

De behandeling van *BRAF*-gemuteerd gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de praktijk

In de BEACON-CRC-studie is aangetoond dat combinatiebehandeling met encorafenib en cetuximab de uitkomsten van voorbehandelde patiënten met *BRAF*^{V600E}-gemuteerd gemetastaseerd colorectaal carcinoom significant verbetert in vergelijking met standaard chemotherapie. Op basis daarvan is deze combinatietherapie een nieuwe zorgstandaard geworden voor patiënten met een *BRAF*^{V600E}-mutatie. De behandeling wordt vergoed sinds oktober 2020 na een positief advies van de commissie BOM.

BRAF^{V600}-MUTATIE BIJ GEMETASTASEERD COLORECTAAL CARCINOOM

Patiënten met *BRAF*^{V600E}-gemuteerd gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC) hebben een slechte prognose bij behandeling met chemotherapie, met een mediane overleving van 4 tot 6 maanden na het falen van de eerstelijnsbehandeling. Een *BRAF*-mutatie komt voor bij ongeveer 10-15% van de patiënten met een mCRC. De V600E-mutatie is de meest voorkomende *BRAF*-mutatie. Patiënten met deze mutatie hebben een tweemaal hoger risico op overlijden in vergelijking tot patiënten zonder *BRAF*-mutatie.¹⁻³ Tweede- en derdelijnsopaties na initiële standaard chemoimmunotherapie hebben een minimaal effect, waardoor ziekteprogressie snel optreedt.⁴ Remming van *BRAF* alleen heeft beperkte activiteit vanwege reactivering van de route door middel van signalering van EGFR. Op grond van goede resultaten in eerdere fase I-/II-studies werden in de fase III-studie BEACON CRC combinaties met de *BRAF*-remmer encorafenib, de EGFR-remmer cetuximab en de MEK-remmer binimetinib vergeleken met de standaardbehandeling bij mCRC-patiënten met een *BRAF*^{V600E}-mutatie.^{5,7}

DE BEACON-CRC-STUDIE In de driearmige, open-label, fase III-studie BEACON-CRC werden mCRC-patiënten met een *BRAF*^{V600E}-mutatie (n=665) en met ziekteprogressie na 1 of 2 lijnen van systeemtherapie gerandomiseerd (1:1:1) naar een behandeling met encorafenib, binimetinib en cetuximab (triplet-groep), encorafenib-cetuximab (doublet-therapiegroep) of standaardbehandeling met irinotecan-cetuximab of FOLFIRI (5-FU-folinezuur-irinotecan) plus cetuximab (controlegroep).^{5,6} Het primaire eindpunt van deze studie was algehele overleving ('overall survival', OS) en het onafhankelijk vastgestelde objectieve responspercentage ('objective response ratio', ORR) van de triplet-therapiegroep ten opzichte van de controlegroep. De OS voor de doublet-groep versus controlegroep was een secundair eindpunt.

De eerste analyse diende als de primaire analyse van ORR gebaseerd op minstens 9 maanden follow-up van de eerste 330 gerandomiseerde patiënten en als interim-analyse voor de OS. De studie was niet gepowered om uitspraak te doen over een verschil tussen doublet- en triplet-therapie. Bij de eerste interim-analyse was de mediane OS 9,0 maanden, 8,4 maanden en 5,4 maanden in respectievelijk de triplet-, doublet- en controlegroep.

De OS in de triplet-groep was significant langer dan in de controlegroep (HR [95%-BI]; 0,52 [0,39-0,70]; $p < 0,001$). Ook in de doublet-groep was de OS significant langer dan in de controlegroep (HR [95%-BI]; 0,60 [0,45-0,79]; $p < 0,001$).^{5,6}

UPDATE NA LANGERE FOLLOW-UP Eerder dit jaar volgde een update met een additionele follow-up van 6 maanden en de ORR van alle gerandomiseerde patiënten.^{5,7} De mediane OS was 9,3 maanden (95%-BI: 8,2-10,8) in de triplet-groep en 5,9 maanden (95%-BI: 5,1-7,1) in de controlegroep (HR [95%-BI]; 0,60 [0,47-0,75]). De mediane OS in de doublet-groep was 9,3 maanden (95%-BI: 8,0-11,3) (HR versus controlegroep [95%-BI]; 0,61 [0,48-0,77]). De mediane ORR was 26,8% in de triplet-groep, 19,5% in de doublet-groep en 1,8% in de controlegroep. De mediane progressievrije overleving ('progression-free survival', PFS) in zowel de triplet- en doubletgroep waren verlengd ten opzichte van de controlegroep. De mediane PFS was 4,5 maanden, 4,3 maanden en 1,5 maand voor respectievelijk de triplet-, doublet- en controlegroep. Bijwerkingen kwamen overeen met de eerdere interim-analyse, met graad ≥ 3 -bijwerkingen bij 66%, 57% en 64% in respectievelijk de triplet-, doublet en controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen in de triplet-groep waren diarree (66,2%), acneïforme dermatitis (50,0%), misselijkheid (48,2%), anemie (45,9%) en braken (44,1). In de doublet-groep waren de vaakst gemelde bijwerkingen diarree (38,4%), misselijkheid (38,0%), vermoeidheid (33,3%), verminderde eetlust (31,0%) en acneïforme dermatitis (30,1%).

Acneïforme dermatitis, diarree, misselijkheid, constipatie en braken werden gemeld met een hogere incidentie ($>10,0\%$ verschil in incidentie) in de triplet-arm dan in de doublet-arm.⁶

GOEDKEURING EN VERGOEDING ENCORAFENIB-CETUXIMAB BIJ MCRC De resultaten van de eerste interim-analyse van de BEACON CRC-studie leidden in 2020 tot Europese goedkeuring van de combinatie encorafenib-cetuximab voor deze indicatie. Later concludeerde de NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) dat het resultaat van het secundaire eindpunt OS in de doublet-groep versus de controlegroep van de BEACON CRC-studie voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies voor de behandeling met encorafenib en cetuximab van mCRC-patiënten met een BRAF^{V600E}-mutatie met ziekteprogressie na 1 of 2 lijnen van systeemtherapie.⁸ Op grond hiervan wordt de doublet-therapie met encorafenib en cetuximab sinds oktober 2020 vergoed. De triplet-groep is door de commissie BOM niet beoordeeld vanwege het ontbreken van een Europese registratie voor deze indicatie.⁸

Dr. Joeri Douma deelt zijn praktijkervaringen met de doublet-therapie van encorafenib en cetuximab bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom, inclusief het belang om tijdig enkele specifieke patiëntkenmerken in kaart te brengen voor een optimaal behandelplan.

In gesprek met:

dr. Joeri Douma

*Internist-oncoloog,
Antoni van Leeuwenhoek,
Amsterdam*



WAT WAREN DE VERWACHTINGEN MET DE KOMST VAN DEZE NIEUWE BEHANDELOPTIE?

“De verwachtingen waren uiteraard hoog op basis van de resultaten uit de BEACON CRC-studie. Uit de praktijk en vanuit het onderzoek weten we dat mensen met een *BRAF*-gemuteerd mCRC een slechte prognose hebben. De gegevens uit de BEACON-CRC-studie laten dat ook zien met een mediane PFS in de controlegroep van slechts 1,5 maand en een ORR van 2%. Daarbij moet wel worden aangemerkt dat een deel van deze patiënten al eerder met irinotecan was behandeld. Dit verklaart misschien waarom deze groep iets slechter was dan in de praktijk. Juist voor deze groep met een slechte prognose is het dan ook erg belangrijk dat we voor hen nu een effectieve behandeling hebben.”

WELKE BIJWERKINGEN WORDEN ER IN DE KLINIEK GEZIEN?

“De bijwerkingen die we in de afgelopen periode hebben gezien, zijn vergelijkbaar met wat in de studie werd gevonden. Deze vallen over het algemeen erg mee en de meeste patiënten verdragen de therapie goed. Als mensen al klagen over bijwerkingen, dan zijn dat met name klachten van het bewegingsapparaat, zoals spierpijn of gewrichtspijn, en soms ook wel huiduitslag. Daarbij gaat het vooral om een acne-achtige huiduitslag van het gelaat en de borst, die meestal met medicijnen redelijk onder controle kan worden gehouden en geen grote belemmering oplevert voor patiënten.”

HOE ERVAREN PATIËNTEN DE BEHANDELING?

“De meeste patiënten ervaren de behandeling als positief, zeker in vergelijking tot chemotherapie. Ze hebben natuurlijk eerst chemotherapie gehad, die uiteindelijk niet meer werkzaam was. Die vergelijking

valt positief uit voor de meeste patiënten. We hebben tot nu toe dan ook nauwelijks patiënten zien uitvallen als gevolg van bijwerkingen. Ook dat komt overeen met het beeld dat in de BEACON-CRC-studie werd gezien. We zien in de praktijk dat mensen klinisch baat kunnen hebben bij deze behandeling en dat hun klachten verminderen. Omdat het vaak gaat om een agressieve vorm van kanker, zie je helaas ook dat het na verloop weer slechter gaat. Het kan lastig zijn voor patiënten om te ervaren dat ze vooruitgaan, maar dat dit ook weer kan omdraaien als de behandeling niet meer werkt.”

WANNEER IS HET VERSTANDIG OM MCRC-PATIËNTEN MOLECULAIR TE TESTEN?

“In de huidige richtlijn staat de aanbeveling om bij mCRC-patiënten in een vroeg stadium de *BRAF*- en *RAS*-mutatiestatus te bepalen. Op die manier weet je als behandelaar welk alternatief je eventueel nog achter de hand hebt indien een behandeling niet meer aanslaat. Het gaat hier vaak om patiënten die snel achteruit kunnen gaan als er geen behandeling meer kan worden gegeven. Dan wil je voorkomen dat de conditie van de patiënt te slecht is om een vervolgbehandeling te kunnen ondergaan. Ook in geval van de doublet-therapie met encorafenib en cetuximab is het van belang om op tijd de geschikte patiëntenpopulatie te selecteren. Uiteraard is dit alleen zinvol bij mensen die in aanmerking komen voor systemische behandeling. Op het moment dat iemand in aanmerking komt voor systemische behandeling met bijvoorbeeld chemotherapie, zou je eigenlijk al geïnformeerd moeten zijn over de *MMR*-status en de *BRAF*- en *RAS*-mutatiestatus om het beste behandelplan voor de patiënt in de eerste en tweede lijn vast te stellen. Dat stelt je in staat om snel over te schakelen naar een tweedelijnsbehandeling in geval van ziekteprogressie.”

DR. JOERI DOUMA

INTERNIST-ONCOLOOG,
ANTONI VAN LEEUWENHOEK, AMSTERDAM

**Beluister hier de hele podcast met
dr. Douma over mCRC-patiënten
met een *BRAF*^{V600E}-mutatie.**



REFERENTIES

1. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(8):753-62.
 2. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. *PLoS One* 2015;10:e0131046.
 3. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-21.
 4. Kopetz S, McDonough SL, Lenz HJ, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 2017;35:Suppl:3505.
 5. Summary of Product Characteristics Braftovi® (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_en.pdf)
 6. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 381;17:1632-43.
 7. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(4):273-284.
 8. NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Encorafenib, binimetinib en cetuximab bij gemetastaseerd BRAF-V600E-gemuteerd colorectaal carcinoom. *Medische Oncologie* 2020;8:29-32.
-
- Dit artikel kwam onafhankelijk tot stand en werd mede mogelijk gemaakt door Pierre Fabre.*