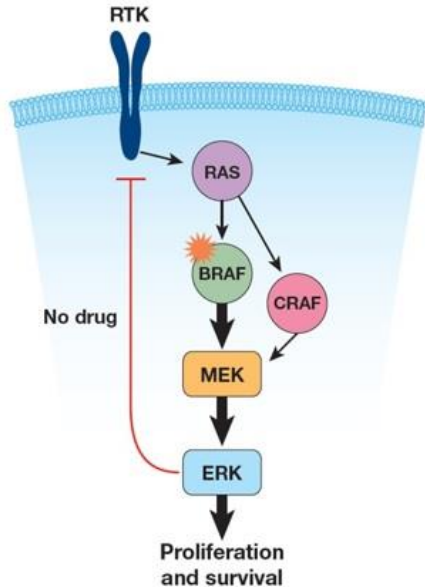


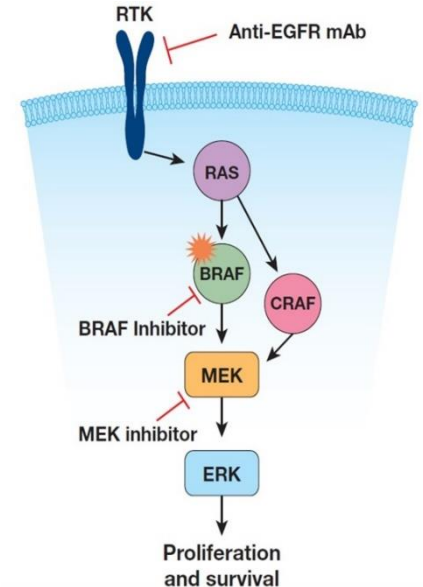
# Optimální sekvence léčby u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s prokázanou BRAF mutací – výsledky studií vs běžná klinická praxe



Radim Němeček, Igor Kiss

12. PragueONCO

20. – 22.1.2021



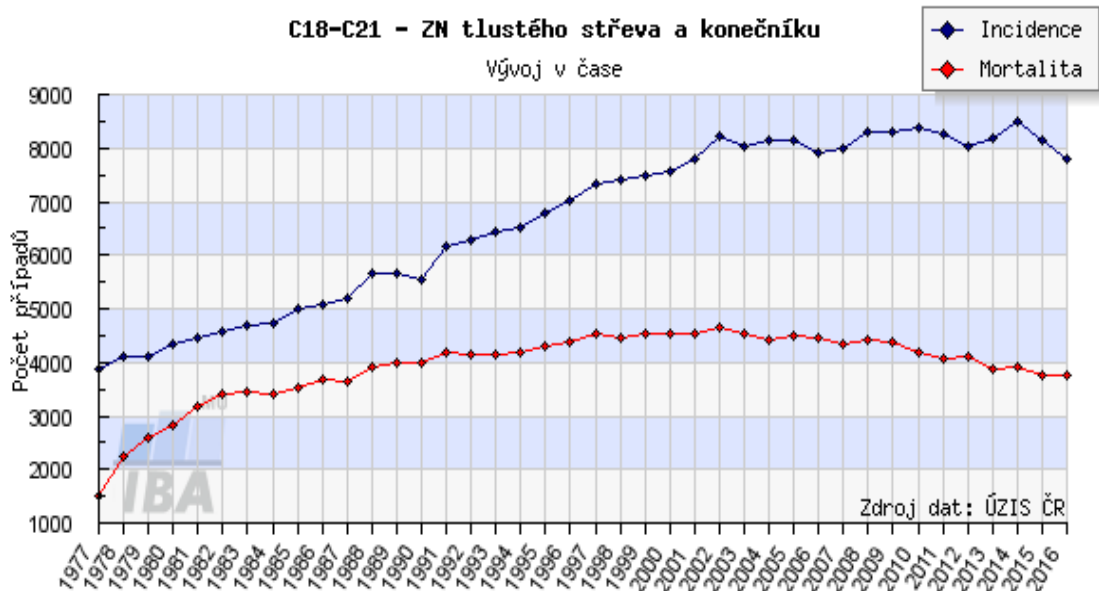
# Kolorektální karcinom (CRC)



- celosvětově **3. nejčastější ZN**
- **2. nejčastější příčina úmrtí** na ZN (vysp. země)
- **meta** v době dg u **25 %** pacientů, u dalších **25–40 % následně**

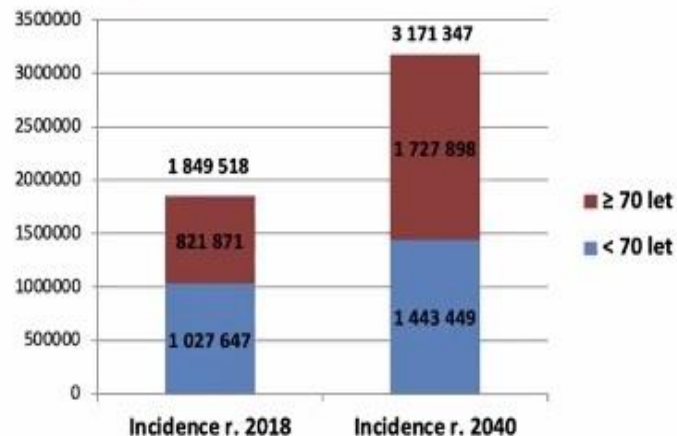
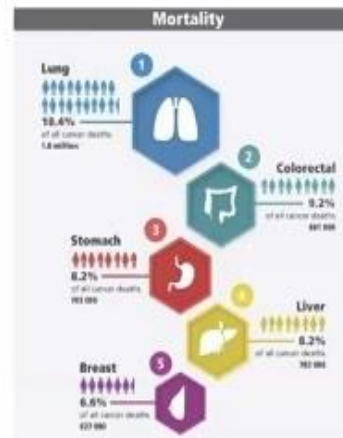
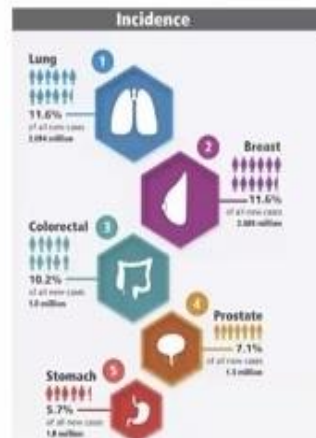
C18-C21 - ZN tlustého střeva a konečníku

Vývoj v čase

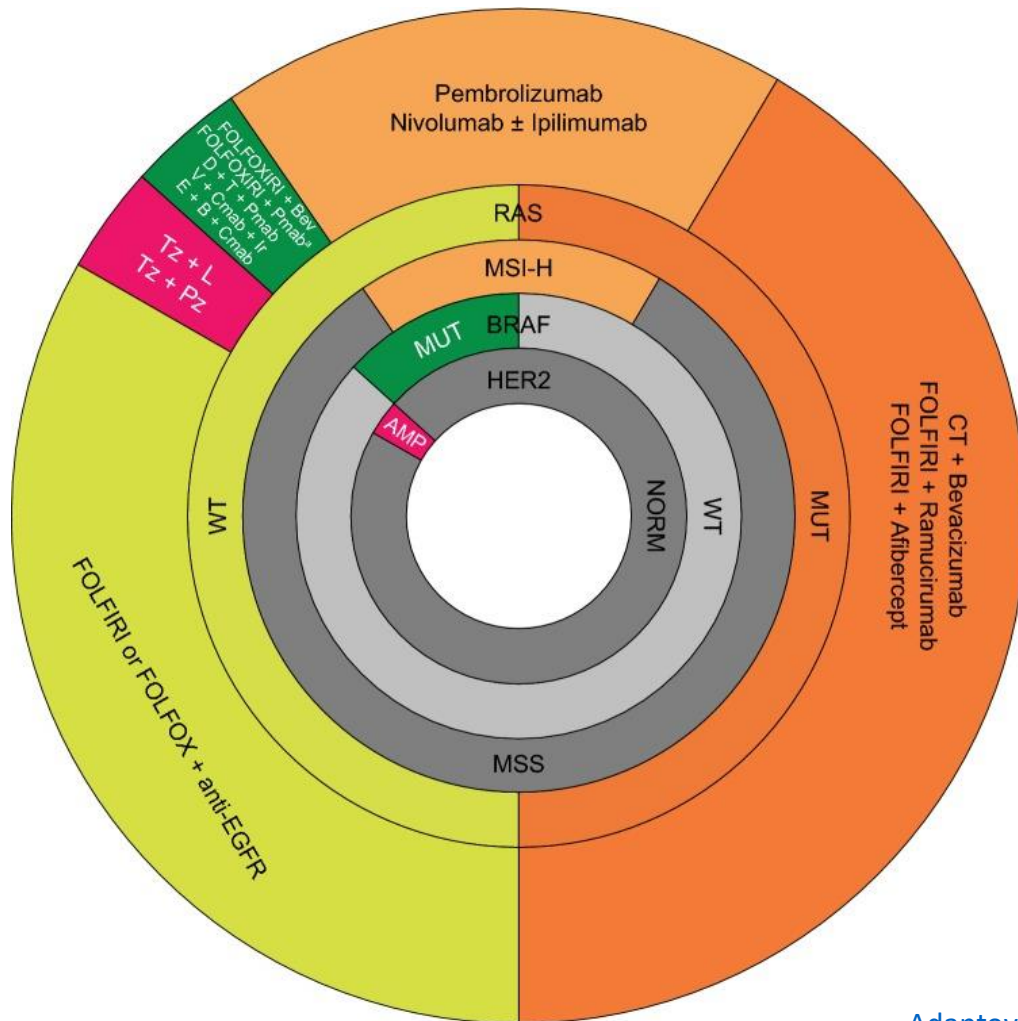


Analýzovaná data: N(inc)=266035, N(mor)=156803

<http://www.svod.cz>



## Molekulární podtypy mCRC:



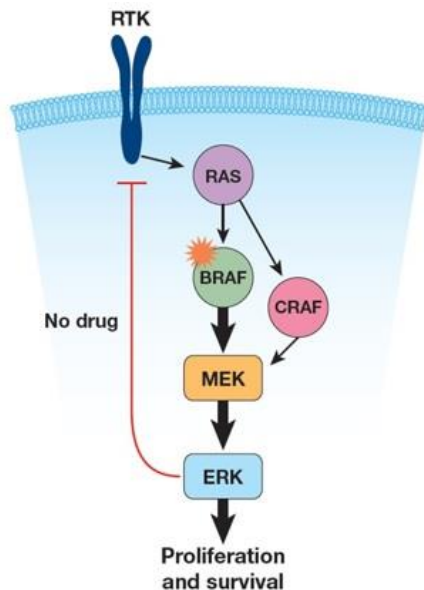
- 50 % mRAS
- **7-10% mBRAF**
- 5 % HER2 amplif.
- 5 % MSI-H (dMMR)

# mBRAF ... cca 10 % mCRC

- v 80-90% mutace V600E (záměna T za A na pozici 1799 ... náhrada valinu glutamátem v pozici 600) - nejsilnější aktivátor MEK mezi všemi RAF kinázami
- s RAS mutací vzájemně exkluzivní

## Fenotyp mBRAF V600E (8%):

- ženské pohlaví
- starší pacienti
- pravostranná lokalizace (cca 60 %)
- nízká diferenciacie (HG)
- mucinozní histologie
- peritoneální diseminace (26 %)
- často MSI-H (cca 30 %)
- špatná prognóza



cca 10-20% všech mBRAF

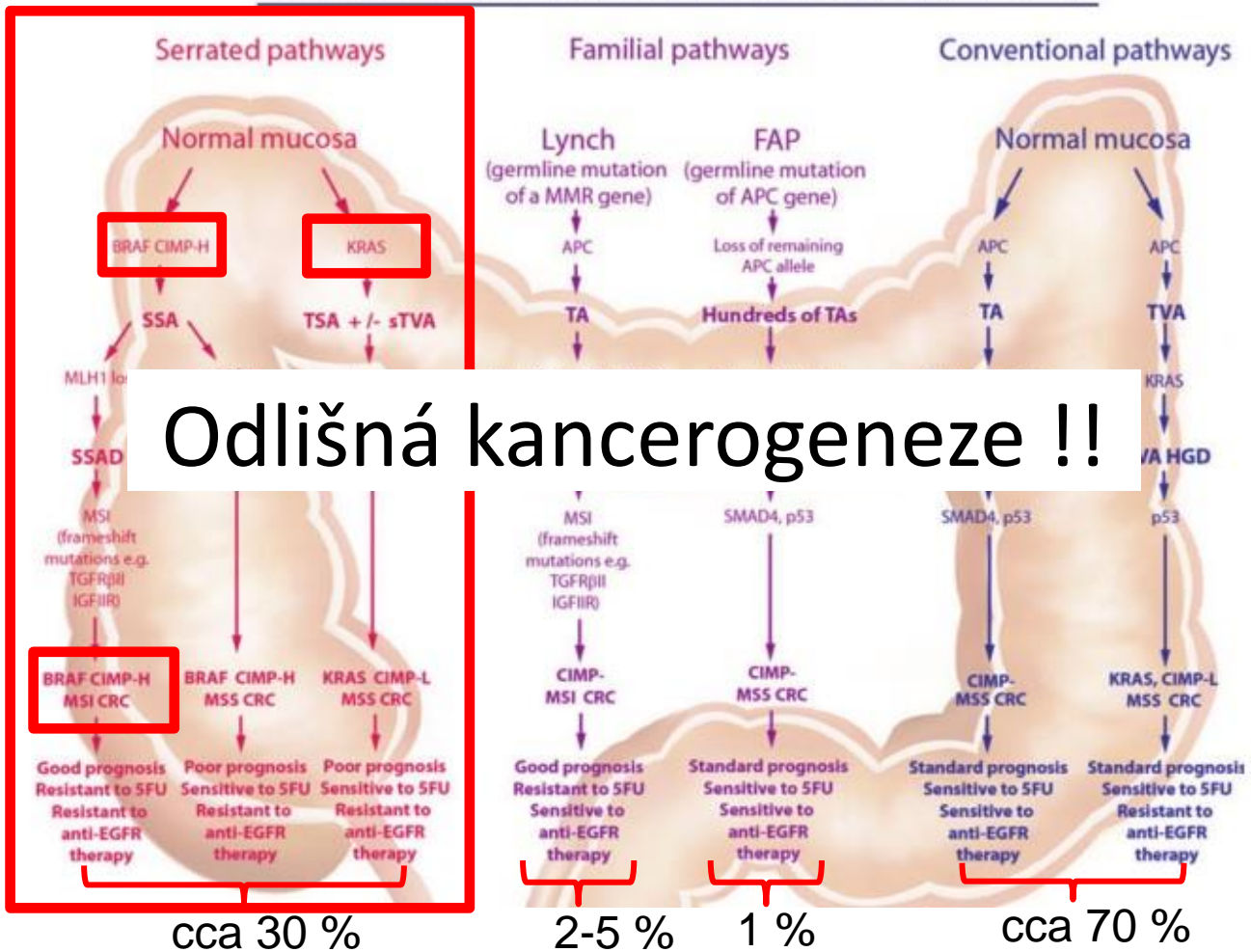


## mBRAF non V600E (1-2%):

- dobře diferencované
- levostranné tumory
- mladší pacienti
- muži
- výrazně lepší prognóza (i oproti wtBRAF!!)

	V600E	wtBRAF	nonV600E
mOS	11,4 m	43,0 m	<b>60,7 m</b>

PUTATIVE MOLECULAR PATHWAYS TO COLORECTAL CARCINOMA



Odlišná kancerogeneze !!

# A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis

1990



# Model postupné malignizace

## 1/ CIN

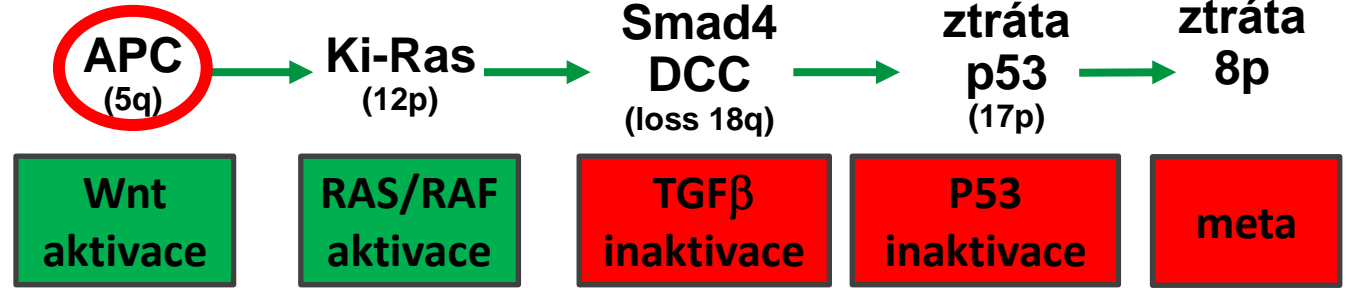
(cancer stemness pathway)

- histol. TA či TVA  
→ tubulární adenoca

- levostranné nádory

70% CRC

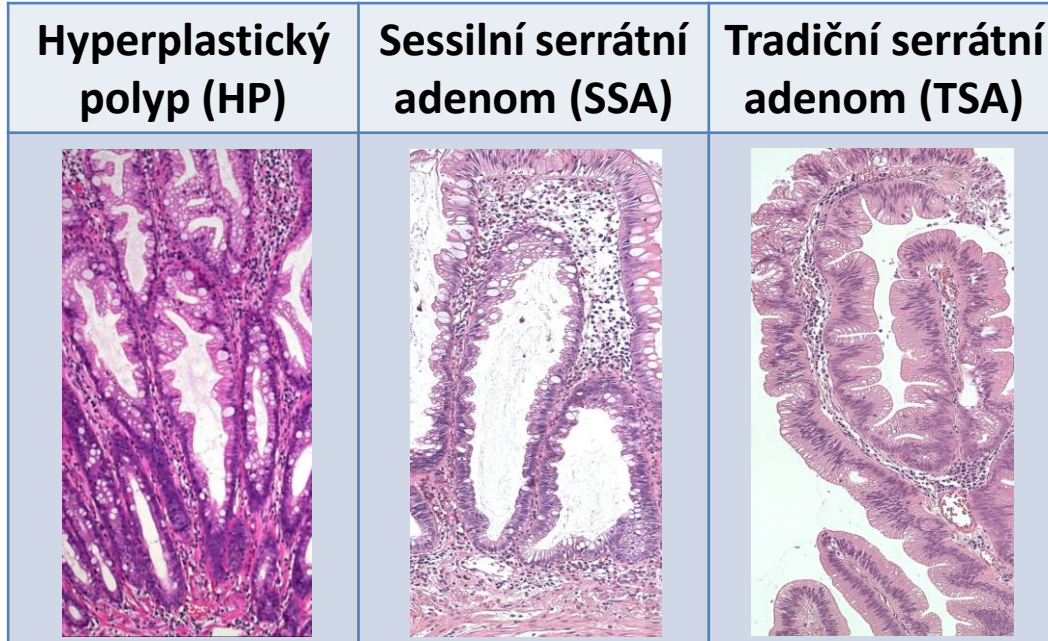
Sekvence adenom – karcinom



čas



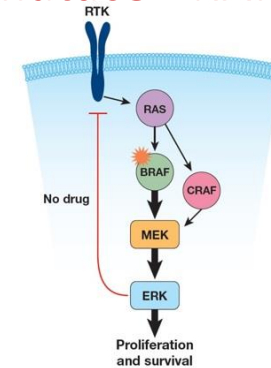
## 2/ Serrated pathway (MIN / MSI)



### Základní znaky:

1/ aktivace MAPK-dráhy

(mutace BRAF / KRAS)



2/ hypermetylace DNA

(CIMP / MSI-H)

## Ad 1/ primární aktivace MAPK

**MAPK** (mitogen-activated proteinkinase)

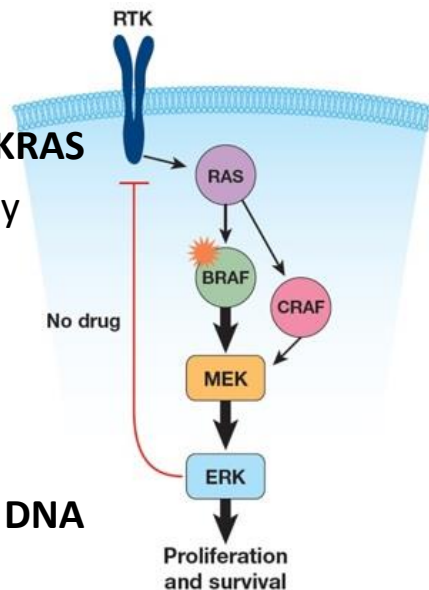
- součást signální dráhy EGFR - přenos odpovědi na EC signály ovlivňující **proliferaci, diferenciaci a apoptózu**

- **mutace BRAF nebo KRAS**

– trvalá aktivace dráhy

- ↑ proliferace
- ↓ apoptóza

- **mBRAF → metylace DNA**



## Ad 2/ metylace DNA → CIMP

**Metylace** = epigenetický mechanismus **inaktivace DNA** - náchylné zejm. ostrůvky **CpG** „cytosine followed by guanin“, které se objevují téměř výhradně **v promotorových oblastech nádorových supresorů** → **inaktivace**

2 typy metylace:

- 1/ *typ A – age related* – ↓ stupeň metylace
- 2/ **typ C – cancer related** – ↑ stupeň metylace dostatečný k tomu, aby vedl k inaktivaci tumor-supresorických genů

→ **CpG island methylator phenotype (CIMP)**  
– u cca **27% CRC**

- nejčastěji metylace **MLH1**

→ selhání MMR systému (dMMR)

→ nestabilita mikrosatelitů (MSI-H)



## 2 rozdílné typy MSI (dMMR) u CRC:

### 1/ HNPCC (Lynchův syndrom) (2-5% CRC)

- **vrozená zárodečná mutace** jedné alely následovaná somatickou inaktivací druhé alely ve střevní sliznici

Mutace MMR genů nebo EPCAM				
<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>	<i>EPCAM</i>
50%	40%	7-10%	<5%	1-3%

- **60-80% riziko rozvoje CRC v průběhu života**
- **40-60 % riziko rozvoje karcinomu endometria a dalších**
- z adenomu karcinom během **2-3 let** (obvykle 8-10 let)
- rozvoj CRC kolem **45.roku** života

### 2/ sporadické MSI-H CRC (12 – 15 %)

- vznik **hypermetylací promotoru genu MLH1**

- **starší pacienti (nad 70 let)**
- **ženy**
- **proximální (pravostranné) tumory**
- **mucinozní histologie**
- **infiltrace nádoru TIL**
- **lepší prognóza než u CIN**

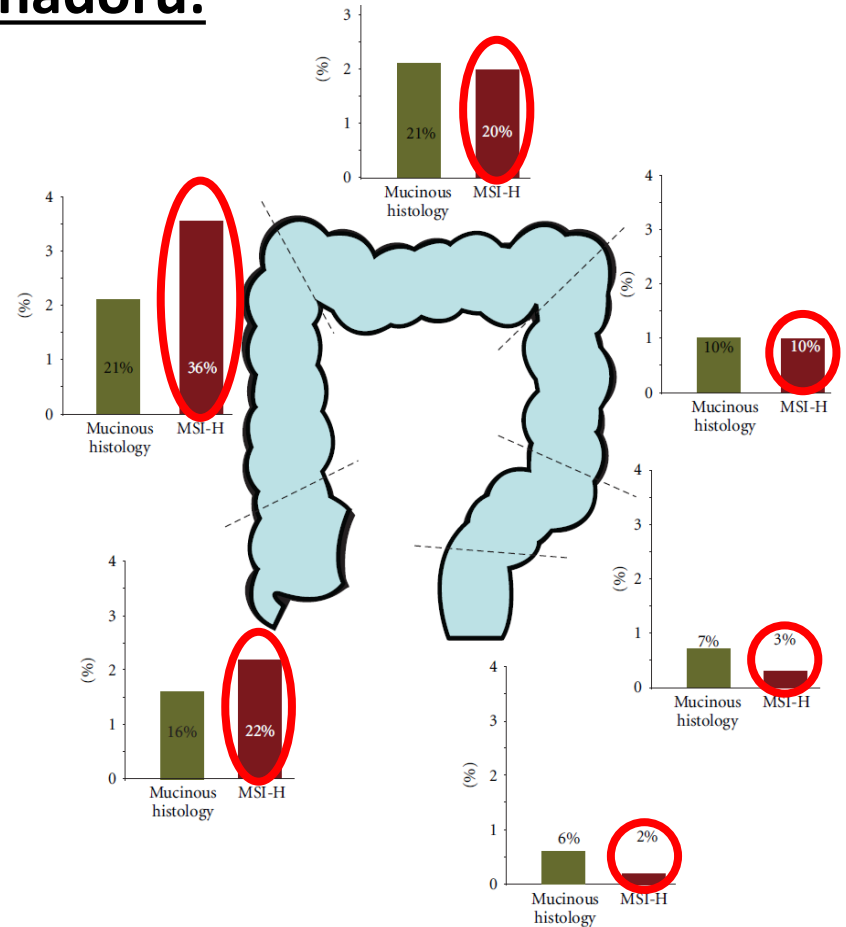
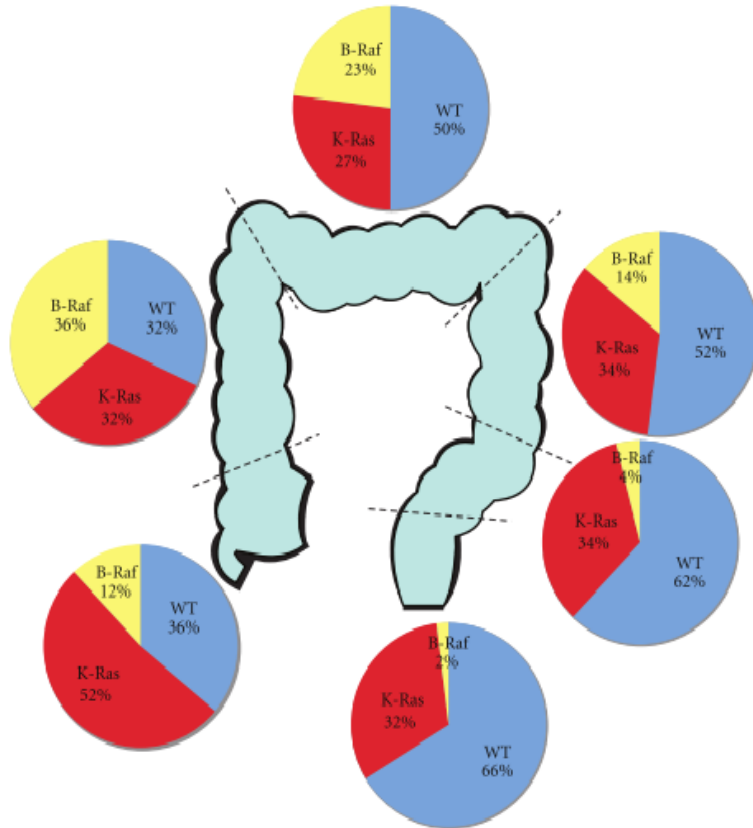
- **asociace s mBRAF:**

... **až 64 % u MSI-H**

... 5 % u CIN

... **1 % u Lynchova syndromu !!**

# mBRAF a MSI-H dle lokalizace prim. nádoru:



## Molekulární profil - častá asociace mBRAF<sup>V600E</sup> s:

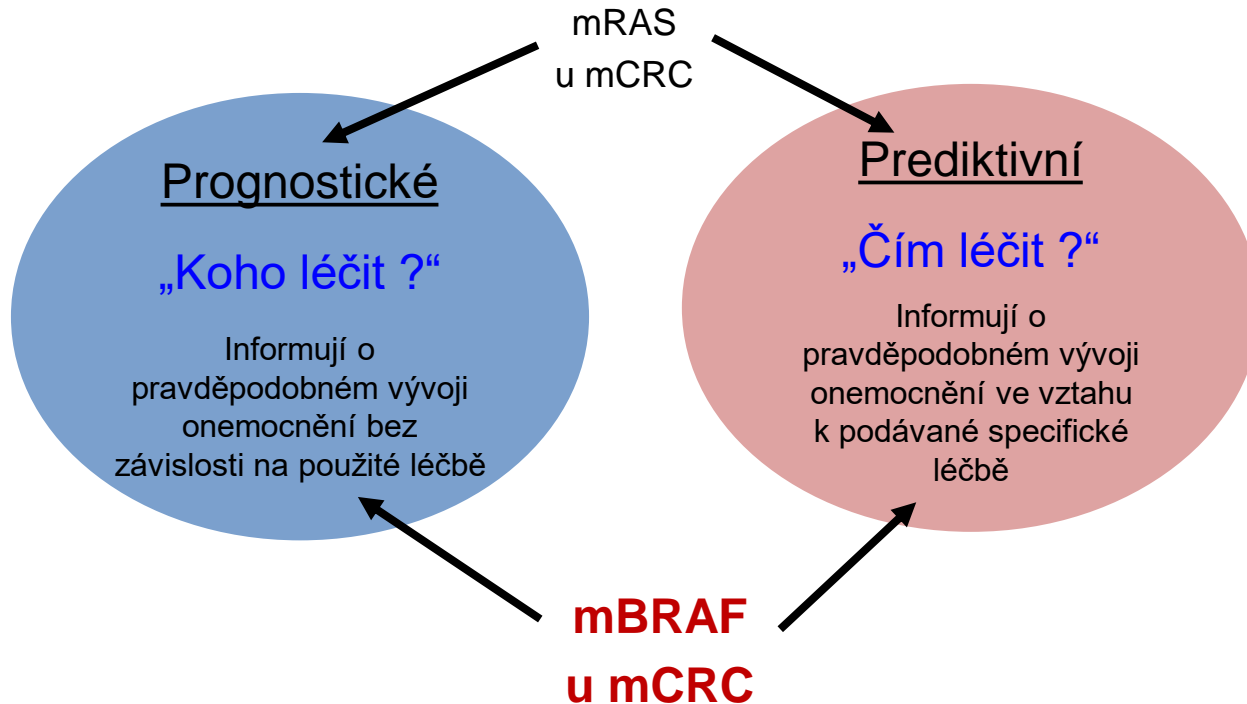
- sporadickou mikrosatelitní nestabilitou (**MSI-H**) a CIMP ... **cca 30 %**
- **hypermutovanými nádory** ... **47 %** mBRAF (vs jen 3 % mBRAF u nehypermutovaných nádorů dle TCGA 2012)



## Z pohledu klinika (z praktického hlediska):

- velmi **špatná prognóza** nezávisle na podané léčbě (**horší u MSS !!**)
- **rychlá deteriorace stavu** po progresi onemocnění na I. linii léčby (jen cca 40% pacientů pokračuje do II.linie vs. 60% u wtBRAF)

# Prognostické versus prediktivní faktory



# mBRAF negativně prognostická !

## COIN (FOLFOX/XELOX+/-cetuximab)

- mOS **20,1** (wtRAS/wtBRAF) vs **8,8** m (mBRAF)

## FIRE-3 (FOLFIRI + beva/cetux)

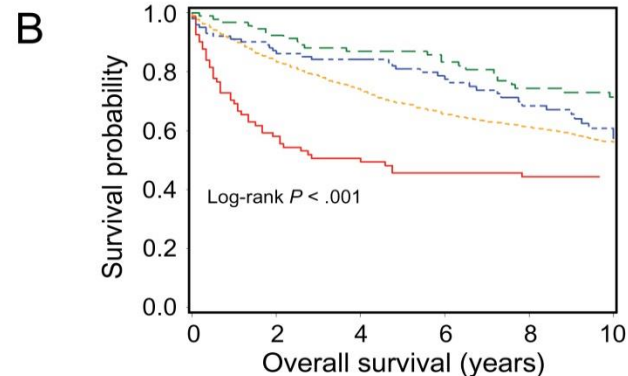
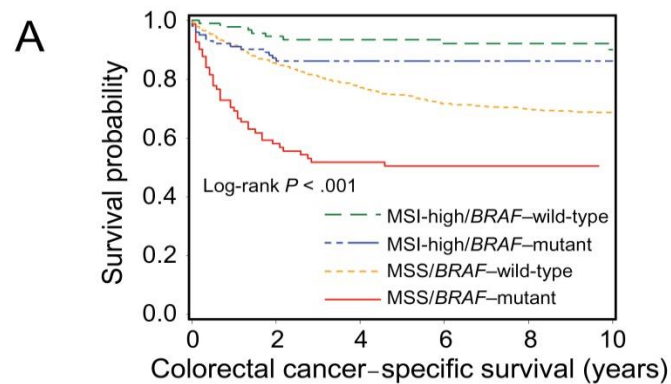
- mOS **20,1** vs **13,7** m

## CALGB 80405 (FOLFOX/FOLFIRI + beva/cetux)

– rameno s bevacizumabem

- mOS **35,1** vs **17,4** m

Analýza 1253 CRC pac. - MSS + mBRAF spojena s colon cancer specific mortality **HR 1,6** (p= 0,009)



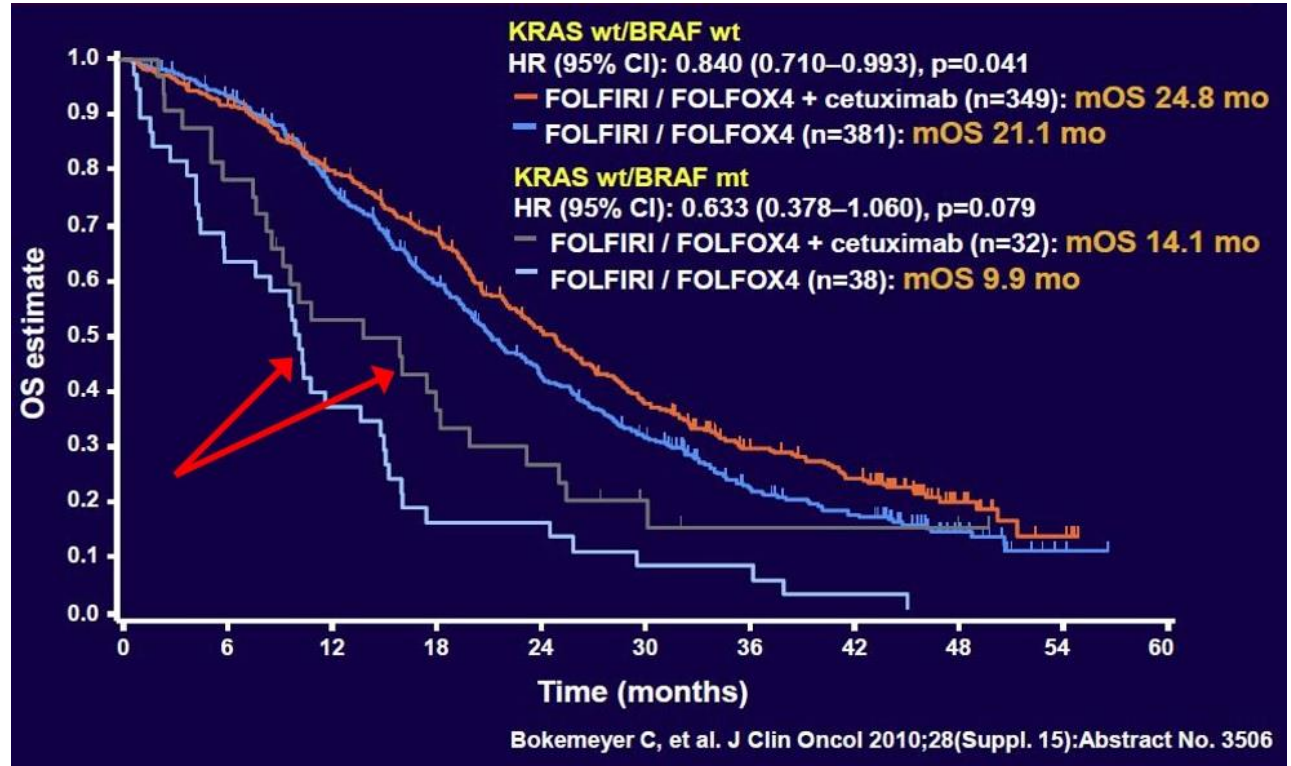
Number at risk

	Year	0	2	4	6	8	10
—	MSI-high/ <i>BRAF</i> -wild-type	92	85	76	68	56	43
—	MSI-high/ <i>BRAF</i> -mutant	101	87	82	65	49	31
—	MSS/ <i>BRAF</i> -wild-type	979	815	704	578	494	385
—	MSS/ <i>BRAF</i> -mutant	81	47	40	37	32	29

# mBRAF negativně prediktivní - anti-EGFR ??

Sdružená analýza CRYSTAL a OPUS (FOLFIRI / FOLFOX +/-cetuximab) – 70 mBRAF pac.

- přidání cetuximabu k CHT I.linie - NS trend k lepšímu PFS a OS i u mBRAF pac
- celkově však výrazně horší OS u pac. s mBRAF vs wtBRAF

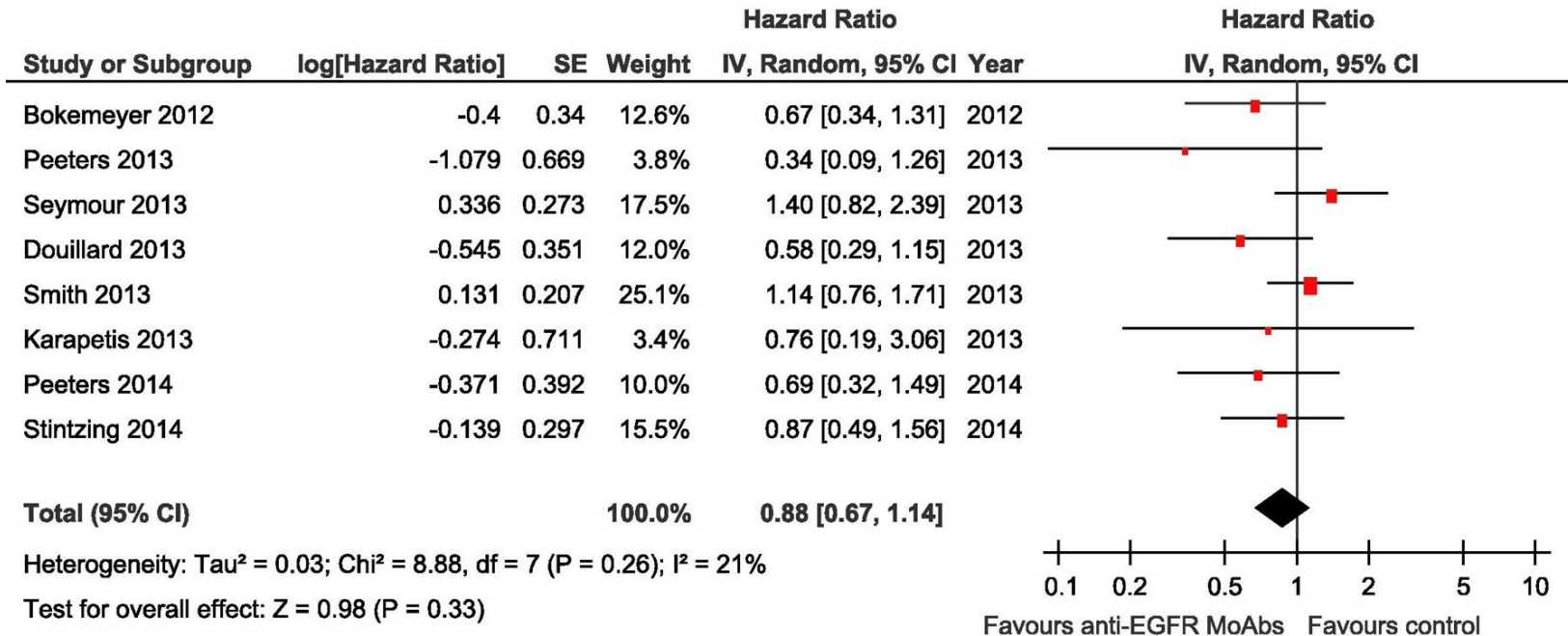




# mBRAF negativně prediktivní - anti-EGFR ??

## Metaanalýza 463 mBRAF pac. ze studií s cetuximabem / panitumumabem f. II a III

Overall survival for anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) treatment in *BRAF<sup>V600E</sup>*-mutated CRC patients



## mBRAF negativně prediktivní - anti-EGFR ??

Metaanalýza 463 mBRAF pac. ze studií s cetuximabem / panitumumabem f. II a III

Metaanalýza 351 mBRAF z 8 randomizovaných studií

- **PFS či OS benefit z antiEGFR monoterapie neprokázán !!**

NCCN guidelines →

-----

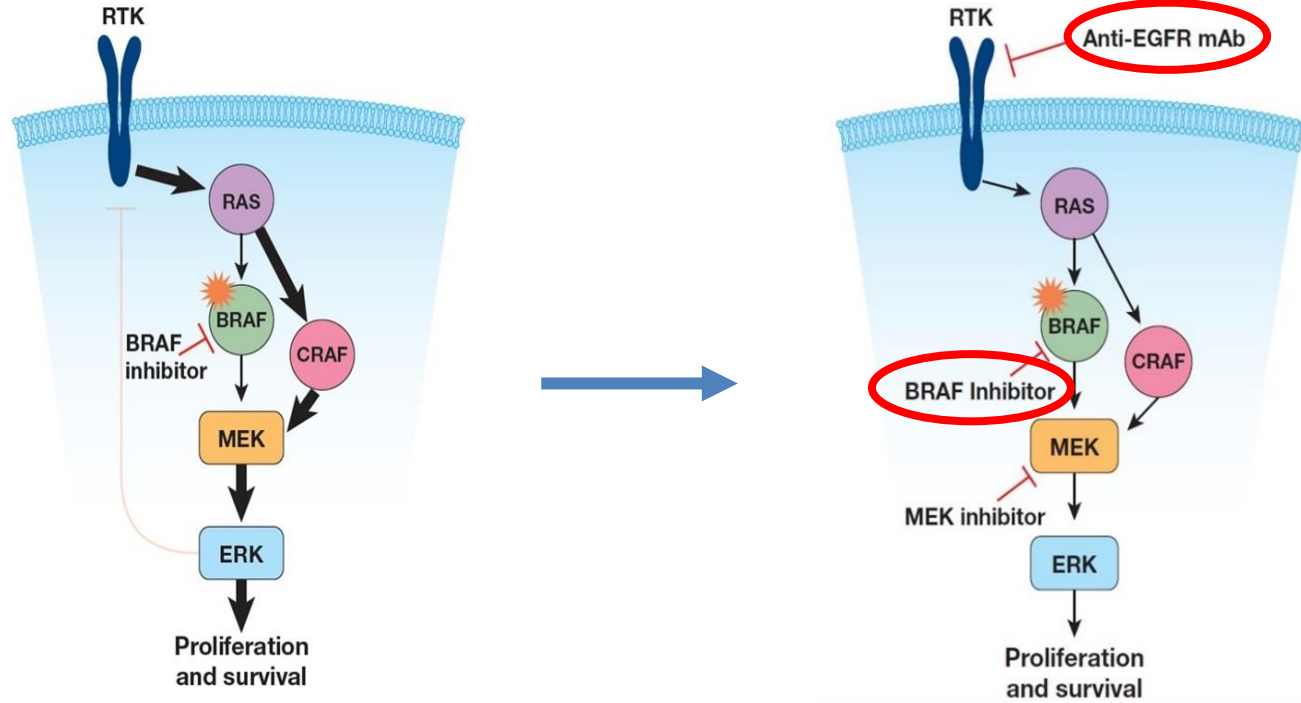
Overall, the panel believes that evidence increasingly suggests that *BRAF* V600E mutation makes response to panitumumab or cetuximab, as single agents or in combination with cytotoxic chemotherapy, highly unlikely, unless given with a BRAF inhibitor

NCCN Guidelines v. 1.2021

## mBRAF – anti-VEGF ??

Bevacizumab – benefit i u mBRAF, ale přidání bevacizumabu nedokáže překonat negativně prognostický vliv mBRAF na průběh onemocnění (FOLFOX + bevacizumab – RR u mBRAF jen 18,4 %)

# mBRAF pozitivně prediktivní - anti-EGFR + iBRAF



# I. linie léčby mBRAF mCRC – chemoterapie +/- bevacizumab:

- omezený benefit z léčby + velmi špatná prognóza → hledání alternativních léčebných postupů ve snaze o dosažení kontroly nad agresivním onemocněním u pacientů s rizikem rychlé klinické deteriorace

**TRIBE** (bevacizumab + FOLFOXIRI / FOLFIRI) ... **28**/508 pac. s mBRAF

- mOS 37,1 vs **13,4** m (wtRAS/wtBRAF vs mBRAF) ... (*mOS u mRAS ... 25,6 m*)
- 16+12 pac. s mBRAF: mOS **19,0** m (FOLFOXIRI+bev) vs **10,7** m (FOLFIRI+bev)
  - mPFS **7,5** vs 5,5 m
  - RR **56 %** vs 42 %
- benefit z léčby tripletem (oproti dubletu) stejný u wtBRAF i mBRAF

## I. linie léčby mBRAF mCRC (CHT + bevacizumab):

### CHARTA f. II (bevacizumab + FOLFOXIRI / FOLFIRI)

- pac. s mBRAF: mPFS 10,1 m (FOLFOXIRI+bev) vs 7,8 m (FOLFIRI+bev),  $p=0,61$

Limitace obou studií - **nízký počet pacientů** → statisticky **NS výsledky !!!**

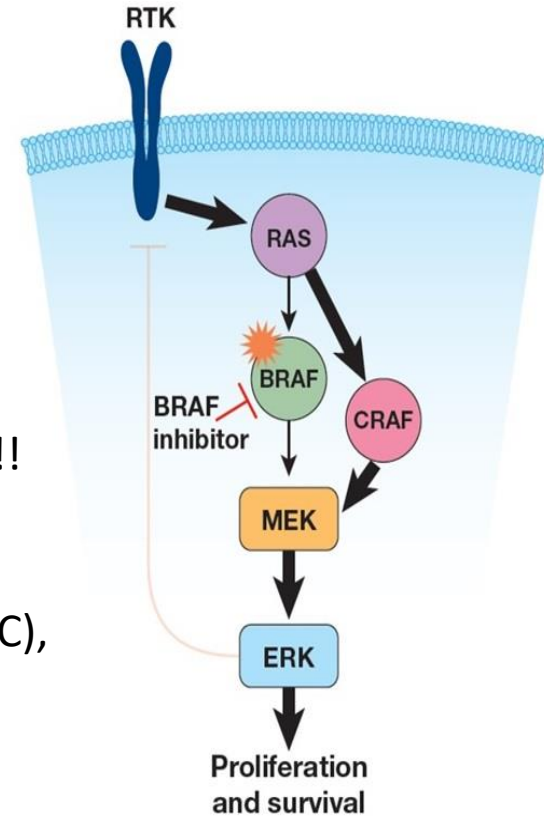
Přesto – **FOLFOXIRI + bevacizumab = preferovaná léčba první linie mBRAF mCRC**  
u pac. v dobrém celkovém stavu (ve snaze o dosažení kontroly nad onemocněním)

## Inhibice BRAF:

- BRAF = **onkogen** lidských nádorů
- mutace v aktivační doméně → **konstitutivní aktivace MEK/ERK**
- mBRAF častá u MM (vemurafenib mono – **RR 70%**)
- na rozdíl od MM inhibice mBRAF V600E u mCRC způsobuje **rychlou zpětnovazebnou aktivaci EGFR**, která podporuje proliferaci nádoru – nutno inhibovat současně i **EGFR +/- MEK !!**

### Důvody:

- EGFR je exprimován především **epiteliálními buňkami** (např. CRC), buňky MM pochází z neuroektodermu (nízká exprese EGFR – nedochází k zpětnovazebné aktivaci)
- u MM suprese ERK konstitutivní **x** u mCRC jen **přechodná** (až 50 % reaktivace ERK po 24 hod !!)





# Inhibice BRAF – studie f. I/II:

**f. II – vemurafenib mono** - 21 předléčených pac.

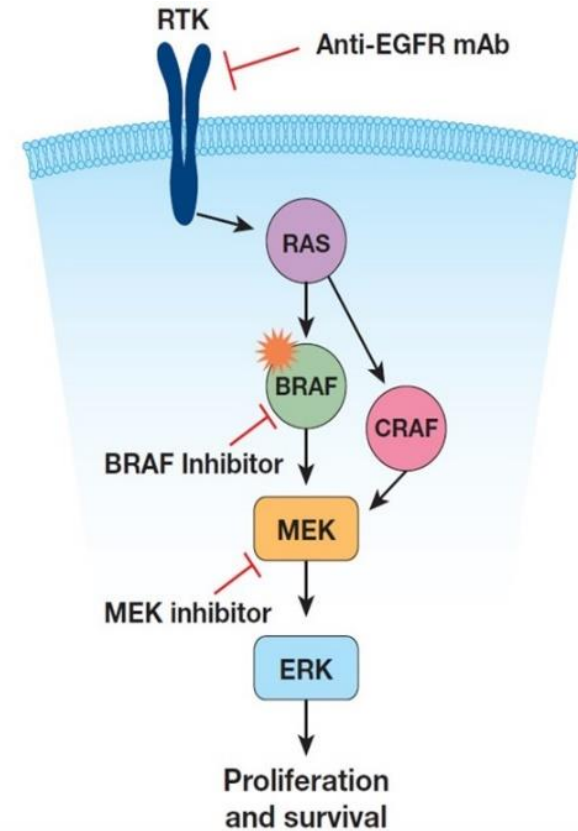
- - 1xPR, 7xSD
- *přítom FK /koncentrace a AUC/stejně jako u studií s MM*

**f. II – vemurafenib (10) vs vemurafenib + cetuximab** - 27 pac.

- PR jen u 1 pac. s kombinací vemu+cetux, DCR 50% vs 73 %

**f. I/II – dabrafenib + trametinib** - 43 pac.

- RR 12%, DCR 68 %,
- mPFS 3,5m
- **u 1 pac. dlouhotrvající CR !!**
- *FK analýza – pokles hladiny fosforylované ERK a MAPK (ale inhibice MAPK slabší než u MM)*



## Inhibice BRAF – studie f. I/II:

**f. I – vemurafenib + panitumumab** - 15 předléčených pac.

- PR u 13%, mPFS 3,2m, mOS 7,6 m
- *FK ... redukce hladiny fosforylované ERK*

**f. Ib – encorafenib + cetuximab +/- alpelisib (iPI3K) – 54 pac.**

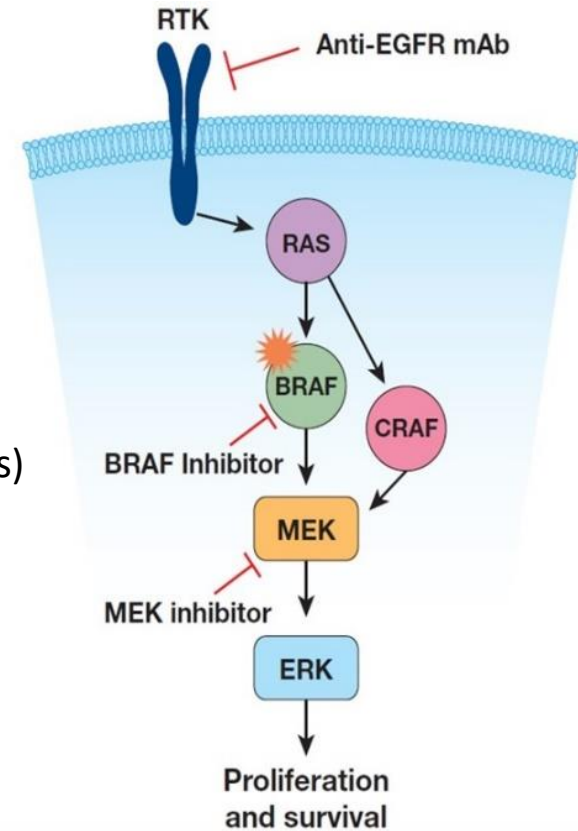
- DLT u 5 pac. (artralgie, vomitus, prodloužení QT, ARI, IS pneumonitis)
- RR 18 % vs 19 %, mPFS 4,2 vs 3,7 m

**f. II – encorafenib + cetuximab +/- alpelisib (iPI3K) – 102 pac.**

- mPFS 5,4 vs 4,2m, mOS 15,2m vs NR, RR 27% vs 22%

**f. Ib (3+3) – vemurafenib + irinotekan + cetuximab – 18 pac.**

- DLT artralgie + diarhea, NGS – mechanismy rezistence (amplif. KRAS a BRAF...)
- RR 35 %, DCR 88 %, mPFS 7,7 m;



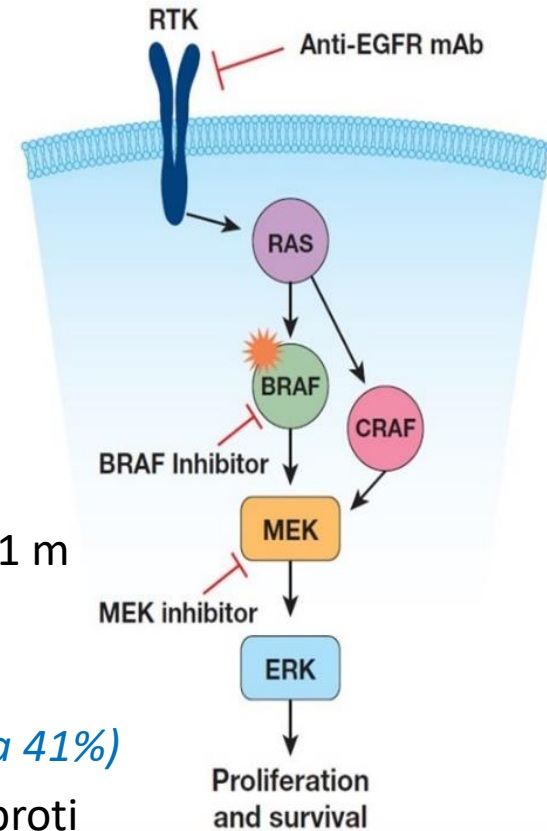
# Inhibice BRAF – studie f. I/II:

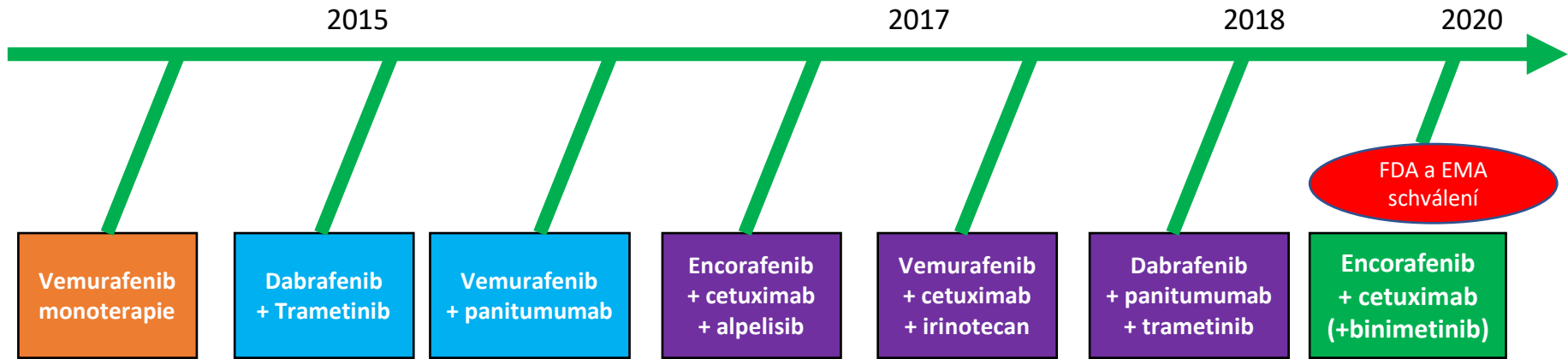
## f. II (SWOG S1406) – cetuximab + irinotekan +/- vemurafenib

- RR 16 % vs 4 %, DCR 67 % vs 22 %, mPFS 4,4 vs 2,2 m

## f. I/II – dabrafenib + panitumumab vs dabrafenib + trametinib + panitumumab vs trametinib + panitumumab - 142 pac.

- Dabra + pani: RR 10 %, DCR 90 %, mPFS 3,5 m, mOS 13,2 m
- Dabra + pani + trame: RR 21 %, DCR 86 %, mPFS 4,2 m, mOS 9,1 m
- Trame + pani: **RR 0 %**, DCR 55 %, mPFS 2,6 m, mOS 8,2 m
- *FK: bez redukce hladin ERK u dabra/pani !!, nejvyšší inhibice fosforyl. ERK u tripletu (60%, u ostatních 23% a 41%)*
- analýza cfDNA – pokles hladin mBRAFFV600E u pacientů s PR oproti pacientům s SD/PD; získané mutace KRAS/NRAS u 48% pac. při PD !

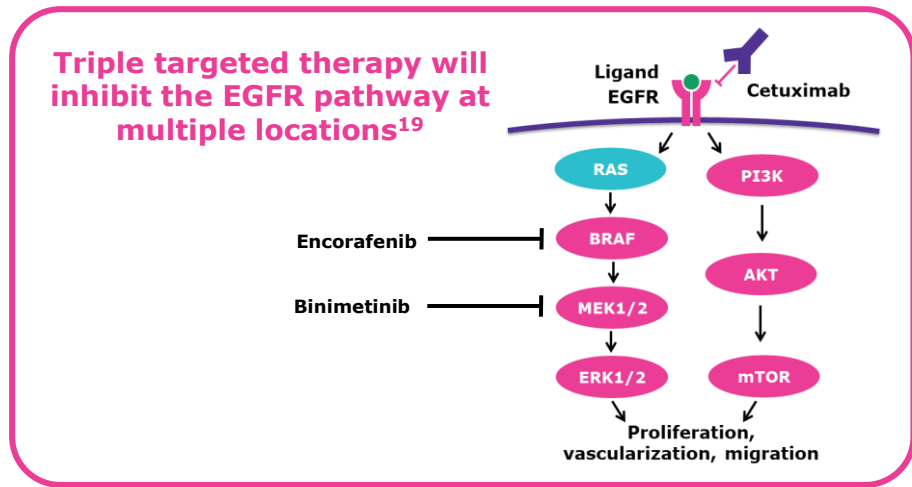
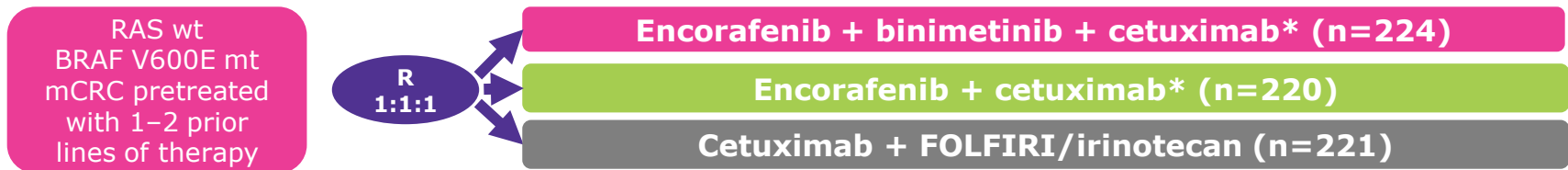




Kopetz S et al	Corcoran RB et al	Yaeger Y et al	Van Geel et al	Kopetz S et al	Corcoran RB et al	Kopetz S et al		
5	12	13	18	16	21	20 (27)	ORR (%)	
2,1	3,5	3,2	4,2	4,4	4,2	4,3 (4,5)	PFS (m)	
7,7	-	7,6	-	-	9,1	9,3 (9,3)	OS (m)	
Monoterapie	Doublet		Triplet					

# **BEACON:** Encorafenib plus Cetuximab with or without Binimetinib for BRAF V600E Mutated Metastatic Colorectal Cancer

Randomized, 3-arm, phase III trial of multi-targeted therapy with encorafenib ± binimetinib + cetuximab vs choice of either Irinotecan or FOLFIRI plus Cetuximab <sup>26</sup>



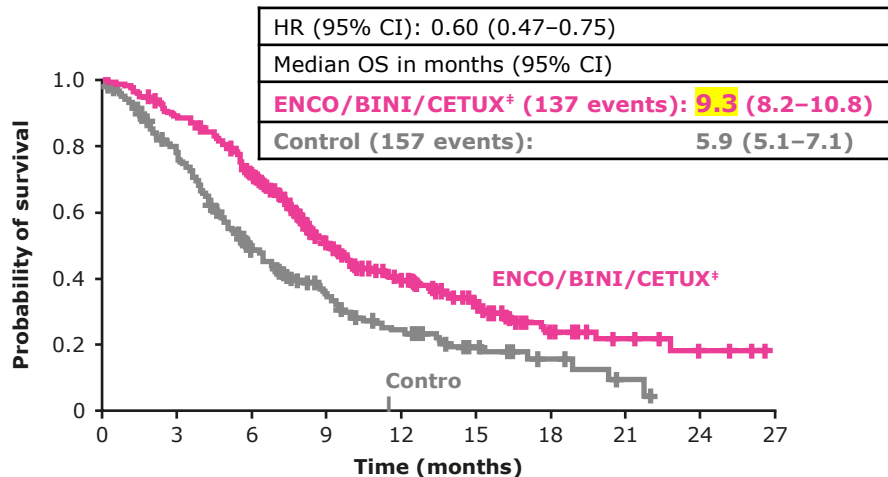
**Co-primary endpoints:**  
**OS** (triplet vs control) and  
**ORR** (triplet vs control)

Primary analysis presented at WCGC 2019 confirmed that the study had met its co-primary endpoints.<sup>26</sup>  
An additional 6 months of data were presented at ASCO 2020<sup>28</sup>

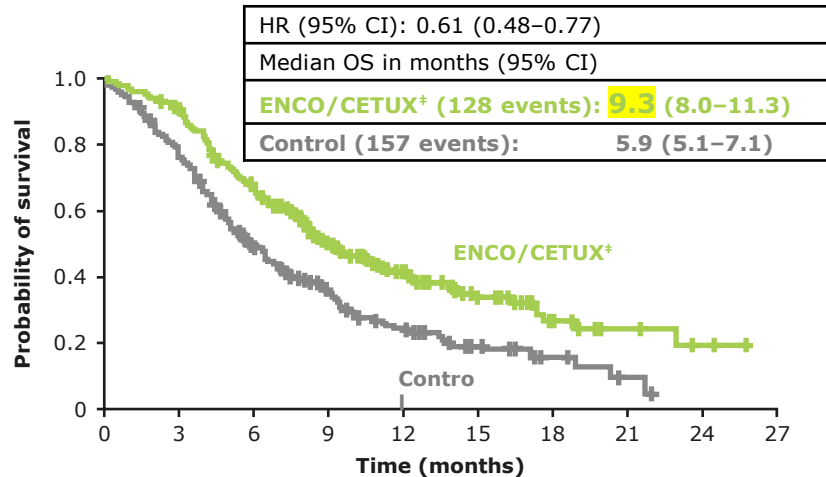
19. Leto SM, et al. J Mol Med 2014;92:709-22;  
26. Kopetz S, et al. N Engl J Med 2019;1632-1643; 28. Kopetz S, et al. ASCO 2020 (Abstract No. 4001).

# BEACON – OS:

## Co-primary endpoint: mOS triplet vs control



## Secondary endpoint: mOS doublet vs control

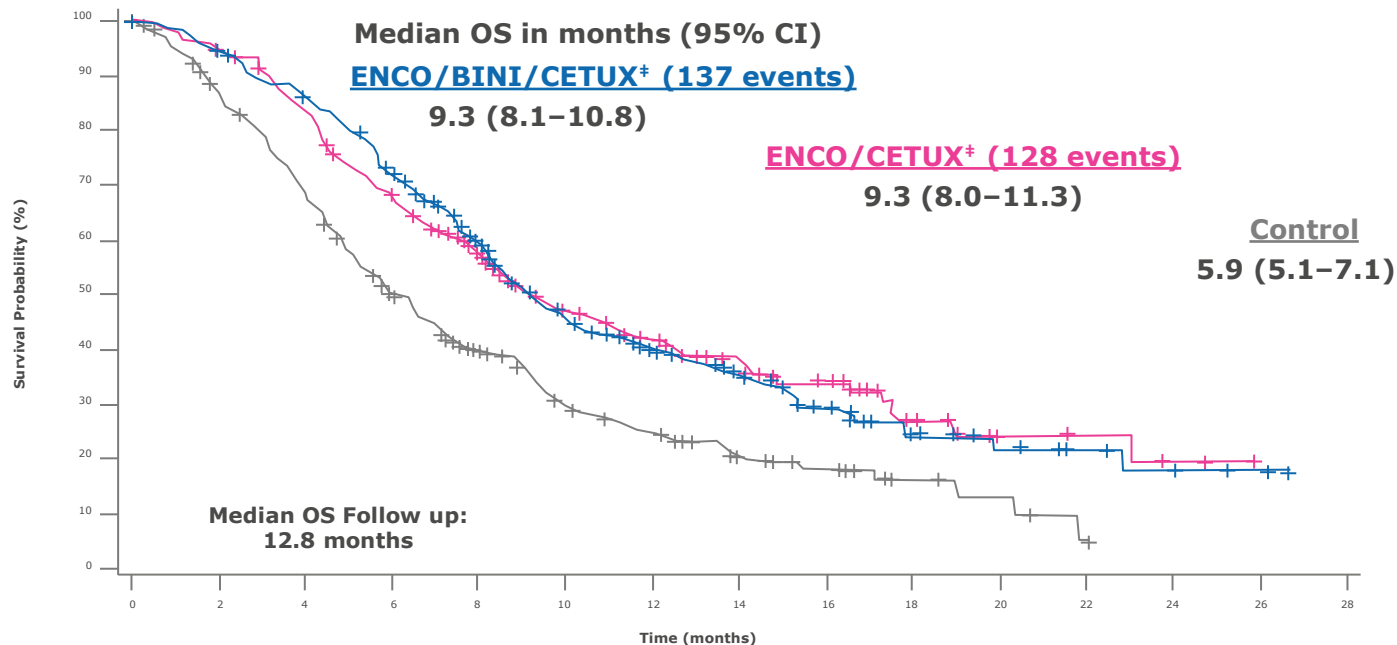


## Co-primary endpoint: ORR<sup>1</sup>

	Triplet* (n=224)	Doublet <sup>+</sup> (n=220)	Control (n=221)
<b>ORR, %</b>	<b>27</b>	<b>20</b>	<b>2</b>
95% CI	(21, 33)	(15, 25)	(<1, 5)



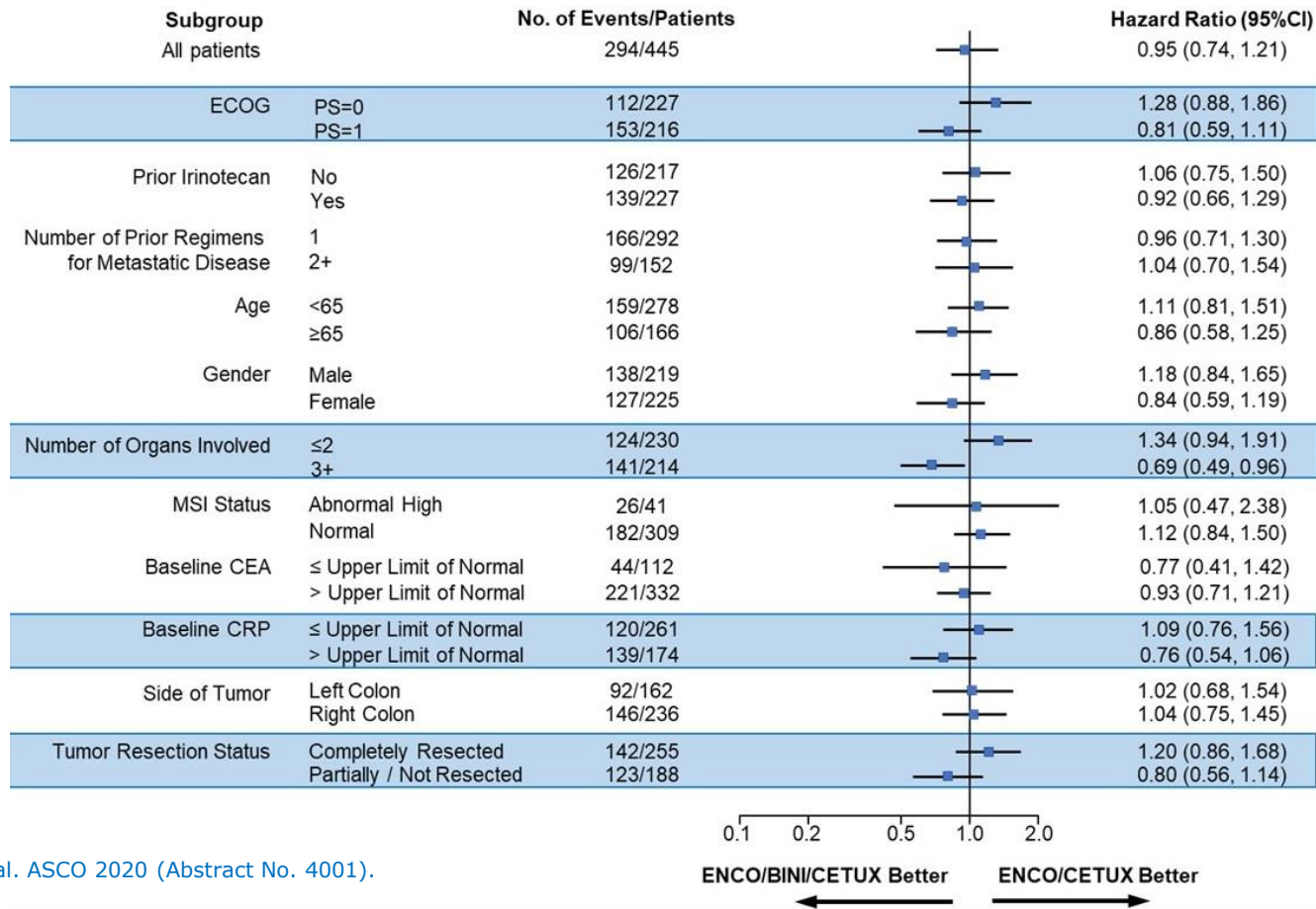
# BEACON - mOS of triplet, doublet and control



ENCO/BINI/CETUX*	224	211	191	157	109	71	56	40	27	15	10	7	4	2	0
ENCO/CETUX*	220	206	181	143	105	70	47	33	26	13	7	5	2	0	0
Control	221	183	142	98	65	42	33	18	13	6	4	1	0	0	0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival.  
 \*Encorafenib + binimetinib + cetuximab; †Encorafenib + cetuximab;

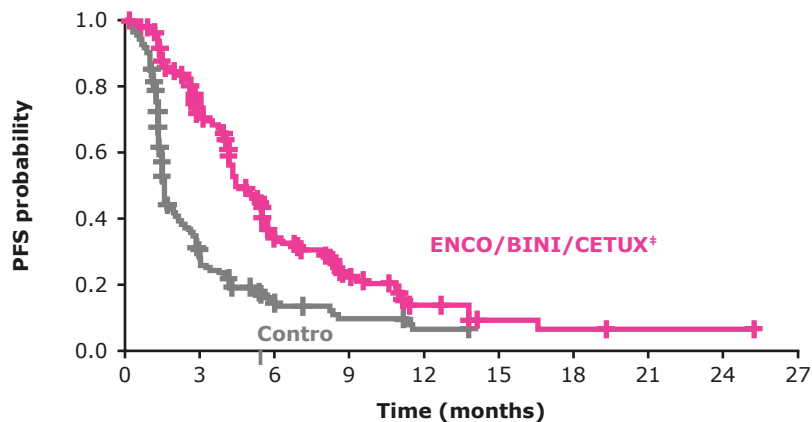
# BEACON - OS of triplet vs doublet:



# BEACON – PFS:

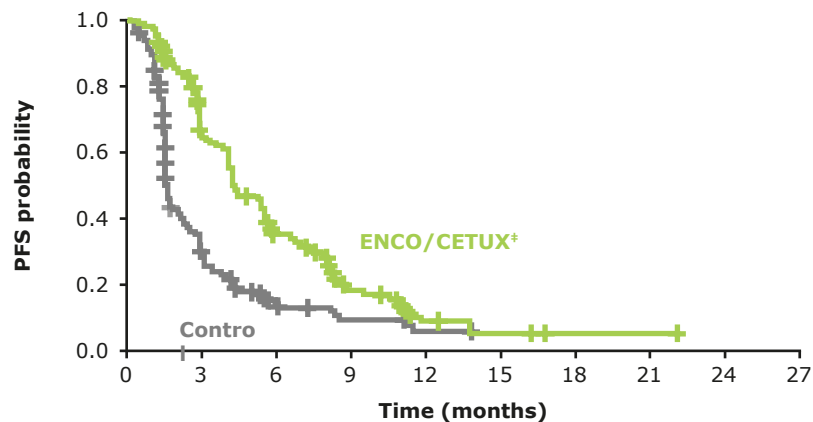
## mPFS: triplet\* vs control

HR (95% CI): 0.42 (0.33–0.53)
Median PFS in months (95% CI)
<b>ENCO/BINI/CETUX<sup>†</sup> (157 events): 4.5 (4.2–5.5)</b>
Control (147 events): 1.5 (1.5–1.9)



## mPFS: doublet<sup>†</sup> vs control

HR (95% CI): 0.44 (0.35–0.55)
Median PFS in months (95% CI)
<b>ENCO/CETUX<sup>†</sup> (167 events): 4.3 (4.1–5.5)</b>
Control (147 events): 1.5 (1.5–1.9)

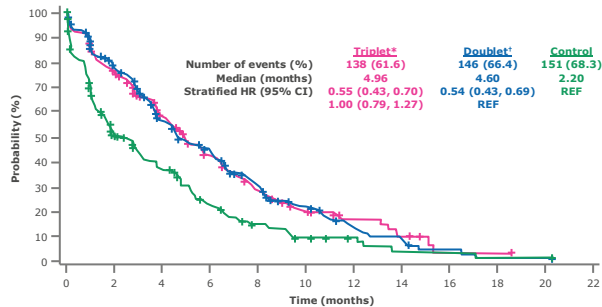


CI, confidence interval; HR, hazard ratio; m, median; PFS progression free survival.  
\*Encorafenib + binimetinib + cetuximab; †Encorafenib + cetuximab;

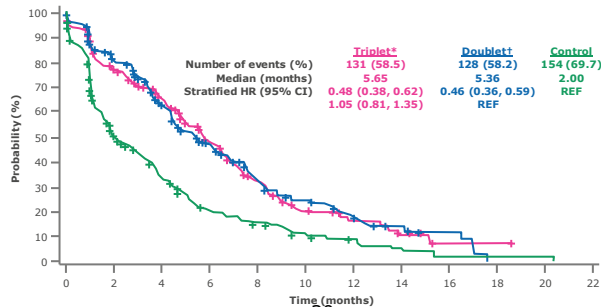
# BEACON – analýza QoL po 22 měsíčním F-U

EORTC dotazníky QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L a PGIC

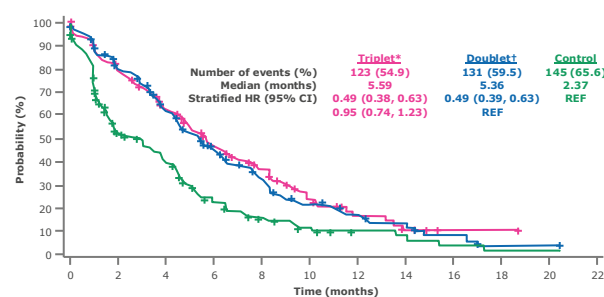
**Time to definitive deterioration in EORTC QLQ-C30 Global Health status**



**Time to definitive deterioration in FACT-C Functional Assessment of Cancer Therapy**

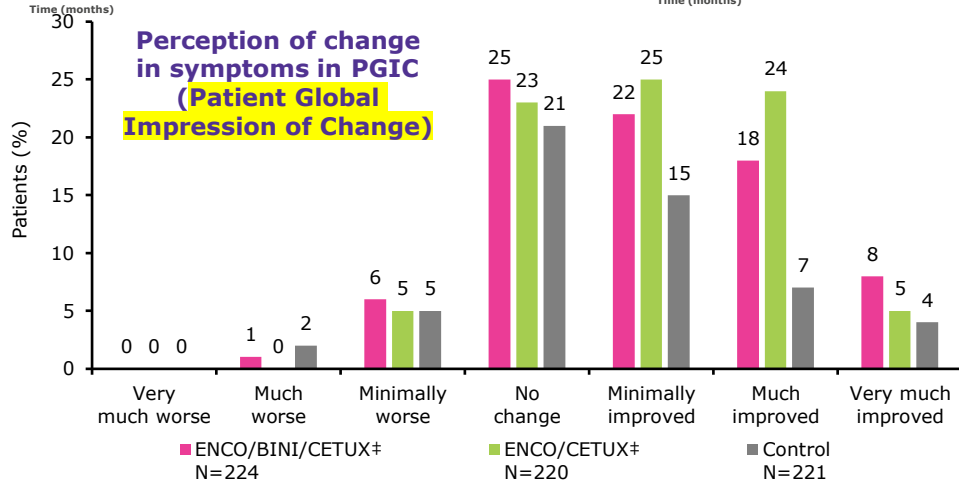


**Time to definitive deterioration in EQ-5D-5L Visual Analog Scale**



Adapted from Kopetz et al.

**Both doublet<sup>+</sup> and triplet\* regimens showed longer maintenance of QoL in all patient-reported assessments compared with control. There was no difference seen between triplet\* and doublet<sup>+</sup> regimens across all instruments**



# BEACON – toxicita:

Adverse Event (Preferred term)	ENCO/BINI/CETUX N=222 Grade ≥3	ENCO/CETUX N=216 Grade ≥3	Control N=193 Grade ≥3
Diarrhea	11%	3%	10%
Abdominal pain	6%	3%	5%
Nausea	5%	<1%	2%
Vomiting	5%	1%	3%
Intestinal obstruction	5%	5%	3%
Pulmonary embolism	4%	1%	5%
Asthenia	4%	4%	5%
Acute kidney injury	3%	2%	<1%
Dermatitis acneiform	3%	<1%	3%
Fatigue	2%	4%	5%
Ileus	2%	2%	2%
Urinary tract infection	1%	2%	1%
Cancer pain	<1%	2%	<1%
<b>Laboratory Abnormality**</b>			
Hemoglobin (g/L), hypo	23%	6%	5%
Creatinine (μmol/L), hyper	5%	3%	1%
Creatine Kinase (IU/L), hyper	4%	0%	<1%
Bilirubin (μmol/L), hyper	3%	3%	3%



**Grade ≥ 3 AEs**

66% for triplet\*<sup>†</sup>  
57% for doublet\*<sup>††</sup>  
64% for control



**Grade ≥ 3 dermatitis  
acneiform**

3% for triplet\*<sup>†</sup>  
<1% for doublet\*<sup>††</sup>  
3% for control

# BEACON – závěry:

I/ výrazně klinicky signifikantní výsledky (prodloužení PFS i OS + navýšení RR) u podskupiny pacientů s velmi špatnou prognózou, u které dosud efektivní léčba chyběla

II/ okamžitě **PRACTICE CHANGING** ve II.linii

- běží studie testující danou hypotézu v I.linii

III/ dublet velmi podobně efektivní jako triplet, který je toxičtější a dražší – podobný design studií i do budoucna... ??

# Inhibice BRAF v I.linii – studie in cursu:

## ANCHOR: randomizovaná studie f. II v I.linii mBRAF (V600E) mCRC encorafenib + binimetinib + cetuximab

ANCHOR CRC – 2 fáze:



Bezpečnostní profil

Grade  $\geq 3$  AEs:

28 pts (68%) jakékoliv AE  
7 pts (17%) AE vedoucí k ukončení léčby †  
3 pts (7%) AE vedoucí k úmrtí ‡

Primární cíl: **ORR**

Sekundární cíle: PFS, OS, bezpečnost, QoL, PK

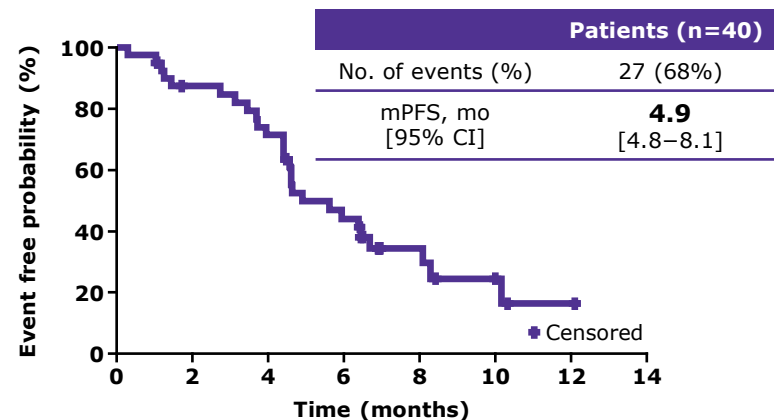
Shrnutí ORR:

Outcome	n=40 <sup>¶</sup>
Potvrzené události ORR, n (%) [95% CI]	20 (50) [34–66]
Best overall confirmed response	n=40 <sup>¶</sup>
Kompletní odpověď, n (%)	0
Částečná odpověď, n (%)	20 (50)
Stabilizace onemocnění, n (%)	14 (35)
Progrese, n (%)	4 (10)
Nelze vyhodnotit, n (%)	2 (5)

DCR=85%

Střední doba léčby: 4,9 měsíce

PFS ve fázi 1:



# Inhibice BRAF v I.linii – studie **BREAKWATER**:

- [f. III \(NCT04607421\)](#) – BRAF V600E-mutant Colorectal Cancer Study of Encorafenib Taken With Cetuximab Plus or Minus Chemotherapy (BREAKWATER)

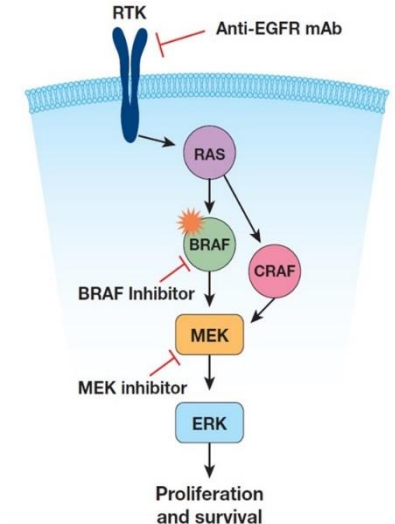
## BREAKWATER<sup>1</sup> Phase III (N = 870)

Encorafenib + cetuximab vs  
encorafenib + cetuximab + FOLFOX/FOLFIRI vs  
FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/CAPOX (± bevacizumab)

- Recruitment Status: Not yet recruiting
- Estimated Study Start Date: December 25, 2020
- Estimated Primary Completion Date: September 16, 2024
- Estimated Study Completion Date: November 15, 2026

### Brief Summary:

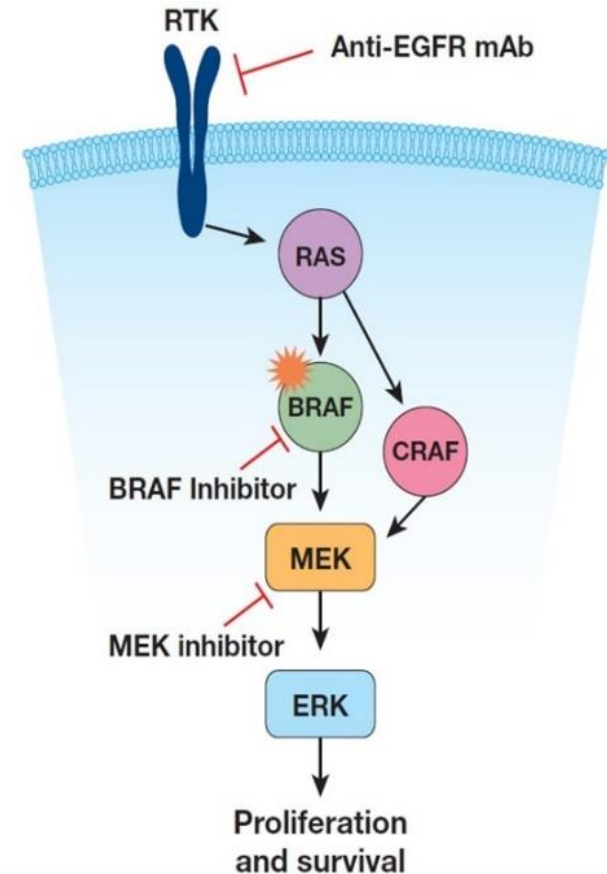
To evaluate whether encorafenib plus cetuximab (EC), alone or in combination with chemotherapy, can improve clinical outcomes relative to current standard of care chemotherapy in participants with previously untreated BRAF V600E-mutant mCRV





## Inhibice BRAF – další probíhající studie:

- [f. Ib \(NCT02906059\)](#) – mRAS nebo mBRAF mCRC  
– irinotekan + Wee inhibitor AZD1775 ve II.linii
- [f. Ib/II \(NCT01543698\)](#) – BRAF mutované nádory vč. mCRC  
– encorafenib + binimetinib + ribociclib
- [f. I \(NCT02867270\)](#) – pokročilé nádory vč. mBRAF mCRC  
– ERK1/2 inhibitor LY3214996 samostatně či v kombinaci
- [f. II AIO-KRK 0116 \(NCT04034459\)](#) – mBRAF mCRC  
– FOLFOXIRI + cetuximab / bevacizumab
- [f. I/II \(NCT04017650\)](#) – BRAF mutované mCRC s **MSS**  
– encorafenib + binimetinib + nivolumab



## MSI-H a mBRAF:

- koexistence MSI-H a mBRAF častá - ukazuje na lepší prognózu (než MSS)
- imunoterapie efektivní i u předléčených pacientů (RR obecně 33-52 %)

- f. II KEYNOTE-164 – pembrolizumab u chemorefrakterních mCRC

- u mBRAF **RR 20%** (ve II. a další linii) a 55% (ve III. a další linii)

- f. II CHECKMATE 142 – nivolumab +/- ipilimumab

a) nivolumab ve II. a další linii mCRC – 12/74 pac. s mBRAF

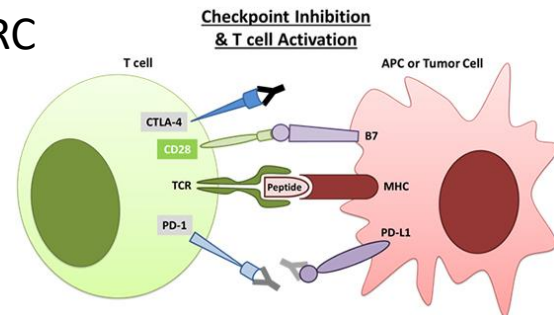
- RR 41,4 % (wtRAS/wtBRAF) vs **25 %** (mBRAF), DCR $\geq$ 12t 79,3 % vs 75 %

b) nivolumab + LD ipilimumab ve II. a další linii léčby mCRC

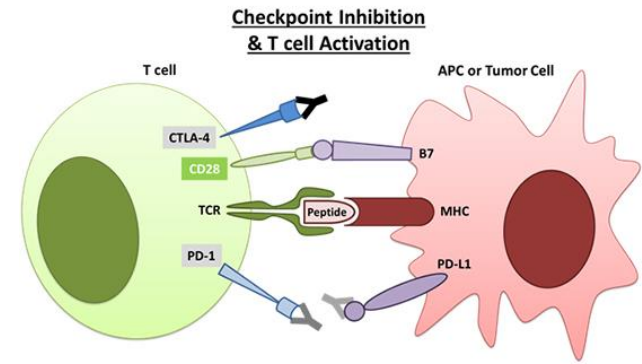
- RR **55 %** (mBRAF) vs 55 % (wtRAS/wtBRAF), DCR 79 % vs 77 %

c) nivolumab + LD ipilimumab v I. linii léčby mCRC – 45 pac., z toho 17 mBRAF (38 %)

- RR **71 %**, DCR 88 %



# Imunoterapie u mBRAF – souhrn:



Selection of the main trials of immunotherapy in dMMR/MSI-H CRC, including a proportion of BRAF-mutated patients

Trial	Phase	Treatment setting	Arms	Number of patients	Proportion of BRAF-mutated patients	Primary endpoint	ORR	DCR
KEYNOTE-164	2	- Cohort A: after two or more chemotherapy lines. - Cohort B: after one or more chemotherapy lines	Pembrolizumab	124	- A: 15% - B: 8%	ORR	- A: 55% - B: 20%	NR
CheckMate 142	2	After two or more chemotherapy lines	Nivolumab	74	16%	ORR	25%	Disease control for $\geq 12$ weeks: 75%
CheckMate 142	2	After one or more chemotherapy lines	Nivolumab and low-dose ipilimumab	119	24%	ORR	55%	79%
CheckMate 142	2	First-line chemotherapy	Nivolumab and low-dose ipilimumab	45	38%	ORR	71%	88%

Abbreviations: DCR: disease control rate; dMMR: mismatch repair-deficient tumor; MSI-H: high microsatellite instability; NR: not reported; ORR: overall response rate.

## Běžná klinická praxe:

- testování iniciálně – výsledek cca za 2 týdny (MSI dříve)
- **I. linie** – většinou dublet / triplet + beva (triplet jen u vybraných pacient ve výborném celkovém stavu)
- **II. linie** – žádost o schválení encorafenibu + cetuximabu – paragraf 16
- prozatím ojedinělé případy (do 5 v ČR – schváleno většinou malými pojišťovnami, u VZP opakovaně zamítnuto, schváleno až na odvolání..)
- schválení úhrady encorafenibu očekáváno **v létě 2021 ??**
- u **MSI-H** mBRAF mCRC – zvážení imunoterapie pembro/nivo upfront či ve II.linii
- zařazení do klinické studie (je-li k dispozici)
- **tlak na plátce**, aby schválil úhradu jednoznačně efektivní léčby u pacientů, kteří vzhledem ke své prognóze nemají času nazbyt...



# Take home messages – mBRAF mCRC:

## 1/ POZNEJ SVÉHO NEPŘÍTELE

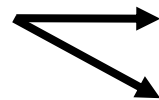
- specifická skupina pacientů (10 %) s abnormálně rychlým průběhem onemocnění (dx, ženy, starší, HG, mucinozní, peritoneální meta, špatná prognóza)

## 2/ NEZTRÁCEJ ČAS

!! Molekulární analýza co nejdříve (NGS s mRAS) !!

- prognostický význam

- prediktivní význam



rezistence k anti-EGFR mono

indikace ke kombinaci encorafenib + cetuximab

## Take home messages – mBRAF mCRC:

### 3/ NEHÁZEJ VŠECHNY DO JEDNOHO PYTLE !!

- cca 10-20 % mBRAF nejsou V600E - jiné chování (i výrazně lepší prognóza) !!
- nezapomínat na MSI - cca 30 % mBRAF (vs 5 %) – imunoterapie co nejdříve !!
- rozdílné chování MSS a MSI-H mBRAF tumorů !!

### 4/ VYSTŘÍLEJ VŠECHNY KONVENČNÍ ZBRANĚ !!

- v I.linii **TRIPLET + BEVACIZUMAB** **PROZATÍM** - BREAKWATER, ANCHOR...

### 5/ BUĎ CÍLENĚ MODERNÍ !!

- ve II.linii **ENCORAFENIB + CETUXIMAB** (BEACON)
- tlak na plátce !!

# Abychom neztráceli čas...

1/ Ještě nemám k dispozici molekulární analýzu:

- žena + dx tumor + mucinózní histologie = 81% pravděpodobnost mBRAF (Loupakis 2016) → zvážit zahájení léčby tripletem + beva

2/ Klinické prognostické skóre BRAF BeCool:

- výrazná heterogenita i mezi mBRAF pacienty – molekulárně a klinicky podložený algoritmus k posouzení prognózy a rozhodnutí o správné léčbě
- hodnocené faktory (vliv na OS): **ECOG PS, CA 19-9, LDH, poměr Neu/Ly, nádorový grading, přítomnost jaterních, plicních či uzlinových meta**
- mOS: low (29.6 m) vs intermediate (15.5 m) vs high-risk (6.6 m;  $p < .001$ )
- podobné výsledky i při použití zjednodušeného skóre (bez krevních testů)







**Děkuji za pozornost**