









# Prise en charge du patient avec cancer colorectal métastatique (CCRM) *BRAF* muté

**ARTRU Pascal** 

Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon.

#### LIENS D'INTERET

 Consultant / Expert : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Roche, Amgen, MSD, BMS, Viatris, Astra-Zeneca

 Voyages / Congrès : Pierre-Fabre Oncologie, Servier, Astra-Zeneca, MSD.



#### **OBJECTIFS PEDAGOGIQUES**

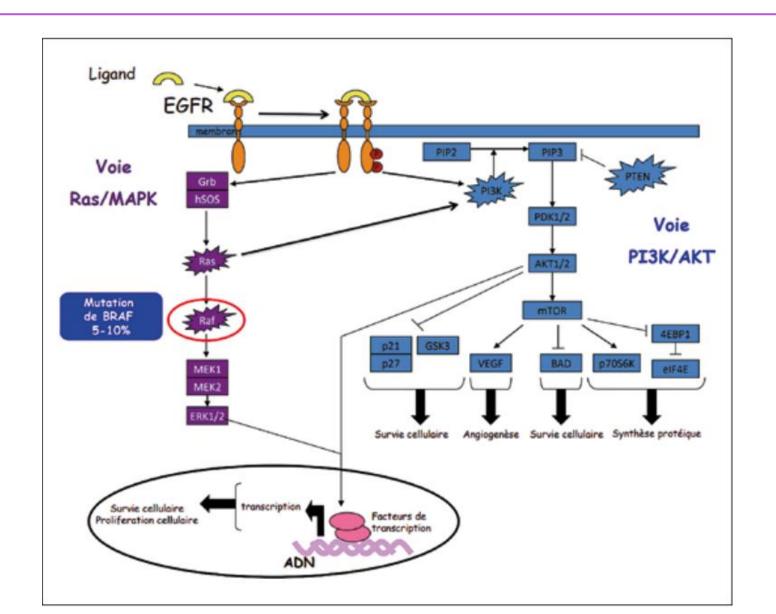
 Connaître l'épidémiologie et les caractéristiques des CCR BRAF mutés

 Connaître l'impact sur la prise en charge thérapeutique en situation métastatique

 Connaître les effets secondaires des thérapies ciblées de seconde ligne



## Physiopathologie de la mutation *BRAF* (1)





# Physiopathologie de la mutation *BRAF* (2)

- Mutation BRAF V600E la plus fréquente
- Mutation activatrive

- Mutation Exclusive (pas de mutation RAS associée)
- Associée dans 25-30% phenotype dMMR/MSI sporadique
  - Prise en charge spécifique (immunothérapie)



## **Diagnostic**

- Le diagnostic repose sur un test de biologie moléculaire
  - >Soit NGS
  - >Soit PCR dédiée
- Il nécessite une biopsie tumorale (primitif ou métastase)
- Délais et coûts variables

Détermination sur ADNtc possible mais limites techniques ++



# Présentation clinique

• 8-10% des CCRM

- Patients âgés
- Sexe féminin
- Côlon droit

- Tumeur peu différenciée, mucineuse
- Diffusion métastatique péritonéale et ganglionnaire fréquente



#### CCRM BRAFm V600E: Pronostic

Etudes	BRAF Mut	BRAF wt
CAIRO 2(Xelox-beva)		
SG (mois)	15	24,6
CALGB80405 (FOLFOX/FOLFIRI + bev vs cetux)		
SG (mois)	12,9	34,2
CRYSTAL (FOLFIRI+Cetux)		
SG (mois)	14,1	25,1
PRIME (FOLFOX+Pani)		
SG (mois)	10,5	28,3
TRIBE (FOLFIRINOX+Bev)		
SG (mois)	19	41,7





## Un Pronostic...catastrophique

Même dans les essais dédiés récents: FIRE 4.5 SG <18 mois</li>

Faible accès à la deuxième ligne (39% vs 60%)

→ Prise en charge spécifique +++

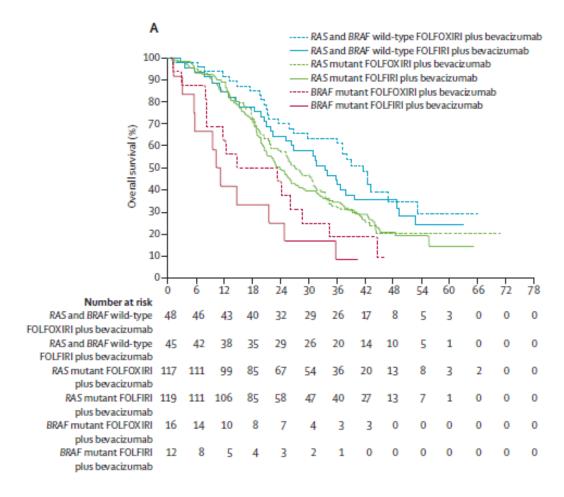


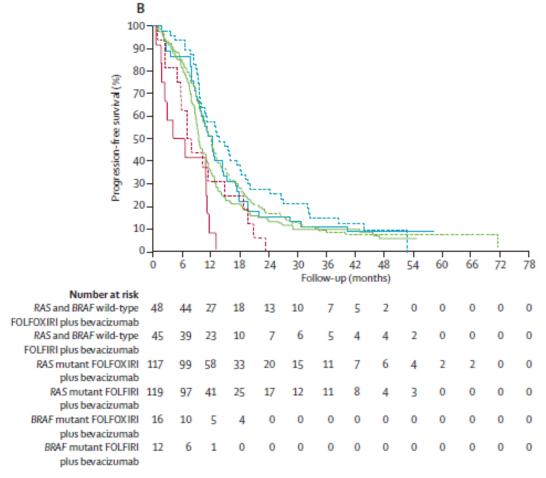
## CCCRM BRAFm V600E Première Ligne

- La connaissance du statut moléculaire de la tumeur est indispensable pour le choix de la L1
- Le statut dMMR/MSI (25%) doit être vérifié → Immunothérapie ??
- Chez les patients pMMR/MSS:
- Un ancien standard issu de TRIBE 1: FOLFOXIRI-bevacizumab?



## CCCRM BRAFm Première Ligne





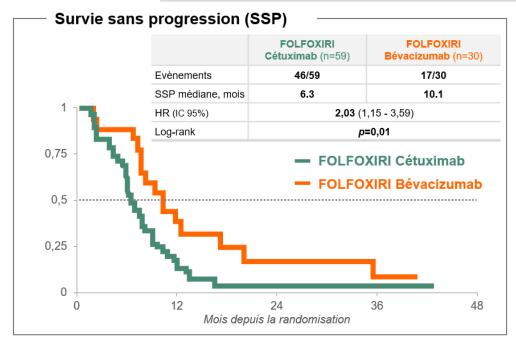


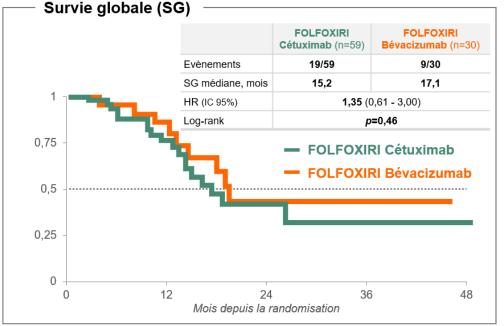


# CCCRM BRAFmV600E Première Ligne

Bevacizumab ou Cetuximab avec la trichimio ?

RECIST, % (n)	FOLFOXIRI Cétuximab (n=59) FOLFOXIRI Bévacizumab (n=30)			
Taux de répense chiective#	<b>49,2</b> % (29)	<b>60,0%</b> (18)		
Taux de réponse objective#  Taux de contrôle de la maladie	p= 0,33 OR = 1,55 (IC 80% : 0.87-2.78)			
	<b>81,4%</b> (48)	90,0% (27)		
raux de controle de la maiadle	p=0,29 OR = 2,06 (IC s	95% : 0,53 – 8,04)		







# CCCRM BRAFm Première Ligne

• BI ou trichimio -bevacizumab?

Subgroup	Doublets + Bev No. Events of Total (%)	FOLFOXIRI + Bev No. Events of Total (%)	HR (95% CI)		P
Intention to treat population ECOG PS	591 of 851 (69.4)	527 of 846 (62.3)	0.81 (0.72 to 0.91)	H=H	.855
0	441 of 656 (67.2)	398 of 667 (59.7)	0.82 (0.71 to 0.94)	<b>├</b> ■┤	
1-2	149 of 192 (77.6)	126 of 175 (72.0)	0.88 (0.69 to 1.12)	<del>├`</del> -	
Age, years				.   .	.492
< 70	493 of 722 (68.3)	436 of 707 (61.7)	0.82 (0.72 to 0.94)	<b>⊢</b> ■-	
> 70	98 of 129 (76.0)	91 of 139 (65.5)	0.72 (0.54 to 0.97)	<u> </u>	
Sex				·	.533
Male	376 of 518 (72.6)	307 of 489 (62.8)	0.80 (0.68 to 0.93)	<b>├</b> ■┤	
Female	215 of 333 (64.6)	220 of 357 (61.6)	0.87 (0.72 to 1.05)	` <del>  ■                                   </del>	
Liver only				'   '	.665
No	441 of 596 (74.0)	358 of 543 (65.9)	0.81 (0.70 to 0.93)	<b>⊢</b>	
Yes	150 of 254 (59.1)	168 of 300 (56.0)	0.85 (0.68 to 1.06)	<del>                                     </del>	
Time to metastases				'  '	.408
Metachronous	83 of 130 (63.8)	57 of 130 (43.8)	0.69 (0.49 to 0.96)	<b>├</b>	
Synchronous	508 of 720 (70.6)	470 of 716 (65.6)	0.82 (0.72 to 0.93)	' <b>⊦=</b> -I'I	
Previous adjuvant		,	,	1-1	.296
No	552 of 790 (69.9)	492 of 782 (62.9)	0.79 (0.70 to 0.90)	<b>⊢=</b> -	
Yes	39 of 61 (63.9)	35 of 63 (55.6)	1.04 (0.66 to 1.65)	<u>'</u> '	
Primary resection		,	,	'   '	.623
No	284 of 386 (73.6)	267 of 400 (66.8)	0.77 (0.65 to 0.91)	<b>⊢-</b>	.020
Yes	307 of 465 (66.0)	260 of 445 (58.4)	0.82 (0.69 to 0.97)	' <b>⊢₌</b> -	
Tumor site	007 01 100 (0010)	200 01 110 (0011)	0.02 (0.00 to 0.07)	1 - 1	.656
Right	185 of 255 (72.5)	193 of 295 (65.4)	0.79 (0.64 to 0.97)	<b>⊢</b>	
Left/rectum	367 of 535 (68.6)	317 of 496 (63.9)	0.83 (0.72 to 0.97)	' <u>                                    </u>	
RAS and BRAF status	007 01 000 (00.07	017 01 400 (00.07	0.00 (0.72 to 0.07)	' - '	.337
RAS-BRAF wt	107 of 172 (62.2)	99 of 177 (55.9)	0.83 (0.63 to 1.10)	<u> </u>	.007
PAS mut	216 of 420 (72.5)	290 of 422 (69 5)	0.03 (0.03 to 1.10)	1   1	
BRAF mut	43 of 54 (79.6)	53 of 61 (86.9)	1.11 (0.75 to 1.73)	' -   -	
Site-KAS/BKAF			,	' '	.320
Right-RAS/BRAF wt	21 of 31 (67.7)	21 of 44 (47.7)	0.44 (0.22 to 0.88)	<del></del>	
Right-RAS mut	110 of 149 (73.8)	113 of 168 (67.3)	0.80 (0.62 to 1.05)	<del>                                     </del>	
Right-BRAF mut	33 of 40 (82.5)	34 of 39 (87.2)	1.04 (0.63 to 1.72)	<del>`   </del>	
Left-RAS/BRAF wt	79 of 134 (59.0)	78 of 132 (59.1)	0.97 (0.71 to 1.33)	<del>         </del>	
Left-RAS mut	199 of 273 (72.9)	173 of 250 (69.2)	0.85 (0.69 to 1.05)	<del>[ -  </del>   '	
Left-BRAF mut	9 of 13 (69.2)	19 of 22 (86.4)	1.77 (0.78 to 4.01)	' <del>                                    </del>	
			-		
				0.25 0.5 1 1.5 2 3	
				0.20 0.0 1 1.0 2 0	



Cremolini C et al. J Clin Oncol 2020

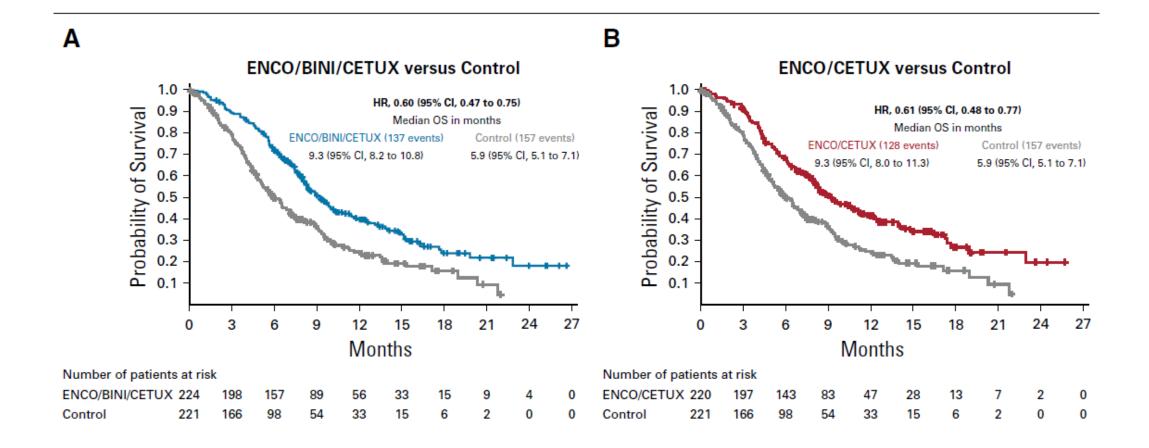
#### CCRM BRAFm V600E L2/L3

- L'etude BEACON a comparé chez 665 patients mutés en L2 ou L3
  - Irinotecan cetuximab (anti EGFR)
  - Encorafenib (anti BRAF) binimetinib (anti MEK) cetuximab
  - Encorafenib cetuximab

- Etude positive en taux de réponse, Survie sans progression et survie globale
- > Double inhibition aussi efficace que triple et moins toxique



#### CCRM BRAFm V600E L2/L3





## Encorafenib – cetuximab:mode d'emploi

- Encorafenib (BRAFTOVI®) gel 75 mg
  - 2 matin 2 soir soit 300mg/j
  - Pharmacie de ville



Cetuximab IV dose de charge 450 mg/m² puis hebdo 250 mg/m²

- Evaluation tumorale toutes les 8 semaines
- Traitement → progression (ou toxicité)



## Encorafenib –cetuximab:mode d'emploi

- Toxicité faible: faible toxicité cutanée des anti EGFR
- Pas d'exposition au soleil
- Risque émétisant faible, arthralgies
- Risque de cancer cutané (<3%) examen dermatologique requis avec surveillance régulière (pas d'arrêt si lésion cutanée..)



#### Cas particuliers

- CCRM BRAFm V600E dMMR/MSI: après confirmation en BM traitement par immunothérapie (pembrolizumab)
  - bénéfice majeur équivalent à celui des patients non mutés
- CCRM BRAFm V600E avec métastases opérables réséquer les métastases (SSR équivalente)
- CCRM BRAFm V600E au-delà de L2 encorafénib-cetuximab si non fait en L2, Trifluridine-tipiracil ou regorafenib



## Développements en cours

 En L1 essai BREAKWATER en cours encorafenib cetuximab plus bichimio

 En L2 aux USA combinaison encorafenib-cetuximab ± nivolumab en cours (SWOG)

• En neoadjuvant t localisée: essai NEORAF en France (FFCD)



#### **POINTS FORTS**

- Tout patient atteint de cancer colo-rectal métastatique (CCRM) doit bénéficier d'une détermination du statut *BRAF* de sa tumeur en complément du statut *RAS* et MMR.
- Les tumeurs *BRAFm* V600E sont associées à un mauvais pronostic et imposent une prise en charge spécifique.
- Un patient atteint de CCRM *BRAFm*V600E dMMR/MSI doit être traité en première ligne par immunothérapie avec le pembrolizumab.
- Le traitement de première ligne des patients avec CCRM *BRAFm* V600E pMMR/MSS consiste en une chimiothérapie combinée avec le bevacizumab (anti angiogénique)
- Au-delà de la première ligne, un traitement par encorafenib-cetuximab est indiqué.

