



Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

## Appel à projets 2016

### Séquençage de l'exome et du transcriptome des tumeurs à visée diagnostique

dans le cadre de 2 programmes de recherche clinique :  
**MULTISARC et ACOMPLI**



**ACTIONS 6.3**

Soumission en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/Sequencage-exome-et-transcriptome>

**Date limite : 8 octobre 2015 minuit**

## Sommaire

<b>1-</b>	<b>CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'APPEL À PROJETS .....</b>	<b>3</b>
1.1	Contexte .....	3
1.2	Objectifs .....	4
<b>2-</b>	<b>CHAMPS ET SPÉCIFICITÉS DE L'APPEL À PROJETS .....</b>	<b>5</b>
2.1	Expériences et compétences requises .....	5
2.2	Missions spécifiques .....	5
2.3	Conditions de réalisation et planning des analyses .....	5
<b>3-</b>	<b>MODALITÉ DE PARTICIPATION ET ÉLIGIBILITÉ.....</b>	<b>6</b>
3.1	Organismes éligibles .....	6
3.2	Coordination du projet .....	6
<b>4-</b>	<b>PROCESSUS DE SÉLECTION ET D'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES PROJETS .</b>	<b>7</b>
4.1	Processus de sélection .....	7
4.2	Critères d'éligibilité et de recevabilité des projets .....	7
4.3	Critères d'évaluation .....	7
4.4	Montant de la subvention allouée et budget .....	8
<b>5-</b>	<b>DISPOSITIONS GÉNÉRALES.....</b>	<b>8</b>
5.1	Modalités de financement .....	8
5.2	Publication et communication .....	8
<b>6-</b>	<b>CALENDRIER DE L'APPEL À PROJETS.....</b>	<b>9</b>
<b>7-</b>	<b>MODALITÉS DE SOUMISSION .....</b>	<b>9</b>
<b>8-</b>	<b>CONTACTS .....</b>	<b>10</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>11</b>	
Annexe 1-a.....	11	
Annexe 1-b .....	13	
Annexe 2 : .....	15	

# 1- Contexte et objectifs de l'appel à projets

## 1.1 Contexte

En France, l'activité de génétique à visée diagnostique dans le domaine du cancer est aujourd'hui organisée autour de deux réseaux soutenus par l'INCa et la DGOS :

- 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réalisent les tests de génétique somatique pour tous les patients du territoire indépendamment de l'établissement où ils sont pris en charge ;
- 25 laboratoires d'oncogénétique effectuent les recherches d'altérations génétiques constitutionnelles prédisposant à un risque élevé de cancer. Ces laboratoires réalisent les tests prescrits par les consultations d'oncogénétique.

Ces structures doivent faire face à de nouveaux enjeux : un nombre croissant de patients, la nécessité de raccourcir les délais pour une meilleure efficacité, et un nombre accru d'anomalies à rechercher ou de tumeurs à analyser pour guider les traitements. Dans ce contexte, l'INCa mène une action nationale depuis 2013 pour implémenter le séquençage de nouvelle génération (NGS), sur un panel de gènes, à visée diagnostique au sein des plateformes de génétique moléculaire et des laboratoires d'oncogénétique.

Par ailleurs, le développement de nouvelles technologies de séquençage à haut débit, d'analyse et de stockage des données, ainsi que la baisse continue des coûts permettent d'envisager désormais le séquençage des génomes tumoraux en pratique clinique, et plus particulièrement le séquençage de l'exome et du transcriptome (RNASeq).

Si ces technologies sont désormais matures en tant qu'outils de recherche, le déploiement du séquençage de l'exome et du RNASeq des tumeurs en clinique pour l'ensemble des patients, nécessite de mettre en place les conditions suivantes :

- se doter de structures, en nombre adapté, assurant le séquençage de l'exome et du RNASeq pour la clinique, et capables de s'adapter rapidement aux évolutions technologiques ;
- se doter de structures permettant le stockage des grands volumes de données générées ;
- se doter des outils et des ressources humaines nécessaires pour l'analyse des résultats de séquençage ;
- mettre en place les conditions qui permettront aux cliniciens d'utiliser au mieux les résultats du NGS pour le bénéfice des patients, en particulier par le développement d'outils d'aide à la décision médicale et la mise en place d'une organisation spécifique ;
- permettre l'intégration des données cliniques (diagnostic, épidémiologie, réponse thérapeutique) aux données de biologie moléculaire et leur partage afin de contribuer à améliorer les connaissances et au développement d'outils d'aide à la décision;

L'utilisation en clinique du NGS impose plus particulièrement de :

- s'assurer que les techniques de séquençage utilisées répondent à des critères de qualité compatibles avec une utilisation clinique ;
- être en mesure de rendre des résultats de qualité sur des prélèvements fixés, la fixation étant le mode de conservation utilisé par les pathologistes dans leur pratique courante ;
- répondre aux contraintes réglementaires pour l'utilisation médicale (accréditation, agrément pour la génétique, statut réglementaire des laboratoires) ;
- être en mesure d'effectuer les analyses dans un délai compatible avec la prise en charge des patients ;
- répondre aux questions éthiques soulevées par l'utilisation de ces nouvelles technologies (analyse parallèle de l'ADN constitutionnel).

Pour répondre à ces enjeux majeurs, l'implémentation du séquençage de l'exome et du transcriptome des tumeurs sera réalisée dans le cadre d'essais cliniques dédiés, selon l'action 6.3 du Plan cancer 2014-2019<sup>1</sup>. C'est pourquoi, l'Institut a décidé de soutenir deux programmes de recherche clinique guidés par la génomique, MULTISARC, dans les sarcomes des tissus mous, et ACOMPLI, dans les carcinomes du côlon avancés (voir annexe 1), qui seront ci-après désignés « **les Programmes** »

Ces Programmes ont pour but d'évaluer l'intérêt de cette approche pour la décision relative au traitement et d'évaluer si les traitements guidés par la biologie améliorent la survie des patients.

L'INCa et l'INSERM collaborent et financent ces Programmes.

## 1.2 Objectifs

Le présent appel à projets a pour objectif de sélectionner un nombre restreint de projets (2 à 4) portant sur les activités de recherche nécessaires à l'implémentation nationale du séquençage de l'exome tumoral et du RNAseq à visée diagnostique :

- La conduite d'une phase pilote dont l'objectif est la réalisation du séquençage de l'exome et du RNAseq, dans le cadre des Programmes;
- La participation à la définition, sous l'égide de l'INCa et de l'INSERM, des conditions pour l'implémentation nationale du séquençage de l'exome tumoral et du RNAseq à visée diagnostique, et plus particulièrement à:
  - ✓ Evaluer, selon les types tumoraux, l'apport du séquençage de l'exome et du RNAseq en pratique clinique par rapport aux approches ciblées ;
  - ✓ Valider la faisabilité de cette approche ;
  - ✓ Optimiser et valider les protocoles d'analyse et établir des procédures d'assurance qualité pour l'analyse de l'exome et du RNAseq de grade clinique, de la qualification des prélèvements à l'analyse bioinformatique des résultats ;
  - ✓ Participer à la définition d'un modèle organisationnel national assurant le séquençage de l'exome et du RNASeq pour tous les patients qui en auront besoin :
    - ✓ structures pour le séquençage, l'analyse des résultats et le stockage ;
    - ✓ ressources humaines (nombre et compétences) ;
    - ✓ liens entre les différents professionnels impliqués ;
    - ✓ évolution de l'organisation actuelle pour y intégrer ce modèle.
  - ✓ Intégrer les données de caractérisation des tumeurs avec les données cliniques des patients pour les mettre à disposition de la communauté scientifique dans une base de données nationale, selon le cadre défini par Global Alliance for Genomics and Health pour un partage responsable des données génomiques et des données de santé<sup>2</sup> ;
  - ✓ Participer à la mise en place d'une réflexion éthique autour des conséquences de l'utilisation en pratique clinique de ces nouvelles technologies.

---

<sup>1</sup> Mettre en œuvre dès 2014 des essais cliniques incluant l'analyse de l'exome tumoral sur 3000 patients atteints de cancers du sein, cancers du côlon, cancer du poumon et sarcomes pour démontrer la faisabilité à grand échelle de ces approches et leur utilité dans la prise en charge des patients

<sup>2</sup> Framework for Responsible Sharing of Genomics and Health-Related Data. <http://genomicsandhealth.org/>

## 2- Champs et spécificités de l'appel à projets

### 2.1 Expériences et compétences requises

Les équipes devront être en mesure d'effectuer le séquençage de l'exome et le RNASeq des tumeurs pour des analyses prospectives dans le cadre d'essais cliniques, de la réception des prélèvements à la remise d'un compte-rendu signé.

Pour être éligible, le dossier de candidature doit réunir des partenaires disposant de l'ensemble des compétences suivantes :

- Qualification anatomopathologique des prélèvements tumoraux en vue de la réalisation d'un test moléculaire ;
- Séquençage de l'exome et RNASeq à partir de prélèvements tumoraux ;
- Analyse bioinformatique ;
- Interprétation médicale des données.

### 2.2 Actions spécifiques

Les organismes soumettant leur projet s'engagent notamment à :

- Conduire les activités de recherche décrites dans le paragraphe 1.2
- Plus précisément, s'agissant de la conduite de la phase pilote :
  - ✓ être **opérationnels** dès **janvier 2016**, au plus tard en **Mars 2016**. De ce fait, les organismes doivent d'ores et déjà être engagés dans un processus de commande de l'équipement complémentaire éventuel pour le séquençage et l'analyse des données ;
  - ✓ collaborer avec les promoteurs des Programmes dans le respect de la réglementation en matière de recherche biomédicale et effectuer le nombre d'analyses requis en respectant les critères d'assurance qualité nécessaires au bon déroulement des Programmes;
  - ✓ transmettre les comptes rendus de résultats aux promoteurs des Programmes, selon ses modalités, en respectant un délai de 6 semaines sur le panel de gènes prédéfinis (annexe 2), compatible avec l'inclusion dans l'essai clinique du patient concerné et dans les 3 mois pour l'analyse complète de l'exome ;
  - ✓ conserver les fichiers fastq, bam et vcf pendant la durée des Programmes;
  - ✓ dès lors que les autorisations nécessaires en matière de protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel auront été obtenues, dans le respect du consentement du patient, transmettre les fichiers fastq, bam et vcf à la base de données nationale à des fins de mise à disposition de la communauté scientifique;
  - ✓ participer aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaires organisées par le promoteur pendant la durée des Programmes.

### 2.3 Conditions de réalisation et planning des analyses

#### 2.3.1 Conditions de réalisation des analyses

Le séquençage de l'exome sera effectué à partir de l'ADN extrait de la tumeur et de l'ADN extrait des lymphocytes de l'individu. Le RNAseq sera effectué à partir de l'ARN extrait de la tumeur.

Les Programmes prévoient de cribler chacun environ 700 patients sur une durée de 30 mois. Chaque projet retenu devra donc assurer le séquençage de 350 à 700 patients. La livraison des prélèvements se fera en fonction des inclusions dans les deux protocoles thérapeutiques.

Les techniques de séquençage de l'exome devront permettre d'atteindre une couverture de 95% à une profondeur minimale de 120x dans les échantillons tumoraux et de 70x dans les tissus normaux, avec une couverture de 95%.

Les prélèvements seront envoyés individuellement aux partenaires sous forme de blocs FFPE (Formalin-fixed, paraffin-embedded) et/ou de tissus congelés et de tubes de sang. Une expérience et des résultats sur des exomes sur échantillons obtenu à partir de tissu fixé en paraffine est impérative. L'expérience sur RNA SEQ en tissu fixé n'est pas exigée.

Les prélèvements comporteront un minimum de 30% de cellules tumorales.

L'analyse des résultats se fera en deux temps :

- Sur un panel de gènes prédéfinis (annexe 2), permettant l'attribution d'un traitement, dans les 6 semaines suivant l'envoi des échantillons ;
- Sur l'exome complet dans les 3 mois suivant l'envoi des échantillons.

### 2.3.2 Planning

Début des inclusions	1er trimestre 2016
Durée du criblage moléculaire	30 mois
Durée des inclusions	30 mois
Durée totale des essais cliniques	60 mois

## 3- Modalité de participation et éligibilité

### 3.1 Organismes éligibles

Sont éligibles les organismes en mesure de répondre aux objectifs du chapitre 1 et de répondre aux critères décrits dans le chapitre 2.

Si un projet retenu est déposé par un organisme dont le but premier est d'exercer une activité économique, le financement public alloué par l'INCa sera effectué dans le respect du règlement d'exemption par catégorie adopté par la Commission européenne et notamment des seuils d'intensité d'aides au projet de recherche industrielles<sup>3</sup>.

### 3.2 Coordination du projet

L'ensemble du projet sera mené sous la responsabilité d'un coordonnateur qui sera clairement désigné dans le dossier de candidature.

Pour les différentes composantes du projet, des référents seront également identifiés (anatomopathologie, séquençage, bio-informatique et interprétation médicale des résultats).

<sup>3</sup> Cf article 31 du Règlement général d'exemption 800/2008 du 06 août 2008 publié au Journal officiel de l'Union européenne sous la référence L214/33 du 09 août 2008 déclarant certaines aides compatibles avec le marché commun et permettant de financer des projets de recherche et développement.

## 4- Processus de sélection et d'évaluation scientifique des projets

### 4.1 Processus de sélection

Pour mener à bien l'évaluation, l'INCa s'appuie sur un comité d'évaluation (CE) dont les membres, reconnus pour leur expertise, sont rapporteurs des projets soumis.

L'Institut a mis en place un dispositif renforcé en matière de déontologie et de transparence des liens d'intérêts. La procédure d'analyse et de publicité des liens d'intérêts est disponible sur le site web : <http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets>.

Dans le cadre des appels à projets, les rapporteurs s'engagent à déclarer leurs liens d'intérêts et tout conflit d'intérêt en rapport avec les projets qui sont évalués au sein du comité d'évaluation (CE).

La composition du CE est publiée à l'issue du processus d'évaluation de l'appel à projets.

Les principales étapes de la procédure de sélection des dossiers de candidature sont les suivantes :

- Soumission électronique et envoi postal du dossier de candidature (dossier scientifique et administratif) ;
- Vérification des critères de recevabilité et d'éligibilité ;
- Evaluation des projets : les membres du Comité d'évaluation (CE) évaluent les projets et discutent collégialement de la qualité des projets ;
- Proposition par le CE d'une liste des projets à financer ;
- Résultats : décision de l'INCa et publication des résultats.

### 4.2 Critères d'éligibilité et de recevabilité des projets

#### ➤ Critères de recevabilité : délai et complétude

Le dossier de candidature (document scientifique Word) doit être déposé **complet et intégralement renseigné** dans les délais indiqués (cf. ch6). Seul le dossier papier comprend les originaux des signatures requises, ainsi que les documents demandés.

**Tout dossier incomplet ne sera pas soumis à évaluation. Les coordonnateurs sont appelés à la plus grande vigilance sur la composition du dossier.**

#### ➤ Critères d'éligibilité des projets

Pour être éligibles, les projets doivent satisfaire les conditions suivantes :

- Le projet doit répondre aux objectifs et champs du présent appel ;
- L'évaluation étant internationale, le dossier devra être rédigé en anglais, la version française est facultative ;
- Le coordonnateur ne peut assurer la coordination de plus de 3 projets financés par l'INCa.

Les dossiers ne satisfaisant pas aux critères d'éligibilité ne seront pas soumis à évaluation et ne pourront en aucun cas faire l'objet d'un financement.

### 4.3 Critères d'évaluation

Les dossiers seront évalués selon les principaux critères suivants :

- Pertinence du schéma organisationnel proposé ;
- Présence de matériels (dont séquenceurs) adaptés au projet ;
- Modalités de collaboration entre les différents professionnels impliqués ;
- Qualité technique du projet ;

- Expérience préalable ;
- Adéquation entre les ressources humaines existantes et/ou prévues et l'activité à mettre en œuvre.

**L'INCa se réserve le droit d'adresser des échantillons tests à chaque candidat retenu pour évaluer la qualité de son process.**

#### **4.4 Montant de la subvention allouée et budget**

Une fois les 2 à 4 projets sélectionnés, le montant de la subvention allouée sera déterminé, sachant que le budget global pour tous les projets sélectionnés s'élève à 4 000 000 €.

L'INCa demandera alors l'établissement d'un budget prévisionnel sur la base du montant maximum attribué à chaque projet.

## **5- Dispositions générales**

### **5.1 Modalités de financement**

Le financement sera attribué selon les dispositions du règlement relatif aux subventions allouées par l'INCa N°2014-01 (téléchargeable sur <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/subventions/attributions-apres-le-1er-janvier-2014>), auquel il est cependant dérogé pour ce qui concerne les modalités de la demande de subvention et l'élaboration du budget (cf article 4.4).

Sous réserve du respect du règlement d'exemption par catégorie adopté par la Commission européenne et notamment des seuils d'intensité d'aides au projet de recherche industrielles<sup>4</sup>, la subvention INCa pourra financer :

- de l'équipement pour un montant inférieur à 150 K€ TTC, l'achat des séquenceurs est exclu. Ce seuil de 150K€ s'applique par achat unitaire d'équipement (et non pas sur le montant total des dépenses d'équipement). De plus, le montant total des dépenses d'équipement ne pourra être supérieur à 30 % du montant de la subvention allouée par l'INCa ;
- du fonctionnement et divers consommables ;
- des frais de personnel (le personnel permanent peut être imputé sur le budget à l'exclusion des fonctionnaires d'état, hospitaliers ou territoriaux). Le financement de post-doctorants peut être demandé ; celui de doctorants n'est en revanche pas éligible ;
- des frais de gestion, maximum à 4 % du montant de la subvention allouée par l'INCa.

### **5.2 Publication et communication**

Toute communication écrite ou orale concernant les activités réalisées dans le cadre des projets sélectionnés devra obligatoirement mentionner la référence de l'INCa et de l'INSERM, cette référence comportera un code qui sera communiqué dès lors que le financement sera accordé.

---

<sup>4</sup> Cf article 31 du Règlement général d'exemption 800/2008 du 06 août 2008 publié au Journal officiel de l'Union européenne sous la référence L214/33 du 09 août 2008 déclarant certaines aides compatibles avec le marché commun et permettant de financer des projets de recherche et développement.

## 6- Calendrier de l'appel à projets

<b>Date de lancement de l'appel à projets</b>	<b>3 Septembre 2015</b>	
<b>Date limite de soumission du dossier de candidature</b>	<b>Soumission en ligne</b> du dossier électronique : <a href="http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/Sequencage-exome-et-transcriptome">http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/Sequencage-exome-et-transcriptome</a>  <b>Envoi papier</b> (un original intégrant les signatures) : <ul style="list-style-type: none"><li>➤ <b>courrier postal</b> le cachet de la poste faisant foi ;</li><li>➤ ou livraison sur place aux heures de bureau à : <b>Institut national du cancer</b> <b>AAP – SEQUENÇAGE2016</b> 52 avenue André Morizet, 92513 Boulogne- Billancourt</li></ul>	<b>8 octobre 2015 minuit</b>
<b>Comité d'évaluation</b>	<b>novembre 2015</b>	
<b>Publication des résultats</b>	<b>Décembre 2015</b>	

## 7- Modalités de soumission

Le dossier de candidature doit comprendre l'ensemble des éléments requis (Cf. modèles "dossier" sur le site de l'Institut [e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)) et nécessaires à l'évaluation du projet. Le dossier finalisé est soumis sous forme électronique (soumission en ligne) et sous forme papier, *les deux formes étant identiques à l'exception des signatures et des documents complémentaires, qui ne sont exigées qu'en version originale papier.*

### ➤ **Format électronique**

Procédure de soumission en ligne, à partir du site de l'INCa :

<http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/Sequencage-exome-et-transcriptome>

- l'identification du coordonnateur (nom, prénom et email),
- l'identification du projet (titre, durée, mots clefs et le résumé),
- le dépôt par téléchargement du dossier complet comprend :

Un fichier Word [uniquement Word97-2003], dossier de candidature,  
La taille du fichier Word 97-2003 complet ne doit pas excéder 4 Mo.

**Attention pas de format PDF.**

**ET**

## ➤ **Format papier**

Un original du dossier de candidature et les documents complémentaires dûment signés par les personnes responsables, et envoyé le cachet de la poste faisant foi (1 original et 1 copie non reliée) dans le respect des délais mentionnés au point 6, à l'adresse :

**Institut National du cancer  
INCa – AAC – 2016 Séquençage**

52, avenue André Morizet –  
92 513 Boulogne-Billancourt Cedex

### **ATTENTION**

**Pièces complémentaires, à fournir uniquement pour les organismes privés (les CLCC ne sont pas concernés par cette mesure) :**

- **Un relevé d'identité bancaire** (Vérifier que le nom du bénéficiaire est en cohérence avec le nom de l'organisme bénéficiaire sinon veuillez justifier) ;
- **Une copie signée des statuts à jour;**
- **Un extrait Kbis de moins de 3 mois** (Ce document est à joindre pour les organismes privés à but lucratifs. Il atteste de l'existence juridique de la société). Se procurer le document de moins de trois mois à la date du dépôt du dossier original et le joindre ;
- **Le dernier rapport d'activité ;**
- **Le dernier bilan et compte de résultats.**

## **8- Contacts**

Pour tout renseignement scientifique ou technique s'adresser à :

**Antoine HOMMAIS** – [ahommais@institutcancer.fr](mailto:ahommais@institutcancer.fr) – Tel. 01 41 10 14 94

**Ou**

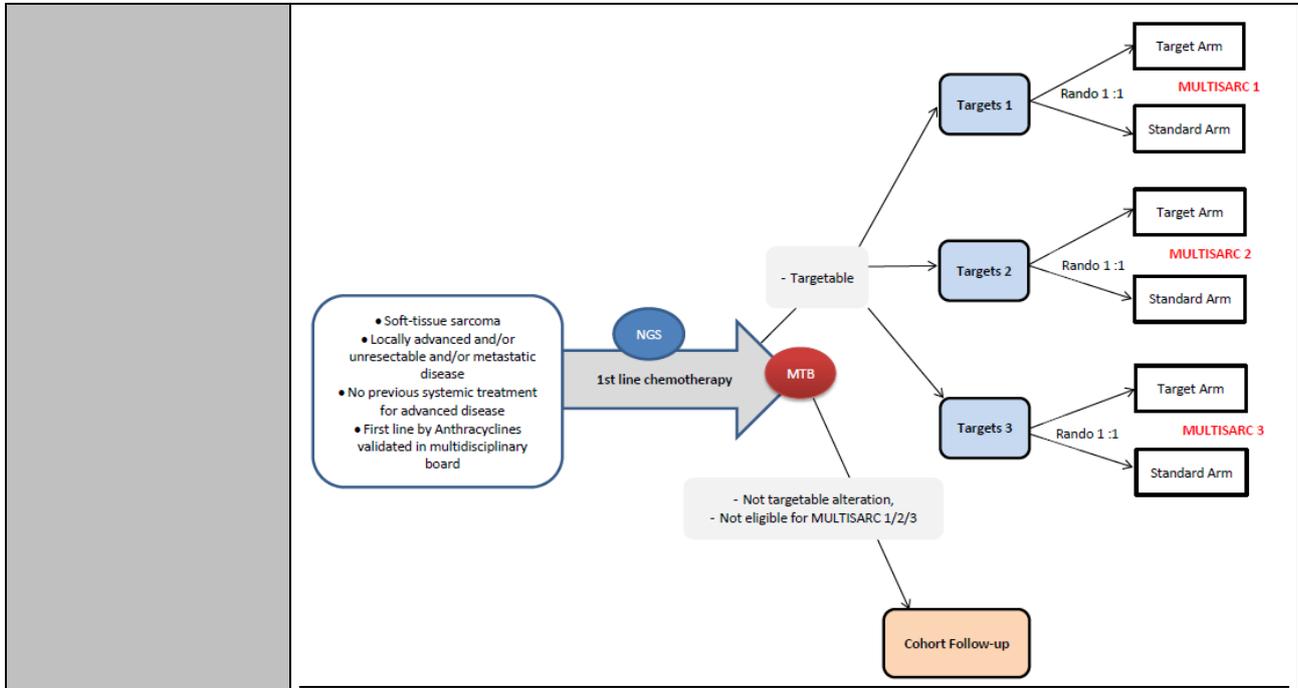
**Béatrice BUSSIERE** – [bbussiere@institutcancer.fr](mailto:bbussiere@institutcancer.fr) – Tel. 01 41 10 14 85

# Annexes

## Annexe 1-a

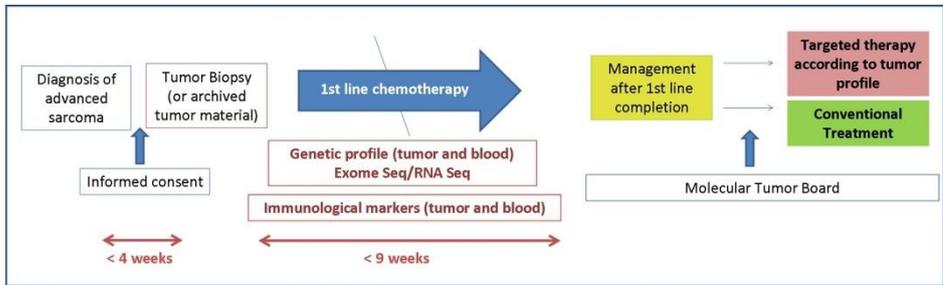
### SYNOPSIS : *MULTISARC 0*

<b>Title of the study</b>	Molecular profiling to improve outcome of advanced soft-tissue sarcomas
<b>Abbreviation of the trial</b>	<b>MULTISARC 0</b>
<b>Sponsor Identification</b>	<b>Institut Bergonié, Regional Comprehensive Cancer Center</b>
<b>Coordinating Investigator</b>	<b>Doctor Antoine ITALIANO</b> <b>Department of Medical Oncology</b>
<b>Number of patients</b>	620 patients
<b>Duration of the study</b>	Planned enrollment period: 30 months for the screening Follow-up: 2 year Study period: 60 months
<b>Medical conditions</b>	<b>Locally advanced/unresectable and/or metastatic soft-tissue sarcoma</b>
<b>Objectives</b>	<p><b><u>Primary objective</u></b></p> <p>Proportion of patients with advanced soft-tissue sarcoma presenting at least one targetable genomic alteration.</p> <p><b><u>Secondary objectives</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy of <b>first-line treatment</b> for advanced STS in terms of best response under treatment, 6-month objective response, 1- and 2- year Progression-free survival (PFS), 1- and 2-year Overall survival (OS).</li> <li>• Efficacy of <b>first-line treatment</b> for advanced STS with a genomic alteration in terms of best response under treatment, 6-month objective response, 1- and 2- year PFS, 1- and 2-year OS.</li> <li>• Efficacy of <b>targeted treatment following first-line treatment</b> (6 cycles) for advanced STS with a genomic in terms of best response under treatment, 6-month objective response, 1- and 2- year PFS, 1- and 2-year OS.</li> </ul>
<b>Study design</b>	<p>MULTISARC 0 is a biology driven, multicentric study designed to identify actionable molecular alterations in STS patients with advanced disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In this trial, high throughput analysis will be carried out using next generation sequencing, immunological profiling using whole exome seq and RNAseq.</li> <li>• Patients included in the MULTISARC-0 study and for whom a targetable genomic alteration had been identified might be subsequently included in the MULTISARC-1, MULTISARC-2 or MULTISARC-3 trials (sponsor: UNICANCER). .</li> </ul>



**Study procedure**

The different steps of the study are shown in the figure below:



Upon signature of consent, eligible patient will be entered on study centrally at the Institut Bergonié Coordinating Center by the Study Coordinator.

For each patient:

- Frozen and paraffin embedded tumor material (archival or new biopsy) will be obtained for genetic and immunological profiling
- Three Blood samples will be obtained for genetic profiling and assessment of immunological markers

The results of each tumor profile will be discussed within a multidisciplinary tumor board (molecular tumor board) which aims at discussing the genomic profiles and at providing a therapeutic decision for each patient. This MTB involves clinical oncologists, pathologists, biologists, and bioinformaticians.

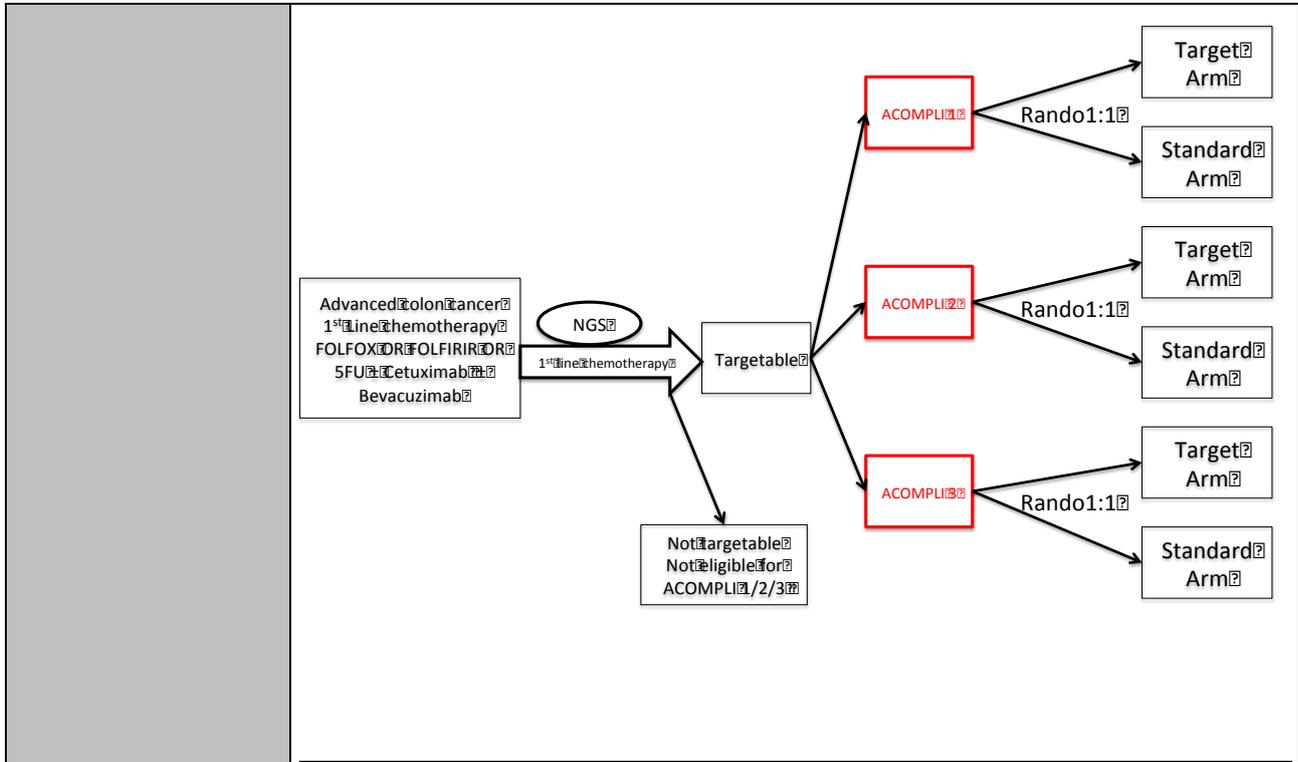
Patients for whom no molecular aberration has been identified will be treated at the discretion of the investigator and followed until death or study termination whichever occurs first.

All the patients carrying a molecular aberration that can be targeted with the one of drug available for the purpose of this study will be proposed to enter in the therapeutic phase (associate MULTISARC studies).

## Annexe 1-b

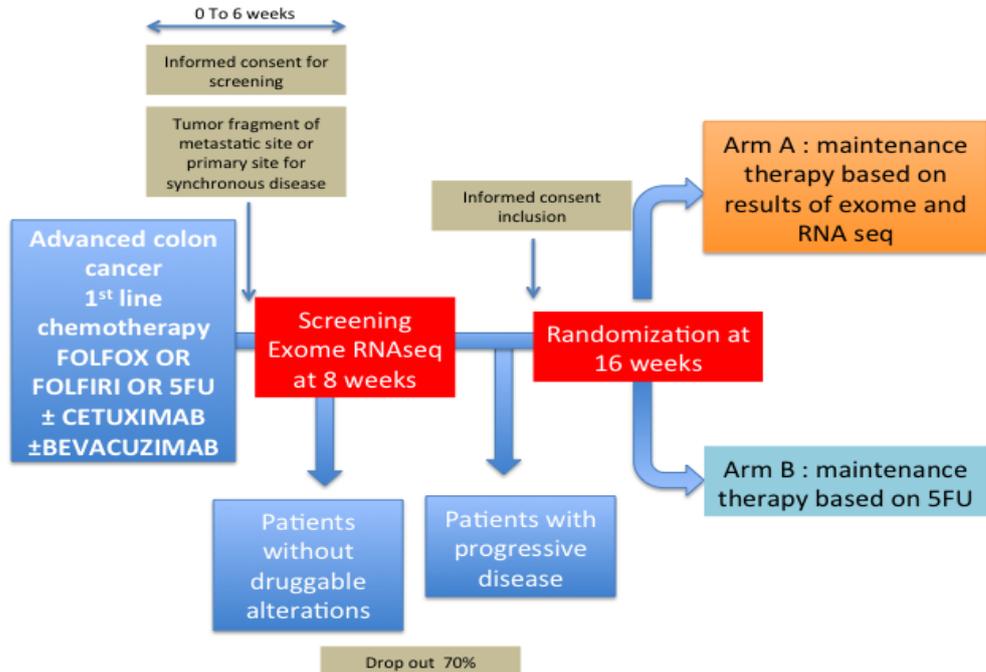
### SYNOPSIS : *ACOMPLI 0*

<b>Title of the study</b>	Molecular profiling to improve outcome of advanced colon cancer
<b>Abbreviation of the trial</b>	<b>ACOMPLI 0</b>
<b>Sponsor Identification</b>	<b>Fédération Francophone de cancérologie digestive</b>
<b>Coordinating Investigator</b>	<b>Pr P.LAURENT-PUIG</b> <b>Department of Medical Oncology</b>
<b>Number of patients</b>	712 patients
<b>Duration of the study</b>	Planned enrollment period: 30 months for the screening Follow-up: 2 year Study period: 60 months
<b>Medical conditions</b>	<b>Advanced colon cancer</b>
<b>Objectives</b>	<p><b><u>Primary objective</u></b></p> <p>Proportion of patients with advanced colon cancer presenting at least one targetable genomic alteration.</p> <p><b><u>Secondary objectives</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy of <b>first-line treatment</b> for advanced colon cancer in terms of best response under treatment, 6-month objective response, 1- and 2- year Progression-free survival (PFS), 1- and 2-year Overall survival (OS).</li> <li>• Efficacy of <b>first-line treatment</b> for advanced colon cancer with a genomic alteration in terms of best response under treatment, 6-month objective response, 1- and 2- year PFS, 1- and 2-year OS.</li> <li>• Efficacy of <b>targeted treatment following first-line treatment</b> (6 cycles) for advanced colorectal cancer with a genomic in terms of best response under treatment, 6-month objective response, 1- and 2- year PFS, 1- and 2-year OS.</li> </ul>
<b>Study design</b>	<p>AcomplI 0 is a biology driven, multicentric study designed to identify actionable molecular alterations in colon cancer patients with advanced disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In this trial, high throughput analysis will be carried out using next generation sequencing, immunological profiling using whole exome seq and RNAseq.</li> <li>• Patients included in the AcomplI-0 study and for whom a targetable genomic alteration had been identified might be subsequently included in the ACOMPLI -1, ACOMPLI-2 or ACOMPLI -3 trials.</li> </ul>



**Study procedure**

The different steps of the study are shown in the figure below:



Upon signature of consent, eligible patient will be entered on study centrally at the FFCD.

For each patient:

- Frozen and paraffin embedded tumor material (archival or new biopsy) will be obtained for genetic profiling
- Two Blood samples will be obtained for genetic profiling

The results of each tumor profile will be discussed within a multidisciplinary tumor board (MTB), which aims at discussing the genomic profiles and at providing a

	<p>therapeutic decision for each patient. This MTB involves clinical oncologists, pathologists, biologists.</p> <p>Patients for whom no molecular aberration has been identified will be treated at the discretion of the investigator and followed until death or study termination whichever occurs first.</p> <p>All the patients carrying a molecular aberration that can be targeted with the one of drug available for the purpose of this study will be proposed to enter in the therapeutic phase (associate ACOMPLI studies).</p>
--	--

## Annexe 2 :

### LIST OF MOLECULAR ALTERATIONS

Action	IC <sub>50</sub>	Currently matched actionable genetic aberrations *
AKT1 AKT2 AKT3 PKA ROCK1 ROCK2	< 10 nM < 10 nM < 10 nM < 10 nM 126 nM 56 nM	AKT1 amp / mut AKT2 mut/amp AKT3 amp or translocations
mTOR/PIK3CA		<b>Alteration of AKT/PIK3CA pathway</b> PIK3CA mut / amp TSC1 mut TSC2 mut STK11/LKB1 mut MTOR mut PTEN del/ mut PIK3R1 mut / amp PIK3CB amp INPP4B del PDK1 amp
		<b>Alteration of MAPKinase pathway</b> KRAS mut / ampl NRAS mut / ampl HRAS mut / ampl BRAF ampl / mut PTPN11 mut / del NF1 mutations / del MAP2K mut/ampl
		<b>Alteration of AKT/PIK3CA +Alteration of MAPKinase pathways</b>
FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 KDR	< 5 nM < 5 nM < 5 nM 165 nM 24 nM	<b>Alteration of FGFR receptors</b> FGFR1 ampl/ mut /fusion FGFR2 ampl / mut /fusion FGFR3 ampl/ mut /fusion FGFR4 ampl /mut/fusion

MARK3 IGF1R	60 nM 581 nM	FRS2 ampl /mut
ERBB2 EGFR		ERBB2 mut/amp ERBB3 mut/amp EGFR mut/amp
KDR EGFR RET	0.04 µM 0.5 µM 0.1 µM	RET mut/ amp KDR mut /amp VEGFA amp VHL mut
CDK4 CDK6		No alteration of RB1, CCNE1 and SMO ; ± CDK4 ampl ± CDK6 ampl ± CCND1 ampl ± CDKN2A inactivation
BRCA1 BRCA2		BRCA1 mut BRCA2 mut Microsatellite instability
ALK ROS IGFR1 ?		ALK mut /amp/fusion ROS mut/amp/fusion
SMO		SMO mut PTCH1 mut SHH ligand amp
NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NOTCH4		NOTCH1 mut/fusion NOTCH2 mut/fusion NOTCH3 mut/fusion NOTCH4 mut/fusion
KIT PDGFRA CSF1R		KIT mut/amp/fusion PDGFRA mut/amp/fusion CSF1R mut/amp/fusion
PDL1		All tumors without genetic alterations and PDL1 positive staining