l'initiative française pourrait accélérer le développement de composés expérimentaux ciblant des altérations moléculaires rares. Cette initiative constitue de ce fait un outil stratégique pour faire bénéficier les patients, en France ou potentiellement en Europe, des médicaments les plus innovants.

Figure 1 : Localisation des plateformes de génétique moléculaire. Deux plateformes de génétique moléculaire sont situées à Paris.

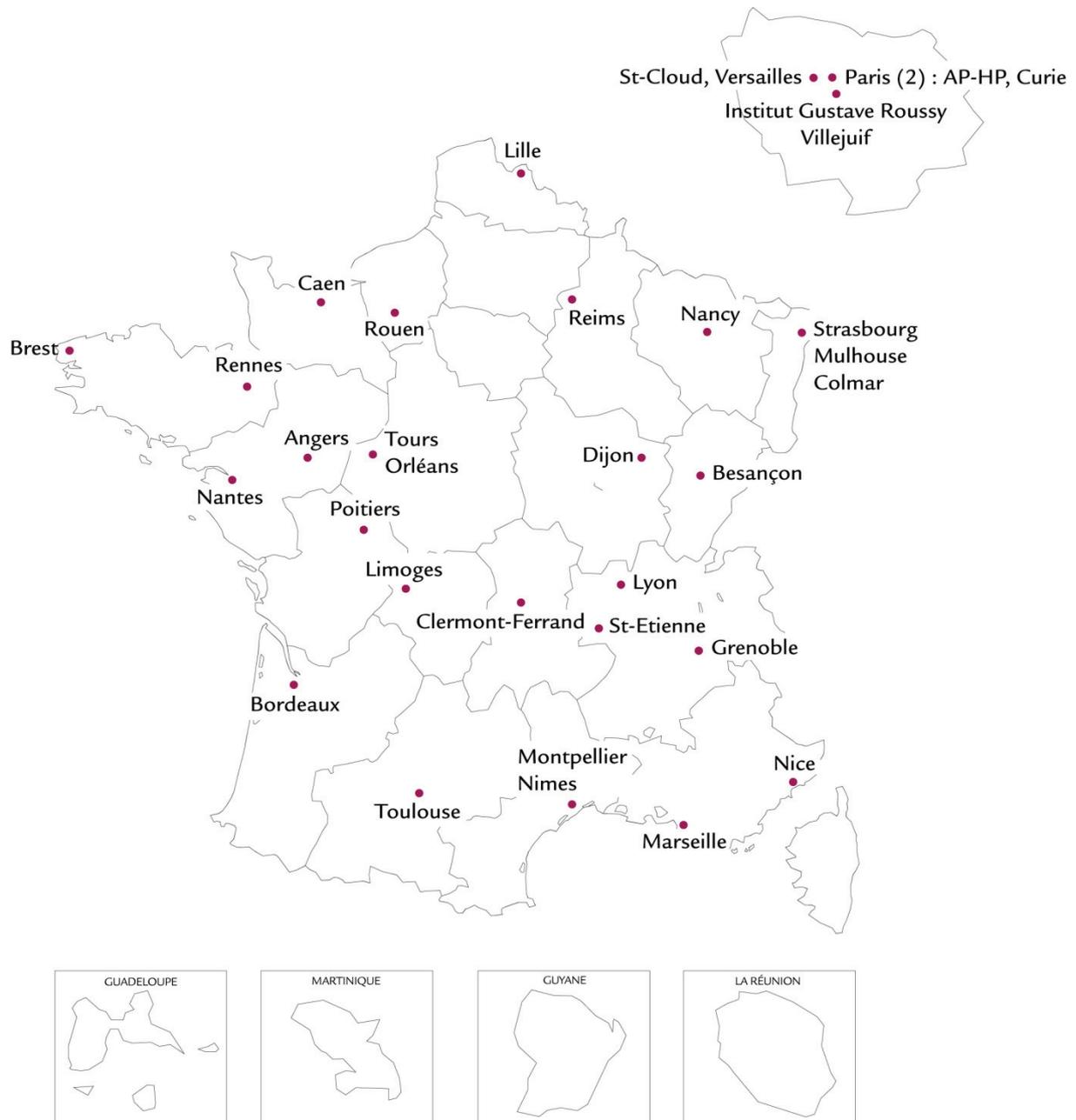
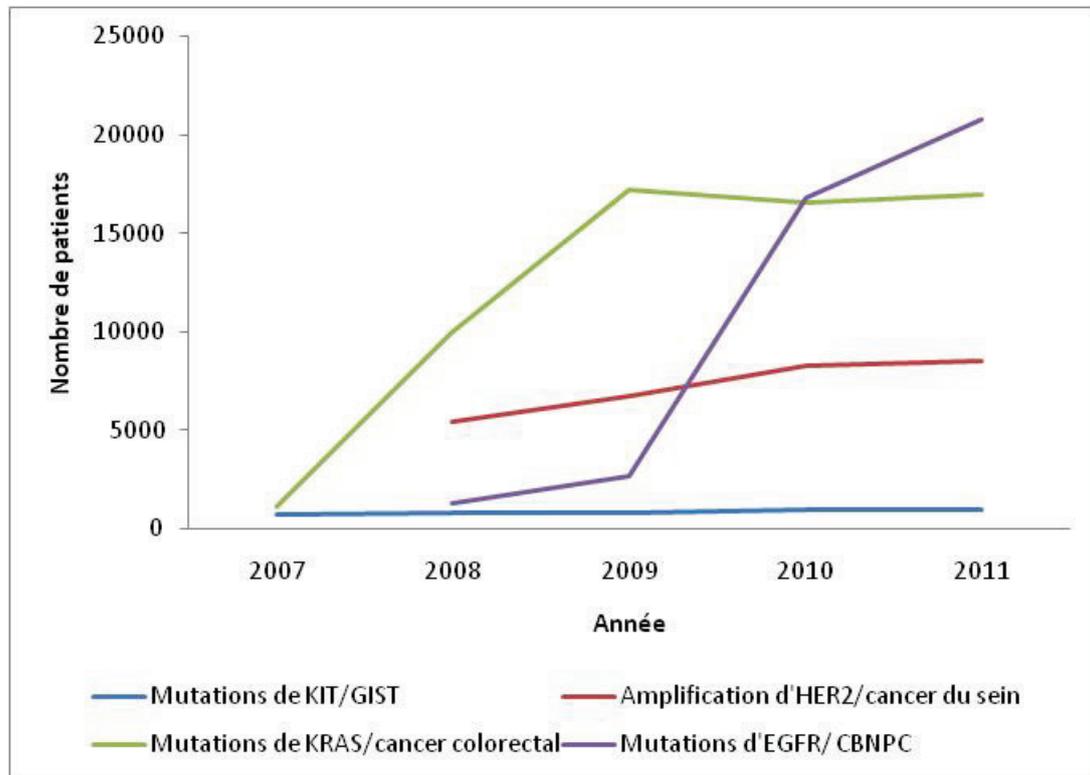


Figure 2 : Activité 2007-2011 des plateformes de génétique moléculaire pour les tests prédictifs.

Nombre de patients ayant bénéficié d'une recherche de mutations de *KIT* dans les GIST, de la détermination du statut HER2 par FISH dans le cancer du sein, de la recherche de mutations de *KRAS* dans le cancer colorectal et de la recherche de mutations d'*EGFR* dans le CBNPC entre 2007 et 2011.

Abréviations : GIST : tumeur stromale gastro intestinale, CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules



Biomarqueur	Type de cancer	Molécule	Autorisation par l'EMA
Translocation de <i>BCR-ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Imatinib Dasatinib Nilotinib	2001 2006 2007
Mutations de <i>KIT</i> et de <i>PDGFRA</i>	Tumeur stromale gastro-intestinale	Imatinib	2002
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer du sein	Trastuzumab Lapatinib	2000 2008
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer gastrique	Trastuzumab	2009
Mutations de <i>KRAS</i>	Cancer colorectal	Panitumumab Cetuximab	2007 2008
Mutations d' <i>EGFR</i>	Cancer bronchique non à petites cellules	Gefitinib Erlotinib	2009 2011
Translocation d' <i>ALK</i>	Cancer bronchique non à petites cellules	Crizotinib	Pas encore approuvé*
Mutation de <i>BRAFV600</i>	Mélanome	Vemurafenib	2012

*AMM obtenue 2011 aux USA. Abréviations: EMA, European Medicines Agency.

Localisation tumorale	Incidence estimée	Biomarqueur	Critères d'éligibilité au test	Estimation du nombre de patients devant bénéficier d'un test en 2012
Cancer du sein	53 041	Amplification d' <i>HER2</i>	Toutes les nouvelles patientes diagnostiquées	8 000*
Cancer gastrique	6 438	Amplification d' <i>HER2</i>	Stade métastatique	670*
Cancer colorectal	40 520	Mutations de <i>KRAS</i>	Stade métastatique	17 500
Cancer bronchique non à petites cellules	39 613	Mutations d' <i>EGFR</i>	Stade avancé non résécable, stade métastatique, non épidermoïde	15 500

*Ces patientes ont présenté un résultat intermédiaire en immunohistochimie et doivent bénéficier d'une analyse complémentaire par FISH

Tableau 3. Tests moléculaires effectués en 2011 par les 28 plateformes de génétique moléculaire		
Biomarqueur	Cancer	Indication clinique
<i>Prédictif</i>		
Translocation de <i>BCR-ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Prescription de l'imatinib, du dasatinib ou du nilotinib
Mutation d' <i>ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Prédiction de la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase et aide au choix du traitement de seconde ligne
Mutations de <i>KIT</i> et de <i>PDGFRA</i>	Tumeur stromale gastro intestinale	Prescription de l'imatinib
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer du sein	Prescription of trastuzumab and lapatinib
Amplification d' <i>HER2</i>	Cancer gastrique	Prescription of trastuzumab
Mutations de <i>KRAS</i>	Cancer colorectal métastatique	Prescription du panitumumab et du cetuximab
Mutations d' <i>EGFR</i>	Cancer du poumon	Prescription du gefitinib et de l'erlotinib
<i>Diagnostic</i>		
Mutation de <i>JAK2</i> V617F	Suspicion de syndrome myéloprolifératif	Diagnostic différentiel
Instabilité des microsatellites	Cancer colorectal héréditaire non polyposique	Diagnostic d'une suspicion d'une forme héréditaire de cancer
Anomalies chromosomiques spécifiques	Sarcome	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Anomalies chromosomiques spécifiques	Lymphome Non Hodgkinien	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Anomalies chromosomiques spécifiques	Hémopathies	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Co-délétion 1p/19q	Cancer du système nerveux central	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
Clonalité B ou T	Lymphome Non Hodgkinien	Aide au diagnostic et/ou à la classification des tumeurs
<i>Pronostic</i>		
Amplification de <i>MYCN</i>	Neuroblastome	Contribue à l'orientation du traitement
Mutations de <i>FLT3</i> et de <i>NPM</i>	Leucémie aiguë myéloïde	Contribue à l'orientation du traitement
Anomalies chromosomiques spécifiques	Hémopathies	Contribue à l'orientation du traitement
Niveau d'expression du transcrit <i>BCR-ABL</i>	Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Suivi de la maladie minimale résiduelle

Tableau 4. Activité des plateformes de génétique moléculaire en France en 2011			
Cancer	Biomarqueur	Nombre de patients	Nombre de résultats positifs* (% des patients testés)
Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Translocation de <i>BCR-ABL</i>	6 497	1 228 (18,9%)
Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Niveau d'expression du transcrit <i>BCR-ABL</i>	13 750 (total de 28 607 tests)	Non déterminé
Leucémie myéloïde chronique et leucémie aiguë lymphoblastique	Mutation d' <i>ABL</i>	861	202 (23,4%)
Tumeur stromale gastro intestinale	Mutations de <i>KIT</i>	944	532 (56,4%)
Tumeur stromale gastro intestinale	Mutations de <i>PDGFRA</i>	880	111 (12,6%)
Cancer du sein	Amplification d' <i>HER2</i>	8 545	1 820 (21,3%)
Cancer gastrique	Amplification d' <i>HER2</i>	443	115 (26,1%)
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i>	17 003	6 626 (39,0%)
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	20 750	2 085 (10,0%)

* données manquantes pour certaines plateformes de génétique moléculaire, estimations basées sur les données disponibles.

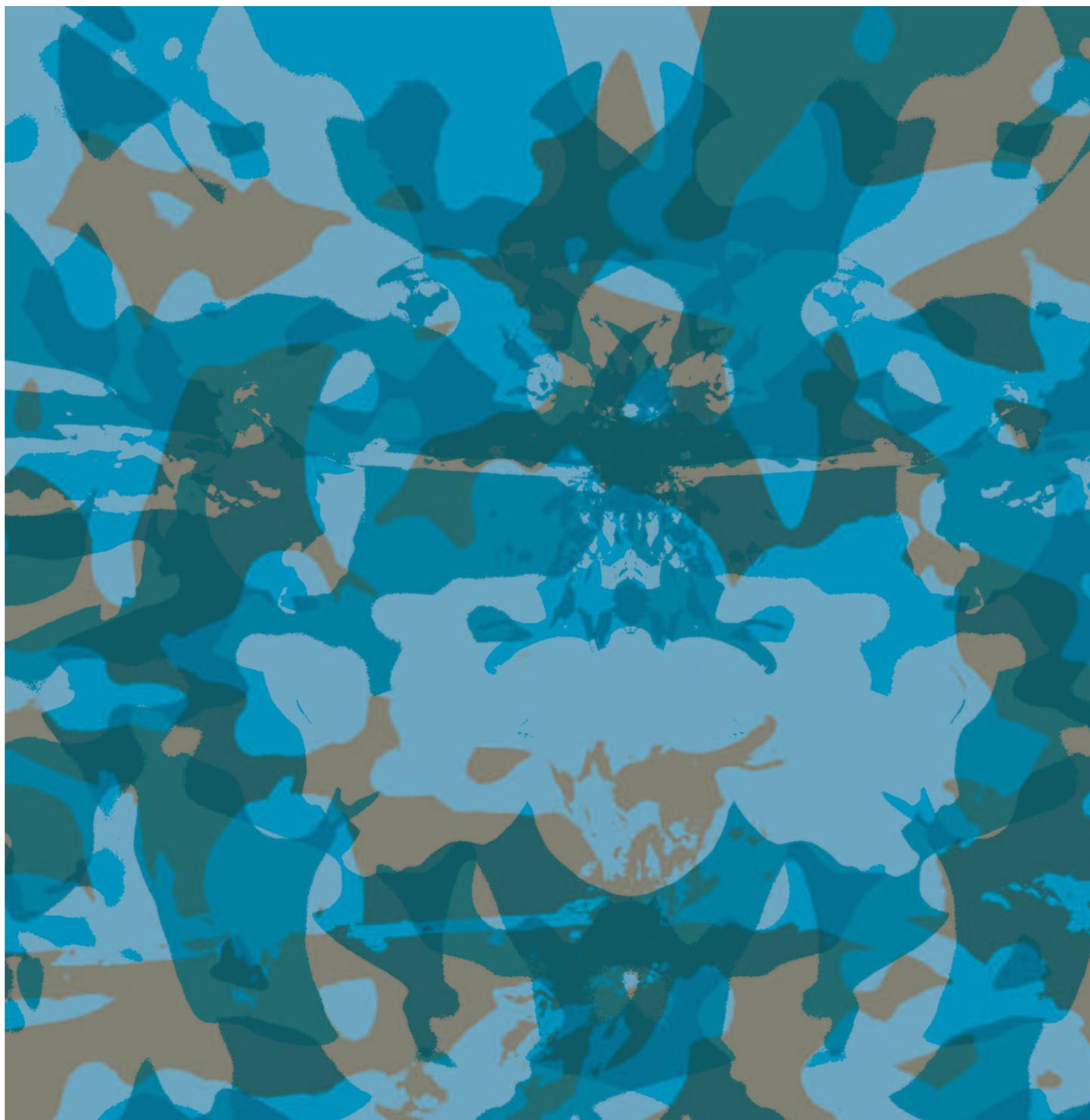
Références bibliographiques

1. Torkamani, A., Verkhivker, G. & Schork, N. J. Cancer driver mutations in protein kinase genes. *Cancer Lett.* **281**, 117–127 (2009).
2. Hochhaus, A. *et al.* Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **23**, 1054–1061 (2009).
3. Blanke, C. D. *et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol.* **26**, 626–632 (2008).
4. Verweij, J. *et al.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* **364**, 1127–1134 (2004).
5. Bang, Y. J. *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of *HER2*-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 687–697 (2010).
6. Douillard, J. Y. *et al.*, Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J. Clin. Oncol.* **28**, 744–752 (2010).
7. Mok, T. S. *et al.* Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5080–5087 (2009).
8. Piccart-Gebhart, M. J. *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in *HER2*-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1659–1672 (2005).
9. Van Cutsem, E. *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1408–1417 (2009).
10. Van Cutsem, E. *et al.* Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor *KRAS* and *BRAF* mutation status. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2011–2019 (2011).
11. Vogel, C. L. *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of *HER2*-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **20**, 719–726 (2002).
12. European Medicines Agency [online], http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (2012).
13. Blanchon, F. *et al.* Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers [French]. *Rev. Mal. Respir.* **19**, 727–734 (2002).
14. Grivaux, M. *et al.* Five year survival for lung cancer patients managed in general hospitals [French]. *Rev. Mal. Respir.* **26**, 37–44 (2009).
15. Étude des Registres de Cancers du Réseau Francim. *Survie des patients atteints de cancer en France* [French]. (Springer, Paris, 2007).
16. Institut de Veille Sanitaire. *Projections de L'incidence et de la Mortalité par Cancer en France en 2011. Rapport technique* [French]. (Saint Maurice, 2011).
17. European Commission. Enterprise and Industry: CE marking [online], <http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/cemarking/> (2012)
18. European Commission. DG Health & Consumers: Medical devices [online], <http://ec.europa.eu/health/medical-devices/> (2012)
19. Moelans, C. B., de Weger, R. A. Van der Wall, E. & van Diest, P. J. Current technologies for *HER2* testing in breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **80**, 380–392 (2011).
20. Tsiatis, A. C. *et al.* Comparison of Sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of *KRAS* mutations: diagnostic and clinical implications. *J. Mol. Diagn.* **12**, 425–432 (2010).
21. Ma, E. S., Wong, C. L., Law, F. B., Chan, W. K. & Siu, D. Detection of *KRAS* mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis. *J. Clin. Pathol.* **62**, 886–891 (2009).
22. Magnin, S. *et al.* A multiplex SNaPshot assay as a rapid method for detecting *KRAS* and *BRAF* mutations in advanced colorectal cancers. *J. Mol. Diagn.* **13**, 485–492 (2011).
23. Sundström, M. *et al.* *KRAS* analysis in colorectal carcinoma: analytical aspects of Pyrosequencing and allele-specific PCR in clinical practice. *BMC Cancer* **10**, 660 (2010).
24. Amado, R. G. *et al.* Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **26**, 1626–1634 (2008).
25. Karapetis, C. S. *et al.* *K-ras* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1757–1765 (2008).
26. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J. & Haber, D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* **7**, 169–181 (2007).
27. Kancha, R. K., Peschel, C. & Duyster, J. The epidermal growth factor receptor-L861Q mutation increases kinase activity without leading to enhanced sensitivity toward epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 387–392 (2011).
28. Loupakis, F. *et al.* *KRAS* codon 61, 146 and *BRAF* mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in *KRAS* codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer* **101**, 715–721 (2009).
29. Rouleau, E. *et al.* *KRAS* mutation status in colorectal cancer to predict response to EGFR targeted therapies: the need for a more precise definition. *Br. J. Cancer* **99**, 2100 (2008).
30. Yasuda, H., Kobayashi, S. & Costa, D. B. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* **13**, e23–31 (2011).

31. Zhou, Q. *et al.* Relative abundance of EGFR mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3316–3321 (2011).
32. Gow, C. H. *et al.* Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary and corresponding metastatic tumors in tyrosine kinase inhibitor-naïve non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* **20**, 696–702 (2009).
33. Park, S. *et al.* Discordance of molecular biomarkers associated with epidermal growth factor receptor pathway between primary tumors and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **4**, 809–815 (2009).
34. Sun, L. *et al.* Comparison of KRAS and EGFR gene status between primary non-small cell lung cancer and local lymph node metastases: implications for clinical practice. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **30**, 30 (2011).
35. Chapman, P. B. *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAFV600E mutation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2507–2516 (2011).
36. Kwak, E. L. *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1693–1703 (2010).
37. Pao, W. & Girard, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* **12**, 175–180 (2011).
38. Institut National du Cancer. Découvrez le site du Plan Cancer 2009-2013. <http://www.e-cancer.fr/plancancer-2009-2013> (2012).
39. Ligue Contre le Cancer. La réponse de François Hollande à la ligue Contre le Cancer. http://www.ligue-cancer.net/article/8934_la-reponse-de-francois-hollande-a-la-ligue-contre-le-cancer (2012).
40. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Biomarqueurs France [online], http://www.ifct.fr/v3/index.php?option=com_flexicontent&view=items&cid=267&id=1827&itemid=652 (2012).
41. Jabbour, E. *et al.* Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* **117**, 1800–1811 (2011).
42. Institut National du Cancer. *Cancer du poumon—Bilan Initial* [French] (Boulogne–Billancourt, 2011).
43. Rosell, R. *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **361**, 958–967 (2009).
44. Sekine, I., Yamamoto, N., Nishio, K. & Saijo, N. Emerging ethnic differences in lung cancer therapy. *Br. J. Cancer* **99**, 1757–1762 (2008).
45. Elkin, E. B. *et al.* HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J. Clin. Oncol.* **22**, 854–863 (2004).
46. Blank, P. R., Moch, H., Szucs, T. D. & Schwenkglenks, M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin. Cancer Res.* **17**, 6338–6346 (2011).
47. Mancl, E. E., Kolesar, J. M. & Vermeulen, L. C. Clinical and economic value of screening for *Kras* mutations as predictors of response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **66**, 2105–2112 (2009).
48. Borget, I. *et al.* Comparative cost-effectiveness of three strategies for guiding second-line erlotinib initiation in non small-cell lung cancer: a French prospective multicenter study (ERMETIC Project Part 3). *Eur. Respir. J.* **39**, 172–179 (2012).
49. de Lima Lopes, G. Jr *et al.* Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Cancer* **118**, 1032–1039 (2011).
50. Cancer Research UK. Stratified medicine programme [online], <http://science.cancerresearchuk.org/research/how-we-deliver-our-research/others/by-programme/stratified-medicine-programme/> (2012).
51. Andre, F. *et al.* Molecular characterization of breast cancer with high-resolution oligonucleotide comparative genomic hybridization array. *Clin. Cancer Res.* **15**, 441–451 (2009).
52. Gong, Y. *et al.* Determination of oestrogen-receptor status and ERBB2 status of breast carcinoma: a gene-expression profiling study. *Lancet Oncol.* **8**, 203–211 (2007).
53. Lipson, D. *et al.* Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat. Med.* **18**, 382–384 (2012).
54. MacConaill, L. E. *et al.* Profiling critical cancer gene mutations in clinical tumor samples. *PLoS ONE* **4**, e7887 (2009).
55. Cronin, M. & Ross, J. S. Comprehensive next-generation cancer genome sequencing in the era of targeted therapy and personalized oncology. *Biomark. Med.* **5**, 293–305 (2011).
56. Jones, S. J. *et al.* Evolution of an adenocarcinoma in response to selection by targeted kinase inhibitors. *Genome Biol.* **11**, R82 (2010).
57. Ley, T. J. *et al.* DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* **456**, 66–72 (2008).

Remerciements

Nous souhaitons remercier M. P. Gaub, J. P. Ghnassia, J. P. Merlio, A. Tchirkov, M. L. Kottler, F. Piard, J. F. Abgrall, T. Fest, J. C. Pagès, C. Clavel, C. Mougin, J. C. Sabourin, J. M. Bidart, O. Delattre, I. Bièche, M. Marty, P. Laurent-Puig, T. Molina, T. Maudelonde, F. Labrousse, J. Feuillard, P. Jonveaux, E. Delabesse, N. Porchet, H. Avet-Loiseau, M. Denis, A. Morel, P. Reynier, A. Turhan, L. Karayan-Tapon, F. Pedoutour, J. Gabert, J. Y. Scoazec, D. Leroux, L. Campos et le personnel des 28 plateformes de génétique moléculaire, J. Blin, E. Lonchamp et B. Moulart de l'INCa, le précédent président de l'INCa, D. Maraninchi, ainsi que l'actuelle présidente A. Buzyn.



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren: 185 512 777
Illustrations: DR

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013
www.plan-cancer.gouv.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

RÉF. : BILTESTGENT2