

Můj pacient na ASCO 2018

Letošní konference ASCO v Chicagu proběhla klidně a důstojně. Rekordní počty účastníků již dávno nesleduji, američtí kolegové stejně v neděli odpoledne odjedou, aby se mohli v novém týdnu věnovat svým nemocným. Zůstanou přednášející, vystavovatelé, diskutující v posterové sekci a Evropané. Pokusím se vybrat prezentované práce, které mne v jednotlivých diagnostických skupinách zaujaly.

Není ovšem pravda, že by konference nepřinesla žádné převratné novinky, které by změnily osudy onkologicky nemocných. Jednou z novinek zcela posunujících léčebné výsledky na úroveň, kterou se doposud pyšnila pouze léčba hematologických malignit, byly nové léčebné kombinace (BRAF + MEK inhibitory) u maligního melanomu. Ono se ani nesluší tyto kombinace nazývat novými, spíše se hodí uvést „osvědčené kombinace s novými léky“.

Česká přítomnost na ASCO

Paní primářka Ivana Krajsová byla jednou ze spoluřešitelek kolektivu vedeného Reinhardem Dummerem, představujícího výsledky studie **Overall Survival in COLUMBUS: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) vs Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma**.

Tato studie přichází s na prvý pohled standardní kombinací BRAF a MEK inhibitoru u maligního melanomu, kdy je v kombinačních studiích dosahováno standardního času do progresu onemocnění v mediánu 12 měsíců a celkového přežití 24 měsíců.

COMBO450

Columbus je otevřená studie fáze 3 skládající se ze dvou částí, randomizovaná, hodnotící efektivitu a bezpečnost podání kombinace encorafenibu a binimetinibu – COMBO450 – ve srovnání s monoterapií vemurafenibem či encorafenibem u 921 nemocných s lokálně pokročilým neresekabilním nebo metastatickým melanomem s BRAF^{V600} mutací (COMBO450 = encorafenib 450 mg denně + binimetinib 45 mg dvakrát denně; ENCO300 = encorafenib 300 mg denně).

Nemocní mohli být léčeni či předléčeni jednou linií imunoterapie. V první části studie bylo randomizováno 577 nemocných v poměru 1 : 1 : 1 k léčbě COMBO450, ENCO300 nebo vemurafenibem 960 mg. Ve studii byla vzhledem k dobré toleranci v kombinaci s binimetinibem (COMBO450) podána o 50 % vyšší dávka encorafenibu, než je nejvýše tolerovaná dávka v monoterapii – 300 mg.

Více než dvojnásobné prodloužení PFS

Hlavním cílem studie bylo zjištění rozdílu v mediánu PFS mezi COMBO450 a vemurafenibem. Léčba kombinací COMBO450 více než dvojnásobně prodloužila PFS, a to na 14,9 měsíce proti 7,3 měsíce u monoterapie vemurafenibem (HR 0,51 [95% CI 0,39–0,67, P < 0,0001]).

V dalším srovnání mPFS COMBO450 oproti ENCO 300 dosáhlo ENCO300 mPFS 9,6 měsíce (HR 0,75 [95% CI 0,56–1,00, $p = 0,051$]).

Dvojnásobné prodloužení OS

V mediánu celkového přežití COMBO450/vemurafenib bylo dosaženo propastného rozdílu v přežívání 33,6 měsíce u COMBO450 proti 16,9 měsíce u vemurafenibu (HR 0,61 [95% CI [0,47–0,79], $P < 0,0001$). Ve 36 měsících od zahájení léčby přežívalo na COMBO450 47 % nemocných oproti 32 % u vemurafenibu. Z podání COMBO450 profitovali ve studii všichni nemocní bez ohledu na věk, pohlaví, hladinu LDH, TNM stadium při zahájení či počet metastaticky postižených orgánů.

Ve srovnání mediánu přežití COMBO450 oproti ENCO300 bylo u ENCO300 dosaženo mOS 23,5 měsíce (HR 0,81 [95% CI 0,61–1,06], $P = 0,123$).

Míra celkově dosažené léčebné odpovědi byla dle centrálního hodnocení u COMBO450 64 %, u ENCO300 52 % a u vemurafenibu 41 %. Míra kompletních odpovědí byla v poměru 11 : 7 : 8 %.

Nový kombinační standard léčby mMBL

Encorafenib plus binimetinib v kombinaci COMBO450 tak stanovují nový standard léčby pro nemocné s metastatickým a lokálně pokročilým BRAF^{V600} mutovaným melanomem, a to pro svoji efektivitu a dobrou toleranci. Nabízejí tak v těchto směrech nové měřítko a etalon pro ostatní léčebné postupy.