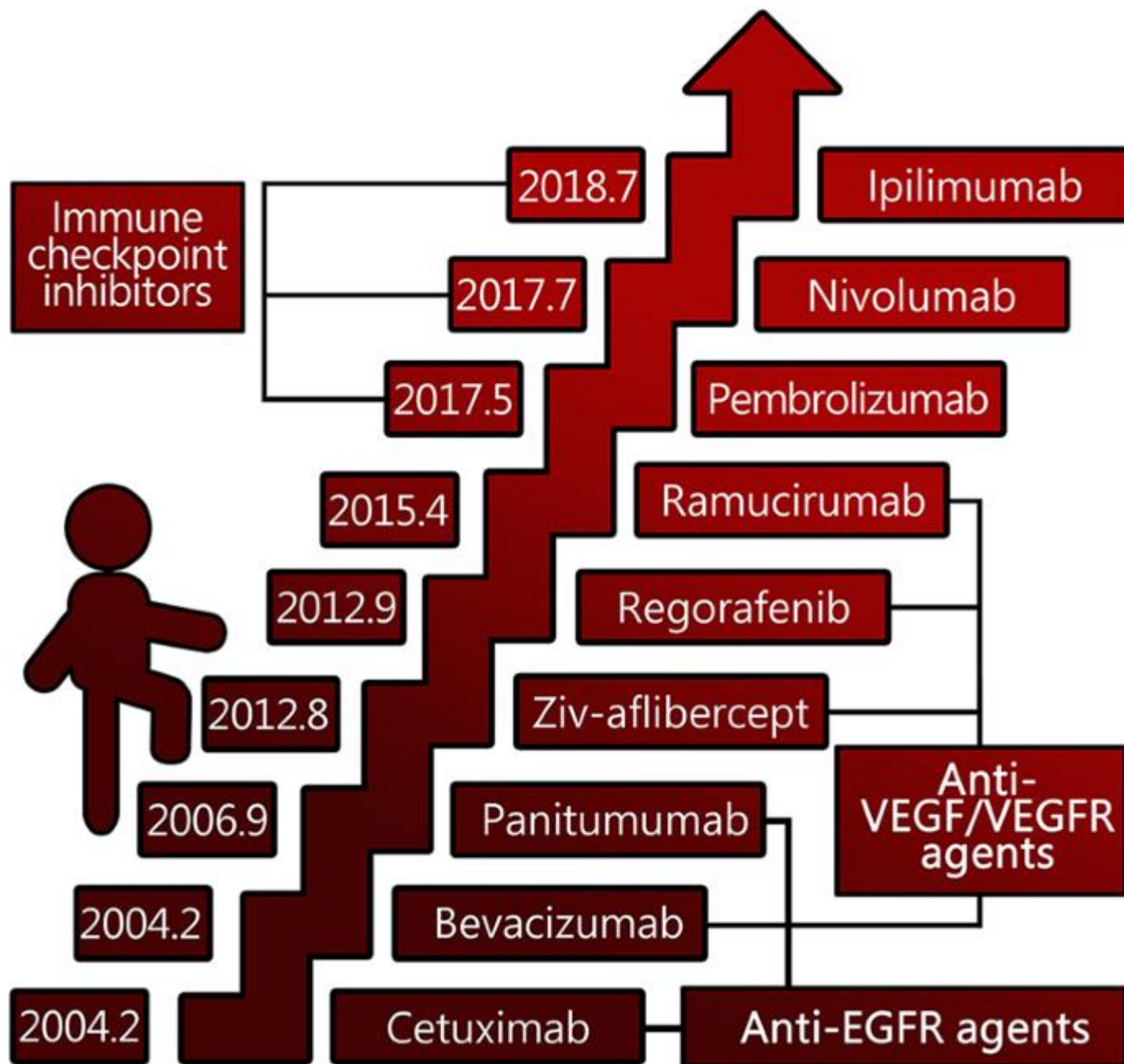


Kazuistiky mCRC

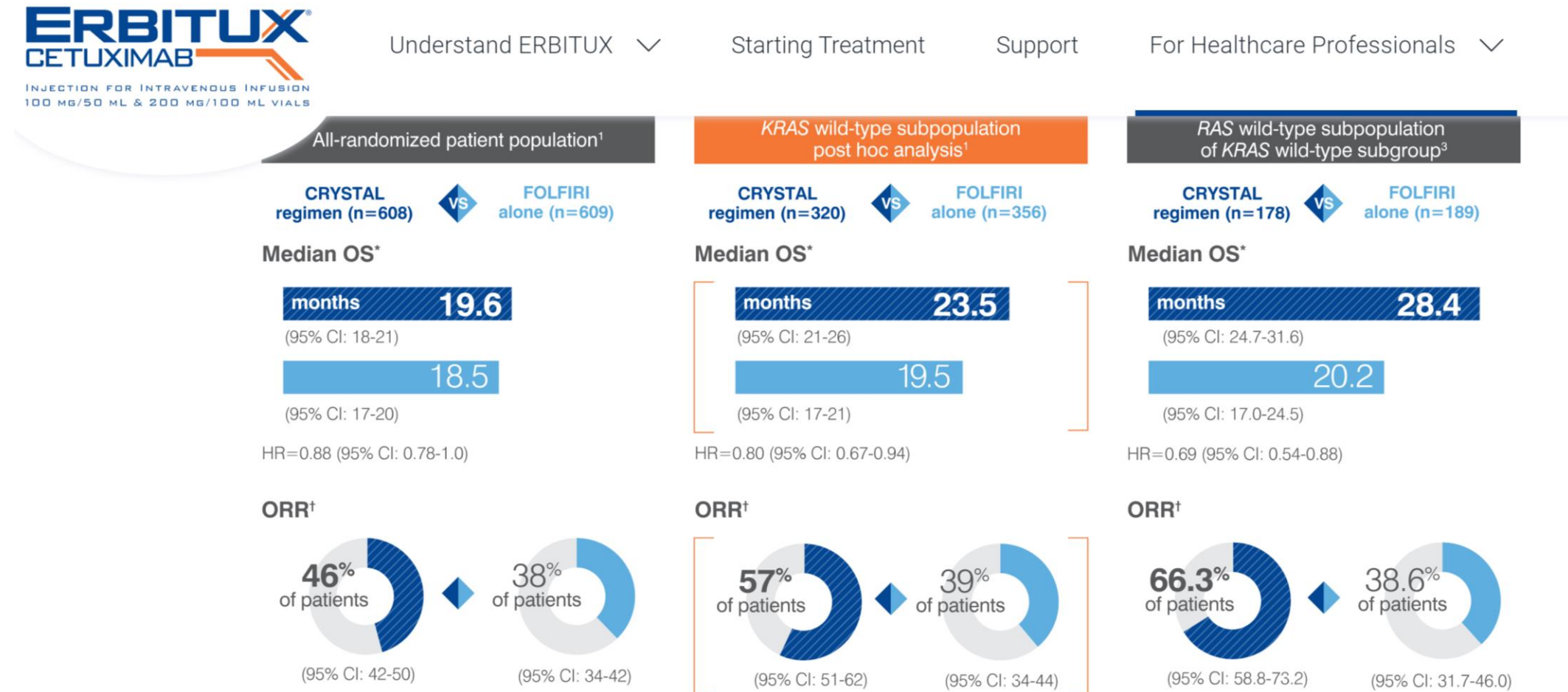
- Celkový počet pac. s CRC v ČR cca 8000/rok.
- Přibližně 25 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění a přibližně 50 % pacientů s časným onemocněním se dočká metastáz.
- BRAF V600E mutace u 8-12%, BRAF mutace je prognostický a prediktivní marker.
- Mutace BRAF a KRAS je spíše exkluzivní, ale ne 100%, díky NGS víme, že současně se vyskytuje u cca 0,5% pac.
- U BRAF mut. lokalizace nádoru už nemá prediktivní význam.
- Mutace BRAF V600E jsou spojeny s mikrosatelitovou nestabilitou, MSI je asi u 30 % BRAFm.

# FDA schválení



# Cetuximab v léčbě mCRC

- Schválení do 1. linie v léčbě KRAS wild type na podkladě studie CRYSTAL



## Right-sided

RAS wild-type subpopulation

CRYSTAL regimen (n=33) vs FOLFIRI alone (n=51)

Median OS

months **18.5**

15.0

HR=1.08 (95% CI: 0.65-1.81)

ORR<sup>†</sup>



OR=1.45 (95% CI: 0.58-3.64)

Median PFS

CRYSTAL regimen (n=33): 8.1 months vs FOLFIRI alone (n=51): 7.1 months; HR=0.87 (95% CI: 0.47-1.62)

## Left-sided

RAS wild-type subpopulation

CRYSTAL regimen (n=142) vs FOLFIRI alone (n=138)

Median OS

months **28.7**

21.7

7 months

HR=0.65 (95% CI: 0.50-0.86)

ORR<sup>†</sup>



OR=3.99 (95% CI: 2.40-6.62)

Median PFS

CRYSTAL regimen (n=142): **12.0 months** vs FOLFIRI alone (n=138): 8.9 months; HR=0.50 (95% CI: 0.34-0.72)

# Studie FIRE 3



cetuximab + FOLFIRI (n=38) **vs** bevacizumab + FOLFIRI (n=50)

Median OS

months **18.3**

23.0

HR=1.31 (95% CI: 0.81-2.11)



cetuximab + FOLFIRI (n=157) **vs** bevacizumab + FOLFIRI (n=149)

Median OS

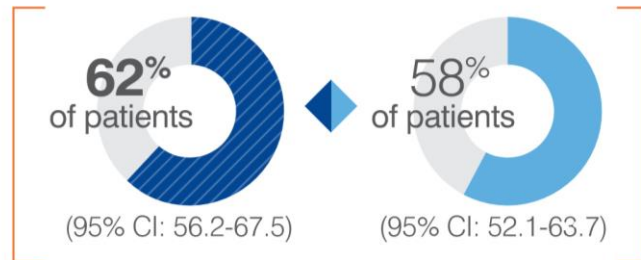
months **38.3**

28.0

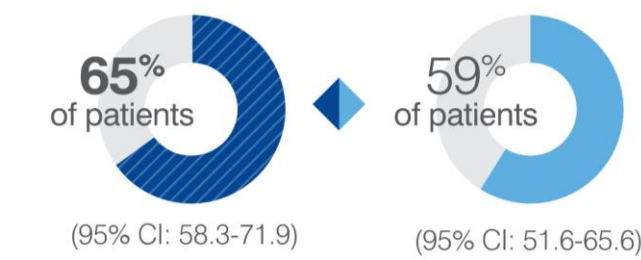
10.3 months

HR=0.63 (95% CI: 0.48-0.85)

ORR<sup>SS</sup> (primary endpoint)



ORR<sup>SS</sup> (primary endpoint)



Median PFS

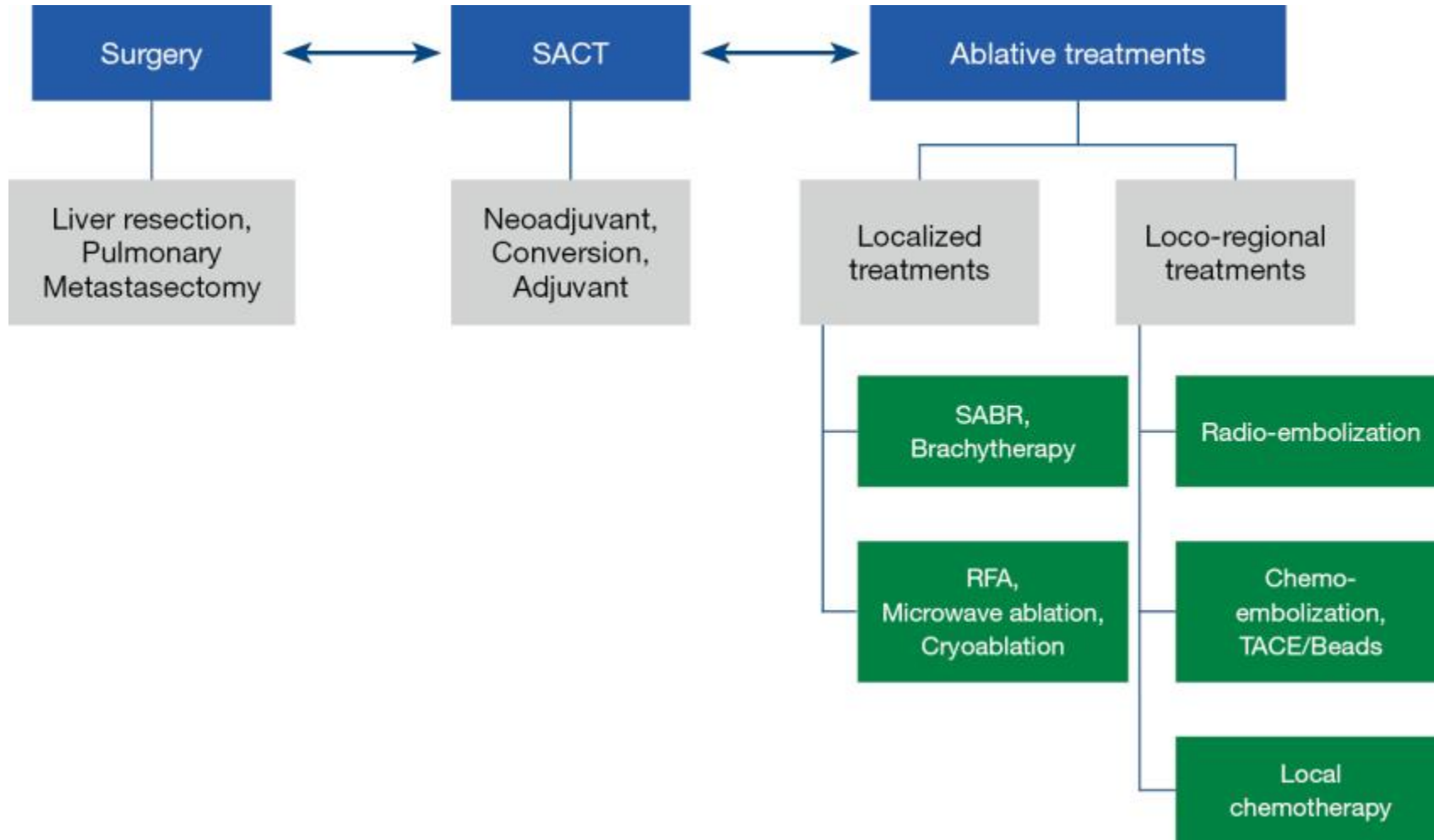
Cetuximab + FOLFIRI (n=297): 10.0 months (95% CI: 8.8-10.8) vs bevacizumab + FOLFIRI (n=295): 10.3 months (95% CI: 9.8-11.3); HR=1.06 (95% CI: 0.88-1.26); P=0.55

Median PFS

Cetuximab + FOLFIRI (n=199): 10.3 months (95% CI: 9.5-11.8) vs bevacizumab + FOLFIRI (n=201): 10.2 months (95% CI: 9.3-11.7); HR=0.97 (95% CI: 0.78-1.20)

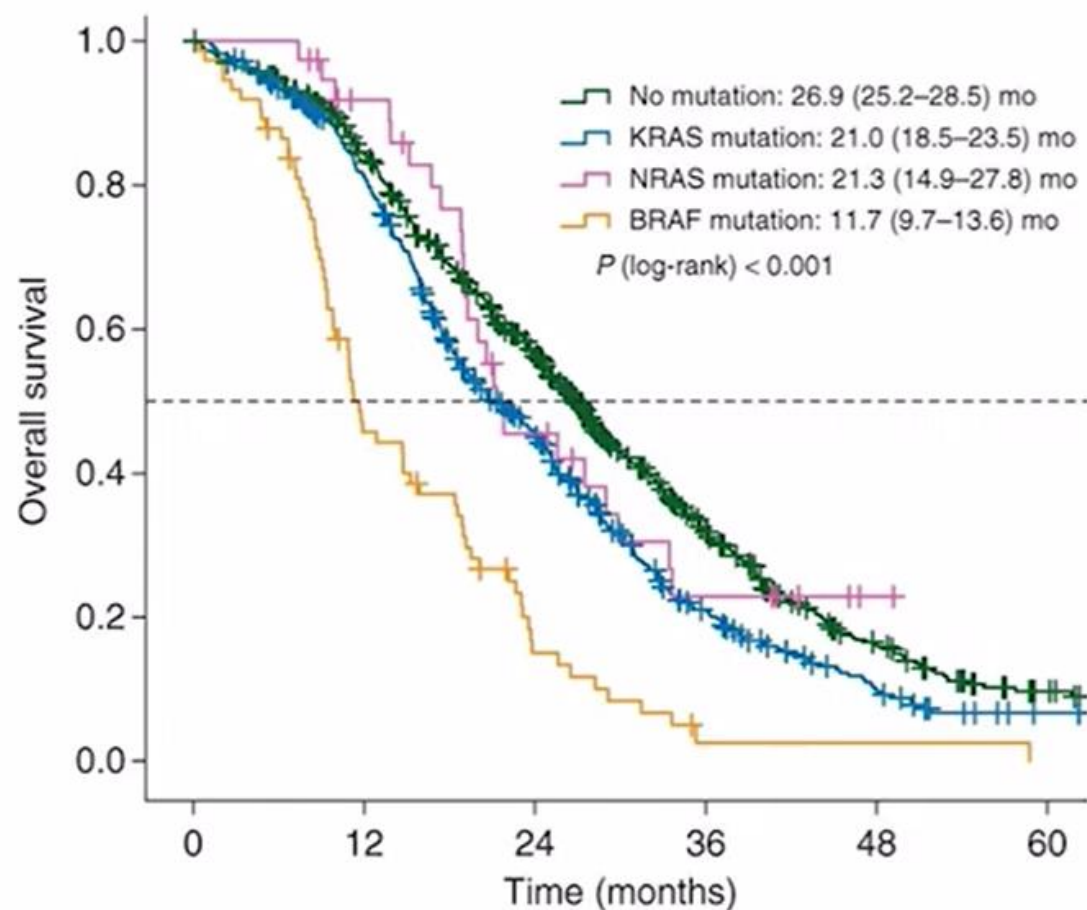


# Oligometastatický CRC

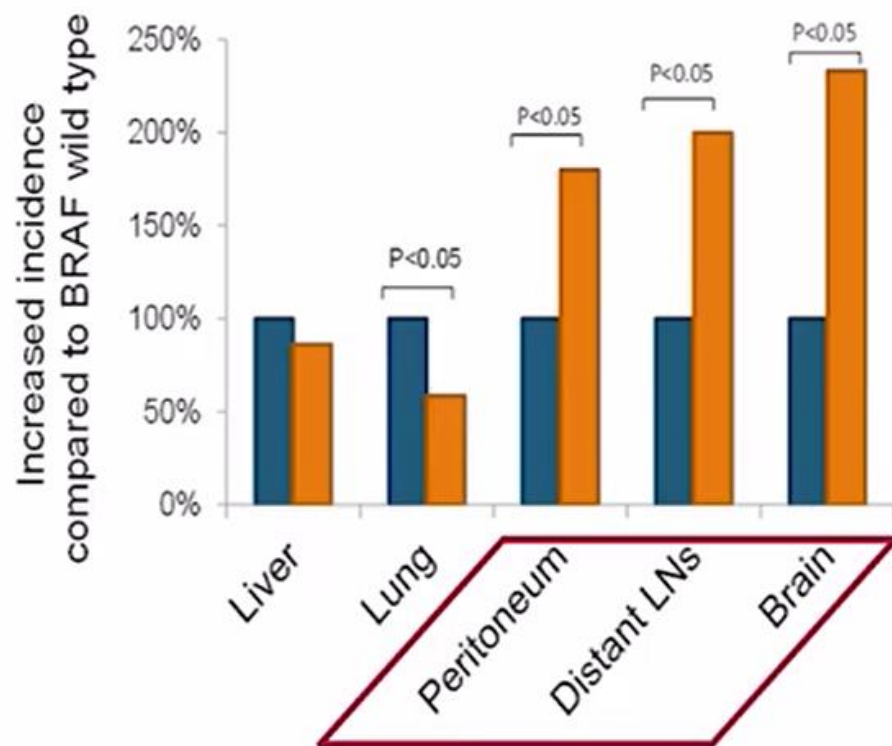


Individualizace léčby - MDT!

# BRAF<sup>V600E</sup> is associated with poor OS and atypical metastases



Modest et al Ann Onc '16



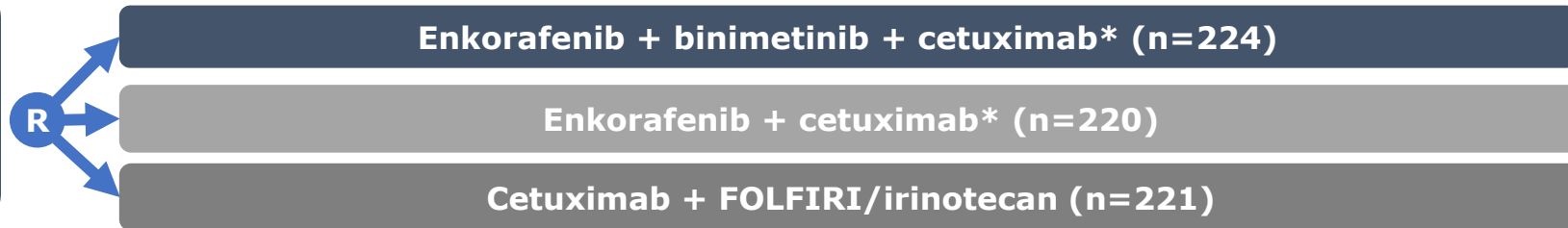
Morris et al, Clinical Colorectal Cancer '13



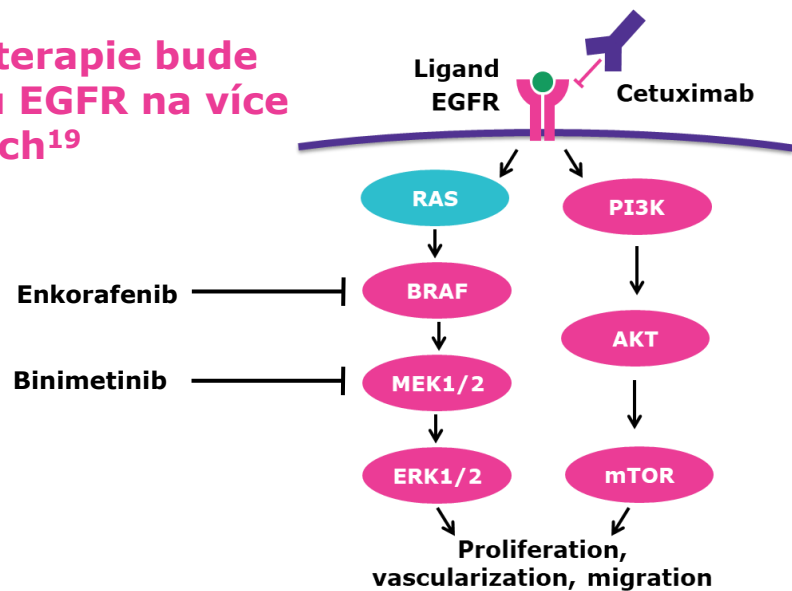
BEACON: multi-cílená inhibice dráhy EGFR je volbou pro pacienty s BRAF wt mCRC v  $\geq 2L$  <sup>26,28</sup>

### Randomizovaná, fáze III, multi-cílená léčba - encorafenib ± binimetinib + cetuximab<sup>26</sup>

RAS wt BRAF  
V600E wt mCRC  
léčených 1-2  
předchozími  
liniemi



Trojité cílené terapie bude  
inhibovat dráhu EGFR na více  
místech<sup>19</sup>



#### Koprimární cíle:

OS, triplet vs kontrola; and ORR, triplet vs kontrola

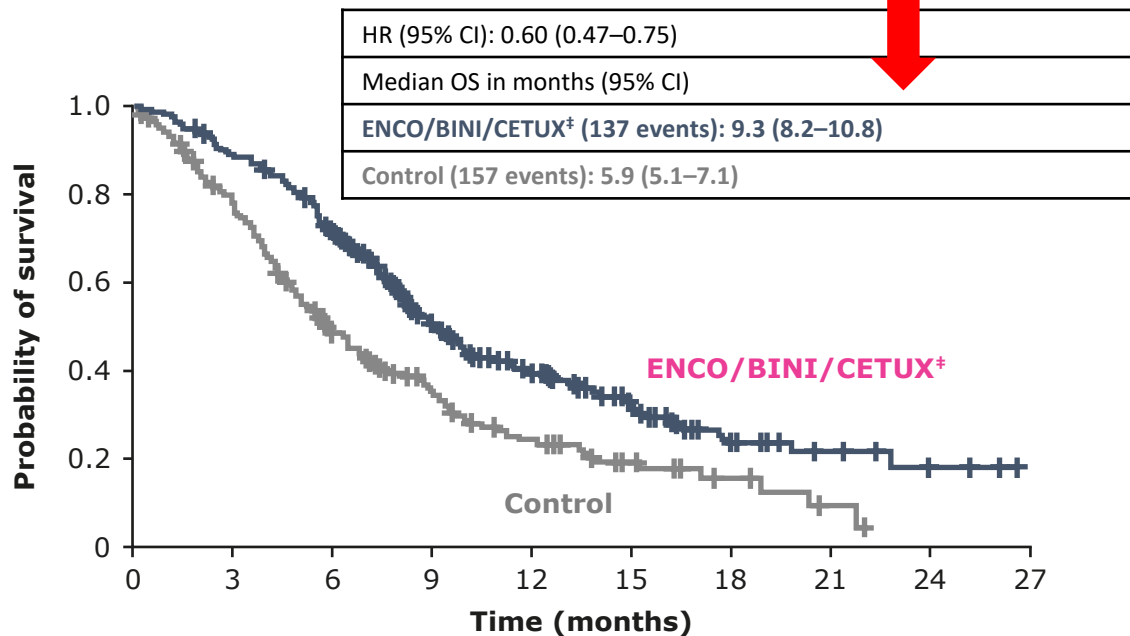
Primární analýza představená na WCGC 2019 potvrdila, že studie splnila své koprimární cíle.<sup>26</sup> Na ASCO 2020 bylo prezentováno dalších 6 měsíců dat.<sup>28</sup>

\*Cetuximab je v současné době indikován u pacientů s expresí EGFR, RAS wt mCRC v kombinaci s chemoterapií na bázi irinotekanu nebo v 1L v kombinaci s FOLFOX, nebo jako monoterapie u pacientů, u nichž selhala léčba na bázi oxaliplatinu a irinotekanu a kteří netolerují irinotecan

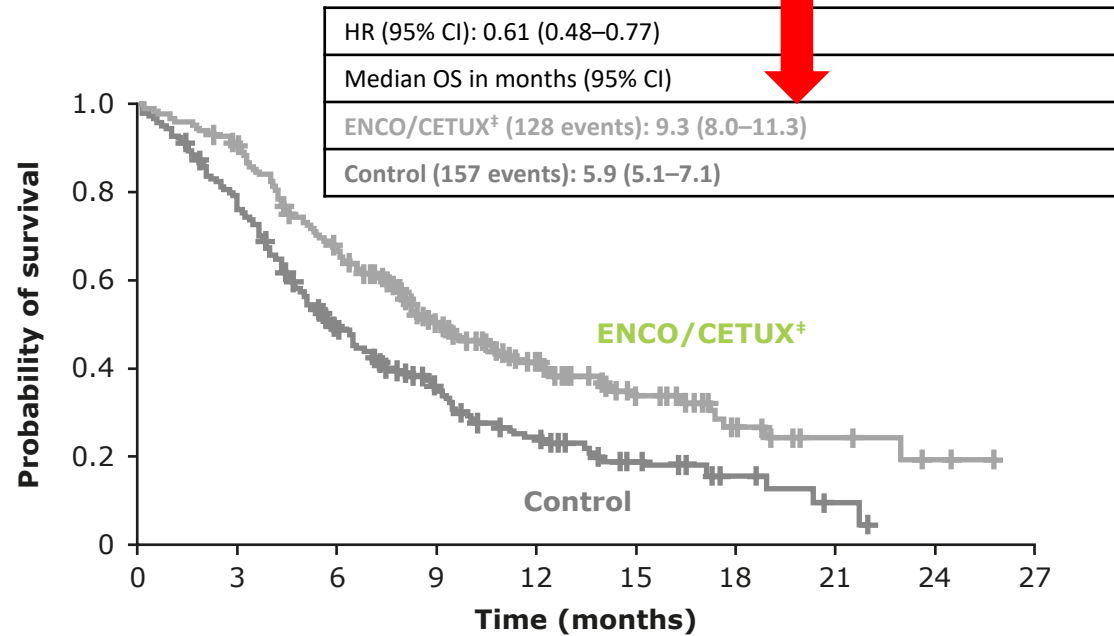
ORR, celková četnost odpovědí; OS, celkové přežití; SOC, standardní péče

12. Erbitux SmPC, May 2019;  
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).

**Koprimární endpoint: mOS triplet\* vs control**



**Sekundární endpoint: mOS doublet<sup>+</sup> vs control**



**Koprimární endpoint: ORR<sup>1</sup>**

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

# BEACON: Multi-target inhibice dráhy EGFR je volbou pro pacienty s BRAF mt mCRC v $\geq 2L$ <sup>28,30</sup>



**Grade  $\geq 3$  AEs<sup>30</sup>**

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



**Grade  $\geq 3$   
dermatiformní  
dermatitida<sup>28</sup>**

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



**Vysazení  
kteréhokoliv  
léku<sup>30</sup>**

16% pro triplet\*<sup>†</sup>  
**12% pro doublet<sup>†‡</sup>**  
17% pro control

AE, nežádoucí účinky

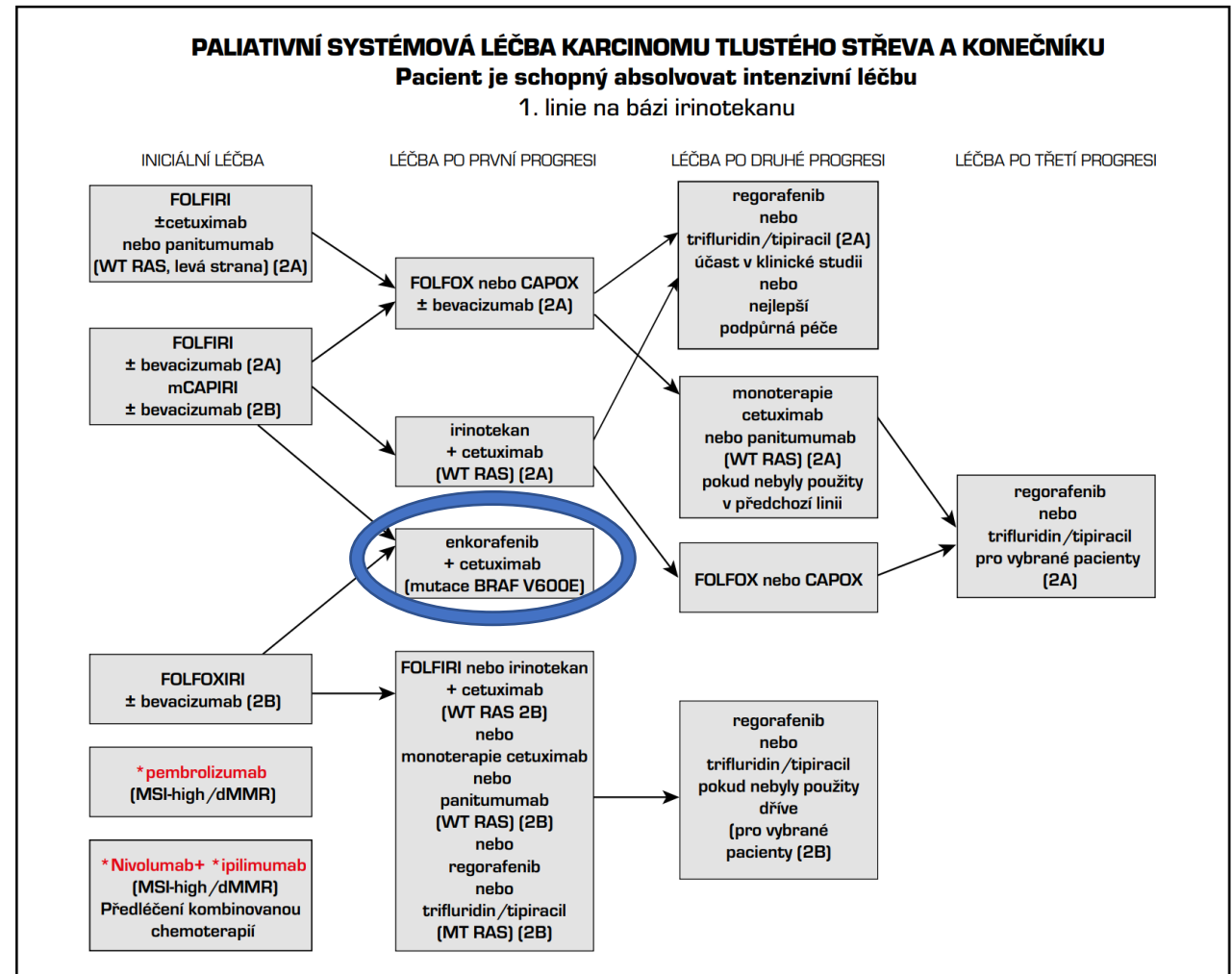
\* Encorafenib + binimetinib + cetuximab; † Cetuximab je v současné době indikován u pacientů s EGFR-exprimujícím, RAS wt mCRC v kombinaci s chemoterapií založenou na irinotekanu nebo v 1 L v kombinaci s FOLFOX, nebo jako monoterapie u pacientů, u nichž selhala léčba založená na oxaliplatině a irinotekanu a kteří netolerují irinotekan; <sup>‡</sup> Encorafenib + cetuximab.

12. Erbitux SmPC, May 2019;  
28. Kopetz S, et al. ASCO 2020 (Abstract No. 4001);  
30. Tabernero J, et al. WCGC 2020 (Abstract SO-21).

- **V kombinaci s enkorafenibem nabízí cetuximab účinnou možnost léčby u předléčených pacientů s mutací BRAF V600E; na základě výsledků studie BEACON byla u této terapie stanovena od 1.8. 2021 úhrada z veřejného zdravotního pojištění.**

# Modrá kniha ČOS 2022<sup>1</sup>

- Nutná je předléčenost oxaliplatinou
- Časná progresie při/po adjuvanci s oxaliplatinou?
- Mutaci BRAF musíme znát před zahájením 1. linie, u mutovaných si ponechat cetuximab do 2. linie v kombinaci s enkorafenibem
- Strana není prediktorem u BRAF mutovaných pac.



# Úhrada dle SÚKL 8-2022

- u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem vykazujícím expresi nemutovaného (wild-type) onkogenu RAS (tj. bez přítomnosti definovaných patogenních mutací v exonech 2, 3, 4 onkogenů KRAS a NRAS): 1) v léčbě první linie v kombinaci s režimy FOLFIRI a FOLFOX. 2) v léčbě druhé linie, pokud nebyl cetuximab či panitumumab použit v předcházející léčbě a) v kombinaci v režimu, jehož součástí je irinotekan, b) v monoterapii, pokud jej nelze vzhledem ke stavu pacienta kombinovat s irinotekanem 3) v léčbě třetí a dalších linií v monoterapii po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan, pokud nebyl cetuximab či panitumumab použit v předcházející léčbě.

**Podání není omezeno PS**



# Pravidla pro prediktivní testování solidních nádorů a pravidla pro provádění výkonu – 94365 (z 17. 5. 2022)



SPOLEČNÉ STANOVISKO VZP ČR, ČOS ČLS JEP A SČP  
ČLS JEP

PREDIKTIVNÍ TESTOVÁNÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

ÚSTŘEDÍ VZP ČR  
11. 5. 2022

## 5. Kolorektální karcinom

### RAS

(pro stanovení wt stavu je vždy nutno vyloučit mutace v KRAS i NRAS) - na vyžádání onkologem, vyšetření v RL.

*kód 99796 Mutace KRAS + kód 99797 Mutace NRAS*

### BRAF

na vyžádání onkologem, u všech případech, u kterých je indikováno vyšetření genů KRAS a NRAS, vyšetření v RL.

*kód 99795 Mutace BRAF*

[https://www.linkos.cz/files/pro\\_odborniky/o-cos/zapisy/2020/Spolecne-stanovisko-VZP-COS-SCP\\_Prediktivni-testovani-solidnich-nadoru\\_11-5-2022.pdf](https://www.linkos.cz/files/pro_odborniky/o-cos/zapisy/2020/Spolecne-stanovisko-VZP-COS-SCP_Prediktivni-testovani-solidnich-nadoru_11-5-2022.pdf)

## 10. Liquid biopsie – vyšetření z krve

Indikováno u nádorů, u kterých je indikace k prediktivnímu testování ze tkáně (NSCLC, kolorektální karcinom, maligní melanom) ve dvou základních situacích:

- 1) v případě nemožnosti vyšetření z bioptického materiálu při prvotním stanovení diagnózy
- 2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při podezření na změnu mutačního stavu nádoru, která by mohla mít léčebné dopady. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako metodu první volby pro identifikaci provede novou biopsii nádoru nebo odběr pro liquid biopsii (v případě, že odběr představuje vysoké riziko komplikací pro pacienta a je proto druhou volbou).

V obou případech (1 i 2) se liquid biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni, stejnou metodou.