

# Etat des lieux des tests RAS chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en 2014.

M. Ducreux (1), P. Artru (2), A. Lièvre (3), J.-L. Merlin (4), J.C. Sabourin (5), A. Seronde (2), F. Audhuy (2), P. Laurent-Puig (6)

(1) Villejuif; (2) Lyon; (3) Saint-Cloud; (4) Nancy; (5) Rouen; (6) Paris.

## Conflits d'intérêt

M. Ducreux (Bayer, Amgen, Merck Serono, Sanofi, Roche, Novartis, Lilly, Pfizer); P. Artru (boards et expertise pour Roche, Merck Serono, Amgen, Sanofi); A. Lièvre (boards d'expert et conférences pour Merck Serono, Amgen, Roche, Sanofi); J.L. Merlin (Merck Serono, Amgen, Roche, Sanofi, Bayer); J.C. Sabourin (Scientific Board de Merck Serono et Boehringer-Ingelheim, Formation, Conseil et Symposium pour Roche, Amgen, AstraZeneca); P. Laurent-Puig (Amgen, Boehringer, Merck Serono, Integragen)

**Introduction:** De 2008 à 2013, la prescription des anticorps monoclonaux anti-EGFR (cetuximab et panitumumab) dans les cancers colorectaux métastatiques (CCRM) était assujettie à la mise en évidence de l'absence de mutation somatique au niveau de l'exon 2 du gène KRAS dont l'impact sur l'efficacité thérapeutique avait été mis en évidence. En 2013, il a été révélé que d'autres mutations sur les exons 3 et 4 du gène KRAS et sur les exons 2, 3, et 4 du gène NRAS exerçaient un effet similaire. Ainsi, la restriction de la prescription des anticorps anti-EGFR aux patients atteints de CCRM non porteurs d'une de ces mutations permettait d'affiner encore la population cible susceptible de bénéficier du traitement. Les AMM du cetuximab et du panitumumab ont ainsi été modifiées et il est désormais demandé d'établir l'absence de mutation des gènes RAS (KRAS and NRAS) avant d'envisager un traitement par anti-EGFR. L'organisation existante pour la recherche des mutations KRAS a dû s'adapter pour intégrer ces nouveaux biomarqueurs. L'étude Flash-RAS est la 1<sup>re</sup>

étude permettant d'évaluer la réalisation de ces tests en situation réelle.

**Patients et méthodes:** Flash-RAS est une étude pharmaco-épidémiologique nationale, rétrospective, observationnelle, multicentrique, indépendante des traitements prescrits. Son objectif principal est d'évaluer le taux de prescription et de réalisation des tests de recherche de mutations somatiques des exons 2, 3, et 4 des gènes KRAS et NRAS chez des patients ayant un diagnostic récent de CCRM. Les principaux objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution des taux de prescription du test KRAS entre 2011 et 2014, d'analyser l'impact de la disponibilité des tests KRAS et NRAS et du résultat sur la stratégie thérapeutique, de décrire le circuit et le délai d'obtention des résultats.

**Résultats:** Environ 2700 médecins oncologues, gastro-entérologues, et radiothérapeutes ont été sollicités par courrier et téléphone. 298 médecins ont

accepté de participer et 268 centres ont été ouverts permettant une bonne représentativité nationale. Chaque médecin devait inclure l'exhaustivité des patients vus en consultation entre le 15 juin et le 30 septembre et ayant initié une 1<sup>re</sup> ligne entre le 1<sup>er</sup> mars et le 30 juin 2014. Les patients éligibles devaient également être diagnostiqués après le 1<sup>er</sup> mars 2014. La collecte des données se terminera fin octobre 2014 et les données sur l'ensemble des patients inclus seront lors du congrès.

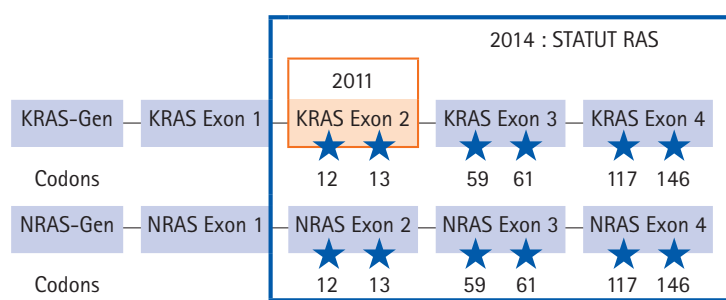
**Discussion:** L'étude Flash-RAS permettra d'évaluer si la recherche de mutation sur les gènes KRAS et NRAS est rentrée dans les pratiques habituelles de prise en charge des patients atteints de CCRM. Cette enquête permettra de déterminer si le test est demandé, s'il est réalisé et dans quel délai. L'impact des résultats du test sur la prise en charge des patients sera également décrit. Une étude similaire intitulée Flash KRAS publiée initialement aux JFHOD 2012

(A Lièvre et al. Eur J Cancer 2013) avait décrit les pratiques de prescription et de réalisation du test KRAS en 2011. Il sera intéressant de comparer les résultats obtenus dans ces deux études notamment au niveau des taux de prescription et des disparités territoriales sur les délais de réalisation du test qui ont été observés dans Flash KRAS.

**Conclusion:** La recherche des mutations des gènes KRAS et NRAS est importante dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de CCRM. Les modalités de réalisation de ce test doivent être compatibles avec les délais de prise en charge des patients pour que le choix de la stratégie thérapeutique puisse se faire de manière éclairée. L'étude Flash-RAS apportera un état des lieux utile sur les conditions de réalisation de ce test en France en 2014 et son impact sur la stratégie thérapeutique.

## Introduction / Contexte

- En 2008, il a été démontré que la présence d'une mutation somatique au niveau de l'exon 2 du gène KRAS était un facteur de résistance aux anticorps anti-EGFR.
- La recherche de ces mutations (test KRAS) est donc devenue nécessaire avant la prescription d'un anti-EGFR et a été intégrée dans leurs AMM.
- Fin 2013, ces AMM ont fait l'objet d'une nouvelle mise à jour: désormais la recherche de mutation doit porter aussi sur les exons 3 et 4 du gène KRAS et sur les exons 2, 3 et 4 du gène NRAS, ces mutations ayant été identifiées également comme facteurs de résistance aux anticorps anti-EGFR.



- Exons testés en 2011 (1 seul) et testés en 2014 (6 au total).
- Afin d'évaluer l'impact de cette modification et les conditions de réalisation des tests en situation réelle, il a été décidé de mettre en place une étude épidémiologique française intitulée Flash-RAS. Cette étude fait suite à l'étude Flash-KRAS qui avait été menée en 2011 sur le génotypage KRAS exon 2 exclusivement.

## Objectifs de l'étude

### Objectif principal:

- Evaluer le taux de prescription et de réalisation des tests de recherche de mutation des gènes RAS (KRAS et NRAS exons 2, 3 et 4) chez des patients avec un diagnostic récent de CCRM.

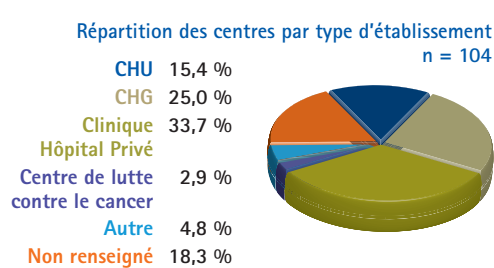
### Objectifs secondaires:

- Décrire l'évolution des taux de prescription de la recherche des mutations KRAS (exons 2, 3 et 4) entre 2011 et 2014;
- Décrire les raisons de prescription et de non-prescription de ces tests en fonction des caractéristiques des médecins et des patients;
- Analyser l'impact de la disponibilité du test KRAS (exons

- 2, 3 et 4) et NRAS (exons 2, 3 et 4) au niveau des laboratoires d'anatomopathologie, l'impact de leurs résultats, du résultat BRAF, sur le choix thérapeutique du médecin ou sa modification;
- Décrire et analyser les caractéristiques cliniques des patients et les traitements prévus et reçus en première ligne métastatique;
- Décrire la technique utilisée pour l'analyse, le type de mutation recherché (si disponible) et la modalité de report des résultats aux cliniciens (compte-rendu de résultat);
- Décrire et analyser le délai d'obtention du résultat des tests KRAS et NRAS le circuit (qui fait la demande, quand) et l'attitude thérapeutique adoptée pendant cette période.

## Patients et méthode

Etude épidémiologique observationnelle, nationale, rétrospective, réalisée entre le 15 juin et le 30 septembre 2014.



Soit 104 établissements → 406 patients inclus\*  
→ 375 patients analysés.

\*31 patients non analysés (7,6 %) pour déviation majeure au protocole.

**Critères d'inclusion:** patients avec CCRM diagnostiqué après le 1<sup>er</sup> mars 2014 et ayant commencé une 1<sup>re</sup> ligne de traitement entre le 1<sup>er</sup> mars 2014 et le 30 juin 2014.

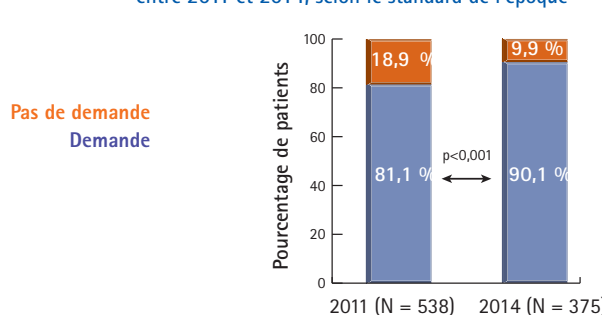
## Résultats: Caractéristiques des patients

TOTAL	375
Sexe H/F	57,8 % / 42,2 %
Âge médian (ans)	67 (31 - 92)
Métastases synchrones	270 (73,6 %)
Tumeur primitive: colon/rectum/colorectal	76,2 % / 23,2 % / 0,5 %
Délai diagnostic premières métastases - traitement de L1 (mois)	Médiane: 1,0 (0,0; 3,6)
Chimiothérapie L1:	
- FOLFOX/XELOX	49,6 %
- 5 FU/Xeloda	10,7 %
- Autres	1,3 %
- FOLFIRI/XELIRI	30,7 %
- FOLFIRINOX	6,4 %
- Non renseigné	0 %
L1 associée à une thérapie ciblée (n, %)	198 (53,2 %)

## Résultats: Critère principal

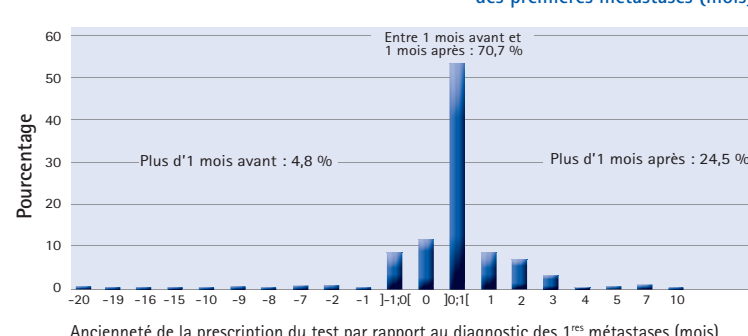
- 90,1 % (IC [87,1 %; 93,2 %]) des patients (338 patients) ont bénéficié d'une demande de génotypage d'un ou des biomarqueurs du gène RAS lors de leur prise en charge pour une première ligne thérapeutique.

Evolution du taux de demande de génotypage des biomarqueurs entre 2011 et 2014, selon le standard de l'époque



- Ce taux est en progression par rapport à 2011 (p<0,001, par test d'ajustement Chi2).

Distribution de l'ancienneté de la prescription des tests par rapport au diagnostic des premières métastases (mois)



- Pour une large majorité des patients (75,5 %), la demande de génotypage est faite avant ou au plus tard un mois après le diagnostic des premières métastases. Cependant, pour 24,5 % des patients, la date de la demande, plus d'un mois après le diagnostic des premières métastases, semble peu compatible avec une décision de traitement éclairée en 1<sup>re</sup> ligne.

## Résultats: Compte-rendu de génotype RAS

- Le compte-rendu était disponible pour 323 (96,4 %) des 338 demandes de génotypage effectuées (non reçu pour 5 patients, matériel inexploitable pour 2, problème de transmission pour 3, donnée manquante pour 5).

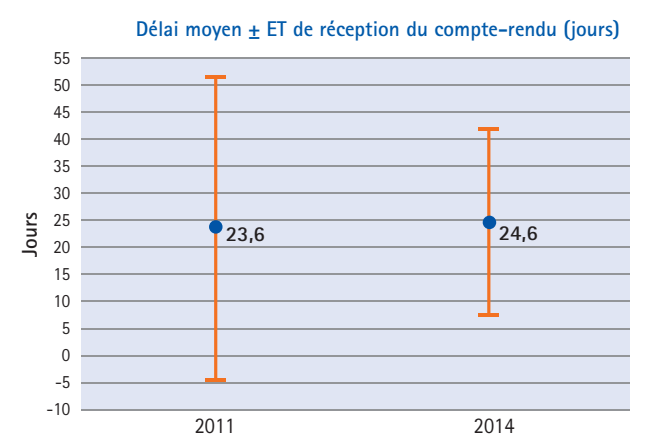
- Evolution du délai de réception du compte-rendu entre 2011 (étude Flash-KRAS) et 2014 (étude Flash-RAS).

	Délai « Demande - Réception du compte-rendu » en 2011 et en 2014 (jours)	
	Etude Flash-KRAS (n = 362) 2011	Etude Flash - RAS (n = 298*) 2014
Année	2011	2014
Nombre d'exons testés	1	6
N	344	280
Moyenne ± ET	23,6 ± 28,2	24,6 ± 17,2
Médiane	19	20
Min; Max	0; 450	1; 118
Manquant	18	18

\* Demandes pour lesquelles il existe un résultat à la fois pour KRAS et pour NRAS + demandes de test RAS pour lesquelles il existe au moins un résultat KRAS

- Il n'y a pas d'augmentation du délai médian et moyen de réception du compte-rendu de génotypage entre 2011 et 2014, malgré le nombre accru d'exons testés (1 exon versus 6).

- Délai moyen « Prescription - Réception du compte-rendu » en 2011 et 2014



- La diminution de l'écart-type à la moyenne entre 2011 et 2014 est le reflet d'une plus grande homogénéité des délais d'obtention du compte-rendu de génotypage.

- Délai de réception du compte-rendu (jours) en 2014 - Etude Flash-RAS

Préparation	N	Moyenne ± ET	Médiane	Min; max	Manquant
Prescription du test	237	7,7 ± 11,3	4	0; 65	67
Envoi du matériel à la plateforme	244	19,5 ± 15,8	15	1; 112	54
Réception du compte-rendu de génotypage	280	24,6 ± 17,2	20	1; 118	18

- Les nouvelles techniques d'analyse du statut RAS en cours d'évaluation permettront probablement de raccourcir davantage le délai d'obtention du génotypage.

## Résultats: Impact du résultat sur le choix du traitement de 1<sup>re</sup> ligne

	Aucune mutation RAS (n = 155)	Au moins une mutation RAS (n = 166)
N total	147	155
Donnée manquante	8	11
Impact sur le choix de la L1	87 (59,2 %)	80 (51,6 %)
Sans impact sur le choix de la L1	60 (40,8 %)	75 (48,4 %)

- Si l'impact du résultat du test RAS sur le choix de la L1, nature de celui-ci en fonction du résultat du test:

	Aucune mutation RAS (n = 155)	Au moins une mutation RAS (n = 166)
N total	78	65
Manquant	9	15
Modification de chimiothérapie	4 (5,1 %)	12 (18,5 %)
Prescription d'un anti-EGFR	68 (87,2 %)	3 (4,6 %)
- soit prescription d'un anti-EGFR	64 (82,1 %)	3 (4,6 %)
- soit modification chimio ET prescription d'anti-EGFR	4 (5,1 %)	0 (0 %)
Prescription d'anti-VEGF et non anti-EGFR	0 (0 %)	30 (46,2 %)
Progression de la maladie	3 (3,8 %)	0 (0 %)
Pas de prescription d'anti-EGFR	1 (1,3 %)	16 (24,6 %)
Autre	2 (2,6 %)	4 (6,2 %)

- En cas de modification de la prise en charge et d'absence de mutation RAS, un anti-EGFR était prescrit pour 87,2 % des patients.

## Conclusion

L'étude FLASH-RAS faisait suite à l'étude Flash-KRAS menée en 2011 afin d'évaluer l'évolution des pratiques après les modifications d'AMM des anti-EGFR effectuées fin 2013.

- En 2014, le génotypage RAS est ancré dans la pratique de prise en charge des patients ayant un diagnostic récent de CCRM. Le taux de demandes de génotypage en 2014 (90,1 %) est en progression par rapport à 2011 (81,1 %).
- Pour une large majorité des patients (75,5 %), la demande de génotypage est faite avant ou au plus tard un mois après le diagnostic des premières métastases. Cependant, pour 24,5 % des patients, la date de demande de génotypage, plus d'un mois après le

diagnostic, semble peu compatible avec une décision de traitement éclairée en 1<sup>re</sup> ligne.

- Le délai médian de réalisation des tests est stable entre 2011 (19 jours) et 2014 (20 jours), malgré l'augmentation du nombre de tests (1 exon versus 6). Un écart-type moins large sur la moyenne confirme une tendance à l'homogénéisation des délais. Cela démontre la grande réactivité de chaque acteur de la prise en charge du patient CCRM dans le déploiement de ces nouveaux tests.
- Les nouvelles techniques d'analyse du statut RAS en cours d'évaluation permettront probablement d'améliorer le délai d'obtention du statut RAS.