

ProfiLER

Profilage Lyric Et Région

Programme d'établissement du profil génétique et immunologique des tumeurs malignes solides et hématologiques de tous types histologiques à un stade avancé

Investigateur coordonnateur:	Pr Jean-Yves BLAY Centre Léon Bérard - Département d'Oncologie Médicale
Centre de coordination:	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) Centre Léon Bérard
Version et date du protocole:	Version n°4.1 – 01/01/2016
Version associée des documents d'information aux patients :	Version n°3.0 (patients majeurs), version n°1.0 (mineurs)
Autorisation ANSM:	18/12/2012
Avis favorable CPP Sud-Est IV:	11/12/2012
N° Promoteur:	ET12-082
N° ID-RCB :	2012-A01402-41

SOMMAIRE

AMENDEMENT(S).....	4
APPROBATION ET SIGNATURE DU PROTOCOLE	5
COORDONNEES DES REFERENTS	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
SYNOPSIS.....	8
1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE	13
1.1. CANCERS ET GENETIQUE MOLECULAIRE : GENERALITES	13
1.2. PROGRAMMES D'IDENTIFICATION A GRANDE ECHELLE DES ALTERATIONS MOLECULAIRES DANS LES DIFFERENTS TYPES DE CANCERS	13
1.3. IMPLICATIONS CLINIQUES DES ANALYSES HAUT DEBIT EN GENETIQUE MOLECULAIRE.....	13
1.3.1. IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS.....	14
1.3.2. NECESSITE D'UNE APPROCHE INTEGREE PROSPECTIVE.....	14
1.3.3. PROGRAMMES D'ORIENTATION DES PATIENTS VERS DES ESSAIS DE THERAPIES CIBLEES	15
1.4. BUT DE LA RECHERCHE	15
2. BALANCE BENEFICES / RISQUES DE L'ETUDE	16
3. PLAN DE L'ETUDE	17
3.1. DESIGN ET SCHEMA GLOBAL DE L'ETUDE	17
3.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	18
3.2.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	18
3.2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	18
3.2.3. OBJECTIFS ANCILLAIRES	18
3.3. DUREE DE L'ETUDE	18
4. POPULATION DE L'ETUDE	19
4.1. CRITERES D'INCLUSION	19
4.2. CRITERES DE NON-INCLUSION	19
5. DEROULEMENT DE L'ETUDE	19
5.1. INFORMATION ET CONSENTEMENT DU PATIENT.....	19
5.2. INCLUSION DES PATIENTS.....	20
5.2.1. PROCEDURE D'ENREGISTREMENT DU PATIENT.....	20
5.2.2. COLLECTE DES ECHANTILLONS TUMORAUX ET SANGUINS.....	20
5.2.3. COLLECTE DES DONNEES CLINIQUES DE BASE.....	21
5.2.4. COLLECTE D'ECHANTILLONS SANGUINS POUR LA RECHERCHE (UNIQUEMENT POUR LES PATIENTS MAJEURS DU CENTRE LEON BERARD) 21	21
5.3. ETABLISSEMENT DU PROFIL GENETIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE LA TUMEUR.....	21
5.3.1. ANALYSES POUR L'ETABLISSEMENT DU PROFIL GENETIQUE DE LA TUMEUR	22
5.3.2. ANALYSES POUR L'ETABLISSEMENT DU PROFIL IMMUNOLOGIQUE DE LA TUMEUR	22
5.4. ORIENTATION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT EN RCP MOLECULAIRE	23
5.5. COLLECTE RETROSPECTIVE DES DONNEES CLINIQUES DU PATIENT	23
5.6. FIN DE L'ETUDE	23
6. ETUDES ANCILLAIRES (CENTRE LEON BERARD UNIQUEMENT)	24
6.1. ANALYSE PHENOTYPIQUE DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES	24
6.2. ANALYSE DE L'EXPRESSION TUMORALE DE DIFFERENTS MARQUEURS ET CELLULES IMMUNES	24
7. METHODOLOGIE STATISTIQUE	25
7.1. CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE	25
7.1.1. CRITERE PRINCIPAL DE JUGEMENT	25
7.1.2. CRITERES SECONDAIRES	25
7.2. NOMBRE DE SUJETS	25
7.3. ANALYSE STATISTIQUE.....	25
8. GESTION DE L'ETUDE.....	26
8.1. CENTRE DE COORDINATION – TRAITEMENT DES DONNEES.....	26
8.2. COMITE DE PILOTAGE	26
9. PHARMACOVIGILANCE.....	26
9.1. GENERALITES.....	26
9.1.1. DEFINITIONS	26
9.1.2. INTENSITE.....	27

9.2.	EVENEMENTS INDESIRABLES NECESSITANT UNE DECLARATION IMMEDIATE PAR L'INVESTIGATEUR	27
9.3.	PROCEDURE DE NOTIFICATION DES EIG AU PROMOTEUR.....	27
9.4.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR	28
9.5.	ARCHIVAGE DES EIG.....	29
10.	GESTION DES DONNEES ET ASSURANCE QUALITE.....	29
10.1.	RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES	29
10.2.	ASSURANCE QUALITE	30
11.	ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	30
11.1.	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ET AUTORITE COMPETENTE	30
11.2.	COMITE CONSULTATIF SUR LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION EN MATIERE DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE – COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES	31
11.3.	INFORMATION ET CONSENTEMENT DES PARTICIPANTS (ART. L1122-1)	31
11.4.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR	31
11.5.	RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS.....	32
11.6.	CONFIDENTIALITE	33
12.	RAPPORTS ET PUBLICATIONS	33
13.	REFERENCES.....	34
14.	ANNEXES	36
	ANNEXE 1 - LISTE DES GENES ANALYSES POUR L'ETABLISSEMENT DU PROFIL GENETIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE LA TUMEUR.....	36
	ANNEXE 2 – TERMINOLOGIE COMMUNE POUR LES EVENEMENTS INDESIRABLES : NCI-CTCAE (NATIONAL CANCER INSTITUTE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS)	38

AMENDEMENT(S)

Résumé des modifications substantielles :

Amendement N°	Date	Protocole	Documents d'information aux patients	Résumé des modifications substantielles
1-MSA1	28/03/2013	v2.1 du 05/03/2013	v2.1 du 05/03/2013	<ul style="list-style-type: none"> -Clarification du critère de disponibilité du matériel tumoral : soit matériel d'archive, soit réalisation d'une nouvelle biopsie/ponction d'une lésion accessible. Modification du critère d'inclusion I3 et du critère d'exclusion E1. -Prélèvement des échantillons sanguins spécifiques à l'étude pour les patients du Centre Léon Bérard (4 tubes au total) en deux fois (1 à la signature du consentement, les 3 autres après l'inclusion) au lieu d'une seule fois). -Conserver de l'ADN constitutionnel du patient pour la recherche même si le patient n'est pas inclus dans l'étude - Inclusion du patient dès la signature du consentement, avant la réalisation du prélèvement sanguin (tube pour l'ADN constitutionnel) spécifique à l'étude
N°4-MSA2	20/11/2013	V3 du 23/09/2013	Majeurs : V3 du 23/09/2013 Mineurs : V1 du 23/09/2013	<ul style="list-style-type: none"> - Ouverture de l'étude aux patients de moins de 18 ans : <ul style="list-style-type: none"> • Suppression du critère d'inclusion I1 sur l'âge et modification du critère d'inclusion I5 (signature du consentement par les parents ou représentant légal pour les mineurs) • Définition des volumes sanguins prélevés aux patients mineurs : 1 tube pour l'extraction d'ADN constitutionnel seulement pour les mineurs de 40 kg ou plus - Précisions concernant le recours éventuel à une nouvelle biopsie /ponction et la nécessité d'obtenir le consentement du patient - Modification de la liste des gènes analysés pour l'étude, notamment ajout des gènes de prédisposition au cancer du sein <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> -

APPROBATION ET SIGNATURE DU PROTOCOLE

Je, soussigné, reconnais avoir pris connaissance de l'ensemble du protocole intitulé " **Programme d'établissement du profil génétique et immunologique des tumeurs malignes solides et hématologiques de tous types histologiques à un stade avancé** " et m'engage à conduire ce protocole en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (ICH-E6), la loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 et le décret d'application n°2006-447 du 26 Avril 2006, à la loi Informatique et Libertés et tel qu'il est décrit dans ce document.

Pr Jean-Yves BLAY, investigateur coordonnateur

23/10/2015



Date (jour/mois/année)

Signature

..... **(Nom, Prénom), Investigateur Principal**

Date (jour/mois/année)

Signature

COORDONNEES DES REFERENTS

Investigateur coordonnateur :

Pr Jean-Yves BLAY, MD, PhD

Centre Léon Bérard – Département d’Oncologie Médicale – 28 rue Laennec – 69373 Lyon Cedex 08

☎ : 04 78 78 27 57

✉ : jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr

Coordination de l’étude et gestion des données :

Direction de la Recherche Clinique et de l’Innovation (DRCI)

Centre Léon Bérard – 28 rue Laennec – 69373 Lyon Cedex 08

Fax : 04 78 78 27 15

▪ **Coordinateur médical et scientifique DRCI:**

Dr David PÉROL

☎ : 04 69 85 61 00

✉ : david.perol@lyon.unicancer.fr

▪ **Chef de projet**

Véronique CORSET

☎ : 04 78 78 28 46

✉ : veronique.corset@lyon.unicancer.fr

▪ **Responsable Pôle Data Management**

Nathalie GIRERD-CHAMBAZ

☎ : 04 78 78 59 27

✉ : nathalie.girerd-chambaz@lyon.unicancer.fr

▪ **Technicienne de recherche clinique :**

Leila BEN ABDESSELEM

☎ : 04 78 78 29 22

✉ : leila.benabdesselem@lyon.unicancer.fr

▪ **Responsable Pôle statistique**

Sylvie CHABAUD

☎ : 04 78 78 27 98

✉ : sylvie.chabaud@lyon.unicancer.fr

Gestion administrative et réglementaire:

▪ **Service juridique – Juriste dédiée à la DRCI**

Julie STRUYF

☎ : 04 26 55 67 81

✉ : julie.struyf@lyon.unicancer.fr

▪ **Pôle Affaires Réglementaires (DRCI)**

Séverine GUILLEMAUT

☎ : 04 78 78 29 68

✉ : severine.guillemaut@lyon.unicancer.fr

Plateformes techniques:

▪ **Plateau Biologie Moléculaire (NGS), Centre Léon Bérard**

Qing WANG

☎ : 04 78 78 27 23

✉ : qing.wang@lyon.unicancer.fr

▪ **Plateau Biologie Moléculaire (aCGH et FISH), Centre Léon Bérard**

Daniel PISSALOUX

☎ : 04 26 55 67 42

✉ : daniel.pissaloux@lyon.unicancer.fr

Valérie COMBARET

☎ : 04 78 78 26 94

✉ : valerie.combaret@lyon.unicancer.fr

▪ **Plateforme d’Innovation en Immunomonitoring et Immunothérapie (PI3), Centre Léon Bérard**

Christophe CAUX

☎ : 04 78 78 51 39

✉ : christophe.caux@lyon.unicancer.fr

▪ **Plateforme de Gestion des Echantillons Biologiques (PGEb), Centre Léon Bérard**

Gilles CLAPISSON

☎ : 04 69 16 66 38

✉ : gilles.clapisson@lyon.unicancer.fr

Pharmacovigilance:

Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon, délégué par le Promoteur :

Anne MILLARET, pharmacienne ☎ : 09 83 77 53 07

✉ : pharmacovigilance.clb@gmail.com

Judith COTTIN, pharmacienne ☎ : 04 72 11 93 90

✉ : judith.cottin@chu-lyon.fr

LISTE DES ABREVIATIONS

aCGH	array Comparative Genomic Hybridization (Hybridation génomique comparative sur puces)
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CLB	Centre Léon Bérard
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRB	Centre de Ressources Biologiques
CRF	Case Report Form
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EIG	Événement ou Effet Indésirable Grave
EIGA	Effets Indésirables Graves Attendus
EIGI	Effets Indésirables Graves Inattendus
EMA	European Medicine Agency
FFPE	Formalin-fixed paraffin-embedded (tissu fixé en formaline et paraffiné)
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
HER2	Human Epidermal Growth Factor 2
IHC	Immunohistochimie
LOH	Loss of Heterozygosity (perte d'hétérozygotie)
LYRIC	Lyon Recherche Intégrée en Cancérologie
mDC	Cellules Dendritiques myéloïdes
NCI	National Cancer Institute
NGS	Next Generation Sequencing
pDC	Cellules Dendritiques plasmacytoïdes
PGEB	Plateforme de Gestion des Echantillons Biologiques
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TRC	Technicienne de recherche clinique
Treg	Lymphocytes T régulateurs

SYNOPSIS

TITRE	Programme d'établissement du profil génétique et immunologique des tumeurs malignes solides et hématologiques de tous types histologiques à un stade avancé
TITRE ABREGÉ	ProfilER (Profilage Lyric Et Région)
IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE	N° Promoteur : ET12-082 N° ID-RCB : 2012-A01402-41
VERSION / DATE	Version n° 4.1 – 01/01/2016
PROMOTEUR	Centre Léon Bérard (CLB) – 28 rue Laennec – 69008 LYON
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr Jean-Yves BLAY, MD, PhD Département d'Oncologie Médicale - Centre Léon Bérard
CENTRE COORDONNATEUR	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) - Centre Léon Bérard
NOMBRE DE PATIENTS	2000 patients ayant un profil génétique exploitable de leur tumeur (toutes tumeurs confondues)
NOMBRE PREVU DE CENTRES	Six centres investigateurs participants.
INDICATION	Tumeurs malignes solides ou hématologiques de tout type histologique à un stade avancé (localement avancé ou métastatique)
TYPE D'ÉTUDE	Étude de cohorte, multicentrique, non randomisée, associée à une collection d'échantillons biologiques (matériel tumoral d'archive ou fraîchement collecté lors d'une biopsie/ponction, échantillons de sang), une collecte de données cliniques, et à une étude de biomarqueurs génétiques et immunologiques
RATIONNEL	<p>Connaissances actuelles</p> <p>Le diagnostic des cancers et leur prise en charge thérapeutique sont actuellement principalement basés sur des considérations histopathologiques. Cependant, la médecine personnalisée, en particulier par le biais des thérapies ciblées sur les oncogènes mutés, a subi un essor croissant durant la dernière décennie, notamment grâce aux améliorations considérables obtenues grâce aux thérapies ciblées sur le pronostic de certains patients atteints de cancers avancés : par exemple, le trastuzumab dans les cancers du sein métastatiques avec amplification/surexpression de HER2, l'imatinib dans les leucémies myéloïdes chroniques avec protéine fusion BCR-ABL et les tumeurs stromales gastrointestinales mutées <i>KIT</i> ou <i>PDGFR</i>, etc.</p> <p>Avec le développement récent des technologies de génomique haut débit, la diminution progressive de leur coût et le développement d'outils bioinformatiques performants, il est désormais possible d'envisager d'établir le profil génétique individuel de la tumeur de chaque patient, menant vers la proposition de thérapies ciblant spécifiquement les altérations génétiques identifiées et supposées responsables du développement et/ou de la progression tumorale.</p> <p>Par ailleurs, l'influence du statut immunitaire du patient sur le développement du cancer a été mise en évidence par de nombreuses études, suggérant la valeur pronostique et prédictive des biomarqueurs immunologiques comme la lymphopénie (notamment CD4), la diversité des récepteurs des lymphocytes T, la surreprésentation des lymphocytes T régulateurs (Treg) et des macrophages, l'altération des cellules dendritiques (DC) ou la surexpression de PD-L1 dans la tumeur. Les récents succès obtenus dans les essais cliniques utilisant un anti PD-1 ou un anti PD-L1 dans les carcinomes rénaux et les mélanomes démontrent le potentiel du ciblage des voies impliquées dans l'immunosuppression dans le traitement des tumeurs.</p> <p>Intérêt clinique et scientifique de l'étude</p> <p>Le programme ProfilER vise à mettre en place une approche intégrative de médecine personnalisée en proposant aux patients atteints de tout type de tumeur maligne solide ou hématologique à un stade avancé l'établissement du profil génétique et immunologique de leur tumeur afin de réaliser une cartographie des profils génétiques (pour les gènes cibles pré-identifiés) et immunologiques pour tous les types de cancers étudiés. Cette étude permettra également d'adapter, si besoin, la prise en charge</p>

	<p>thérapeutique de ces patients en les orientant vers des thérapies ciblées ou immunothérapies (commercialisées ou dans le cadre d'essais cliniques en cours de recrutement) sur les recommandations d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) moléculaire. Le profil génétique et immunologique de la tumeur sera réalisé à partir de matériel tumoral d'archive ou fraîchement collecté lors d'une biopsie/ponction d'une lésion accessible, ainsi qu'à partir d'un échantillon sanguin. La corrélation des profils génétiques tumoraux avec le statut immunitaire des patients et les données cliniques (progression, réponse tumorale, ...) collectées à partir de leurs dossiers médicaux devrait permettre d'identifier des biomarqueurs ayant une valeur prédictive potentielle et d'identifier si des anomalies génétiques particulières sont corrélées avec les altérations du statut immunitaire des patients.</p>
BUT DE L'ETUDE	<p>Etablir le profil génétique et immunologique de la tumeur d'un patient afin de réaliser une cartographie des profils génétiques et immunologiques pour tous les types de cancers étudiés. Cette étude permettra également d'adapter, si besoin, la prise en charge thérapeutique de ces patients (orientation des patients vers des thérapies ciblées ou immunothérapies, commercialisées ou dans le cadre d'essais cliniques)</p>
OBJECTIFS DE L'ETUDE	<p>OBJECTIF PRINCIPAL</p> <p>Réaliser une cartographie des profils génétiques (pour les gènes cibles pré-identifiés) pour tous les types de tumeurs malignes solides ou hématologiques à un stade avancé.</p> <p>OBJECTIFS SECONDAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réaliser une cartographie des profils immunologiques pour tous les types de tumeurs malignes solides ou hématologiques à un stade avancé. - Déterminer pour chaque type histologique de tumeur des profils d'altérations génétiques et/ou immunologiques caractéristiques, ainsi que des altérations éventuellement communes entre des types histologiques différents. - Décrire les thérapies ciblées recommandées et/ou reçues par les patients sur la base de leur profil moléculaire. - Identifier des biomarqueurs génétiques et/ou immunologiques (ou des profils moléculaires) ayant une valeur prédictive potentielle sur la réponse aux traitements. - Décrire l'impact clinique de ce profilage moléculaire. <p>OBJECTIFS ANCILLAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identifier les biomarqueurs (altérations constitutionnelles ou somatiques dans les cellules tumorales) potentiellement corrélés aux altérations systémiques ou locales du statut immunitaire observées chez certains patients atteints de cancers avancés (lymphopénie, notamment CD4, surreprésentation des Treg, altérations des DC, surexpression de PD-L1 ou M-CSF ...). - Evaluer les modifications dans les profils génétiques et/ou immunologiques en cas de progression de la maladie (si plusieurs profils sont disponibles pour le même patient)
CRITERES DE JUGEMENT	<p>CRITERE PRINCIPAL</p> <p>Description dans la cohorte générale et pour chaque type histologique des taux d'incidence de chaque anomalie génétique détectée parmi les gènes cibles pré-identifiés, avec leurs intervalles de confiance.</p> <p>CRITERES SECONDAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Description dans la cohorte générale et pour chaque type histologique des taux d'incidence de chaque anomalie immunologique détectée, avec leurs intervalles de confiance. - Comparaison des profils génétiques et immunologiques entre les patients présentant le même type de tumeurs, ou bien entre tumeurs de différents types. - Type de thérapies ciblées recommandées et/ou reçues sur la base du profilage moléculaire et nombre de patients par thérapie. - Description de la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et de la réponse tumorale clinique et radiologique (à l'appréciation de l'investigateur et/ou du radiologue) à chaque traitement reçu par le patient pour une durée d'au moins 36 mois après l'inclusion

<p>POPULATION DE L'ETUDE</p>	<p>CRITERES D'INCLUSION</p> <p>I1. Confirmation histologique ou cytologique du diagnostic de tumeur maligne solide ou hématologique de tout type histologique à un stade avancé (localement avancé ou métastatique).</p> <p>I2. Disponibilité de matériel tumoral pour l'établissement du profil génétique : soit matériel tumoral d'archive disponible, soit nouvelle biopsie/ponction d'une lésion accessible réalisable (maladie biopsiable) si celle-ci est jugée nécessaire par l'investigateur.</p> <p><i>NB : Les lésions osseuses et cérébrales ne sont pas considérées comme des lésions accessibles.</i></p> <p>I3. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.</p> <p>I4. Consentement éclairé signé par le patient et/ou par les parents (ou le tuteur légal) pour les patients âgés de moins de 18 ans.</p> <p>CRITERES DE NON-INCLUSION</p> <p>E1. Aucun matériel tumoral disponible pour l'établissement du profil de la tumeur.</p>
<p>DEROULEMENT DE L'ETUDE</p>	<p>Les différentes étapes de cette étude sont schématisées dans la figure ci-dessous :</p> <pre> graph TD A[Vérification des critères d'éligibilité] --> B[Consentement signé par le/la patient(e) et son représentant légal (le cas échéant)] B --> C[INCLUSION] C --> D["- Prélèvement sanguin (1 tube: ADN constitutionnel) pour les patients de 40 kg et plus uniquement - Collecte matériel tumoral d'archive ou réalisation nouvelle biopsie/ponction (le cas échéant) - Collecte données cliniques de base"] D --> E["Patients CLB majeurs uniquement: Prélèvement sanguin de 3 tubes pour la recherche (avant l'initiation d'un nouveau traitement)"] E --> F[Etablissement du profil de la tumeur] F --> G["NGS aCGH FISH ALK"] G --> H[Traitement des données] H --> I[Résultats du profil génétique de la tumeur] I --> J["Passage en RCP moléculaire (revue dossier patient)"] J --> K["Recommandation éventuelle de traitement par une thérapie ciblée ou immunothérapie (commercialisée ou dans le cadre d'un essai clinique en cours de recrutement)"] </pre>

Inclusion des patients

Après vérification des critères d'éligibilité par l'investigateur et signature du consentement de l'étude par le/la patient(e) et/ou ses parents/son représentant légal, l'investigateur procédera à l'inclusion du patient sur la plateforme d'inclusion en ligne de l'étude. Le numéro d'identification du patient dans l'étude lui sera alors fourni et les données cliniques de base seront collectées à partir du dossier médical du patient. Les procédures suivantes pourront être réalisées :

- Prélèvement d'1 tube de sang total pour tous les patients de 40 kg ou plus (pour extraction de l'ADN constitutionnel) et de 3 autres tubes (**uniquement pour les patients majeurs du Centre Léon Bérard**, pour les études ancillaires et la recherche).
- Récupération du matériel tumoral : matériel d'archive disponible ou réalisation d'une nouvelle biopsie/ponction si jugée nécessaire par l'investigateur et sous réserve de l'accord du patient et/ou ses parents ou son représentant légal.

Etablissement du profil de la tumeur et revue en RCP moléculaire

Le profil génétique et immunologique sera réalisé à partir du matériel tumoral disponible (matériel FFPE impérativement, ou éventuellement matériel congelé si archivé au Centre Léon Bérard et considéré le plus représentatif), ainsi qu'à partir d'un échantillon sanguin.

➤ **Profil génétique:**

- Recherche des mutations/insertions/délétions dans l'ADN tumoral pour un panel prédéfini de gènes par séquençage haut débit (NGS, Next Generation Sequencing)
- Analyse des variations du nombre de copies des gènes sur l'ADN tumoral par hybridation génomique comparative sur puces (aCGH, array Comparative Genomic Hybridization)
- Analyse des réarrangements impliquant le gène *ALK* et non détectables par NGS ou aCGH (translocations équilibrées) par hybridation de sondes fluorescentes sur les échantillons tumoraux (FISH, Fluorescent In Situ Hybridization)

- #### ➤ **Profil immunologique:** Analyse de l'expression de marqueurs immunologiques pertinents (par exemple cibles de traitement d'immunothérapie, telles que PD-L1, M-CSF/CSF-1R,...) par immunomarquage (IHC) sur un échantillon tumoral FFPE.

Si le patient est inclus dans l'étude à l'occasion d'une progression de sa maladie, tous les efforts devront être faits pour minimiser le délai entre la signature du consentement et la revue en RCP moléculaire du rapport du profil génétique de la tumeur, dans la mesure où la prise en charge thérapeutique du patient pourra être adaptée selon les recommandations émises suite à la RCP moléculaire.

Collecte rétrospective des données cliniques des patients

Les données cliniques (progression, réponse tumorale aux différents traitements reçus dans l'intervalle, traitements reçus, PS ECOG, date de décès le cas échéant) de chaque patient ayant un profil génétique tumoral exploitable seront collectées rétrospectivement à partir de son dossier médical pour une durée d'au moins 36 mois après son inclusion dans l'étude. Cette étude n'évalue aucun traitement. Le suivi et le traitement des patients seront réalisés selon les standards du centre ou dans le cadre des essais cliniques dans lesquels ils auront éventuellement été inclus à la suite de la revue du profil génétique de leur tumeur en RCP moléculaire.

STATISTIQUES	<p>NOMBRE DE SUJETS :</p> <p>Le nombre de sujets nécessaire (2000 patients ayant un profil génétique exploitable de leur tumeur) a été calculé pour permettre d'obtenir avec une précision de 1% un intervalle de confiance bilatéral à 95% autour de l'incidence d'une anomalie génétique observée d'environ 5%. L'analyse du critère principal sera réalisée en construisant un intervalle de confiance à 95 % de l'incidence des anomalies génétiques détectées parmi les gènes ciblés.</p> <p>ANALYSE STATISTIQUE</p> <p>De manière générale, les données qualitatives seront présentées par leurs fréquences, leurs pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95%. Les données quantitatives seront décrites par la moyenne, l'écart type, la médiane, la valeur du 1^{er} et 3^{ème} quartile, le minimum et le maximum.</p> <p>Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3.</p>
ETUDES ANCILLAIRES (uniquement pour les patients du Centre Léon Bérard)	<p>Une étude exploratoire sera réalisée dans le but d'identifier une éventuelle corrélation entre les anomalies systémiques ou locales du statut immunitaire observées chez certains patients atteints de cancers avancés (lymphopénie, notamment CD4, surreprésentation des Treg ou des macrophages, altérations des DC, surexpression de PD-L1, M-CSF ...) et les altérations génétiques constitutionnelles ou somatiques mises en évidence dans le profil génétique de la tumeur des patients. Cette étude exploratoire comprend 2 analyses :</p> <p>- Analyse phénotypique des sous-populations lymphocytaires</p> <p>Les différentes populations de cellules immunitaires, ainsi que leur état d'activation, seront analysées par cytométrie de flux (Facs-Quanto) sur sang total, par le biais de marquages multiparamétriques (7 paramètres) : les sous-populations de DC (pDC, mDC) et monocytes, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4+ ou CD8+ naïfs et effecteurs, les lymphocytes T régulateurs (Treg), les lymphocytes de l'immunité innée (NK, NKT, $\gamma\delta$).</p> <p>- Analyse de l'expression tumorale de différents marqueurs et cellules immunes</p> <p>L'expression de divers marqueurs dont la valeur pronostique (ou prédictive) est connue ou suspectée (Treg, DC, macrophages) ou des cibles thérapeutiques potentielles (ICOS, CD73, ...) sera évaluée de façon rétrospective sur les échantillons tumoraux FFPE collectés.</p>
CALENDRIER DE L'ETUDE	<p>Ouverture aux inclusions : Janvier 2013</p> <p>Durée des inclusions : 54 mois (ou jusqu'à l'obtention d'un profil génétique tumoral exploitable pour 2000 patients)</p> <p>Aucun suivi n'est prévu. Des données cliniques seront collectées rétrospectivement pour une durée d'au moins 36 mois après l'inclusion du patient dans l'étude à partir de son dossier médical (pour les patients inclus ayant un profil génétique exploitable de leur tumeur), afin d'avoir un recul suffisant pour le recueil rétrospectif des données.</p> <p>Durée totale de l'étude : au maximum 90 mois (fin de l'étude et analyse finale : 36 mois après l'inclusion du dernier patient).</p>

1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ETUDE

1.1. CANCERS ET GENETIQUE MOLECULAIRE : GENERALITES

Biologiquement, l'acquisition du phénotype tumoral est due à une accumulation dans la cellule d'altérations génétiques et/ou épigénétiques. Les altérations somatiques les plus souvent détectées dans une cellule cancéreuse incluent des mutations ponctuelles (substitution, délétion ou insertion d'un seul nucléotide), des insertions ou délétions de segments d'ADN plus ou moins grands, des translocations ou encore des variations du nombre de copies des gènes (gains, amplifications ou délétions de régions chromosomiques) (1, 2). Les mutations/altérations dites "passenger", a priori secondaires et non indispensables au fonctionnement cellulaire et à la croissance tumorale, sont à distinguer des mutations/altérations dites "driver" (touchant des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs) et responsables des premières étapes de l'oncogenèse (et donc partagées par tous les sous-clones tumoraux chez un patient donné). L'ensemble de ces altérations "driver", de nature très diverses, agissent de manière coopérative en dérégulant le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN ou l'apoptose, en favorisant l'instabilité génétique (chromosomique ou microsatellitaire) ou en modifiant la structure de la chromatine, l'activité transcriptionnelle ou les mécanismes épigénétiques (3).

1.2. PROGRAMMES D'IDENTIFICATION A GRANDE ECHELLE DES ALTERATIONS MOLECULAIRES DANS LES DIFFERENTS TYPES DE CANCERS

L'identification de l'ensemble des altérations moléculaires somatiques présentes dans les tumeurs fait l'objet depuis quelques années de nombreux programmes de caractérisation extensive. En effet, le développement exponentiel des outils d'analyses en génétique moléculaire durant la dernière décennie permet désormais d'identifier en quelques heures et à un coût abordable un très grand nombre d'altérations moléculaires dans les tissus tumoraux avec une résolution de plus en plus fine : mutations ponctuelles et insertions/délétions d'un ou plusieurs nucléotides détectés par séquençage haut débit NGS (Next Generation Sequencing) ; variations du nombre de copies (gain, amplification ou délétion) au niveau d'un gène ou d'une région chromosomique, et certains réarrangements structuraux (translocations non équilibrées par exemple), détectés par aCGH (array Comparative Genomic Hybridization).

De vastes programmes de séquençage complet des génomes tumoraux ont ainsi été lancés à travers le monde pour un grand nombre de types de cancers différents (4). Le premier de ces programmes, The Cancer Genome Project, duquel est issu le site COSMIC (Catalog Of Somatic Mutations In Cancer), a été initié en 2005 par le Sanger Institute, puis ont suivi l'International Cancer Genome Consortium (ICGC) fondé en 2008 (5) et The Cancer Genome Atlas (TCGA) à l'initiative du National Cancer Institute (NCI). Tous ces programmes visent à caractériser plusieurs centaines de tumeurs par type histologique, apportant ainsi une puissance suffisante à la découverte de nouvelles altérations "driver" jusqu'alors indétectables car de fréquence trop faible.

Ces programmes ont permis d'identifier un certain nombre d'altérations qui sont retrouvées de manière commune dans plusieurs types tumoraux différents (2). Par exemple, des mutations activatrices de *BRAF*, un oncogène codant une sérine/thréonine kinase impliquée dans la voie de signalisation des MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), ont été identifiées dans plus de 50% des mélanomes cutanés malins, ainsi que dans certains cancers du côlon, cancers papillaires de la thyroïde et autres tumeurs malignes (6). Des mutations ponctuelles activatrices dans le gène *PIK3CA*, codant la sous-unité catalytique p110 α de PI3K (phosphoinositide-3 kinase), sont retrouvées dans 20 à 30% des cancers du sein et du côlon, ainsi que dans des cancers de l'endomètre et de l'ovaire entre autres (7).

Ces données laissent donc entrevoir l'existence de mécanismes de tumorigenèse qui pourraient être partagés entre des types de tumeurs très variés.

1.3. IMPLICATIONS CLINIQUES DES ANALYSES HAUT DEBIT EN GENETIQUE MOLECULAIRE

1.3.1. Identification de biomarqueurs pronostiques et prédictifs

La détection à grande échelle de toutes les altérations moléculaires somatiques présentes dans la tumeur d'un patient, ainsi que de tous les variants génétiques propres à ce patient (SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms : polymorphismes nucléotidiques au niveau de l'ADN constitutionnel), permet désormais d'identifier des biomarqueurs génétiques pronostiques ou prédictifs, en corrélant ces données moléculaires aux données cliniques disponibles pour chaque patient. Les biomarqueurs pronostiques permettent de prédire le devenir du patient en termes de survie ou de progression de la maladie, tandis que les biomarqueurs prédictifs servent à prédire la réponse tumorale à un traitement particulier, ou sa toxicité, pour un patient donné (8).

En effet, il existe systématiquement des sous-populations de patients qui ne répondent pas aux traitements standards proposés, notamment parmi les patients atteints de cancers en première ligne métastatique, et présentent une survie réduite. Par exemple, les cancers (carcinomes pulmonaires ou colorectaux) présentant une mutation de *KRAS* ne répondent pas aux traitements par des inhibiteurs ciblant EGFR (9, 10).

Il est donc capital de pouvoir bénéficier de biomarqueurs pronostiques et prédictifs pertinents pour chaque type de cancer, afin de pouvoir adapter la prise en charge et les traitements des patients en identifiant les patients à risque de décès précoce ou de rechute précoce, ou susceptibles de présenter des sur-toxicités à certains traitements.

1.3.2. Nécessité d'une approche intégrée prospective

Les programmes incluant uniquement la caractérisation moléculaire à haut débit de l'ensemble des altérations génomiques présentes dans la tumeur de chaque patient permettent certes d'identifier les différentes voies de signalisation et acteurs impliqués, mais ne donnent pas d'informations sur la pertinence clinique des altérations détectées.

D'autre part, la quantité des données générées par les analyses génomiques haut débit est telle qu'il est impératif de pouvoir les corrélérer à des données cliniques (survie, progression, réponse aux traitements ou toxicité) afin d'en extraire des cibles thérapeutiques potentielles ou des biomarqueurs prédictifs ou pronostiques. En effet, plus de 3000 mutations ponctuelles et des dizaines voire des centaines d'altérations chromosomiques peuvent être identifiées dans un génome de cancer, la plupart n'étant que des altérations "passenger" (11). Les efforts actuels sont donc orientés vers l'identification des altérations jouant le rôle de "driver".

Par ailleurs, l'influence du statut immunitaire du patient sur le développement du cancer a été mise en évidence par de nombreuses études, suggérant la valeur pronostique et prédictive des biomarqueurs immunologiques comme la lymphopénie, notamment CD4 (12-14), la diversité des récepteurs des lymphocytes T (15), la surreprésentation des lymphocytes T régulateurs (Treg) dans la tumeur (16) ou les altérations fonctionnelles des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) (17, 18). De plus, il a récemment été démontré dans les carcinomes rénaux (19) et les cancers de l'ovaire (20) que la surexpression de PD-L1, un des ligands du récepteur PD-1 (programmed cell death 1), serait un des mécanismes-clés qui permettrait à la tumeur d'échapper au contrôle du système immunitaire. Les récents succès obtenus dans les essais cliniques utilisant un anti PD-1 ou un anti PD-L1 dans les carcinomes rénaux et les mélanomes (21, 22) démontrent le potentiel du ciblage des voies impliquées dans l'immunosuppression dans le traitement des tumeurs.

A l'heure actuelle, peu de programmes associent une identification des altérations génétiques tumorales (pour tout type de tumeurs solides et hématologiques) à une caractérisation du statut immunitaire du patient, ce que nous proposons de faire dans cette étude.

1.3.3. Programmes d'orientation des patients vers des essais de thérapies ciblées

Le diagnostic des cancers et leur prise en charge thérapeutique sont actuellement principalement basés sur des considérations histopathologiques (23). Les chimiothérapies cytotoxiques traditionnelles sont le plus souvent le traitement de première intention pour la majorité des cancers en phase avancée (localement avancés ou métastatiques). Cependant, la médecine personnalisée, qui consiste à adapter le traitement d'un patient aux altérations moléculaires ou génétiques détectées dans sa tumeur, prend une part de plus en plus importante dans la prise en charge thérapeutique des cancers. En effet, avec les améliorations constantes des techniques de génomique haut débit, la diminution progressive de leur coût et le développement d'outils bioinformatiques performants, il est désormais possible d'envisager d'établir le profil génétique individuel de la tumeur de chaque patient, menant vers la proposition de thérapeutiques ciblant spécifiquement les altérations génétiques identifiées et supposées responsables du développement et/ou de la progression tumorale.

Le trastuzumab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2/Neu, est l'une des premières thérapeutiques ciblées développées qui a permis une amélioration significative de la survie des patients atteints de cancers du sein, mais également de cancers gastriques, présentant une surexpression ou une amplification de HER2 (24).

L'intérêt en termes de bénéfice clinique de cibler le traitement sur les anomalies identifiées dans la tumeur a également été démontré par l'utilisation avec succès de l'imatinib (inhibiteur des tyrosines kinases ABL, KIT, PDGFR, CSF-1R et DDR1/2) dans différents types de tumeurs solides ou hématologiques avancées présentant des altérations de ces cibles, notamment dans les leucémies myéloïdes chroniques avec translocation BCR-ABL (25), les tumeurs stromales gastrointestinales avec mutations activatrices de KIT ou PDGFR (26-28) ou encore les mélanomes présentant des mutations ou amplifications de KIT (29). De la même manière, plusieurs autres inhibiteurs ciblant des protéines kinases se sont révélés efficaces sur les types tumoraux présentant des altérations de leurs cibles respectives, par exemple le vemurafenib dans les mélanomes mutés BRAF (30, 31) ou le crizotinib dans les adénocarcinomes pulmonaires présentant des mutations ou réarrangements de ALK (32).

Divers programmes visant à orienter les patients vers des essais de thérapies ciblées en phase précoce, en se basant sur le profil moléculaire de leur tumeur, ont vu le jour ces dernières années. Le M. D. Anderson Cancer Center a lancé en 2009 un programme de caractérisation moléculaire rétrospective des échantillons tumoraux d'archive (étude IMPACT, NCT00851032) pour tous les patients ayant des cancers avancés, afin de les orienter vers des études de phase I (33). L'étude SAFIR 01 (NCT01414933), lancée par le groupe UNICANCER en 2010, a pour objectif d'orienter les patientes présentant des cancers du sein métastatiques vers des essais de thérapie ciblée de phase I/II, en se basant sur les analyses moléculaires (aCGH et recherche ciblée de mutations « hot spot » par séquençage) sur un échantillon de biopsie d'une métastase réalisée à l'inclusion dans l'étude.

1.4. BUT DE LA RECHERCHE

Le programme ProfiLER n'évalue aucun médicament ou stratégie thérapeutique. Le but principal de ce programme est de proposer, à tous les patients atteints de tumeurs malignes solides ou hématologiques de tous types histologiques à un stade avancé, l'établissement du profil génétique et immunologique de leur tumeur afin de réaliser une cartographie des profils génétiques et immunologiques pour tous les types de cancers étudiés.

En fonction des altérations identifiées dans le profil de leur tumeur, ces patients pourront être orientés vers des thérapies ciblées ou immunothérapies adaptées (selon les recommandations de la RCP moléculaire), soit commercialisées et prescrites dans le cadre de leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), soit dans le cadre d'essais cliniques ouverts au Centre Léon Bérard (ou dans d'autres centres) adaptés à leur situation clinique et selon les critères d'inclusion propres à ces essais.

La corrélation des profils génétiques tumoraux avec le statut immunitaire des patients et les données cliniques (progression, réponse tumorale, ...) collectées à partir de leurs dossiers médicaux devrait

permettre d'identifier des biomarqueurs ayant une valeur prédictive potentielle et d'identifier si des anomalies génétiques particulières sont corrélées avec les altérations du statut immunitaire des patients.

2. BALANCE BENEFICES / RISQUES DE L'ETUDE

Un bénéfice individuel est attendu. En effet, suite à l'établissement du profil génétique et/ou immunologique de leur tumeur, la prise en charge thérapeutique des patients pourra être adaptée selon les recommandations émises lors de la RCP moléculaire (orientation vers une thérapie ciblée ou immunothérapie commercialisée ou dans le cadre d'un essai clinique). Plusieurs exemples de cet ordre ont été rapportés pour les mutations de *KIT*, de *ALK* ou encore de *BRAF*.

Les données issues des profils génétiques et immunologiques aideront à améliorer les connaissances sur la distribution des différentes anomalies moléculaires et leur épidémiologie, ainsi que sur la physiopathologie des types de cancers concernés (bénéfice collectif). Leur corrélation avec les données cliniques récoltées rétrospectivement devrait permettre l'identification de biomarqueurs ayant une valeur prédictive potentielle pouvant optimiser le traitement et la prise en charge des futurs patients.

Les échantillons tumoraux seront en général déjà disponibles (récupérés à l'occasion d'une exérèse chirurgicale ou d'une biopsie réalisées précédemment dans le cadre de la prise en charge standard des patients). Si l'investigateur le juge nécessaire et sous réserve de l'accord du patient (et/ou ses parents ou son représentant légal) et de la confirmation par le radiologue de la faisabilité de la biopsie/ponction sans risque pour le patient, un maximum de 2 prélèvements de tissu tumoral sera récupéré à l'occasion d'une biopsie/ponction d'une lésion accessible. L'accessibilité, le choix du site biopsié/ponctionné et la quantité prélevée de tissu/cellules seront laissés à l'appréciation de l'investigateur et/ou du radiologue réalisant la biopsie/ponction. Le recours à la biopsie se fera de manière raisonnée et avec discernement, en particulier pour les patients mineurs.

Le prélèvement des échantillons sanguins supplémentaires (4 tubes au maximum pour les patients majeurs) pourra être réalisé en deux fois si le patient a reçu un traitement dans les 3 semaines précédant la signature du consentement et pourra nécessiter deux piqûres supplémentaires si aucun bilan sanguin n'est prévu: 1 tube sera prélevé pour tous les patients majeurs et les mineurs de 40 kg ou plus dès la signature du consentement ; les 3 autres tubes seront prélevés uniquement pour les patients majeurs du Centre Léon Bérard soit en même temps que le premier tube, soit lors d'une prochaine visite prévue dans le suivi standard du patient (si le patient a reçu un traitement dans les 3 semaines précédentes). La quantité totale de sang prélevée pour cette étude sera faible (environ 32 ml au maximum pour les patients majeurs et 6 ml au maximum pour les mineurs de 40 kg et plus). La ponction veineuse chez les mineurs sera réalisée avec le matériel pédiatrique approprié, après l'application d'une crème anesthésiante si besoin.

Au vu de ces éléments, le promoteur considère la balance bénéfice/risque favorable pour le participant à cette recherche.

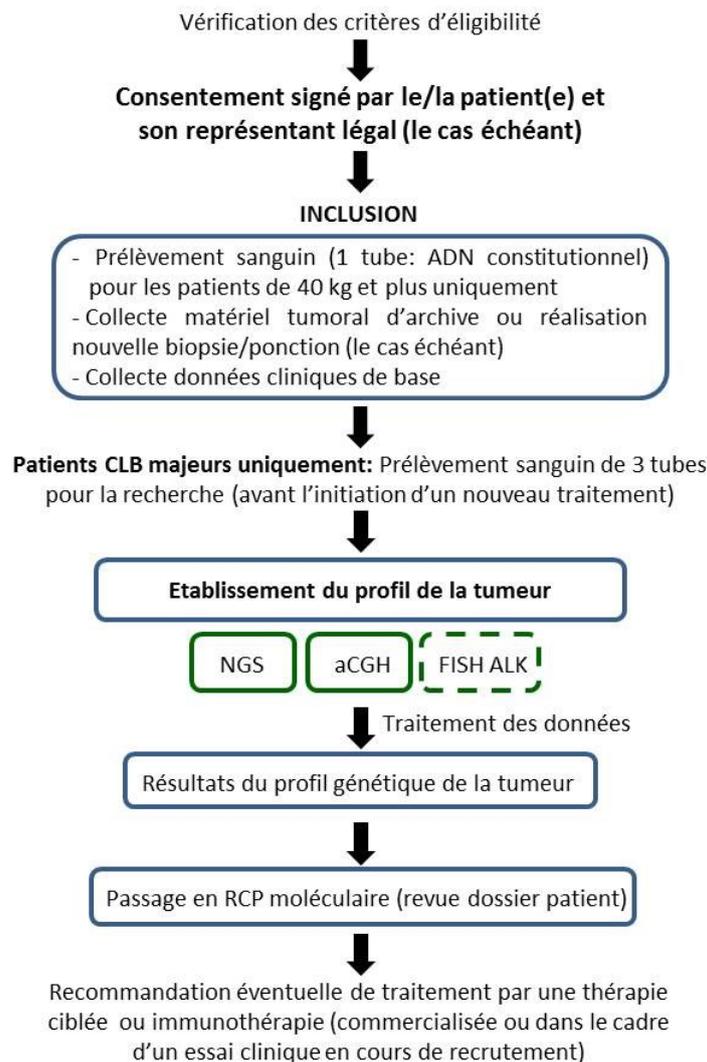
3. PLAN DE L'ETUDE

3.1. DESIGN ET SCHEMA GLOBAL DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte, multicentrique, non randomisée, associée à une collection d'échantillons biologiques (matériel tumoral d'archive ou fraîchement collecté lors d'une biopsie/ponction, échantillons sanguins), une collecte de données cliniques, et à une étude de biomarqueurs génétiques et immunologiques.

Ce programme sera proposé à tous les patients atteints de tumeurs malignes solides ou hématologiques à un stade avancé (voir le schéma global de l'étude ci-dessous).

Schéma global de l'étude



Aucun suivi n'est prévu pour cette étude. Des données cliniques (progression, réponse tumorale aux différents traitements reçus dans l'intervalle, dates de début/fin des traitements reçus, PS ECOG, date de décès le cas échéant) seront collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients inclus ayant un profil génétique exploitable de leur tumeur, pour une durée d'au moins 36 mois après leur inclusion dans l'étude.

3.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

3.2.1. Objectif principal

L'objectif principal est de réaliser une cartographie des profils génétiques (pour les gènes cibles pré-identifiés en **Annexe 1**) pour tous les types de tumeurs malignes solides ou hématologiques à un stade avancé.

3.2.2. Objectifs secondaires

- Réaliser une cartographie des profils immunologiques pour tous les types de tumeurs malignes solides ou hématologiques à un stade avancé.
- Déterminer pour chaque type histologique de tumeur des profils d'altérations génétiques et/ou immunologiques caractéristiques, ainsi que des altérations éventuellement communes entre des types histologiques différents.
- Décrire les thérapies ciblées recommandées et/ou reçues par les patients sur la base de leur profil moléculaire.
- Identifier des biomarqueurs génétiques et/ou immunologiques (ou des profils moléculaires) ayant une valeur prédictive potentielle sur la réponse aux traitements.
- Décrire l'impact clinique de ce profilage moléculaire.

3.2.3. Objectifs ancillaires

- Identifier les biomarqueurs (altérations constitutionnelles ou somatiques dans les cellules tumorales) potentiellement corrélés aux altérations systémiques ou locales du statut immunitaire observées chez certains patients atteints de cancers avancés (lymphopénie, notamment CD4, surreprésentation des Treg, altérations des DC, surexpression de PD-L1 ou M-CSF ...).
- Evaluer les modifications dans les profils génétiques et/ou immunologiques en cas de progression de la maladie (si plusieurs profils sont disponibles pour le même patient)

3.3. DUREE DE L'ETUDE

La **période d'inclusion** s'étendra sur 54 mois (ou jusqu'à l'obtention d'un profil génétique tumoral exploitable pour 2000 patients).

Aucun suivi n'est prévu. Des données cliniques seront collectées rétrospectivement pour une durée d'au moins 36 mois après l'inclusion du patient dans l'étude à partir de son dossier médical (pour les patients inclus ayant un profil génétique exploitable de leur tumeur), afin d'avoir un recul suffisant pour le recueil rétrospectif des données.

La **durée globale de l'essai** sera d'au maximum 90 mois (fin de l'étude et analyse finale : 36 mois après l'inclusion du dernier patient).

4. POPULATION DE L'ETUDE

4.1. CRITERES D'INCLUSION

11. Confirmation histologique ou cytologique du diagnostic de tumeur maligne solide ou hématologique de tout type histologique à un stade avancé (localement avancé ou métastatique).
12. Disponibilité de matériel tumoral pour l'établissement du profil génétique : soit matériel tumoral d'archive disponible, soit nouvelle biopsie/ponction d'une lésion accessible réalisable (maladie biopsiable), si celle-ci est jugée nécessaire par l'investigateur.
NB : Les lésions osseuses et cérébrales ne sont pas considérées comme des lésions accessibles.
13. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
14. Consentement éclairé signé par le patient et/ou par les parents (ou le tuteur légal) pour les patients âgés de moins de 18 ans.

4.2. CRITERES DE NON-INCLUSION

- E1. Aucun matériel tumoral disponible pour l'établissement du profil de la tumeur.

5. DEROULEMENT DE L'ETUDE

5.1. INFORMATION ET CONSENTEMENT DU PATIENT

Une fois les critères d'éligibilité vérifiés par l'investigateur (notamment disponibilité de matériel tumoral d'archive ou nouvelle biopsie/ponction d'une lésion accessible réalisable si jugée nécessaire), la note d'information de l'étude ainsi que le formulaire de consentement éclairé seront remis au patient, en complément de l'information sur l'étude donnée oralement par l'investigateur. Après en avoir pris connaissance et après un délai de réflexion suffisant, le/la patient(e) devra donner son consentement par écrit en datant et signant personnellement le formulaire de consentement qui sera également daté et signé par l'investigateur (l'original signé sera archivé par l'investigateur, une copie sera remise au patient). Pour les patients mineurs en âge de comprendre et donner leur accord, la note d'information spécifique à la tranche d'âge du patient devra lui être remise et le patient devra signer le consentement. Pour les mineurs non émancipés, le consentement doit être également signé par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale (les 2 parents, ou le tuteur légal le cas échéant) après qu'ils aient pris connaissance de la note d'information leur étant destinée. Le consentement des personnes majeures sous tutelle ou curatelle doit être obtenu et attesté par leur représentant légal.

Après la signature du consentement de l'étude par le/la patient(e) et/ou ses parents ou son représentant légal, l'inclusion du patient (voir section 5.2.1) et les procédures de collecte des échantillons tumoraux et sanguins pourront être réalisées (voir section 5.2.2).

Aucune procédure de l'étude ne doit être réalisée avant la signature du consentement par le patient et/ou ses parents ou son représentant légal.

*NB : Un patient ayant déjà signé un consentement ProfiLER (qu'il ait été inclus ou non dans l'étude ensuite) pourra se voir proposer un nouveau consentement ProfiLER si l'investigateur désire établir un nouveau profil de la tumeur du patient et **UNIQUEMENT** si la maladie du patient a progressé depuis la signature du premier consentement. Le patient sera inclus seulement si un échantillon de cette progression peut être obtenu (le profil de la tumeur sera réalisé sur cet échantillon).*

5.2. INCLUSION DES PATIENTS

5.2.1. Procédure d'enregistrement du patient

L'investigateur complètera le formulaire d'inclusion et procèdera à l'inclusion du patient sur la plateforme d'inclusion en ligne de l'étude.

Le numéro d'identification du patient dans l'étude lui sera alors fourni et les données cliniques de base (voir section 5.2.3) seront collectées dans le bordereau correspondant du CRF à partir du dossier médical du patient. Ce numéro devra être reporté dans le cahier d'observation (CRF, Case Report Form) du patient ainsi que sur tout document lié à l'étude concernant ce patient.

Le profil génétique (voir section 5.3.1) et immunologique (voir section 5.3.2) sera réalisé à partir du matériel tumoral disponible, ainsi qu'à partir d'un échantillon sanguin.

5.2.2. Collecte des échantillons tumoraux et sanguins

Echantillons tumoraux

Le choix de l'utilisation de matériel d'archive ou de la prescription d'une nouvelle biopsie/ponction pour l'établissement du profil de la tumeur est laissé à l'appréciation de l'investigateur. **Le recours à une nouvelle biopsie/ponction devra être envisagé avec discernement, et avec l'accord du patient (et de son représentant légal le cas échéant)**, afin de minimiser les risques de complications et de douleur pour le patient (notamment pour les biopsies intra-thoraciques), en utilisant les procédures les moins invasives possibles, en accord avec les recommandations cliniques s'appliquant suivant la localisation de la lésion. Les lésions considérées à risque d'entraîner un pneumothorax, des complications hémorragiques ou toute autre complication, ainsi que les lésions cérébrales et osseuses, ne sont pas considérées comme des lésions accessibles sans danger et ne doivent pas être biopsiées, à moins qu'une confirmation histologique de la progression de la maladie ne soit nécessaire médicalement pour la prise en charge du patient. **Pour les patients mineurs, le recours à une nouvelle biopsie/ponction ne doit être envisagé qu'en cas d'absolue nécessité.**

Le matériel tumoral d'archive disponible pour le patient sera récupéré sous la responsabilité de l'investigateur [matériel FFPE (fixé en formol tamponné et inclus en paraffine) impérativement; l'utilisation de matériel congelé n'est possible que si ce matériel est archivé au Centre Léon Bérard et considéré le plus représentatif].

Si l'investigateur juge nécessaire de réaliser une nouvelle biopsie/ponction d'une lésion accessible, l'inclusion du patient dans l'étude devra avoir lieu avant la réalisation de la biopsie/ponction (si la maladie est confirmée comme biopsiable).

L'accessibilité, le choix du site biopsié/ponctionné et la quantité prélevée de tissu/cellules seront laissés à l'appréciation de l'investigateur et/ou du radiologue réalisant la biopsie/ponction. Dans la mesure du possible, 2 prélèvements devront être collectés lors de la biopsie/ponction : l'un sera congelé extemporanément dans l'azote liquide et le plus représentatif (après apposition et évaluation de la cellularité) sera fixé en formol tamponné 10% et inclus en paraffine (FFPE), selon les procédures fournies pour l'étude. Si, pour diverses raisons techniques (taille de la lésion, accessibilité, gêne lors du prélèvement...), seul 1 prélèvement a pu être réalisé, celui-ci sera fixé en formol tamponné et inclus en paraffine.

Le prélèvement FFPE sera transmis immédiatement au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du Centre Léon Bérard selon les procédures fournies, le prélèvement congelé sera stocké en attente de son rapatriement au Centre de Ressources Biologiques du Centre Léon Bérard.

Le matériel tumoral FFPE sera revu par un anatomopathologiste du Centre Léon Bérard, afin d'évaluer la cellularité (pourcentage de cellules tumorales) de l'échantillon et d'identifier la zone d'intérêt pour l'extraction d'ADN tumoral selon les procédures standardisées internes.

Echantillons sanguins

Un prélèvement de sang périphérique sera réalisé et inclura :

- **Pour tous les patients de 40 kg ou plus** : 1 tube EDTA (sang total) pour l'extraction de l'ADN constitutionnel et l'analyse des caractéristiques génétiques constitutionnelles du patient qui servira à l'établissement du profil génétique de la tumeur.

Pour les détails concernant le type de tubes à utiliser, les délais de collecte, le stockage éventuel et les délais et conditions de transfert des échantillons vers les plateformes d'analyses, le personnel du centre investigateur se référera aux procédures spécifiques fournies pour l'étude.

L'ADN constitutionnel extrait à partir du tube dédié sera conservé au Centre de Ressources Biologiques du Centre Léon Bérard et pourra être également utilisé pour des recherches scientifiques et médicales ultérieures en oncologie.

5.2.3. Collecte des données cliniques de base

Les données cliniques de base suivantes seront collectées dans le CRF à partir du dossier médical du patient:

- Données démographiques (dont date de naissance, sexe)
- Principaux antécédents et éventuelles maladies concomitantes significatives
- Caractéristiques histologiques et cliniques de la tumeur, dont date du diagnostic initial, site initial de la tumeur, classification TNM, nombre et localisation des sites métastatiques (si applicable)
- Traitements antérieurs ou en cours (chirurgie, radiothérapie, thérapie hormonale, chimiothérapies...)
- PS ECOG à l'inclusion
- Numération lymphocytaire (si un bilan a été réalisé dans les 30 jours précédant l'inclusion)
- Niveau sanguin de LDH (lactate déshydrogénase) (si un bilan a été réalisé dans les 30 jours précédant l'inclusion)

5.2.4. Collecte d'échantillons sanguins pour la recherche (uniquement pour les patients majeurs du Centre Léon Bérard)

Un prélèvement de sang périphérique sera réalisé **après l'inclusion du patient**, lors d'une visite prévue dans le cadre de sa prise en charge standard **et uniquement si le patient n'a pas reçu de traitement (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie ou radiothérapie) dans les 3 semaines précédentes** (e.g. avant l'initiation d'un nouveau traitement).

Trois tubes au maximum seront collectés pour les études ancillaires (dont l'analyse phénotypique des sous-populations lymphocytaires : immunophénotypage), qui seront stockés au CRB et utilisés pour des recherches médicales et scientifiques ultérieures.

5.3. ETABLISSEMENT DU PROFIL GENETIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE LA TUMEUR

Les données générées par ces différentes techniques seront analysées et filtrées à l'aide de logiciels adaptés de traitement bioinformatique des données au niveau des différentes plateformes techniques impliquées, afin d'identifier les anomalies les plus pertinentes.

Le résultat du profil génétique de la tumeur sera rendu sous la forme d'un rapport listant l'ensemble des altérations génétiques identifiées et leur effet biologique attendu.

Si le patient est inclus dans l'étude à l'occasion d'une progression de sa maladie, tous les efforts devront être faits pour minimiser le délai entre la signature du consentement et la revue en RCP moléculaire du rapport du profil génétique de la tumeur dans la mesure où la prise en charge

thérapeutique du patient pourra être adaptée selon les recommandations émises suite à la RCP moléculaire.

5.3.1. Analyses pour l'établissement du profil génétique de la tumeur

NGS (Next Generation Sequencing) – Plateforme de recherche translationnelle

Des mutations/insertions/délétions seront recherchées dans l'ADN tumoral par séquençage haut débit (machine Ion Torrent PGM Sequencer de Life Technologies) d'un panel prédéfini de gènes (**Annexe 1**), incluant des gènes connus comme étant mutés dans les cancers (y compris les gènes de prédisposition au cancer du sein *BRCA1* et *BRCA2*) et pouvant être ciblés par des thérapies ciblées, ainsi que d'autres gènes impliqués dans les processus de tumorigenèse mais pour lesquels aucune thérapie ciblée n'a encore été développée. Cette liste n'est pas exhaustive et pourra être modifiée en fonction des besoins et des types tumoraux analysés. L'ADN constitutionnel sera également soumis à l'analyse NGS et les résultats seront utilisés pour différencier, parmi les altérations génétiques mises en évidence dans l'ADN tumoral, les mutations somatiques des polymorphismes constitutionnels (pour des raisons éthiques, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont exclus de l'analyse de l'ADN constitutionnel par NGS).

aCGH (array Comparative Genomic Hybridization) – Département de Biopathologie

Une analyse des variations du nombre de copies des gènes sera réalisée à partir de l'ADN tumoral par hybridation génomique comparative sur puces (puces CytoScanHD, plateforme Affymetrix ; ou puces 4 x 180K, plateforme Agilent), détectant les gains, amplifications, délétions et points de cassure dans le panel des gènes listé en **Annexe 1**. Les puces 4 x 180K sur plateforme Agilent permettront de détecter uniquement les variations du nombre de copies des gènes (gains/amplifications/délétions) et les points de cassure. Les puces CytoScanHD sur plateforme Affymetrix permettront la détection des variations du nombre de copies des gènes, des points de cassure et également des pertes d'hétérozygotie (LOH, Loss of Heterozygosity) grâce à la cartographie des polymorphismes nucléotidiques (SNP). Les puces Agilent seront utilisées dans un premier temps, en attendant la mise en place au Centre Léon Bérard de la technologie Affymetrix (courant 2013).

FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) – Département de Biopathologie

Les réarrangements impliquant le gène *ALK* et non détectables par NGS ou aCGH (translocations équilibrées) seront analysés par hybridation de sondes fluorescentes sur les échantillons tumoraux (FFPE de préférence, ou congelés).

5.3.2. Analyses pour l'établissement du profil immunologique de la tumeur

Immunohistochimie (IHC) – Département de Biopathologie

L'expression de marqueurs immunologiques pertinents (par exemple les cibles de traitement d'immunothérapie, telles que PD-L1, M-CSF/CSF-1R,... voir **Annexe 1**) sera analysée par immunomarquage (IHC) (selon les procédures standard du centre) sur un échantillon tumoral FFPE.

5.4. ORIENTATION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT EN RCP MOLECULAIRE

Le rapport du profil génétique de la tumeur devra être transmis pour revue en RCP moléculaire selon les procédures de l'étude fournies.

En fonction des altérations identifiées dans le profil génétique de la tumeur et des données du dossier médical du patient (présenté sous forme anonymisée), les membres de la RCP moléculaire (plusieurs oncologues du Centre Léon Bérard ainsi que les responsables des différentes plateformes techniques et des experts scientifiques) pourront recommander, si nécessaire, l'orientation du patient vers une thérapie ciblée ou immunothérapie adaptée :

- soit commercialisée et prescrite dans le cadre de son AMM
- soit dans le cadre d'un essai clinique en cours de recrutement au Centre Léon Bérard (ou dans un autre centre) selon les critères d'éligibilité propres à cet essai.

5.5. COLLECTE RETROSPECTIVE DES DONNEES CLINIQUES DU PATIENT

Cette étude n'évalue aucun traitement expérimental et aucun suivi particulier n'est prévu dans le cadre de cette étude. Le suivi et le traitement des patients seront réalisés selon les standards du centre ou dans le cadre des essais cliniques dans lesquels ils auront éventuellement été inclus à la suite de la revue du profil génétique de leur tumeur en RCP moléculaire.

Dans le cadre de l'étude, les données cliniques suivantes seront collectées rétrospectivement dans le CRF à partir du dossier médical du patient (**si disponibles**) pour une durée d'au moins 36 mois après son inclusion dans l'étude:

- Réponse tumorale observée à chaque ligne de traitement
- Date(s) de progression(s) de la maladie
- PS ECOG à l'initiation de chaque ligne de traitement
- Nature, dose, dates de début/fin pour chaque traitement anti-cancéreux: chirurgie tumorale, radiothérapie (à l'exception des radiothérapies palliatives), thérapie hormonale, chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie...
- Numération lymphocytaire à l'initiation de chaque ligne de traitement
- Niveau sanguin de LDH (lactate déshydrogénase) à l'initiation de chaque ligne de traitement
- Date du décès le cas échéant (dont recueil des informations sur les décès de cause toxique liés au traitement).

La réponse tumorale et la progression (clinique et/ou radiologique) seront laissées à l'appréciation de l'investigateur et/ou du radiologue.

5.6. FIN DE L'ETUDE

La fin programmée de l'étude est définie à 36 mois après l'inclusion du dernier patient, afin d'avoir un recul suffisant pour le recueil rétrospectif des données à partir des dossiers médicaux.

L'étude pourra être interrompue avant cette date pour des raisons administratives ou dans le cas où l'on disposerait de nouvelles données influençant le rapport bénéfice/risque, et sur décision du Promoteur ou des autorités réglementaires.

Si l'étude est arrêtée prématurément ou suspendue, le Promoteur en informera immédiatement les investigateurs, les autorités réglementaires et le Comité de Protection des Personnes (CPP), en précisant la raison.

Dans tous les cas, les patients continueront à être suivis et traités dans le cadre de leur suivi standard ou dans l'essai clinique où ils auront éventuellement été inclus.

6. ETUDES ANCILLAIRES (Centre Léon Bérard uniquement)

Une étude exploratoire sera réalisée dans le but d'identifier une éventuelle corrélation entre les anomalies systémiques ou locales du statut immunitaire observées chez certains patients atteints de cancers avancés (lymphopénie, notamment CD4, surreprésentation des Treg ou des macrophages, altérations des DC, surexpression de PD-L1, M-CSF ...) et les altérations génétiques constitutionnelles ou somatiques mises en évidence dans le profil génétique de la tumeur des patients.

Pour les patients éventuellement inclus plusieurs fois dans l'étude, les modifications éventuelles des profils génétiques et/ou immunologiques (y compris des sous-populations de cellules immunes) en cas de progression de la maladie seront évaluées. Les différents profils et données disponibles pour un même patient seront comparés.

Tous les échantillons biologiques collectés durant l'étude (échantillons sanguins et tumoraux) et les données cliniques associées (si requises) pourront être mis à disposition des chercheurs, de manière anonyme, pour des projets de recherche approuvés par le comité de revue interne du CRB du Centre Léon Bérard, où seront conservés les échantillons.

6.1. ANALYSE PHENOTYPIQUE DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES

Le tube de sang total dédié à cette analyse devra être transmis à la plateforme PI3 (Christophe Caux) du Centre Léon Bérard selon les procédures spécifiques fournies.

Les différentes populations de cellules immunitaires, ainsi que leur état d'activation, seront analysées par cytométrie de flux (Facs-Quanto) sur sang total, par le biais de marquages multiparamétriques (7 paramètres) : les sous-populations de cellules dendritiques et myéloïdes (pDC, mDC) et monocytes, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4+ ou CD8+ naïfs et effecteurs, Treg, les lymphocytes de l'immunité innée (NK, NKT, $\gamma\delta$).

6.2. ANALYSE DE L'EXPRESSION TUMORALE DE DIFFERENTS MARQUEURS ET CELLULES IMMUNES

L'expression de divers marqueurs dont la valeur pronostique (ou prédictive) est connue ou suspectée (Treg, DC, macrophages) ou des cibles thérapeutiques potentielles (ICOS, CD73, ...) sera évaluée par immunomarquage de façon rétrospective sur les échantillons tumoraux FFPE collectés.

7. METHODOLOGIE STATISTIQUE

7.1. CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE

7.1.1. Critère principal de jugement

Description dans la cohorte générale et pour chaque type histologique des taux d'incidence de chaque anomalie génétique détectée parmi les gènes cibles pré-identifiés (**Annexe 1**), avec leurs intervalles de confiance.

7.1.2. Critères secondaires

- Description dans la cohorte générale et pour chaque type histologique des taux d'incidence de chaque anomalie immunologique détectée, avec leurs intervalles de confiance.
- Comparaison des profils génétiques et immunologiques entre les patients présentant le même type de tumeurs, ou bien entre tumeurs de différents types
- Réponse tumorale clinique et radiologique (à l'appréciation de l'investigateur et/ou du radiologue) à chaque traitement reçu par le patient dans l'intervalle entre la signature du consentement et la fin de sa participation à l'étude (pour une durée d'au moins 36 mois après son inclusion), si les données sont disponibles dans le dossier médical du patient.
- Type de thérapies ciblées recommandées et/ou reçues sur la base du profilage moléculaire et nombre de patients par thérapie.
- Description de la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et de la réponse tumorale clinique et radiologique (à l'appréciation de l'investigateur et/ou du radiologue) à chaque traitement reçu par le patient pour une durée d'au moins 36 mois après l'inclusion.

7.2. NOMBRE DE SUJETS

Le nombre de sujets nécessaire a été fixé à 2000 patients ayant un profil génétique exploitable de leur tumeur. Cet effectif a été calculé pour permettre d'obtenir avec une précision suffisante un intervalle de confiance bilatéral à 95% autour de l'incidence d'une anomalie génétique observée.

- Si l'incidence observée est de 5%, l'inclusion de 2000 patients permettra d'obtenir un intervalle de confiance à 95% ayant une étendue inférieure à 2% (IC95% = [4% - 6%]).
- Si l'incidence observée est de 2%, l'inclusion de 2000 patients permettra d'obtenir un intervalle de confiance à 95% ayant une étendue d'environ à 1.2% (IC95% = [1.4% - 2.6%]).
- Si l'incidence observée est de 1%, l'inclusion de 2000 patients permettra d'obtenir un intervalle de confiance à 95% ayant une étendue aux environ de à 8‰ (IC95% = [0.06% - 1.4%]).

7.3. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse du critère principal sera réalisée en construisant un intervalle de confiance à 95 % de l'incidence des anomalies génétiques détectées parmi les gènes ciblés. La population d'analyse sera constituée de tous les patients inclus pour lesquels les résultats de l'analyse mutationnelle seront disponibles.

De manière générale, les données qualitatives seront présentées par leurs fréquences, leurs pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95%. Les données quantitatives seront décrites par la moyenne, l'écart type, la médiane, la valeur du 1^{er} et 3^{ème} quartile, le minimum et le maximum. Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3.

Le gel de base des données cliniques sera réalisé 36 mois après l'inclusion du dernier patient. Le statut vital (survie) pour chaque patient inclus sera actualisé au moment du gel de base. La corrélation entre les données cliniques collectées (réponse tumorale, progression, survie) et les biomarqueurs génétiques et immunologiques identifiés dans le profil de la tumeur du patient sera étudiée en utilisant un modèle de survie (pour l'évaluation de la progression et de la survie) ou un modèle logistique (pour l'évaluation de la réponse).

8. GESTION DE L'ETUDE

8.1. CENTRE DE COORDINATION – TRAITEMENT DES DONNEES

La gestion du projet sera assurée par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du Centre Léon Bérard (DRCI-CLB), labellisée par l'INCa comme Centre de Traitement des Données.

8.2. COMITE DE PILOTAGE

Le Comité de pilotage sera constitué de l'investigateur coordonnateur de l'étude, des responsables de chaque plateforme technique impliqués dans l'étude et des responsables de l'essai au Centre de coordination (chef de projet et/ou responsable du pôle statistique). Il se réunira tous les 6 mois pour prendre les décisions relatives à l'étude (recommandations, décision d'arrêt de l'étude...).

9. PHARMACOVIGILANCE

Cette étude s'inscrivant dans le cadre des études dites "recherche biomédicale hors produits de santé", **seuls les événements indésirables graves directement liés aux procédures de l'étude (biopsies/ponctions et prélèvements supplémentaires de sang) devront être reportés par les investigateurs.**

9.1. GENERALITES

9.1.1. Définitions

- **Événement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche.
- **Effet indésirable**: toute réaction nocive survenant et non désirée, liée à la recherche.
- **Événement ou Effet Indésirable Grave (EIG)** : tout évènement ou tout effet indésirable qui :
 - entraîne le décès ;
 - met en jeu le pronostic vital ;
 - entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ;
 - provoque une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave ;
 - se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
 - est jugé médicalement significatif (i.e. a nécessité un acte pour éviter une évolution vers une gravité supérieure).

NB : *La confusion est fréquente entre gravité et événement : l'hospitalisation n'est pas un événement indésirable grave à elle seule mais elle est motivée par un événement indésirable grave.*

- **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le protocole de recherche.
- **Fait nouveau** : toute nouvelle donnée de sécurité pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la

recherche. Il s'agit notamment de toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave inattendu (EIGI), des suspicions d'effets indésirables graves survenus chez des participants ayant terminé l'essai, tout fait nouveau concernant l'essai clinique ou l'utilisation du médicament lorsqu'il est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants.

9.1.2. Intensité

Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

En priorité, l'investigateur doit utiliser les critères d'intensité de l'échelle étendue publiée par le NCI (**Annexe 2**).

L'investigateur doit arrondir la mesure au grade supérieur correspondant à l'intensité observée. Si l'événement indésirable ne correspond à aucun de ceux listés, l'investigateur utilisera les conventions suivantes :

- **légère** (grade 1) : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- **modérée** (grade 2) : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- **sévère** (grade 3) : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient ;
- **très sévère** (grade 4) : impose des mesures de réanimation/ menace le pronostic vital ;
- **décès** (grade 5).

9.2. EVENEMENTS INDESIRABLES NECESSITANT UNE DECLARATION IMMEDIATE PAR L'INVESTIGATEUR

Seuls les EIG directement liés aux procédures de l'étude (biopsies/ponctions et prises de sang) devront être déclarés.

Les situations suivantes qui remplissent la définition d'un événement indésirable grave (EIG), ne seront pas considérées comme EIG et ne nécessiteront pas de déclaration immédiate :

- tout effet indésirable directement lié au traitement du cancer,
- toute hospitalisation dans le cadre d'une progression du cancer,
- toute hospitalisation prévue initialement dans le cadre du protocole (notamment hospitalisation liée à la réalisation de la biopsie/ponction),
- tout décès en relation avec la progression ou le traitement du cancer,

9.3. PROCEDURE DE NOTIFICATION DES EIG AU PROMOTEUR

L'investigateur informe immédiatement le Promoteur de tous les événements indésirables graves se produisant durant l'étude et jugés imputables à la recherche, dans un rapport écrit, à l'exception des événements indésirables décrits au paragraphe 9.2. (Événements indésirables ne nécessitant pas une déclaration immédiate par l'Investigateur).

→ Procédure de déclaration

① **L'investigateur documente le plus précisément possible, date et signe la fiche de déclaration d'un événement indésirable.**

Pour être recevable, ce formulaire doit contenir au moins :

- Le numéro d'identification du patient (son numéro de code dans la recherche) ;
- Le nom et la signature de l'investigateur notifiant l'événement;
- Le diagnostic posé et la description de l'EIG ainsi que toute information pertinente pour l'évaluation de l'événement.
- Une évaluation du lien de causalité (**relié/non relié**) entre l'événement et le protocole de recherche (ou avec les traitements que prend le patient, une pathologie sous-jacente ou une autre cause).

Les informations complémentaires devront être transmises dans les meilleurs délais.

② **Il le faxe immédiatement à la pharmacienne déléguée ☎ 09 81 40 42 80 (Anne MILLARET) et au Centre de coordination ☎ 04 78 78 27 15**

Les différents bilans et comptes-rendus (d'hospitalisation, d'imagerie) nécessaires à l'évaluation de l'événement sont impérativement joints à la fiche de déclaration initiale ou transmis dans les meilleurs délais. **Tous ces documents doivent être anonymisés.**

En cas de données manquantes nécessaires à l'évaluation du cas, un complément d'information sera demandé par le CRPV à l'Investigateur. Celui-ci devra adresser les différents éléments au CRPV dans les 48 heures ou dans les meilleurs délais.

L'Investigateur est responsable du suivi médical approprié des patients jusqu'à la résolution ou la stabilisation de l'effet ou jusqu'au décès du patient. **Cela peut impliquer parfois que ce suivi se prolonge après la sortie de l'essai du patient.**

Il transmet rapidement les informations de suivi au CRPV à l'aide du formulaire de déclaration des EIG (en cochant la case Suivi n° X pour préciser qu'il s'agit d'un suivi et non d'un rapport initial) dans les 48 heures suivant leur obtention. Il transmet également le dernier suivi à la résolution ou à la stabilisation de l'EIG.

Il conserve les documents concernant l'événement indésirable grave afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

De même, l'Investigateur fait part au CRPV de tout fait nouveau de sécurité, et lui adresse les informations complémentaires et les données de suivi concernant ce fait nouveau.

→ **Période de déclaration**

Tout EIG lié aux procédures de l'étude doit être déclaré :

- A partir de la date de signature du consentement,
- **Pendant 30 jours après la date de réalisation de l'acte interventionnel spécifique à l'étude définie comme:**
 - ✓ la date de la prise de sang réalisée pour la collecte des échantillons sanguins de l'étude dans le cas où le patient n'a pas besoin d'être biopsié/ponctionné selon les critères de l'étude ;
 - ✓ la date de réalisation de la biopsie/ponction (le cas échéant).

9.4. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR

Le CRPV de Lyon représente le CLB pour la pharmacovigilance des essais cliniques dont il est le Promoteur.

Le Promoteur **recueille les déclarations** d'événements indésirables et leurs suivis adressés par l'investigateur.

Il recueille, auprès de l'investigateur notificateur, toutes les **informations complémentaires** nécessaires à l'évaluation des cas.

Il évalue le **lien de causalité** de l'événement indésirable grave avec le protocole de l'essai, ou avec les traitements concomitants, ou avec une pathologie sous-jacente, ou avec une autre cause.

Il qualifie les EIG en effets indésirables graves **attendus** (EIGA) ou effets indésirables graves **inattendus** (EIGI).

Le Promoteur **déclare** toutes les suspicions d'EIGI à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), au Comité de Protection des Personnes (CPP) et aux investigateurs principaux.

La déclaration des suspicions d'EIGI doit être faite :

- dans un délai de 7 jours pour les cas fatals ou menaçant le pronostic vital. Des informations de suivi doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.
- dans un délai de 15 jours calendaires dans tous les autres cas. Les informations de suivi doivent être transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Le Promoteur tient un **répertoire des événements indésirables** qui lui ont été notifiés.

Le Promoteur communique les **informations complémentaires demandées par le CPP** en cas de décès d'une personne participant à la recherche.

Le Promoteur rédige un **rapport annuel de sécurité** colligeant notamment tous les effets indésirables graves (attendus et inattendus) et le transmet à l'ANSM, au CPP et aux investigateurs principaux.

Le Promoteur alerte l'Investigateur coordonnateur en cas d'identification d'un **fait nouveau** de sécurité et propose des mesures urgentes de sécurité à appliquer.

Le Promoteur adresse toute déclaration de fait nouveau, ainsi que les éventuelles mesures à proposer discutées avec l'Investigateur coordonnateur et les données de suivi à l'ANSM, au CPP et aux investigateurs principaux dans un délai de 15 jours.

9.5. ARCHIVAGE DES EIG

L'original est classé par le Promoteur suivant ses procédures.

Une copie est conservée par l'investigateur dans le cahier d'observation (CRF = Case Report Form).

10. GESTION DES DONNEES ET ASSURANCE QUALITE

10.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

L'ensemble des données cliniques collectées à partir du dossier médical du patient seront consignées dans un cahier d'observation (CRF papier) sous la responsabilité de l'investigateur. La/les personne(s) responsable(s) du remplissage des CRF (investigateur, ARC...) devra/devront être définie(s) et identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur). Les règles de remplissage définies devront être respectées, les données manquantes seront notifiées et les données erronées seront clairement barrées et les nouvelles données copiées à côté avec la date et les initiales du correcteur. Les bordereaux du CRF seront ensuite transmis au centre coordonnateur.

Un logiciel d'infogérance spécifique dédié aux essais cliniques développé par la société CLININFO SA permettra la saisie informatique des bordereaux CRF et le contrôle des données (double saisie, traçage de chaque opération, contrôles de présence, de vraisemblance, de cohérence...) en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

L'activation de ces contrôles appliqués à la base de données générera des demandes de modifications destinées aux investigateurs. Les contrôles seront activés jusqu'à ce qu'aucune demande de correction ne soit générée. Toute modification des données sera enregistrée et documentée.

Les données recueillies seront alors analysées par le pôle statistique de la DRCI-CLB selon le plan d'analyse statistique de l'étude. Le rapport de l'analyse finale de l'étude sera remis par le centre de coordination à l'investigateur coordonnateur de l'étude au maximum 6 mois après la clôture de l'étude.

10.2. ASSURANCE QUALITE

L'étude pourra être auditée par des spécialistes proposés par le centre de coordination.

Au cours des audits réalisés par des auditeurs qualifiés, l'investigateur et son équipe devront se rendre disponibles et leur autoriser l'accès aux plateaux techniques, au matériel de l'étude ainsi qu'aux dossiers des patients (accès direct).

L'anonymat des patients doit être respecté et les informations vérifiées lors des audits doivent rester confidentielles.

Lors d'une éventuelle inspection par les autorités de santé, les points suivants peuvent être contrôlés :

- l'organisation générale de l'étude,
- la qualification du personnel chargé de sa réalisation,
- la qualité des équipements,
- l'obtention de l'avis du CPP,
- la conduite de l'étude (données recueillies, etc.),
- l'archivage des documents relatifs à l'étude.

La confidentialité des données vérifiées et l'anonymat des patients doivent être respectés au cours de ces inspections.

11. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

L'étude clinique doit être conduite conformément :

- aux principes éthiques de la dernière version en vigueur de la déclaration d'Helsinki,
- aux Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH-E6, 17/07/96),
- à la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des études cliniques,
- à la loi Huriet (n°88-1138) du 20 décembre 1988 relative à la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale et modifiée par la loi de Santé Publique (n°2004-806) du 9 août 2004,
- à la loi Informatique et Libertés n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractères personnel,
- à la loi bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004.

11.1. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES ET AUTORITE COMPETENTE

Cette étude est enregistrée sous la référence ID-RCB 2012-A01402-41.

Le protocole d'étude clinique, la note d'information et le formulaire de recueil du consentement ainsi que les différentes modifications substantielles ou toute information ou document jugé nécessaire seront soumis par le Promoteur pour opinion auprès du CPP Sud-Est IV et pour autorisation à l'autorité compétente, qui pour cette étude est l'ANSM.

Les patients ne seront inclus dans l'étude qu'après réception de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation de l'ANSM.

De même, les modifications substantielles ne pourront être prises en compte qu'après réception de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation de l'ANSM.

11.2. COMITE CONSULTATIF SUR LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION EN MATIERE DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE – COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES

La DRCI-CLB s'est engagée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) à se conformer à la Méthodologie de référence 1 (MR-001 - numéro de déclaration 1528063 v0 du 25/08/2011).

Ce projet entre dans le champ d'application de la MR-001.

11.3. INFORMATION ET CONSENTEMENT DES PARTICIPANTS (ART. L1122-1)

L'information destinée aux participants de l'essai comprenant l'ensemble des éléments définis dans la Loi de Santé Publique du 9 août 2004 doit être écrite de façon simple et dans un langage compréhensible par le patient.

Préalablement à la réalisation de la recherche, l'investigateur fait connaître au patient :

- l'objectif, la méthodologie, les bénéfices attendus et la durée de l'étude,
- la possibilité pour le sujet de s'opposer à sa participation à la recherche,
- la possibilité pour le sujet de demander les résultats globaux à la fin de la recherche et les modalités de transmission de ces résultats,
- l'avis du CPP.

Avant toute procédure de sélection pour l'étude, le consentement libre, éclairé, exprès et écrit des patients devra être recueilli après un délai de réflexion suffisant et information des participants par l'investigateur.

Le formulaire de consentement sera daté et signé personnellement par le patient et l'investigateur (original archivé par l'investigateur, duplicata remis au patient).

11.4. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR

Le Promoteur de l'essai clinique est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche biomédicale sur l'être humain, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du Promoteur sont :

- l'obligation de souscription d'une assurance de responsabilité civile,
- l'enregistrement de l'essai dans la base de données européenne et l'obtention du n°**EudraCT** (European Drug Regulatory Authorities Clinical Trials) pour les recherches portant sur un médicament ou du numéro d'identification unique appelé n°**ID-RCB** pour les autres recherches biomédicales,
- la demande d'avis du projet initial et des amendements substantiels auprès du CPP,
- la demande d'autorisation du projet initial et des amendements substantiels auprès de l'autorité compétente,
- la déclaration des données médicales nominatives et informatisées, auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la CNIL, conformément aux conditions d'application de la procédure simplifiée (Loi n°94-548 du 1/07/94 complétant la Loi n°78-17 du 6/01/78),
- l'information de l'essai aux Directeurs d'établissements (art. L.1123-10, R.5124), aux investigateurs et aux pharmaciens (art. L.5125-19, R.5124-1),
- la déclaration à l'autorité compétente ANSM de toute suspicion d'EIGI en relation avec la recherche et la transmission de cette information au CPP et aux investigateurs principaux de l'essai,
- la communication aux investigateurs toutes les informations nécessaires pour la conduite de la recherche (art. R.5122),

- la déclaration annuelle du rapport de sécurité à l'autorité compétente (ANSM), au CPP et aux investigateurs principaux
- la déclaration à l'autorité compétente (ANSM) du début et de la fin de l'essai,
- la rédaction du rapport final de l'essai
- l'information des résultats de l'essai à l'autorité compétente, au CPP et aux participants à la recherche,
- l'archivage des documents essentiels de l'essai dans des conditions assurant leur sécurité, pendant la durée minimale prévue par les BPC, soit 15 ans après la fin de la recherche.

Le Promoteur a souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de chaque investigateur en cas de dommage dû à la recherche, conformément à la législation en vigueur.

L'assurance garantit une indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, dues à l'application exacte du protocole, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

11.5. RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS

Les investigateurs s'engagent à conduire la recherche conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP et l'autorité compétente. Ils ne doivent apporter aucune modification au protocole sans l'autorisation du promoteur et sans que le CPP et l'autorité compétente aient donné leur autorisation sur les modifications proposées.

Il est de la responsabilité de l'investigateur coordonnateur :

- de fournir au promoteur son curriculum vitae daté, signé et comportant son numéro d'inscription au Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), ainsi que ceux des co-investigateurs,
- d'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités,
- de démarrer le recrutement des patients après autorisation du promoteur,
- de faire le maximum pour inclure le nombre requis de patients dans les limites de la période de recrutement établie.

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- d'informer le participant à la recherche et de recueillir son consentement éclairé daté et signé personnellement avant toute procédure de sélection spécifique à l'étude,
- de s'assurer de la bonne organisation et de la qualité de l'étude, notamment en ce qui concerne le respect du protocole, le recueil des données, et d'une manière générale, les Bonnes Pratiques Cliniques Il peut être assisté dans cette tâche par des TRC (techniciennes de recherche clinique) qui assurent le travail administratif et logistique de l'étude, participent au contrôle des documents sources et au remplissage des cahiers de recueil de données.
- de compléter régulièrement les cahiers de recueil de données pour chacun des patients inclus dans l'étude,
- de valider les données retranscrites dans le cahier de recueil de données (vérification de l'authenticité et de la cohérence),
- de dater, corriger et signer les corrections des cahiers de recueil de données pour chacun des patients inclus dans l'étude,
- de transmettre régulièrement les bordereaux complétés et validés au Centre de Coordination,
- d'accepter les éventuelles visites des auditeurs mandatés par le Promoteur ou des inspecteurs des autorités de tutelle,
- de s'assurer que l'anonymat des patients est respecté :
 - de conserver une liste confidentielle d'identification des patients,

- de conserver dans un lieu sûr toute la documentation relative à l'étude (protocole, cahiers de recueil de données, dossier Investigateur, etc.), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, comptes-rendus de consultations, rapports d'examens cliniques pratiqués, etc.),
- d'archiver des données ainsi que la liste d'identification des patients, selon la législation en vigueur, pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude.

11.6. CONFIDENTIALITE

Conformément à l'article R.5120 du Code de la Santé Publique, les investigateurs et toutes les personnes appelées à collaborer à l'étude sont tenues au secret professionnel en ce qui concerne notamment l'étude, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

L'investigateur doit s'assurer que l'anonymat des patients est respecté, et a l'obligation de conserver une liste confidentielle d'identification des patients.

Toute information relative à cette étude, et n'ayant fait l'objet d'aucune publication antérieure, est considérée comme une information confidentielle et privée. Ces informations confidentielles resteront la seule et unique propriété du Promoteur, elles ne sauraient être divulguées à des tiers sans le consentement écrit préalable du Promoteur. Elles ne devront être utilisées que dans le cadre de l'exécution de cette étude.

12. RAPPORTS ET PUBLICATIONS

Le rapport de l'analyse finale de l'étude sera remis par le centre de coordination à l'investigateur coordonnateur de l'étude au maximum 6 mois après la clôture de l'étude, sous condition de la transmission de la totalité des cahiers d'observation au centre de coordination.

L'investigateur coordonnateur de l'étude s'engage à publier les résultats de l'étude. Aucune publication (abstract, poster, communication, manuscrit, etc.) ne peut être effectuée sans l'accord de l'investigateur coordonnateur.

La liste des auteurs sera définie conjointement par l'investigateur coordonnateur et le centre de coordination.

Toute information relative à cette étude, et n'ayant fait l'objet d'aucune publication antérieure, est considérée comme une information confidentielle et privée. Ces informations confidentielles resteront la seule et unique propriété du promoteur, elles ne sauraient être divulguées à des tiers sans le consentement écrit préalable du promoteur et ne devront être utilisées que dans le cadre de l'exécution de cet essai.

Règles de publication et de communication :

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre l'investigateur coordonnateur et le responsable de la DRCI-CLB, et respectera les recommandations internationales (<http://www.icmje.org/>).

- Les personnes ayant participé activement à l'élaboration du protocole de l'étude, à son déroulement et à la rédaction des résultats seront les premiers signataires.
- Les investigateurs ayant inclus et suivi des malades seront cités (dans la limite des restrictions liées à la revue). L'ordre de citation sera fonction du nombre d'inclusions dans l'étude.
- Les membres de la DRCI-CLB ayant participé à l'élaboration du protocole, ceux qui prendront en charge l'analyse des données et l'aide à la rédaction des articles scientifiques figureront parmi les auteurs.
- Le Centre Léon Bérard sera cité comme Promoteur de l'étude et remercié.
- Les financeurs figureront également dans la liste des remerciements dont INCA LYRIC INCA_4664.

13. REFERENCES

1. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA: The cancer genome. *Nature* 458:719-724, 2009
2. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, et al.: The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell* 148:409-420, 2012
3. Diaz-Cano SJ: General morphological and biological features of neoplasms: integration of molecular findings. *Histopathology* 53:1-19, 2008
4. Chin L, Hahn WC, Getz G, et al.: Making sense of cancer genomic data. *Genes Dev* 25:534-555, 2011
5. Hudson TJ, Anderson W, Artez A, et al.: International network of cancer genome projects. *Nature* 464:993-998, 2010
6. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al.: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417:949-954, 2002
7. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al.: High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 304:554, 2004
8. Arteaga CL, Baselga J: Impact of Genomics on Personalized Cancer Medicine. *Clinical Cancer Research* 18:612-618, 2012
9. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al.: KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2:e17, 2005
10. Lievre A, Bachet JB, Le CD, et al.: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 66:3992-3995, 2006
11. Macconail LE, Garraway LA: Clinical implications of the cancer genome. *J Clin Oncol* 28:5219-5228, 2010
12. Ray-Coquard I, Ghesquiere H, Bachelot T, et al.: Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. *Br J Cancer* 85:816-822, 2001
13. Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, et al.: CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer* 101:2675-2680, 2004
14. Ray-Coquard I, Cropet C, Van GM, et al.: Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res* 69:5383-5391, 2009
15. Manuel M, Tredan O, Bachelot T, et al.: Lymphopenia combined with low TCR diversity (divpenia) predicts poor overall survival in metastatic breast cancer patients. *Oncoimmunology* 1:432-440, 2012
16. Menetrier-Caux C, Gobert M, Caux C: Differences in tumor regulatory T-cell localization and activation status impact patient outcome. *Cancer Res* 69:7895-7898, 2009
17. Labidi-Galy SI, Sisirak V, Meeus P, et al.: Quantitative and functional alterations of plasmacytoid dendritic cells contribute to immune tolerance in ovarian cancer. *Cancer Res* 71:5423-5434, 2011
18. Sisirak V, Faget J, Gobert M, et al.: Impaired IFN- α Production by Plasmacytoid Dendritic Cells Favors Regulatory T-cell Expansion That May Contribute to Breast Cancer Progression. *Cancer Res* 72:5188-5197, 2012
19. Thompson RH, Gillett MD, Chevillie JC, et al.: Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:17174-17179, 2004
20. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al.: Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:3360-3365, 2007
21. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al.: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366:2455-2465, 2012

22. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366:2443-2454, 2012
23. Pavlidis N, Hansen H, Stahel R: ESMO Clinical Practice Guidelines: development, implementation and dissemination. *Ann Oncol* 21 Suppl 5:v7-v8, 2010
24. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, et al.: Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 9:16-32, 2012
25. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al.: Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* 346:645-652, 2002
26. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al.: Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med* 347:472-480, 2002
27. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al.: Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Clinical Oncology* 21:4342-4349, 2003
28. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al.: KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European Journal of Cancer* 42:1093-1103, 2006
29. Guo J, Si L, Kong Y, et al.: Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring c-Kit Mutation or Amplification. *Journal of Clinical Oncology* 29:2904-2909, 2011
30. Dienstmann R, Tabernero J: BRAF as a target for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 11:285-295, 2011
31. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.: Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 364:2507-2516, 2011
32. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al.: Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 363:1693-1703, 2010
33. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, et al.: Personalized medicine in a phase I clinical trials program: The M. D. Anderson Cancer Center Initiative. *ASCO Meeting Abstracts* 29:CRA2500, 2011

14. ANNEXES

Annexe 1 - Liste des gènes analysés pour l'établissement du profil génétique et immunologique de la tumeur

Cette liste n'est pas exhaustive et pourra être amenée à évoluer en fonction des besoins, des types tumoraux analysés ou selon les données de la littérature nouvellement disponibles.

NGS (Ion torrent)	aCGH (Agilent/Affymetrix)	FISH	IHC
ABL1	ABL1	ALK	CD163
AKT1	AKT1		PD-L1
AKT2	AKT2		M-CSF/CSF-1
ALK	ALK		CSF-1R
APC	APC		
AXL	AXL		
BRAF	BRAF		
BRCA1	BRCA1		
BRCA2	BRCA2		
CDKN2A	CDKN2A		
CRAF	CRAF		
CSF1	CSF1		
CSF1R	CSF1R		
DDB2	DDB2		
DDR1	DDR1		
DDR2	DDR2		
EGFR	EGFR		
ERBB2	ERBB2		
FGFR1, 2, 3, 4	FGFR1, 2, 3, 4		
FLT3	FLT3		
HRAS	HRAS		
IGF1R	IGF1R		
JAK2	JAK2		
JAK3	JAK3		
KIT	KIT		
KRAS	KRAS		
MERTK	MERTK		
MET	MET		
MPL	MPL		
MST1R	MST1R		
mTOR	mTOR		
MUSK	MUSK		
NRAS	NRAS		
PDGFA	PDGFA		
PDGFB	PDGFB		
PDGFRA	PDGFRA		
PDGFRB	PDGFRB		
PIK3CA	PIK3CA		
PIK3R1	PIK3R1		
PTCH	PTCH		
PTEN	PTEN		
RB1	RB1		
RET	RET		
ROR1	ROR1		
ROR2	ROR2		
ROS1	ROS1		
RYK	RYK		

SDHAF2	SDHAF2		
SDHB	SDHB		
SDHC	SDHC		
SDHD	SDHD		
SMARCB1	SMARCB1		
SMO	SMO		
SRC	SRC		
STK11	STK11		
TEK	TEK		
TIE1	TIE1		
TP53	TP53		
TSC1	TSC1		
TSC2	TSC2		
TYRO3	TYRO3		
VEGFR1	VEGFR1		
VEGFR2	VEGFR2		
VEGFR3	VEGFR3		
VHL	VHL		
	MYCN		
	EML4		
	ERBB4		
	PIK3CB		
	FGFR3		
	SPARC		
	FGFR4		
	ESR1		
	FGFR1		
	MAPK8		
	FGFR2		
	MGMT		
	RRM1		
	PGR		
	ERBB3		
	CDK4		
	MDM2		
	FLT1		
	MAP2K1		
	TLE3		
	PGP		
	ABCC1		
	TUBB3		
	AURKB		
	TOP2A		
	TYMS		
	MAP2K2		
	ERCC1		
	TOP1		
	AURKA		
	BCR		
	AR		

Annexe 2 – Terminologie commune pour les événements indésirables : NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Se référer à l'échelle d'évaluation des événements indésirables NCI-CTCAE v4.03 téléchargeable sur le site du NCI :

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf



Cancer Therapy Evaluation Program

<http://ctep.cancer.gov/>

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03

(Publié le 14 juin 2010)