

## PRESENTATION DU PROGRAMME « ACSE MOLECULAIRE »

---

Face au développement des nouveaux médicaments et du diagnostic moléculaire, l'INCa lance un programme pour faciliter l'accès à l'innovation dans un cadre sécurisé et une dynamique d'acquisition de connaissances dans l'intérêt collectif. Le programme AcSé pour un « accès sécurisé aux thérapies ciblées » a pour objectif d'encadrer l'accès hors-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux thérapies ciblées chez les patients en échec thérapeutique. Pour ces patients, une cible sur la tumeur est parfois identifiée, qui correspond à une molécule disponible en pré- ou post-AMM, mais dans une autre indication.

Le programme AcSé soutient des études de phase II exploratoires, ouvertes, multicentriques, guidées par la biologie moléculaire. Les 250 centres autorisés, couverts par des attachés, ou des équipes mobiles, de recherche clinique, permettront une égalité d'accès sur le territoire. Ces essais reposent sur l'identification des altérations moléculaires par les plateformes de génétique moléculaire des cancers.

Les principaux critères d'inclusions sont :

- Un patient présentant une tumeur solide ou hématologique localement avancée ou métastatique sans alternative thérapeutique ;
- La présence de la cible du médicament sur la tumeur quelle que soit l'histologie ou la cytologie ;
- Une situation non couverte par l'AMM ;
- L'absence d'essai clinique ouvert en France avec une thérapie ciblée sur la même anomalie (même molécule ou autre) dans laquelle le patient peut être inclus.

Deux premières études cliniques sont mises en place en 2013, sous la promotion d'Unicancer, pour permettre un accès au crizotinib et au vemurafenib.

### I – Présentation générale des essais cliniques menés dans le cadre du programme AcSé

#### I-1 Nombre de patients inclus dans le programme AcSé

Pour une molécule donnée, une cohorte est définie par une localisation tumorale et une altération moléculaire. Plusieurs cohortes peuvent être ainsi définies pour une même localisation tumorale. L'inclusion dans une cohorte donnée sera arrêtée si aucune réponse n'a été observée pour les 7 premiers patients évaluable. Jusqu'à 9 patients peuvent être inclus dans chaque cohorte afin de pouvoir gérer les éventuels abandons en cours de protocole. Si au moins une réponse est observée, alors 30 patients supplémentaires seront inclus pour évaluer l'efficacité de la molécule dans cette indication.

## I-2 Calendrier

Les premières inclusions dans AcSé crizotinib sont prévues en juin 2013. AcSé vemurafenib va commencer plus tard en 2013.

La durée des inclusions est de 2 ans, ainsi que la durée du suivi.

## I-3 Identification des cibles moléculaires pour AcSé crizotinib et vemurafenib

- **Crizotinib :**

Les cibles moléculaires qui permettront l'inclusion d'un patient dans AcSé Crizotinib sont :

- translocation d'*ALK* ;
- amplification d'*ALK* ;
- mutations d'*ALK*, à l'exception des mutations de résistance avérées au crizotinib ;
- amplification de *MET* ;
- mutations de *MET* ;
- translocation de *ROS1* ;
- amplification de *ROS1*.

- **Vemurafenib :**

La présence d'une mutation dans l'exon 15 de *BRAF* (en particulier dans les codons 594 à 601) permettra l'inclusion d'un patient dans AcSé Vemurafenib.

## II – Programme AcSé moléculaire

Il existe deux portes d'entrée pour le criblage en vue de l'inclusion d'un patient dans AcSé (Figure 1) :

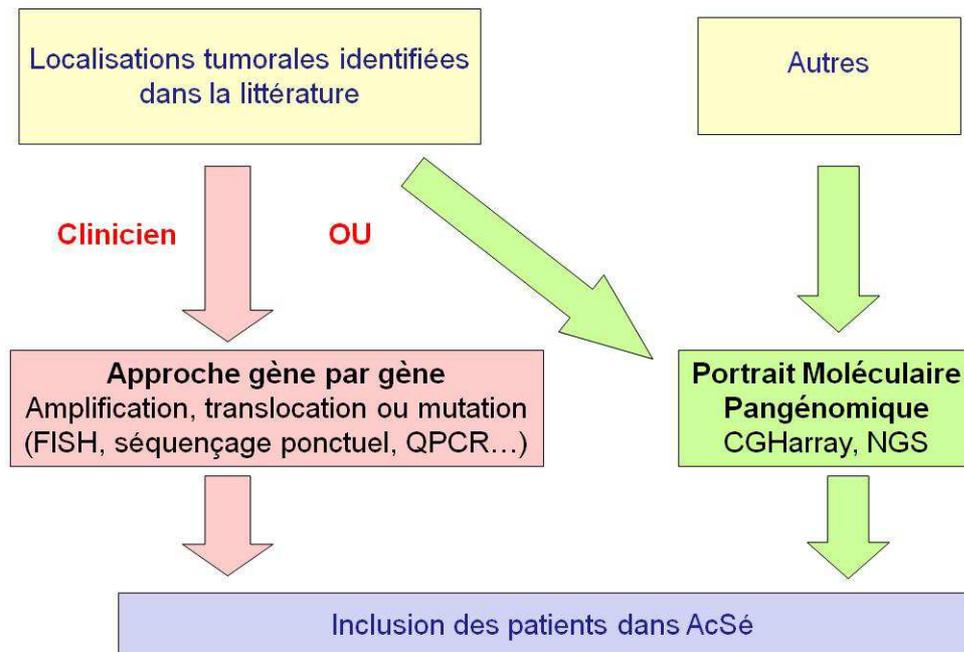
- **Approche gène par gène**

La prescription d'un criblage moléculaire sera faite aux plateformes par un clinicien qui envisage d'inclure un patient dans le programme AcSé. L'approche gène par gène sera réservée à des cohortes (localisation tumorale/ anomalie moléculaire) définies au préalable sur la base de données de la littérature, afin de ne pas surcharger l'activité des plateformes par la réalisation de tests quasiment toujours négatifs. La liste des cohortes éligibles au programme AcSé moléculaire pourra être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances (données de la littérature ou expérimentales).

- **Analyse pangénomique**

La présence d'une altération moléculaire pourra être mise en évidence dans le cadre d'une analyse pangénomique : CGH array ou NGS. Ces analyses n'auront pas été effectuées spécifiquement en vue de l'inclusion dans AcSé. Dans ce cas, le patient porteur d'une altération moléculaire pourra être inclus dans AcSé, quelle que soit la localisation tumorale concernée.

**Figure 1 : Programme AcSé Moléculaire**



### III – Approche gène par gène

#### III-1 Identification des localisations tumorales

18 localisations tumorales ont été identifiées sur la base des données de la littérature, comme pouvant être porteuses d’au moins une des altérations moléculaires rendant le patient éligible à AcSé crizotinib ou AcSé vemurafenib (Tableau 1).

Type de cancer	ALK transloc.	ALK amp.	MET amp.	ROS1 transloc.	ALK mut.	MET mut.	BRAF mut.
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+	50,0%						
Cancer colorectal	2,4%		3,6%			3,3%	8,6%
CBNPC	4,0%		4,0%	3,5%			1,0%
Cancer du sein	2,4%						2,0%
Cancer gastrique			6,0%				
Cholangiocarcinome				9,0%			22,0%
Cancer de l'ovaire			12,0%				8,0%
Cancer du rein	2,0%	10,1%				13%*	
Cancer du foie			2,3%			30%#	
Neuroblastome		3,0%			7,0%		
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	50,0%						
Rhabdomyosarcome		28,0%					
Glioblastome			45,0%				1,7%
Cancer de la thyroïde					11%**	8,0%	45%/25%***
Histiocytose (Langerhans cell hystiocytosis et Erdheim-Chester Disease )							55,0%
Leucémie tricholeucocytes							100,0%
Myélome Multiple							4,0%
Cancer de la prostate							2,0%

\* Cancer du rein papillaire

\*\* Cancer anaplasique de la thyroïde

\*\*\* respectivement cancers papillaire et anaplasique

# : cancers du foie pédiatriques

La recherche de la translocation d'ALK faisant partie de la procédure diagnostique pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK+, il n'y a pas de criblage spécifique à mettre en place pour cette localisation tumorale. Elle n'est de ce fait pas incluse dans le programme « AcSé Moléculaire ».

**Au final, 17 localisations tumorales sont incluses dans le programme « AcSé Moléculaire » :**

- Cancer colorectal
- Cancer du poumon non à petites cellules
- Cancer du sein
- Cholangiocarcinome
- Cancer de l'ovaire
- Cancer du rein
- Cancer du foie
- Cancer de la thyroïde
- Glioblastome
- Neuroblastome
- Cancer de l'estomac
- Tumeur myofibroblastique inflammatoire
- Rhabdomyosarcome
- Histiocytose
- Leucémie tricholeucocytes
- Myélome Multiple
- Cancer de la prostate

**La liste des localisations tumorales éligibles au programme AcSé moléculaire pourra être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances (données de la littérature ou expérimentales).**

### **III-2 Techniques utilisées pour l'approche gène par gène**

- **Recherches d'amplifications et/ou de translocations**

Afin d'optimiser les ressources, l'approche par précriblage en IHC, avec confirmation des cas positifs en FISH sera privilégiée. Le précriblage pourra éventuellement être effectué par des techniques de QPCR.

Les recherches d'amplification d'*ALK* et de *ROS1* seront effectuées systématiquement, en parallèle de la recherche de translocation d'*ALK* et de *ROS1*. Pour cela, une sonde centromérique sera ajoutée lors de la confirmation par FISH des cas positifs en IHC.

- **Recherche de mutations**

Les exons à cribler sont les suivants :

- Mutations d'*ALK* : Exons 23 à 25
- Mutations de *MET* : Exon 14 (domaine juxtamembranaire) et exons 16 à 19 (domaine TK)
- Mutations de *BRAF* : Exon 15

Des mutations de *BRAF*, de *MET* ou d'*ALK* sont susceptibles d'être identifiées dans les 13 localisations tumorales concernées (cf données de la COSMIC database) et la recherche de ces mutations pourront faire l'objet du développement d'une analyse multiplexée (mutations *ALK* + *MET* + *BRAF*, c'est-à-dire 3+5+1 exons).

Plusieurs mutations de *MET* sont identifiées comme étant germinales dans le cancer papillaire rénal familial et des mutations germinales d'*ALK* sont identifiées dans des formes familiales de neuroblastome. Seul le tissu tumoral sera analysé afin de ne pas établir le caractère somatique ou germinal des mutations de *MET* ou d'*ALK* identifiées.

**On identifie au final 6 tests moléculaires pour l'inclusion dans AcSé crizotinib ou AcSé vemurafenib :**

- Translocation + amplification d'*ALK* ;
- Amplification de *MET* ;
- Translocation + amplification de *ROS1* ;
- Mutations d'*ALK* (exons 23 à 25) ;
- Mutations de *MET* (exon 14 et exons 16 à 19) ;
- Mutations de *BRAF* (exon 15).

### III-3 Cohortes éligibles au programme « AcSé Moléculaire »

- 10 localisations tumorales seront criblées en vue de l'inclusion dans AcSé crizotinib ou vemurafenib ;
- 3 localisations tumorales seront criblées en vue de l'inclusion dans AcSé crizotinib ;
- 4 localisations tumorales seront criblées en vue de l'inclusion dans AcSé vemurafenib.

Pour chaque type de cancer, les différentes cohortes sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

Type de cancer	Transloc. <i>ALK</i>	Amp. <i>ALK</i>	Amp. <i>MET</i>	Transloc. <i>ROS</i>	Amp. <i>ROS1</i>	Mut. <i>ALK</i>	Mut. <i>MET</i>	Mut. <i>BRAF</i>	Programme AcSé
Cancer colorectal	x	x	x				x	x	AcSé Crizotinib ou AcSé Vemurafenib
CBNPC	AMM	x	x	x	x			x	
Cancer du sein	x	x	x					x	
Cholangiocarcinome				x	x			x	
Cancer de l'ovaire			x					x	
Cancer du rein	x	x					x		
Cancer du foie			x				x*		
Cancer de la thyroïde						x	x	x	
Glioblastome			x					x	
Neuroblastome	x	x				x			
Cancer gastrique			x						
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	x	x							AcSé Crizotinib
Rhabdomyosarcome	x	x							AcSé Vemurafenib
Histiocytose								x	
Leucémie tricholeucocytes								x	
Myélome Multiple								x	
Cancer de la prostate								x	
<b>Nombre de cohortes</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>41</b>

\* seulement pour les cancers du foie pédiatriques

**Au final 41 cohortes sont répertoriées comme étant éligibles au programme « AcSé Moléculaire » pour l'inclusion des patients dans AcSé Crizotinib et/ou AcSé Vemurafenib.**

**La liste de ces cohortes éligibles pourra être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances (données de la littérature ou expérimentales).**

#### IV- Organisation des plateformes pour l'approche gène par gène

Le criblage pour le programme « AcSé moléculaire » sera effectué par des plateformes qui se seront portées candidates à la réalisation d'un ou de plusieurs des trois groupes de tests suivants :

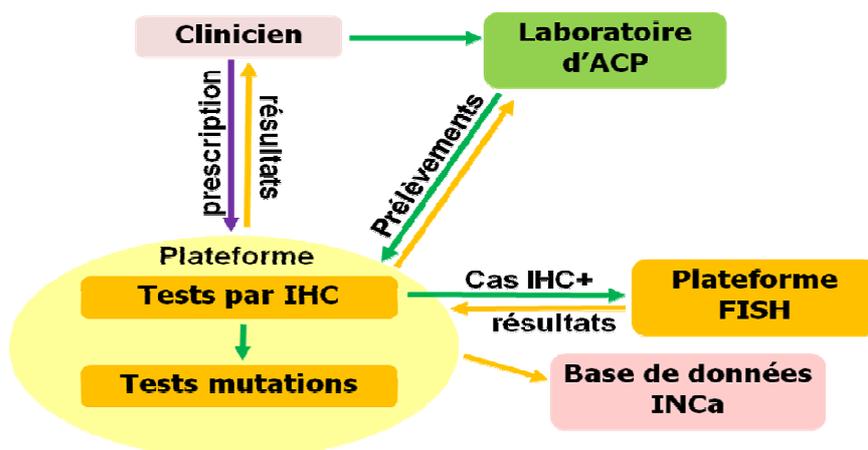
- 1- Recherche d'expression par IHC et recherches de mutations dans les tumeurs solides + recherche des mutations de l'exon 15 de *BRAF* dans les leucémies à tricholeucocytes ;
- 2- tests FISH pour la confirmation des cas positifs en IHC ;
- 3- recherche des mutations de l'exon 15 de *BRAF* sur plasmocytes triés dans le myélome multiple.

Les cas positifs en IHC seront envoyés pour confirmation par FISH à des « plateformes FISH » (Figure 2).

Le criblage sera entrepris pour les cohortes identifiées, suite à une prescription d'un clinicien.

Parmi les 17 localisations tumorales, 5 sont des pathologies rares (rhabdomyosarcome, neuroblastome, tumeur myofibroblastique inflammatoire, histiocytose et leucémie à tricholeucocytes). Dans ce cas, les tests moléculaires pourront être effectués au sein d'un petit nombre de plateformes identifiées au préalable si des organisations spécifiques sont déjà en place, comme c'est le cas par exemple pour le neuroblastome.

Figure 2 : Organisation des plateformes pour le programme « AcSé Moléculaire » :



Certains biomarqueurs du programme AcSé Moléculaire sont d'ores et déjà recherchés dans le cadre du programme Biomarqueurs Emergents (Mutations *BRAF* dans le cancer du poumon et le cancer colorectal). Les patients identifiés porteurs de ces mutations seront éligibles d'emblée à l'inclusion dans AcSé Vemurafenib s'ils ne peuvent être inclus dans des essais cliniques en cours.

## V – Suivi du programme AcSé Moléculaire

### V-1 Mise en place d'un groupe de suivi

Un groupe de suivi sera mis en place, dans la continuité du groupe de travail existant afin :

- d'harmoniser les pratiques, comme par exemple d'établir des critères pour le seuil d'amplification d'*ALK*, *MET* et *ROS1* ;
- de partager les expériences (validation de nouveaux anticorps pour l'IHC...);
- de mettre au point de nouvelles approches techniques (approches multiplexées pour le criblage des mutations...)...

### V-2 Base de données des altérations moléculaires

Une base de données anonyme sera mise en place et gérée par l'INCa. Elle collectera les données moléculaires, ainsi que les données cliniques et histologiques des patients ayant bénéficié d'un criblage moléculaire de leur tumeur dans le cadre du programme AcSé Moléculaire.

A cette fin, les plateformes devront faire parvenir à l'INCa au moins une fois par mois une copie des comptes rendus d'analyse moléculaire envoyés au clinicien, préalablement anonymisés.

## VI – Modalités de financements pour l'activité de criblage moléculaire

### VI- 1 Modalités générales

Des financements INCa sont prévus pour le programme AcSé Moléculaire et seront destinés aux plateformes qui se seront portées candidates pour participer à ce programme.

**Les plateformes acceptant de participer au programme « AcSé Moléculaire » s'engageront à :**

- être opérationnelles en juin 2013 pour les groupes de tests pour lesquels elles se seront portées candidates ;
- sur prescription d'un clinicien, effectuer les tests correspondant aux 41 cohortes identifiées au préalable et pour lesquels elles se seront portées candidates ;
- rendre les résultats dans un délai compatible avec la prise en charge des patients (1 mois au maximum) ;
- dédommager les pathologistes extérieurs pour le désarchivage et l'envoi des prélèvements ;
- participer au groupe de suivi du programme AcSé moléculaire ;
- renseigner la base de données INCa en envoyant les comptes rendus anonymisés au moins une fois par mois à l'INCa.

La convention entre l'INCa et l'organisme gestionnaire des fonds de la plateforme concernera l'activité de criblage moléculaire pour tous les programmes AcSé en cours et sera d'une durée de 4 ans. La durée de réalisation des actions sera de 42 mois à compter du premier juin 2013. Cette durée correspond à la période pendant laquelle les dépenses doivent être payées.

La prescription étant effectuée par les cliniciens, il est difficile d'estimer par avance le nombre de patients qui bénéficieront d'un criblage de leur tumeur dans le cadre de ce programme. Par ailleurs, compte-tenu de l'imprécision des données de la littérature, il n'est pas possible d'estimer précisément le nombre de tumeurs devant être analysées pour identifier 39 patients porteurs d'une cible moléculaire donnée. De ce fait, il est difficile d'anticiper l'activité des plateformes pour le programme AcSé Moléculaire.

Les financements attribués en 2013 par l'INCa constitueront donc des financements d'impulsion. Ils seront suivis, en 2014, 2015 et 2016, par des financements complémentaires attribués au regard de l'activité de la plateforme dans le cadre du programme « AcSé Moléculaire ». Suite à une nouvelle demande de subvention que lui aura adressée l'établissement gestionnaire avant le 31 mai 2014, l'INCa et l'établissement gestionnaire finaliseront un avenant déterminant le montant de la subvention allouée par l'INCa au titre de l'exercice 2014. Ce processus sera reconduit pour les exercices 2015 et 2016.

## **VI- 2 Modalités d'attribution des financements pour l'année 2013**

Pour 2013, la demande de subvention des plateformes se fera selon les étapes suivantes :

- Les plateformes rempliront une lettre d'intention de participation au programme « AcSé Moléculaire » ;
- L'INCa effectuera la répartition des financements en fonction du nombre de plateformes candidates pour chaque groupe de tests ;
- L'INCa informera chaque plateforme du montant qui pourra lui être attribué ;
- Si elles maintiennent leur souhait de participer au programme, les plateformes enverront à l'INCa un dossier de candidature complet faisant mention du montant qui pourra leur être attribué.

Les critères d'éligibilité et les modalités de répartition des financements seront les suivants pour l'année 2013 :

- Précriblage par IHC + recherches de mutations dans les tumeurs solides et les leucémies à tricholeucocytes :  
Les financements seront répartis au prorata du niveau global d'activité des plateformes participantes pour les tumeurs solides. L'indicateur retenu pour la répartition des financements est l'activité pour les tests prédictifs dans les tumeurs solides, EGFR, KRAS et BRAF.
- tests FISH pour la confirmation des cas positifs en IHC  
Seules les plateformes ayant une activité FISH ALK supérieure à 150 patients par an pourront participer au programme. Par ailleurs, le niveau d'activité FISH à visée diagnostique dans les tumeurs solides (FISH non ALK pour le cancer du poumon et FISH pour les autres tumeurs solides) des plateformes sera également pris en compte.
- recherche des mutations de l'exon 15 de *BRAF* sur plasmocytes triés dans le myélome multiple. Seules les plateformes ayant une activité supérieure à 100 patients par an sur plasmocytes triés pourront participer au programme.