

Appel d'offre STIC juin 2005

Projet multidisciplinaire et multicentrique national “ERMETIC”

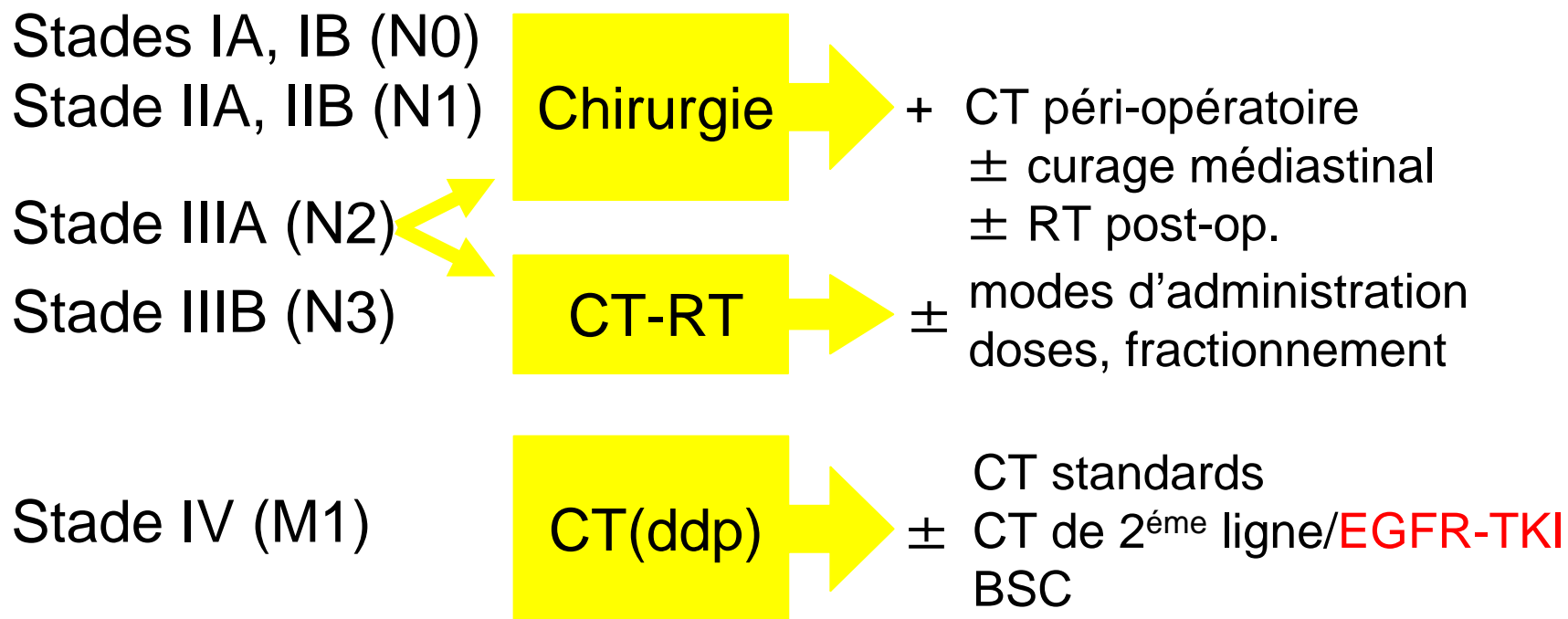
Evaluation de la Recherche des Mutations de
l'EGFR pour le Traitement par les Inhibiteurs de la
tyrosine kinase de l'EGFR des Cancers
bronchiques non à petites cellules

Le cancer bronchique en France

- 25 000 nouveaux cas par an
- 5 hommes/1 femme ; age moyen 60 ans
- > 80 % cas liés au tabac
- 85 % CB non à petites cellules
- 2 malades sur 3 forme étendue/métastatique
- < 15 % malades guéris
- 1^{ère} cause de mortalité par cancer pour les deux sexes confondus ; première cause chez la femme aux USA

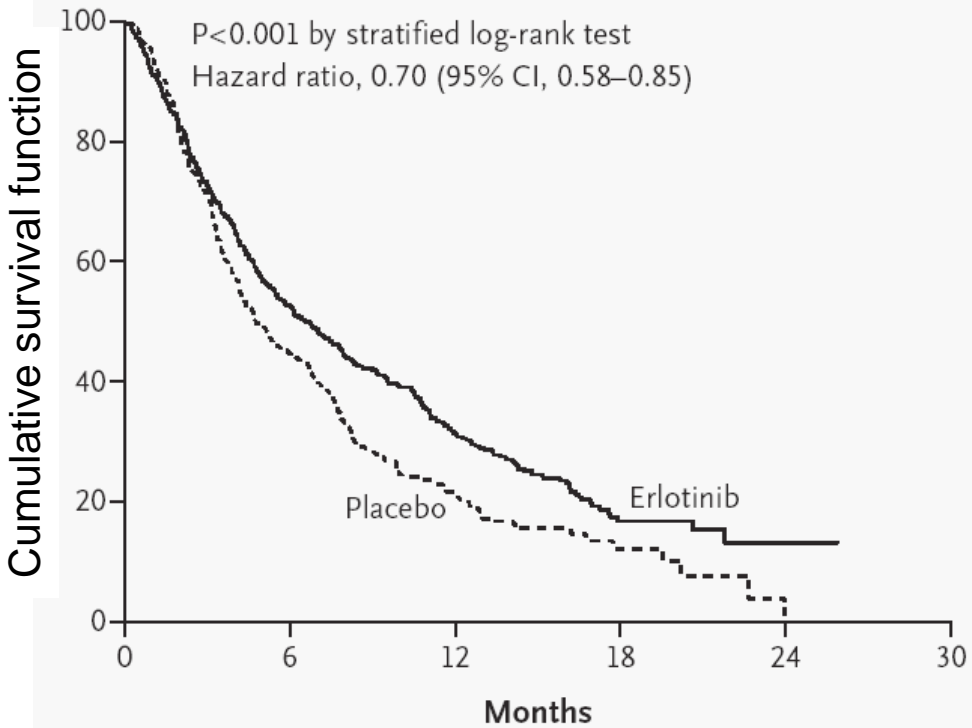
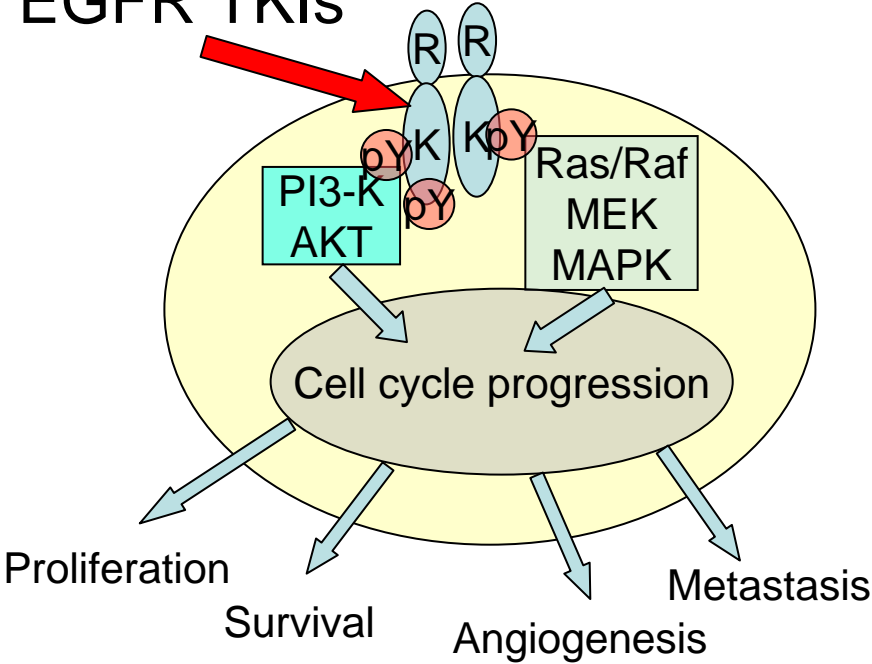
Traitements et stades TNM

- Les standards thérapeutiques actuels



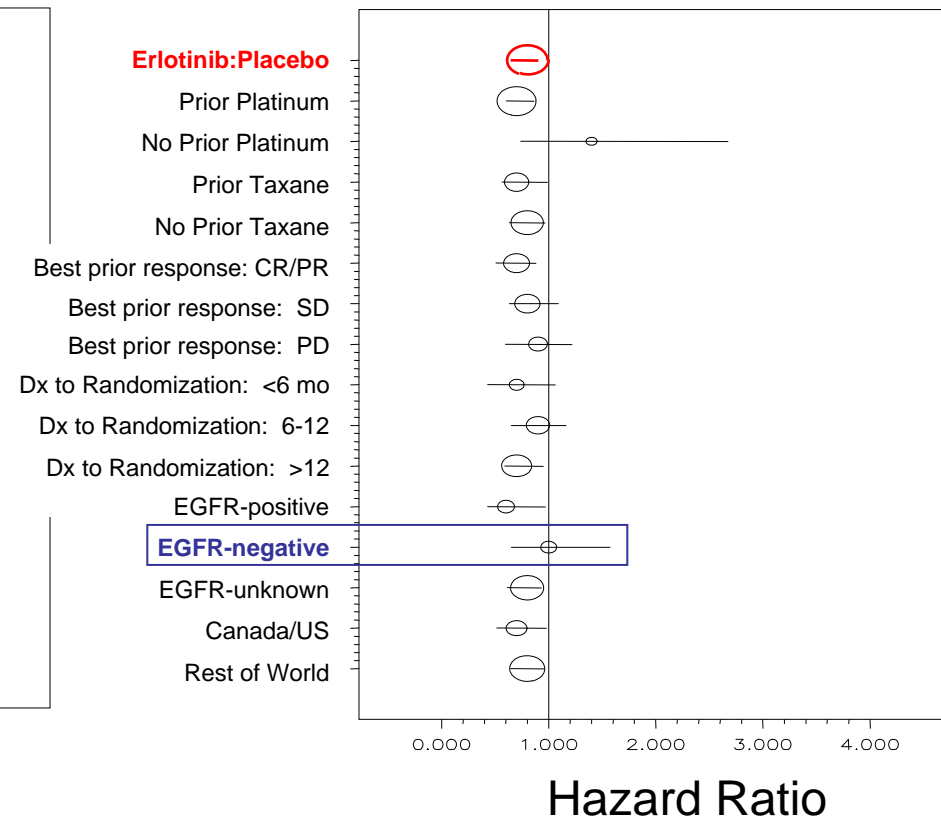
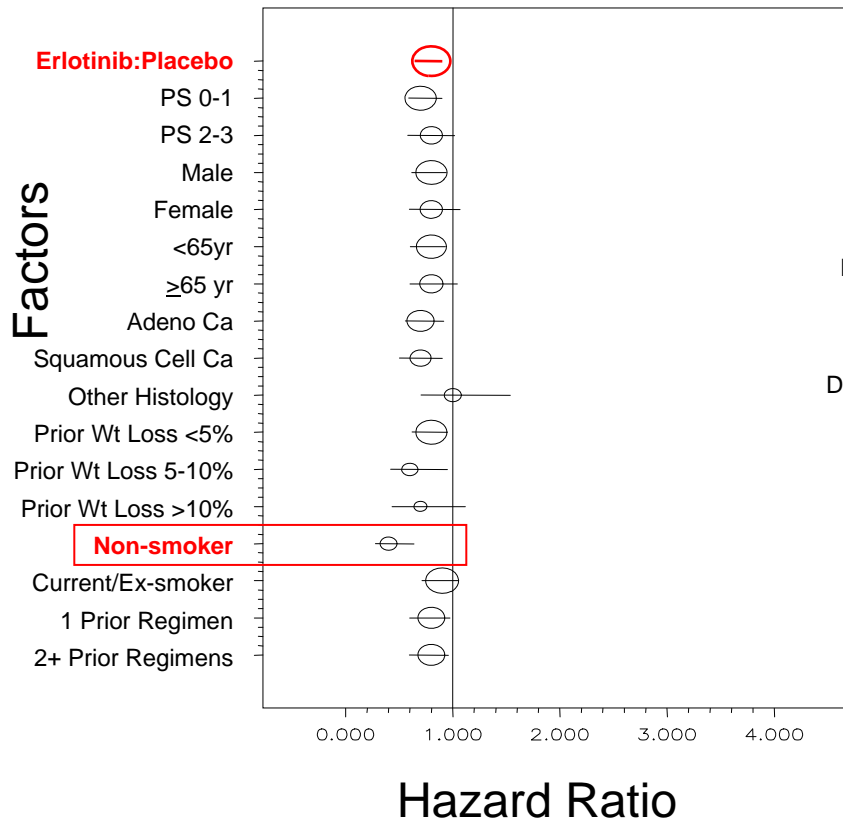
TKI-EGFR dans les CBNPC

EGFR TKIs



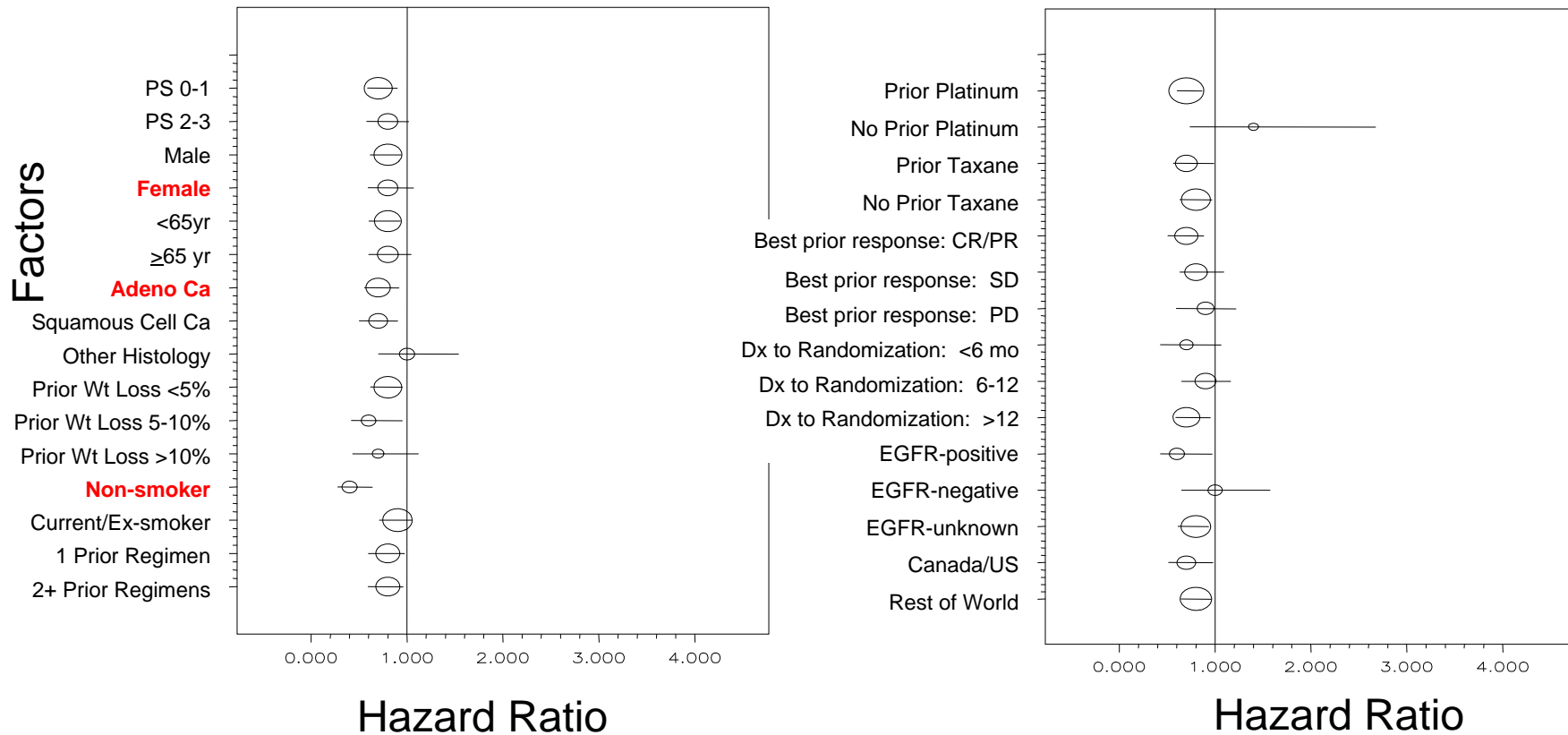
TKI-EGFR dans les CBNPC

- Etude BR.21 : analyse par sous groupe, facteurs prédictifs de survie



TKI-EGFR dans les CBNPC

- Etude BR.21 : facteurs prédictifs de réponse



TKI-EGFR dans les CBNPC

- AMM européenne du Tarceva® le 21/09/2005
“Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules après échec d’au moins une ligne de chimiothérapie. Lors de la prescription de Tarceva®, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n’ont été démontrés chez les patients dont l’expression EGF-r de la tumeur était négative”

Predictive activity in NSCLC

EGFR gene mutation

EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with responsiveness to gefitinib and erlotinib

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

J. Guillermo Paet,^{1,2*} Pasi A. Jänne,^{1,2*} Jeff Sean Tracy,¹ Heidi Greulich,^{1,2} Stacey Gabriel, Frederic J. Kaye,³ Neal Lindeman,³ Titus Katsuhiko Naoki,¹ Hideofumi Sasaki,² Yos Michael J. Eck,^{1,2} William R. Sellers, Bruce E. Johnson,^{1,2,†} Matthew Meyerson

Receptor tyrosine kinase genes were sequenced in non-small and matched normal tissue. Somatic mutations of the epidermal gene *EGFR* were found in 15 of 58 unselected tumors from the United States. Treatment with the *EGFR* kinase inhibitor gefitinib resulted in tumor regression in some patients with NSCLC, more frequently if they had *EGFR* mutations. These results suggest that *EGFR* mutations may predict

officer Doherty*, Katerina Politi*, Indrapal Sarkaria*, John A. Fisher*, Elaine Mardis**, Dora Kupfer**, Richard Wilson**, and Matthew Meyerson, M.D., Dana-Farber Cancer Institute

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 20, 2004

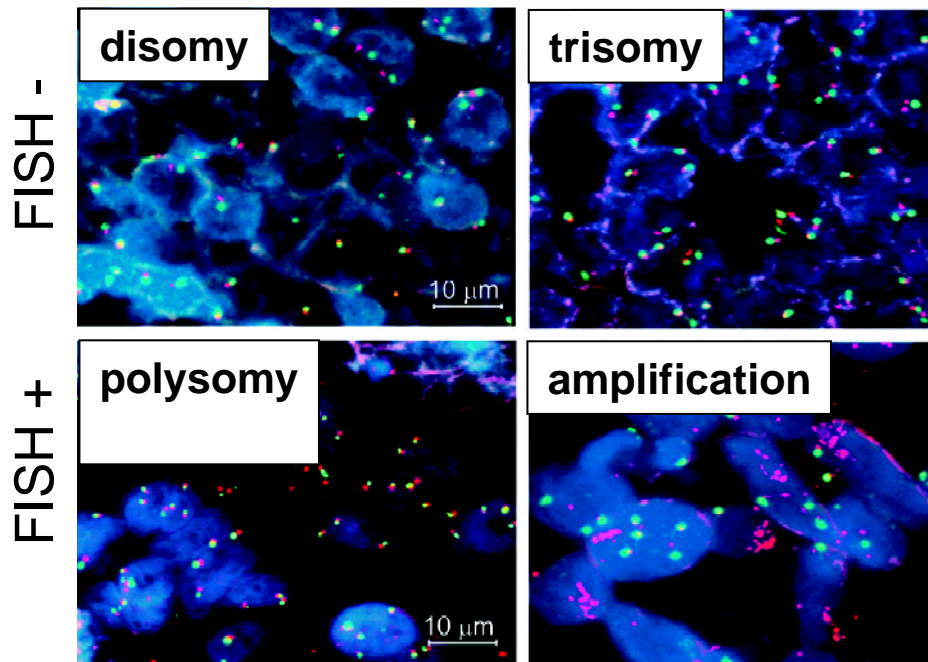
VOL. 350 NO. 21

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

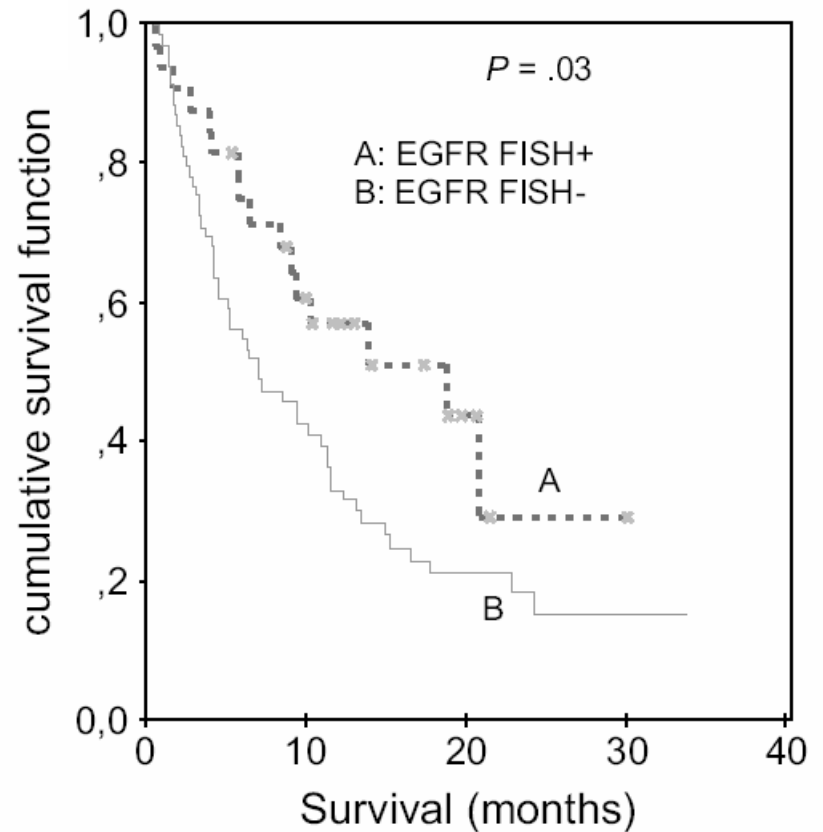
Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sordella, Ph.D., Sarada Gurubhagavatula, M.D., Ross A. Okimoto, B.S., Brian W. Brannigan, B.A., Patricia L. Harris, M.S., Sara M. Hasegata, B.A., Jeffrey G. Supko, Ph.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., David N. Louis, M.D., David C. Christiani,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

Predictive activity in NSCLC

EGFR genomic gain

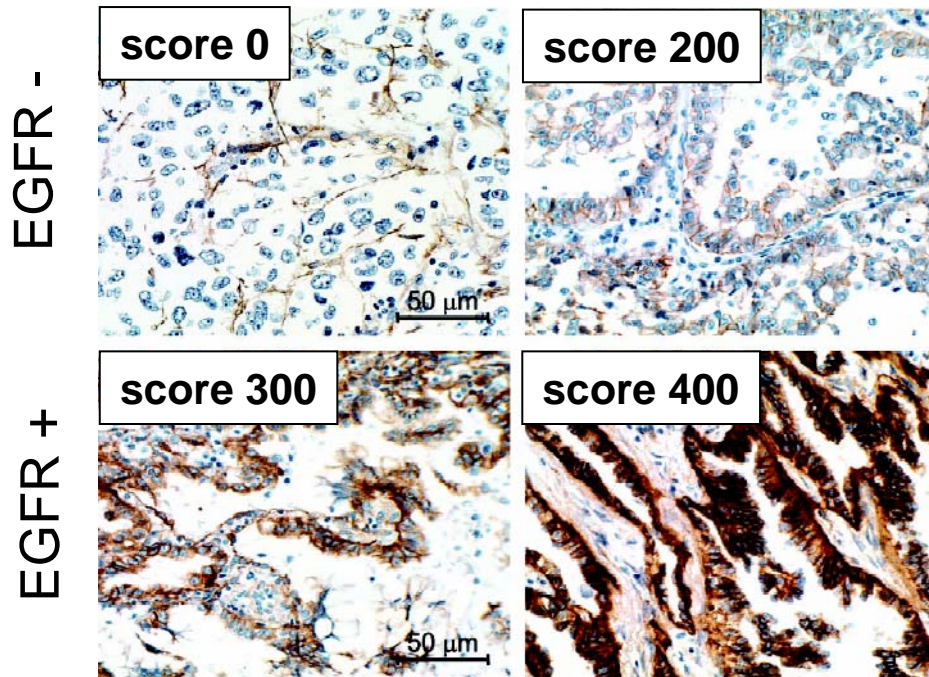


n=102, Gefitinib

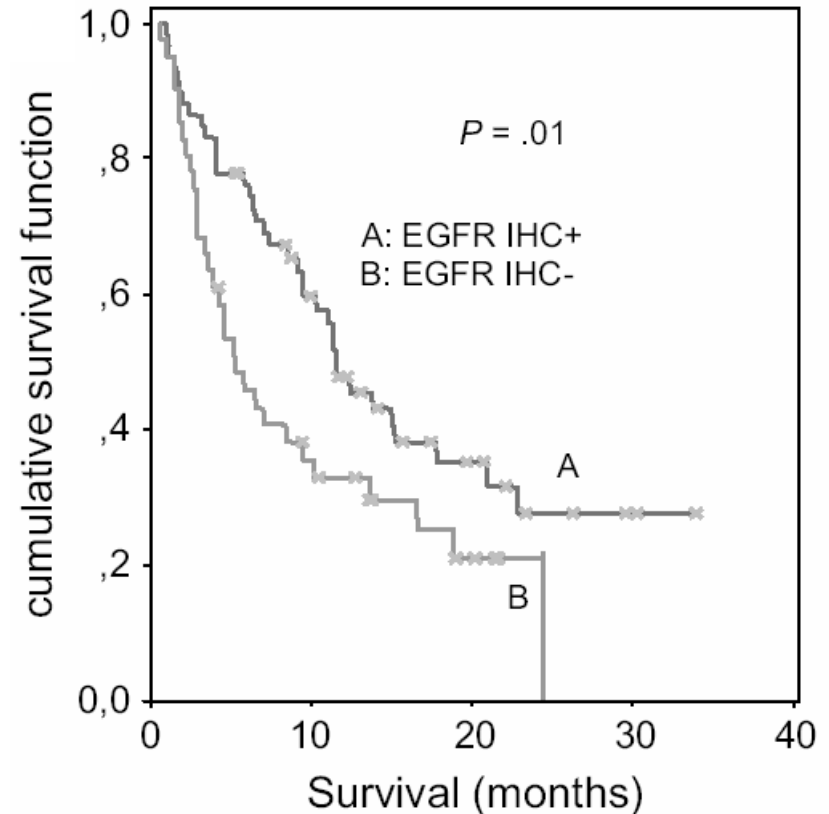


Predictive activity in NSCLC

EGFR protein expression



n = 102, Gefitinib



Predictive activity in NSCLC *EGFR* mutation

BRIEF REPORT

EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib

A novel mutation in exon 20 (T790M) conferring resistance to *EGFR*-tyrosine kinase inhibitors

Table 3. Analysis of Responses and Survival.*

Factor	No. of Patients	No. Who Could Be Evaluated	No. of Responses (%)	P Value	Hazard Ratio for Death (95% CI)†	P Value
Entire study group	731	427	38 (9)	—	0.70 (0.58–0.85)	<0.001
Sex				0.007		
Male	475	281	17 (6)		0.76 (0.62–0.94)	0.01
Female	256	146	21 (14)		0.80 (0.59–1.07)	0.13
Histopathological subtype				<0.001		
Adenocarcinoma	365	209	29 (14)		0.72 (0.56–0.92)	0.008
Other	366	218	9 (4)		0.81 (0.64–1.02)	0.07
Smoking history				<0.001		
Current or former	545	311	12 (4)		0.87 (0.71–1.05)	0.14
None	146	93	23 (25)		0.42 (0.28–0.64)	<0.001
Unknown	40	23	3 (13)		1.09 (0.54–2.22)	0.80
Race or ethnic group				0.02		
Asian	91	53	10 (19)		0.61 (0.37–1.03)	0.06
Other	640	374	28 (7)		0.79 (0.66–0.95)	0.01
Results of EGFR IHC analysis	325			0.1		
Positive‡	184	106	12 (11)		0.68 (0.49–0.95)	0.02
Negative	141	80	3 (4)		0.93 (0.63–1.36)	0.70
FISH status	125			0.03		
Not amplified	69	41	1 (2)		0.85 (0.48–1.51)	0.59
Amplified§	56	25	5 (20)		0.44 (0.23–0.82)	0.008
Mutational status	170			0.37		
Wild type	137	81	6 (7)		0.73 (0.49–1.10)	0.13
Mutation	40	19	3 (16)		0.77 (0.40–1.50)	0.45

Projet ERMETIC

- Argumentaire du projet ERMETIC :
 - augmentation de la prescription de Tarceva®
 - augmentation de la prescription de tests biologiques non standardisés
 - comment optimiser cette prescription ?
 - facteurs prédictifs de réponse et de bénéfices cliniques = Tarceva®
 - facteurs prédictifs de progression = Taxoter® ou Alimta®

Projet ERMETIC

- Triple objectifs :
 - objectif 1 : validation des différentes techniques de recherche des anomalies moléculaires de l'EGFR applicables sur des biopsies de petites tailles incluses en paraffine (malades stade IIB-IV)
 - objectif 2 : sélection et hiérarchisation à partir d'une cohorte prospective d'apprentissage des facteurs cliniques, anatomopathologiques ou biologiques de prédictions de la réponse et du bénéfice clinique de la prescription d'un TKI de l'EGFR ; confirmation sur une cohorte de validation
 - objectif 3 : détermination de la meilleure stratégie de prescription des TKI de l'EGFR en terme coût/efficacité

Projet ERMETIC

- Appel national à participation au projet ERMETIC :
 - équipe tri-disciplinaire :
 - clinicien, anatomopathologiste, biologiste moléculaire
 - apport d'une triple compétence :
 - cohorte de CBNPC traités par TKI-EGFR
 - technique d'IHC EGFR
 - technique de ISH EGFR et séquençage EGFR, K-ras
 - disposition de triple prélèvements CBNPC :
 - pièces opératoires en paraffine
 - pièces opératoires en congélation
 - biopsies paraffines
 - volonté de regrouper les centres CHU/CRLCC à l'échelon régional

Projet ERMETIC

- 15 équipes multidisciplinaires (cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires) réparties en France dans des structures CHU ou CRLCC
- 1 équipe biostatistique
- 1 laboratoire extérieur de référence en “biologie moléculaire”
- 1 médico-économiste
- 1 panel d’anatomopathologistes thoraciques

Projet ERMETIC

Ile de France

AP-HP, CRLCC
Foch/CRH
Dr Friard

HEGP

Dr Laurent-Puig
Dr Danel

IC

Dr Daniel

IGR

Dr Bidart
Dr Pignon

St Antoine

Dr Barbu
Dr Chouaid

Tenon/Pitié

Dr Cadranel
Dr Antoine

Angers

CHU
Dr Malthiery

Besançon

CHU
Dr Pretet

Caen

CHU, CRLCC
Dr Zalzman

Dijon

CRLCC
Dr Lizard

Grenoble

CHU
Dr Brambilla
Dr Brambilla

Lille

CRLCC, CHU
Dr Lansiaux

Lyon

CIRC
Dr Hainault

Marseilles

CRLCC
Dr Goncalves

Montpellier

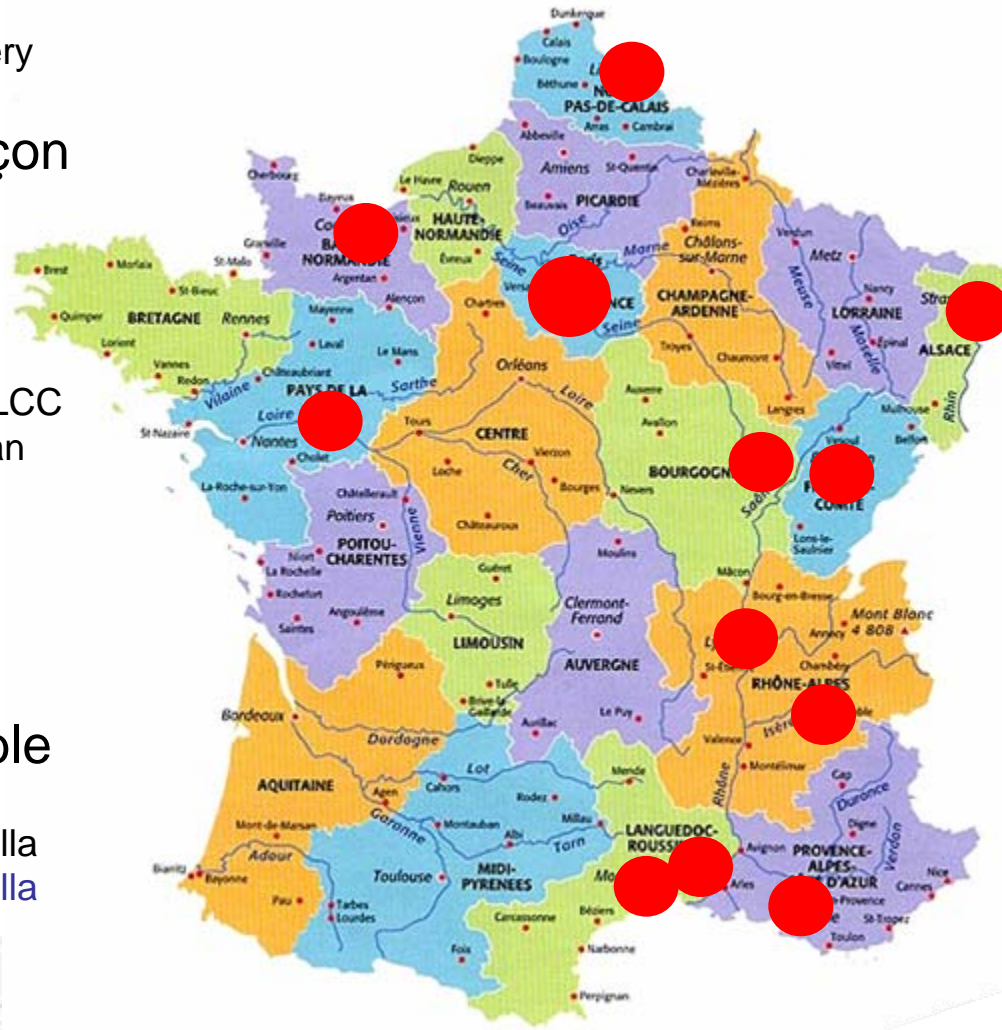
CHU
Dr pujol

Nimes

CHU
Dr Boyer

Strasbourg

CHU
Dr Quoix



Projet ERMETIC

- **14/06/2005** : dépôt du projet à l'INCA
- **24/10/2005** : accord de financement du projet
 - financement du projet sous réserve de 2 critiques :
 - “compléter l'analyse médico-économique pour passer d'une mesure des coûts à une évaluation du dispositif“
 - “réaliser une étude extensive sur le plan moléculaire et d'effectuer une classification des mutations“
 - financement de 796 601 € (- **8,3 %**) délégués au MIGAC sur 2 ans (**2005** et 2006) ; la notification a été faite à la direction de l'AP-HP qui l'a faite suivre aux différentes directions hospitalières

Projet ERMETIC

- **25/11/2005** : première réunion du réseau ERMETIC (35 personnes)
 - rapide tour d'horizon de ce qui se faisait dans les différentes équipes :
 - toutes les équipes avaient une expertise réelle de l'IHC de l'EGFR sur paraffine (chirurgie et paraffine) ; mais utilisation de 3 anticorps différents
 - 1 équipe avait l'expertise réelle de l'IHC et de l'ISH de l'EGFR et du séquençage de l'EGFR et de KRas sur paraffine (chirurgie/biopsie) ; durée de mise au point 18 mois ...
 - 1 équipe avait une pratique réelle du séquençage de l'EGFR et de KRas sur paraffine (chirurgie et biopsie)
 - 1 équipe avait une pratique réelle du séquençage de l'EGFR sur paraffine (chirurgie et biopsie)
 - 1 équipe avait une pratique réelle du séquençage de l'EGFR et de KRas sur pièce chirurgicale congelée

Projet ERMETIC

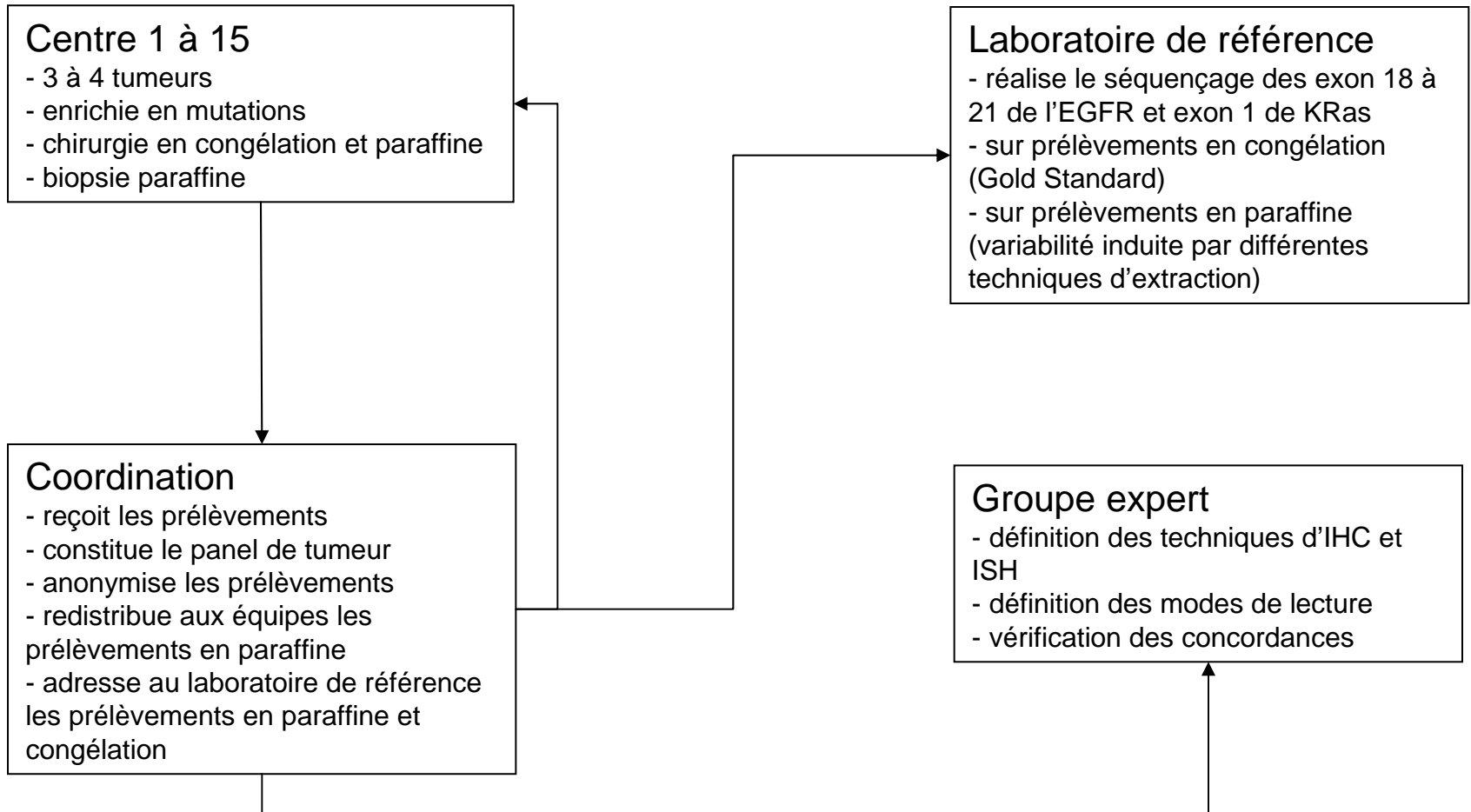
- **25/11/2005** : première réunion du réseau ERMETIC (35 personnes)
 - rapide tour d’horizon de ce qui se faisait dans les différentes équipes :
 - difficultés de travailler en paraffine :
 - manque de sensibilité du séquençage de l’EGFR
 - manque de spécificité
 - mettre au point d’autres techniques :
 - MASO-PCR
 - Q-PCR
 - travailler sur prélèvements en congélation = **NON REALISTE, NON EXPORTABLE ...**

Projet ERMETIC

- **25/11/2005** : première réunion du réseau ERMETIC (35 personnes)
 - Constitutions de groupes de travail :
 - groupe objectif 1 : étape de validation des techniques sur le panel de tumeurs
 - groupe objectif 2 “aspects biopathologiques” : définition des données anatomopathologiques recueillies à l’inclusion, du suivi des prélèvements pour analyses moléculaires
 - groupe objectif 2 “aspects cliniques” : définition des critères d’inclusion, des données recueillies au diagnostic et pendant le suivi et des critères de jugement de la réponse et du bénéfice clinique

Projet ERMETIC

• Objectif 1 :



Projet ERMETIC

- Objectif 1 :

Centre 1 à 15

- 3 a
- en
- ch
- bic

Laboratoire de référence

n 18 à

on

s

Questions au biostatisticien (> 5500 données à traiter):

- différence entre panel congélation vs paraffine ?
- différence entre résultats des différents centres et le panel en congélation ?

Co

- re
- co
- an
- re
- prél
- ad
- les
- congélation

- variabilité des résultats des différents centres entre eux ?

et

es

- si les résultats sont satisfaisants, comparaison du panel de tumeurs chirurgicales avec biopsies

Projet ERMETIC

- **25/11/05** : première réunion du réseau ERMETIC (35 personnes)
 - Calendrier de travail...

Calendrier pour l'année 2006

Janvier							Février							Mars						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5			1	2	3	4	5
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	6	7	8	9	10	11	12
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	13	14	15	16	17	18	19
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	20	21	22	23	24	25	26
23	24	25	26	27	28	29	27	28						27	28	29	30	31		
30	31																			

Avril							Mai							Juin						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4
3	4	5	6	7	8	9	8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11
10	11	12	13	14	15	16	15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18
17	18	19	20	21	22	23	22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25
24	25	26	27	28	29	30	29	30	31					26	27	28	29	30		

Juillet							Août							Septembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6				1	2	3	4	
3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10
10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17
17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24
24	25	26	27	28	29	30	28	29	30	31				25	26	27	28	29	30	
31																				

Octobre							Novembre							Décembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5				1	2	3	4
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24
23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31
30	31																			

- 01/06 : recensement des tumeurs pour le panel
 02/06 : coupe, extraction, aliquotage
 03/06 : réception, anonymisation et répartition des prélèvements par le centre coordonnateur
 (12/05 - 03/06 : mise au point par chacun des centres des techniques...)
 03/06 - 05/06 : réalisation par les différents centres des 50 séquençages et des IHC et ISH en local
 06/06 : analyse des résultats, qualification des centres
 07/06 - 09/06 : passage aux biopsies sur paraffine

Projet ERMETIC

- **25/11/05** : première réunion du réseau ERMETIC (35 personnes)
 - Calendrier de travail...

Calendrier pour l'année 2006

Janvier							Février							Mars						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5			1	2	3	4	5
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	6	7	8	9	10	11	12
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	13	14	15	16	17	18	19
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	20	21	22	23	24	25	26
23	24	25	26	27	28	29	27	28						27	28	29	30	31		
30	31																			

Avril							Mai							Juin						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	
3	4	5	6	7	8	9	8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11
10	11	12	13	14	15	16	15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18
17	18	19	20	21	22	23	22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25
24	25	26	27	28	29	30	29	30	31					26	27	28	29	30		

Juillet							Août							Septembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6			1	2	3	4		
3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10
10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17
17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24
24	25	26	27	28	29	30	28	29	30	31				25	26	27	28	29	30	
31																				

Octobre							Novembre							Décembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5			1	2	3	4	
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24
23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31
30	31																			

- 01/06 - 04/06 : réalisation du CRF pour cohorte prospective de malades
- 05/06 : convention de partenariat avec l'AP-HP pour que le suivi de la cohorte clinique soit assuré par l'IFCT
- 05/06 : inclusion des premiers malades de la cohorte
- 09/06 - 12/07 : exploitation des biopsies de la cohorte prospective

Projet ERMETIC

- **12/09/06** : réunion INCA
 - État des lieux...

Calendrier pour l'année 2006

Janvier							Février							Mars						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5			1	2	3	4	5
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	6	7	8	9	10	11	12
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	13	14	15	16	17	18	19
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	20	21	22	23	24	25	26
23	24	25	26	27	28	29	27	28						27	28	29	30	31		
30	31																			

Avril							Mai							Juin						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4
3	4	5	6	7	8	9	8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11
10	11	12	13	14	15	16	15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18
17	18	19	20	21	22	23	22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25
24	25	26	27	28	29	30	29	30	31					26	27	28	29	30		

Juillet							Août							Septembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6				1	2	3		
3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10
10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17
17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24
24	25	26	27	28	29	30	28	29	30	31				25	26	27	28	29	30	
31																				

Octobre							Novembre							Décembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5				1	2	3	
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24
23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31
30	31																			

- 01/06 : recensement des tumeurs pour le panel
 02/06 : coupe, extraction, aliquotage
 03/06 : réception, anonymisation et répartition des prélèvements par le centre coordonnateur
 (12/05 - 03/06 : mise au point par chacun des centres des techniques...)
 03/06 - 05/06 : réalisation par les différents centres des 50 séquençages et des IHC et ISH en local
06/06 : analyse des résultats, qualification des centres
 07/06 - 09/06 : passage aux biopsies sur paraffine

Projet ERMETIC

- **12/09/06** : réunion INCA
 - Etat des lieux...

Calendrier pour l'année 2006

Janvier							Février							Mars						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5			1	2	3	4	5
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	6	7	8	9	10	11	12
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	13	14	15	16	17	18	19
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	20	21	22	23	24	25	26
23	24	25	26	27	28	29	27	28						27	28	29	30	31		
30	31																			

Avril							Mai							Juin						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6	7			1	2	3	4	
3	4	5	6	7	8	9	8	9	10	11	12	13	14	5	6	7	8	9	10	11
10	11	12	13	14	15	16	15	16	17	18	19	20	21	12	13	14	15	16	17	18
17	18	19	20	21	22	23	22	23	24	25	26	27	28	19	20	21	22	23	24	25
24	25	26	27	28	29	30	29	30	31					26	27	28	29	30		

Juillet							Août							Septembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
					1	2	1	2	3	4	5	6			1	2	3	4		
3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10
10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17
17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24
24	25	26	27	28	29	30	28	29	30	31				25	26	27	28	29	30	
31																				

Octobre							Novembre							Décembre						
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D
						1			1	2	3	4	5			1	2	3	4	
2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10
9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17
16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24
23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31
30	31																			

- 01/06 - 04/06 : réalisation du CRF pour cohorte prospective de malades
- 05/06 : convention de partenariat avec l'AP-HP pour que le suivi de la cohorte clinique soit assurée par l'IFCT
- 05/06 : inclusion des premiers malades de la cohorte
- 12/06 -12/07 : exploitation des biopsies de la cohorte prospective

Projet ERMETIC

- **12/09/06** : réunion INCA
 - Résultat de l'appel aux dons pour les triples prélèvements du panel de tumeurs :

<i>Centre</i>	<i>Chir</i>	<i>Cong</i>	<i>Biops</i>
Cancer - Est/Tenon	10	9	10
Cancer - Est/Saint-Antoine	3	0	1
HEGP	6	6	0
IGR	2	2	2
Caen	3	3	3
Grenoble	9	9	?
Besançon	2	2	0
Curie	4	4	3
Strasbourg	9	8	9
Marseille	1	1	0
Lille	6	6	4
Dijon	9	10	0
Foch - CRH	6	6	4
Nîmes	1	1	0
Angers	3	3	?
Montpellier			

74 70 45

Projet ERMETIC

- **12/09/06** : réunion INCA (20 échantillons/3 centres)

Exon	Centre 01	Centre 07	Centre 09
18 amplifié	6/20	18/20	20/20
18 muté	0/6	1/18 P694S	1/20 SNP
19 amplifié	18/20	18/20	17/20
19 muté	3/18 Del	5/20 Del	4/17 Del
20 amplifié	17/20	18/20	18/20
20 muté	16/17 SNP	15/18 SNP	15/18 SNP
21 amplifié	19/20	18/20	20/20
21 muté	1/19 L858R	0/18	1/20 SNP
1 ras amplifié	12/15	11/13	NF
1 ras muté	5/12 mut	3/11 mut	NF

Projet ERMETIC

- **12/09/06** : réunion INCA (74 échantillons/2 centres)

Exon	Centre 10	Centre 08
18 amplifié	52/74	57/74
18 muté	0/52	0/57
19 amplifié	52/74	57/74
19 muté	9/52 8/9 Del	13/57 Del
20 amplifié	54/74	64/74
20 muté	0/54	0/64
21 amplifié	59/74	57/74
21 muté	5/59 L858R	6/57 L858R
1 ras amplifié	NF	59/74
1 ras muté	NF	11/59 mut



© Sergio Web

Projet ERMETIC

- **12/09/2006** : état des lieux
 - réalisation du CRF pour le suivi des prélèvements du panel de tumeur
 - réalisation du formulaire de rendu de l'analyse moléculaire
 - réalisation du formulaire de rendu des IHC et de l'ISH de l'EGFR
 - récupération des prélèvements dans les différents centres
 - anonymisation et redistribution des prélèvements dans tous les centres
 - convention de partenariat avec l'AP-HP pour que le suivi de la cohorte clinique soit assuré par l'IFCT

Projet ERMETIC

- **23/06/2006** : objectif, rattraper le temps perdu !
 - 06 - 09/06 : rédaction urgente du CRF clinique, avec ouverture des centres et inclusion des premiers malades...
 - 06 - 09/06 : analyse moléculaire des prélèvements dans les différents centres ; confrontation des résultats pour travailler sur les biopsies...
 - **15/09/06 : réunion nationale de retour des projets STIC 2005 !**

TKI-EGFR dans les CBNPC

- Mutations de l'EGFR et TKI-EGFR

	RO mutant vs sauvage (%)	TTP mutant vs sauvage (mois)	Survie globale mutant vs sauvage (mois)
<i>Tsai C et al.</i>	70,8 vs 30,8 (p = 0,017)	7,6 vs 1,7 (p = 0,011)	14,7 vs 4,7 (p = 0,046)
<i>Tokumo M et al.</i>	88 vs 14,3 (p = 0,0007)	ND	25,1 vs 14,0 (p = 0,132)
<i>Jähne PA et al.</i>	80	15,5	délétions versus mutations ponctuelles > 30 vs 17,5 (p = 0,08)
<i>Taron M et al.</i>	94,1 vs 11,8 (< 0,001)	ND	Non atteinte versus 9,9
<i>Reck M et al.</i>	NS	7,7 vs 5,8 (p = 0,18)	> 13 vs 10 (p = 0,40)
<i>Sugio K et al.</i>	35	ND	18 vs 4,5 (p = 0,0328)

NS : Non significatif

WCLC 2005 - D'après abstracts actualisés : Jähne PA, Boston, États-Unis, PD-145 ; Taron M, Barcelone, Espagne, O-195 ; Tokumo M et al., Dallas, États-Unis, PD-160 ; Tsai C et al., Taipei, Taïwan, PD-159 ; Sequist LV et al., Boston, États-Unis, PD-158 ; Marchetti A et al., Chieti, Italie, O-008 ; Reck M et al., Hambourg, Allemagne, PD-155 ; Sugio K et al., Kitakyushu, Japon, PD-158

TKI-EGFR dans les CBNPC

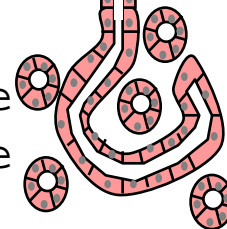
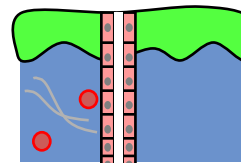
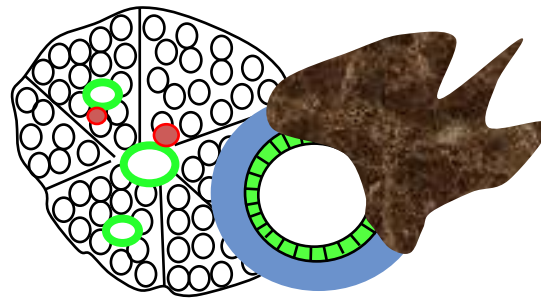
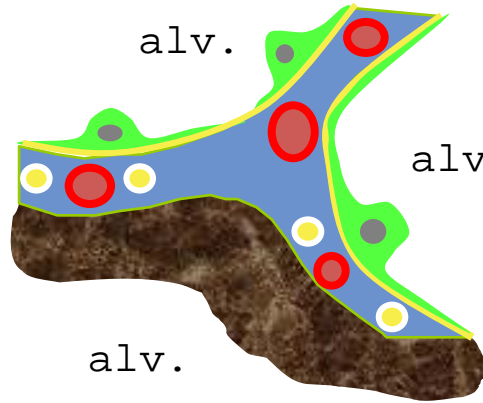
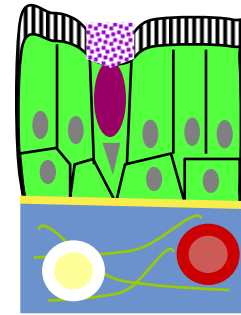
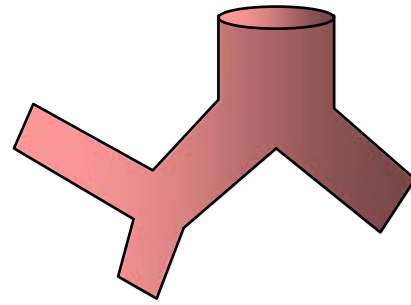
- Mutations de l'EGFR : patients et techniques

	<i>Tsai C et al.</i>	<i>Sequist LV et al.</i>	<i>Jähne PA et al.</i>	<i>Tokumo M et al.</i>	<i>Taron M et al.</i>	<i>Wu Y et al.</i>	<i>Marchetti A et al.</i>	<i>Sugio K et al.</i>	<i>Reck M et al.</i>
Patients	Chinois (n = 54)	Américains (n = 93), Asiatiques (n = 7)	Asiatiques, Américains (n = 30)	Japonais (n = 144)	Caucasiens (36), Asiatiques (n = 32)	Chinois, Taiwan (n = 135)	Italiens (n = 860)	Japonais (n = 366)	Allemands (n = 233)
CT antérieure	63 %	ND	73 %	ND	100 %	11 %	ND	ND	0 % (Talent : CT + erlotinib)
TKI	Gefitinib (n = 54)	ND	Gefitinib, erlotinib (n = 30)	Gefitinib (n = 23)	Gefitinib (n = 17)	Gefitinib (n = 14)	ND	Gefitinib (n = 20)	Erlotinib (n = 191)
Tissu	Paraffine	Congelé (n = 74) Paraffine (n = 26)	Congelé Paraffine	Congelé Paraffine	Paraffine (micro- dissection laser)	Congelé Paraffine (14)	Paraffine	ND	Paraffine (micro- dissection)
Exons analysés Technique	18-21 Séquence	18-24 Séquence	18-24 Séquence	18-21 Séquence	18, 19, 21 Séquence	18, 19, 21 Séquence	18, 19, 21 PCR- SSCP Séquence	19, 21 ASO-PCR	18, 19, 21 Séquence

ND : non disponible

WCLC 2005 - D'après abstracts actualisés : Jähne PA, Boston, États-Unis, PD-145 ; Taron M, Barcelone, Espagne, O-195 ; Tokumo M et al., Dallas, États-Unis, PD-160 ; Tsai C et al., Taipei, Taïwan, PD-159 ; Sequist L et al., Boston, États-Unis, PD-156 ; Marchetti A et al., Chieti, Italie, O-008 ; Wu Y et al., Guangzhou, Chine, PD-161 ; Reck M et al., Hambourg, Allemagne, PD-155 ; Sugio K et al., Kitakyushu, Japon, PD-158

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)



Adénocarcinome périphérique

Epidermoïde
Adénocarcinome
Grande cellule

Survie et stades TNM

- % de survie à 5 ans (Mountain 1997)

		cTNM	pTNM
Stade IA	N0	61	67
Stade IB		38	57
Stade IIA	N1	34	55
Stade IIB		24	39
Stade IIIA	N2	13	23
			mN2 : 29 cN2 : 7
Stade IIIB	N3	5	-
Stade IV		1	-

TKI-EGFR dans les CBNPC

- Etudes de phase II en monothérapie des TKI-EGFR après échec de plus d'une ligne de CT

	IDEAL 1 Gefitinib		IDEAL 2 Gefitinib		Perez-Soler Erlotinib
Pays	Jap/Eur	Jap/Eur	USA	USA	USA
Doses (mg/j)	250	500	250	500	150
N	103	105	102	114	57
RO	18,4 %	19 %	11,8 %	8,8 %	12,3 %
TTP (mois)	13	10,1	7	5,8	4,9
Taux de contrôle	54,4 %	51,4 %	42,2 %	36 %	47,4 %
Survie (mois)	7,6	8,0	6,5	5,9	8,4
Survie à 1 an	35 %	29 %	29 %	24 %	40 %

TKI-EGFR dans les CBNPC

- Etudes de phase III randomisées CT \pm TKI-EGFR, en première ligne

INTACT 1 (n=1093)/TALENT (n=1172) : gemcitabine and cisplatin

INTACT 2 (n=1037)/TRIBUTE (n=1059) : paclitaxel and carboplatin

R
a
n
d
o
m
i
s
e

Chemotherapy 250 mg ou 500
x 6 cycles mg/day gefitinib

or

+ 150 mg/day
erlotinib

Chemotherapy
x 6 cycles + placebo

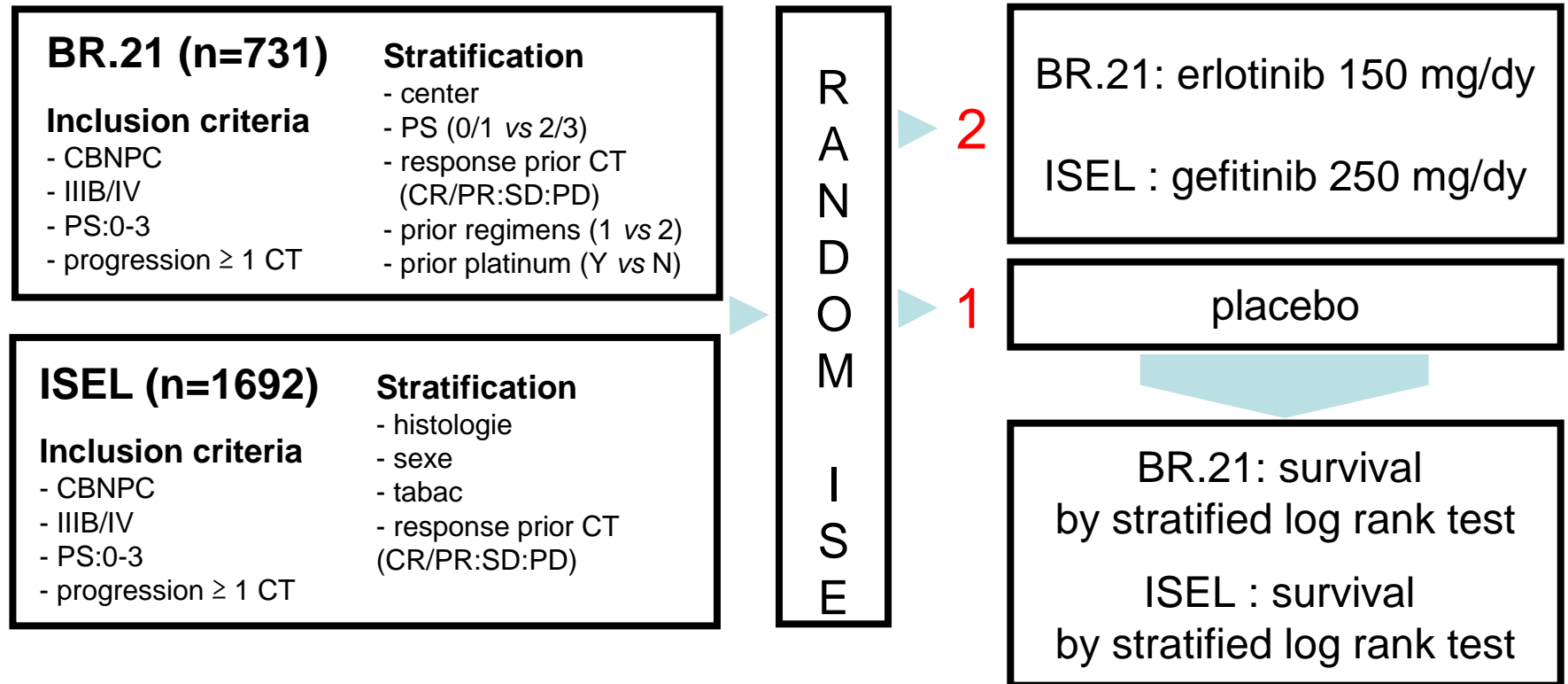
Continue TKI or
placebo

until disease
progression

Primary endpoint : survival

TKI-EGFR dans les CBNPC

- Etudes de phase III randomisées TKI-EGFR vs placebo après échec d'au moins une ligne de CT



TKI-EGFR dans les CBNPC

- Etudes de phase III randomisées TKI-EGFR vs placebo après échec d'au moins une ligne de CT

	BR.21		ISEL	
	erlotinib	placebo	gefitinib	placebo
OR	ib	1 %	8 %	1 %
SD	9 %	27 %	32 %	31 %
PD	35 %	57 %	38 %	55 %
NE	38 %	15 %	-	-
Survie	18 %	4,7	5,6 mois	5,1 mois
Survie 1 an	6,7	mois	27 %	21 %
TTP	mois	21 %	-	-
	31 %	2,0		

2,4 mois

Projet ERMETIC

Table 1 : Méthodes et procédures utilisées actuellement par les équipes participantes.

	Cancer-Est (Tenon-Philippe-St Antoine), Paris	Hôpital Européen Georges-François, Paris	Institut Curie, Paris	Centre René-Huguenin et Hôpital Foch, Suresnes	Institut Gustave-Roussy, Villejuif	CHU Angers	CHU, Besançon	CHU et CRLCC François Baclesse, Caen	CHU et CRLCC Georges-François Leclerc, Dijon	CHU, Grenoble et IARC, Lyon	Centre Oscar Lambret, Lille	Institut Paoli-Calmettes, Marseille	CHU Montpellier	CHU Nîmes	CHU, Strasbourg
Pré-Analytique															
échantillons	Biopsies, pièces opératoires (Tenon, St Antoine)	pièces opératoires	Biopsies	Biopsies, pièces opératoires	Biopsies	Biopsies, pièces opératoires	pièces opératoires	Biopsies, pièces opératoires	biopsies et/ou pièces opératoires	pièces opératoires, sérum	Biopsies, pièces opératoires	Biopsies, pièces opératoires, sérum	Biopsies, pièces opératoires	Biopsies, pièces opératoires, sérum	Biopsies, pièces opératoires, sang
extraction / qualification acides nucléiques	DNA kit QIAGEN (Tenon, St Antoine)	DNA kit QIAGEN	DNA kit QIAGEN	DNA kit QIAGEN	DNA kit QIAGEN	DNA kit QIAGEN	DNA kit QIAGEN, MagnaPur compact	DNA kit QIAGEN	DNA kit QIAGEN ou déparaffinage puis protéinase K	Magna Pur	DNA kit QIAGEN	DNA kit Quiagen ou extracteur automatique (en commande)	DNA kit QIAGEN ou déparaffinage puis protéinase K	DNA kit QIAGEN ou déparaffinage puis protéinase K	DNA kit QIAGEN
Analytique															
mutations / polymorphismes	Tenon : séquençage direct EGFR (18,19,20,21) + K-Ras (12,13); St Antoine : EGFR (18,19, 20, 21) et 22 en cours), K-Ras	séquençage direct EGFR (18,19,20,21) + analyse de fragment EGFR(19); séquençage K-Ras (12,13)	séquençage direct EGFR (18,19,20,21); séquençage K-Ras (en cours)	DHPLC EGFR et KRAS en cours.	séquençage direct EGFR (18,19,20,21) + K-Ras (12,13)	séquençage direct EGFR (18,19,20,21) et DHPLC EGFR en cours de développement	séquençage direct EGFR (18-24)	séquençage direct EGFR (18,19,20,21) + ASO-PCR EGFR(19,21); DHPLC EGFR; ASO-PCR K-Ras (12,13)	séquençage direct EGFR (18,19,20,21); séquençage K-Ras (en cours)	DHPLC EGFR + séquençage (en cours)	DHPLC EGFR	séquençage direct EGFR (18,19,20,21) et K-ras (12, 13)	séquençage direct EGFR (18,19,20,21)	séquençage direct EGFR (18,19,20,21) et K-ras (12, 13)	séquençage direct EGFR (18,19,20,21) + K-Ras (12,13)
amplification génique	Tenon, St-Antoine : FISH EGFR		FISH EGFR	Q-PCR en temps réel	FISH EGFR		FISH EGFR	Q-PCR (en cours)	FISH EGFR	FISH EGFR	FISH EGFR	FISH EGFR (en cours)		Q-PCR FISH EGFR	
expression protéique	Tenon, St-Antoine : IHC EGFR (Dako + Zymed kits)	IHC EGFR (Zymed)	IHC EGFR (Zymed)	IHC EGFR (Zymed)	IHC EGFR (Ventana)	IHC EGFR (Ventana)	IHC EGFR (Dako)	IHC EGFR (Dako)	IHC EGFR (Zymed)	IHC EGFR (Dako)	IHC EGFR (zymed)	IHC EGFR (Dako, Zymed)	IHC EGFR (Dako)	IHC EGFR (Dako)	IHC EGFR (Ventana)
Post-Analytique															
contrôle de qualité (hors GBEA et histopatho)	Tenon, St-Antoine : témoins externes tumeurs de statut connu		témoins externes tumeurs de statut connu	témoins externes tumeurs de statut connu	témoins externes tumeurs de statut connu	témoins externes tumeurs de statut connu				témoins externes tumeurs de statut connu					ADN de référence
Analyse des données / biostatistique		en interne (logiciel STATA)	Service de Biostatistiques	E0017 - INSERM	Service de Biostatistiques	en interne (bioinformaticien)		ERI INSERM		CIC INSERM		Département de Biostatistiques	Département de Biostatistiques	Département de biostatistiques	
Annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques tumothèque labélisée avec information	annotations cliniques	annotations cliniques et biologiques (p53, exons 4-9)	annotations cliniques	annotations cliniques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques	annotations cliniques et biologiques,

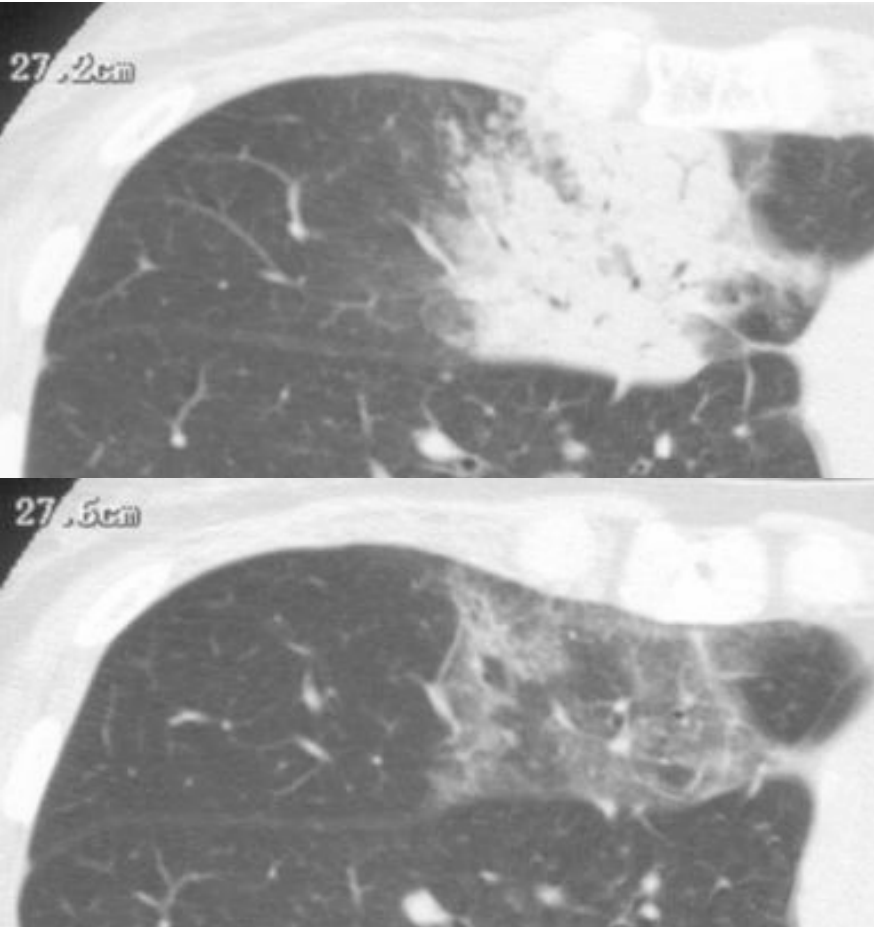
Projet ERMETIC

- **25/11/2005** : première réunion du réseau ERMETIC (35 personnes)
 - rapide tour d’horizon de ce qui se fait dans les différentes équipes
 - problèmes éthiques : CNIL, CCPRB, consentement ou information ?
 - aide à la gestion du projet : intérêt de désigner un “initiateur” (IFCT ?) ; création d’un réseau clinico-biologique translationnel national en cancérologie thoracique reconnu par les pouvoirs publiques et l’industrie
 - création d’un CRF électronique
 - définir un calendrier de travail

Projet ERMETIC

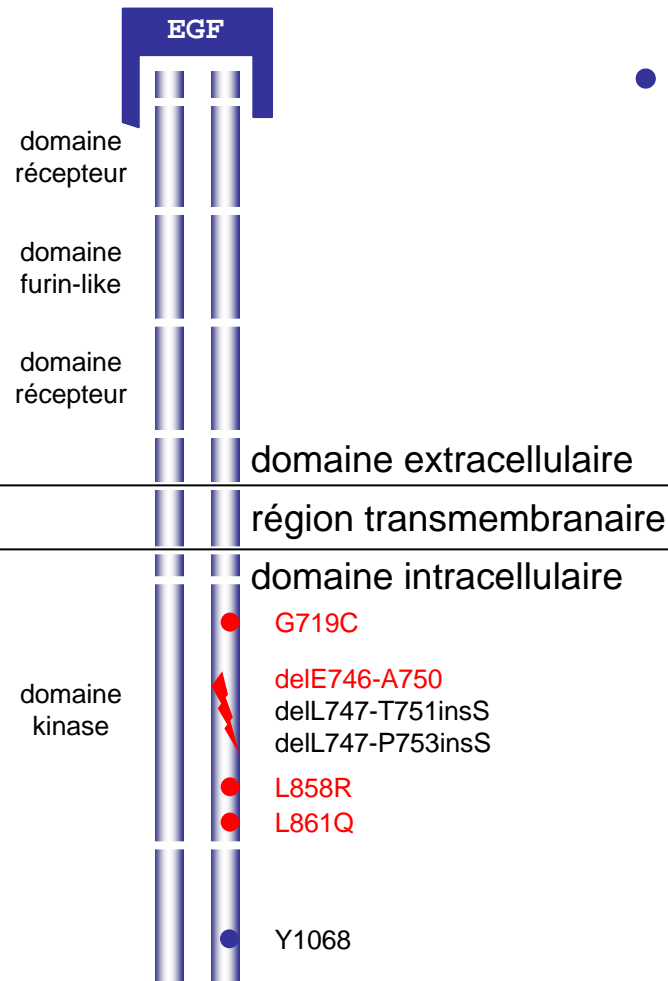
- **25/11/2005** : première réunion du réseau ERMETIC (35 personnes)
 - Règles de fonctionnement des groupes de travail :
 - désignation d'un "coordonnateur"
 - nécessité que soit représenté dans chacun des groupes un clinicien, un anatomopathologiste et un biologiste moléculaire
 - essayer de définir à la fin de la journée :
 - les procédures à mettre en place
 - un CRF
 - un calendrier de travail

TKI-EGFR dans les CBNPC



- Facteurs prédictifs de réponse dans IDEAL 2 (analyse multivariée)
 - **sexe féminin** : OR=2,65 [1,19-5,91], p=0,017
 - **ADC** : OR=1,29 [1,29-11,02], p=0,021
 - Japonais : OR=1,64 [0,71-3,94], p=0,25
- Autres facteurs (analyse multivariée)
 - **ADC-WBF** : OR=13,5 [1,8-NR], p=0,01
 - **non fumeurs** : OR=4,1 [1,4-14,1], p=0,01
 - **pas de lien avec l'expression du récepteur à l'EGF à la surface des cellules tumorales**

TKI-EGFR dans les CBNPC



• Prédiction de la réponse aux TKIs

- délétions et mutations ponctuelles somatiques dans le domaine kinase (exons 18 à 24) déterminant un **gain de fonction/réponse TKIs**

- fréquence des mutations chez les répondeurs aux TKIs :

- 27/41 ADC (66 %)
- 18/23 ADC-WBF (78 %) (non mucineux)
- 0/1 SCC (0 %)

- aucune mutation chez les malades stabilisés; mutations présentes chez 1/7 et 2/42 malades progressseurs

TKI-EGFR dans les CBNPC

- Fréquence des mutations de l'EGFR dans les populations non traitées par TKIs

Séries	ADC	ADC-WBF	SCC	NSCLC
Huang ^{Japon}	38/69 (52 %)	-	1*/24 (4 %)	0/8 (0 %)
Paez ^{50% Japon}	15/70 (21 %)	-	-	1/49 (2 %)
Marchetti	17/289 (6 %)	22/86 (26 %)	0/454 (0 %)	0/31 (0 %)
Lynch	-	2/15 (13 %)	-	0/10 (0 %)
Pao	3/4	8/15 (53 %)	-	-

Paez JG, Science 2004, 304:1497; Lynch TJ, N Engl J Med 2004, 350:2129; Pao W, PNAS 2004, 101:13307; Huang SF, Clin Cancer Res 2004, 10:8195; Marchetti A, J Clin Oncol 2005, 23:857.

TKI-EGFR dans les CBNPC

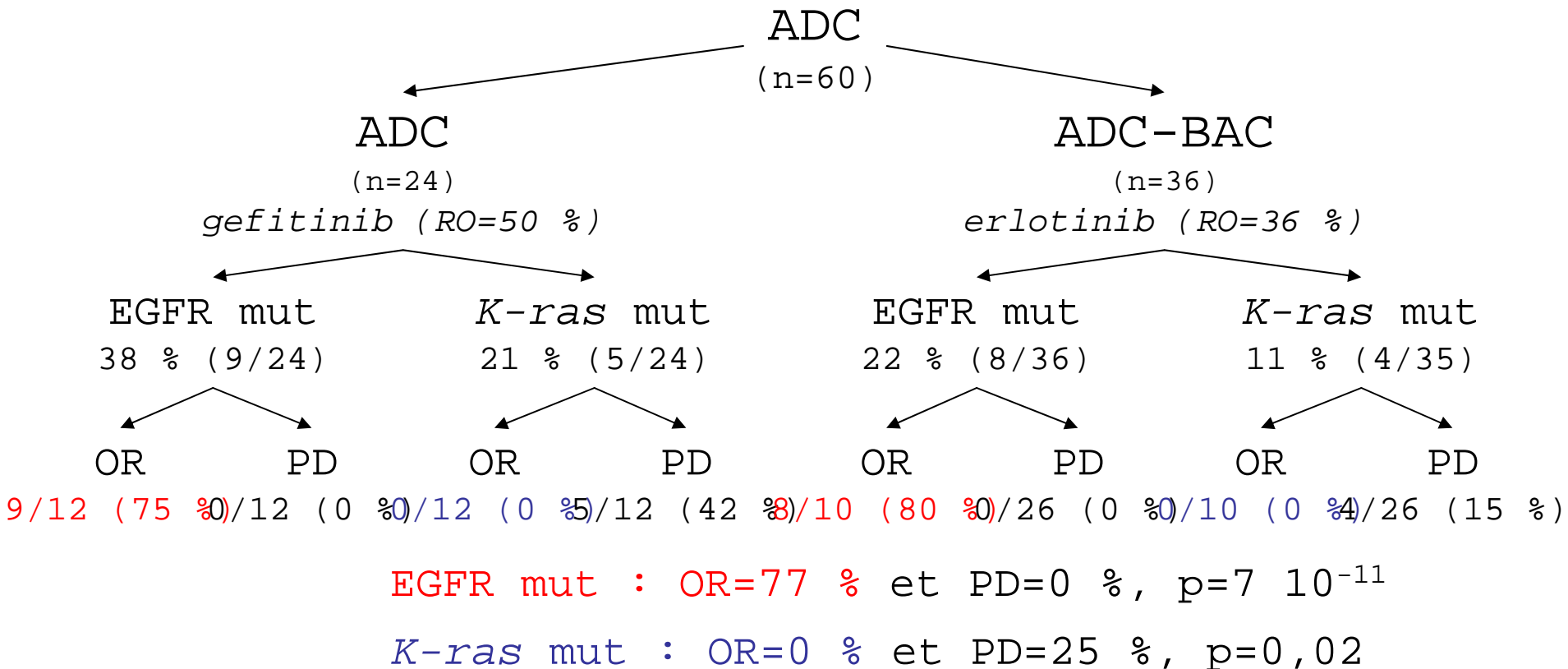
- Facteurs indépendants de prédiction de la présence de mutations de l'EGFR (n=860)

Variable	OR	95% CI	p
CBA vs ADC	4,542	2,132-9,678	0,0009
Non fumeur vs fumeur	3,632	1,603-8,230	0,002
Femme vs homme	2,895	1,259-6,658	0,012
<i>K-ras</i> WT vs <i>K-ras</i> muté	-	-	NS*

- Aucune mutation de *K-ras* chez les mutés pour EGF-R p<0,000001 en analyse univariée

TKI-EGFR dans les CBNPC

- Impact des mutations de l'EGFR et de KRas sur la réponse aux TKI-EGFR



TKI-EGFR dans les CBNPC

- Etudes de phase III randomisées TKI-EGFR vs placebo après échec d'au moins une ligne de CT

	BR.21		ISEL	
	erlotinib	placebo	gefitinib	placebo
OR				
SD	Probabilité de décès		Probabilité de décès	
PD				
NE	HR = 0,72		HR = 0,89	
Survie 95%	CI=[0,60-0,87]		CI=[0,78-1,03]	
Survie 1	p=0,001		p=0,11	
TTP				
	31 %	21 %		