



# Dossier de presse

INCa – 30 juin 2010

**ANTICIPER L'ARRIVÉE  
DE NOUVELLES  
THÉRAPIES CIBLÉES  
DANS LE TRAITEMENT  
DES CANCERS**

L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Pour plus d'informations,  
**[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)**

Institut National du Cancer  
52 avenue André Morizet  
92513 Boulogne-Billancourt

Tél. : 01 41 10 50 00  
Fax : 01 41 10 50 20

# Les thérapies ciblées

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. Ces traitements freinent la croissance d'une tumeur cancéreuse en s'attaquant spécifiquement aux mécanismes qui lui permettent de se développer. Ils agissent notamment sur les mécanismes qui stimulent la division des cellules (les facteurs de croissance).

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. L'imatinib cible cette altération et est donc prescrit lorsqu'elle est identifiée. Ce traitement a complètement changé le pronostic de la leucémie myéloïde chronique : 88 % des patients (environ 700 nouveaux cas par an en France) sont désormais en vie 6 ans après le diagnostic<sup>1</sup>, contre 20 % avant l'arrivée de cette molécule. Autres exemples : dans les cancers du sein avec amplification de HER2, la prescription d'Herceptin® réduit de 50 % le risque de récurrence ; selon les résultats d'une étude, publiés le 24 juin 2010<sup>2</sup>, le gefitinib multiplie par deux la survie médiane sans progression par rapport au traitement par chimiothérapie, dans le cancer du poumon non à petites cellules avec mutation de l'EGFR, ce qui confirme des études antérieures<sup>3</sup>.

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 à Erbitux® et à Vectibix® dans le cancer colorectal en est un exemple.

La caractérisation moléculaire de la tumeur devient 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 et éviter un traitement inutile, toxique et coûteux aux autres. En agissant sur des altérations moléculaires spécifiques, les thérapies ciblées constituent ainsi des traitements « sur mesure ».

Au-delà de leur efficacité, les thérapies ciblées représentent aussi une avancée dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancers.

Du fait d'un manque de spécificité, l'action des cytostatiques (la chimiothérapie « classique ») s'exerce également sur les cellules saines à développement rapide, d'où des effets secondaires. Les thérapies ciblées, au contraire, agissent sur un des mécanismes par lesquels la tumeur se développe et donc spécifiquement sur les cellules cancéreuses. De ce fait,

leurs effets secondaires sont souvent moins importants. Par ailleurs, certaines thérapies ciblées s'administrent par voie orale, ce qui simplifie le traitement et permet aux patients de rester dans leur environnement habituel.

Les thérapies ciblées sont aujourd'hui utilisées dans plusieurs types de cancers, dont certains très fréquents, parmi lesquels :

- les cancers du sein avec amplification de HER2 : 15 à 20 % des cancers du sein, soit environ 7 900 à 10 500 cas par an<sup>4</sup> ;
- les cancers du poumon avec mutation d'EGFR : environ 12 % des patients atteints d'un adénocarcinome du poumon, soit 1200 patients ;
- les cancers colorectaux métastatiques avec mutation du gène KRAS : 40 % des 18 000 patients à qui le test a été effectué en 2009 sont porteurs d'une mutation du gène KRAS. Ainsi, un traitement inutile et coûteux est évité pour plus de 7 000 patients.

Afin de permettre l'accès à ces molécules innovantes à tous les patients susceptibles d'en bénéficier, un mode de financement particulier a été mis en place dès avril 2005 pour ne pas grever le budget des établissements hospitaliers. Une liste de spécialités pharmaceutiques innovantes et coûteuses, prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation, bénéficie d'un remboursement dès lors que ces molécules sont prescrites dans le cadre du bon usage. En 2008, les thérapies ciblées représentaient 54 % des dépenses des dix molécules anticancéreuses les plus prescrites dans le cadre de cette liste. En identifiant au préalable les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée, l'économie liée à l'absence des prescriptions inutiles, et donc de coût global, est potentiellement importante.

L'accès aux traitements innovants ne peut se faire sans donner en parallèle un accès optimisé aux tests moléculaires orientant le choix du traitement. À cet effet, l'INCa a mis en place un programme spécifique dès 2006 afin de soutenir la structuration de la génétique moléculaire.

1 Hochhaus et col. *Leukemia*, vol. 23, p. 1054-1061, 2009

2 Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR

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

4 Calcul effectué à partir des projections de l'incidence pour 2010, données InVs, réseau Francim, CépiDc, HCL, INCa. 52 588 cas de cancers du sein estimés en 2010



#### Mesure 21

Garantir un accès égal aux traitements et aux innovations.

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

# SOMMAIRE

<b>1. Activité des plateformes de génétique moléculaire pour assurer un accès optimal aux thérapies ciblées</b>	<b>7</b>
❖ Les plateformes de génétique moléculaire	8
❖ Les tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée	10
❖ Une dynamique d'accès aux tests moléculaires dans les plateformes	12
❖ La mise en place d'un programme d'assurance qualité	13
<b>2. Altérations moléculaires et molécules en développement clinique</b>	<b>15</b>
❖ Le cancer du poumon	16
❖ Le cancer colorectal	18
❖ Le mélanome	19
<b>3. Anticiper l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées</b>	<b>21</b>
❖ Présentation et mise en œuvre du programme INCa	22
❖ Implication de partenaires privés dont Pfizer Oncologie	23
<b>Annexes</b>	
❖ <b>Annexe 1</b> : La prise en charge financière des thérapies ciblées	26
❖ <b>Annexe 2</b> : Pfizer Oncologie	29
❖ <b>Annexe 3</b> : L'Institut National du Cancer, agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie	30

**Contact presse :**  
Institut National du Cancer  
01 41 10 14 44  
presse@institutcancer.fr



# Activité des plateformes de génétique moléculaire pour assurer un accès optimal aux thérapies ciblées

# Les plateformes de génétique moléculaire

Deux appels à projets nationaux ont été réalisés en 2006 et 2007 pour soutenir le développement de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Ces appels à projets s'inscrivaient dans une démarche d'inventaire et de reconnaissance de la discipline et visaient à structurer ce dispositif en oncologie. Les plateformes retenues à l'issue de ces deux appels à projets ont reçu 4,7 millions d'euros pour des crédits d'équipement. Dans une deuxième phase et pour permettre un meilleur fonctionnement, des crédits Assurance Maladie ont été attribués en 2007 et en 2008 pour un montant de 4 millions d'euros, afin de permettre le recrutement de personnel non médical.

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. Il s'agit donc d'organiser un maillage territorial suffisant pour que les prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires habituels d'anatomopathologie ou d'hématocytologie puissent être pris en charge rapidement dans une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.

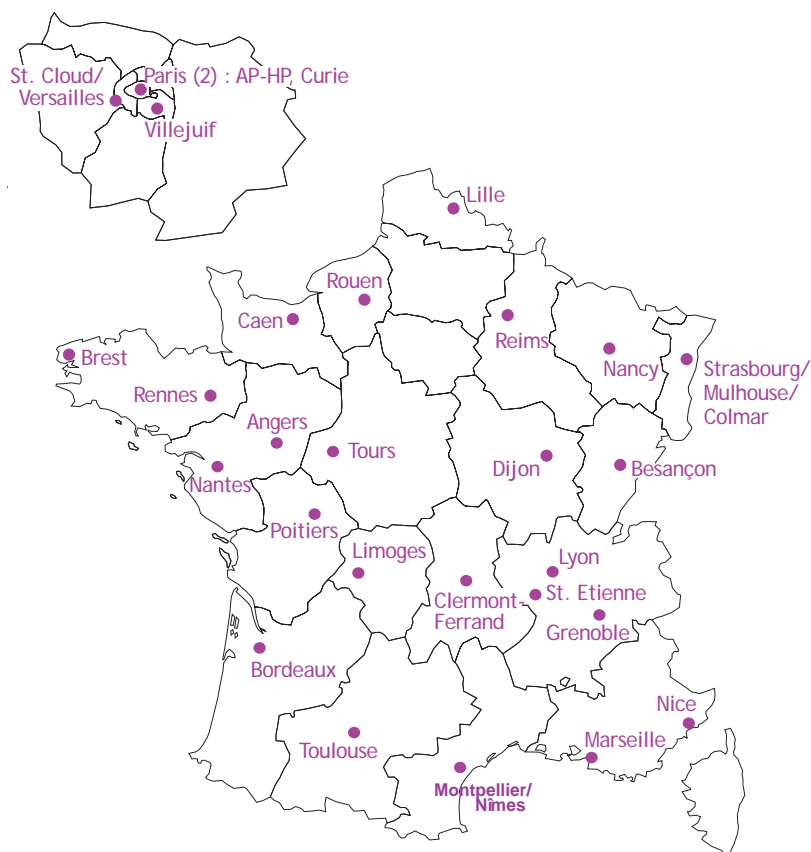
Le développement de ces plateformes s'inscrit dans la mise en oeuvre de la mesure 21 du Plan cancer 2009-2013.



Mesure 21  
Garantir un accès égal aux traitements et aux innovations.

Les 28 plateformes (figure 1) ainsi soutenues transmettent un rapport d'activité annuel à l'INCa permettant de réaliser une synthèse nationale et de suivre le dispositif ainsi mis en place. Les bilans de l'activité 2007 et 2008 sont en ligne sur le site de l'INCa ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Les données 2009 vont être publiées prochainement.

Figure 1 :  
Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers



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.

# Les tests 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 :**

Tests effectués par les plateformes de génétique moléculaire en 2009 pour la prescription de thérapies ciblées

Biomarqueur	Pathologie	Molécule prescrite	Date de l'AMM
Translocation de BCR-ABL : 1- Détection de BCR-ABL 2- Quantification de BCR-ABL 3- Mutation d'ABL	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique	Imatinib (Glivec®) 1- Prescription de l'imatinib (Glivec®) 2- Suivi de la maladie résiduelle 3- Résistance à l'imatinib et prescription d'un traitement de seconde ligne : dasatinib ou nilotinib	Imatinib : novembre 2001 Dasatinib : novembre 2006 Nilotinib : novembre 2007
Mutations de cKIT et de PDGFRA	GIST	Imatinib (Glivec®)	Mai 2002
Amplification de HER2	Cancer du sein	Trastuzumab (Herceptin®) Lapatinib (Tyverb®)	Trastuzumab : août 2000 Lapatinib : juin 2008
Amplification de HER2	Cancer de l'estomac	Trastuzumab (Herceptin®)	Décembre 2009
Mutation de KRAS	Cancer colorectal	Panitumumab (Vectibix®) Cetuximab (Erbix®)	Panitumumab : décembre 2007 Cetuximab : juillet 2008
Mutation d'EGFR	Adénocarcinome du poumon	Gefitinib (Iressa®)	Juin 2009

Alors que le développement des anticorps monoclonaux anti-récepteurs à l'EGF (EGFR) a constitué une avancée importante dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique, 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 traitement. Dans ce contexte, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a autorisé l'utilisation du cetuximab (Erbix®) et du panitumumab (Vectibix®) uniquement pour les patients dont la tumeur porte la forme non mutée du gène KRAS, rendant ainsi la recherche

de mutations de ce gène indispensable avant toute prescription de ces deux traitements antitumoraux.

Afin d'aider à une première phase de mise en oeuvre des analyses KRAS par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire, l'INCa a débloqué un budget exceptionnel de 2,5 millions d'euros en fin d'année 2008. En contrepartie, les plateformes se sont engagées à réaliser gratuitement le test pour l'ensemble des patients de leur région et à dédommager les cabinets d'anatomopathologie qui adressent les prélèvements.

Pour le cancer du poumon, les patients avec une mutation activatrice du gène de l'EGFR (facteur de croissance épidermique) sont les plus susceptibles de bénéficier du traitement par deux inhibiteurs de l'EGFR, le gefitinib et l'erlotinib<sup>5</sup>. En avril 2009, l'EMEA 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. L'INCa a alloué un budget de 1,7 million d'euros en 2009 afin que les plateformes de génétique moléculaire effectuent ce test gratuitement et dédommagent les pathologistes qui transmettent les prélèvements.

5 - Document INCa : « Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées. »

# Une dynamique d'accès aux tests moléculaires dans les plateformes

À ce jour, des thérapies ciblées prescrites en fonction du résultat d'un biomarqueur sont disponibles pour des pathologies fréquentes comme le cancer du sein, le cancer colorectal ou encore le cancer du poumon (tableau 2). Ces tests moléculaires doivent donc être réalisés chez un grand nombre de patients. Il est à noter que la réalisation du test préalablement au traitement permet de traiter uniquement les malades sensibles au médicament et évite un traitement inutile et coûteux aux autres malades<sup>6</sup>.

Tableau 2

Pathologie	Biomarqueur	Nb de tests 2007	Nb de tests 2008
LMC/LAL	Quantification BCR-ABL	19 717 (6 700 patients)	20 751 (7 410 patients)
GIST	Mutations cKIT	701	830
Cancer du sein	Amplification HER2	-	5 420
Cancer colorectal	Mutation KRAS	1 100*	10 000#
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR	-	1 200*

\* Avant l'AMM

# AMM mi 2008

Ainsi, environ 15 % des cancers du sein s'accompagnent d'une surexpression de HER2. 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 le traitement adjuvant du cancer du sein. La recherche de l'amplification de ce gène doit donc être effectuée d'emblée chez toutes les patientes à qui un diagnostic de cancer du sein vient d'être posé. Elle est mise en évidence par immunohisto-chimie (IHC) en première intention. En cas de tumeur présentant un score 2+ en IHC, une recherche complémentaire de l'amplification du gène par des techniques d'hybridation in situ est nécessaire : plus de 5 400 recherches d'amplification de HER2 ont été effectuées en 2008<sup>7</sup>. Le trastuzumab a été récemment enregistré dans les cancers métastatiques de l'estomac et la recherche d'HER2 va être réalisée dans cette pathologie par les mêmes techniques. L'estimation du nombre de typages dans les cancers de l'estomac est d'environ 800 par an.

Sur la base des rapports trimestriels transmis à l'INCa par les plateformes dans le cadre du financement spécifique de l'INCa en 2009 pour le test KRAS, 18 000 tests KRAS ont été effectués en 2009. Si on se réfère aux 1 100 tests effectués en 2007, l'activité a été multipliée par 16 en seulement deux ans. Les plateformes sont donc capables d'effectuer une montée en charge très forte de leur activité. 60 % des prescriptions provenaient d'établissements extérieurs à la plateforme (CH et établissements privés), ce qui montre que les plateformes effectuent ces tests pour l'ensemble des patients du territoire.

De même, 3 000 tests EGFR ont déjà été réalisés au cours du premier trimestre 2010 par les plateformes de génétique moléculaire (pour 55 % de prescriptions extérieures aux établissements de la plateforme). On estime qu'environ 10 000 patients sont atteints d'un adénocarcinome du poumon chaque année. Les objectifs devraient donc être atteints à la fin de l'année 2010<sup>8</sup>.

Des financements spécifiques sont prévus dans le cadre du Plan cancer 2009-2013, pour prendre le relais des financements conjoncturels INCa.

6 - La réalisation de ces tests dans le cancer du colon a démontré un ratio coût efficacité élevé. Blank PR et al., J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e16549).

7- Le test HIS HER2 pour le cancer du sein a été inscrit en 2009 à la nomenclature des actes médicaux et est remboursé.

8 - Dans ce premier groupe de malades le délai médian de réalisation du test a été de 10 jours (extrêmes 3-30), un délai compatible avec la décision de prescription qui peut en découler.

# La mise en place d'un programme d'assurance qualité

---

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 met en place en 2010 un programme d'assurance qualité selon deux axes :

- la rédaction d'un document sur les bonnes pratiques pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides. Celui-ci s'attachera à décrire les bonnes pratiques en ce qui concerne le prélèvement (type de prélèvement/fixation du prélèvement/matériel utilisé/données nécessaires/établissement du pourcentage de cellules tumorales), les mutations à rechercher dans le cadre des AMM concernées, la validation de la méthode et les résultats (délais de rendu des résultats/éléments devant figurer dans le compte rendu/ résultats non interprétables). Sa rédaction est en cours de finalisation et sa publication est prévue avant la fin de l'année 2010 ;
- la mise en place d'un programme de contrôle qualité. Celui-ci concernera les 28 plateformes pour la phase analytique de l'examen. Des programmes de contrôle qualité de la phase préanalytique seront aussi mis en place pour les pathologistes.



# 2

## Altérations moléculaires et molécules en développement clinique

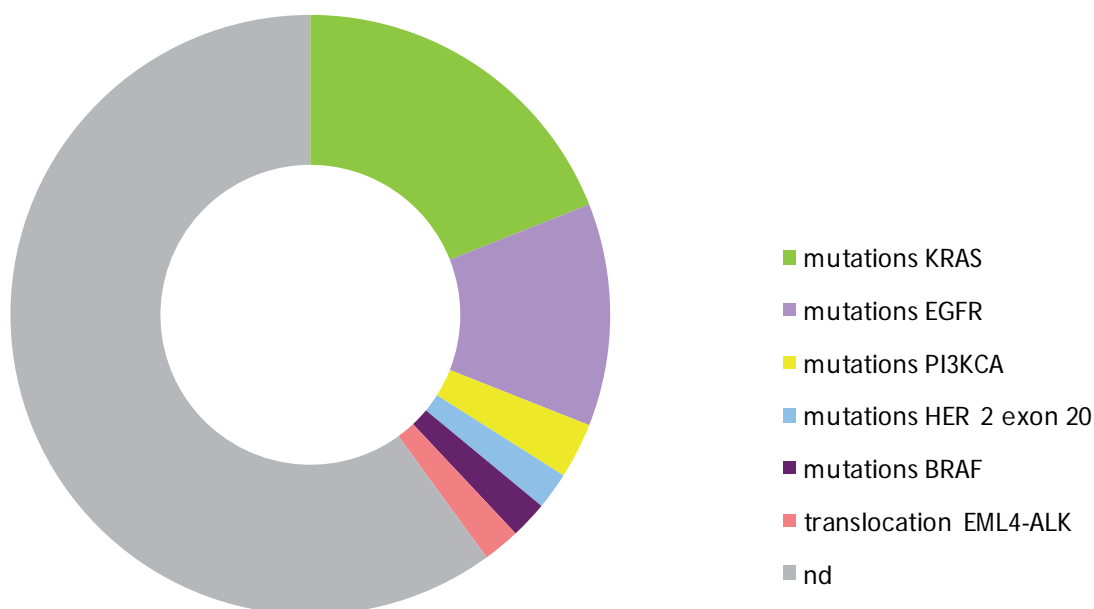
## Le cancer du poumon

Au-delà des thérapies ciblées ayant déjà reçu une autorisation de mise sur le marché pour un groupe spécifique de patients, plusieurs thérapies ciblant d'autres altérations moléculaires sont en cours de développement clinique pour une même localisation tumorale. Pour chaque type de cancer, cela définit ainsi un catalogue de biomarqueurs émergents dont la détermination sera très prochainement indispensable à la prise en charge des patients.

On estime que les mutations activatrices de l'EGFR sont présentes chez environ 12 % des patients d'origine européenne atteints d'un adénocarcinome du poumon. Il a été de plus montré que certaines mutations conféraient au contraire une résistance à l'erlotinib ou au gefitinib<sup>9</sup>.

Au-delà des mutations de l'EGFR, les données de la littérature ont identifié plusieurs altérations moléculaires dans le cancer du poumon non à petites cellules (figure 2). Certaines d'entre elles sont relativement fréquentes, comme les mutations du gène KRAS (environ 20 % des patients) ou les mutations du gène EGFR (environ 12 % des patients d'origine européenne avec un adénocarcinome). D'autres sont plus rares, comme la translocation d'EML4-ALK ou les mutations de HER2 qui concernent moins de 5 % des patients<sup>10</sup>. Au final, une altération moléculaire peut être identifiée chez environ 40 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules.

**Figure 2 :**  
Classification moléculaire des cancers du poumon non à petites cellules



9 - Document INCa : « Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées ».

10 - COSMIC database et Solal et al. *Nature*. 2007 Aug 2; 448(7153):561-6.

Plusieurs molécules ciblant ces altérations moléculaires sont d'ores et déjà en phase clinique, certaines d'entre elles étant déjà en phase III (tableau 3).

Tableau 3

CANCER DU POUMON				
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutations - activatrices de l'EGFR	Cible moléculaire	Gefitinib Erlotinib	Inhibiteurs réversibles de l'EGFR	AMM
		BIBW 2992	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase II : NCT00525148 Phase III : NCT00949650
		PF00299804/ PF299	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase III : NCT01000025 Phase II : NCT00548093
- de résistance primaire de l'EGFR	Cible moléculaire +[Résistance TKI-EGFR]	BIBW 2992 PF00299804/ PF299	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2 Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase II : NCT00525148 Phase III : NCT00949650 Phase III : NCT01000025 Phase II : NCT00548093
Mutations dans l'exon 20 de HER2	Cible moléculaire + [Résistance TKI-EGFR]	BIBW 2992-	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase II : NCT00730925
Translocations EML4-ALK*	Cible moléculaire + [Résistance TKI-EGFR]	PF-02341066	Double inhibiteur MET/ALK	Phase III : NCT00932893 Phase II : NCT00932451
Mutations KRAS	Prédictif de la réponse + [Résistance TKI-EGFR et TKI EGFR irréversibles]	AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00890825
	Prédictif de la réponse + [Résistance TKI-EGFR et TKI EGFR irréversibles]	GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase I : NCT00955773
	Prédictif de la réponse + [Résistance TKI-EGFR et TKI EGFR irréversibles]	Ridaforolimus (AP 23573, Deforolimus)	Inhibiteur de mTOR	Phase II : NCT00818675
Mutation de BRAF : V600E	Cible moléculaire	AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00888134
Mutations de PIK3CA	Cible moléculaire	NVP-BEZ235	Inhibiteur PI3K/mTOR	Phase I/II : NCT00620594 recherche du statut muta- tionnel pour les patients inclus

\*Les résultats présentés à l'ASCO en 2010 montrent un taux de réponse de 57 % chez les 82 patients évalués, tous porteurs de la translocation et préalablement traités par chimiothérapie. Bang Y et al. J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 3).

# Le cancer colorectal

Environ 40 % des patients atteints de cancer colorectal présentent une mutation du gène KRAS et environ 10 % présentent une mutation du gène BRAF. Ces mutations sont mutuellement exclusives. Alors que le panitumumab et le cetuximab montrent une efficacité uniquement chez les patients dont la tumeur porte la forme sauvage du gène KRAS, plusieurs molécules ciblant ces altérations moléculaires sont en phase clinique chez des patients dont la tumeur porte une mutation de BRAF ou de KRAS (tableau 4).

Tableau 4

CANCER COLORECTAL				
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutations KRAS	Prédiction de la non réponse au traitement	Panitumumab	Anticorps anti-EGFR	AMM
		Cetuximab		
	Prédicatif de la réponse + [Résistance anti-EGFR]	XL281/ BMS-908662	Inhibiteur de RAF	Phase I/II : NCT01086267
		MSC1936369B	Inhibiteur de MEK	Phase I/II : NCT01085331
		AMG 479	Anti-IGF1-R	Phase II : NCT00813605
Mutation de BRAF : V600E	Cible moléculaire	OSI-906	Inhibiteur d'IGF1-R	Phase I/IB : NCT01016860
		AMG 655	Anti-Death Receptor-5	Phase II : NCT00813605
Mutation de BRAF : V600E	Cible moléculaire	PLX4032/ RO5185426	Inhibiteur de BRAF	Phase I : NCT00405587
		AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00888134
		XL281/ BMS-908662	Inhibiteur de RAF	Phase I/II : NCT01086267

# Le mélanome

Quarante pour cent des patients atteints de mélanome ont des cellules tumorales porteuses de la mutation BRAFV600E. De plus, des mutations de cKIT sont présentes chez des patients atteints de mélanome avec des fréquences variables selon le sous type tumoral (39 % pour le type mucosal, 36 % pour le type acral, 28 % pour les mélanomes dus à une exposition solaire chronique, mais 0 % chez ceux intervenant sans exposition solaire<sup>11</sup>).

Il n'existe pas à ce jour de thérapie ciblée disponible pour les patients atteints de mélanome. Cependant, plusieurs molécules sont en phase clinique chez les patients avec mutation de BRAF et l'une d'entre elles est en phase III. D'autre part, plusieurs inhibiteurs de cKIT (imatinib mesylate, nilotinib, sunitinib et dasatinib) ont déjà une AMM dans d'autres indications comme la leucémie myéloïde chronique ou les tumeurs stomales gastrointestinales. Des essais cliniques sont en cours pour une extension d'indications chez des patients atteints de mélanome et porteurs d'une mutation de cKIT.

Tableau 4

MÉLANOME				
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutation de BRAF : V600E	Cible moléculaire	PLX4032/ RO5185426	Inhibiteur de BRAF	Phase II : NCT00949702 Phase III : NCT01006980
		GSK2118436	Inhibiteur de BRAF	Phase I : NCT00880321
	Prédicatif de la réponse	AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00936221
		GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01037127
Mutations de c-KIT	Cible moléculaire	Imatinib Mesylate	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00470470
		Nilotinib	Inhibiteur de c-kit	Phase III : NCT01028222 Phase II : NCT01099514
		Sunitinib	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00631618
Mutation L576P de c-KIT	Cible moléculaire + [résistance à l'imatinib, au nilotinib et au sunitinib]	Dasatinib	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00700882

11 - John A et al. JCO Sep 10 2006: 4340-4346.



# 3

## Anticiper l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées

## Présentation et mise en œuvre du programme INCa

De par le nombre de molécules en phase clinique ciblant des altérations spécifiques, le choix du traitement des patients sera orienté très bientôt par le résultat de la détermination d'un panel de biomarqueurs spécifique à chaque localisation tumorale. Certaines de ces molécules sont déjà en essai clinique de phase III et pourraient bénéficier d'une procédure d'enregistrement accélérée auprès des agences réglementaires américaine et européenne.

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 préparation est donc nécessaire.

Afin d'anticiper l'arrivée de ces nouvelles molécules et de les rendre disponibles le plus rapidement possible, l'INCa met en place un programme de détection prospective de ces biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, dans le cancer colorectal et dans le mélanome.

Il s'agit, pour les 10 000 patients atteints d'un adénocarcinome du poumon chez lesquels la mutation de l'EGFR doit être cherchée chaque année, de rechercher aussi les mutations des gènes KRAS, BRAF, PI3KCA et HER2, ainsi que la translocation du gène EML4-ALK.

Dans le cancer colorectal, outre les mutations du gène KRAS, la mutation du gène BRAF et l'instabilité des microsatellites (MSI) seront aussi recherchées. Le syndrome HNPCC (« Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer »), aussi nommé syndrome de Lynch, se caractérise par l'altération constitutionnelle d'un gène MMR (mismatch repair). Les tumeurs des personnes porteuses d'une mutation d'un gène MMR étant quasiment toujours de type MSI, la recherche de ce phénotype tumoral est une étape importante dans la sélection des individus candidats à une étude constitutionnelle des gènes MMR : on parle de « pré-criblage » somatique. En pratique, la recommandation est de rechercher ce phénotype pour tous les patients de moins de 60 ans (après cet âge, le phénotype MSI est le plus souvent lié à la sénescence).

Dans le mélanome, plusieurs thérapies ciblées sont en cours d'essais cliniques de phase III chez les patients porteurs de mutations des gènes BRAF ou cKIT et pourraient être disponibles dans un avenir proche.

Ce programme permettra aux plateformes d'être immédiatement opérationnelles le jour où des thérapies ciblées dirigées contre ces altérations seront disponibles pour les patients. Dans une première phase, les patients identifiés comme porteurs de ces altérations moléculaires pourront être orientés vers les essais cliniques de ces nouvelles thérapies ciblées. Ils pourront ainsi bénéficier d'un accès anticipé à ces molécules innovantes.

Les résultats présentés lors du récent congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui s'est tenu du 4 au 8 juin 2010 à Chicago, confirment la nécessité de ce programme, lancé dès 2006 par l'INCa et qui va maintenant s'étendre à de nouveaux biomarqueurs.

# Implication de partenaires privés dont Pfizer

Dans le cadre du programme INCa de détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome, une convention de partenariat public-privé a été signée entre l'INCa et Pfizer Oncologie. Elle a pour objet de définir les principes et modalités du soutien financier apporté par Pfizer au programme de l'INCa.

Trois questions au Dr Mace Rothenberg, vice-président, Développement clinique et Affaires médicales, Pfizer Oncologie

*Pfizer est connu comme la première entreprise biopharmaceutique dans le monde. Quels sont vos engagements en oncologie ?*

Pfizer est en effet la première entreprise biopharmaceutique et le principal investisseur en recherche et développement biomédical. L'oncologie est l'un des domaines d'activité que Pfizer a mis en place dans le cadre de son nouveau modèle organisationnel sous forme de « Business Unit ».

Pfizer définit clairement l'oncologie comme l'un de ses principaux secteurs d'activité, avec des investissements majeurs en R&D.

Pfizer Oncologie, qui génère environ 5 % des revenus totaux de Pfizer, bénéficie de plus de 20 % de ses investissements totaux en R&D. Cela illustre parfaitement notre forte et permanente implication pour faire progresser la recherche sur le cancer et le développement de médicaments.

Pfizer Oncologie se consacre à la découverte, à l'étude et au développement d'options thérapeutiques innovantes afin d'améliorer la prise en charge des personnes du monde entier, atteintes de cancer. Notre important pipeline, l'un des plus solides de l'industrie pharmaceutique, est étudié de façon à identifier précisément les avancées scientifiques majeures et à les appliquer cliniquement aux patients atteints de diverses formes de cancer, notamment les cancers du sein, du poumon, de la prostate, les sarcomes, les mélanomes et différents cancers hématologiques.

Pfizer Oncologie a plus de 20 biothérapies et petites molécules en développement dans plus de 100 essais cliniques en cours.

*Quelle est l'approche de Pfizer Oncologie dans le domaine de la médecine personnalisée ?*

Nous nous consacrons à mieux connaître et développer des agents qui devraient permettre aux patients de profiter de traitements qui correspondraient mieux à leur situation et d'augmenter le bénéfice de thérapies sélectionnées. Nous travaillons afin de comprendre les complexités spécifiques de chaque patient et de chaque maladie, ce qui nous aidera à développer des traitements plus efficaces. En utilisant des technologies moléculaires et diagnostiques pour examiner le profil génétique d'une tumeur, notre objectif est que chaque patient reçoive le protocole thérapeutique le mieux adapté, afin qu'il bénéficie des meilleurs résultats.

Dans le cadre de notre implication dans la médecine personnalisée, nous investissons dans l'identification de biomarqueurs et dans le développement de composés afin de cibler les caractéristiques moléculaires distinctes qui régissent la progression de la maladie, et de faciliter l'identification des patients susceptibles de répondre le mieux à des traitements spécifiques.

Par exemple, comme présenté au congrès 2010 de l'ASCO, qui a eu lieu début juin, nous travaillons activement sur :

- le crizotinib, premier composé d'une nouvelle classe de médicaments qui inhibe une protéine spécifique de la tumeur dénommée kinase des lymphomes anaplasiques (ALK) et qui est représentatif de l'approche de Pfizer dans le domaine de la médecine personnalisée pour le traitement du cancer ;
- le bosutinib, qui inhibe à la fois les kinases Src et Bcr-Abl. Des données continuent à démontrer des taux de réponse encourageants ainsi qu'un profil de toxicité gérable dans la cohorte principale d'une étude en cours de phase I/II chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif, résistant à l'imatinib ;
- par ailleurs, Genomic Health Inc., en partenariat avec Pfizer, a présenté des données provenant de la plus importante étude génomique sur le carcinome rénal localisé à cellules claires (CRcc) menée à ce jour, qui a identifié 16 gènes significativement et étroitement associés à l'intervalle sans récurrence, ou au temps écoulé entre une néphrectomie et la première récurrence ou le décès dû au CRcc.

De plus, nous considérons qu'une collaboration active avec les différentes parties-prenantes est important pour les progrès de la médecine personnalisée et de la recherche sur le cancer. C'est pourquoi Pfizer est fier de s'associer à l'initiative lancée par l'INCa sur l'exploration de biomarqueurs et de tests diagnostiques afin d'identifier et d'étudier des populations de patients plus précises.

### *Quelle est la signification du partenariat public-privé pour Pfizer Oncologie ?*

Le poids du cancer est si important qu'une collaboration est nécessaire afin de déterminer les moyens de le combattre encore plus efficacement. Les partenariats public-privé offrent d'excellentes chances d'allier nos forces afin de construire des aptitudes et expertises par renfort mutuel. En France, nous sommes particulièrement fiers de notre coopération scientifique avec deux institutions majeures : l'Institut Gustave Roussy à Villejuif et le Centre René Gauducheau à Nantes. L'accord de partenariat que nous signons ce jour avec le très réputé Institut National du Cancer (INCa) illustre parfaitement notre volonté d'unir nos forces afin d'améliorer l'accès des patients à de nouvelles approches thérapeutiques dans le domaine de la médecine personnalisée.

Chez Pfizer Oncologie, nous avons l'habitude de dire : « le bon traitement au bon moment pour le bon patient », et je suis fermement convaincu que soutenir les efforts de l'INCa dans l'accélération des approches diagnostiques est une avancée décisive pour les patients et la communauté oncologique dans son ensemble.

# Annexes

# Annexe 1

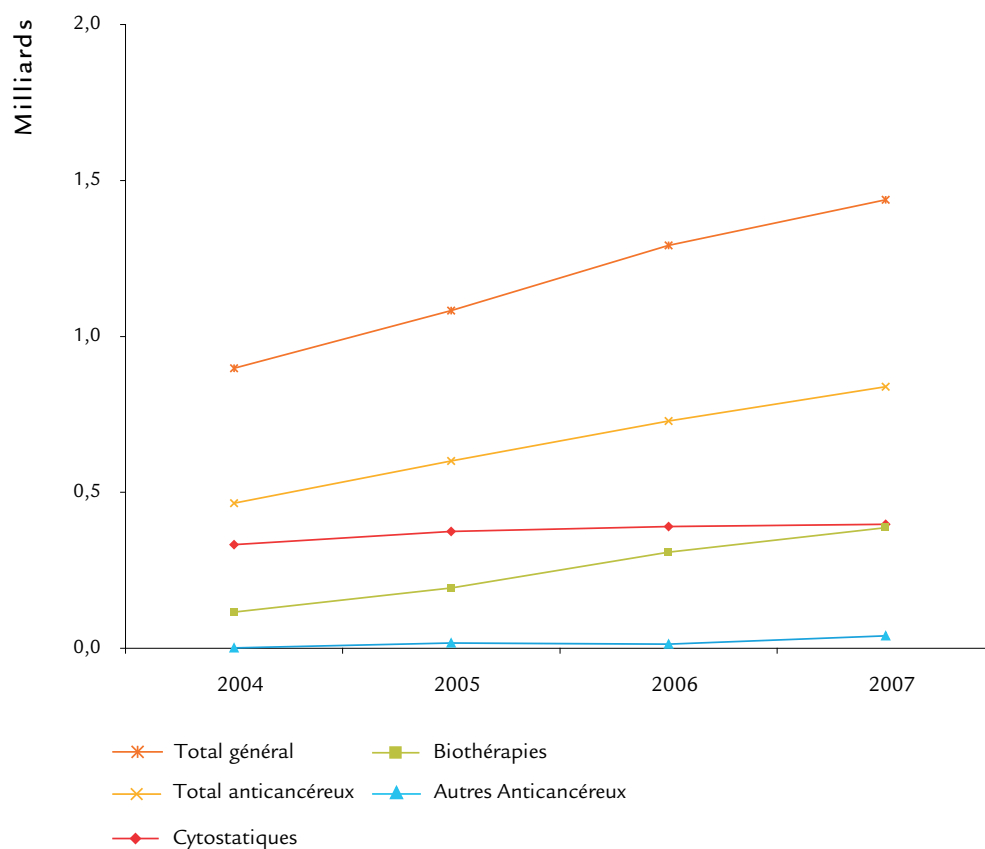
## La prise en charge financière des thérapies ciblées

1

Les dépenses liées aux thérapies ciblées (biothérapies) ont plus que doublé entre 2004 et 2007<sup>12</sup>.

Figure 3 :

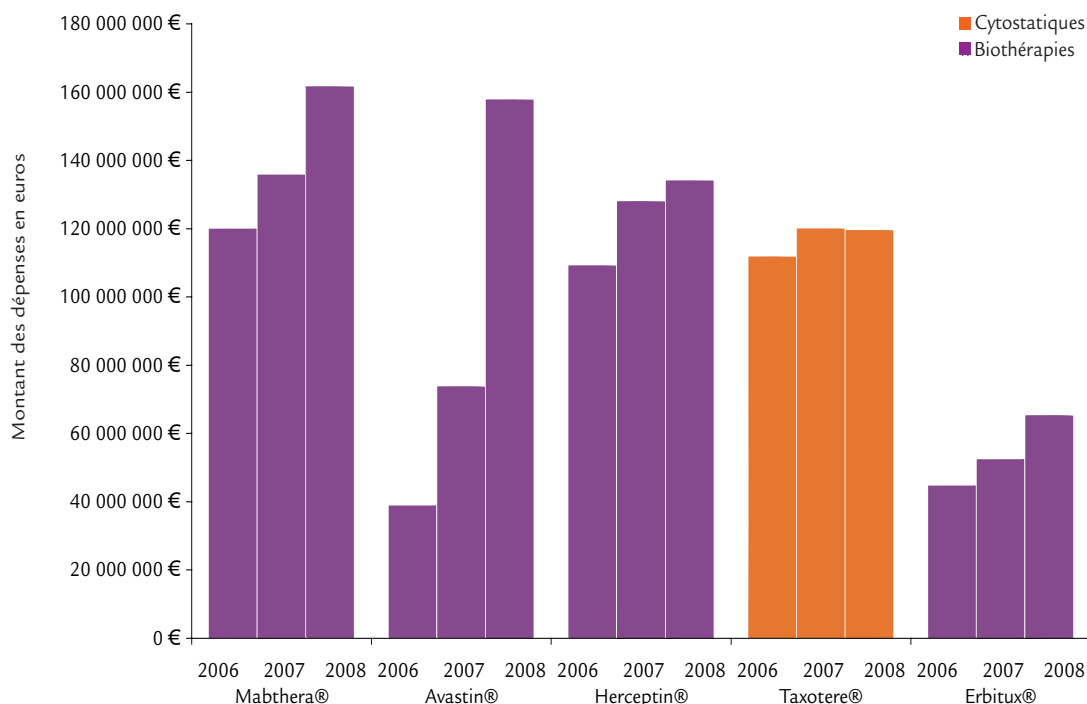
Évolution des dépenses par classes thérapeutiques et par année sur l'ensemble des établissements publics et PSPH sur la période 2004-2007



Extrait de : *La Situation du cancer en France en 2009*, INCa

Figure 4 :

Évolution des dépenses 2006 2008 des 5 molécules anticancéreuses les plus prescrites en 2008 de la liste en sus des GHS hors secteur privé



Source ATIH-PMSI MCO base actualisée 2005-2008 / traitement INCa

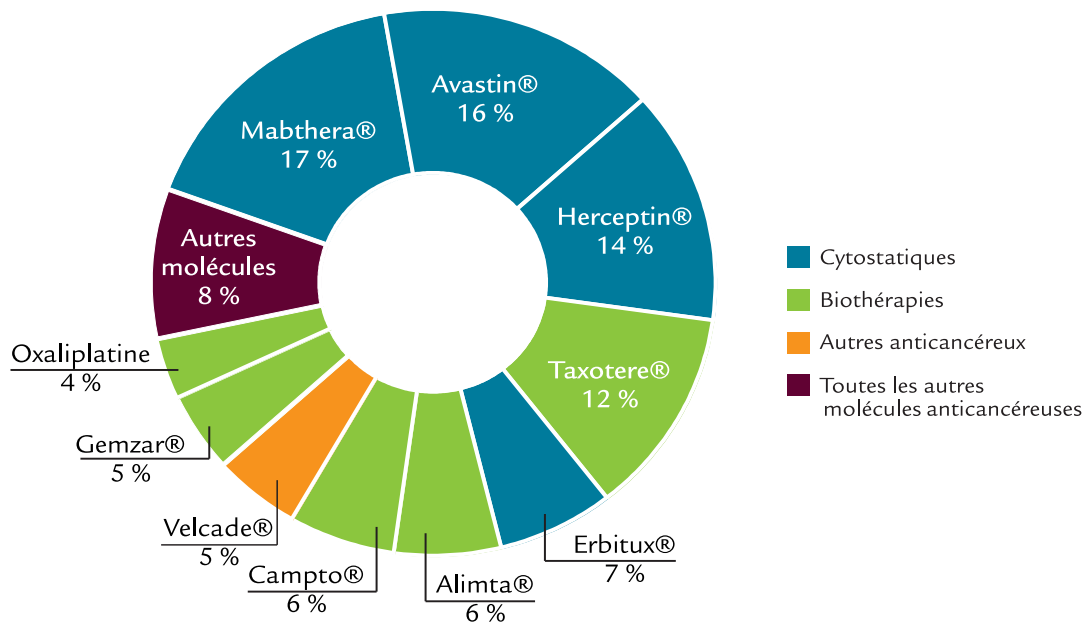
Extrait de : *Situation de la chimiothérapie des cancers en 2009, INCa*

Pour permettre l'égalité d'accès aux nouvelles molécules sur l'ensemble du territoire, une liste de spécialités pharmaceutiques innovantes et coûteuses, prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation, bénéficie d'un remboursement dès lors que ces molécules sont prescrites dans le cadre du bon usage.

Des référentiels de bon usage (RBU) sont ainsi définis au niveau national par l'INCa et publiés conjointement avec l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) après avis de la Haute Autorité de Santé. Il en existe sept à l'heure actuelle. Les RBU définissent, par pathologie et par molécule de la liste hors GHS (Groupes Homogènes de Séjour), les conditions d'utilisation de bon usage selon deux seules catégories : l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le protocole thérapeutique temporaire (PTT).

En 2008, les thérapies ciblées (biothérapies) représentaient 54 % des dépenses des dix molécules anticancéreuses les plus prescrites de la liste en sus des GHS, hors secteur privé.

**Figure 4 :**  
Répartition des dépenses des 10 molécules anticancéreuses les plus prescrites en 2008 de la liste en sus des GHS hors secteur privé



Source : ATIH-PMSI MCO base actualisée 2006-2008/traitement INCa. Dans le *Rapport d'activité 2009*.

En ville, ces thérapies sont prises en charge à 100 % par l'Assurance Maladie dans le cadre de l'ALD (Affection de Longue Durée) 30.

## Annexe 2

# Pfizer Oncologie



2

Pfizer Oncologie se consacre à la découverte, à l'étude et au développement d'options thérapeutiques innovantes afin d'améliorer les perspectives pour les personnes du monde entier, atteintes de cancer. L'objectif de ce domaine d'activité de Pfizer Inc. est d'accroître l'innovation en s'appuyant sur l'expertise et les ressources de la première entreprise biopharmaceutique dans le monde.

### Faire progresser les connaissances scientifiques

Les connaissances scientifiques qui sous-tendent les progrès thérapeutiques de Pfizer Oncologie reposent sur de solides fondations faites de recherches fondamentales et précliniques. Notre pipeline est étudié de façon à identifier précisément les avancées scientifiques majeures et à les appliquer cliniquement aux patients atteints de diverses formes de cancer. Des techniques de recherche de pointe sont mises en œuvre dès les premiers stades du développement afin d'identifier, de comprendre et d'accélérer l'étude des composés porteurs d'avancée thérapeutique

Les chercheurs à l'origine de nos progrès scientifiques innovants font autorité dans leurs domaines. Ils ont découvert et contribué au développement de nombreux nouveaux mécanismes et composés.

Tandis que les connaissances scientifiques continuent à progresser en oncologie, Pfizer poursuit ses recherches centrées sur une approche personnalisée du traitement du cancer, qui adapte le traitement selon les caractéristiques moléculaires et/ou biologiques de la maladie.

### Développer des médicaments innovants

Pfizer Oncologie évalue actuellement plusieurs composés dans quatre plateformes scientifiques (anti-angiogenèse, transduction du signal, immuno-oncologie et régulation du cycle cellulaire), et dans de multiples types tumoraux. Cette approche matricielle vise à aborder les solutions complexes nécessaires pour atteindre notre objectif, à savoir pouvoir procurer le bon médicament, au bon moment, au bon patient. Nous mettons tout en œuvre pour offrir aux patients des options thérapeutiques plus personnalisées, qui permettront un meilleur contrôle de la maladie sur la durée et une amélioration des taux de survie pour divers types tumoraux.

Notre important pipeline se compose de plus de 20 biothérapies et petites molécules en développement, dont plusieurs composés *first-in-class*. Nous menons actuellement plus de 100 essais cliniques sur des cancers à forte prévalence et difficiles à traiter, tels que les cancers du poumon, de la prostate, colorectaux, du sein, du foie, du rein, et divers cancers hématologiques.

### Travailler ensemble

Pfizer Oncologie travaille en collaboration avec des institutions universitaires, des chercheurs, des groupes coopératifs, des organismes publics et des partenaires de licence afin de renforcer ses recherches et son programme de développement intensifs.

En travaillant ensemble, nous mettons tout en œuvre pour transformer le traitement en ciblant le bon médicament, au bon moment, pour le bon patient.

## Annexe 3

# L'Institut National du Cancer, agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie



3

L'Institut National du Cancer a été créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, dans le cadre du Plan cancer 2003-2007, pour coordonner les actions de lutte contre le cancer. Placé sous la tutelle des ministères chargés de la santé et de la recherche, il fédère l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France autour d'une double ambition : contribuer à diminuer la mortalité par cancer en France et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer. Son programme de travail s'inscrit dans les axes du nouveau Plan cancer 2009-2013 : l'Institut participe au comité de pilotage en charge de la mise en œuvre du plan et en assure le suivi.

L'INCa agit pour :

- Mieux prévenir les cancers ;
- Diagnostiquer plus tôt les cancers ;
- Garantir l'accès à des soins de grande qualité pour tous dans le respect du principe d'équité et rendre plus accessibles innovations et progrès ;
- Apporter une information adaptée aux populations, aux patients et aux professionnels ;
- Rechercher des moyens plus efficaces pour prévenir, diagnostiquer, traiter les cancers.

Il exerce deux métiers de base :

- le développement d'expertises dans le domaine des cancers ;
- la programmation scientifique, l'évaluation et le financement de projets.

### Une agence d'expertise

L'Institut National du Cancer est le référent en matière de pathologies cancéreuses au sein des entités publiques de l'Etat ou relevant de l'Etat. Il doit donc apporter son expertise en cancérologie tant aux administrations de l'Etat, aux caisses d'assurance maladie, qu'aux autres agences ou aux établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST).

L'INCa développe l'expertise à travers la production, la coproduction ou la participation à différents types de documents normatifs :

- expertises collectives ;
- conseils aux patients ;
- critères d'agrément ;
- textes réglementaires et circulaires administratives (ex : cahier des charges pour le dépistage organisé du cancer colorectal, dispositif réglementaire en matière d'autorisation des établissements de santé, circulaire relative aux réseaux régionaux de cancérologie).

### Une agence d'objectifs et de moyens

En matière de programmation scientifique, de financement et d'évaluation de projets, l'INCa est l'agence d'objectifs et moyens dédiée à la cancérologie.

L'INCa consacre la moitié de ses crédits (environ 50 millions d'euros) à la recherche.

Il lance deux vagues d'appels à projets par an concernant certaines pathologies (formes précoces du cancer colorectal,...), certains domaines (de la génomique à la qualité de vie des malades...), d'autres étant des appels à projets libres. Il reçoit plusieurs centaines de projets par an, et en sélectionne environ 30%.

L'Institut lance aussi des appels à projet conjoints avec les grandes associations caritatives : en 2009 sur le PAIR prostate avec l'ARC et la Ligue nationale contre le cancer.

L'Institut gère, par ailleurs, pour le compte de la direction générale l'organisation des soins (DGOS), le « PHRC Cancer » (programme hospitalier de recherche clinique) soit 15 millions d'euros sur crédits Assurance Maladie. L'INCa évalue et sélectionne les projets dont le financement est assuré par la DGOS.

## Un travail en partenariat

L'INCa travaille en partenariat avec les autres entités publiques et privées.

Il signe à ce titre des conventions et accords-cadres avec les autres institutions pour rassembler les compétences (méthodologie et expertise) autour de projets communs, tels que la publication de guides pour les médecins traitants et les patients ou l'accompagnement des progrès technologiques et organisationnels destinés à améliorer la qualité des prises en charge et de l'information.

L'Institut National du Cancer rassemble en son sein de très nombreux acteurs qui ont un rôle déterminant sur la décision des actions et dans leur mise en œuvre effective.

## Les missions de l'Institut fixées par la loi du 9 août 2004

Juridiquement l'INCa est un groupement d'intérêt public (GIP) auquel la loi du 9 août 2004 a fixé huit missions :

- l'observation et l'évaluation de la lutte contre le cancer ;
- la définition de bonnes pratiques et des conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des malades ;
- l'information du public et des professionnels ;
- la réalisation de toute expertise sur les questions relatives à la cancérologie ;
- la participation à la formation des professionnels ;
- la mise en œuvre et le financement d'actions de recherche et de développement en cancérologie
- le développement d'actions communes entre opérateurs publics et privés ;
- la participation à des actions européennes et internationales.





**Contact presse :**  
Institut National du Cancer  
Tél. : 01 41 10 14 44  
Fax : 01 41 10 14 49  
[presse@institutcancer.fr](mailto:presse@institutcancer.fr)

Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92513 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. : 01 41 10 50 00  
Fax : 01 41 10 50 20