

## TEST COMPAGNON DE BRAFTOVI<sup>MC</sup>

### *Mutation V600E du gène BRAF*

Avis transmis au ministre en juin 2021

Ce document d'évaluation des tests compagnons constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament disponible ici : [[INESSS 2021](#)]

#### **RECOMMANDATION – Cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation V600E du gène BRAF**

Advenant l'inscription de Braftovi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm), l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer d'emblée l'accès à la recherche de mutations des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* aux patients atteints d'un CCRm, notamment par l'analyse (code 65003) réalisée par séquençage de nouvelle génération (SNG).

#### **Indication demandée à l'INESSS**

En association avec le cétuximab (ou le panitumumab), pour le traitement des patients atteints d'un CCRm porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* après un traitement antérieur.

#### **Indication reconnue par l'INESSS**

Suivant une délibération par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sur l'ensemble de la preuve, y compris la perspective des experts consultés, l'INESSS a reconnu une valeur thérapeutique à Braftovi<sup>MC</sup>, en association avec un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (EGFR), pour le traitement des patients atteints du CCRm présentant une mutation V600E du gène *BRAF* après un traitement antérieur.

## Évaluation

*Le présent document est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.*

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Braftovi<sup>MC</sup> (encorafénib) est un inhibiteur des tyrosines kinases *rapidly accelerated fibrosarcoma* (RAF), dont BRAF.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Santé Canada a émis, le 10 juillet 2019, un avis de conformité sans condition pour l'encorafénib indiqué en association avec le cétuximab pour « le traitement des patients atteints d'un CCRm porteur d'une mutation V600E du gène *BRAF* ». Il s'agit de la première évaluation de Braftovi<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

## VOLET CLINIQUE DU TEST

### Contexte d'évaluation

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième type tumoral le plus fréquent au Canada et constitue la deuxième cause de mortalité chez les hommes et la troisième chez les femmes. En 2020, la Société canadienne du cancer estime que 7 000 Québécois ont eu un diagnostic de CCR<sup>1</sup>. Entre 20 et 25 % des cas de CCR sont déjà au stade métastatique au diagnostic.

Les mutations du gène *BRAF* mènent à une activation constitutive de la voie des *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) pouvant favoriser la croissance des cellules tumorales [Davies *et al.*, 2002]. Dans le CCR, l'activation constitutive de la voie de signalisation des MAPK est souvent causée par des mutations des oncogènes *rat sarcoma virus (RAS) KRAS/NRAS* ou *BRAF* survenant dans 50 et 10 % des cas, respectivement, toutes mutations confondues [Sinicrope *et al.*, 2013; Rajagopalan *et al.*, 2002]. La mutation du gène *BRAF* la plus fréquente dans le CCR est la V600E correspondant à une substitution de l'acide aminé valine (V) par l'acide glutamique (E) à la position 600. La mutation V600E du gène *BRAF* est mutuellement exclusive des mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* [Sinicrope *et al.*, 2013]. Sa présence est un facteur de mauvais pronostic qui contribue à réduire la survie des patients atteints de CCR [Safaei Ardekani *et al.*, 2012].

Les données issues d'études précliniques suggèrent que dans un contexte de CCRm, l'inhibition de BRAF seule serait peu efficace, générant un taux de réponse d'environ 5 %. Cela s'explique en partie par le fait que les cellules tumorales positives pour la mutation V600E surexpriment des récepteurs de tyrosines kinases, notamment l'EGFR [Corcoran *et al.*, 2012]. Bien que l'inhibition de BRAF bloque une partie du signal qui engendre l'activité de la MAPK, la surexpression des récepteurs favorise des voies alternatives de signalisation des MAPK, ce qui crée un mécanisme de résistance à l'inhibiteur de BRAF [Corcoran *et al.*, 2012; Prahallad *et al.*, 2012]. Ces données appuient la nécessité d'inhiber simultanément les signaux dépendants et indépendants de l'EGFR dans le CCRm ayant la mutation V600E au moyen d'un traitement d'association impliquant un inhibiteur de l'EGFR (cétuximab) et un inhibiteur de BRAF (encorafénib) [Corcoran *et al.*, 2018].

### Besoin en matière d'analyse

Un test visant à détecter la présence de la mutation V600E du gène *BRAF* au sein de la tumeur est requis avant d'administrer Braftovi<sup>MC</sup>.

### État actuel du service de laboratoire

Une analyse permettant la détection des mutations des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* dans des tumeurs de CCR figure au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire :

<sup>1</sup> Informations tirées du site Web de la Société canadienne du cancer : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/colorectal-cancer/?region=on> (consulté le 14 avril 2021).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Code 65003 – Cancer colorectal, KRAS, NRAS (codon 12, 13, 59, 61, 117, 146), BRAF (codon 600) (SNG) VP<sup>2</sup> 402

L'analyse réalisée par SNG consiste en un panel de 15 gènes<sup>3</sup> incluant les mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* ainsi que la mutation V600E du gène *BRAF*. Cette procédure est de hiérarchie suprarégionale<sup>4</sup> et les centres désignés sont l'Hôpital général juif (HGJ), le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), le centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) et le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) site de l'Hôpital Saint-Sacrement (HSS).

### Performance clinique

Dans le cadre d'une évaluation antérieure de l'analyse combinée des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* par SNG pour le traitement du CCRm faite par l'INESSS [2018], les performances cliniques de l'analyse ont été documentées (se référer à l'[évaluation](#) pour plus d'information).

### Trajectoire diagnostique

Selon les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), les patients chez qui un CCRm a été diagnostiqué devraient avoir accès à une analyse moléculaire afin de déterminer le statut mutationnel des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* [Chiorean *et al.*, 2020].

Selon le guide de pratique clinique en oncologie du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), tous les patients atteints d'un CCRm devraient avoir accès au génotypage du tissu tumoral afin de déterminer la présence des mutations des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* individuellement ou par un panel de SNG. Toutefois, le guide mentionne au passage que la mise en évidence de la mutation V600E par immunohistochimie (IHC) peut s'avérer une option [Benson *et al.*, 2021].

Les experts consultés dans le cadre de l'évaluation du médicament proposent que la recherche simultanée des mutations *KRAS*, *NRAS*, et *BRAF* devienne un test de routine effectué au diagnostic pour les patients atteints de CCRm.

### CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET INCERTITUDES

Selon les informations que l'INESSS a pu obtenir, il semble que l'offre de service concernant la détection de la mutation V600E du gène *BRAF* ne soit pas uniforme à travers la province. Présentement, l'HGJ, le CHUM, le CHUS, et Centre universitaire de santé McGill (CUSM) offrent la recherche de ces mutations. Le déploiement de l'analyse par SNG (code 65003) dans les centres désignés devrait régulariser la situation.

Par ailleurs, les cliniciens qui désirent obtenir l'état du statut mutationnel de *BRAF* dans le CCRm et qui ne sont pas rattachés à un centre offrant l'analyse simultanée des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* doivent en faire

<sup>2</sup> La valeur relative est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

<sup>3</sup> La trousse commerciale TruSight<sup>MC</sup> Tumor 15 et la plateforme MiSeq<sup>MC</sup> de la compagnie Illumina sont utilisées pour effectuer l'analyse par PCR multiplexée à partir d'ADN prélevé d'échantillons tumoraux. La trousse couvre les amplicons des régions spécifiques de 15 gènes associés au cancer, y compris les 3 gènes visés par cette analyse : *AKT1*, *BRAF*, *EGFR*, *ERBB2*, *FOXL2*, *GNA11*, *GNAQ*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *NRAS*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *RET*, *TP53* [INESSS, 2018].

<sup>4</sup> Le profil **suprarégional** se caractérise par des services de biologie médicale composés d'un grand nombre d'analyses ultraspécialisées. Le laboratoire de profil suprarégional se situe dans un établissement possédant une mission hospitalière universitaire ou ayant une mission suprarégionale spécifique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

la demande séparément. Certains centres se heurtent alors à une problématique d'ordre organisationnel. En effet, le rapatriement d'une biopsie archivée dans le but de réaliser une analyse subséquente vient complexifier la requête en plus de contribuer à rallonger les délais d'obtention des résultats. Pour pallier ce problème et s'assurer d'une offre de service uniforme afin que les patients puissent bénéficier en temps opportun d'une thérapie adaptée à leur condition, les experts consultés proposent que la recherche simultanée des mutations *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* devienne un test de routine effectué au diagnostic pour les patients atteints de CCRm.

Au moment de l'évaluation de l'analyse par SNG des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* en 2018 [INESSS], des questions avaient été soulevées quant à la pertinence de rechercher la mutation du gène *BRAF* étant donné l'absence de données probantes en termes d'utilité clinique chez les patients atteints de CCRm. L'analyse n'a pas été réévaluée par l'INESSS depuis. Or, advenant l'inscription de Braftovi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, la recherche de cette mutation deviendrait dorénavant justifiée et requise d'emblée, en même temps que la recherche des mutations des gènes *KRAS* et *NRAS*. Cette nouvelle avenue thérapeutique occasionnera donc assurément un changement des algorithmes de traitement et de diagnostic.

## VOLET ÉCONOMIQUE

### Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Selon les données médico-administratives du MSSS de 2019-2020, le CHUS a produit 97 analyses par SNG (code 65003)<sup>5</sup>.

Selon les estimations faites par l'INESSS à partir des données fournies par le fabricant et l'avis des experts consultés dans le cadre de l'évaluation du médicament, 55 % des patients atteints de CCR seraient au stade métastatique, soit approximativement 4 000 patients. Toujours selon le fabricant et les experts consultés, une majorité de patients ont accès à la recherche de la mutation du gène *BRAF*, mais pour une proportion d'entre eux qui est estimée à 20 % (soit environ 800 patients), le test pour *BRAF* n'est pas fait. L'INESSS s'attend donc à une hausse du nombre de tests d'environ 800 par année advenant l'inscription du médicament sur les listes.

### Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire associée au test fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament, veuillez vous y référer pour l'analyse détaillée [[INESSS 2021](#)].

Considérant que l'indication demandée pour Braftovi<sup>MC</sup> concerne les patients atteints de CCRm et que l'analyse de la mutation V600E du gène *BRAF* à même un panel de SNG comprenant les gènes *KRAS* et *NRAS* figure au Répertoire, et vu le changement attendu des pratiques visant à regrouper l'analyse de la mutation du gène *BRAF* avec les gènes *KRAS* et *NRAS*, l'INESSS prévoit que l'inscription du médicament sur les listes engendre une augmentation de la volumétrie estimée à 20 % se traduisant par une hausse des coûts de l'ordre de 320 000 \$ (800 analyses SNG X VP 402) par année liée aux analyses.

---

<sup>5</sup> Le CHUS était le centre demandeur de l'évaluation faite par l'INESSS pour l'analyse par SNG des mutations des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* dans le CCR [2018].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):329-59.
- Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol* 2020;6:414-38.
- Corcoran RB, André T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2018;8(4):428-43.
- Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012;2(3):227-35.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
- INESSS. Analyse combinée des gènes *KRAS-NRAS-BRAF* par séquençage de nouvelle génération pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Institut national d'excellence en santé en et en services sociaux (INESSS), Gouvernement du Québec 2018; (Référence 2017.02.002): [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Mars\\_2018/INESSS\\_Avis\\_Analyse-combinee-genes-KRAS-NRAS-BRAF.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Analyse-combinee-genes-KRAS-NRAS-BRAF.pdf).
- Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483(7387):100-3.
- Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418(6901):934.
- Safaei Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e47054.
- Sinicropo FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3664-72.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## **ANNEXE A**

### **MÉTHODOLOGIE**

#### **Source de données**

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres juridictions, ont aussi été consultées. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

#### **Contextualisation et consultation des parties prenantes**

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

#### **Validation et assurance qualité**

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).