

FLASH RAS

Etude observationnelle rétrospective faisant un état des lieux des tests KRAS et NRAS en 2014 chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm)

J-L. Merlin (A), A. Lièvre (B), P. Laurent-Puig (C), M. Ducreux (D), P. Artru (E), J. Fuchs (F), C. Gicquel (F), J-C. Sabourin (G)

(A) Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy ; (B) Institut Curie-Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud ; (C) Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ; (D) Institut Gustave Roussy, Villejuif ; (E) Hôpital Jean Mermoz, Lyon ; (F) Merck Serono, Lyon ; (G) CHU Charles-Nicolle, Rouen.

Liens d'intérêt

- ▶ Merck Serono
- ▶ Roche
- ▶ Sanofi
- ▶ Lilly

Ligand



EGFR

membrane

Cetuximab, panitumumab

Voie Ras/MAPK

Voie PI3K/AKT

Mutation RAS 50%

40%

KRAS Exon 2

2008

10%

KRAS Exons 3 et 4
NRAS Exons 2,3 et 4

2013

Grb
hSOS

Ras

MEK1
MEK2
ERK1/2

PIP2

PIP3

PTEN

PDK1/2

AKT1/2

activation

p27

Gsk3

VEGF

BAD

p70S6K

4EBP1

eIF4E

Cell survival

Angiogenesis

Cell survival

Protein synthesis

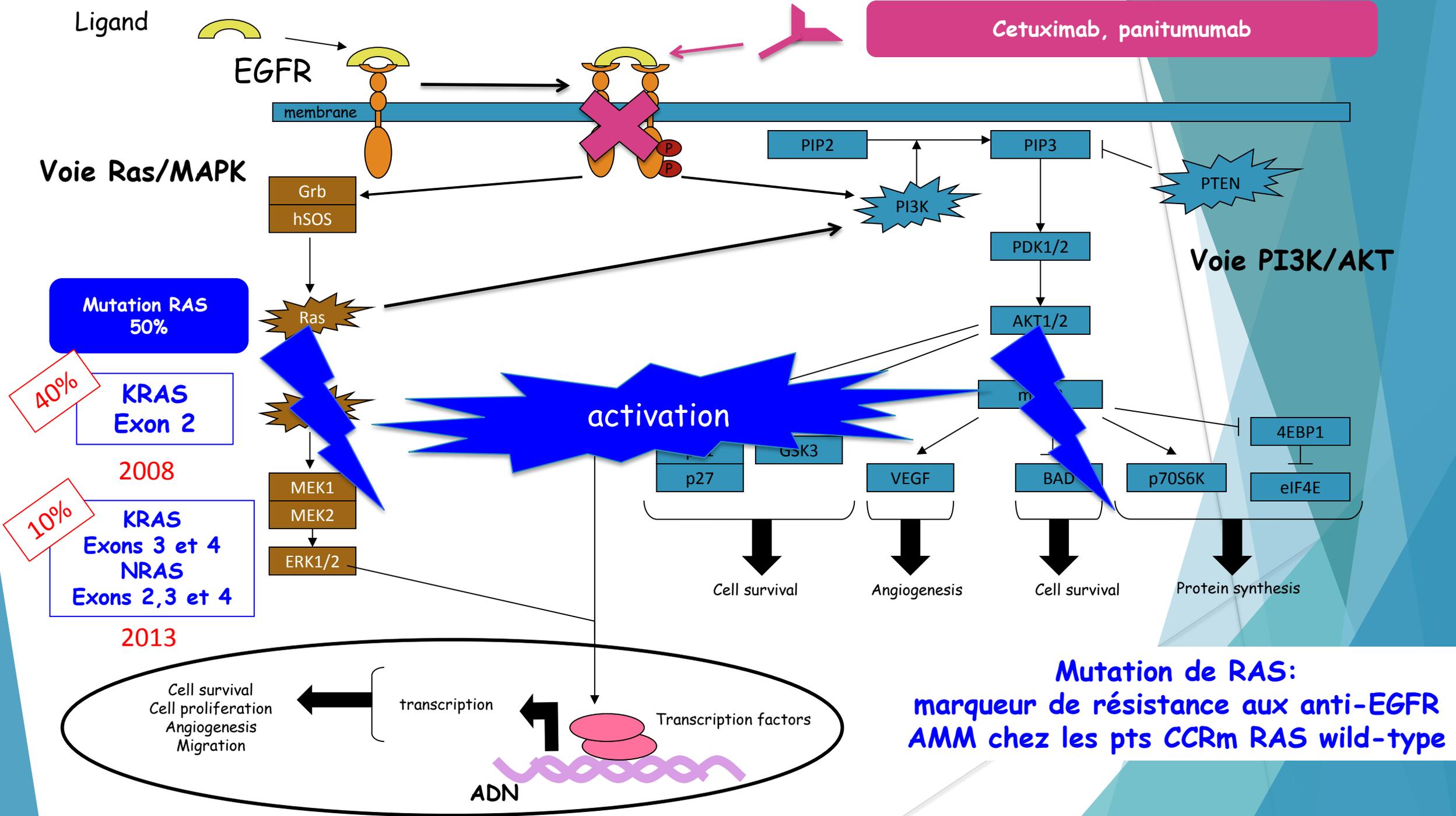
Cell survival
Cell proliferation
Angiogenesis
Migration

transcription

Transcription factors

ADN

Mutation de RAS:
marqueur de résistance aux anti-EGFR
AMM chez les pts CCRm RAS wild-type



▶ **Etude Flash KRAS (Lièvre et al. Eur J Cancer 2013):**

- Étude observationnelle nationale rétrospective sur 2 semaines: état des lieux du test KRAS en **2011 (160 centres – 538 pts)**
- **Prescription test KRAS: 81%** (médiane de 15j après le diagnostic et de 15j avant le début de TTT)
- **Résultat du test disponible 23,6 j** après sa prescription (variable selon régions), mais après le choix du TT de 1^{ère} ligne dans **56%**
- **Impact thérapeutique dans 49%** des cas si KRAS non muté (prescription d'un anticorps anti-EGFR dans 87% des cas)

Objectifs de l'étude Flash RAS

▶ **Objectif principal de l'étude:**

- **Taux de prescription et de réalisation du test RAS** chez les pts avec un diagnostic récent de CCRm

▶ **Objectifs secondaires de l'étude:**

- **Evolution des taux de prescription** de la recherche des mutations KRAS **entre 2011 et 2014**
- **Raisons de prescription ou non du test RAS, Délai d'obtention** du résultat, technique, type de mutation
- **Impact du test RAS (et de BRAF) sur la décision thérapeutique**
- Caractéristiques cliniques des pts et traitements prévus et reçus en première ligne métastatique₄

Design étude Flash-RAS

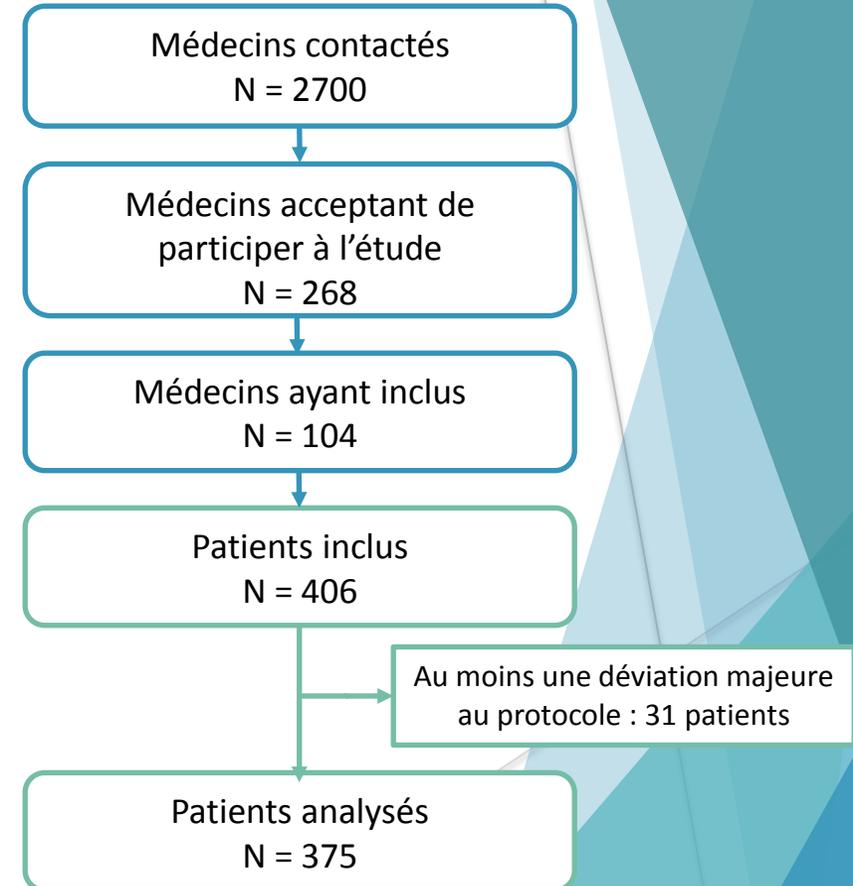
Etude observationnelle rétrospective nationale multicentrique.

► Critères d'inclusion

- CCRm diagnostiqué après le 1^{er} mars 2014
- traitement de 1^{ère} ligne métastatique instauré entre le 1^{er} mars et le 30 juin 2014
- Vu en consultation entre le 15/06/14 et le 30/09/14

► Critères de non inclusion

- mineur, refus de participer
- participe à une étude interventionnelle



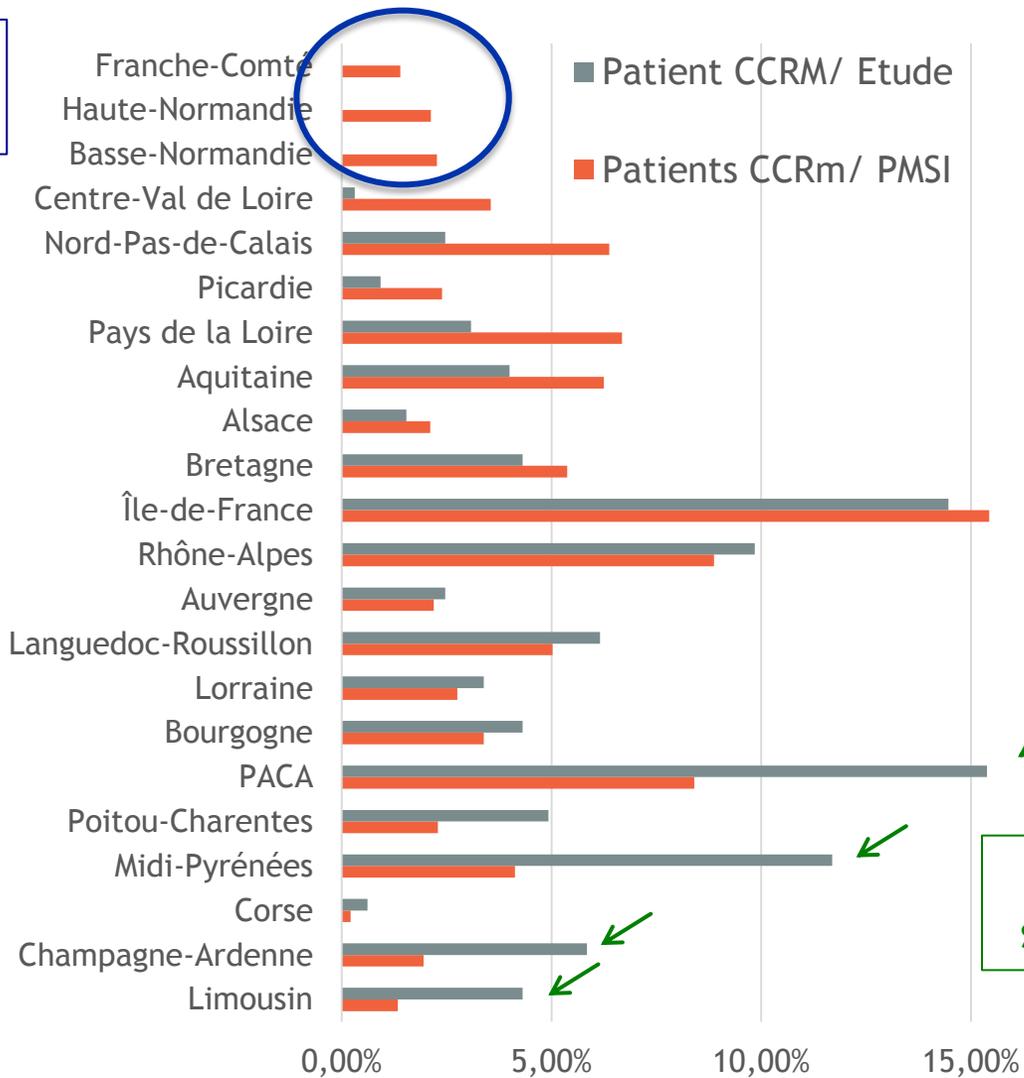
Description de la population, données démographiques

Total, n		375
Sexe H/F (%)		57,8/42,2
Âge médian en années (min-max)		67 (31-92)
Métastases synchrones n (%)		270 (73,6)
Tumeur primitive: colon/ rectum/ colorectal (%)		76,2/ 23,2/ 0,5
Délai médian entre diagnostic des CCRm et le TTT de 1 ^{ère} ligne (mois)		1,0 (0; 3,6)
Chimiothérapie L1 (%)	-Folfox/Xelox	49,6
	-Folfiri/Xeliri	30,7
	-5 FU/Xeloda	10,7
	-Folfirinox	6,4
	-Autres	1,3
	-Non renseigné	0
Chimio de 1 ^{ère} ligne associée à une thérapie ciblée (N, %)		198 (53,2)

Afin d'éviter tout biais de sélection, l'ensemble des patients vus par le médecin et remplissant les critères, devait être inclus dans l'étude.

Répartition des patients par région

3 régions non représentées



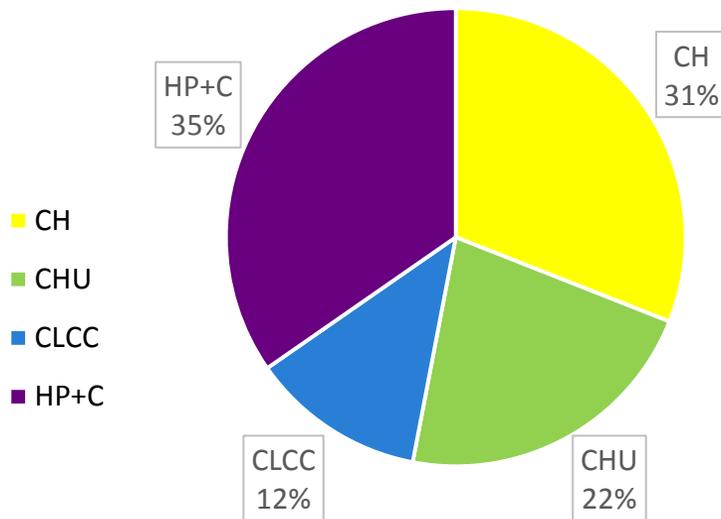
Représentation nationale quasi complète

4 régions sur représentées

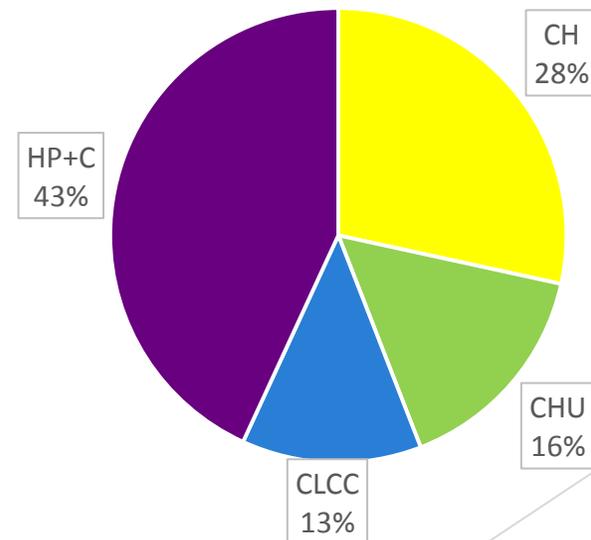
Répartition des patients par type de centre

Les différents types de centres sont bien représentés

Répartition des patients par type de centre
(PMSI)

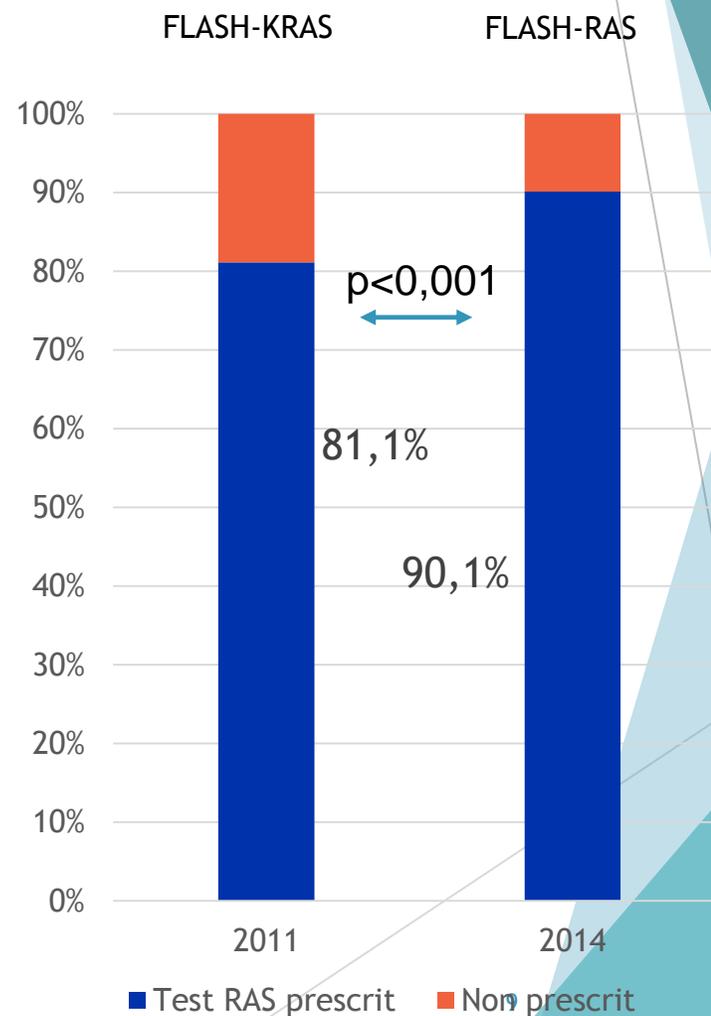


Répartition des patients par type de centre
(Étude)



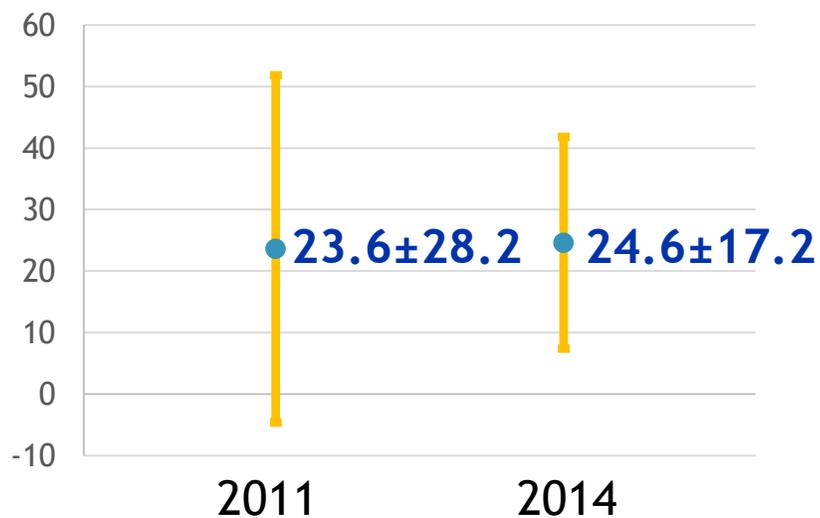
Critère principal: Taux de prescription de la recherche de mutations RAS

- **90.1% (IC95%= [87.1% ; 93.2%])** des pts ont fait l'objet d'une demande de test RAS lors de leur prise en charge en 1^{ère} ligne métastatique
- Taux en **augmentation significative (p<0,001)** par rapport à 2011
- L'absence de test est principalement liée à l'intention de ne pas prescrire d'anticorps anti-EGFR en 1^{ère} ligne(16 patients/28)
- **Test prescrit dans le mois suivant le diagnostic de métastase** chez la majorité des pts (75,5%)

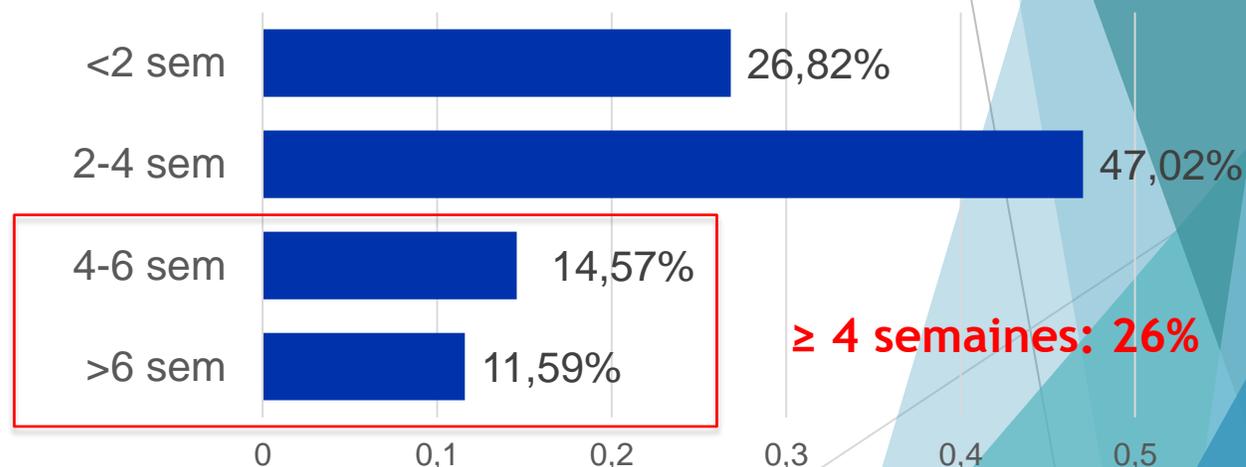


Evolution du délai entre la prescription et la réception des résultats du test

- **Pas d'augmentation** des délais médian et moyen de réception du compte-rendu de génotypage entre 2011 et 2014 malgré le nombre accru d'exons testés (1 exon en 2011 vs 6 en 2014).
- **Homogénéisation** de la durée du délai



Délai moyen (en jour) entre la demande de test et la réception du résultat



Distribution du délai entre la demande de test et la réception du résultat

Conclusion

- En 2014, le **génotypage RAS, prescrit dans 90%, est ancré dans la pratique** de prise en charge des patients CCRm et sa prescription est en progression par rapport à 2011.
- Bien que **prescrit dans le mois suivant le diagnostic de CCRm chez la majorité des pts**, la prescription du test RAS plus d'un mois après le diagnostic chez 24,5 % des patients est peu compatible avec une décision thérapeutique de 1^{ère} ligne tenant compte du statut mutationnel RAS du patient.
- **Entre 2011 et 2014**, les **délais d'obtention** du résultat du test RAS sont **identiques**, avec tendance à une **homogénéisation**.
- Cette étude témoigne de la **réactivité de chaque acteur** de la prise en charge du patient atteint de CCRm dans le déploiement de nouveaux tests prédictifs (clinicien, anapath, biologiste moléculaire)
- De **nouvelles techniques utilisant l'ADN tumoral circulant** sont actuellement en cours de mise au point et de validation afin de permettre la recherche de mutations RAS sur une simple prise de sang, ce qui permettrait d'améliorer et d'homogénéiser encore le délai d'obtention du statut RAS.