



**Vendredi 15 Avril 2011**

**Interventions plénières  
Synthèse des communications**

## I - Les biomarqueurs : définition et qu'est ce qu'un bon biomarqueur ?

*Docteur Elisabeth Luporsi, Oncologie Médicale, Centre Alexis Vautrin, Nancy*

Depuis 2004, un constat existe : le processus de développement d'un nouveau médicament dure de 10 à 15 ans, est onéreux et est peu productif (1 mise sur le marché pour 5000 composés testés). En 2006, la FDA, au vu du taux de rentabilité, a émis des recommandations dont :

- la première est le développement de biomarqueurs et de modèles expérimentaux pertinents, prédictifs de l'efficacité et de la tolérance
- la deuxième est un rationnel clinique efficace : sécurisation des patients, donc contrôle d'innocuité en utilisant des méthodologies probabilistes modernes (adaptive designs)

Un biomarqueur est une caractéristique mesurée objectivement (avec précision et reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique ou de l'action de médicaments. Il s'agit d'outils d'origine biologique permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique ou de mesurer une réponse à un traitement. Ainsi le biomarqueur peut être physiopathologique (définition d'une cible thérapeutique), diagnostique (classification des individus), pronostique (prédiction de l'issue spontanée), une réponse thérapeutique (prédiction de l'issue traitée), un marqueur d'effets délétères, ou une donnée de pharmacogénétique.

Le champ est vaste, de la prévention au traitement en passant par la détection des populations cibles. Il s'agit du concept de médecine personnalisée regroupant la théranostique et la recherche du companion test

C'est actuellement le sujet qui suscite le plus d'intérêt et de curiosité au sein de l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques et de la communauté médicale; on assiste à une multiplication d'événements, congrès, séminaires ou conférences sur ce thème. Pourtant, le concept de biomarqueurs n'est pas nouveau, leur utilisation dans le domaine de la R&D du médicament et du diagnostic date de plusieurs dizaines d'années. C'est l'apparition des nouvelles technologies (de génomique, de protéomique et de métabolomique combinées avec le développement des automates et de systèmes biologiques intégrés) et l'amélioration dans la sensibilité analytique, durant ces 10 dernières années, qui semblent bien avoir conduit à une accélération du taux de découverte de biomarqueurs et une amélioration majeure de la qualité et de l'utilité des marqueurs.

La stratégie de développement doit s'appuyer sur des essais de phase I à III, en passant par les études de phases II particulièrement importantes, à condition d'utiliser des modèles adaptés basés sur des méthodes probabilistes modernes. Des limites existent mais une meilleure collaboration des oncologues, anatomopathologistes, statisticiens, biologistes, biomathématiciens et imagiers devrait permettre d'avancer plus rapidement pour améliorer la prise en charge de nos patients.

## II - De la théorie à la pratique ; Exemple des études ERMETIC, ERMETIC-2, PREDICT.amm.

*Docteur Michèle Beau-Faller, Biologie, CHU Hautepierre, Strasbourg*

La possibilité de pouvoir sélectionner les patients pouvant bénéficier de nouveaux traitements en rapport avec leurs profils génétiques, a permis d'obtenir des bénéfices cliniques non négligeables dans certains types de cancers, notamment les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Même si elle est déjà effectuée en pratique, l'intégration des biomarqueurs moléculaires dans la prise en charge clinique des patients atteints de CBNPC, nécessite la standardisation des méthodes de diagnostic moléculaire ainsi que l'évaluation rigoureuse de valeurs pronostiques et prédictives de ces biomarqueurs.

Les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR (exons 18 à 21), répondent particulièrement bien au gefitinib et à l'erlotinib, avec un bénéfice en terme de PFS pour le gefitinib utilisé en 1ère ligne chez les patients mutés EGFR, à l'inverse des patients wild-type pour l'EGFR (étude IPASS). Il a aussi été montré que le génotypage permettait de mieux sélectionner les patients que les critères cliniques (adénocarcinome, non-fumeur, ...).

La première partie de l'étude ERMETIC est rétrospective, sur une collection de 74 échantillons de CBNPC, étudiant la recherche de mutations KRAS et EGFR, par séquençage, par 15 laboratoires différents, en France. Les conclusions de cette étude soulignent l'importance des étapes pré-analytiques dans cette recherche de mutation.

L'étude ERMETIC-2 va ré-analyser les 500 cas de l'étude ERMETIC prospective par des techniques alternatives au séquençage. L'étude PREDICT.amm va intégrer les résultats des recherches de mutations à d'autres biomarqueurs, immunohistochimiques et FISH. Ces deux études débutent par l'analyse de lignées cellulaires mutées KRAS ou EGFR, diluées, anonymisées par les 20 laboratoires français participants aux projets, de manière à évaluer les différentes techniques alternatives.

### III- Applications cliniques des biomarqueurs

Professeur Jean-Emmanuel Kurtz

Service d'Oncologie et d'Hématologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - EA 4438, Université de Strasbourg

Si le concept de biomarqueur n'est pas une nouveauté, les évolutions récentes dans la pharmacopée anticancéreuse en font aujourd'hui un sujet majeur dans la pratique quotidienne en oncologie. Les avancées dans le domaine des thérapies ciblées, le développement de la médecine personnalisée, conjointement aux contraintes budgétaires dans le domaine de la santé requièrent ainsi de mieux définir les conditions d'administration de thérapies efficaces, mais coûteuses. L'émergence de nouveaux médicaments, basée sur des concepts de plus en plus complexes impose aux cliniciens de s'approprier des notions de biologie moléculaire et cellulaire qui trouvent leur traduction dans la prise en charge quotidienne de nos patients. Il existe ainsi des paradigmes du concept de biomarqueurs sur lesquels nous nous reposons en pratique quotidienne. Parmi ceux-ci, il faut citer les mutations de l'oncogène K-ras et les anticorps monoclonaux ciblant le récepteur à l'EGF, la surexpression du récepteur HER2 et le trastuzumab, le génotypage de KIT et l'efficacité de l'imatinib et d'autres inhibiteurs de récepteurs à tyrosine kinase, et plus récemment la découverte de la translocation EML4-ALK et le développement du crizotinib. Ces succès en appellent d'autres : plusieurs couples biomarqueur/thérapies ciblées sont actuellement en cours d'évaluation et seront peut-être les exemples de demain, notamment les mutations BRAFV600E/PLX4032 dans le mélanome malin. Cependant, toutes les thérapies ciblées n'ont pas ce jour leur biomarqueur, en particulier les anti-angiogéniques, dont l'utilisation ne repose pas sur l'identification d'une anomalie moléculaire précise, ce qui rend peut-être compte de leurs résultats inconstants. Il faut ainsi poursuivre les efforts de recherche translationnelle afin de faire émerger, et surtout de valider en clinique l'utilisation de nouveaux biomarqueurs.

### IV & V - L'impact des étapes pré-analytiques

Professeur Jean-Louis Merlin, Unité de Biologie des Tumeurs, Centre Alexis Vautrin Nancy

Professeur Marie-Pierre Chenard, Département de Pathologie, CHRU Strasbourg

L'analyse de biomarqueurs prédictifs de réponse est devenue obligatoire pour la prescription de thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de kinase) dans plusieurs indications (sein, colon, poumon, estomac). Comme toute analyse biologique, celle de biomarqueurs se décompose en trois phases : préanalytique (du prélèvement à l'ADN), analytique et post-analytique (validation et transmission du compte rendu). L'analyse de biomarqueurs s'effectue en recourant à diverses techniques disponibles dans les structures d'anatomie pathologique publiques ou privées (IHC, ISH) ou nécessitant l'intervention des plateformes de génétique moléculaire INCa.

Dans ce dernier cas, la recherche de mutations des gènes KRAS, BRAF ou EGFR, dans les cancers colorectaux ou pulmonaires métastatiques, le circuit de prescription et d'exécution de l'analyse est plus complexe et fait intervenir trois intermédiaires : le médecin prescripteur, le pathologiste disposant du matériel tumoral et le pathologiste ou biologiste de la plateforme. Ce circuit complique et confère une importance considérable à la phase pré-analytique dont la qualité conditionne très largement la suite de l'analyse. Cette étape comprend, la prise en charge de l'échantillon, son traitement (fixation, inclusion), sa transmission avec les éléments diagnostiques associés, puis la sélection d'un échantillon représentatif, sa validation, la macrodissection permettant d'aboutir à un échantillon composé de matériel majoritairement tumoral, prêt à être analysé et les éléments permettant d'éditer un compte rendu. Au cours de cette phase, l'aspect technique qui demeure primordial est la fixation du prélèvement. La nature et la durée de fixation influent directement sur la qualité des acides nucléiques ou des protéines qui pourront être extraits et analysés. Le recours à des additifs de conservation, comme le RNA-later, qui permet d'assurer une meilleure conservation des ARN très labiles peut être nécessaire. Enfin, pour la recherche de mutations, la macrodissection de l'échantillon s'avère très souvent nécessaire et constitue une étape cruciale permettant d'assurer la qualité tumorale du fragment analysé. Idéalement, un seuil de 50% de contingent tumoral est préconisé pour garantir la qualité de l'analyse moléculaire.

L'ensemble de ces critères constituent les éléments clés de la procédure à mettre en place pour garantir la qualité de l'analyse de biomarqueurs. Sa mise en application nécessite l'investissement de tout le réseau professionnel impliqué, du chirurgien au pathologiste et du pathologiste à la plateforme de génétique moléculaire.

## VI - Bilan 2010 sur les Plateformes & le Rôle des Institutions

Frédérique Nowak, Inca

L'INCa, en partenariat avec la DGOS, a mis en œuvre depuis 2006 un programme pour le développement des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Celles-ci ont pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de leur région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge, CHU, CLCC, CH ou établissement privé. 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. Vingt-huit plateformes, réparties sur l'ensemble du territoire, ont ainsi vu le jour.

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 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 ;

Depuis 2001, plusieurs thérapies ciblées ont reçu une autorisation de mise sur le marché restreinte à un groupe de patients présentant des altérations moléculaires spécifiques. Ainsi, les plateformes de génétique moléculaire ont effectué la recherche de mutations du gène KRAS pour 18000 patients atteints d'un cancer colorectal en 2009 et la recherche de mutations du gène EGFR pour 16500 patients atteints d'un cancer du poumon en 2010. Les plateformes se sont engagées à réaliser gratuitement ces tests pour l'ensemble des patients de leur région et à dédommager les cabinets d'anatomopathologie qui adressent les prélèvements. Au-delà de l'aspect quantitatif, il est également indispensable de s'assurer de la qualité de ces tests. À cet effet, l'INCa a mis en place un programme spécifique d'assurance qualité.

Plusieurs traitements ciblant d'autres altérations moléculaires sont en cours de développement clinique. Ainsi, le choix du traitement des patients sera orienté prochainement par le résultat de la détermination d'un panel de biomarqueurs spécifique à chaque localisation tumorale. Afin d'anticiper l'arrivée de ces nouvelles molécules, l'INCa a mis en place en 2010 un programme de détection prospective de ces biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, dans le cancer colorectal et dans le mélanome.

Le développement des plateformes de génétique moléculaire est inscrit dans le plan cancer 2009-2013, dont la mesure 21 fixe comme objectif de garantir un égal accès aux traitements et aux innovations.

## VII - Versant économique : Intérêt & perspectives

Professeur Samuel Limat, Pôle Pharmaceutique, Hôpital Jean Minjoz, Besançon

Le coût de prise en charge du cancer croît de façon continue depuis le milieu des années 90. Cette tendance s'est significativement accélérée au cours des dix dernières années, avec la mise à disposition des thérapies ciblées.

La nécessité d'une approche médico-économique est aujourd'hui reconnue. C'est d'ailleurs en cancérologie que cette discipline s'est développée, avec un essor majeur dans les années 90. Une revue de la littérature montre que les évaluations sont très nombreuses concernant les thérapies ciblées. Par contre, l'analyse montre que le profil médico-économique de ces molécules est très hétérogène, dépendant également des différentes indications thérapeutiques. À l'inverse, l'évolution des coûts de traitements sur les dix dernières années est à mettre en regard des gains de pronostic obtenus. Le poids du médicament écrase actuellement les autres paramètres économiques comme l'hospitalisation et les transports.

À l'aube des thérapies « individualisées », le profil médico-économique des médicaments doit impérativement être optimisé, au risque d'être confrontés à une stricte régulation comptable. La médico-économie est un outil de rationalisation, qui doit prendre sa place dans les processus décisionnels. Les leviers sont à différents niveaux : définition des coûts d'acquisition, la mise en valeur de l'impact sur l'histoire de la maladie, la définition de marqueurs prédictifs de réponse, et enfin l'élaboration de critères spécifiques de bon usage.