

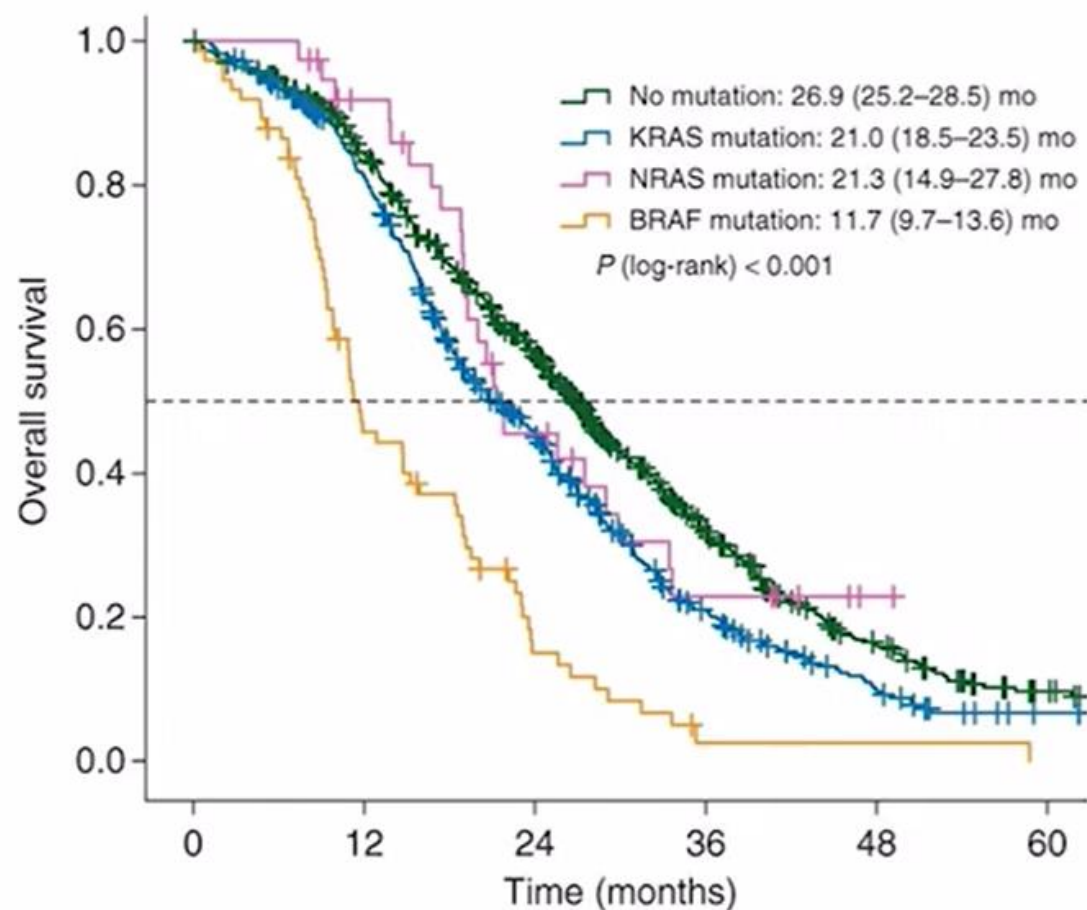
Kazuistika:

Pacient s metastatickým kolorektálním karcinomem s mutací BRAF

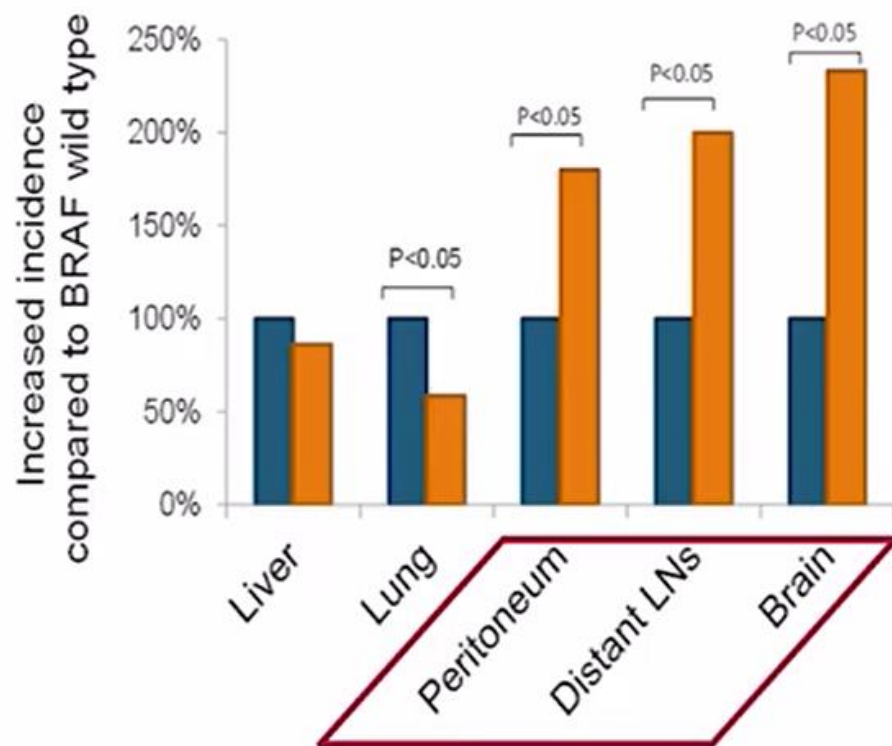
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav, Brno

BRAF^{V600E} is associated with poor OS and atypical metastases



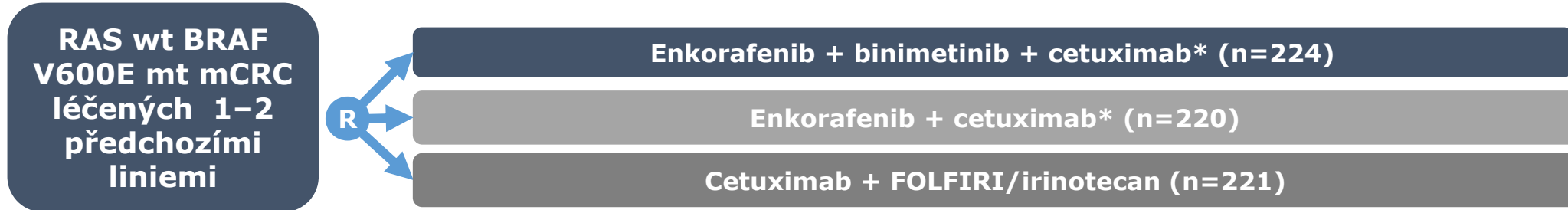
Modest et al Ann Onc '16



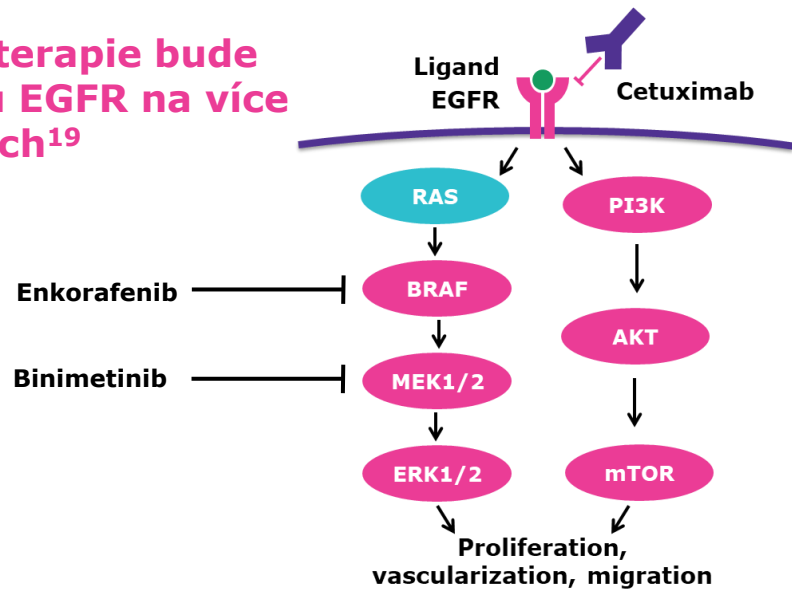
Morris et al, Clinical Colorectal Cancer '13

BEACON: multi-cílená inhibice dráhy EGFR je volbou pro pacienty s BRAF wt mCRC v $\geq 2L$ ^{26,28}

Randomizovaná, fáze III, multi-cílená léčba - encorafenib \pm binimetinib + cetuximab²⁶



Trojité cílené terapie bude inhibovat dráhu EGFR na více místech¹⁹



Koprimární cíle:

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

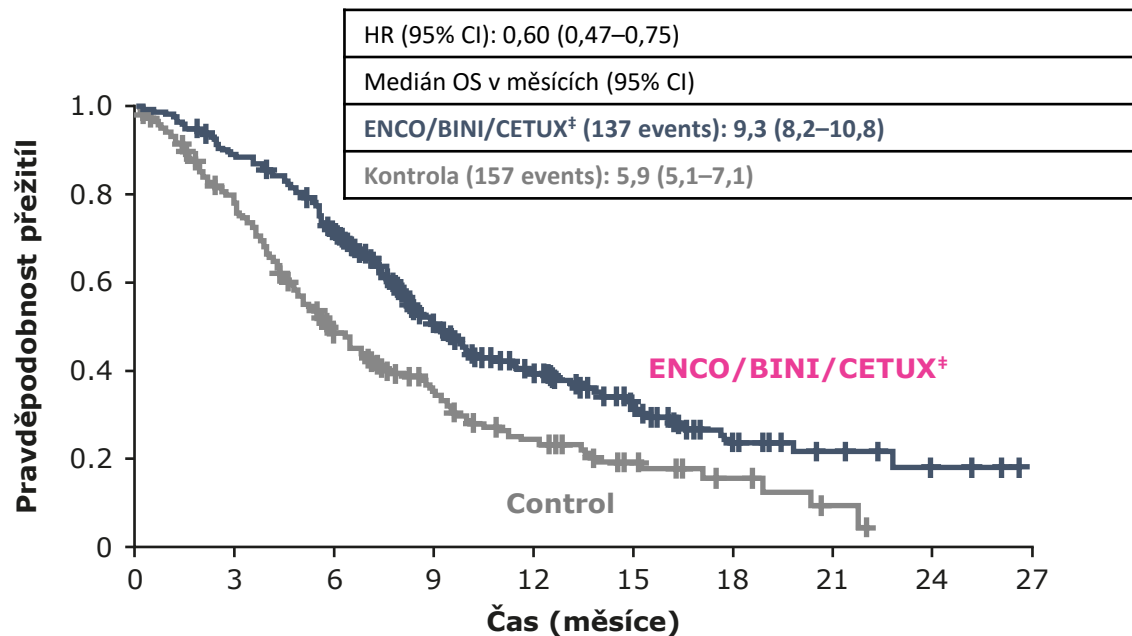
Primární analýza představená na WCGC 2019 potvrdila, že studie splnila své koprimární cíle.²⁶ Na ASCO 2020 bylo prezentováno dalších 6 měsíců dat.²⁸

*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

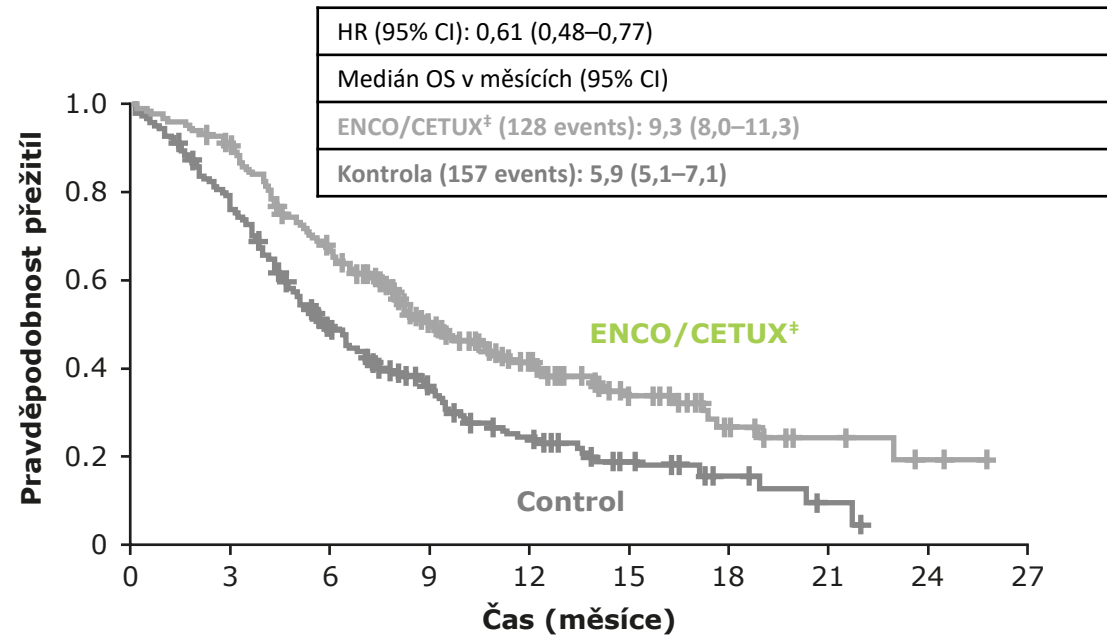
12. Erbitux SmPC, May 2019;
19. Leto SM, et al. J Mol Med 2014;92:709-22;
26. Kopetz S, et al. N Engl J Med 2019;1632-1643;
28. Kopetz S, et al. ASCO 2020 (Abstract No. 4001).

BEACON: Multi-target inhibice dráhy EGFR je volbou pro pacienty s BRAF mt mCRC v $\geq 2L^{28}$

Koprimární endpoint: mOS triplet* vs control



Sekundární endpoint: mOS doublet[†] vs control



Koprimární cíl: ORR[¶]

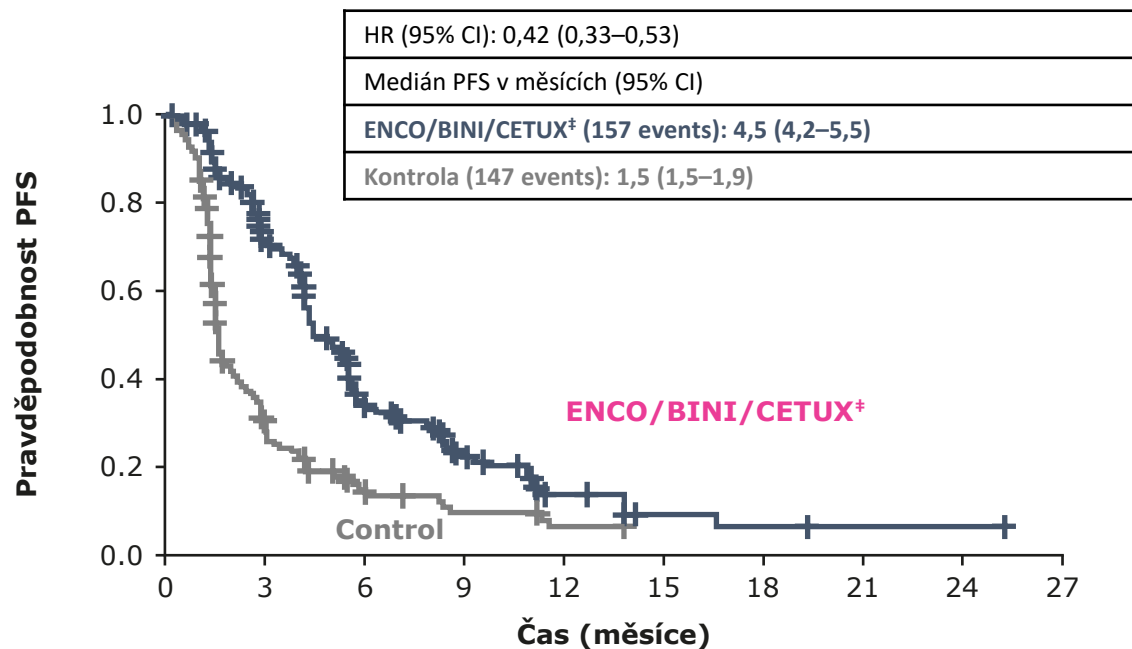
	Triplet* (n=224)	Doublet [†] (n=220)	Kontrola (n=221)
ORR, %	27	20	2
95% CI	(21, 33)	(15, 25)	(<1, 5)

CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik; m, medián; ORR, celková míra odpovědi; OS, celkové přežití; PFS; přežití bez progresu. * Encorafenib + binimetinib + cetuximab; † Encorafenib + cetuximab; ‡ Cetuximab je v současné době indikován u pacientů s expresí EGFR, RAS wt mCRC v kombinaci s chemoterapií založenou na irinotekanu nebo v 1L v kombinaci s FOLFOX, nebo jako monoterapie u pacientů, u nichž selhala léčba založená na oxaliplatině a irinotekanu a kteří netolerují irinotekan.² ORR potvrzeno BICR, koprimární byl triplet ORR vs. kontrola.¹²

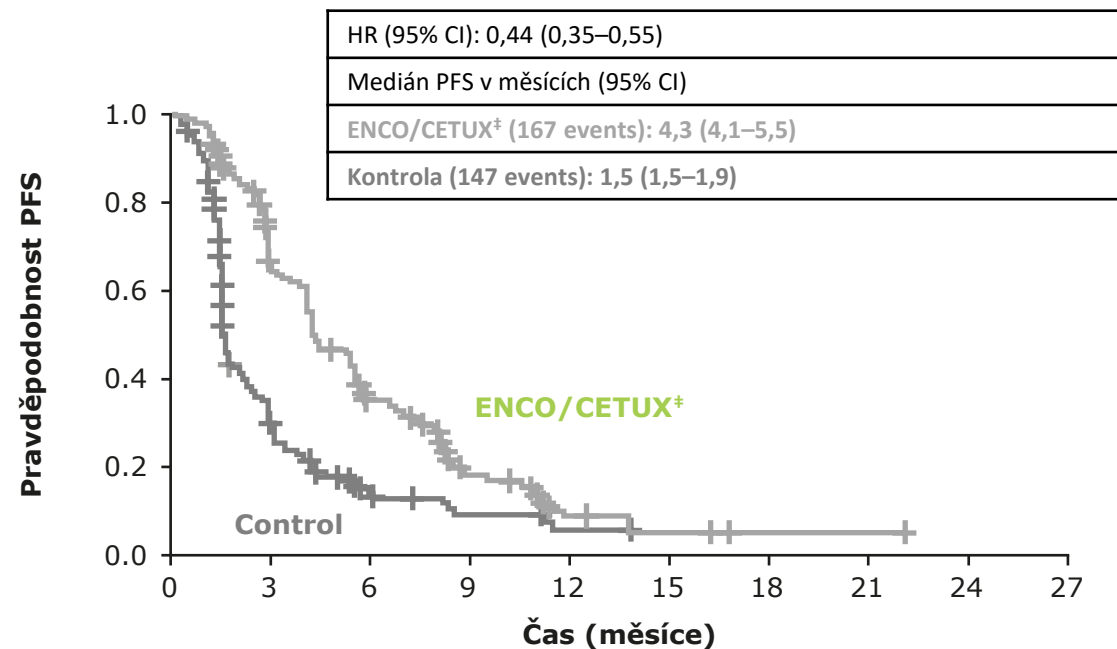
12. Erbitux SmPC, May 2019;
28. Kopetz S, et al. ASCO 2020 (Abstract No. 4001).

BEACON: Multi-target inhibice dráhy EGFR je volbou pro pacienty s BRAF mt mCRC v $\geq 2L^{28}$

mPFS: triplet* vs control



mPFS: doublet† vs control



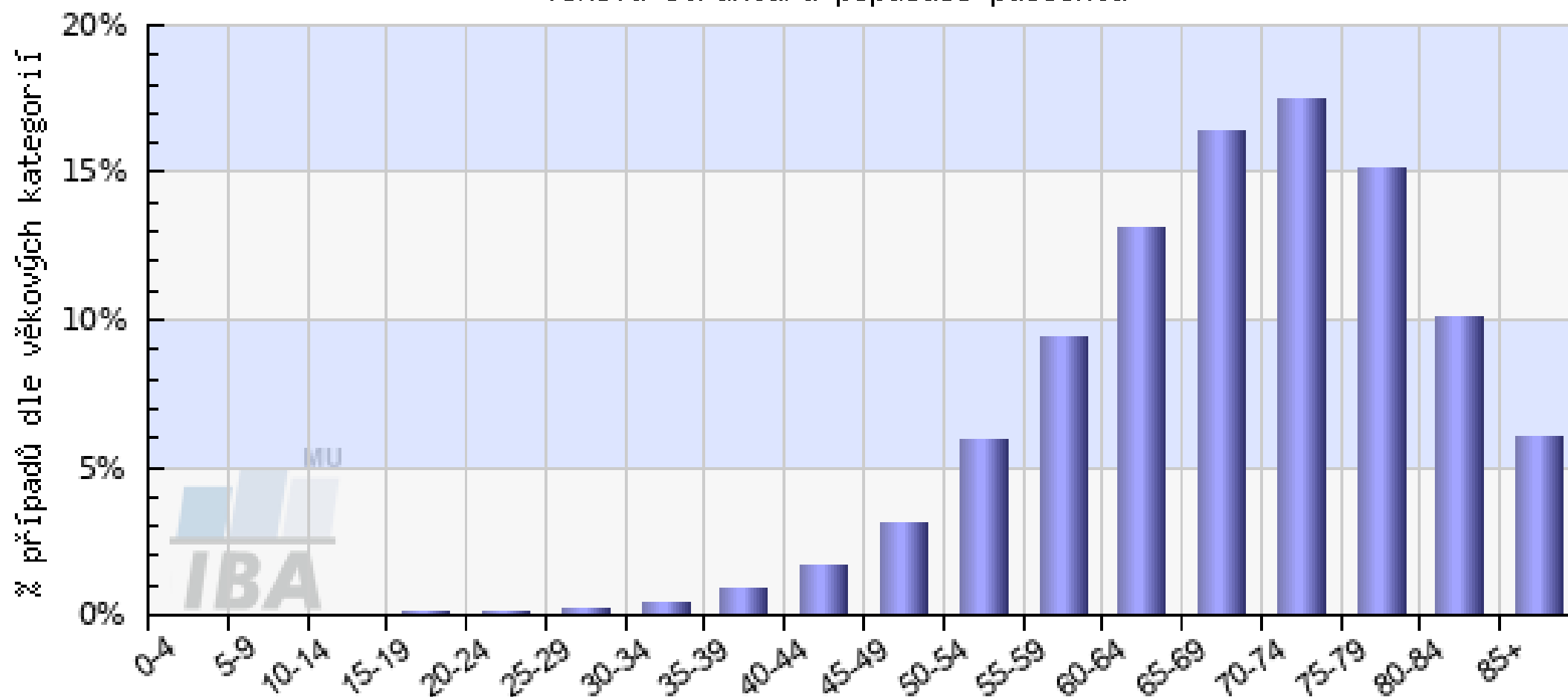
CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik; m, medián; Přežití bez progresu PFS.

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

12. Erbitux SmPC, May 2019;
28. Kopetz S, et al. ASCO 2020 (Abstract No. 4001).

C18-C21 - ZN tlustého střeva a konečníku - Incidence

věková struktura populace pacientů

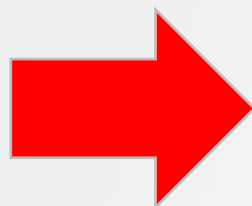


Analyzovaná data: N=281269

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

Charakteristika pacientů ve studii BEACON 1,2



Charakteristika	Triplet (n=224)	Doublet (n=220)	kontrolní (n=221)
Ženy	53 %	48 %	57 %
Věk, roky	62 (26, 85)	61 (30, 91)	60 (27, 91)
ECOG PS 0	52 %	51 %	49 %
Místo primárního tumoru			
Levý colon (zahrnuje rectum)	35 %	38 %	31 %
Pravý colon	56 %	50 %	54 %
≥3 orgány postiženy	49 %	47 %	44 %
Přítomnost jaterních metastáz	64 %	61 %	58 %
Předchozí linie léčby			
1	65 %	66 %	66 %
>1	35 %	34 %	34 %
MSI-H†	10 %	9 %	5 %
CEA Vstupní hodnota > 5 µg/L	80 %	70 %	81 %
CRP Vstupní hodnota > 10 mg/L	42 %	36 %	41 %
CA 19.9 Vstupní hodnota > 35 U/mL²	71 %	68 %	71 %

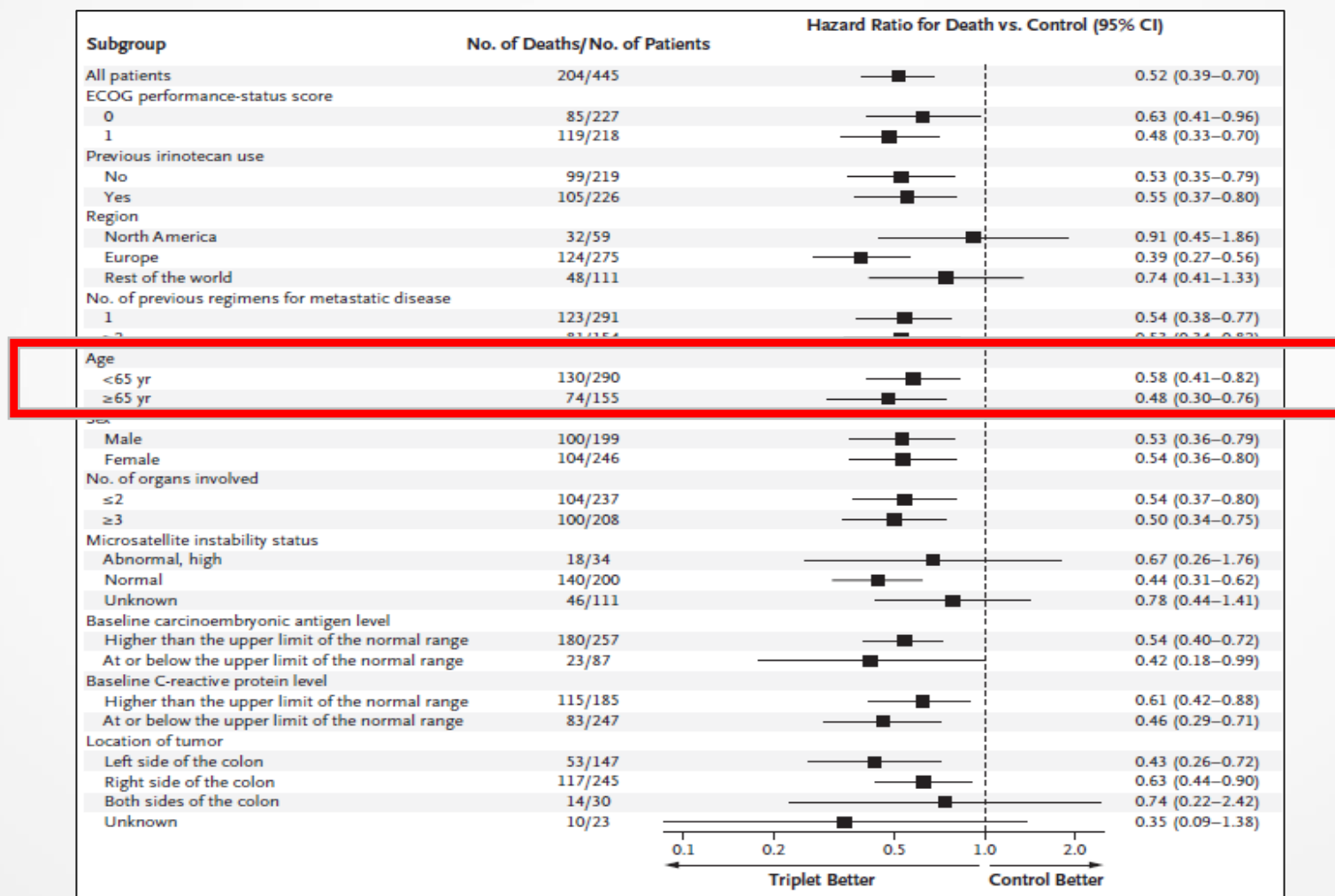
CA, Carbohydrate antigen²; CEA, carcinoembryonic antigen; CRP, c-reactive protein; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MSI-H, microsatellite instability high (abnormal high).

Baseline characteristics are summarized fnebo all 665 randomizovaných pacientů.

†Based on assessment by polymerase chain reaction. MSI status is missing in 23% of pacientů.

*Remaining pacientů had primary tumnebo in both left a right sides of colon a those with unknown location of primary tumor.

Účinnost: Celkové přežití (OS) podle podskupin Triplet vs. kontrolní rameno



Kazuistika: muž - 77 let

Osobní anamnéza:

DM II. typu na PAD

arteriální hypertenze

st.p. TBC plic v r. 1975

Farmakologická anamnéza: Lozap H, Siofor, ASA

Sociální anamnéza: ženatý

Kazuistika: muž 77 let - adjuvance?

NO: Vyšetřen pro bolesti břicha :UZ, CT

TU céka , dg 9/2019

10/2019 pravostr. hemikolektomie

iniciální CEA:125

Histologie adenokarcinom céka G2, pT3 pN2a (6/26), R0, M0

wt-RAS, **mt –BRAF V600E**, pMMR

PS: 1-2, pooperačně se lepší

Adjuvance capecitabin mono 11/2019 - 5/2020

Kazuistika: muž *1945 – 1. linie

Relaps v plicích a játrech 12/2020

- symptomy minimální, mírná elevace enzymů jaterního souboru

I. linie CAPOX/bevacizumab od 1/2021

- beva vysazen 3/2021 pro flebotrombózu LDK
- PD v játrech 7/2021 (**PFS= 6 měsíců**)
- Klinicky: PS: 1, symptomy minimální, laboratorně trvá elevace enzymů jaterního souboru

Kazuistika: muž *1945 – 2. linie

- **II. linie cetuximab/enkorafenib (BRAFTOVI) od 8/2021**
- Tolerance: kožní toxicita G1
- **efekt 11/2021: RECIST 1.1 SD, mírná regrese proti vstupnímu CT**
- **efekt 3/2022 :SD**
- **5/2022...** Klinicky plně stabilní, kvalita života bez alterace
 - **Dosavadní doba léčby: 9 měsíců**, bez redukce dávky, bez odkladu léčby
 - Toxicita: exantém G1, neinterferuje s kvalitou života

Závěr:

Registrační studie i kazuistika potvrzují benefit kombinace cetuximab/enkorafenib také u pacientů vyššího věku

- Účinnost
- Bezpečnost
- Tolerance léčby
- Kvalita života

Co si zapamatovat:

1. Vyšetřovat stav onkogenů RAS, BRAF a stav MMR u všech pacientů s mCRC před zahájením 1. linie léčby
2. V případě průkazu mutace BRAF V600E nepodávat inhibitor EGFR v 1. linii léčby
3. Pokud možno volit do 1. linie režim s oxaliplatinou
4. Do další linie volit režim ERBITUX/BRAFTOVI