

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°7 – 15/12/2023

Focus sur BRAF

Dr Alain BAKEBE – Groupe Hospitalier du Nord Essonne (site de Longjumeau)

Physiopathologie

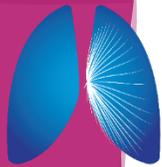
Le gène BRAF (B-Raf proto-oncogène, serine/thréonine kinase) est localisé sur le locus chromosomique 7q34. Il code pour la synthèse de la protéine BRAF, qui appartient à la famille des sérine/thréonine protéine kinases RAF. Chez l'homme, il existe 3 isoformes RAF: ARAF, BRAF et CRAF. La protéine BRAF est impliquée la voie de signalisation des MAPK (Mitogen- Activated Protein kinases) (1). Cette dernière est l'une des voies de signalisation cellulaire les plus étudiées. Elle est située en aval de nombreux récepteurs membranaires, tels que les récepteurs tyrosine kinase comme l'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor). La liaison de la protéine (B)RAF à la protéine RAS liée au GTP (Guanosine Triphosphate) entraîne une cascade de phosphorylations aboutissant à l'activation de la voie MAPK, gouvernant la transcription de nombreux gènes impliqués dans la division et la survie cellulaire (2).

La mutation du gène BRAF la plus intéressante sur le plan médical est la V600E, une mutation de classe I. Sur l'ADN, la substitution de la thymine en position 1799 (exon 15) par une adénine entraîne, au niveau de la protéine, la substitution de la valine (V) en position 600 par le glutamate (E). La conséquence en est l'augmentation de l'activité catalytique de la protéine BRAF, aboutissant ainsi à une protéine BRAF dotée d'une activité kinase constitutive (indépendante de toute activation du récepteur en amont). Il s'en suit une prolifération cellulaire incontrôlée (3).

Les mutations BRAF peuvent être détectées par différentes techniques. La RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) a comme avantages une rapidité d'obtention du résultat, une bonne reproductibilité et un faible coût. Cependant, elle ne détecte le plus souvent que les mutations dans l'exon 15, donc la V600E. L'immunohistochimie utilisant l'anticorps VE1 est un autre test diagnostique ne permettant la détection que de la V600E. La biologie moléculaire par NGS (Next Generation Sequencing) est le gold standard car elle inclut un panel de multiples gènes, et permet, contrairement aux deux tests précédents, de rechercher toutes les mutations du gène BRAF sur les exons 11 et 15 (4).

Données épidémiologiques

Les mutations BRAF sont présentes dans 8% des cancers chez l'homme (5). Leur prévalence dans les différents cancers (mélanome, cancer de la thyroïde, cancer de l'ovaire, cancer colorectal, etc.) varie en fonction des études. Elles ne sont retrouvées que dans 2 à 4 % des CBNPC. Globalement, elles sont plus fréquemment rencontrées chez les hommes (61%) et les fumeurs (81%) avec quelques différences en fonction des classes mutationnelles. En effet, la classe I, représentée par la V600E prédomine chez les femmes et les non-fumeurs (6).



ONCO-Addict

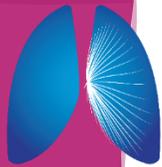
La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Traitement

La première description de la mutation BRAFV600E en 2002 par Davis et al. (7) marque le point de départ de l'histoire de la thérapie ciblée dans les cancers mutés BRAF, jusque-là accessibles exclusivement à la chimiothérapie.

- ✿ L'étude BRIM3 publiée en 2011 a démontré l'efficacité du premier anti-BRAFV600E, le VEMURAFENIB, dans le mélanome non résecable (stade IIIC, IV) naïf de traitement. (8).
- ✿ En 2015 est menée une étude basket de phase II évaluant l'efficacité du VEMURAFENIB dans les cancers solides et hématologiques non-mélanome mutés BRAFV600. Les résultats sont prometteurs sur les 19 patients porteurs de CBNPC mutés BRAF V600E, avec un taux de réponse objectif de 42% (9).
- ✿ Un an après (2016), voit le jour un essai de phases II (Planchard et al.) visant à évaluer l'activité antitumorale du DABRAFENIB, un autre inhibiteur de BRAF Kinase, sur des CBNPC métastatiques mutés BRAFV600E préalablement traité ou non. L'étude a rapporté un taux de réponse objectif de 33% (IC 95% : 23,1-44,9) sur les 78 patients préalablement traités, et une réponse objective sur 4 des six patients naïfs de traitement. En dépit des effets indésirables rapportés, le DABRAFENIB a donc pu trouver grâce à cette étude sa place dans le traitement de CBNPC mutés BRAF (10).
- ✿ Quelques mois plus tard, deux nouvelles publications se sont intéressées à évaluer l'activité anti-cancéreuse de l'association **DABRAFENIB et TRAMETINIB** (inhibiteur de MEK kinase) dans le CBNPC métastatiques mutés BRAFV600E préalablement traités pour la première (11) et naïfs de traitement pour la deuxième étude (12). L'efficacité de leur effet synergique sur l'inhibition de la voie MAP kinase déjà démontré dans le mélanome (13, 14), l'est également sur le retard et la prévention des résistances.
- ✿ Les données à 5 ans confirment un taux de réponse à 68,4% dans la cohorte des patients préalablement traité et à 63,9% chez les naïfs au traitement avec une médiane de survie sans progression (SSP) de 10,2 et 10,8 mois respectivement, et une médiane de survie globale (SG) de 18,2 et 17,3 mois respectivement. La survie à 5 ans est de 19 % pour les patients préalablement traités et de 22% pour les naïfs au traitement (15).

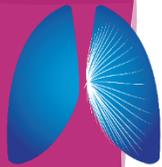
Les résultats de ces travaux ont permis l'obtention de l'AMM en France de l'association DABRAFENIB (150mg deux fois par jour) et le TRAMETINIB (2mg deux fois par jour) en deuxième ligne après chimiothérapie et/ou immunothérapie chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation BRAF V600E.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

- ❖ Plus récemment, l'ENCORAFENIB (inhibiteur de BRAF) et le BINIMETINIB (inhibiteur de MEK) ont fait objet d'un essai clinique de phase III dans le mélanome non opérable (étude COLUMBUS) publié en 2018. **L'ENCORAFENIB- BINIMETINIB** en association et l'ENCORAFENIB en monothérapie ont montré leur supériorité sur le VEMURAFENIB en termes de (SSP) et de profil de tolérance (16).
- ❖ L'efficacité de cette association a été également prouvée dans un essai clinique de phase II menée par Gregory J Riely *et al.* publié récemment (juillet 2023), cette fois dans le CBNPC muté BRAF600 (17). Le taux de réponse objective était de 75% (95% CI, 62-85) chez les patients naïfs de traitement et 46% (95% CI, 30-63) chez les patients préalablement traités; la durée médiane de réponse n'était pas atteinte (NE; 95% CI, 23.1-NE) et de 16.7 mois (95% CI, 7.4 to NE), respectivement. La médiane de SSP n'était pas atteinte (95% CI, 15.7-NE) chez les patients naïfs de traitement (avec une borne inférieure très haute) et 9.3 mois (95% CI, 6.2-NE) chez les patients pré-traités. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nausées (50%), diarrhées (43%), et la fatigue (32%).
- ❖ Actuellement, une étude de phase II est en cours (fin d'inclusion estimée en février 2024). Elle évalue l'efficacité de l'ENCORAFENIB en combinaison avec le BINIMETINIB dans le CBNPC mutés BRAFV600E en première et deuxième ligne.
- ❖ Aujourd'hui, l'association **DABRAFENIB (150mg deux fois par jour) et le TRAMETINIB (2mg deux fois par jour) en deuxième ligne** reste l'association recommandée en France dans le traitement des CBNPC métastatiques mutés BRAFV600E, après chimiothérapie et/ou immunothérapie (16).
- ❖ De nombreux essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité des médicaments inhibiteurs de BRAF et de MEK dans différents cancers mutés BRAF, dont les CBNPC sont en cours.

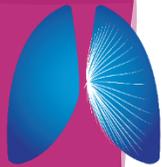


ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Références

1. Sithanandam G, Kolch W, Duh FM, Rapp UR, « Complete coding sequence of a human B-raf cDNA and detection of B-raf protein kinase with isozyme specific antibodies », *Oncogene*, vol. 5, no 12, décembre 1990, p. 1775–80.
2. Jacques, Robert. (2012). *Signalisation cellulaire et cancer* (p.45-58). Paris : Spring.
3. Yaeger R, Corcoran RB. Targeting alterations in the RAF–MEK pathway. *Cancer Discovery*. American Association for Cancer Research Inc.; 2019. pp. 329–341. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1321> PMID: 30770389.
4. Ningning Yan, Sanxing Guo, Huixian Zhang, Ziheng Zhang, et al. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer : Current Treatment Status and Future Perspective. *Front Oncol*. 2022; 12: 863043.
5. Halle BR, Johnson DB. Defining and Targeting BRAF Mutations in Solid Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 Feb 27;22(4):30. doi: 10.1007/s11864-021-00827-2. PMID: 33641072.
6. Fois SS, Paliogiannis P, Zinella A, Fois AG et al. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 9;22(2):612. doi: 10.3390/ijms22020612. PMID: 33435440; PMCID: PMC7827915.
7. Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature (Lond.)*, 417: 949–954, 2002.
8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1103782. Epub 2011 Jun 5. PMID: 21639808; PMCID: PMC3549296.
9. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015; 373:726–36. [PubMed: 26287849].
10. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label , phase 2 trial. *Lancet Oncol*. mai 2016;17(5):642-50.
11. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Juill 2016;17(7):984-93.
12. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1307-1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919011.
13. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367:1694–703. Efficacité du DABAFENIB + TRAMETINIB sur la mutation BRAF V600E dans le mélanome métastatique.
14. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:444–51. Efficacité du DABAFENIB + TRAMETINIB sur la mutation BRAF V600E dans le mélanome métastatique.
15. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique 2023 : p.58.
16. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29573941.
17. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 20;41(21):3700-3711. doi: 10.1200/JCO.23.00774. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37270692.

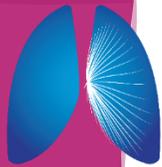


ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
EGFR	Exon 20	Non	Amivantamab		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Non	Mobocertinib		<u>STOP AAC depuis le 23/11/23</u>					
		Non	Poziotinib		<u>Arrêt du projet par le laboratoire</u>					
			MCLA-129		-	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
			furmonertinib			1	3	FURMO 004	ITK EGFR	NCT05607550
			sunvozertinib			3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
FGFR		Non	Pemigatinib		-	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807
		Non	Erdafitinib		-	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/table-au-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
KRAS	G12C	Non	Sotorasib		-	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
						2	2	CODEBREA K-IGR	Sotorasib	NCT05631249
						3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725
		2/+	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135				
		Oui	Adagrasib	AAC	https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime			ADEPPT	Adagrasib in Patients With KRASG12C-mutant NSCLC, Including the Elderly (≥70 Years) or Patients With Poor PS	NCT05673187
G12V					2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330	
HER 2		Non	Trastuzumab deruxtecan		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	2	DESTINY-Lung 02	Trastuzumab deruxtecan (2 posologies)	NCT04644237
						1	3	DESTINY-Lung 04	Trastuzumab Deruxtecan vs Standard of Care Treatment	NCT05048797
						1/+	1b/2	DS8201-A-U106	Trastuzumab deruxtecan et Pembrolizumab	NCT04042701
						2/+	1	TAS2940-101	TAS2940	NCT04982926
						2/+	1/2	MasterKey-01	BDTX-189	NCT04209465
						2 ou 3	3	PYRAMID-1	Pyrotinib vs docetaxel	NCT04447118



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM			Essai					
			MOLECULE	Type ACCES	Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT	
MET	Saut Exon 14	NON	Capmatinib	Avis défavorable au remboursement	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992	
					2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099	
					2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776	
		OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/ta/eau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
					2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224	
					2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072	
	Amplification / Hyperexpression de MET					2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
						1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
	altération MET chez EGFR +					2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536
						post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703
						post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771
	NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab		Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	MCLA-128-CL01	Zenocutuzumab
Seribantumab				AAC	Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/ta/eau-acces-derogatoire/bms-986158#					
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		aucun accès possible hors essais	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267
		Oui	Repotrectinib	AAC	https://ansm.sante.fr/ta/eau-acces-derogatoire/repotrectinib	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116
RET	fusion RET	Non	Selpercatinib		aucun accès possible hors essais	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944
						1	3	AccelerET-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972
						1 ou 2	1/2	LIBRETTO-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128
			1/+			1/2	LIBRETTO 201	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques RET+	NCT03157128	
			1			3	LIBRETTO-432	selpercatinib vs placebo en adjuvant après tt local	NCT04819100	
ROS	Fusion	Oui	Repotrectinib	AAC	CBNPC avancé ou métastatique ROS1+, chez l'adultes après une 1ère ligne de Crizotinib					