

Les nouveaux parcours en oncologie thoracique en 2017

Denis Moro-Sibilot

Plan cancer / historique

- Premier plan cancer 2003 / 2007 (6 grands axes et 70 mesures) :

Stratégie globale de lutte contre le cancer

- Prévention
 - Dépistage
 - Qualité des soins
 - Accompagnement social
 - Formation des acteurs
 - Améliorer la recherche
-
- 2005 Création de l'INCA : Institut National du Cancer



Deuxième plan cancer : 2009 / 2013

(5 grands axes et 30 mesures)

→ la notion de prise en charge personnalisée.

- La recherche (transfert rapide des données)
- Observation (mieux connaître la réalité en France)
- Prévention et dépistage
- Les soins (garantir un parcours personnalisé de soins)
- Vivre pendant et après un cancer (améliorer la qualité de vie)

Le plan cancer 3 - 2014/2019

4 priorités → 17 objectifs opérationnels

« Donner à chacun, partout en France, les mêmes chances de guérir et de mettre plus rapidement encore les innovations au service des malades »

Il s'inscrit dans le contexte suivant :

- Accélération des progrès médicaux (modes de PEC, innovations thérapeutiques, traitement ciblé)
- Donner une place centrale à la prévention
- Des fortes contraintes financières (coût des innovations)

Quel bilan sur les plans cancer

Points forts :

Meilleure structuration et organisation de la cancérologie en France. La recherche clinique

collections biologiques et tumorothèques

plateformes de biologie moléculaires du cancer

Objectifs partiellement achevés.....

Contexte économique ne permettant pas le plein essor

ExAnnonce ou le parcours du patient

Situation IDE d'annonce ou IDE de parcours et de coordination très hétérogène.

Quel bilan sur les plans cancer

- Analyse des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) en France et dans le monde et leur évolution
- Organisation des plateformes de biologie moléculaire
- Médecine génomique et RCP moléculaires
- Tumorothèques et collections tumorales.

RCP : Les réunions de concertation pluridisciplinaire

- « un lieu d'échanges entre spécialistes de plusieurs disciplines sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie ».
- Mesure 31 du plan cancer I : objectif 100% des nouveaux patients
- Traçabilité systématique des décisions (papier ou électronique)

Le quorum

- animateur de RCP garant de la pluridisciplinarité de la discussion lors de la réunion
- Fonction du type de RCP : RCP de 1er niveau ou RCP de recours
- RCP standard : au moins 3 praticiens différents dont au moins un chirurgien de la spécialité, et un oncologue
- RCP de recours (cas complexes ou rares) : le médecin responsable de la RCP définit le quorum selon la spécialité

Contenu d'une RCP

- Descriptif clinique et détail de la stratégie thérapeutique
- RCP d'enregistrement /situations « habituelles » dans le cadre d'un référentiel établi
- Dossier discuté par les médecins présents, en cas de prise en charge multidisciplinaire
- Indication des références scientifiques utilisées ou de l'essai thérapeutique proposé
- Ce n'est pas un staff de service...

Éléments minimaux requis à l'établissement de la proposition thérapeutique émise à l'issue d'une RCP

Structuration recommandée par l'INCa	CI-SIS de l'ASIP Santé
Motif de la RCP	Section Raison de la recommandation (Coded Reason for Referral section)
Description de la tumeur - Localisation - Latéralité - Date du diagnostic initial - Stade clinique initial TNM clinique Autre stade si pertinent - Commentaire	Section Diagnostic du Cancer (Cancer Diagnosis section)
Antécédents notables	Section Antécédents Médicaux (History of Past Illness section)
Co-morbidités	Section Pathologie Active (Active Problems section)
Évaluation onco-gériatrique	Section Évaluation du statut fonctionnel (Coded Functional Status Assessment Section)
Performance status (OMS)	
Éléments Paracliniques	Section Résultats d'examens Codés (Coded Results Section)
Autres données indispensables à l'avis de la RCP	
Cas Présenté en RCP (discuté ou non) - Phase (Initiale/Rechute) - Progression (locale/régionale/à distance) - Commentaire	Section Note de Progression (Coded Progress Note)
Prise en charge thérapeutique du cas présenté en RCP - Non traité/Déjà traité - Type(s) de traitements(s)	Section Procédures et interventions (Procedures and Interventions)
Compte rendu opératoire (CRO)	Section Conclusion du CRO
Compte rendu Anatomocytopathologique (CR-ACP)	Section Conclusion-diagnostic du CR-ACP
Synthèse du cas présenté et question posée à la RCP	Section Histoire de la Maladie (History of Present Illness)
Proposition de prise en charge - Passage en RCP de recours - Examen et/ou expertise complémentaire - Surveillance - Traitement et Cadre de la proposition thérapeutique	Section Plan de soins (Care Plan)
Validation de la RCP - Statut de la RCP - Quorum - Statut du cas présenté	Section Statut RCP
Statut du document	Section Statut du document

Tableau 3 - Correspondances entre les recommandations de l'INCa et le CI-SIS

Déclinaison des RCP

- Thymome et autres tumeurs rares (sarcomes, RENATEN)
- Biologie moléculaire
- Métastases osseuses, Métastases cérébrales, VIH, oncogériatrie

La RCP alibi

- RCP Médicaments et autres déviances

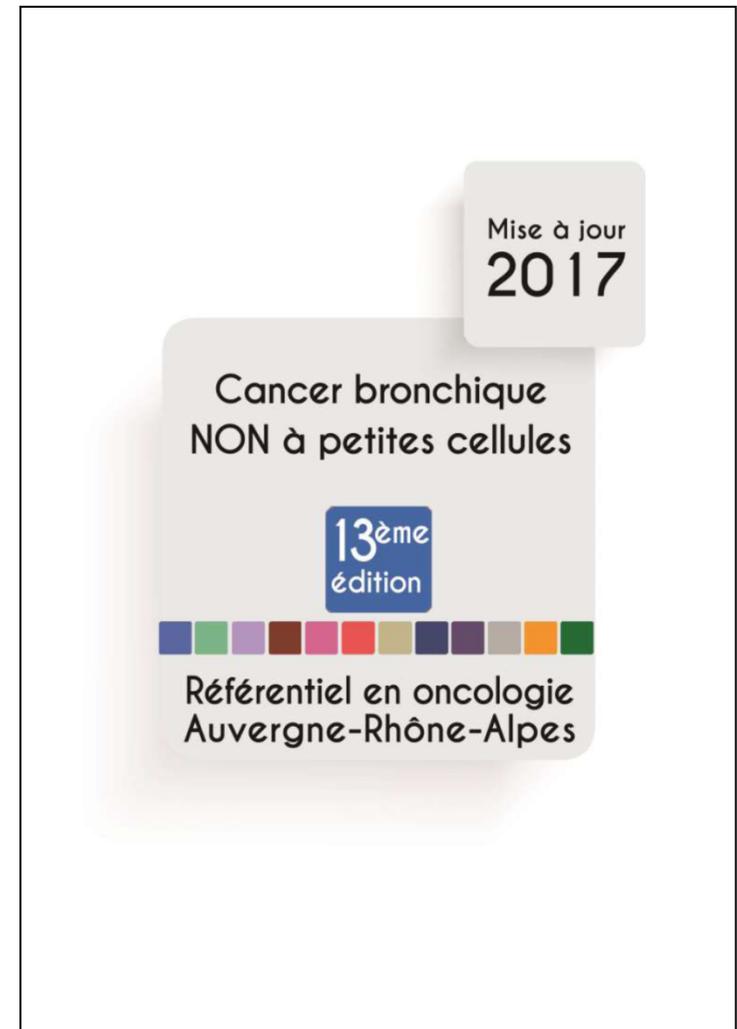
- Les RCP territoriales sont coordonnées par les Centres de Coordination en Cancérologie (3C).
- Les RCP régionales et de recours sont gérées par le Pôle Régional de Cancérologie.

objectif 100% des nouveaux patients

- Principe de réalité
- Principe de fréquence
- 100% des nouveaux patients atteints de cancer enregistrés
- Notion de situations « habituelles »
 - cadre d'un référentiel établi
 - situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité incontestable,
 - dossier devra être ultérieurement présenté pour être entériné

Les référentiels

- 2015 poumon : premier référentiel national
- Piloté par l'INCA
- A partir de 2 référentiels inter-régionaux Rhône-Alpes Auvergne, Lorraine, Alsace, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et Bourgogne
- Trame du référentiel national unique
- Mise à jour régulière



Impact positif des RCP

- Nécessaire bonne préparation de la RCP
- Présence réelle d'une expertise médicale
- Gouvernance adéquate de la réunion
- Organisation laissant le temps de l'interaction entre les participants.
- Sélection des dossiers
- Vidéoconférence pour les structures plus modestes où toutes les compétences ne sont pas disponibles.
- RCP lieu adapté
 - pour le partage des connaissances
 - la diffusion des référentiels de bonne pratique,
 - le partage d'information sur les essais cliniques en cours.

Impact négatif des RCP



- Temps médical dédié aux RCP : CHU de Grenoble établissement de taille moyenne, en 2008 équivalent de 3 ETP de PH [Guillem]
- Impact de la RCP sur le délai du traitement controversé dans la littérature.
 - Retard statistiquement significatif au traitement [Abbo]
 - Réduction du délai diagnostic/traitement lié à la RCP [Freeman]
- Impact psychologique des RCP
 - Rôle difficile des spécialités non cliniques ...pathologistes et radiologues
 - fort niveau de stress et un faible degré de reconnaissance [Catts]

Impact des RCP sur l'évolution des cancers

L'impact sur les paramètres de survie et le pronostic variable selon les études

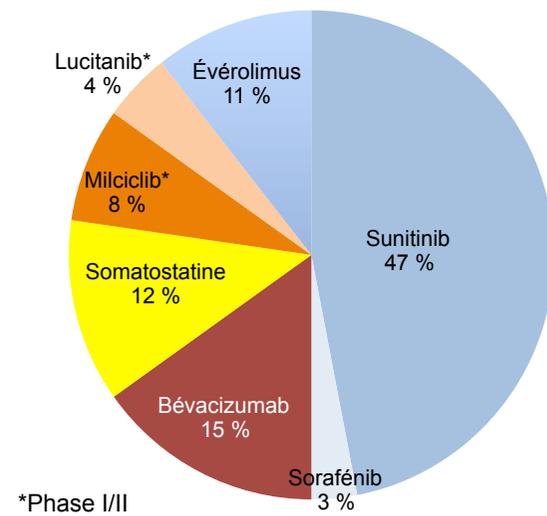
Études observationnelles et en majorité rétrospectives

Tableau 1. Études principales évaluant la relation entre les RCP et l'évolution dans les cancers bronchiques.
 RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire, CBNPC : cancer bronchique Non à petites cellules, hôpitaux VA : Etablissements hospitaliers de l'administration des vétérans des Etats Unis, OR : Odds Ratio.

étude	type	participants	Objectifs	Résultats
Bydder et al. [13]	Observationnelle, prospective monocentrique	98 CBNPC inopérables	Comparaison sur 12 mois de ceux présentés ou non en RCP	Meilleure survie de ceux présentés 280 vs 205 jours (p 0,04)
Forrest et al. [14]	Observationnelle, rétrospective monocentrique	323 CBNPC inopérables	Comparaison de 2 cohortes avant et après l'introduction des RCP	Après les RCP, meilleure utilisation de la chimiothérapie (23 vs 7 %) et survie 6,6 vs 3,2 mois (p < 0,001)
Kehl et al. [15]	Observationnelle, prospective multicentrique	4620 pts avec cancer colon ou poumon	Comparaison de l'évolution en fonction de la présentation en RCP	La participation régulière aux RCP associée à la participation aux essais cliniques (OR 1,6) aux taux de résection (OR 2.9) mais pas à la survie
Salomaa et al. [16]	Observationnelle, rétrospective monocentrique	132 cancers bronchiques hospitalisés	Existence et causes des délais dans la prise en charge des cancers bronchiques	Raisons multiples de délais améliorables par les RCP
Ung et al. [17]	Observationnelle, prospective monocentrique	44 cancers bronchiques, 24 patients sans cancer	Impact de la RCP sur la décision thérapeutique	Modification du plan de prise en charge dans 58 % des cas. Investigations supplémentaires 59 % Modalité thérapeutique 19 % Objectif du traitement 9 % Histologie 6 % Stadification 6 %. Les recommandations de la RCP sont suivies dans 72 % des cas.
Keating et al. [1]	Observationnelle	Tous les patients diagnostiqués ou traités dans les hôpitaux VA	Association RCP et évolution, ajustement sur patient et paramètres cliniques	RCP associée à plus de radiothérapie pour les CBNPC de stade précoce non opérés. Les CPC limités et les stades IIIA inopérables recevaient plus souvent une CTRT après RCP
Freeman et al. [7]	Observationnelle, rétrospective monocentrique	535 cancers bronchiques avant et 687 après l'organisation des RCP	Comparaison des pratiques	Staging complet 79 % vs 93 %, p < 0,0001 Evaluation multidisciplinaire avant traitement 62 % vs 96 %, p < 0,0001 Respect du référentiel 81 % vs 97 %, p < 0,0001 Délai diagnostic traitement 29 contre 17 jours, p < 0,0001. Proportion de traitements néoadjuvants 10 % à 21 % p < 0,0005 Proportion de stade IIIA 12 % à 20 % p : 0,007
Lamb et al. [18]	Revue systématique	37 études incluses la majorité de qualité insuffisante	Evaluation de la qualité des décisions de RCP	La RCP change la stratégie dans 2 à 52 % des cas. Incapacité à décider dans 27 à 52 % des cas, préférences des patients non discutées. Identification de multiples obstacles à la qualité des RCP

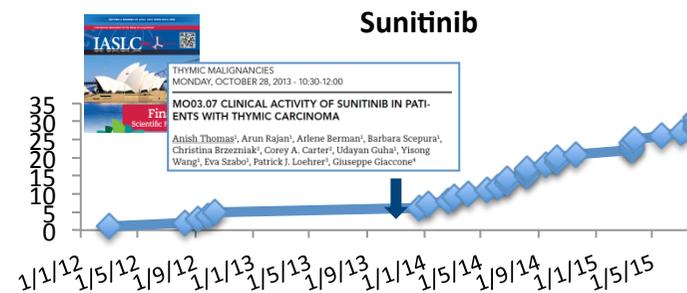
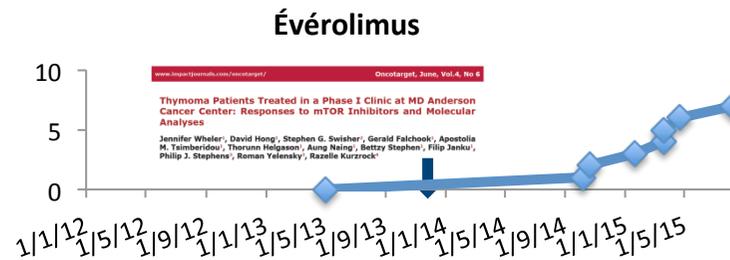
RYTHMIC : une implémentation rapide des résultats d'essais cliniques innovants

Une thérapie ciblée proposée à 67 patients



*Phase I/II

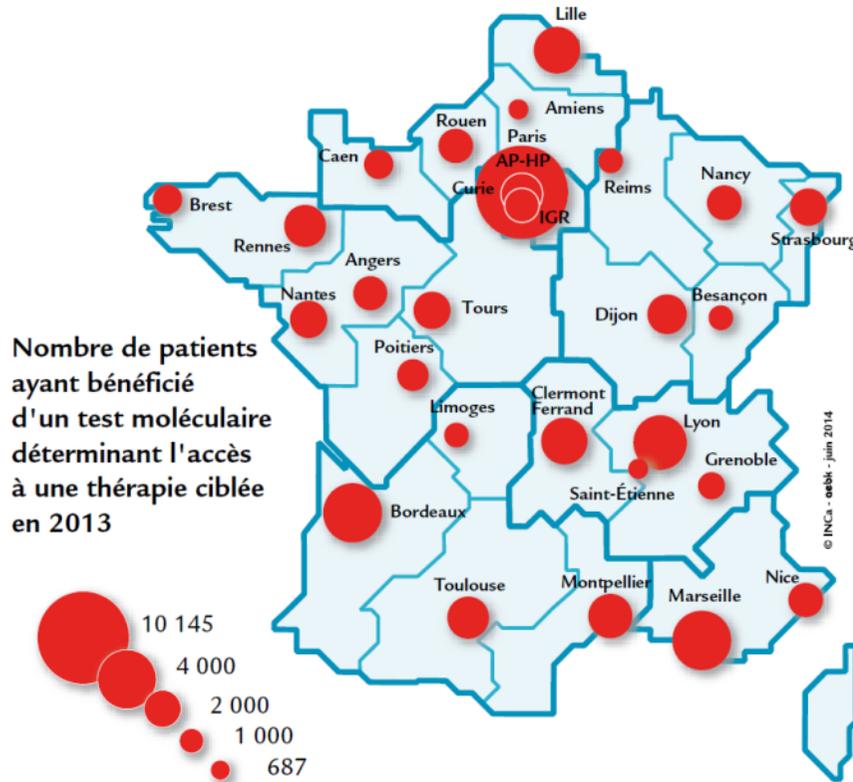
Wheeler et al. *Oncotarget* 2013;4:890 ;
J Thorac Oncol 2013;8:S268



WCLC 2015 - D'après Girard N et al., abstr. MINI-ORAL25.08, actualisé

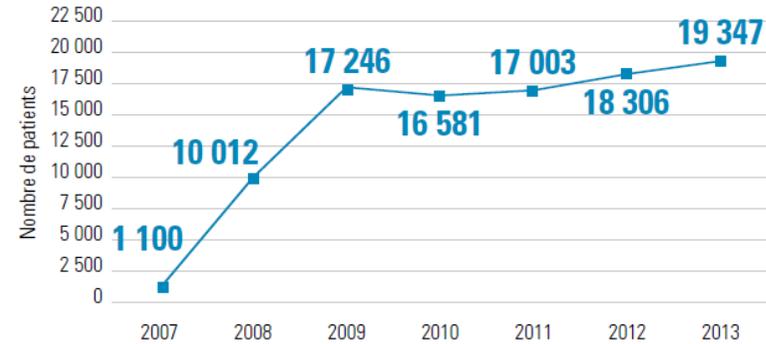
Les plateformes en routine...

Dépistage moléculaire prédictif en France en 2013: activité des 28 centres de génétique moléculaire

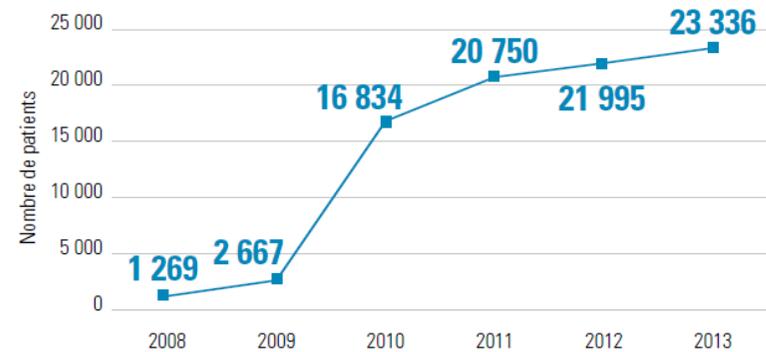


Source : INCa 2014
 Traitement : Pôle Recherche et Innovation - INCa - 2014

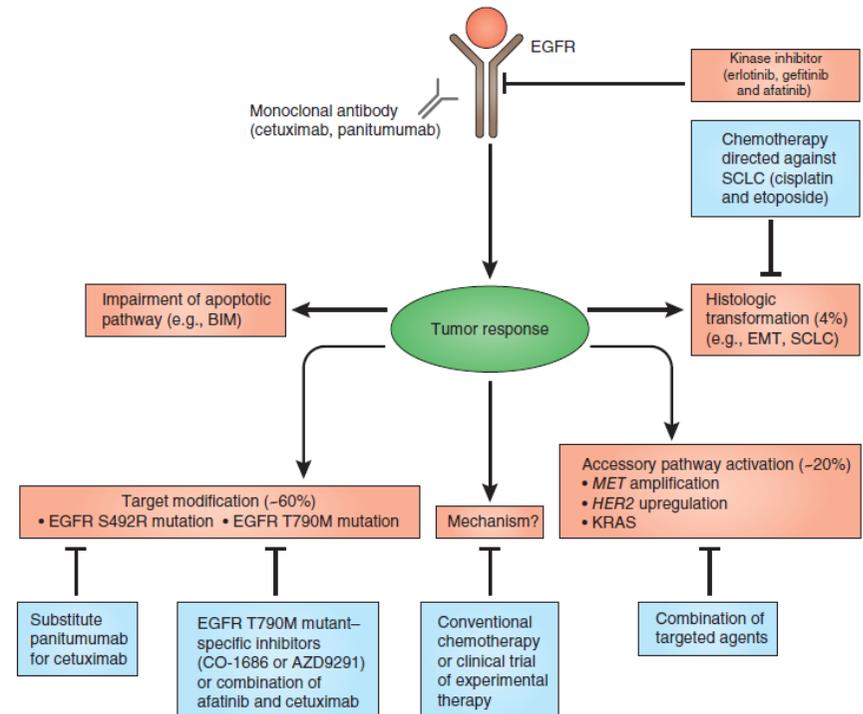
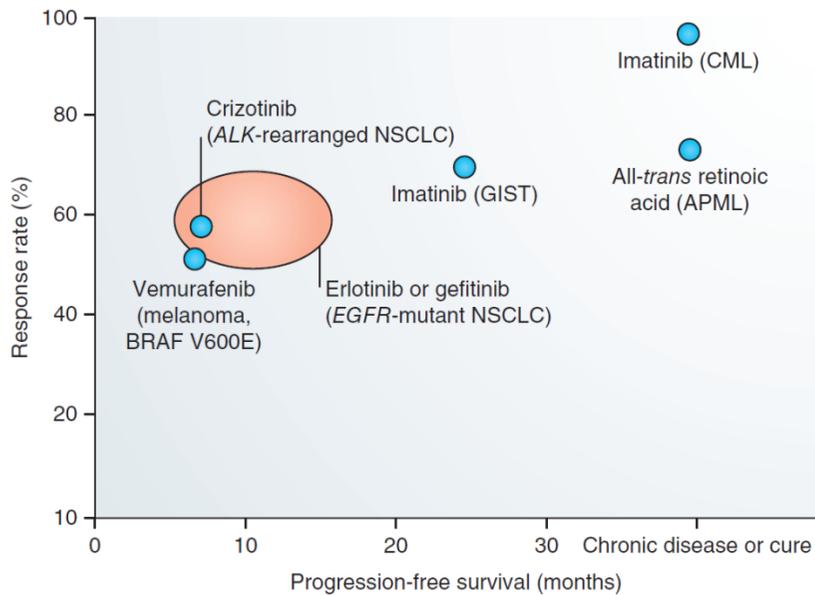
DÉPISTAGE K-RAS POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM



DÉPISTAGE EGFR POUR LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON



La routine des traitements ciblés



Médecine personnalisée et traitements biologiques personnalisés

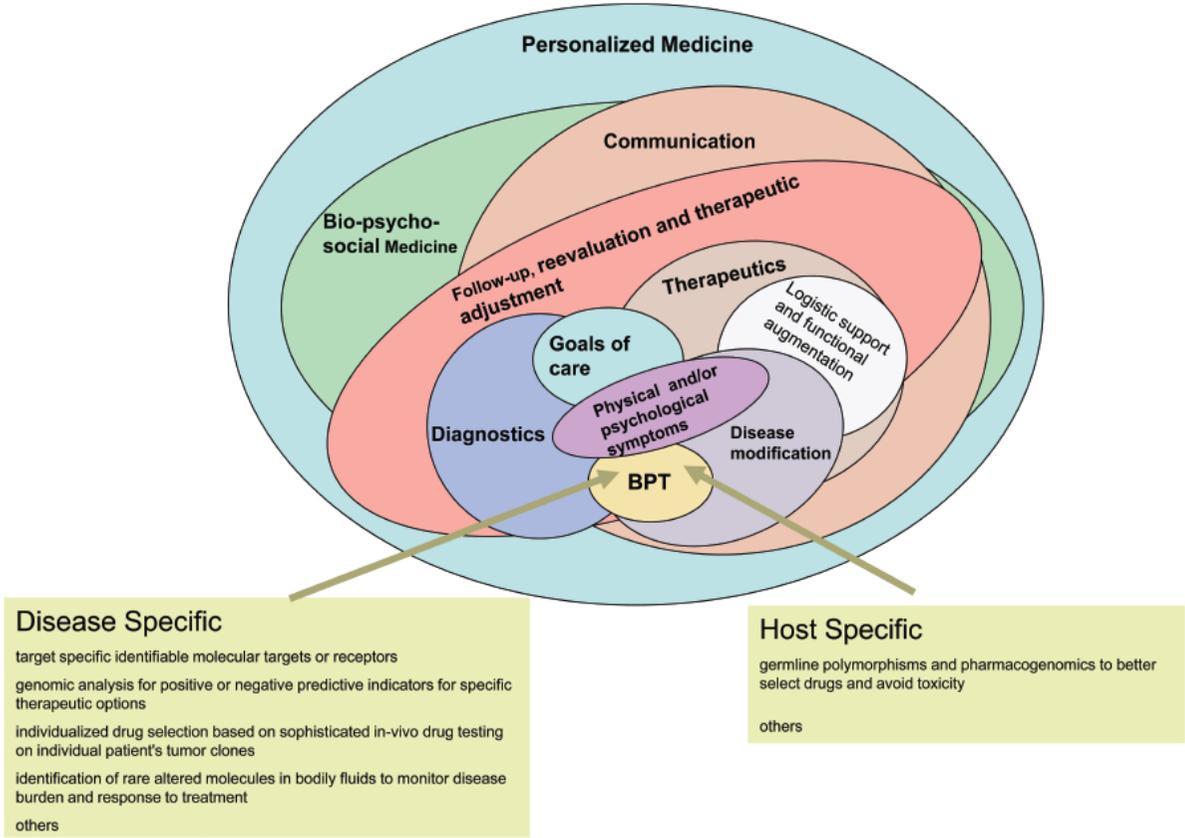


Figure 1. The relationship between personalized medicine and biologically personalized therapeutics (BPT).

NGS et séquençage du futur

Fig. 40. Évolution envisagée pour le séquençage extensif du génome tumoral d'ici la fin du Plan cancer

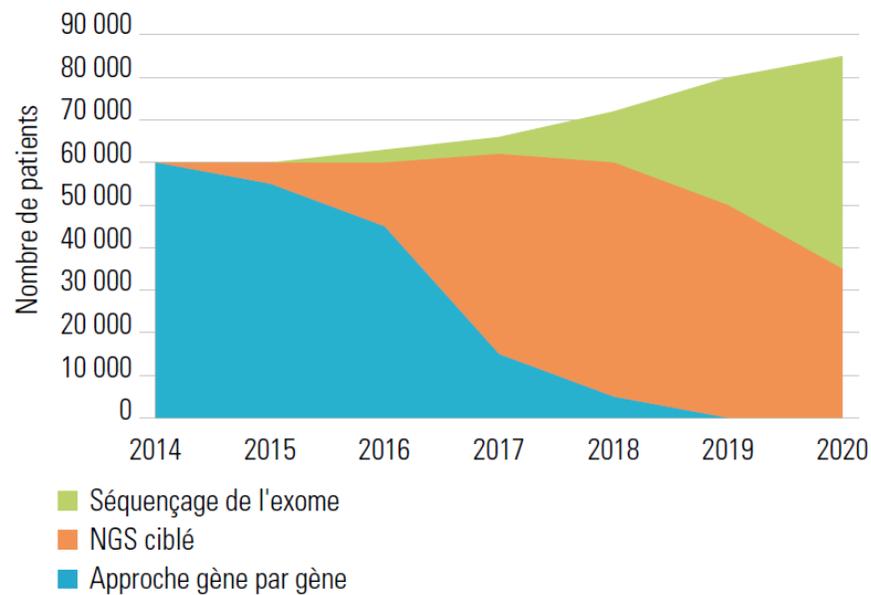


Table 1. Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Research Panel v2.

Sample type	FFPE samples
Application	Somatic mutation detection
Genes	<i>KRAS, EGFR, BRAF, PIK3CA, AKT1, ERBB2, PTEN, NRAS, STK11, MAP2K1, ALK, DDR2, CTNNB1, MET, TP53, SMAD4, FBX7, FGFR3, NOTCH1, ERBB4, FGFR1, and FGFR2</i>
Primer pairs, amplicon length	92 pairs of primers in a single pool 92 amplicons with an average length of 162 bp
Input DNA required	10 ng
Observed performance	Percent of amplicons with the target base coverage at 500x: >95% Average panel uniformity: 95% Average percent reads on target: 98%
Multiplexing	2 samples per Ion 314™ Chip with at least 500x sequencing coverage 8 samples per Ion 316™ Chip with at least 500x sequencing coverage 16 samples per Ion 318™ Chip with at least 500x sequencing coverage

NGS et séquençage du futur

Table 1. Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Research Panel v2.

Sample type	FFPE samples
Application	Somatic mutation detection
Genes	<i>KRAS</i> , <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> , <i>ERBB2</i> , <i>PTEN</i> , <i>NRAS</i> , <i>STK11</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>ALK</i> , <i>DDR2</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>MET</i> , <i>TP53</i> , <i>SMAD4</i> , <i>FBX7</i> , <i>FGFR3</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>ERBB4</i> , <i>FGFR1</i> , and <i>FGFR2</i>
Primer pairs, amplicon length	92 pairs of primers in a single pool 92 amplicons with an average length of 162 bp
Input DNA required	10 ng
Observed performance	Percent of amplicons with the target base coverage at 500x: >95% Average panel uniformity: 95% Average percent reads on target: 98%
Multiplexing	2 samples per Ion 314™ Chip with at least 500x sequencing coverage 8 samples per Ion 316™ Chip with at least 500x sequencing coverage 16 samples per Ion 318™ Chip with at least 500x sequencing coverage

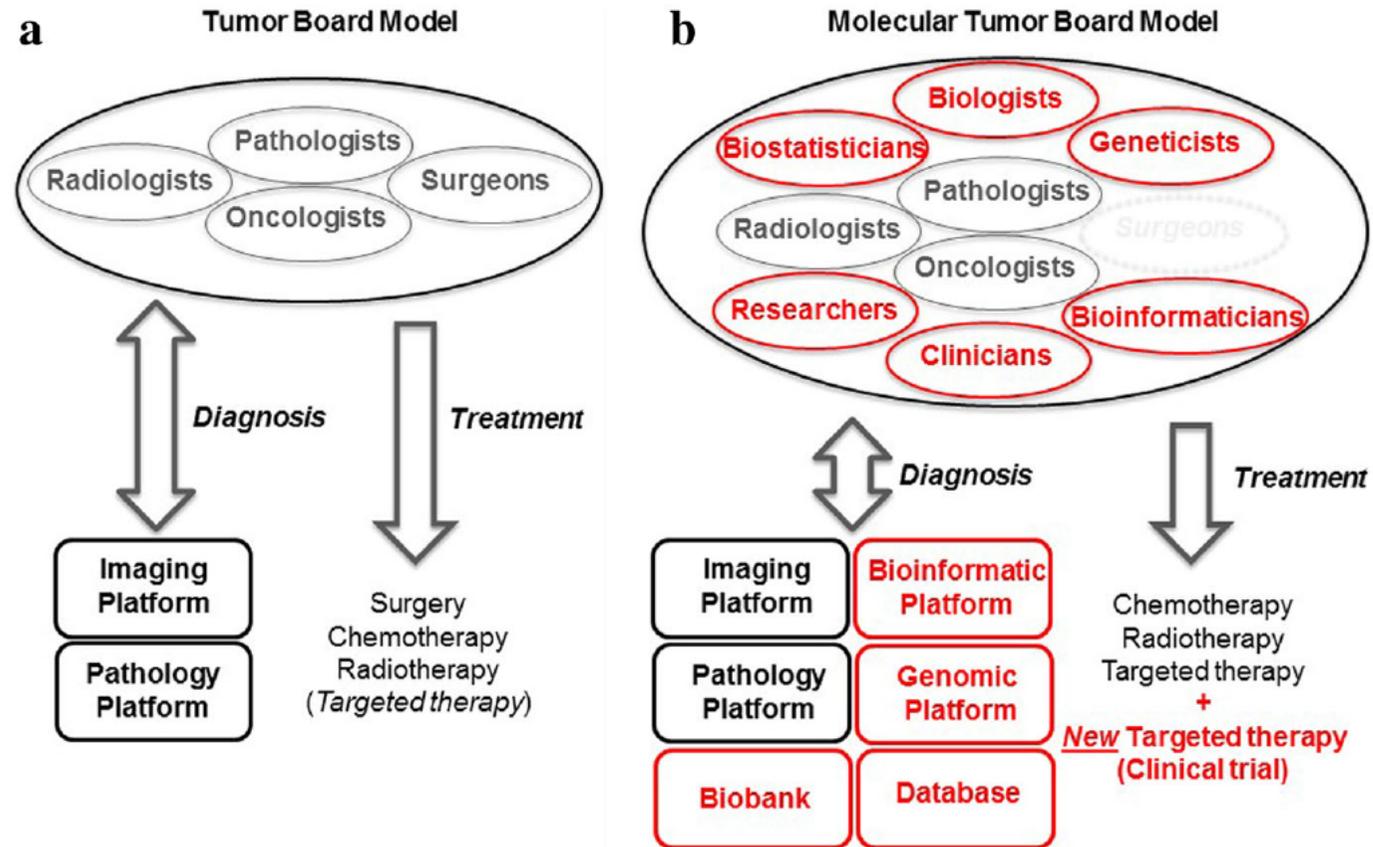
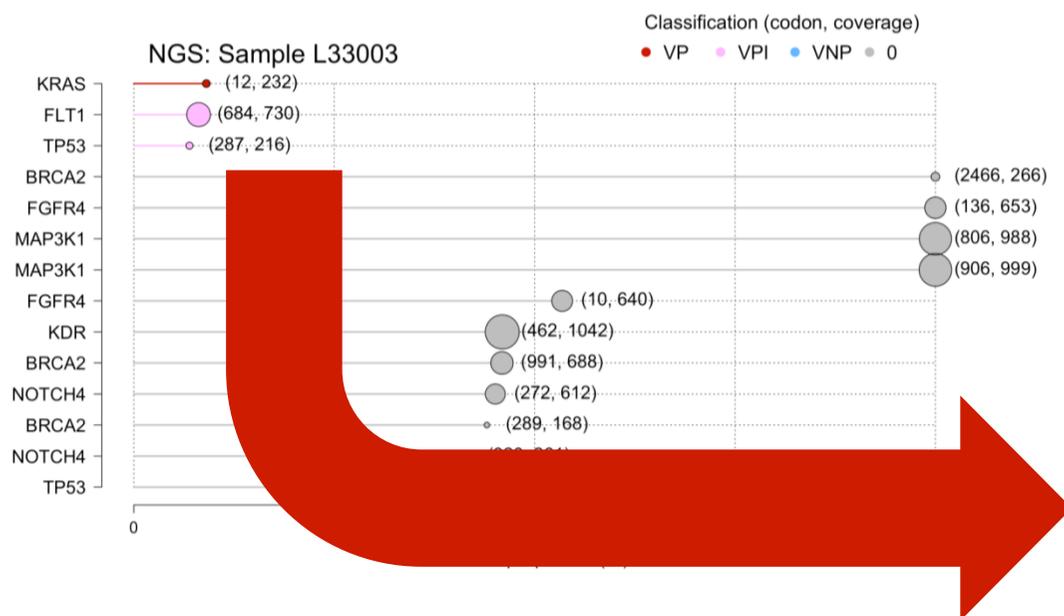


Fig. 2 a The tumor board model, versus b the molecular tumor board model

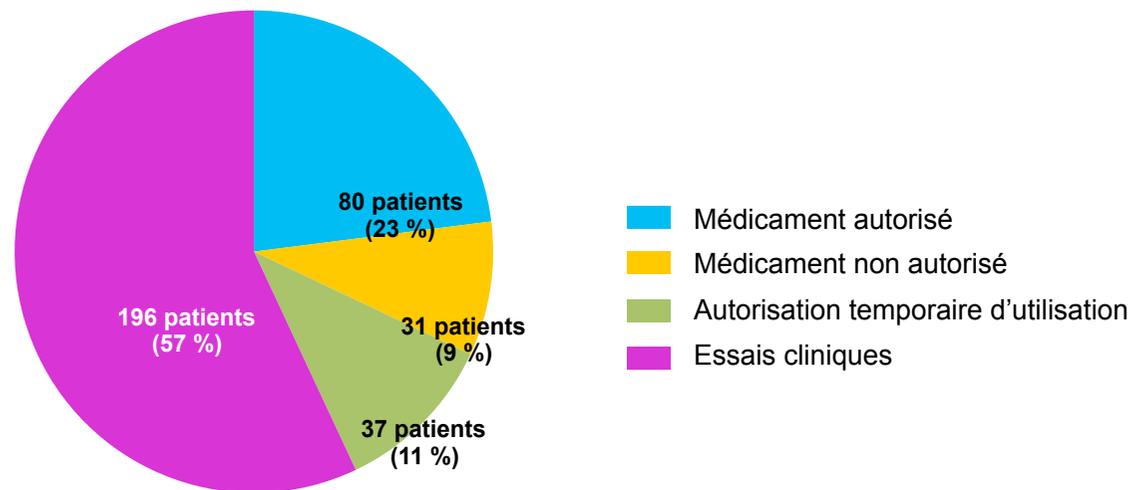
SAFIR 02 LUNG



Appendix 5 – List of medications and targets

Drug	Action	IC ₅₀	Currently matched actionable genetic aberrations
AZD5363	AKT1 AKT2 AKT3 PKA ROCK1 ROCK2	< 10 nM < 10 nM < 10 nM < 10 nM 126 nM 56 nM	AKT1 amp / mut AKT2 mut/amp PIK3CA mut / amp PTEN del/ mut PDK1 amp AKT3 amp or translations INPP4B del PIK3R1 mut / amp PIK3CB amp
AZD2014	mTOR (C1 and C2)	2.81 nM	RPTOR amp TSC1 mut TSC2 mut STK11/LKB1 mut NF1 mutations MTOR mut
AZD4547	FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 KDR MARK3 IGF1R	< 5 nM < 5 nM < 5 nM 165 nM 24 nM 60 nM 581 nM	FGFR1 ampl/ mut FGFR2 ampl / mut FGFR3 ampl/ mut FGFR4 ampl FGF3 ampl FGF4 ampl
AZD8931	ERB2 EGFR	14 nM 12 nM	HER1/EGFR amp/mut HER2 amp/ mut HER3 amp/ mut
Selumetinib	MEK	10 to 14 nM	KRAS mut /ampl HRAS mut NRAS mut BRAF ampl / mut FRS2 amp PTPN11 mut / del
Vandetanib	VEGFR-2 EGFR RET	0.04 μM 0.5 μM 0.1 μM	RET mut/ amp VEGFA amp VHL mut

- Parmi les 334 patients dont la tumeur portait au moins une altération moléculaire, 51 % ont reçu le traitement après la RCP moléculaire



Facturation des examens de diagnostic, les niveaux de facturation possibles à ce jour

- **Ceux inclus dans la nomenclature**
 - Diagnostic par IHC sur prélèvement tissulaire : CCAM
 - Le montant du remboursement varie en fonction du nombre d'anticorps utilisés
- **Ceux hors nomenclature mais considérés comme « innovants » : RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature) :**
 - Examen par FISH et NGS
 - Ces tests seront associés au recueil d'informations destinées à la validation de leur faisabilité et de leur efficacité clinique et à la réalisation d'une étude médico-économique
 - Le financement correspond aux cotations déclarées et reposera sur une enveloppe spécifique et ciblée, incluse dans les MERRI
- **Ceux hors nomenclature mais utilisés en soins courants et en attente d'évaluation par la HAS sont placés sur une liste complémentaire dont le financement correspondra à ce qu'il reste de l'enveloppe après paiement des actes RIHN**
 - Comme le séquençage d'EGFR

En 2016 : Référentiel pour les actes innovants hors nomenclature

- **Le Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN),**
 - Financement par la DGOS pour l'innovation en santé
 - Mécanisme de prise en charge conditionnelle
 - Ex : examen par FISH concernant ALK et ROS1
 - C'est la **DGOS** qui rembourse la FISH via les RIHN, enveloppe fixe (enveloppe MERRI G03)
 - La déclaration des actes se fait par le fichier FICHSUP ; chaque acte inscrit sur la liste RIHN a une cotation correspondant à un financement déterminé
- FISH en RIHN pour ROS 1 ou ALK → **110,70 Euros**
- **N'est remboursé que si dans une plateforme de biologie moléculaire**
- Les plateformes de génétique moléculaire recevront dorénavant un financement au prorata de l'activité (et non plus une enveloppe fixe comme auparavant)

RIHN v2016

Extrait Chapitre Génétique somatique des cancers

Code acte RIHN	Libellé de l'acte RIHN	Cotation	Valorisation	Note de commentaire
N530	Réarrangement du gène ALK	AHC/BHN 410	110,70 €	cancer du poumon pour la prescription d'inhibiteurs d'ALK
N536	Réarrangement du gène ROS-1	AHC/BHN 410	110,70 €	cancer du poumon pour la prescription d'inhibiteurs de ROS1
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	AHC/BHN 3270	882,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	AHC/BHN 5570	1 503,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	AHC/BHN 8170	2 205,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS

Liste complète disponible sur : <http://social.sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

Liste complémentaire v2016

Extrait Chapitre Génétique somatique des cancers

Code acte RIHN	Libellé de l'acte RIHN	Cotation	Valorisation	Note de commentaire
N005	Sélection et préparation d'un échantillon tissulaire fixé et inclus en paraffine pour analyse de génétique somatique des cancers	AHC 200	56,00 €	inclut le compte rendu signé par un anatomocytologiste
N006	Sélection et préparation d'un échantillon tissulaire congelé pour analyse de génétique somatique des cancers	AHC 300	84,00 €	inclut le compte rendu signé par un anatomocytologiste
N503	Séquençage EGFR: 2 exons	AHC/BHN 670	180,90 €	
N504	Séquençage EGFR: 4 exons	AHC/BHN 1170	315,90 €	
N522	Séquençage EGFR: 3 exons (- hors exon 20)	AHC/BHN 910	245,70 €	
N524	Forfait mutationnel adénocarcinome du poumon métastatique (EGFR/KRAS)	AHC/BHN 1700	459,00 €	Non cumulable avec [N522]

systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn

Les tumorothèques

Missions des tumorothèques

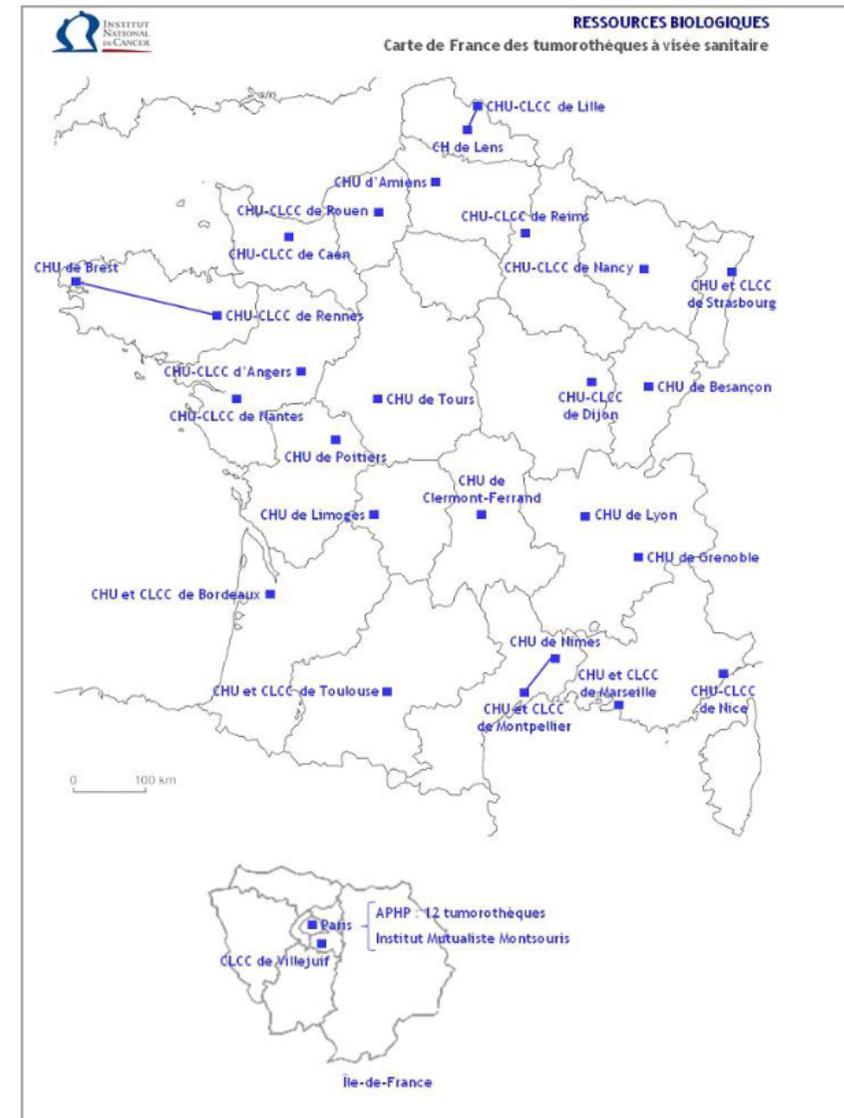
Mission dite « sanitaire »

- Préserver les échantillons biologiques comme une partie du dossier médical d'un patient
- possibilité de revenir sur ces archives biologiques afin de préciser un diagnostic ou une orientation thérapeutique.
- Mission soumise a dispositif d'autorisation des établissements de santé pour le traitement du cancer.
- cryoconservation doit être garantie dans le cas où elle s'avère être un pré-requis à la réalisation des examens moléculaires permettant d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

Constituer des collections de ressources biologiques pour contribuer à la recherche en cancérologie.

- constitution de collections selon une stratégie de recherche établie avec les directions d'établissements de santé et/ou dans le cadre de consortiums scientifiques.
- Dispositif de déclaration des collections

CARTE DE FRANCE DES TUMOROTHÈQUES À VISÉE SANITAIRE



Les tumorothèques

Tumeurs pour lesquelles la cryopréservation est indispensable à la prise en charge des patients

SARCOMES

LYMPHOMES

TUMEURS PÉDIATRIQUES

LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOBLASTIQUES

LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE et syndromes lymphoprolifératifs B chroniques leucémiques

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS NON LMC

MYÉLOME MULTIPLE

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Tumeurs pour lesquelles la fixation des tissus constitue une alternative à la cryopréservation

TUMEURS CÉRÉBRALES

TUMEURS DIGESTIVES (cancers colorectaux, tumeurs stromales gastro-intestinales GIST, tumeurs de l'estomac, tumeurs du syndrome de lynch)

CARCINOMES PULMONAIRES

CANCERS DU SEIN

MÉLANOMES

Les tumorothèques



Figure 2 : Activités de cryoconservation des tumorothèques

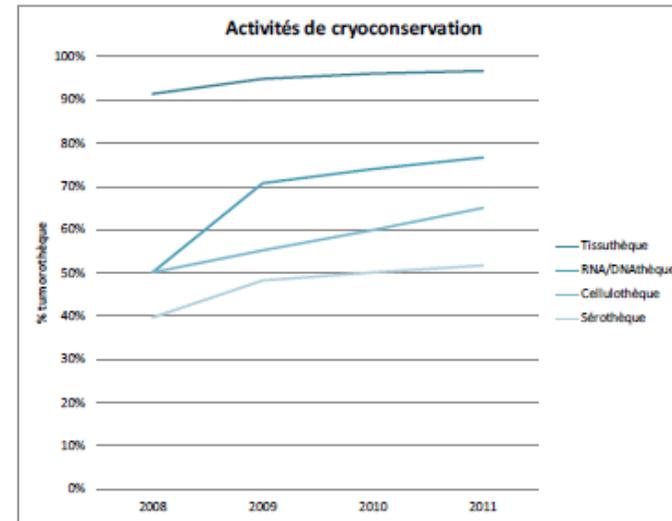
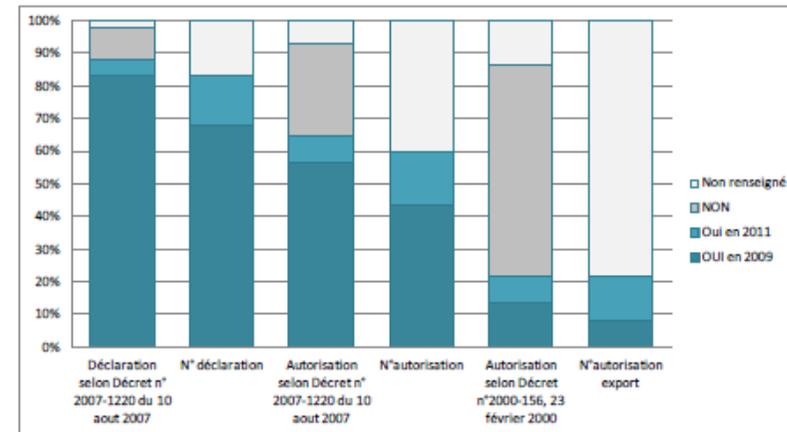


Figure 1 : Statut des tumorothèques au regard des dispositions réglementaires



Les tumorothèques

Figure 6 : Pourcentage de tumorothèques certifiées en 2011 et prévisions de certification

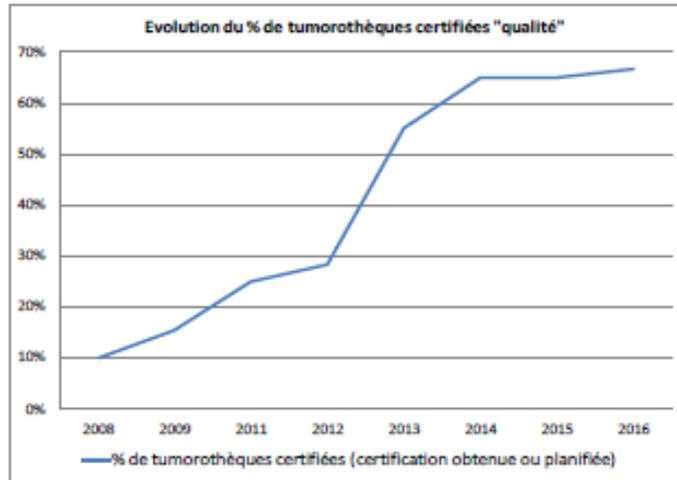


Figure 8 : Évolution du nombre de nouveaux dossiers patients depuis 2001

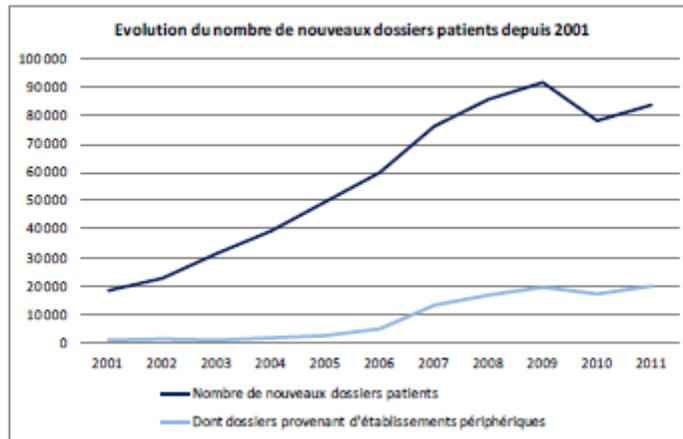
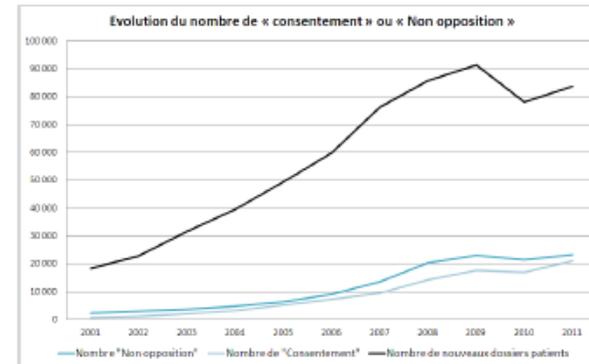


Figure 10 : Évolution du nombre de « consentement » ou « non-opposition »



11 : Évolution du % de « consentement » ou « non-opposition », par rapport au nombre de nouveaux dossiers patients

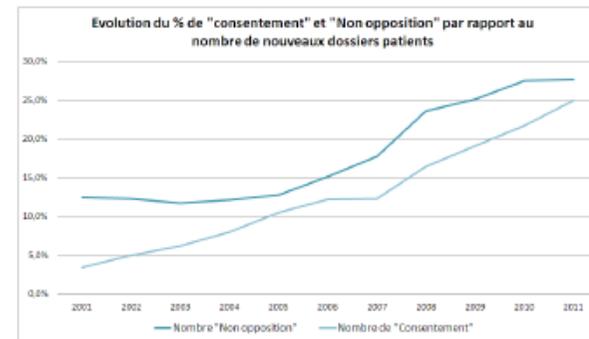
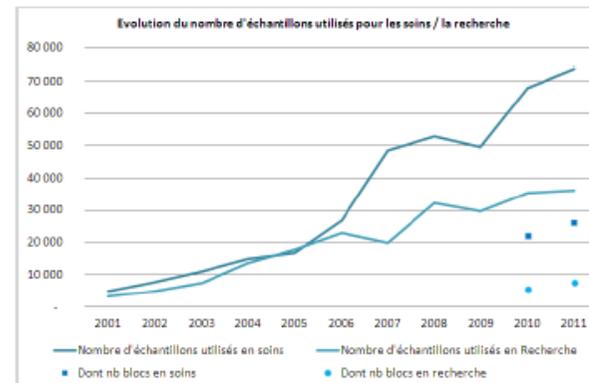


Figure 12 : Évolution du nombre d'échantillons utilisés pour les soins/la recherche



Conclusion

- Adaptation des plans cancer à la réalité
- Adaptation du réel aux plans cancers
- Des belles réalisations (Biomarqueur France , AcSé etc...)
- Outil d'évolutivité et d'adaptation au progrès