

8^e ÉDITION

JOURNÉES DU GFCO 2022

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

Avec la participation
scientifique du



HRD : mise au point sur les tests disponibles et en développement

Romain Boidot, Dijon

Modérateur : Isabelle Soubeyran, Bordeaux



LIENS D'INTÉRÊT

- **Scientific advice**

Astra Zeneca

MSD

GSK

Myriad Genetics

- **Conference travel**

Takeda

Oxford Nanopore technologies

New England Biolabs

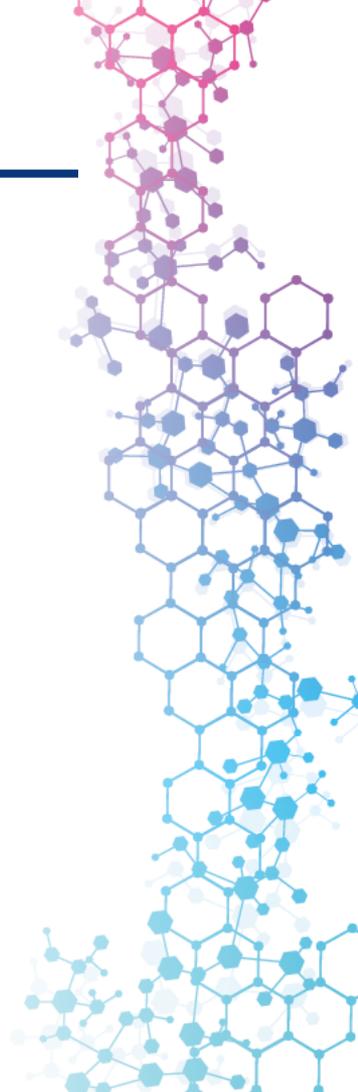
Agilent Technologies

- **Research financial support**

Boehringer Ingelheim

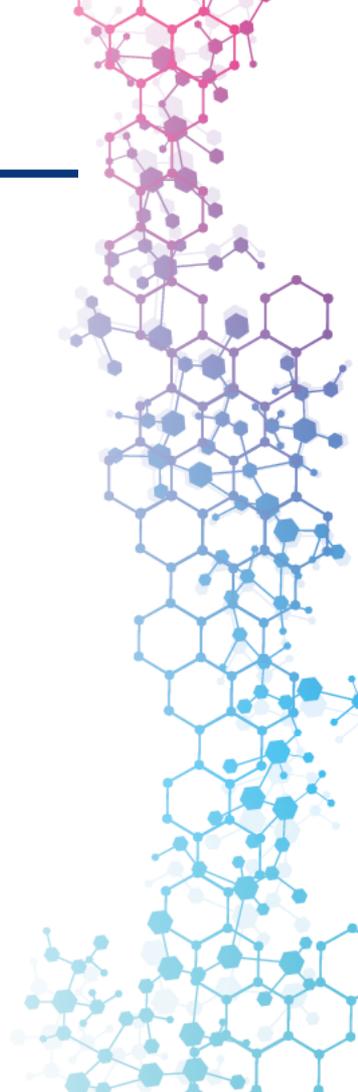
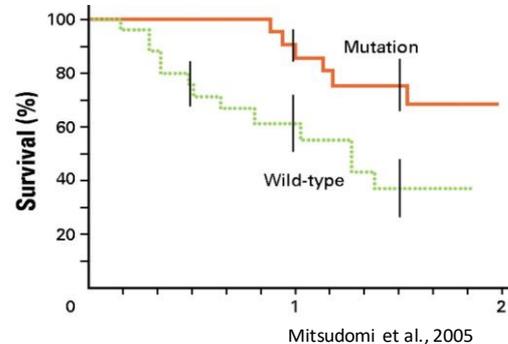
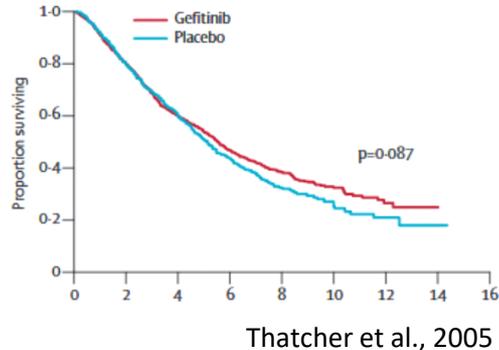
Takeda

Oxford Nanopore Technologies



Pourquoi des biomarqueurs

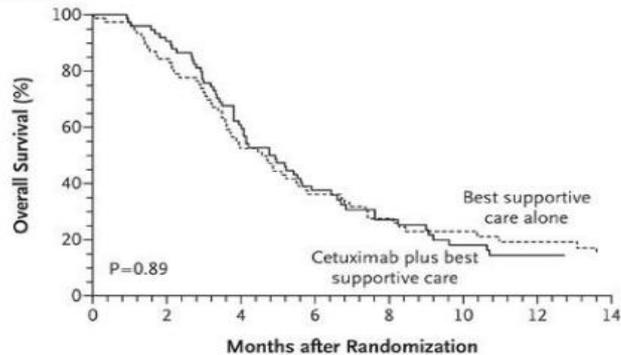
- **Biomarqueur théranostique : anomalie (génétique) dont la présence permet une orientation thérapeutique**
- **1er biomarqueur : HER2**
- ***EGFR* dans le NSCLC en 2005**



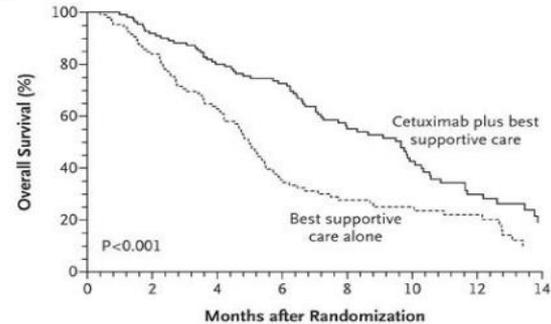
Pourquoi des biomarqueurs

- **Biomarqueur théranostique : anomalie (génétique) dont la présence permet une orientation thérapeutique**
- **1er biomarqueur : HER2**
- **KRAS dans le colon en 2008**

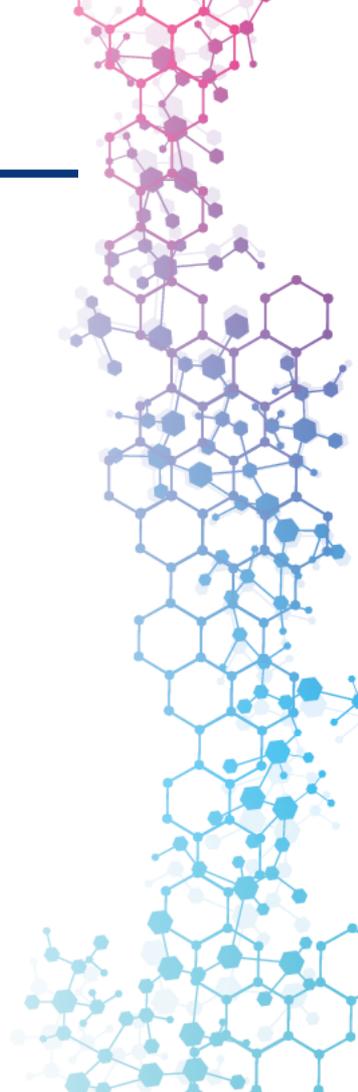
A Mutated *K-ras*



B Wild-type *K-ras*



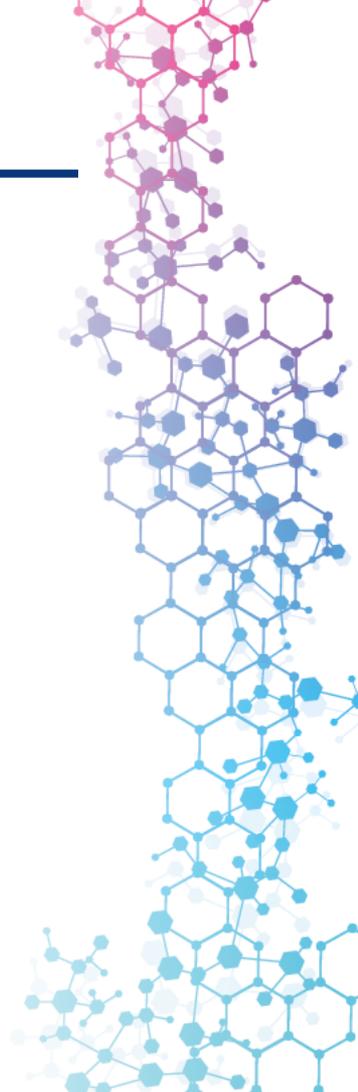
Karapetis et al., 2008



Quels types de biomarqueurs

- **Biomarqueurs à hotspots**

EGFR, KRAS, BRAF...



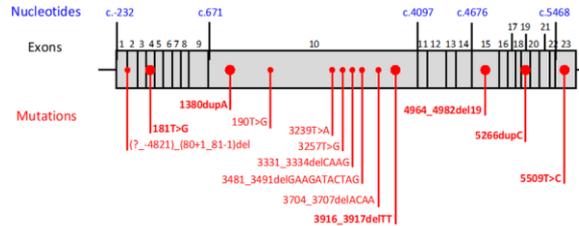
Quels types de biomarqueurs

- **Biomarqueurs à hotspots**

EGFR, KRAS, BRAF...

- **Biomarqueurs sans hotspot**

BRCA1 et BRCA2



Quels types de biomarqueurs

- **Biomarqueurs à hotspots**

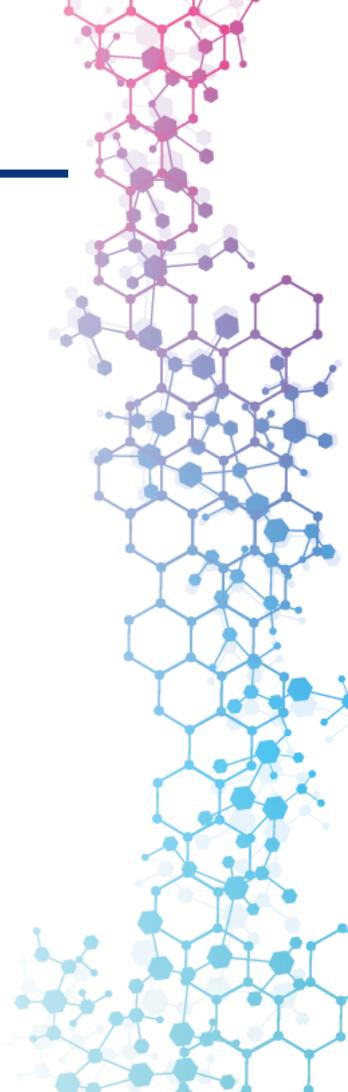
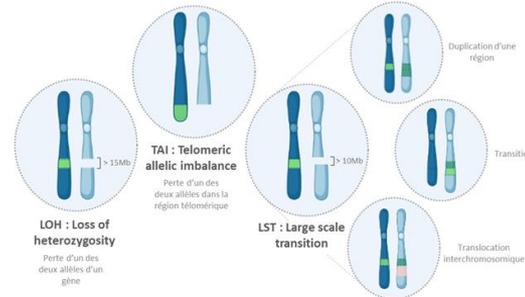
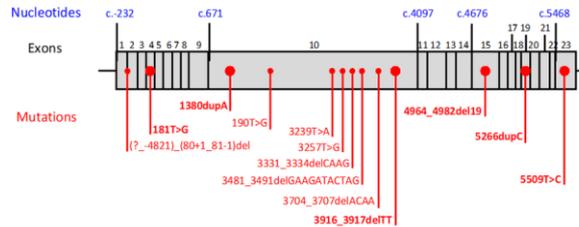
EGFR, KRAS, BRAF...

- **Biomarqueurs sans hotspot**

BRCA1 et BRCA2

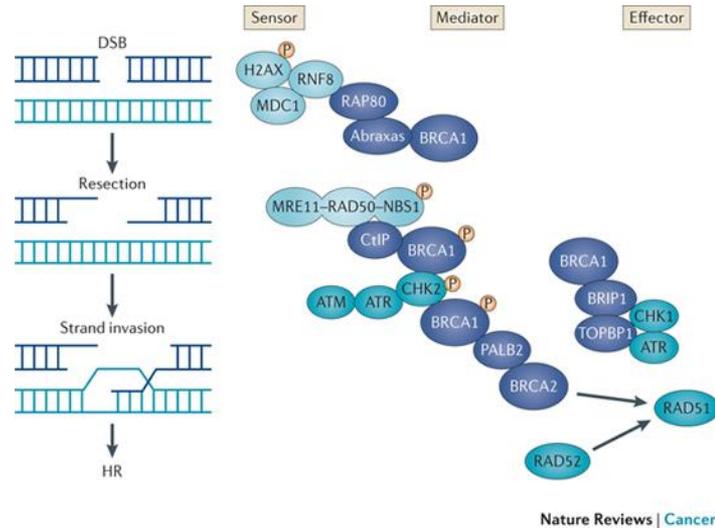
- **Biomarqueurs complexes**

“TMB”, signatures
génomiques cancer
du sein, HRD



Recombinaison homologue

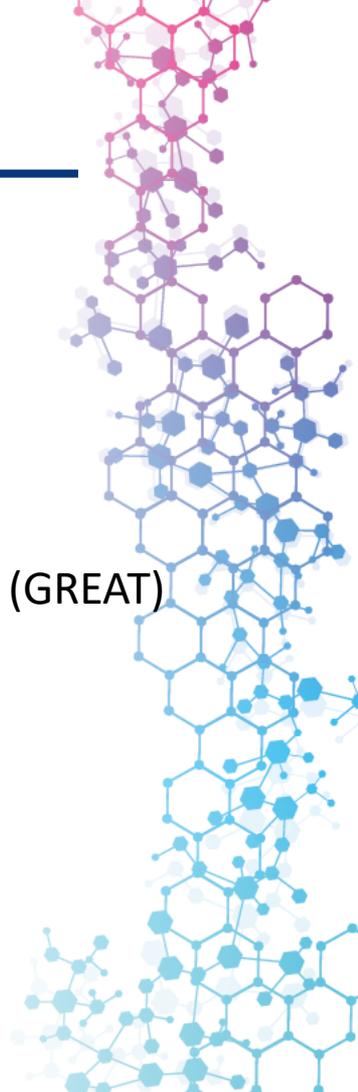
- Impliquée dans la réparation des cassures double brin



Recombinaison homologue

- **Impliquée dans la réparation des cassures double brin**
- **Définition Panel HRR**

Gènes impliqués dans la recombinaison homologue (GREAT)



Recombinaison homologue

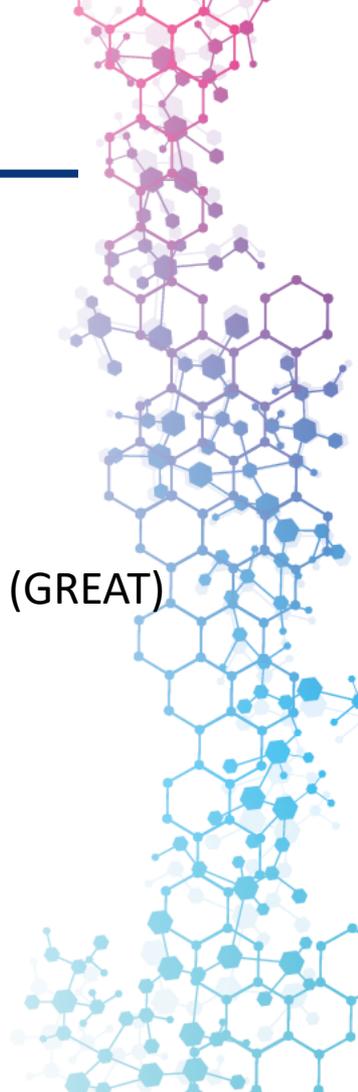
- **Impliquée dans la réparation des cassures double brin**

- **Définition Panel HRR**

Gènes impliqués dans la recombinaison homologue (GREAT)

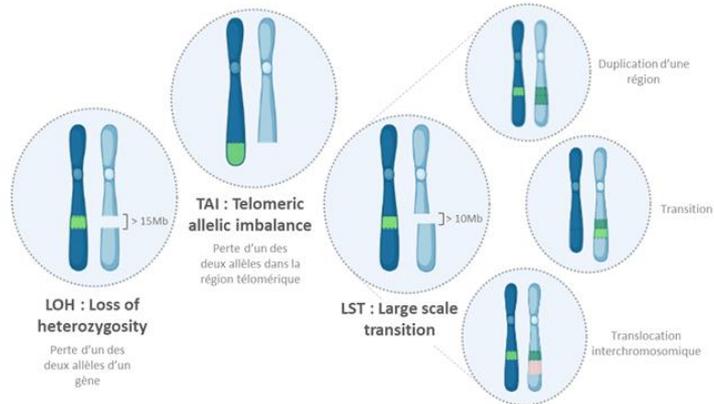
- **Définition HRD**

Déficiences en Recombinaison Homologue (\neq HRP)



HRD

- Mutations classe 4 ou 5 BRCA1/2
- Instabilité génomique (cicatrices génomiques)



Comment analyser le statut HRD ?

- **Mutations classe 4 ou 5 BRCA1/2**

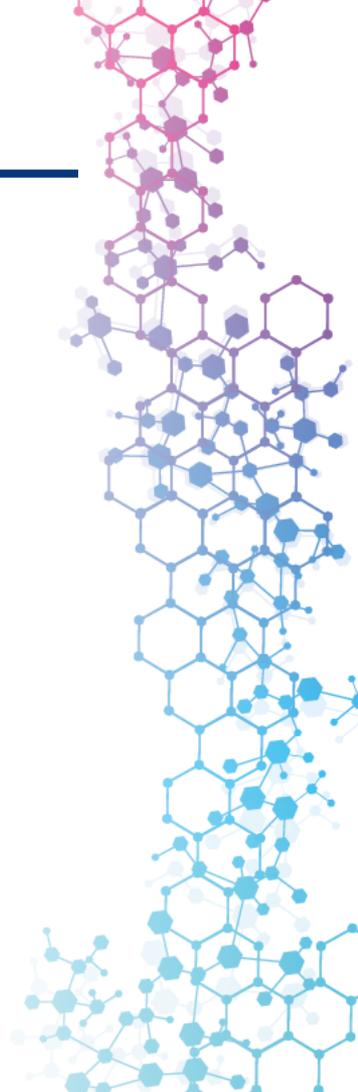
panel BRCA1/2 ou panel HRR

- **Instabilité génomique (cicatrices génomiques)**

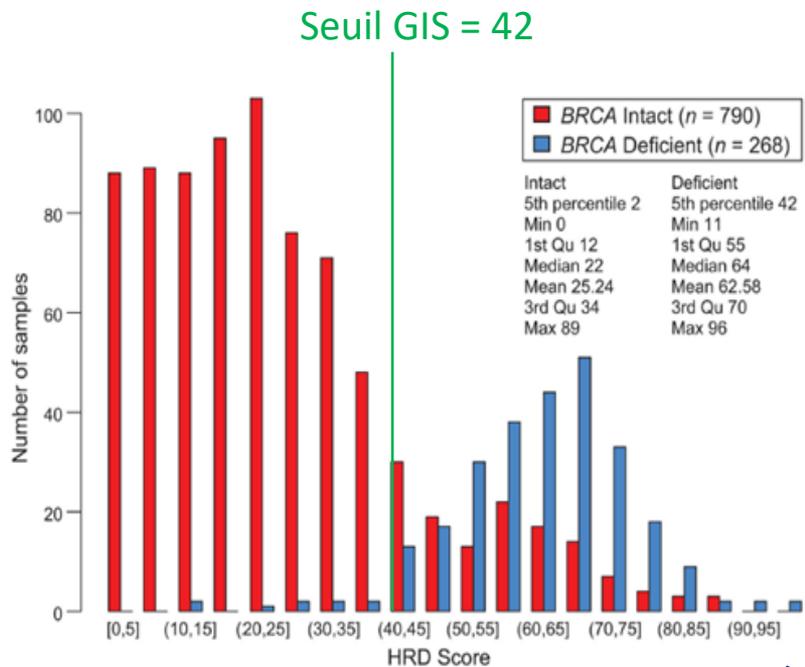
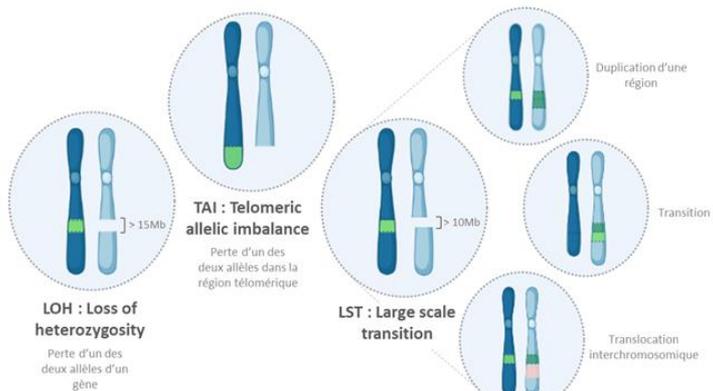
beaucoup de tests disponibles

commerciaux ou académiques

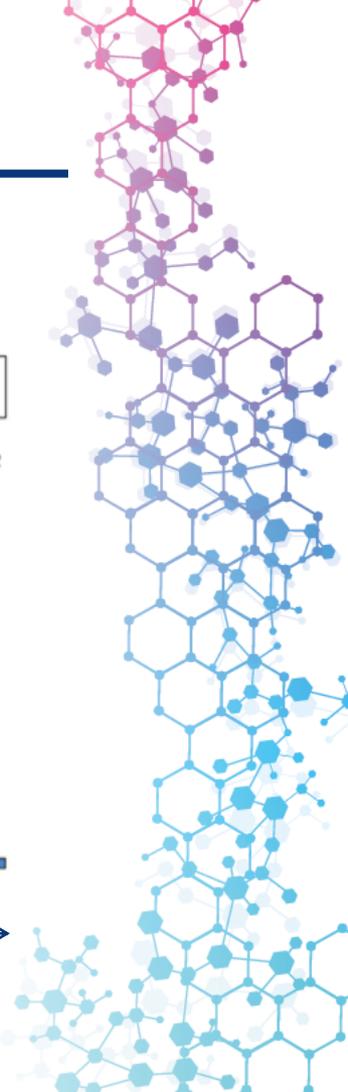
validés ou en cours de validation



Myriad MyChoice: First in class



HR déficient



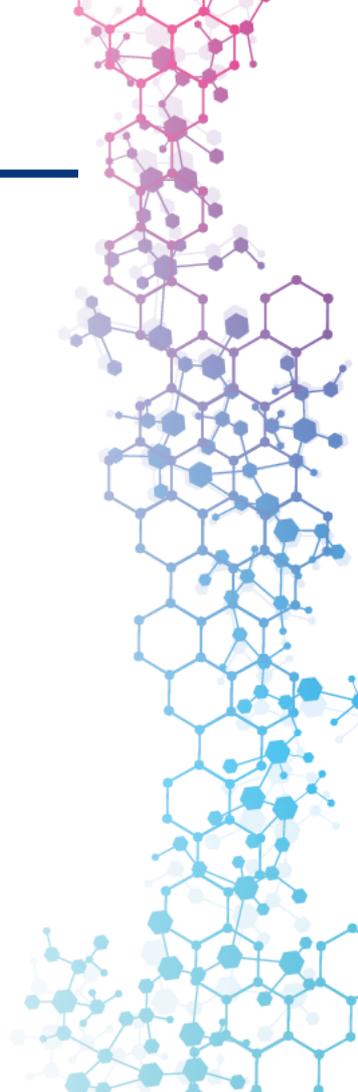
Question n°1

- Dans l'étude PAOLA, le traitement des patientes dépendait-il du résultat HRD ?

OUI

NON

NE SAIS PAS



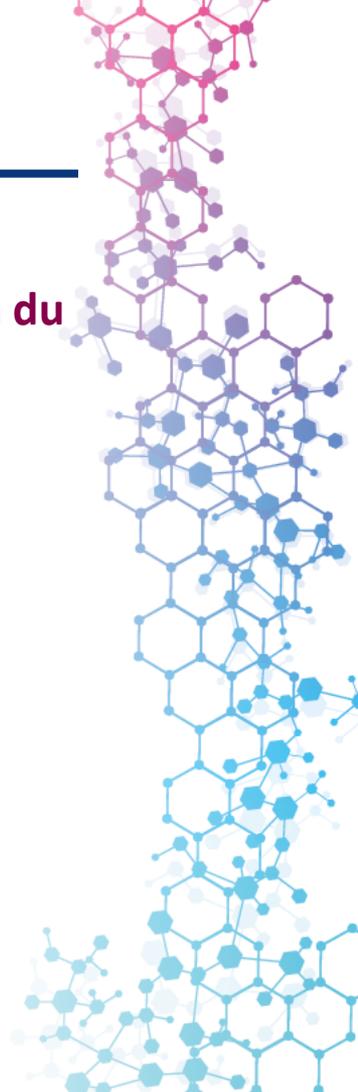
Question n°2

- Pour vous, le test Myriad est-il le test de référence pour la détermination du statut HRD ?

OUI

NON

NE SAIS PAS

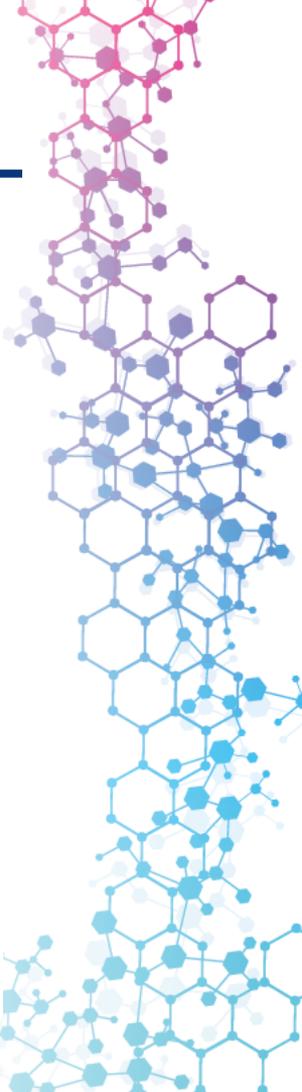


Les tests commerciaux disponibles

	ILLUMINA TSO500 + HRD	AmoyDx HRD Focus	SOPHiA DDM HRD Solution	ThermoFisher OncoScan	ThermoFisher OCA+	QIAGEN QIAseq HRD Panel	Roche FMI F1CDx	Satellite Lab Myriad	Integrigen OncoDeep	SeqOne HRD
Disponibilité	Août 2022*	V1 (sang+ tissue): Dec 2020 V2 (tissue): Mars 2021	Fev 2022	Algorithme validé: Q4 2021	Mars 2021	Q4 2021*	Avant 2019	Juillet 2022	Aucune date	Novembre 2022
Algorithme	Myriad	AmoyDx	Sophia	ThermoFisher	Pas de score	Qiagen	Score LOH	Myriad	Integrigen	SeqOne
Design	CGP+HRD	BRCA1/2+HRD	16HRR+sWGS	SNP Array (no BRCA)	CGP	15HRR+HRD	CGP+HRD	BRCA1/2 + HRD (GIS)	HRR + Score	HRR+sWGS
Plateforme	Illumina NextSeq 550/550Dx Novaseq under consideration	Illumina Next/Novaseq	Illumina Next/Novaseq	Affymetrix GeneChip	Thermo Ion	Illumina Next/Novaseq, Thermo ?	NA	Illumina NextSeq500/550	Panel Twist Illumina NextSeq	Illumina Next/Novaseq
Validation analytique	Oui	Oui	Oui	Non	Non	En cours	Oui	Oui	En cours	Oui
Validation clinique	En cours – non rendu public	Pas à notre connaissance	Validation	Non	Non	Non	Indirectement via études pivot	Oui de facto	Non	Validation
Solution actuellement en test en France	Oui 1 à 2 laboratoires	Pas à notre connaissance	Oui	Non	Oui	Oui	Oui – modèle externalisé	Oui 1 laboratoire Dijon	Oui 1 laboratoire	Oui 1 laboratoire
Position du groupe	En cours d'évaluation	En attente d'évaluation	Favorable	En attente d'évaluation	Non favorable	En attente d'évaluation	En attente d'évaluation	Favorable	En attente d'évaluation	En attente d'évaluation

* Estimations : date de disponibilité peut évoluer

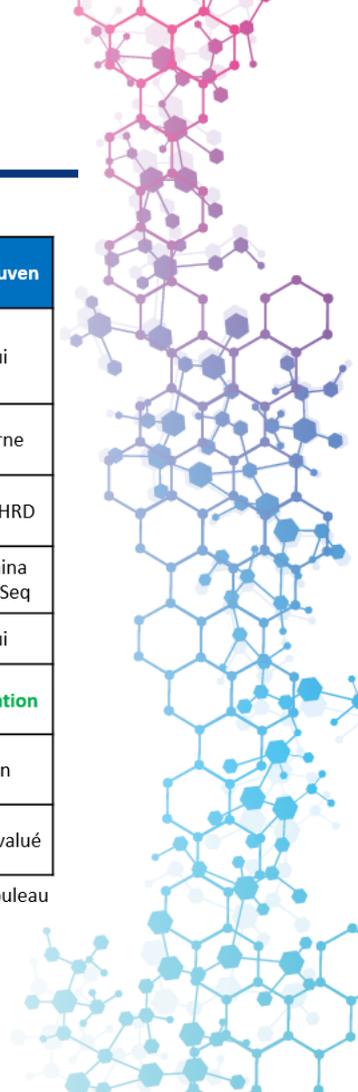
Adapted from a Courtesy of Etienne Rouleau



Des tests académiques également

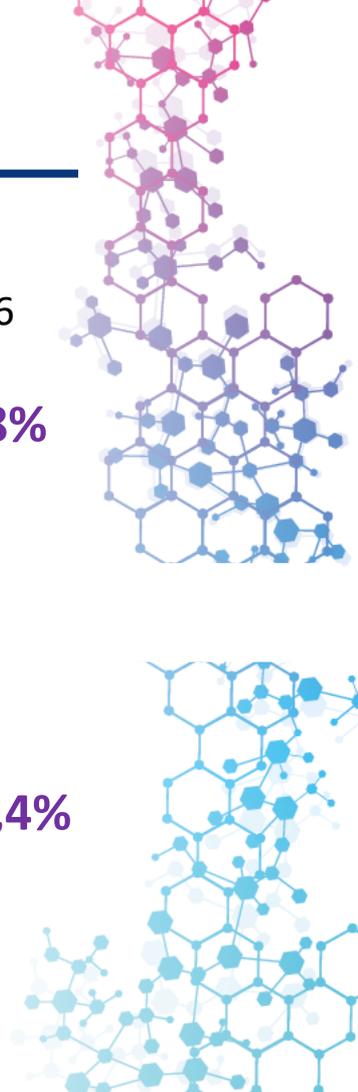
	ThermoFisher OncoScan	Agilent CGH-array	sWGS Curie	LDT Baclesse GIScar	LDT CGFL	KU Leuven
Disponibilité	Oui	Oui	Oui	Oui	En cours	Oui
Algorithme	Normalized LST	Interne non optimisé	Interne – V2	interne	interne	interne
Design	SNP Array (pas BRCA1/2)	CGH-array	sWGS – HRD	CGP+HRD	BRCA1/2+sWGS	HRR+HRD
Plateforme	Affymetrix GeneChip	Agilent	Illumina Next/NovaSeq	Illumina NextSeq	Illumina NextSeq	Illumina NovaSeq
Validation analytique	Oui	En cours d'évaluation	Oui	Oui	Oui	Oui
Validation clinique	Validation	Non	Validation	Validation	Non	Validation
Solution actuellement en test en France	Oui 1 laboratoire	Oui	Oui 1 à 5 laboratoires	Oui > 5 laboratoires	Oui 1 laboratoire	Non
Position du groupe	Favorable	En cours d'évaluation	Favorable	Favorable	En cours d'évaluation	Non évalué

Adapted from a Courtesy of Etienne Rouleau



Performances des tests

	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5	Test 6
NPA	85,7%	100%	81,2%	96,7%	95,5%	97,8%
PPA	67,6%	45%	100%	92,3%	91,7%	91,4%



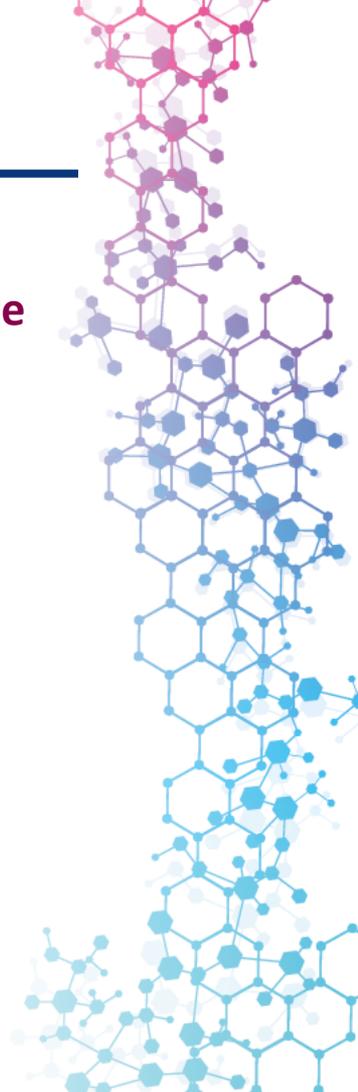
Question n°3

- **D'après vous, une comparaison uniquement avec le First in class suffit-elle pour valider un test ?**

OUI

NON

NE SAIS PAS



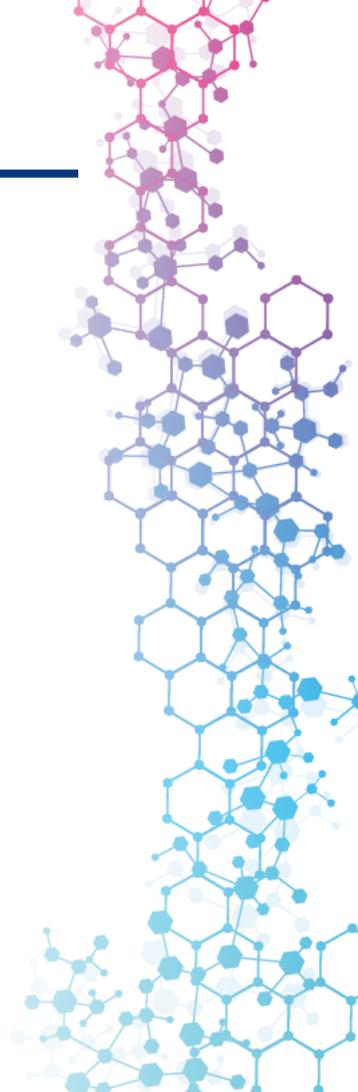
Question n°4

- Si l'on se base uniquement sur la concordance entre tests, quelle est la concordance minimale acceptable

> 80%

> 90%

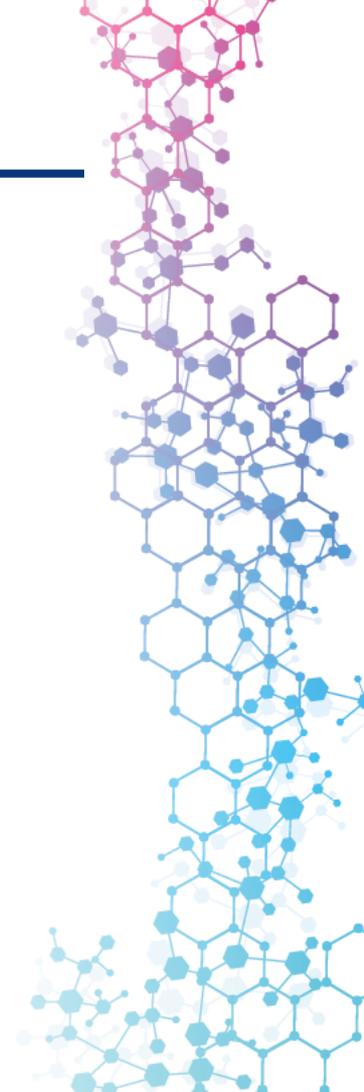
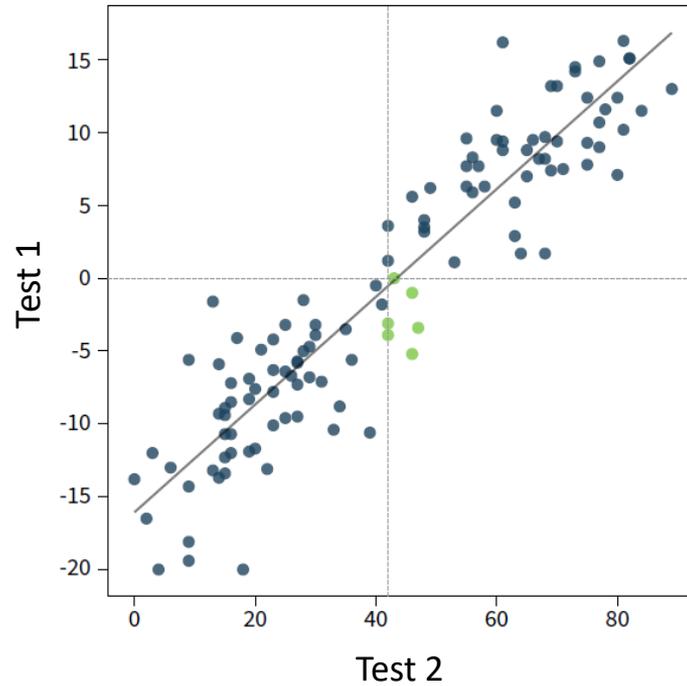
> 95%



Tests de concordance

- **Problème des seuils et des zones grises**

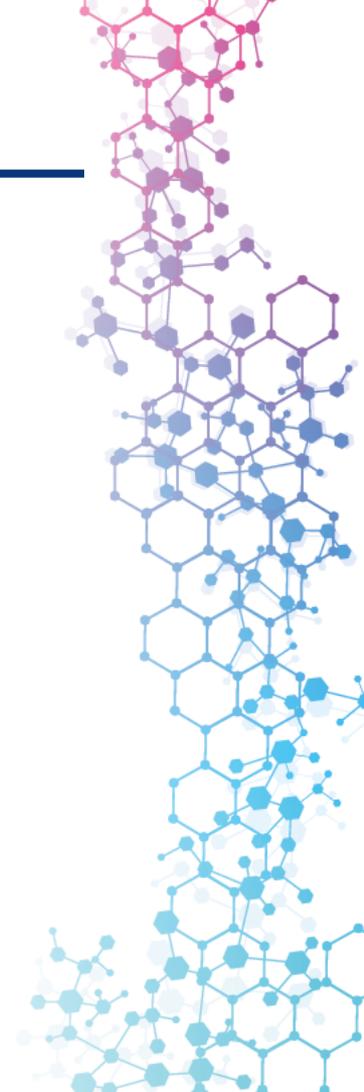
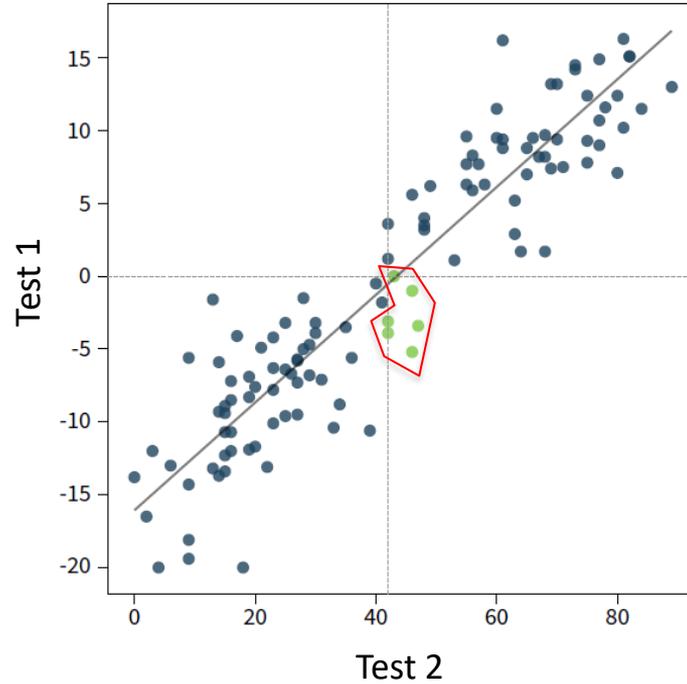
Concordance de 93%



Tests de concordance

- **Problème des seuils et des zones grises**

Concordance de 93%



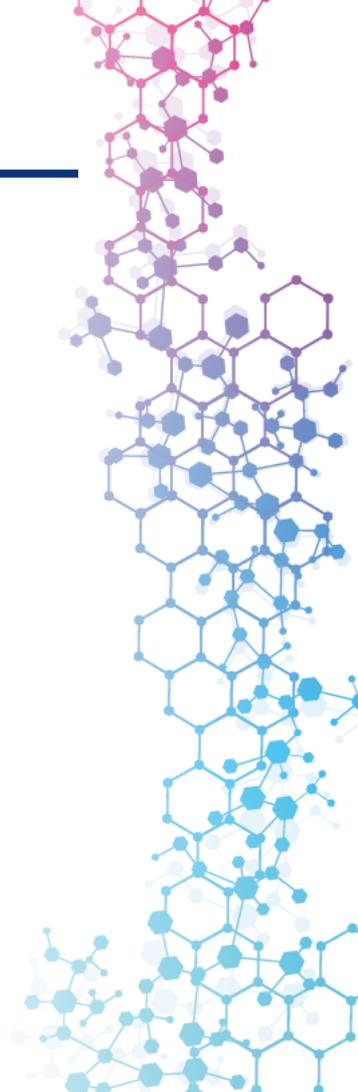
Question n°5

- Une validation “clinique” est-elle nécessaire ?

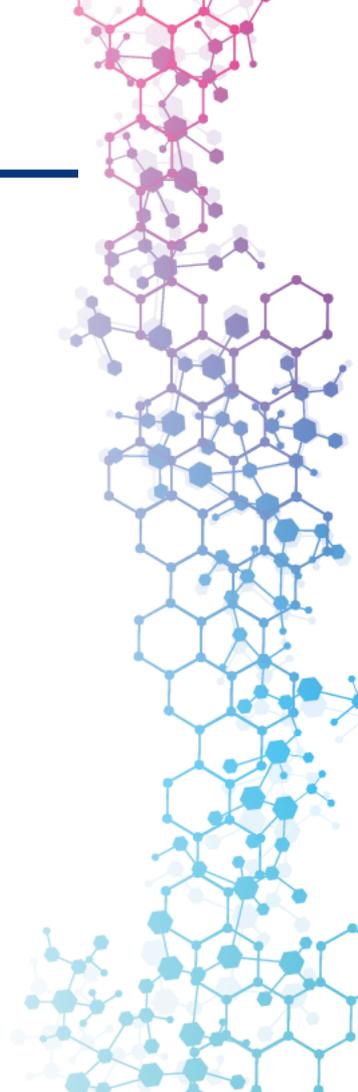
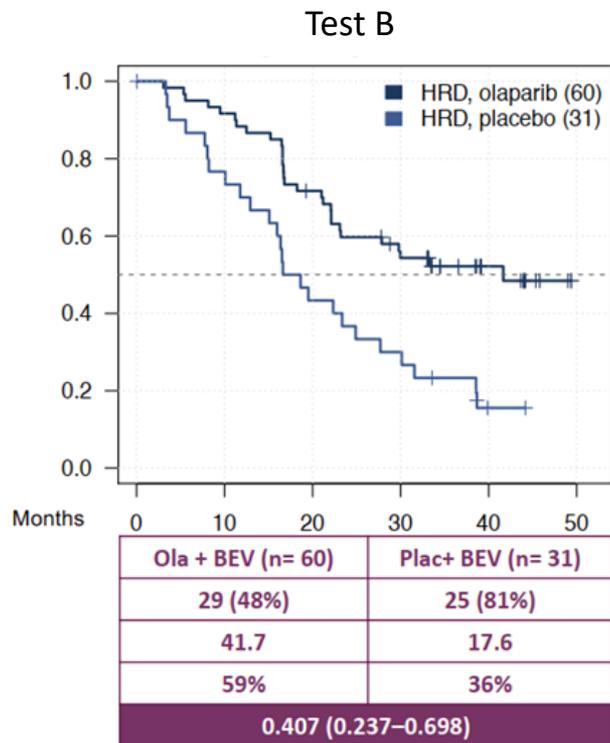
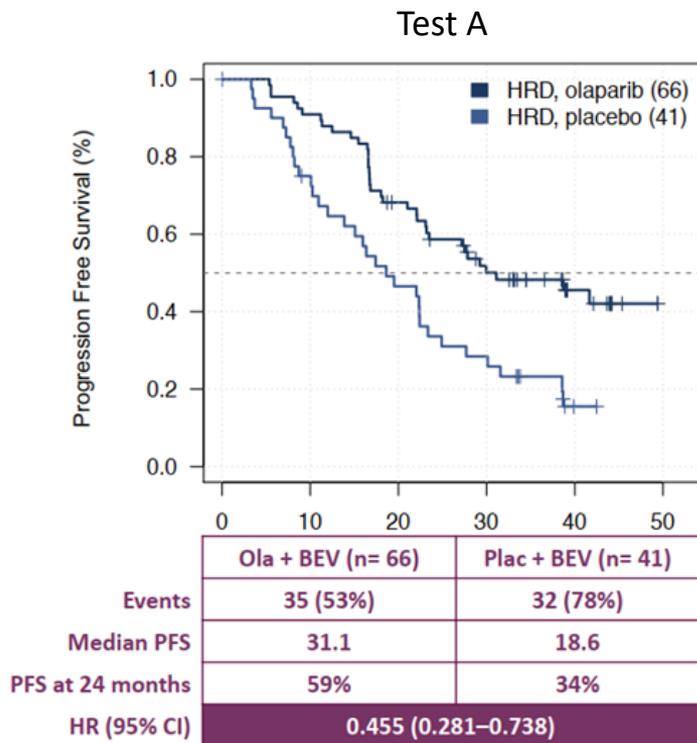
OUI

NON

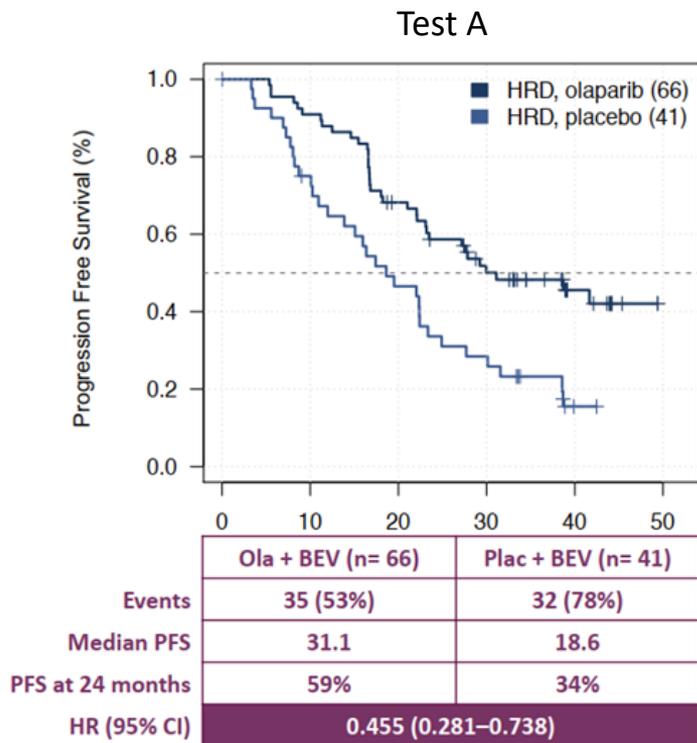
NE SAIS PAS



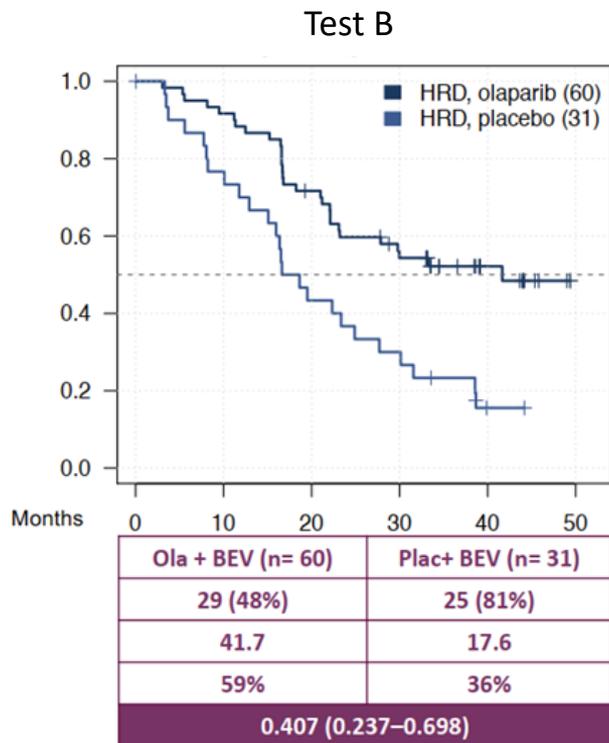
Comparaison entre 2 tests



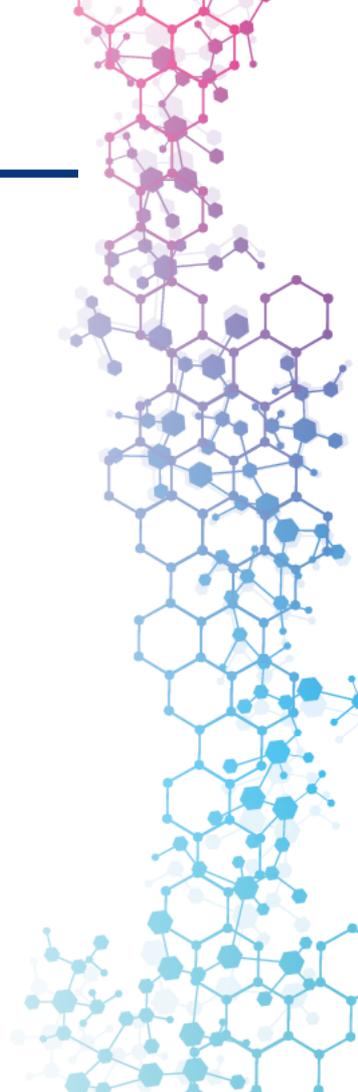
Comparaison entre 2 tests



Δ 12,5 mois

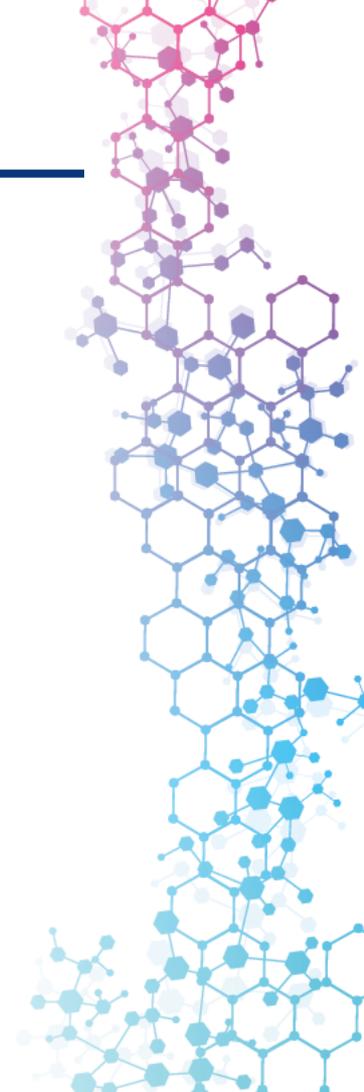
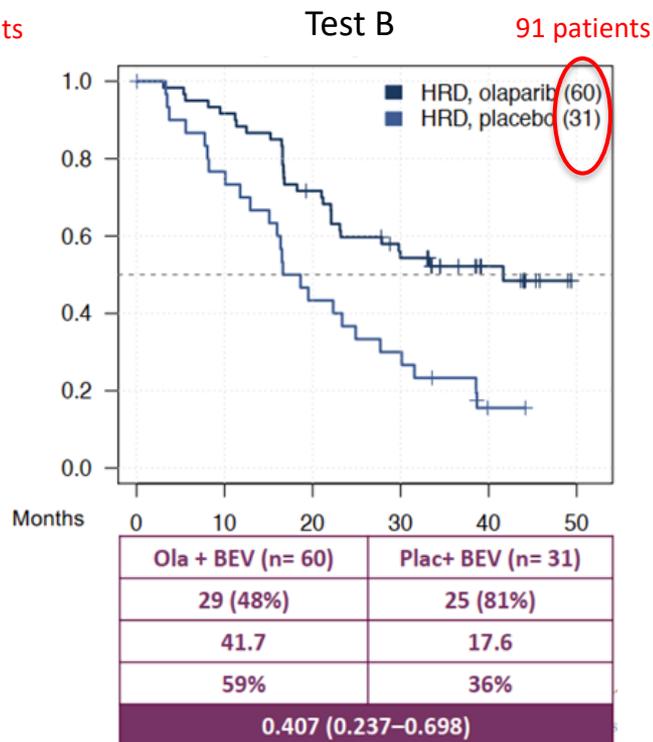
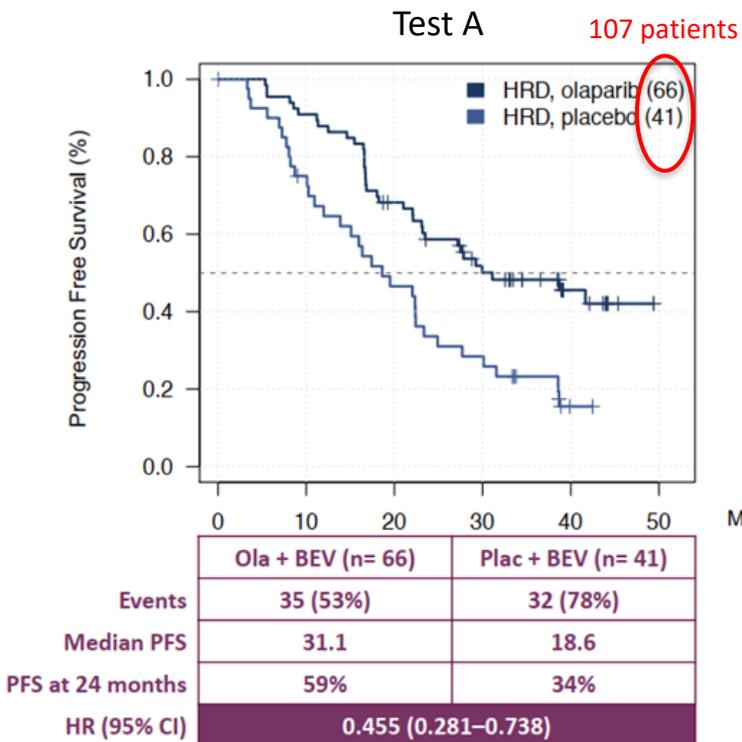


Δ 24,1 mois



Comparaison entre 2 tests

Δ 16 patients = 15% inconclusive avec Test B



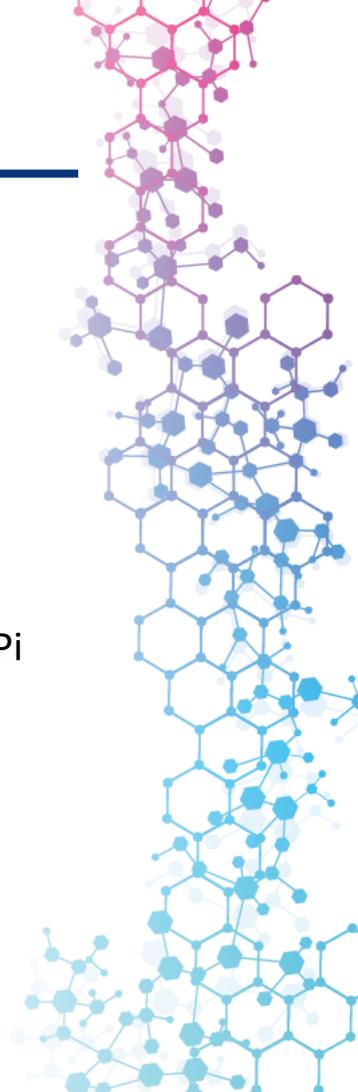
Question n°6

- **Avec l'offre actuelle, pour vous quel serait le "meilleur" test**

Privilégier le/les tests avec le moins d'inconclusives

Privilégier le/les tests avec la meilleure estimation de la sensibilité aux PARPi

Ne se prononce pas



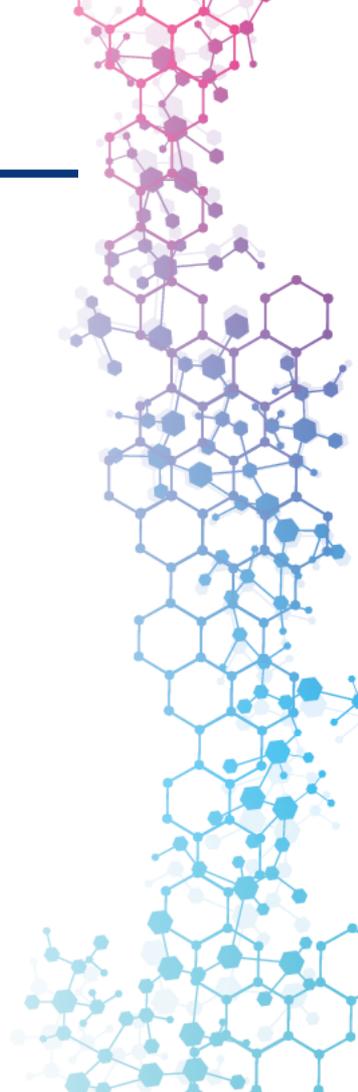
Question n°7

- **D'autres techniques que SNP array ou NGS pour déterminer l'HRD ?**

OUI

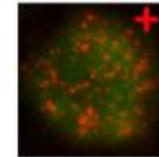
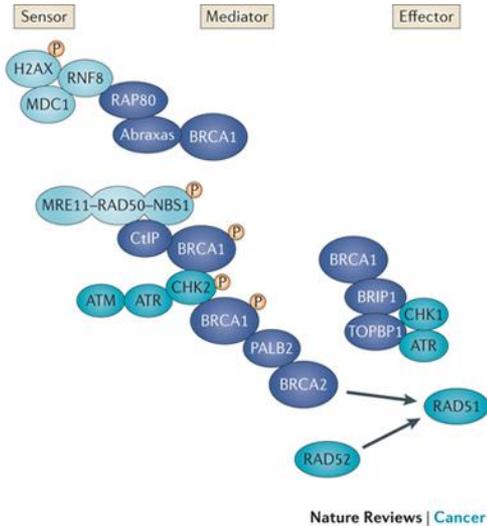
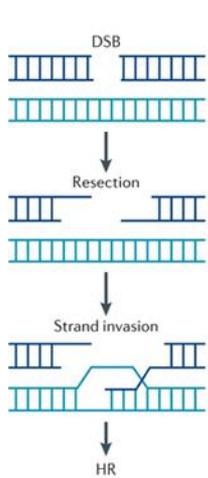
NON

NE SAIS PAS

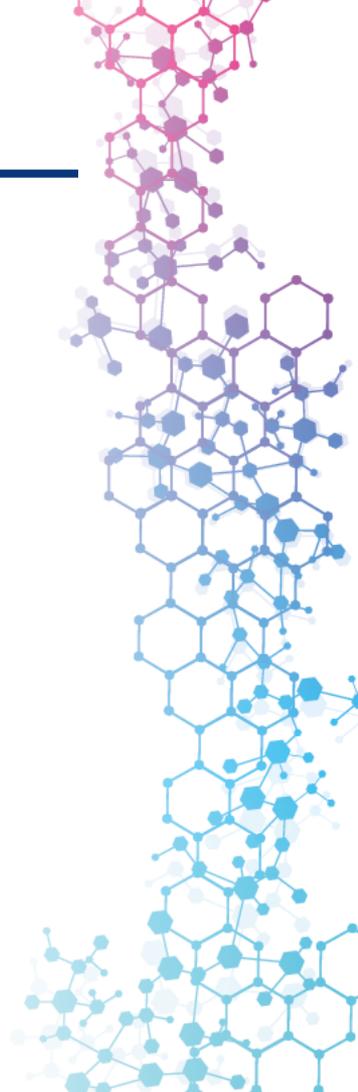


Tests fonctionnels

■ Foci RAD51

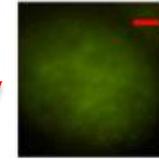
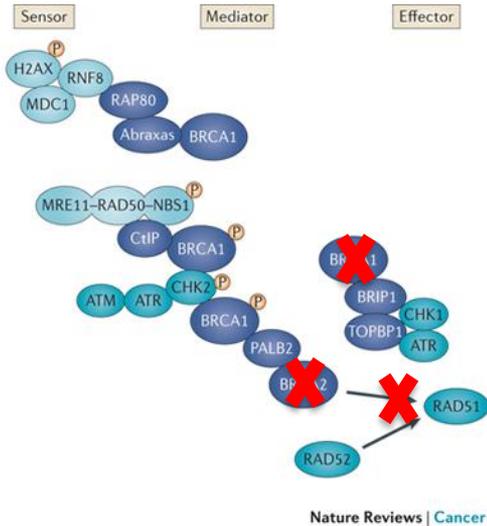
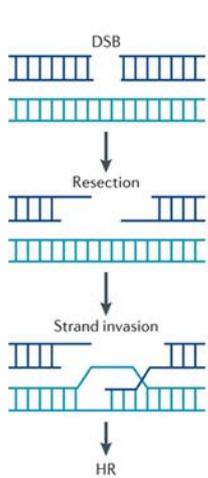


HRP

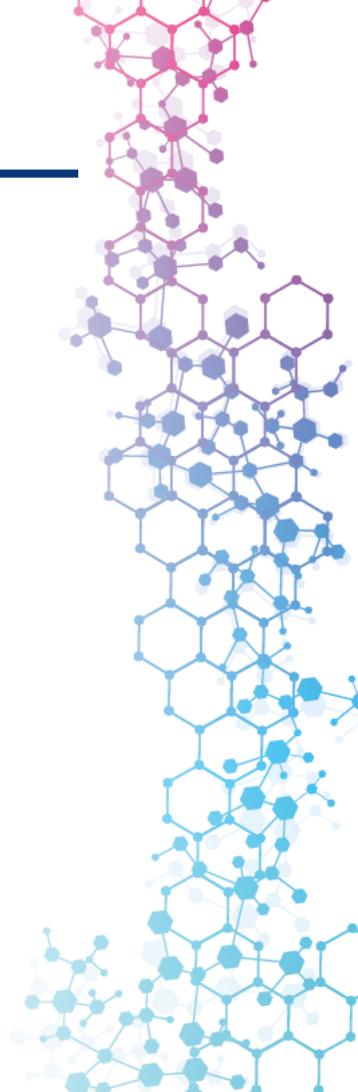


Tests fonctionnels

■ Foci RAD51

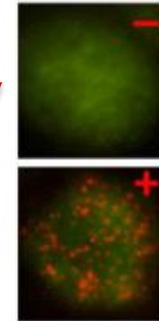
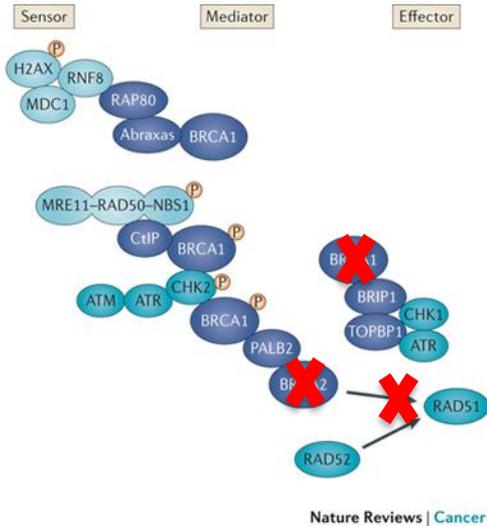
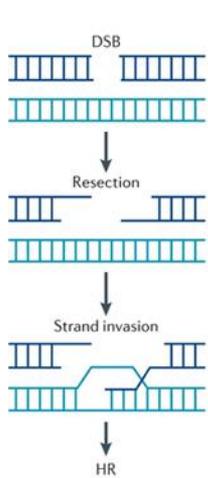


HRD



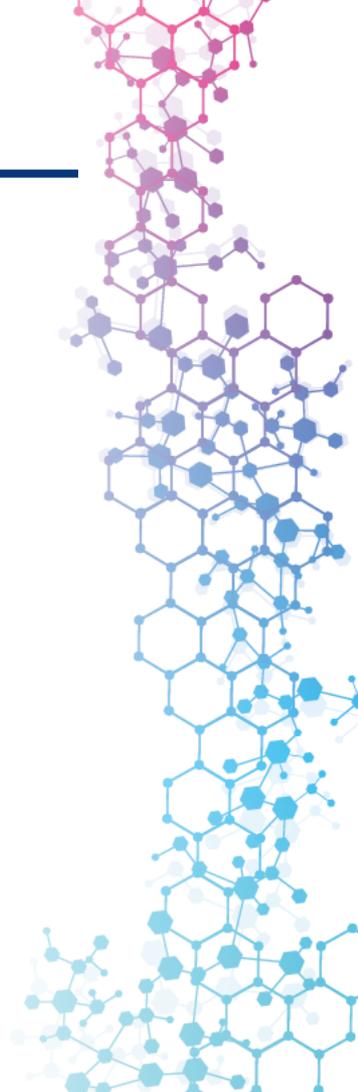
Tests fonctionnels

■ Foci RAD51



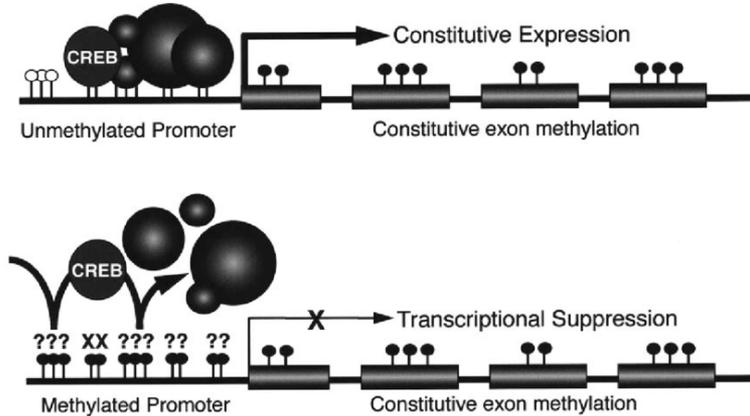
HRD

HRP



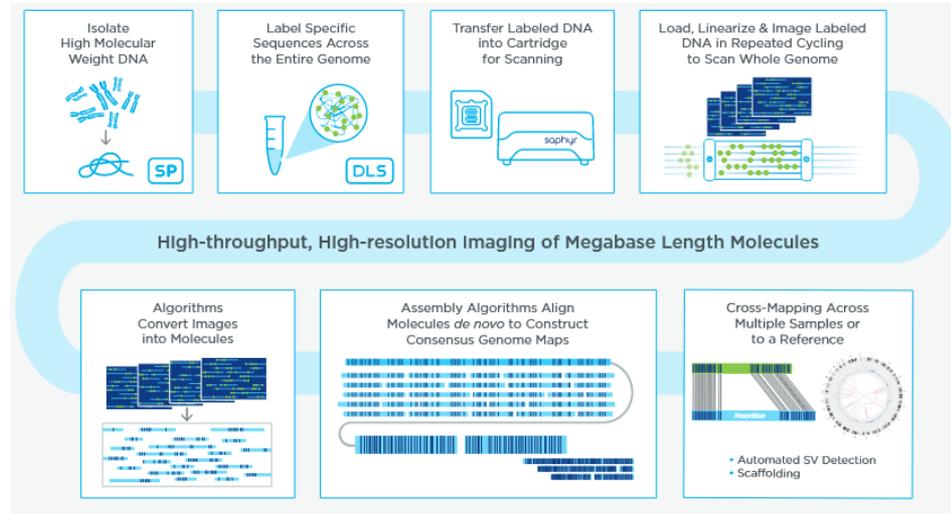
Etude de la méthylation du promoteur BRCA1

- Bonne concordance entre GIS+ BRCA WT et la présence d'une méthylation du promoteur



Connaissez-vous le DNA combing ?

■ Bionano genomics (fresh frozen)



■ Genomic vision

S'il nous reste un peu de temps...

- **Financements**
- **Organisation (BRCA puis cicatrices génomiques ou HRD complet d'emblée ?)**
- ...



MERCI DE VOTRE ATTENTION

