

GIスライドデッキ2018

以下の会議で発表された特定の抄録:

第20回世界消化管癌会議

2018年6月20～23日 | スペイン、バルセロナ



ESDOからの書簡

親愛なる会員の皆様

今回、このESDOスライドセットをご紹介できることを大変光栄に思います。このスライドセットは、2018年に開催された主な学会で発表された、消化器癌に関する重要な所見に焦点を合わせて要約することを企図したものです。このスライドは特に第20回世界消化器癌会議に焦点を当てており、英語、フランス語、日本語および中国語でご利用いただけます。

腫瘍学における臨床研究の分野は、絶えず変化し続ける、厳しい環境下にあります。そうした環境下において、我々は皆、科学者、臨床医および教育者としての役割において、知識の深化を促進し、さらなる進歩の契機をもたらしてくれる、科学的なデータや研究所見の入手の機会を貴重なものであると考えています。消化器癌の領域における最新情報に関する今回のレビューが、皆さまの臨床診療にとって有益なものとなることを期待しています。本件につきましてご意見・ご感想などございましたら、是非お聞かせ下さい。お問い合わせはinfo@esdo.euまでお送りください。

最後に、このような活動の実現に際し、資金、運営管理および物流管理の面においてご支援いただいたLilly Oncology社様に心より御礼申し上げます。

敬具

Eric Van Cutsem
Thomas Seufferlein
Côme Lepage
Wolff Schmiegel
Phillippe Rougier (hon.)

Ulrich Güller
Thomas Grünberger
Tamara Matysiak-Budnik
Jaroslav Regula
Jean-Luc Van Laethem

(ESDO運営委員会)



european society of digestive oncology

ESDO腫瘍内科研究スライドデッキ

編集者(2018年)

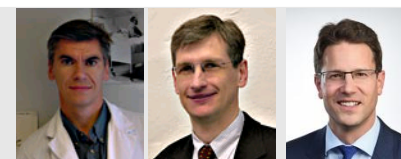
大腸癌

Eric Van Cutsem教授	ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科
Wolff Schmiegel教授	ドイツ、ボーフム、フル大学、医学部
Thomas Gruenberger教授	オーストリア、ウィーン、カイザー・フランツ・ヨーゼフ病院、外科
Jaroslav Regula教授	ポーランド、ワルシャワ、腫瘍学研究所、消化器病学・肝臓学



膵癌および肝胆道系腫瘍

Jean-Luc Van Laethem教授	ベルギー、ブリュッセル、エラスムス大学病院、消化器癌
Thomas Seufferlein教授	ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科 I
Ulrich Güller教授	スイス、ザンクトガレン、ザンクトガレン州立病院、臨床腫瘍内科・血液科



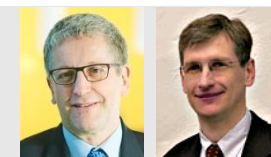
胃食道・神経内分泌腫瘍

Côme Lepage教授	フランス、ディジョン、大学病院および国立衛生医学研究所
Tamara Matysiak教授	フランス、ナント、消化器系疾患研究所、肝胆膵・消化器病・消化器腫瘍学



バイオマーカー

Eric Van Cutsem教授	ベルギー、ルーバン、大学病院、消化器腫瘍科
Thomas Seufferlein教授	ドイツ、ウルム、ウルム大学、内科 I



用語集

1/2/3L	第一選択／第二選択／第三選択治療	(m)FOLFOXIRI	(修正)ロイコボリン＋	PD-L1	プログラム死-リガンド1
5FU	5-フルオロウラシル		5-フルオロウラシル＋オキサリプラチン	PI3KCA	ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ
AE	有害事象		＋イリノテカン	(m)PFS	無増悪生存期間(中央値)
AFP	α-フェトプロテイン	GEJ	胃食道接合部	PPES	手掌・足底発赤知覚不全症候群
ALP	アルカリホスファターゼ	GI	胃腸/消化器	PR	部分奏効
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ	GIST	消化管間質性腫瘍	PS	一般状態
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	HBV	B型肝炎ウイルス	q(2/3/4/6)w	毎(2/3/4/6)週
BCLC	バルセロナ臨床肝癌	HCC	肝細胞癌	QoL	生活の質
BICR	盲検下独立中央判定	HCV	C型肝炎ウイルス	R	無作為化
bid	1日2回	HIF-1α	低酸素誘導因子1α	RCT	無作為化対照比較試験
BOR	最良総合効果	HR	ハザード比	RECIST	固形腫瘍の治療効果判定のためのガイドライン
BSC	最善支持療法	IHC	免疫組織化学		
CI	信頼区間	IQR	四分位範囲	RT	放射線療方
CPS	複合陽性スコア	ITT	intent-to-treat	SAE	重篤な有害事象
CR	完全奏効	iv	静脈内	SD	病勢安定
CRC	大腸癌	KM	カプランマイヤー	TID	1日3回
CT	化学療法	LV	ロイコボリン	TRAE	治療関連有害事象
ctDNA	循環血中腫瘍DNA	mAb	モノクローナル抗体	TRK	トロポミオシン受容体キナーゼ
DCR	病勢コントロール率	mCRC	転移性大腸癌	TRR	腫瘍切除率
DFS	無病生存期間	met	転移	TTP	無増悪期間
dMMR	ミスマッチ修復機構の欠損	mPDAC	転移性膵腺管癌	(m)TTR	奏効到達期間(中央値)
(m)DOR	奏効持続期間(中央値)	MSI-H	高頻度マイクロサテライト不安定性	tx	治療
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	MUT	変異体	VEGF	血管内皮増殖因子
EGFR	ヒト上皮成長因子受容体	NA	利用不可	WT	野生型
ESCC	食道扁平上皮癌	NE	評価不能		
ESMO	欧州臨床腫瘍学会	NR	未到達		
FAS	最大の解析集団	OR	オッズ比		
FOLFIRINOX	ロイコボリン＋5-フルオロウラシル＋イリノテカン＋オキサリプラチン	ORR	全／客観的奏効率		
FOLFOX	ロイコボリン＋5-フルオロウラシル＋オキサリプラチン	(m)OS	全生存期間(中央値)		
		PCR	ポリメラーゼ連鎖反応		
		PD	病勢進行		

目次

• 胃・食道癌	6
• 膵・小腸・肝胆道癌	15
– 膵癌	16
– 肝細胞癌	21
• 結腸・直腸・肛門癌	30

胃・食道癌

LBA-002: 転移性胃癌の標準療法に対して治療抵抗性を示す患者のトリフルリジン／チピラシル対プラセボ第III相試験における全生存に関する結果(TAGS) – Tabernero Jら

試験の目的

- 標準療法に対して治療抵抗性を示す転移性胃癌患者におけるトリフルリジン／チピラシル対プラセボの有効性および安全性を評価する(TAS-102試験)

主要な患者選択基準

- 2種類以上のレジメンによる治療歴
- 直近の治療に対する抵抗性
- 年齢 ≥ 18 歳 (日本 ≥ 20 歳)
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=507)

R
2:1

トリフルリジン／チピラシル* +
BSC
(n=337)

層別化

- ECOGのPSスコア (0 vs. 1)
- 地域 (日本対日本以外)
- ラムシルマブの投与歴 (有／無)

プラセボ+BSC
(n=170)

PD

PD

主要エンドポイント

- OS

副次的エンドポイント

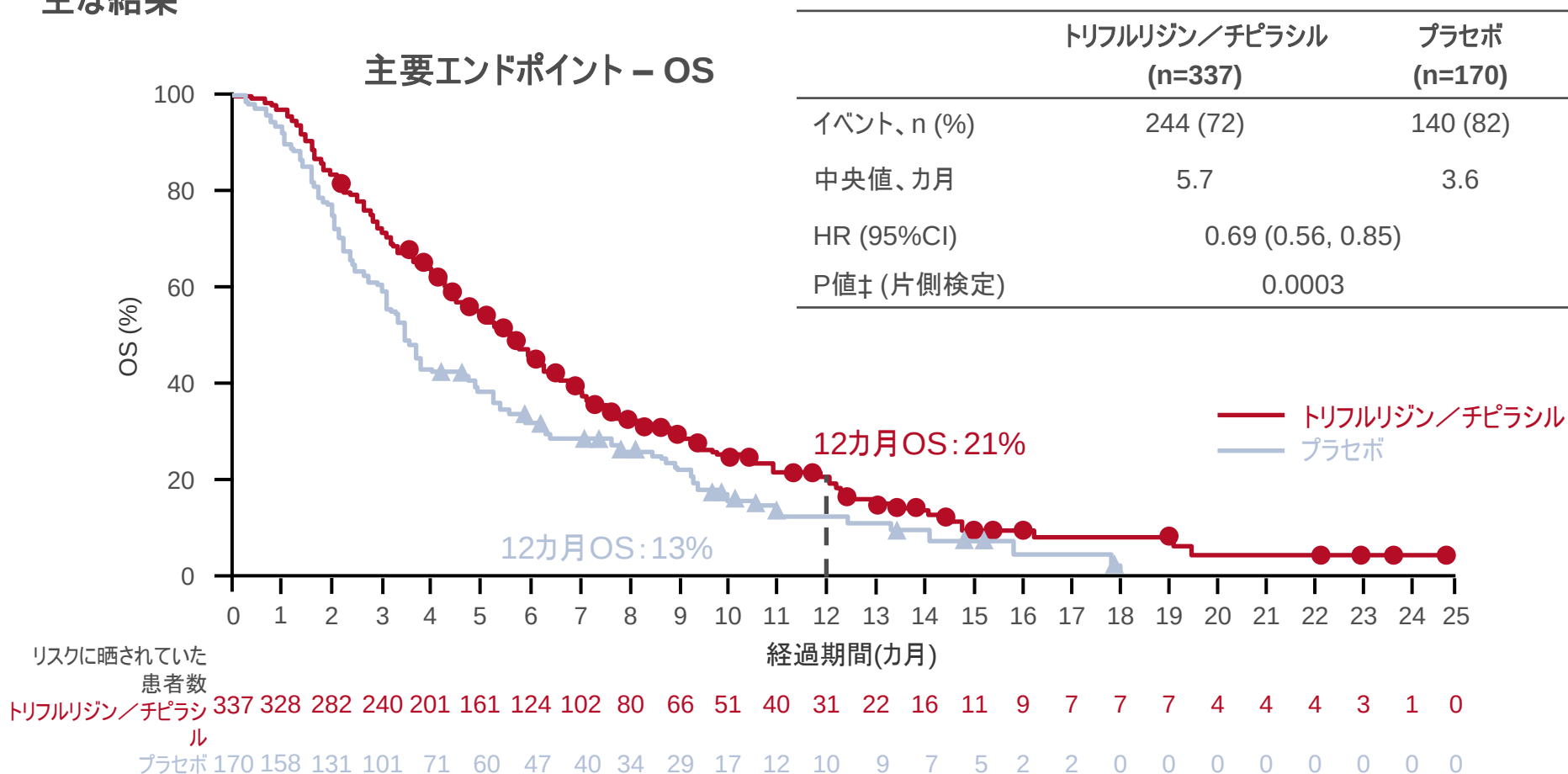
- PFS、ORR、DCR、QoL、ECOG PS ≥ 2 までの時間、安全性

*35 mg/m² bid 経口D1~5、8~12 (各28日サイクルのうち)

Tabernero Jら, Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA-002

LBA-002: 転移性胃癌の標準療法に対して治療抵抗性を示す患者のトリフルリジン／チピラシル対プラセボ第III相試験における全生存に関する結果(TAGS) – Tabernero Jら

主な結果



*層別化ログランク検定

Tabernero Jら、Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA-002

LBA-002: 転移性胃癌の標準療法に対して治療抵抗性を示す患者のトリフルリジン／チピラシル対プラセボ第III相試験における全生存に関する結果(TAGS) – Tabernero Jら

主要な結果(続き)

AE、%	トリフルリジン／チピラシル (n=355)	プラセボ (n=168)
AE	97	93
グレード3以上の有害事象(AE)	80	58
投与中止につながったAE	13	17
TRAE	81	57
治療関連死	0.3	0.6

- トリフルリジン／チピラシル(n = 328)*治療患者では、最も一般的な血液検査値異常としてグレード3/4の好中球減少症(38%)が認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった。
 - トリフルリジン／チピラシル治療患者の2%に、グレード3以上の発熱性好中球減少症が報告された

LBA-002: 転移性胃癌の標準療法に対して治療抵抗性を示す患者のトリフルリジン／チピラシル対プラセボ第III相試験における全生存に関する結果(TAGS) – Tabernero Jら

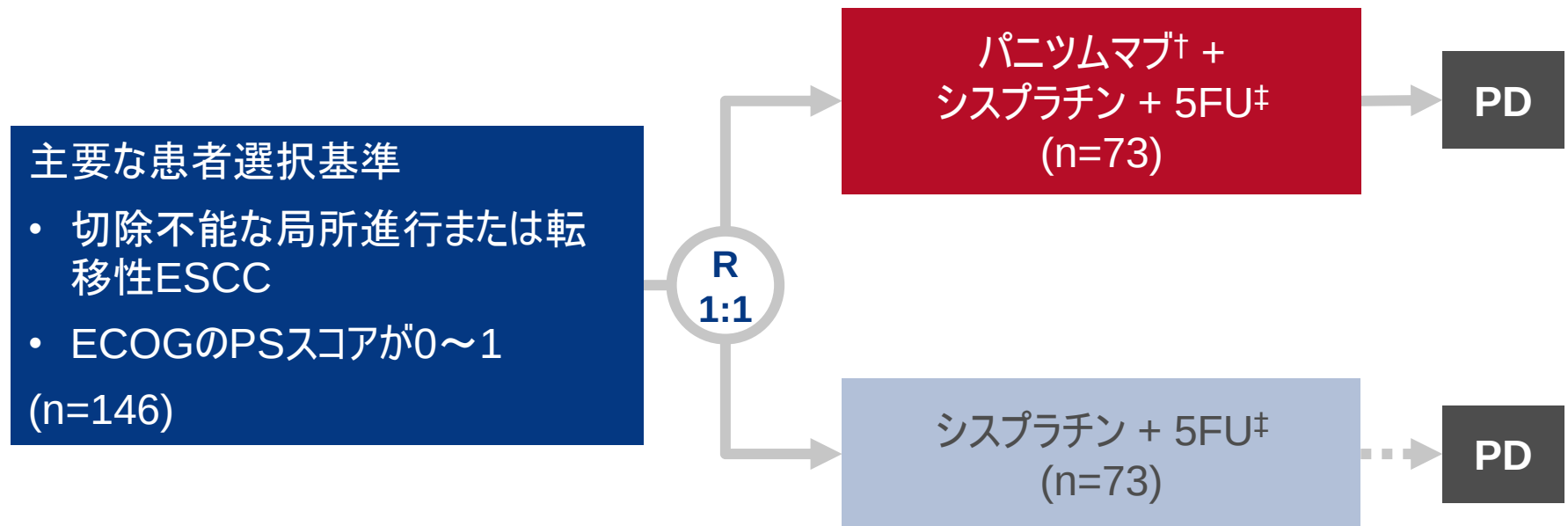
結論

- 多数の治療歴のある転移性胃癌患者では、トリフルリジン／チピラシルは、プラセボと比較して臨床的な意義のある統計学的に有意な改善と関連していた
- 新たな安全性シグナルは確認されず、安全性プロファイルはこれまでに他の患者集団で見られたものと一致していた

O-010: 切除不能、進行性または転移性の食道扁平上皮癌患者のためのシスプラチン／5-フルオロウラシル＋／－パニツムマブ: 大規模なバイオマーカープログラムによる無作為化第III相AIO／EORTC試験 – Moehler Mら

試験の目的

- AIO／EORTC試験でESCC患者においてシスプラチン＋ 5FUとパニツムマブとの併用あり／なしの有効性と安全性を評価する*



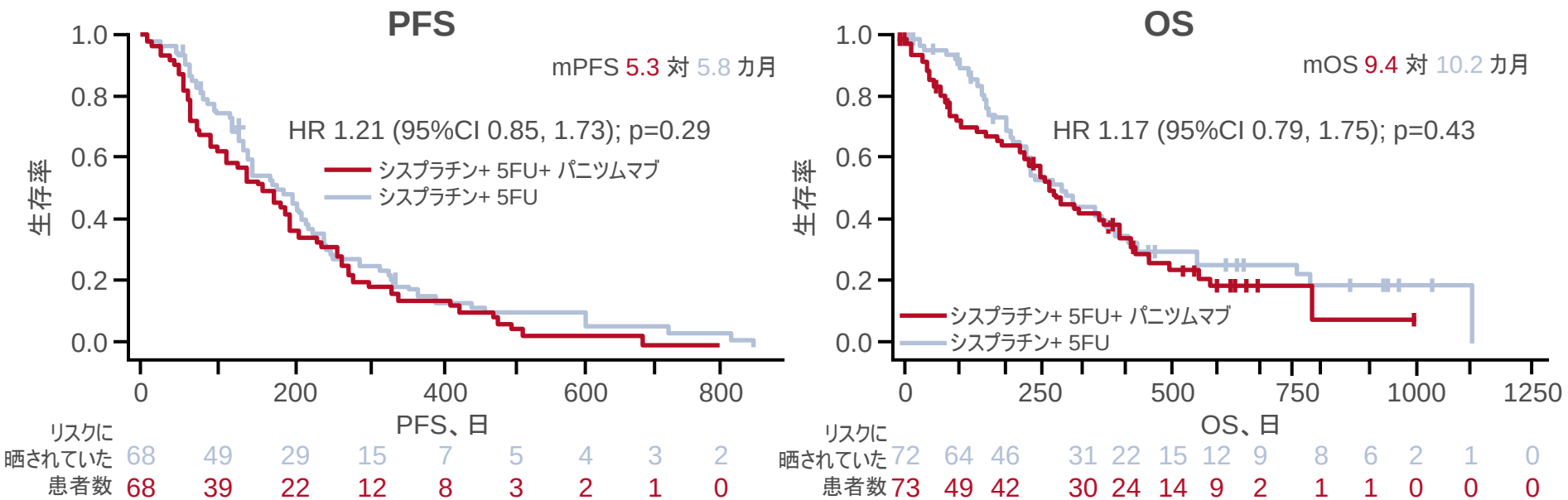
エンドポイント

- BOR、OS、PFSおよび安全性

*無益性のため、また安全上の懸念があるため早期に試験を中止した; [†]CT q3wに先行する各サイクルのパニツムマブD1 9mg / kg; [‡]シスプラチン 100 mg/m²を2時間以上IV注入D1 + 5FU 1000 mg/m²を24時間以上IV注入D1–4q3w

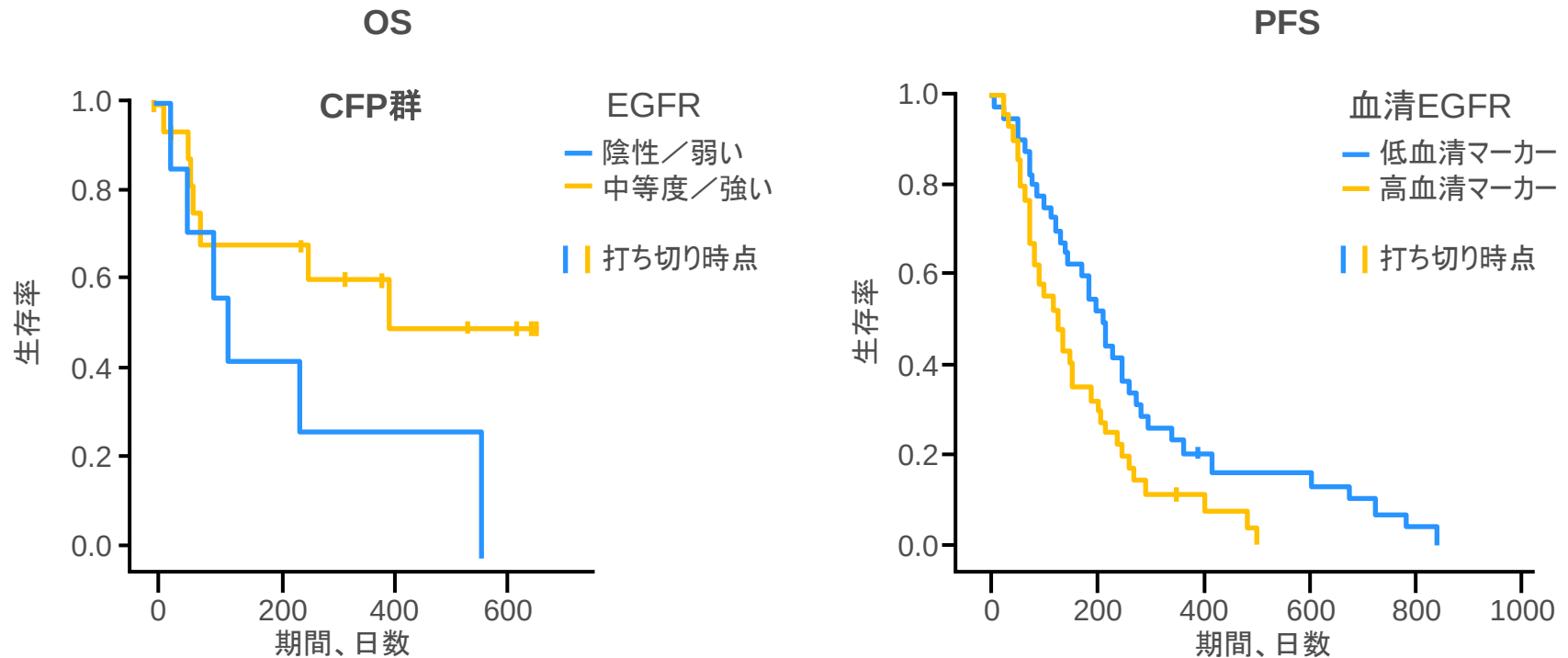
O-010: 切除不能、進行性または転移性の食道扁平上皮癌患者のためのシスプラチン／5-フルオロウラシル＋／－パニツムマブ：大規模なバイオマーカープログラムによる無作為化第III相AIO／EORTC試験 – Moehler Mら

主な結果



O-010: 切除不能、進行性または転移性の食道扁平上皮癌患者のためのシスプラチン／5-フルオロウラシル＋／－パニツムマブ: 大規模なバイオマーカープログラムによる無作為化第III相AIO／EORTC試験 – Moehler Mら

主要な結果(続き)



- パニツムマブ＋シスプラチン＋5FUは、EGFR陽性の患者において、シスプラチン＋5FU単剤と比較して生存率の改善傾向が見られた
- 血清EGFRまたはHIF-1 α が低い患者は高い患者に対してPFSが改善した(それぞれ $p = 0.014$ および $p = 0.109$)

O-010: 切除不能、進行性または転移性の食道扁平上皮癌患者のためのシスプラチン／5-フルオロウラシル＋／－パニツムマブ: 大規模なバイオマーカープログラムによる無作為化第III相AIO／EORTC試験 – Moehler Mら

主要な結果(続き)

- パニツムマブ+シスプラチン+ 5FU投与群に対しシスプラチン+ 5FU投与群の患者で少なくとも1件の重篤有害事象(SAE)が認められた割合は、それぞれ83.3%に対して78.6%であった。
- パニツムマブ+シスプラチン+ 5FU投与群に対しシスプラチン+ 5FU投与群で見られた最も一般的なグレード3以上の有害事象(AE)は、それぞれ好中球数低値(21%対24%)および貧血(13%対16%)であった

結論

- 局所進行性または転移性のESCC患者では、シスプラチンと5FUにパニツムマブを追加投与しても、シスプラチン+ 5FU単剤と比較してOSの改善に関連しなかった
- EGFR-1阻害下でのEGFR-1、HIF-1 α および血清EGFRは、局所進行性または転移性ESCCにおける潜在的なバイオマーカーとなり得る

脾・小腸・肝胆道癌

脾癌

O-002: 欧州の臨床現場における転移性膵腺癌(mPAC)患者の全身療法の地理的な変化 – Taieb Jら

試験の目的

- 転移性膵癌の第一選択治療を完了した欧州9カ国の患者における治療選択の地理的な変化を調べる

主要な患者選択基準

- 転移性膵癌
 - 第一選択治療の完了*
 - 18歳以上
- (n=2565)

第二選択治療の開始／
完了
(n=1666)

PD

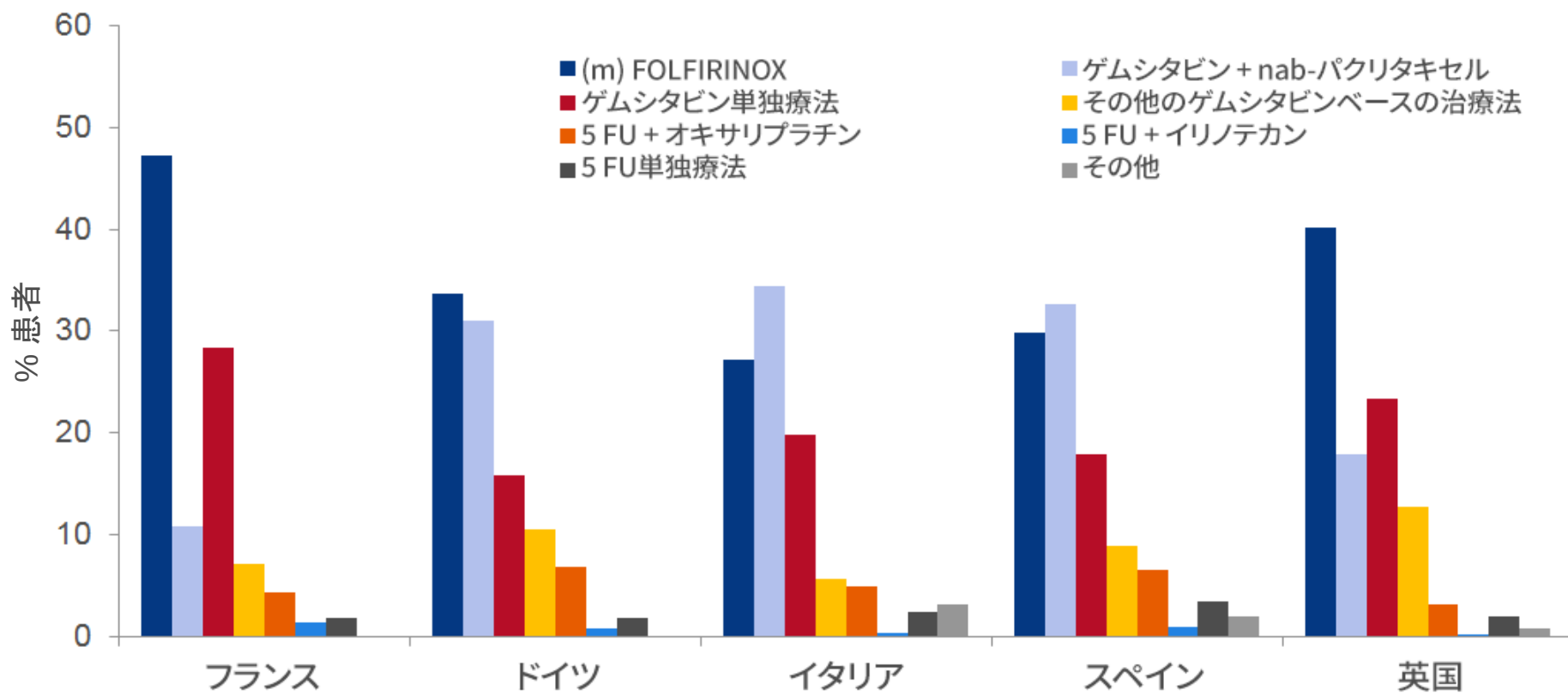
- 患者の記録から収集されたデータに基づく後ろ向き電子カルテレビュー
- 以下の情報が得られた:
 - 一般的な疾患情報と患者特性
 - 診断時の疾患特性
 - 膵癌の初期治療
 - 第一、第二および第三選択治療の詳細

*2014年7月から2016年1月まで

O-002: 欧州の臨床現場における転移性膵腺癌(mPAC)患者の全身療法の地理的な変化 – Taieb Jら

主な結果

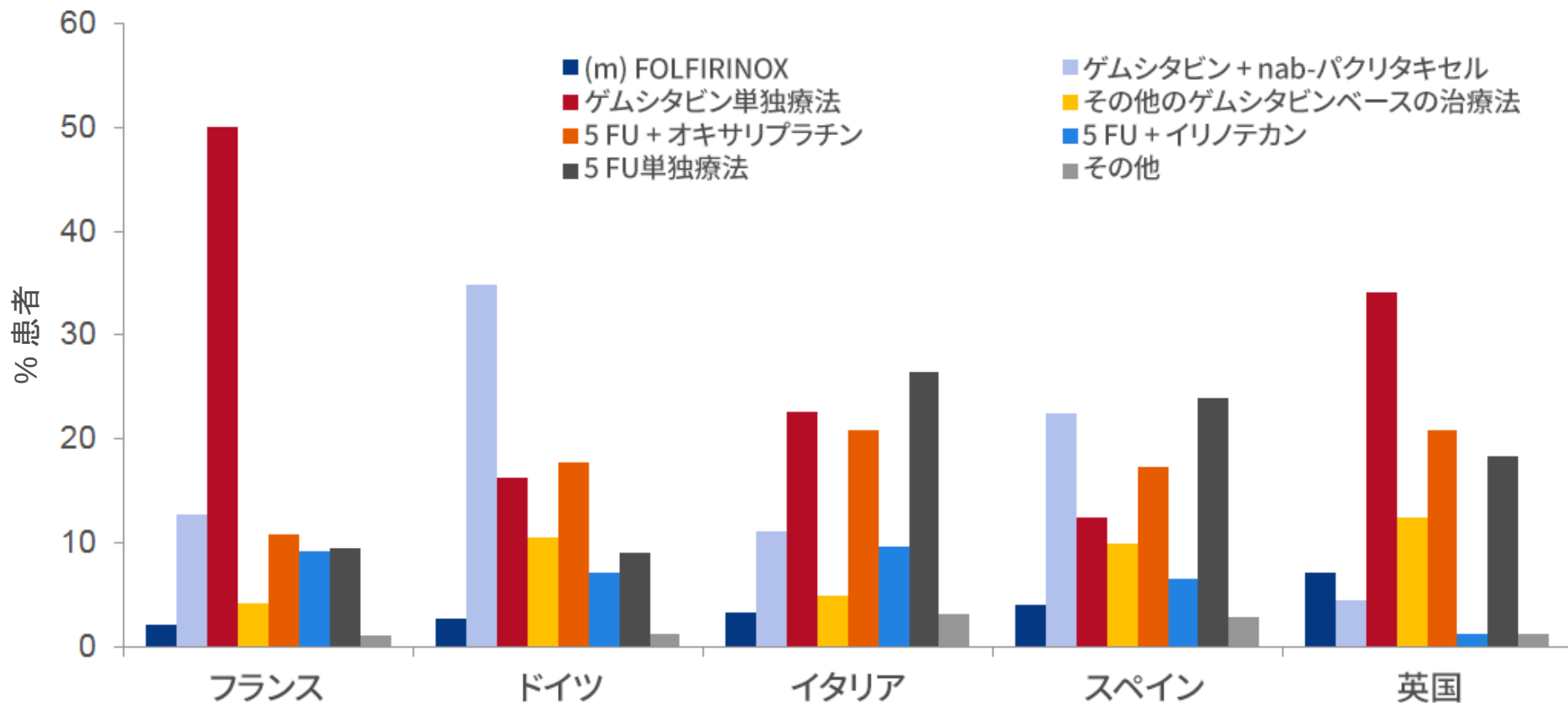
第一選択治療の選択



O-002: 欧州の臨床現場における転移性膵腺癌(mPAC)患者の全身療法の地理的な変化 – Taieb Jら

主要な結果(続き)

第二選択治療の選択



O-002: 欧州の臨床現場における転移性膵腺癌(mPAC)患者の全身療法の地理的な変化 – Taieb Jら

結論

- 欧州では、転移性膵癌患者の第一選択治療はESMOの推奨とほぼ一致していた
 - 使用された各治療法の相対的な割合は国によって差があった
 - 第一選択治療は、各国の償還状況と患者の疾患に依存する
- 第二選択治療は、国によって大きな差があった
 - 第二選択治療は、第一選択治療および各国の償還政策に依存していた
- 本試験の時点では、転移性膵がん患者の第二選択治療として承認されているものはなかった

肝細胞癌

LBA-001: 第一選択治療薬ソラフェニブに続く進行肝細胞癌(HCC)およびα-フェトプロテイン(AFP)高値患者の第二選択治療としてのラムシルマブ: 3件のグローバル無作為化第Ⅲ相試験(REACH-2およびREACH)において統合解析された有効性および安全性

– Zhu Aら

試験の目的

- 第Ⅲ相REACH試験およびREACH-2試験の統合解析において、ベースラインAFP ≥ 400 ng/mLの進行性HCC患者を対象としてラムシルマブの有用性を評価する

REACHおよびREACH-2試験の 主要な患者選択基準

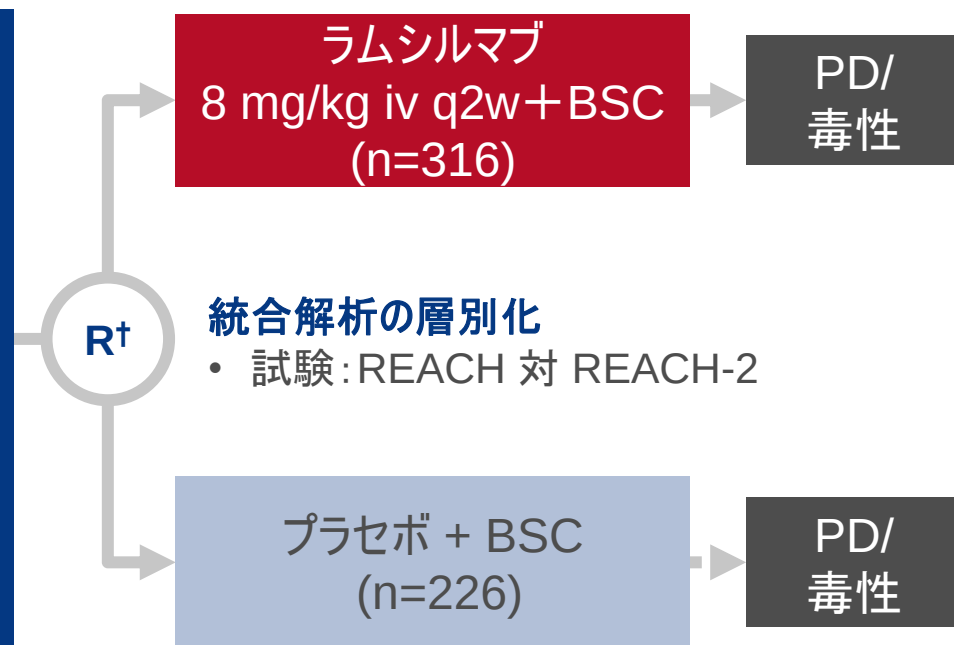
- 進行性HCC
- HCC ステージBまたはC
- ソラフェニブ治療歴
- Child-Pugh分類A
- ECOGのPSスコアが0~1
- REACH-2: ベースラインAFP ≥ 400 ng/mL (n=542)

主要エンドポイント(両試験)

- OS

*統合解析において両試験に選択されたAFP ≥ 400 ng/mLの患者;

†1:1 (REACH) または 2:1 (REACH-2)



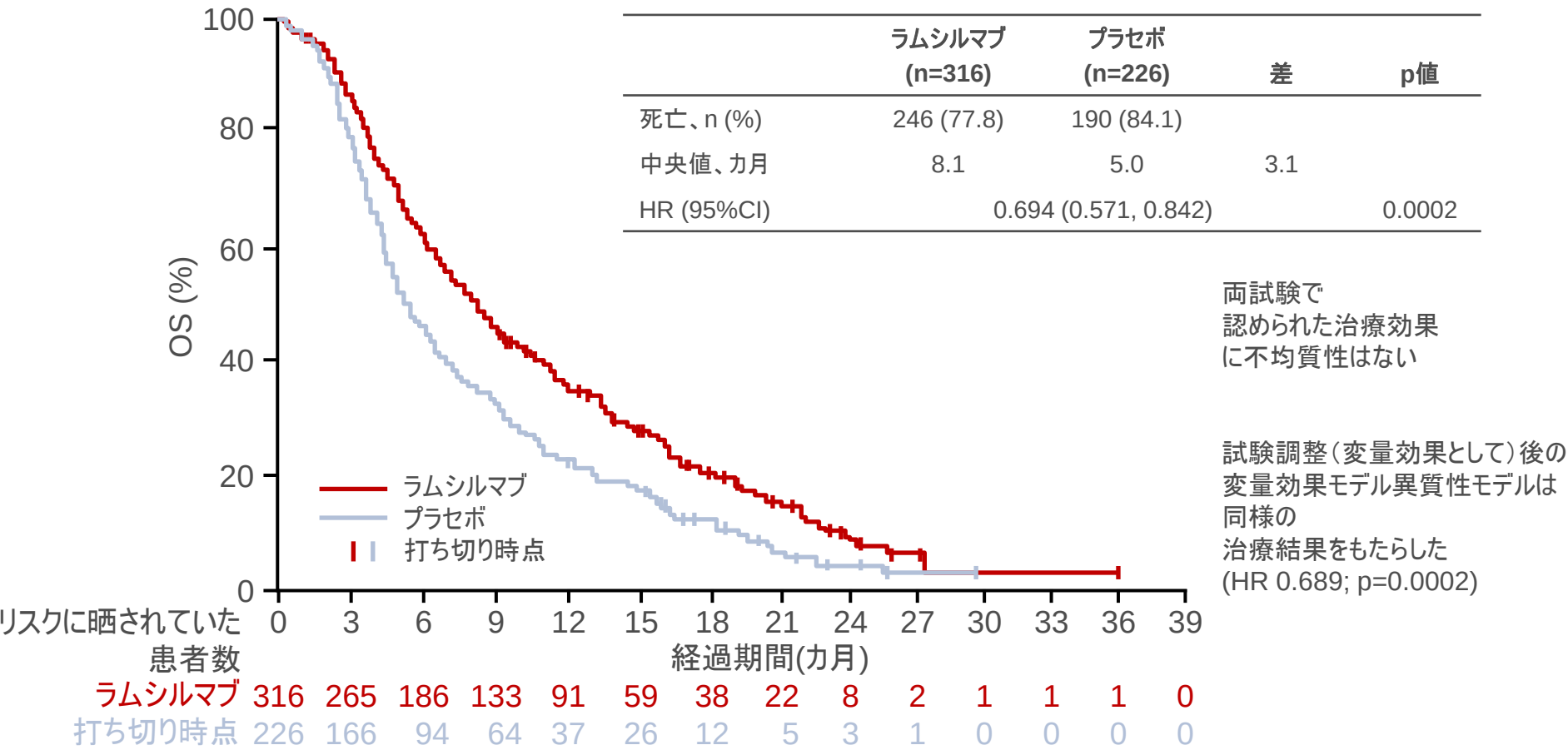
副次的エンドポイント(両試験)

- PFS、ORR、安全性、患者報告転帰

LBA-001: 第一選択治療薬ソラフェニブに続く進行肝細胞癌(HCC)およびα-フェトプロテイン(AFP)高値患者の第二選択治療としてのラムシルマブ: 3件のグローバル無作為化第Ⅲ相試験(REACH-2およびREACH)において統合解析された有効性および安全性

– Zhu Aら

主な結果



LBA-001: 第一選択治療薬ソラフェニブに続く進行肝細胞癌(HCC)およびα-フェトプロテイン(AFP)高値患者の第二選択治療としてのラムシルマブ: 3件のグローバル無作為化第Ⅲ相試験(REACH-2およびREACH)において統合解析された有効性および安全性
– Zhu Aら

主要な結果(続き)

	ラムシルマブ (n=316)	プラセボ (n=226)	p値
PFS			
中央値、カ月	2.8	1.5	
HR (95%CI)	0.572 (0.472, 0.694)		<0.0001
ORR, n (%) [95%CI]	17 (5.4) [2.9, 7.9]	2 (0.9) [0.0, 2.1]	0.0064
DCR, n (%) [95%CI]	178 (56.3) [50.9, 61.8]	84 (37.2) [30.9, 43.5]	<0.001

LBA-001: 第一選択治療薬ソラフェニブに続く進行肝細胞癌(HCC)およびα-フェトプロテイン(AFP)高値患者の第二選択治療としてのラムシルマブ: 3件のグローバル無作為化第Ⅲ相試験(REACH-2およびREACH)において統合解析された有効性および安全性 – Zhu Aら

主要な結果(続き)

患者の3%以上で発生したグレード3を超える特に注目すべきAE、n (%)	ラムシルマブ (n=316)	プラセボ (n=223)
肝損傷／肝不全	63 (19.9)	59 (26.5)
腹水	15 (4.7)	9 (4.0)
出血イベント	15 (4.7)	15 (6.7)
GI出血イベント	11 (3.5)	12 (5.4)
高血圧	40 (12.7)	8 (3.6)

結論

- REACH試験およびREACH-2試験の統合解析において、ラムシルマブはプラセボに対し、ベースラインAFP ≥ 400 ng/mLの進行性HCC患者のOSを改善した。
- ラムシルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルはラムシルマブ単剤投与のものと一致していた
- 以前ソラフェニブ治療を受けたAFP上昇HCC患者において、ラムシルマブは潜在的に重要な新たな治療選択肢である

O-011: 第Ⅲ相CELESTIAL試験におけるカボザンチニブのプラセボと比較した進行肝細胞癌(HCC)に対する腫瘍反応、AFP応答、および進行時間の評価 – Merle Pら

試験の目的

- CELESTIAL試験において、進行HCC患者におけるカボザンチニブのプラセボと比較した腫瘍反応、AFP応答およびTTPを評価する

主要な患者選択基準

- 進行性HCC
- Child-Pugh分類A
- ソラフェニブ治療歴
- 最大2種類の全身療法を受け1種類以上で進行
- ECOG PSスコアが1以下 (n=760)

R
2:1

カボザンチニブ
60 mg／日経口
(n=470)

層別化

- 病因 (HBV、HCV、その他)
- 地域 (アジア、その他)
- 大血管浸潤および／または肝外転移の有無 (有／無)

プラセボ
(n=237)

PD/
毒性

PD/
毒性

探索的エンドポイント*

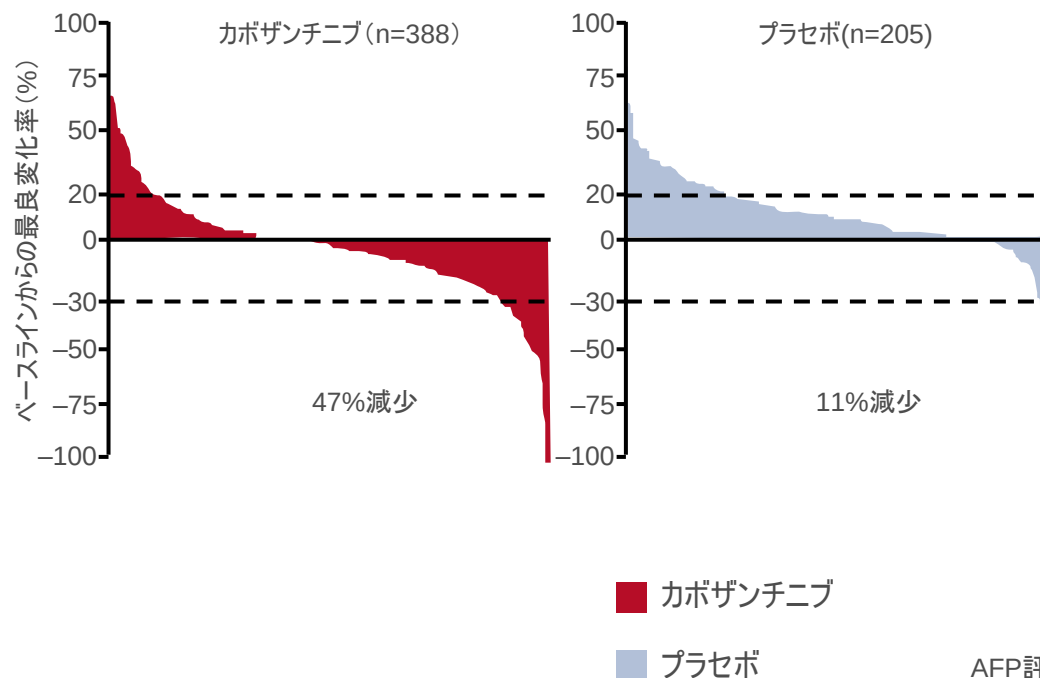
- 腫瘍反応、AFP応答、TTP

*以前に提示された主要(OS)および副次的(PFS、ORRおよび安全性)エンドポイント

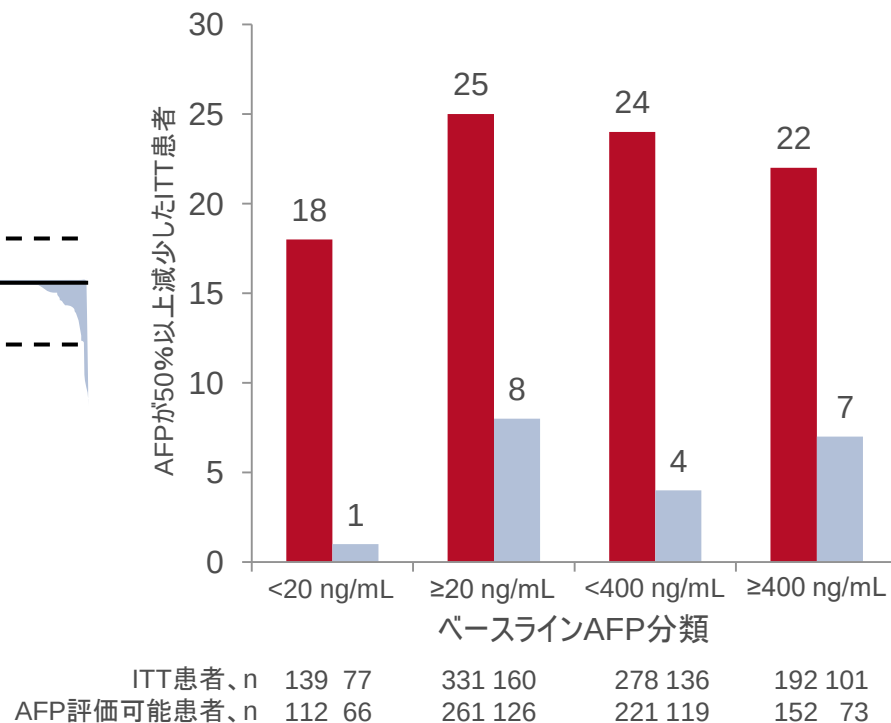
O-011: 第Ⅲ相CELESTIAL試験におけるカボザンチニブのプラセボと比較した進行肝細胞癌(HCC)に対する腫瘍反応、AFP応答、および進行時間の評価 – Merle Pら

主な結果

ベースライン時からの長径和の変化率、%

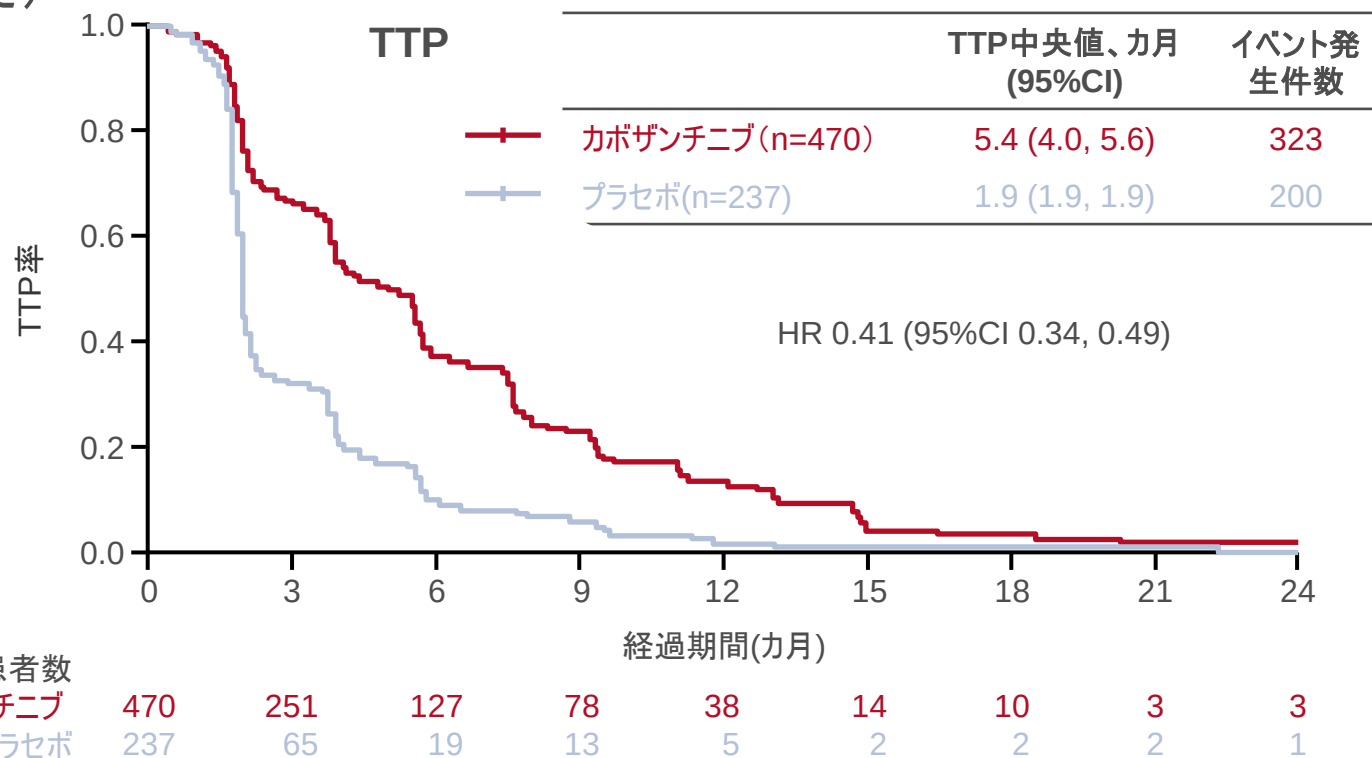


AFP 応答



O-011: 第Ⅲ相CELESTIAL試験におけるカボザンチニブのプラセボと比較した進行肝細胞癌(HCC)に対する腫瘍反応、AFP応答、および進行時間の評価 – Merle Pら

主要な結果(続き)



- 用量減量は、カボザンチニブおよびプラセボ群患者のそれぞれ62%および13%で発生した
- TRAEによる投与中止は、カボザンチニブおよびプラセボ群患者のそれぞれ16%および3%で発生した

O-011: 第Ⅲ相CELESTIAL試験におけるカボザンチニブのプラセボと比較した進行肝細胞癌(HCC)に対する腫瘍反応、AFP応答、および進行時間の評価 – Merle Pら

結果(続き)

カボザンチニブ群の5%以上で発生したグレード3のAE (%)	カボザンチニブ (n=467)	プラセボ (n=237)
下痢	10	2
食欲低下	6	<1
手足症候群	17	0
疲労	10	4
高血圧	16	2
AST増加	11	6
無力症	7	2

結論

- 進行HCC患者において、カボザンチニブはプラセボよりも標的病変の縮小率が大きかった
- ベースラインでのAFP上昇患者では、カボザンチニブ群の1/4で50%以上のAFP減少が認められた
- またカボザンチニブはプラセボと比較してTTP改善と関連していた

結腸・直腸・肛門癌

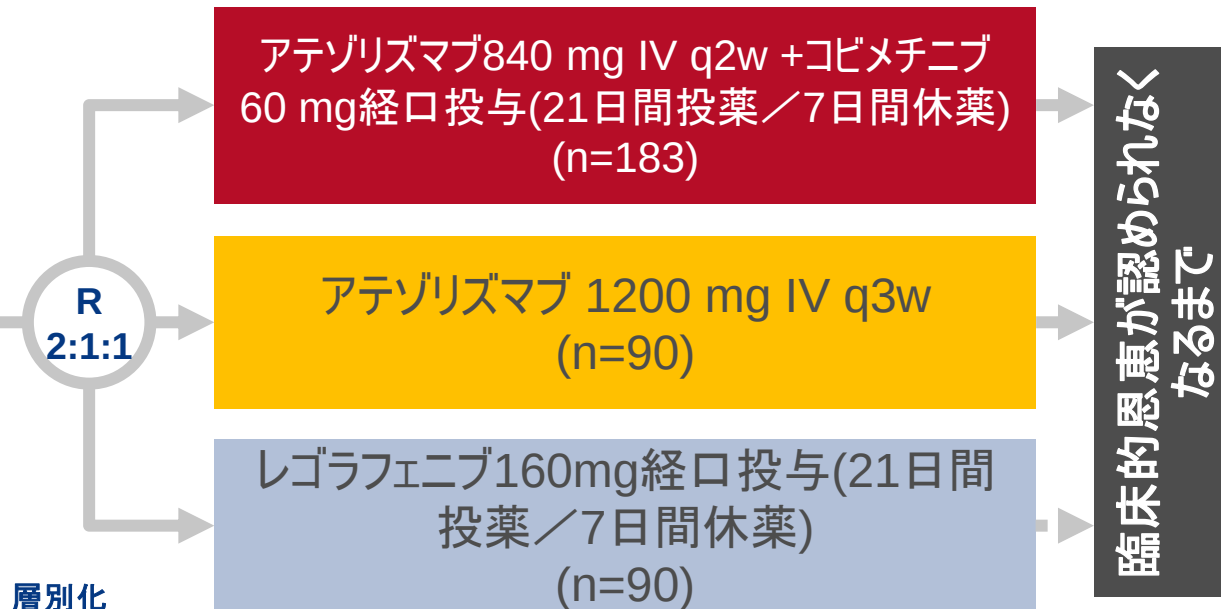
LBA-004: IMblaze370の有効性および安全性結果、遠隔転移を有する化学療法不応性大腸癌において、アテゾリズマブ+コビメチニブとアテゾリズマブ単剤療法をレゴラフェニブと比較する無作為化第III相試験 – Bendell Jら

試験の目的

- IMblaze370試験において化学療法不応性mCRC患者のアテゾリズマブ+コビメチニブ対アテゾリズマブ単剤療法をレゴラフェニブに対し比較し有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 切除不能な局所進行または転移性CRC
- 細胞毒性を有する化学療法レジメン施行歴2回以上
- MSI-Hが5%以下
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=363)



層別化

- 広範なRAS変異状態(各群患者の50%以上)
- 最初の転移診断からの経過期間(18カ月未満対18カ月以上)

主要エンドポイント

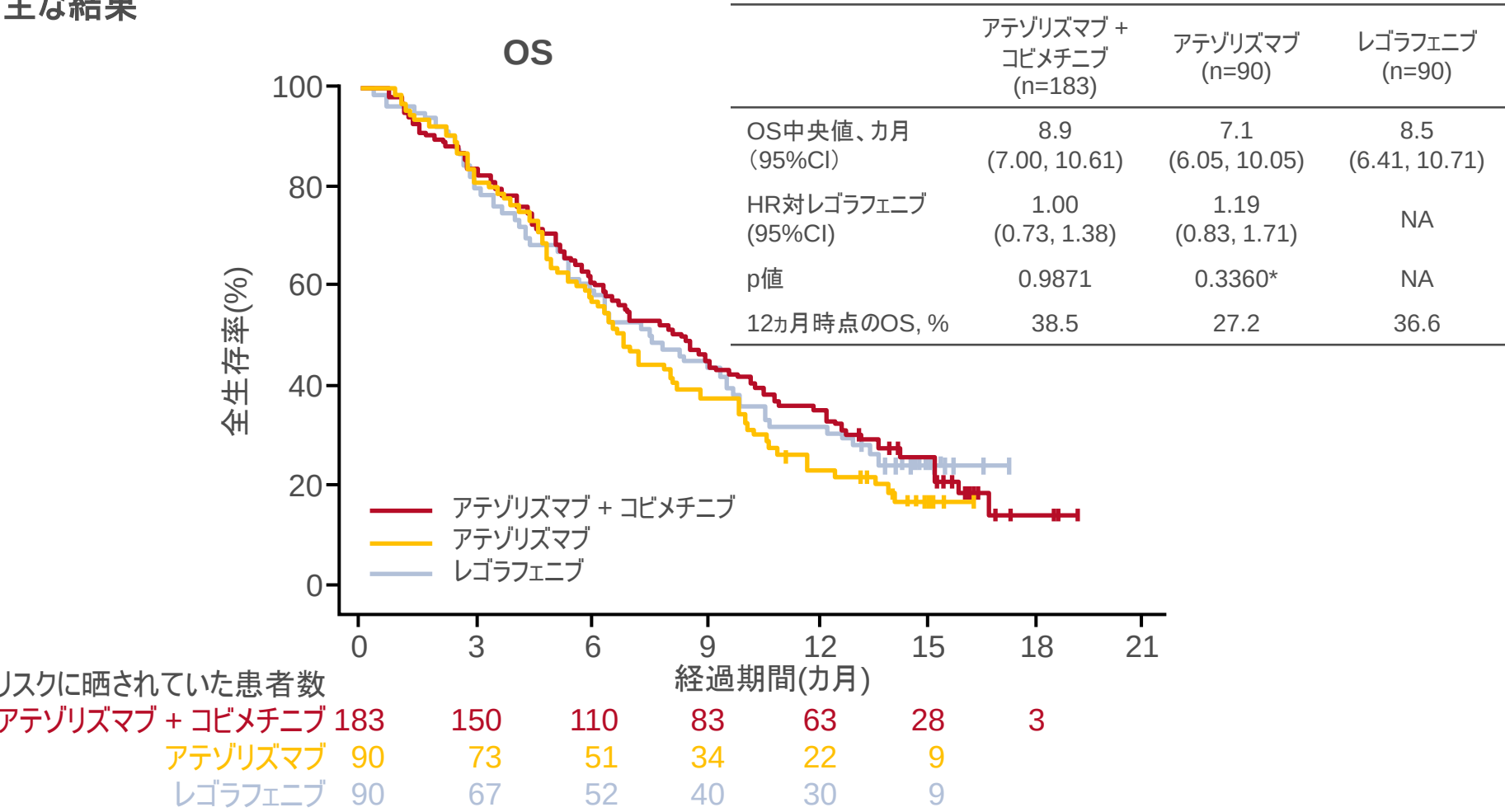
- アテゾリズマブ+コビメチニブまたはアテゾリズマブ対レゴラフェニブのOS

副次的エンドポイント

- PFS、ORR、DoR

LBA-004: IMblaze370の有効性および安全性結果、遠隔転移を有する化学療法不応性大腸癌において、アテゾリズマブ+コビメチニブとアテゾリズマブ単剤療法をレゴラフェニブと比較する無作為化第III相試験 – Bendell Jら

主な結果

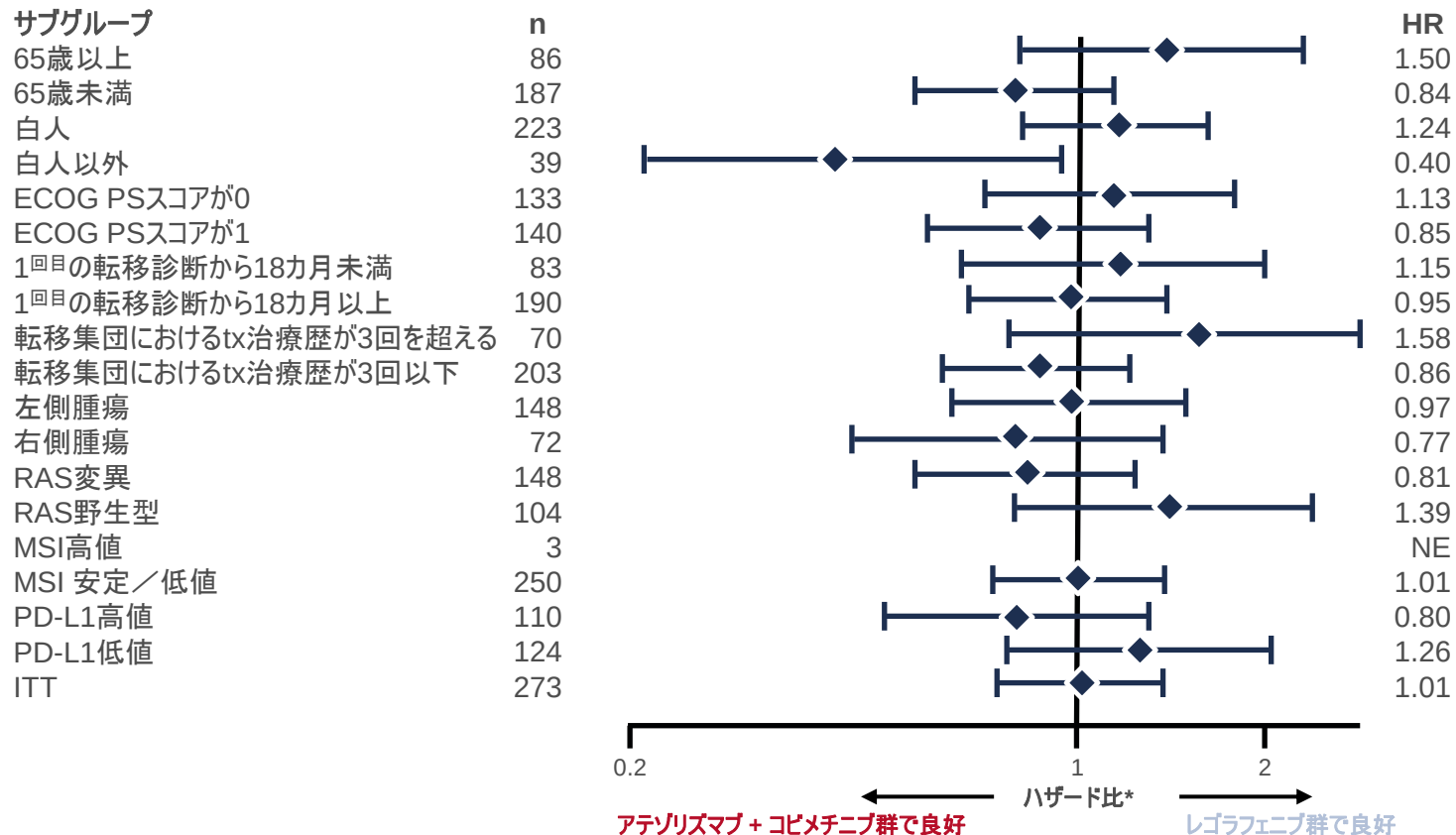


層別化ロジランク検定によるHR。データカットオフ:
2018年3月9日 *記述目的でのみ使用

LBA-004: IMblaze370の有効性および安全性結果、遠隔転移を有する化学療法不応性大腸癌において、アテゾリズマブ+コビメチニブとアテゾリズマブ単剤療法をレゴラフェニブと比較する無作為化第III相試験 – Bendell Jら

主要な結果(続き)

主要なサブグループのOS

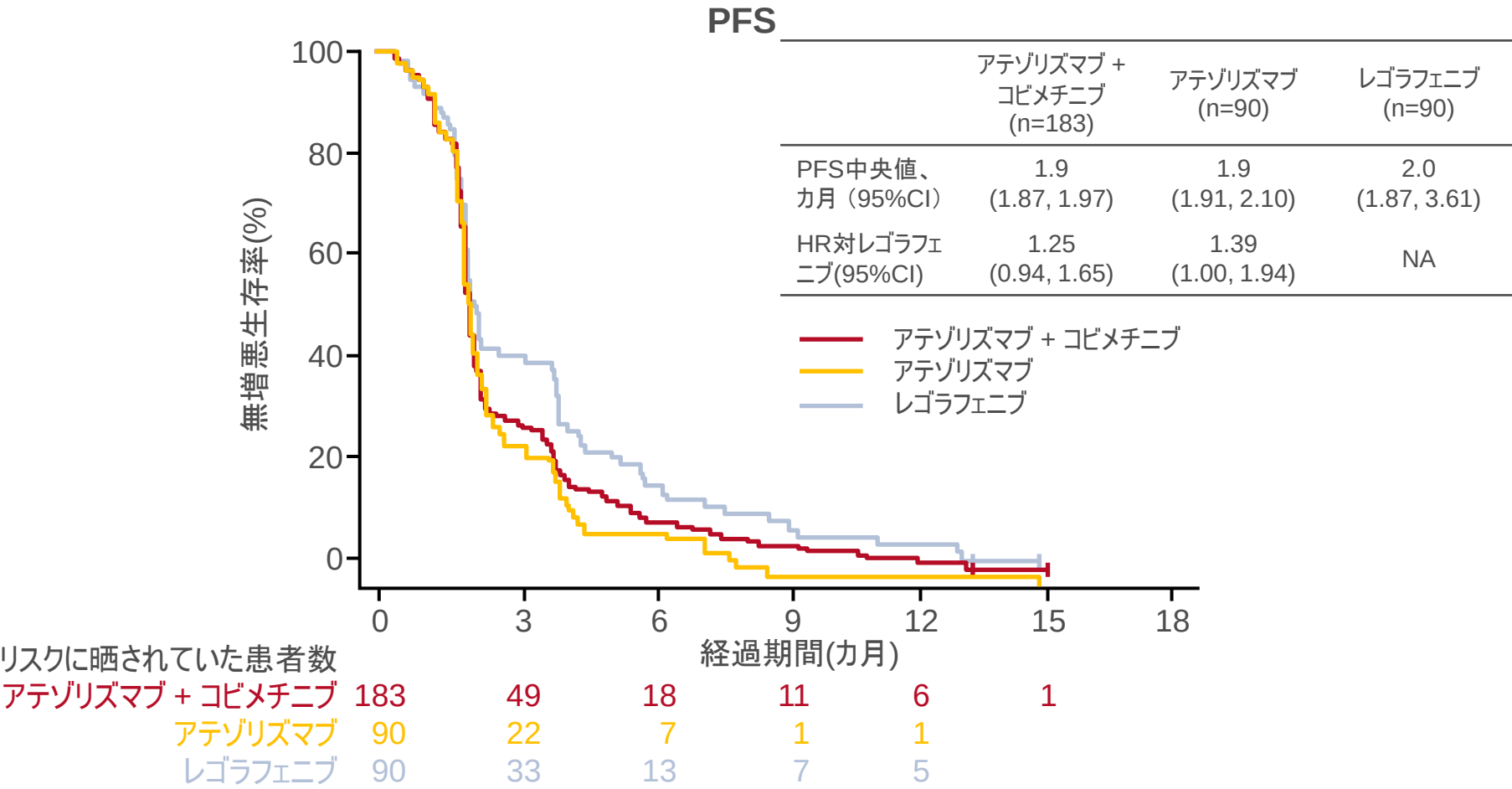


*未層別化

Bendell Jら、Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr LBA-004

LBA-004: IMblaze370の有効性および安全性結果、遠隔転移を有する化学療法不応性大腸癌において、アテゾリズマブ+コビメチニブとアテゾリズマブ単剤療法をレゴラフェニブと比較する無作為化第III相試験 – Bendell Jら

主要な結果(続き)



LBA-004: IMblaze370の有効性および安全性結果、遠隔転移を有する化学療法不応性大腸癌において、アテゾリズマブ+コビメチニブとアテゾリズマブ単剤療法をレゴラフェニブと比較する無作為化第III相試験 – Bendell Jら

主要な結果(続き)

AE、n (%)	アテゾリズマブ + コビメチニブ (n=179)	アテゾリズマブ (n=90)	レゴラフェニブ (n=80)
TRAE	170 (95)	49 (54)	77 (96)
グレード3~4	80 (45)	9 (10)	39 (49)
グレード5	2 (1)	0	1 (1)
SAE	71 (40)	15 (17)	18 (23)
治療関連	46 (26)	7 (8)	9 (11)
試験薬の投与中止につながったもの	37 (21)	4 (4)	7 (9)
投与中断または用量変更につながったもの	109 (61)	18 (20)	55 (69)

結論

- 化学療法不応性mCRC患者では、アテゾリズマブ+コビメチニブまたはアテゾリズマブ単剤ではレゴラフェニブと比較してOSは改善しなかった
- アテゾリズマブ+コビメチニブの安全性プロファイルは、個々の薬剤の安全性プロファイルと同様であった

O-012: 日常の臨床診療における転移性大腸癌(mCRC)患者を対象としたレゴラフェニブの安全性と有効性: 前向き観察的相関試験の最終分析 – Ducreux Mら

研究の目的

- 臨床現場の相関試験において、mCRC患者におけるレゴラフェニブの有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- mCRC
- その他の承認された療法による治療歴
- レゴラフェニブで治療する医師の判断

(n=1037)

レゴラフェニブは各地で承認された表示ラベルに従って医師の裁量で行う

PD

主要エンドポイント

- 安全性

副次的エンドポイント

- OS、PFS

O-012: 日常の臨床診療における転移性大腸癌(mCRC)患者を対象としたレゴラフェニブの安全性と有効性: 前向きの観察的相関試験の最終分析 – Ducreux Mら

主な結果

AE、n (%)	投薬との関連に関わらない	投薬関連
全てのAE	990 (95)	830 (80)
グレード3	426 (41)	338 (33)
グレード4	41 (4)	22 (2)
グレード5	175 (17)	10 (1)
SAE	443 (43)	116 (11)
投与中止に至る	330 (32)	163 (16)
用量減量に至る	266 (26)	251 (24)
投与中断に至る	439 (42)	319 (31)

- 投薬に関連して5%を超える患者に発生するグレード3以上のAE: 疲労(9%)、手足の皮膚反応(7%)および高血圧(6%)

O-012: 日常の臨床診療における転移性大腸癌(mCRC)患者を対象としたレゴラフェニブの安全性と有効性: 前向き観察的相関試験の最終分析 – Ducreux Mら

主要な結果(続き)

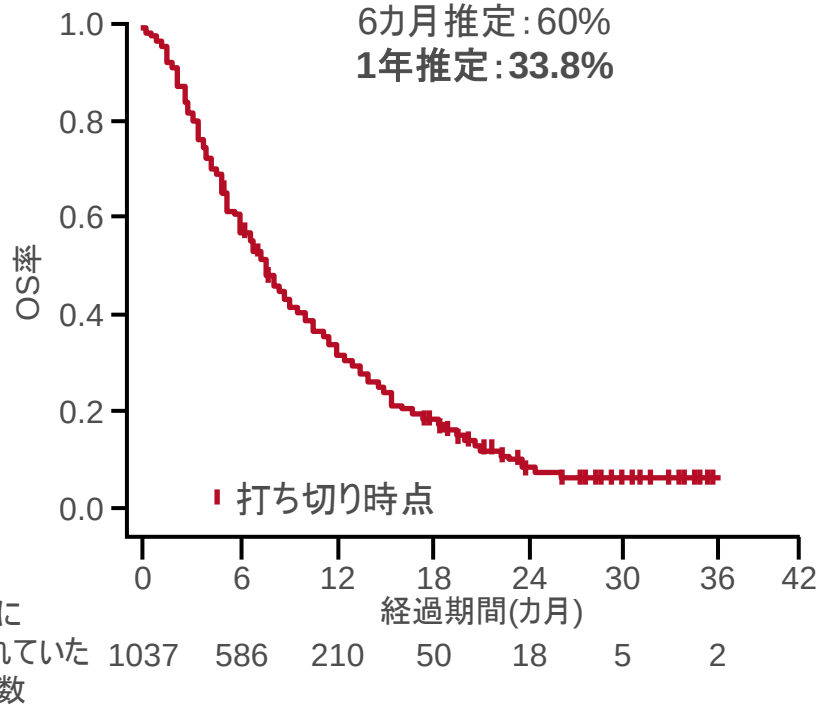
全生存

中央値7.6カ月(95%CI 7.1, 8.2)

3カ月推定: 82%

6カ月推定: 60%

1年推定: 33.8%

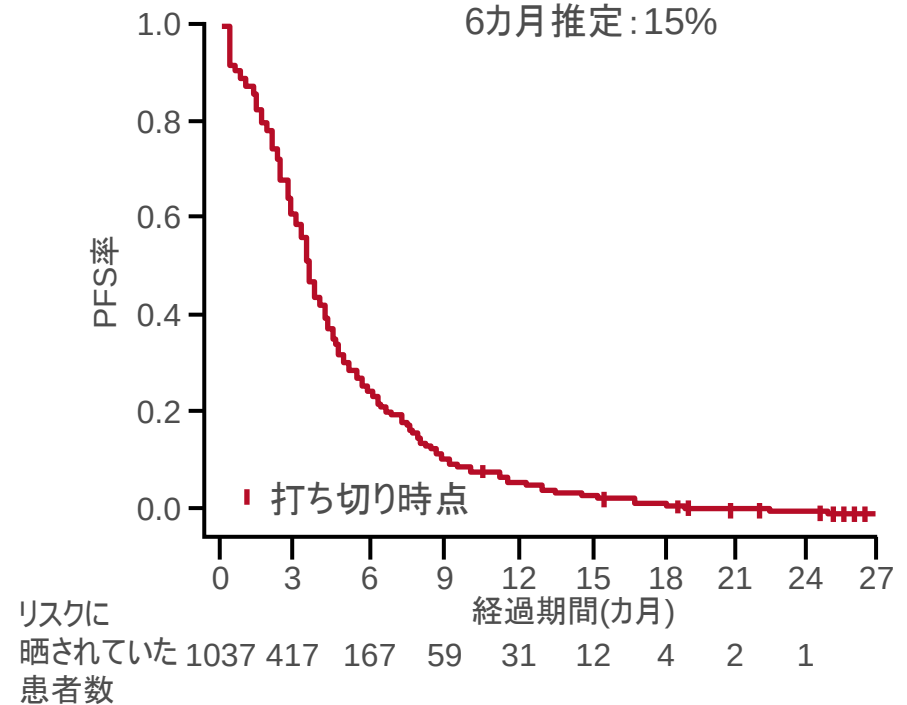


無増悪生存率

中央値2.8カ月(95%CI 2.6, 2.8)

3カ月推定: 43%

6カ月推定: 15%



O-012: 日常の臨床診療における転移性大腸癌(mCRC)患者を対象としたレゴラフェニブの安全性と有効性: 前向き観察的相関試験の最終分析 – Ducreux Mら

結論

- mCRC患者では、レゴラフェニブは以前の所見と同様の安全性プロファイルを示した
- 患者のほぼ50%が、推奨された160 mg /日よりも低い用量でレゴラフェニブを開始された
- レゴラフェニブの生存率は、可変用量であっても以前の第III相臨床試験で見られたものと同等であった

O-013: 転移性大腸癌(mCRC)の治療歴のある患者におけるトリフルリジン／チピラシルの安全性および有効性: 第IIIb相、国際的、非盲検、早期アクセスPRECONNECT試験の予備解析結果 – Falcone A、ら

試験の目的

- 治療歴のあるmCRC患者におけるトリフルリジン／チピラシルの有効性および安全性を非盲検、早期アクセスPRECONNECT試験で評価する(予備データ報告済み)

主要な患者選択基準

- mCRC
 - 2種類以上の化学療法レジメンによる治療歴
 - RAS WTのためのフルオロピリミジン、イリノテカン、オキサリプラチン、抗VEGFまたは抗EGFRに対する不応性、不耐性または不適當性
 - ECOGのPSスコアが0～1
- (n=462)

トリフルリジン／チピラシル
35 mg/m²経口投与bid
D1～5、8～12
(28日サイクル)

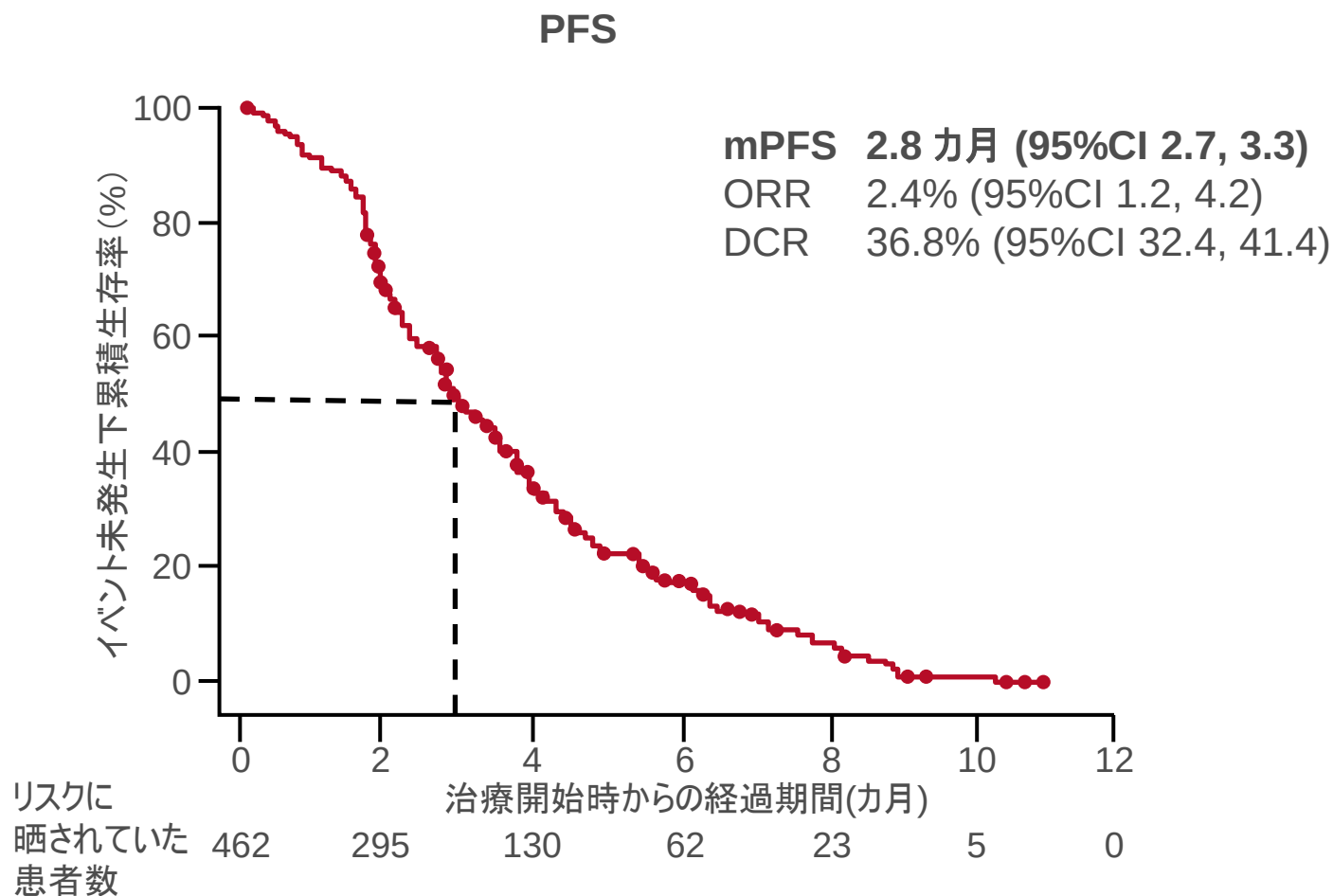
PD/
毒性

エンドポイント

- 安全性、PFS、ORR、DCR、悪化(ECOG PS ≥2)までの時間

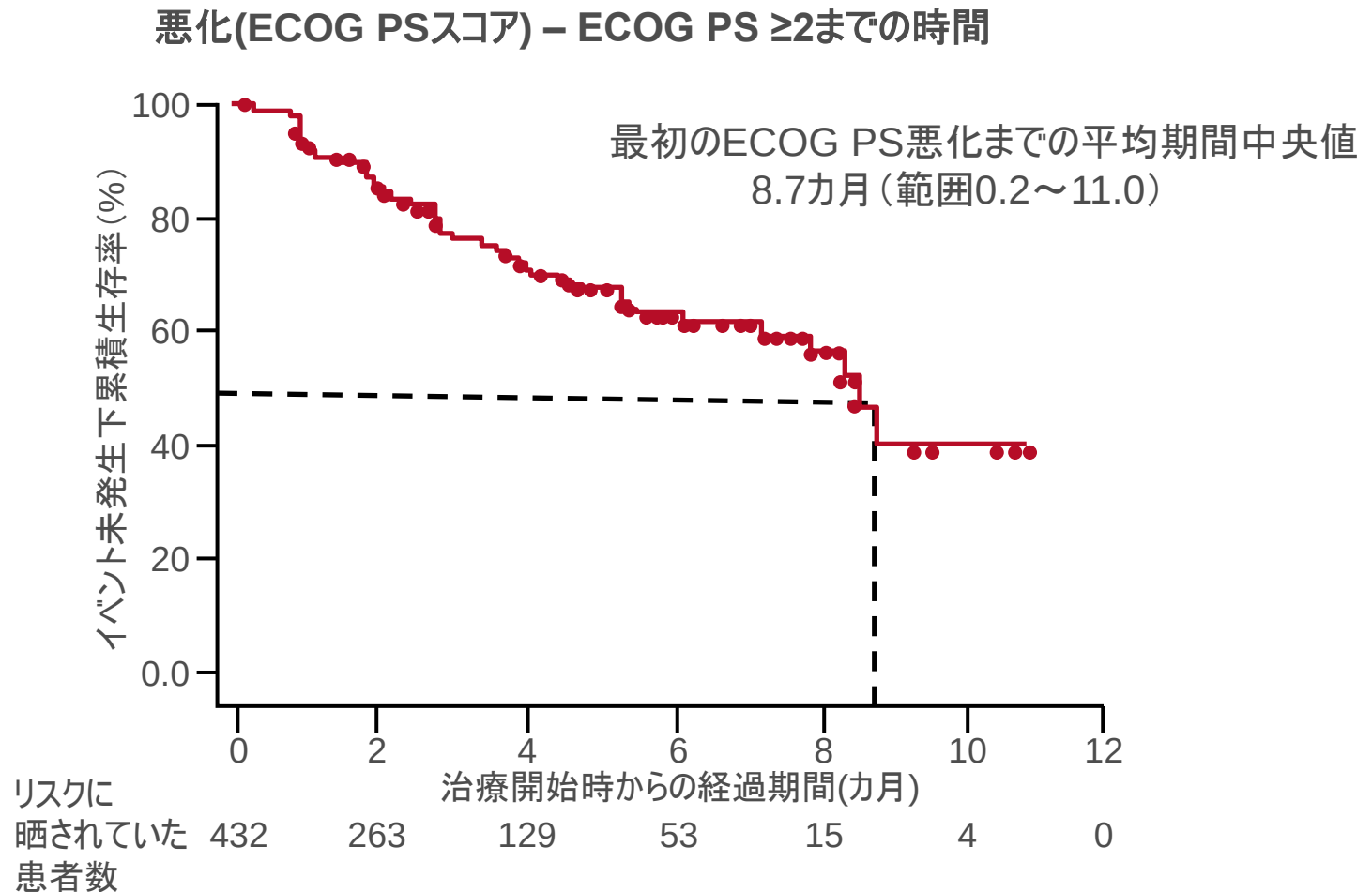
O-013: 転移性大腸癌(mCRC)の治療歴のある患者におけるトリフルリジン／チピラシルの安全性および有効性: 第IIIb相、国際的、非盲検、早期アクセスPRECONNECT試験の予備解析結果 – Falcone A、ら

主な結果



O-013: 転移性大腸癌(mCRC)の治療歴のある患者におけるトリフルリジン／チピラシルの安全性および有効性: 第IIIb相、国際的、非盲検、早期アクセスPRECONNECT試験の予備解析結果 – Falcone A、ら

主要な結果(続き)



O-013: 転移性大腸癌(mCRC)の治療歴のある患者におけるトリフルリジン／チピラシルの安全性および有効性: 第IIIb相、国際的、非盲検、早期アクセスPRECONNECT試験の予備解析結果 – Falcone A、ら

主要な結果(続き)

2%を超える患者に発生するグレード3以上のAE、n (%)	投薬との関連に関わらない
血液学的	
好中球減少症	182 (39.3)
貧血	55 (11.8)
非血液学的	
下痢	24 (5.2)
疲労	15 (3.2)
無力症	12 (2.6)

結論

- 治療歴のあるmCRC患者の場合、この予備データによれば、トリフルリジン／チピラシルは以前の所見と同様の安全性プロファイルを有するとともに、ECOG PSおよびPFSの悪化までの期間の改善に有効であることが示された

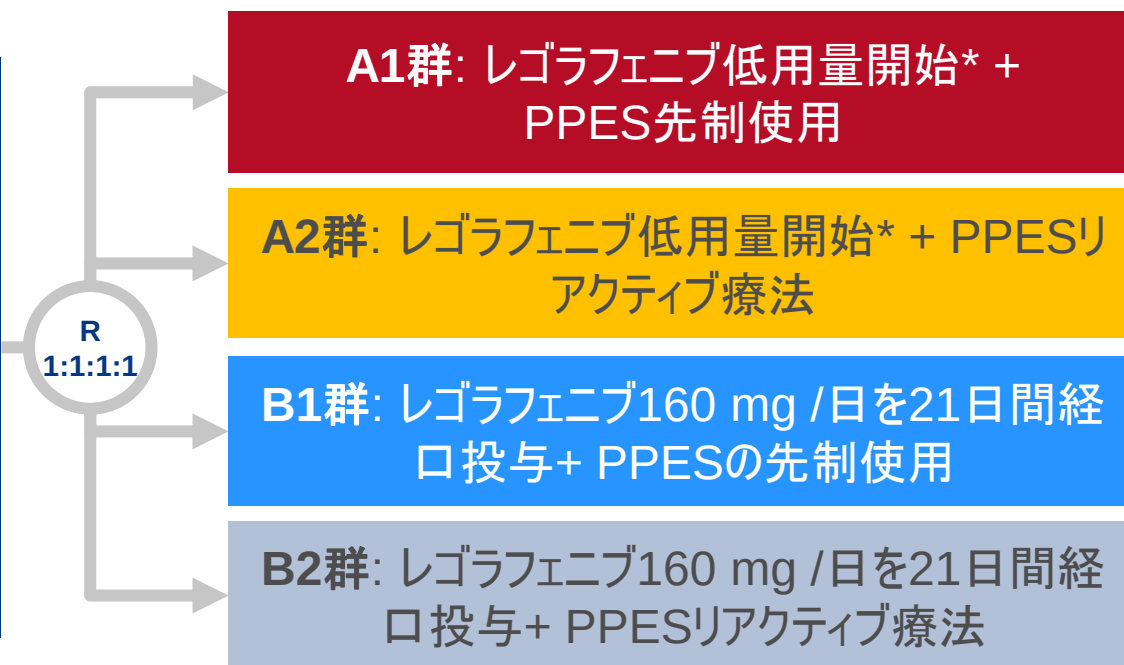
O-014: レゴラフェニブ用量最適化試験(reDOS): 遠隔転移を有する難治性大腸癌(mCRC)におけるレゴラフェニブの用量漸増戦略および先制局所ステロイド評価に関する無作為化第II相試験 – An ACCRU network study – Bekaii-Saab T, ら

試験の目的

- ReDOS試験で難治性mCRC患者において、ベネフィット維持と忍容性改善を可能にするレゴラフェニブの最適用量を決定する

主要な患者選択基準

- 難治性mCRC
- 適切な生物製剤を含むすべての標準的静注レジメンが無効
- レゴラフェニブ投与歴なし
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=363)



主要エンドポイント

- 2サイクルを完了し、サイクル3を開始する患者の割合

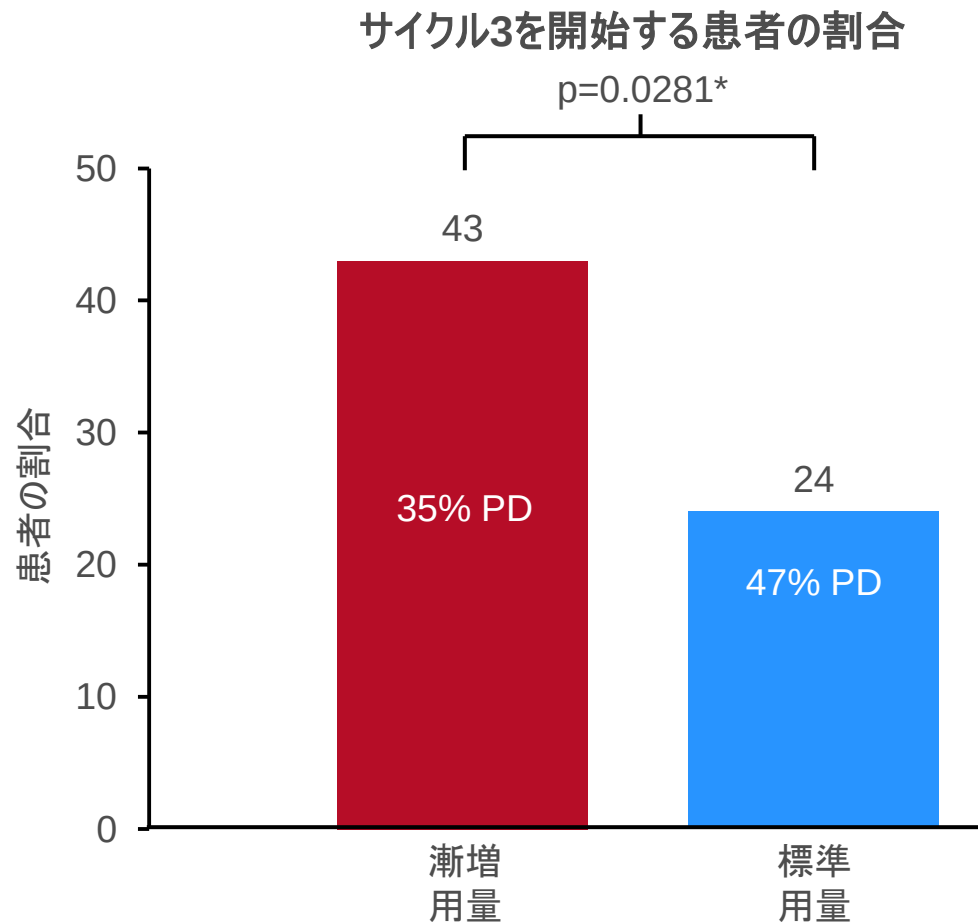
副次的エンドポイント

- OS、PFS、TTP

*サイクル1の1週目80 mg、2週目120 mgおよび3週目160 mg

O-014: レゴラフェニブ用量最適化試験(reDOS): 遠隔転移を有する難治性大腸癌(mCRC)におけるレゴラフェニブの用量漸増戦略および先制局所ステロイド評価に関する無作為化第II相試験 – An ACCRU network study – Bekaii-Saab T, ら

主な結果



*フィッシャーの正確確率検定(片側)

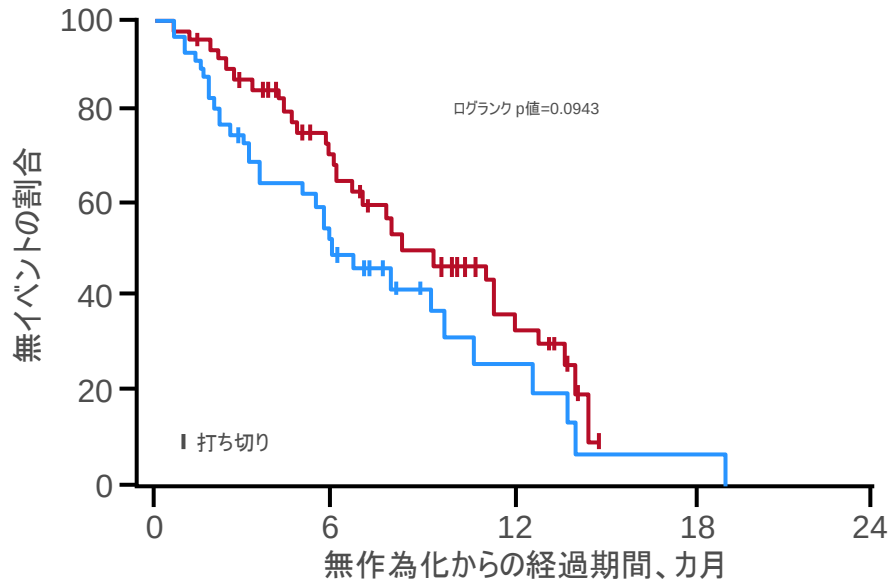
Bekaii-Saab Tら、Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-014

O-014: レゴラフェニブ用量最適化試験(reDOS): 遠隔転移を有する難治性大腸癌 (mCRC)におけるレゴラフェニブの用量漸増戦略および先制局所ステロイド評価に関する無作為化第II相試験 – An ACCRU network study – Bekaii-Saab T, ら

主要な結果(続き)

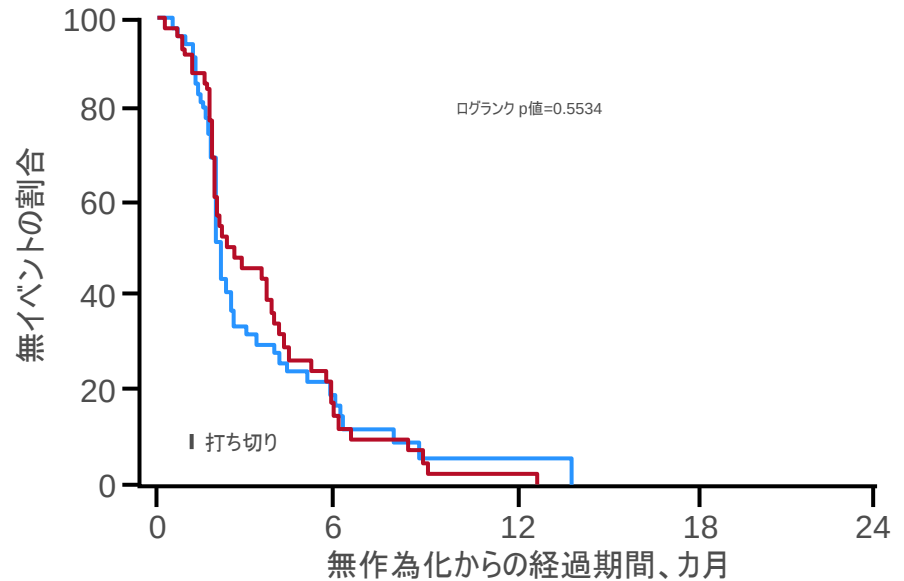
OS

	イベント発症例数/総例数	中央値 (95%CI)	期間	KM法による推定値 (95%CI)	HR (95%CI)
A群	29/54	9.0 (6.8, 13.4)	6カ月 12カ月	66.5 (53.8, 82.2) 34.4 (21.5, 55.2)	0.65 (0.39, 1.08)
B群	34/62	5.9 (5.3, 12.4)	6カ月 12カ月	49.8 (37.2, 66.8) 26.7 (14.0, 51.1)	基準



PFS

	イベント発症例数/総例数	中央値 (95%CI)	期間	KM法による推定値 (95%CI)	HR (95%CI)
A群	45/54	2.5 (1.9, 4.0)	6カ月 12カ月	12.2 (5.4, 27.5) 2.4 (0.4, 16.9)	0.89 (0.59, 1.33)
B群	50/62	2.0 (1.8, 2.4)	6カ月 12カ月	11.8 (5.2, 26.6) 5.9 (1.6, 21.0)	基準



O-014: レゴラフェニブ用量最適化試験(reDOS): 遠隔転移を有する難治性大腸癌(mCRC)におけるレゴラフェニブの用量漸増戦略および先制局所ステロイド評価に関する無作為化第II相試験 – An ACCRU network study – Bekaii-Saab T, ら

主要な結果(続き)

5%以上でのAE発生、n(%)	漸増用量(n=54)		標準用量(n=82)	
	グレード3	グレード4	グレード3	グレード4
疲労	7 (13.0)	0	11 (17.7)	0
PPES	8 (14.8)	0	10 (16.1)	0
腹痛	9 (16.7)	0	4 (6.5)	0
高血圧	4 (7.4)	0	9 (14.5)	0
低ナトリウム血症	2 (3.7)	1 (1.9)	4 (6.5)	1 (1.6)
ビリルビン増加	2 (3.7)	0	5 (8.1)	0
ALP増加	3 (5.6)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
AST増加	1 (1.9)	0	4 (6.5)	0
脱水	0	0	5 (8.1)	0
リンパ球数減少	4 (7.4)	0	0	0

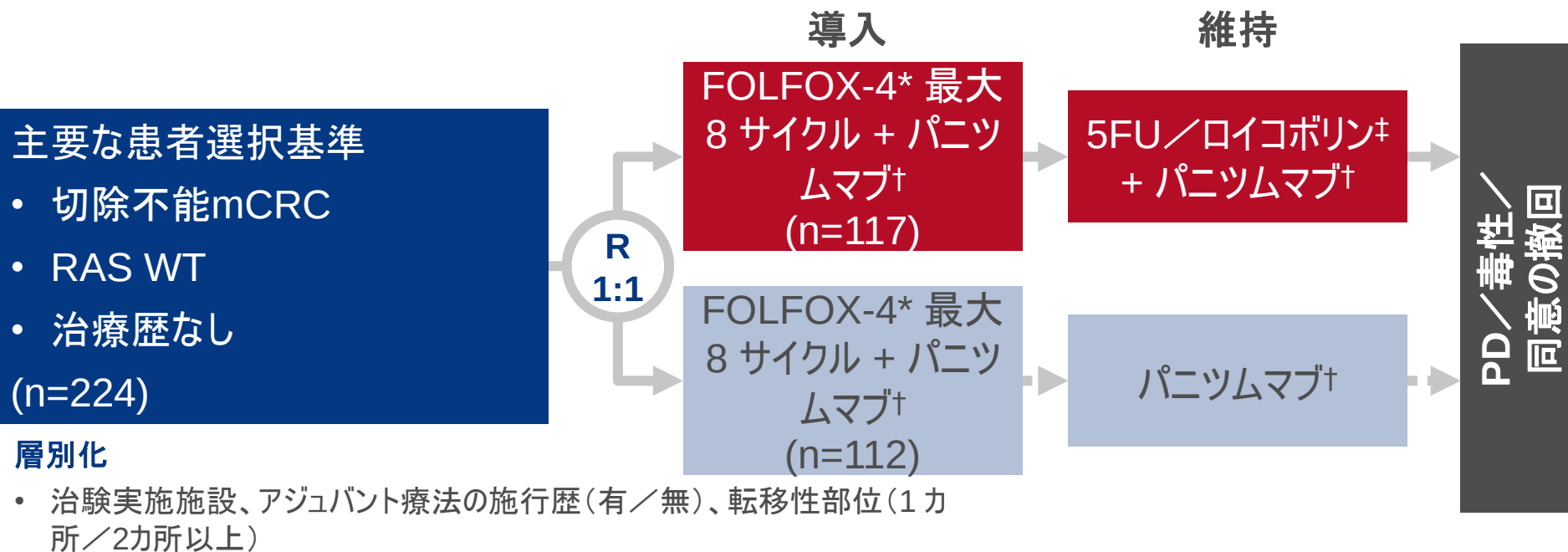
結論

- 難治性のmCRC患者では、レゴラフェニブの用量漸増戦略を使用することが標準用量戦略よりも優れており、新たな最適投薬戦略となる可能性がある

O-016: 遠隔転移を有するRAS WT大腸癌(mCRC)患者を対象とした、一次治療としてのFOLFOX + パニツムマブとそれに続く維持療法としての5FU／ロイコボリン + パニツムマブまたはパニツムマブ単剤: VALENTINO試験 – Pietrantonio Fら

試験の目的

- VALENTINO試験のRAS WT mCRC患者において、維持療法としてのFOLFOX + パニツムマブとそれに続く5FU／ロイコボリン+パニツムマブの有効性と安全性を評価する



主要エンドポイント

- 10カ月目のPFS率:

*オキサリプラチン 85 mg/m² D1 + ロイコボリン200 mg/m² D1,2 + 5FU ポーラス 400 mg/m² D1,2 + 5FU pvi 600 mg/m² D1,2 q14;
†6 mg/kg D1 q14; ‡ロイコボリン 200 mg/m² D1,2 + 5FU ポーラス 400 mg/m² D1,2 + 5FU pvi 600 mg/m² D1,2 q14

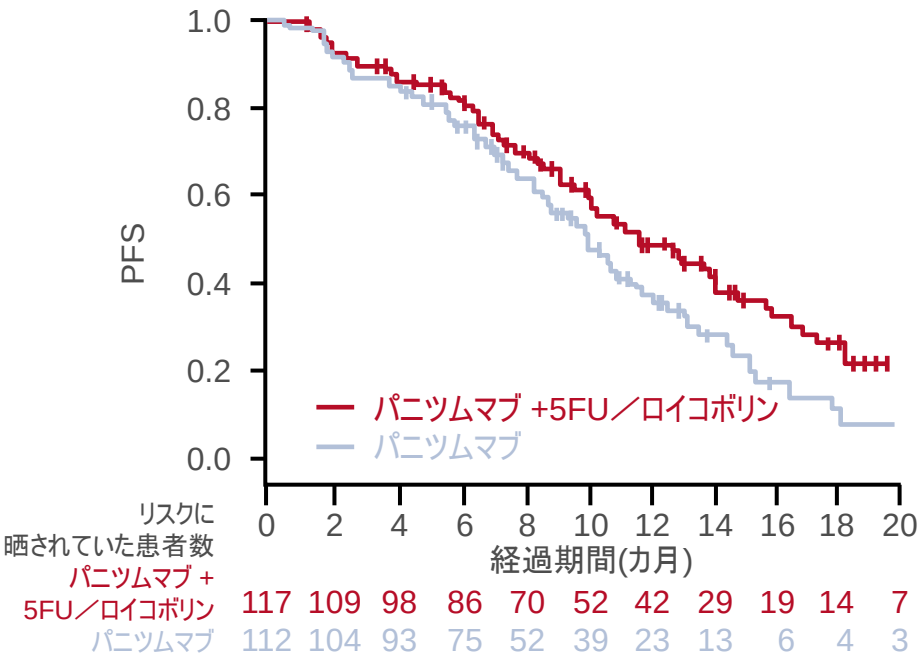
副次的エンドポイント

- 安全性、腫瘍部位別PFS

O-016: 遠隔転移を有するRAS WT大腸癌(mCRC)患者を対象とした、一次治療としてのFOLFOX + パニツムマブとそれに続く維持療法としての5FU／ロイコボリン + パニツムマブまたはパニツムマブ単剤: VALENTINO試験 – Pietrantonio Fら

主な結果

PFS

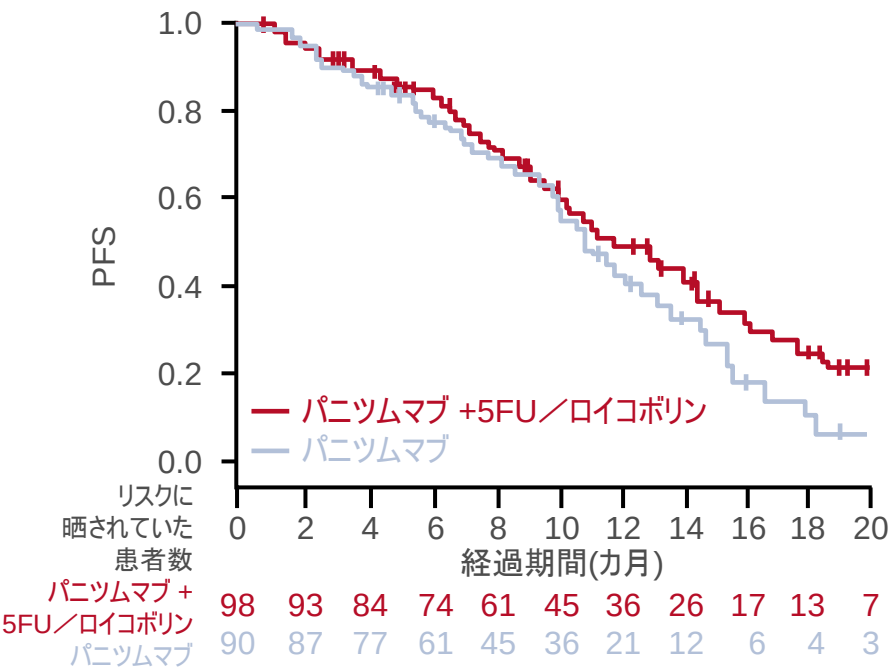


O-016: 遠隔転移を有するRAS WT大腸癌(mCRC)患者を対象とした、一次治療としてのFOLFOX + パニツムマブとそれに続く維持療法としての5FU／ロイコボリン + パニツムマブまたはパニツムマブ単剤: VALENTINO試験 – Pietrantonio F

主要な結果(続き)

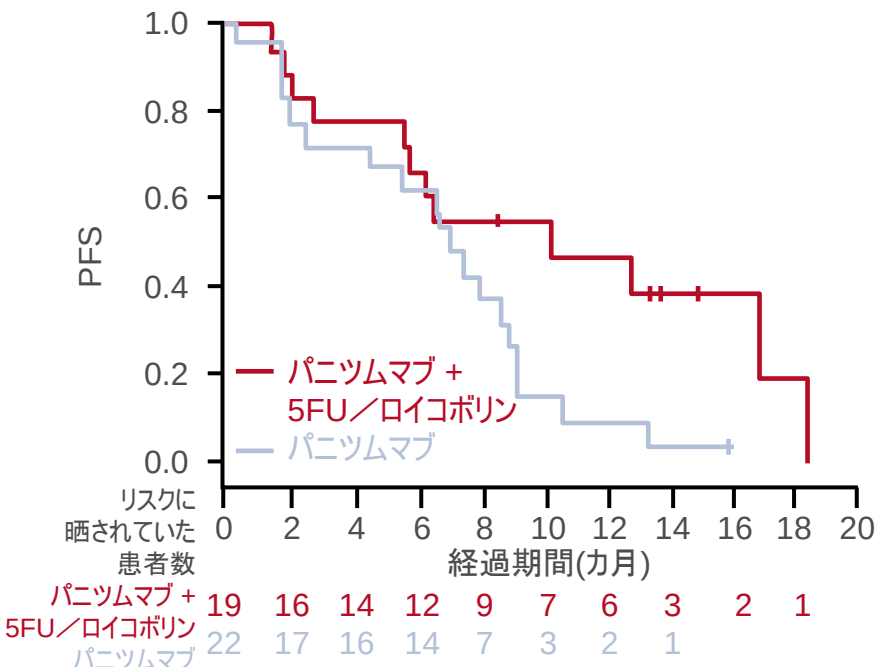
PFS左側の原発腫瘍

	10カ月目のPFS			PFS中央値	
	n	割合(%)	95%CI	カ月	95%CI
A群 (5FU／ロイコボリン+パニツムマブ)	98	64.5	55.0, 75.8	13.2	10.7, 16.0
B群 (パニツムマブ)	90	63.0	52.7, 75.4	11.6	10.1, 14.5



PFS右側の原発腫瘍

	10カ月目のPFS			PFS中央値	
	n	割合(%)	95%CI	カ月	95%CI
A群 (5-FU／ロイコボリン+パニツムマブ)	19	55.6	37.0, 84.0	10.4	5.9, NA
B群 (パニツムマブ)	22	16.2	6.0, 45.2	7.0	5.5, 8.9



O-016: 遠隔転移を有するRAS WT大腸癌(mCRC)患者を対象とした、一次治療としてのFOLFOX + パニツムマブとそれに続く維持療法としての5FU／ロイコボリン + パニツムマブまたはパニツムマブ単剤: VALENTINO試験 – Pietrantonio Fら

主要な結果(続き)

10%以上の患者に発生した AE(%)	5FU／ロイコボリン + パニツムマブ (n=81)		パニツムマブ (n=71)	
	全てのグレード	グレード3以上	全てのグレード	グレード3以上
口内炎／口腔粘膜炎	27	6	8	1
下痢	20	4	10	1
手足症候群	14	5	10	1
末梢神経障害	26	-	13	1
好中球減少症	11	3	1	-
皮膚の発疹	54	22	46	14
爪囲炎	14	1	6	-
低マグネシウム血症	16	1	17	1

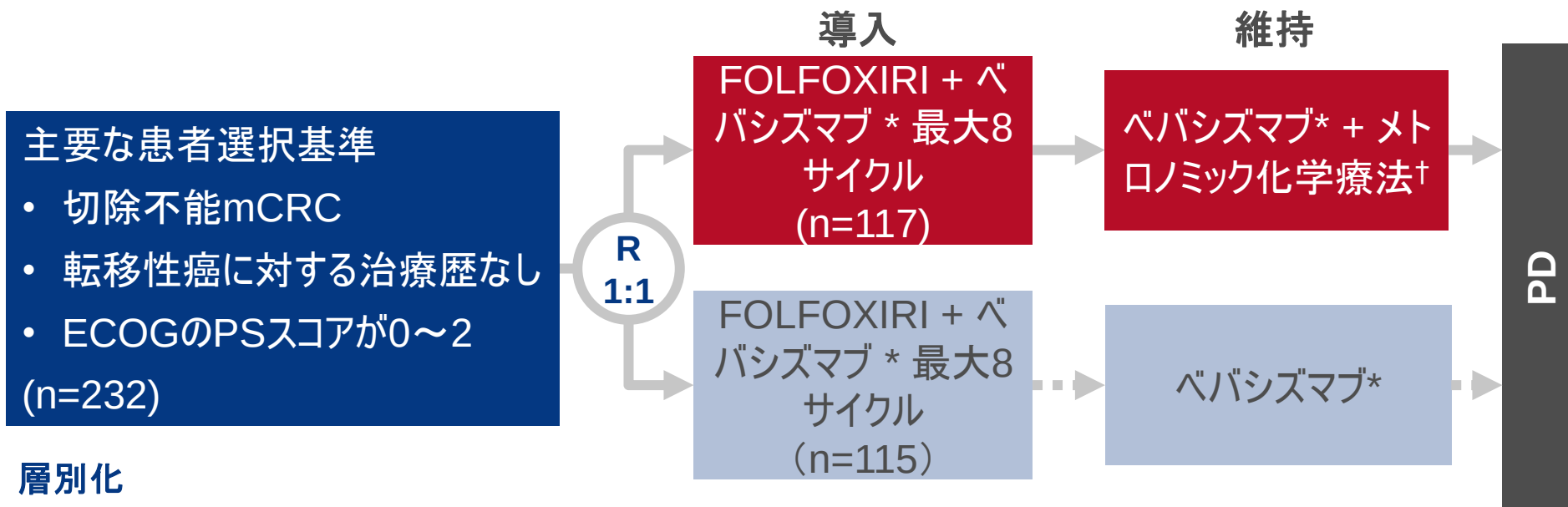
結論

- FOLFOX + パニツムマブによる導入療法を受けたRAS WT mCRC患者では、5FU／ロイコボリン + パニツムマブによる維持療法は、パニツムマブ単剤による維持よりも良好なPFSを提供すると思われる
- PFSは、腫瘍が右側に位置する患者では、特にパニツムマブ単剤による維持では不良であった

O-017: mCRCにおけるFOLFOXIRI + ベバシズマブ(Bev)とそれに続くBev単剤またはBev + メトロノミック化学療法(metroCT)による維持: GONOによる第II相無作為化 MOMA試験の最終結果 – Marmorino Fら

試験の目的

- MOMA試験におけるmCRC患者の維持療法としてのFOLFOXIRI + ベバシズマブとそれに続くベバシズマブ単剤またはベバシズマブ + メトロノミック化学療法の有効性と安全性を評価する



層別化

- ECOG PS (0対1、2)、アジュバント化学療法の施行歴

主要エンドポイント

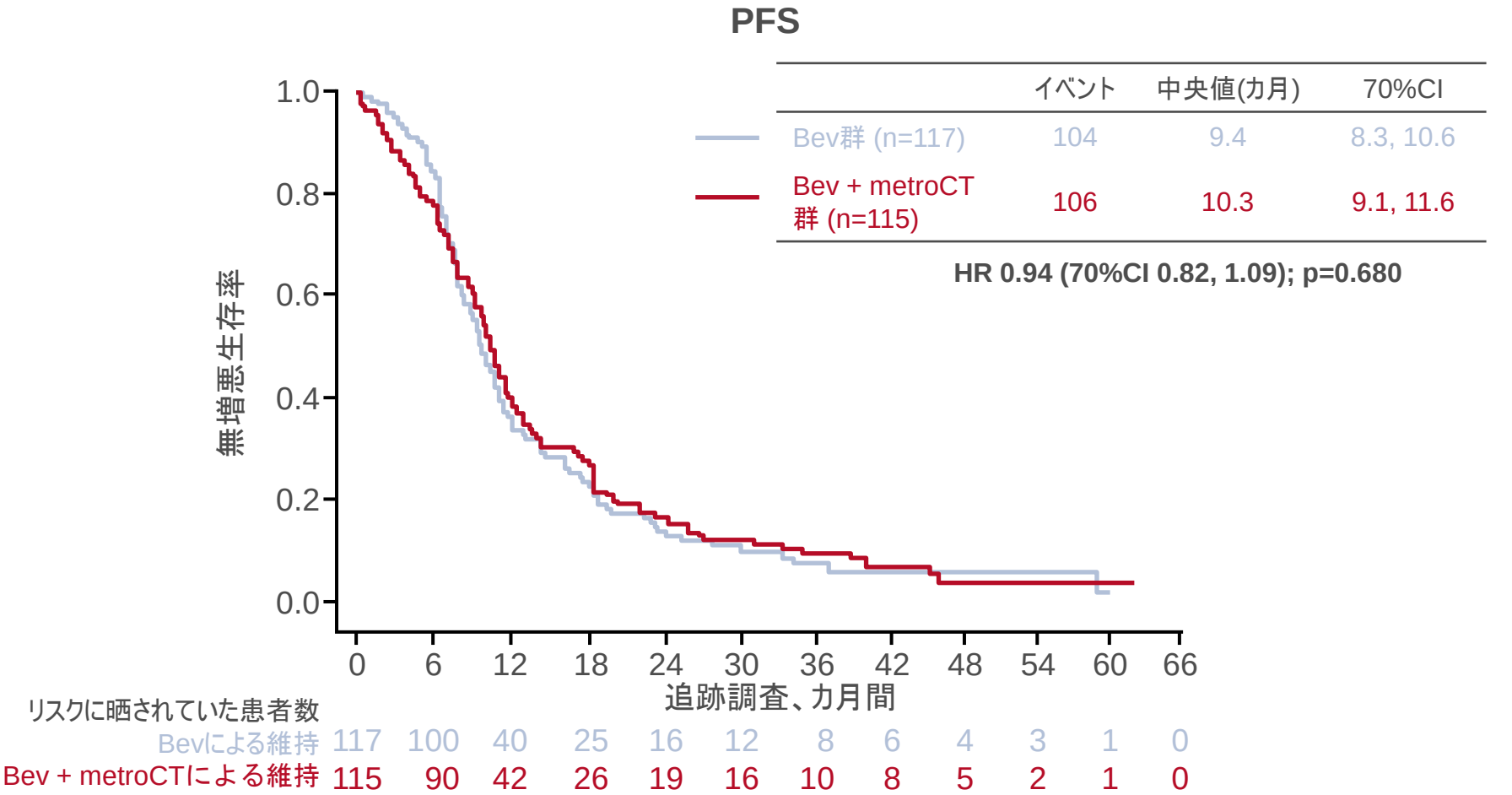
- PFS

副次的エンドポイント

- 安全性、腫瘍部位別PFS

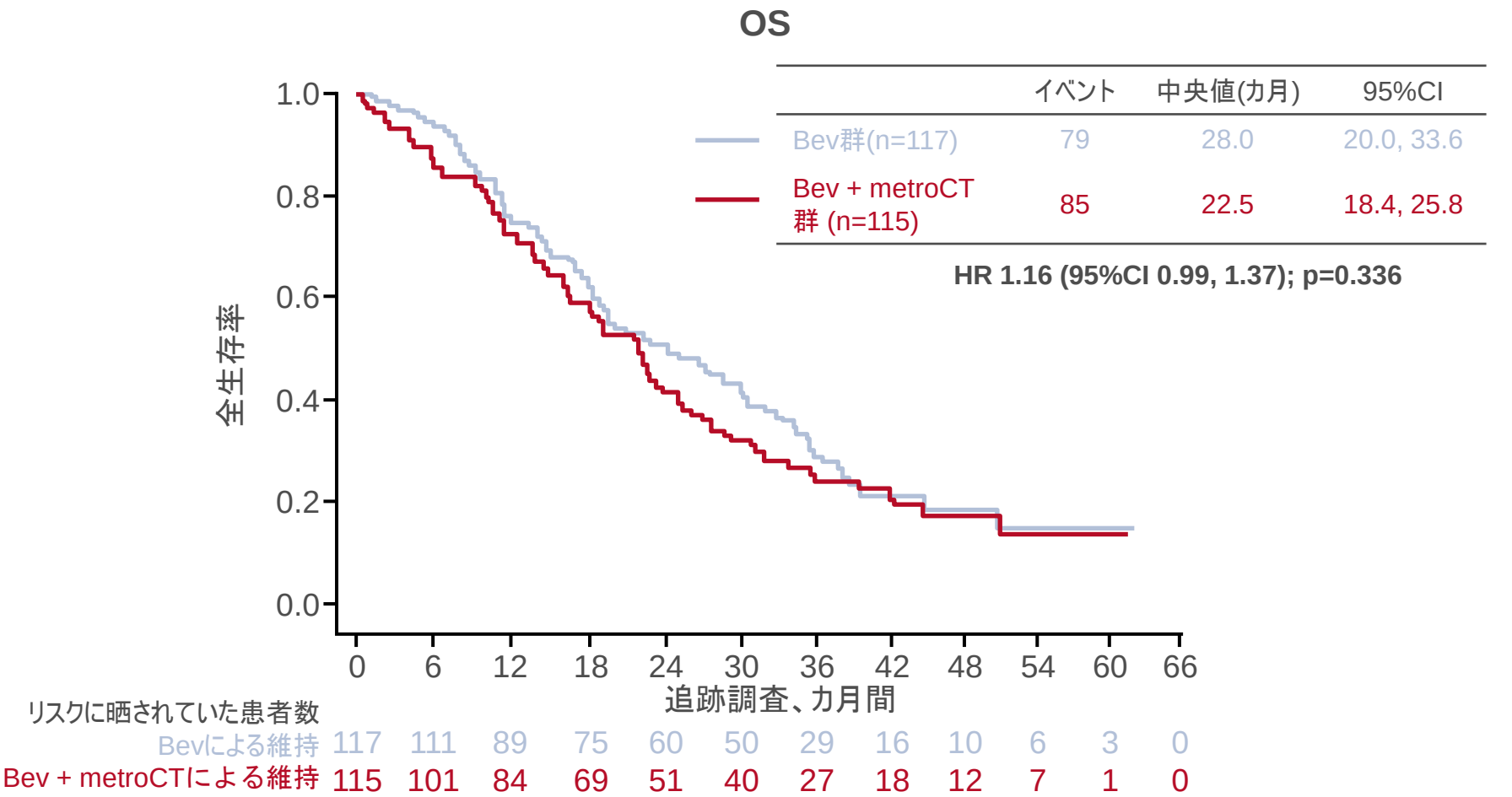
O-017: mCRCにおけるFOLFOXIRI + ベバシズマブ(Bev)とそれに続くBev単剤またはBev + メトロノミック化学療法(metroCT)による維持: GONOによる第II相無作為化MOMA試験の最終結果 – Marmorino Fら

主な結果



O-017: mCRCにおけるFOLFOXIRI + ベバシズマブ(Bev)とそれに続くBev単剤またはBev + メトロニック化学療法(metroCT)による維持: GONOによる第II相無作為化MOMA試験の最終結果 – Marmorino Fら

主要な結果(続き)



O-017: mCRCにおけるFOLFOXIRI + ベバシズマブ(Bev)とそれに続くBev単剤またはBev + メトロノミック化学療法(metroCT)による維持: GONOによる第II相無作為化MOMA試験の最終結果 – Marmorino Fら

主要な結果(続き)

導入期間に5%以上発生するグレード3/4のAE(%)	Bev + メトロノミック化学療法(n=116)	BEV (n=115)
嘔吐	6.1	0.9
下痢	15.6	11.1
好中球減少症	50.4	59.5
発熱性好中球減少症	8.7	13.8
無力症	8.7	12.9
食欲不振	6.1	4.3
高血圧	1.7	5.2
静脈血栓症	5.2	1.7

維持療法中に発生したグレード3/4のAE(%)	Bev + メトロノミック化学療法 (n=78)	BEV (n=88)
好中球減少症	3.9	0
手足症候群	9.1	0
高血圧	3.9	4.5

結論

- mCRC患者では、FOLFOXIRI + ベバシズマブによる導入療法後に維持療法としてベバシズマブにメトロノミック化学療法を追加したがPFSは改善しなかった
- 第一選択治療としてのベバシズマブ含有レジメン後の最善の維持選択肢は、依然としてフルオロピリミジン + ベバシズマブによる標準的治療である

O-020: TRK融合消化管悪性腫瘍患者におけるラロトレクチニブの活性 – Nathenson Mら

試験の目的

- 固形腫瘍患者におけるラロトレクチニブを調査する3件の試験データに由来する、TRK融合消化管悪性腫瘍患者の統合データにおいてラロトレクチニブ(TRK阻害剤)の有効性と安全性を評価する

主要な患者選択基準

- TRK融合
 - 第I相、第I/II相(SCOUT)または第II相Basket(NAVIGATE)試験に選択された
- (n=55; 消化管悪性腫瘍12例*)

ラロトレクチニブ100 mg
bid q4w

ベネフィットが継続する場合、
PD到達以降の治療は許される

主要エンドポイント

- BOR(RECIST規準 v1.1に基づく)

副次的エンドポイント

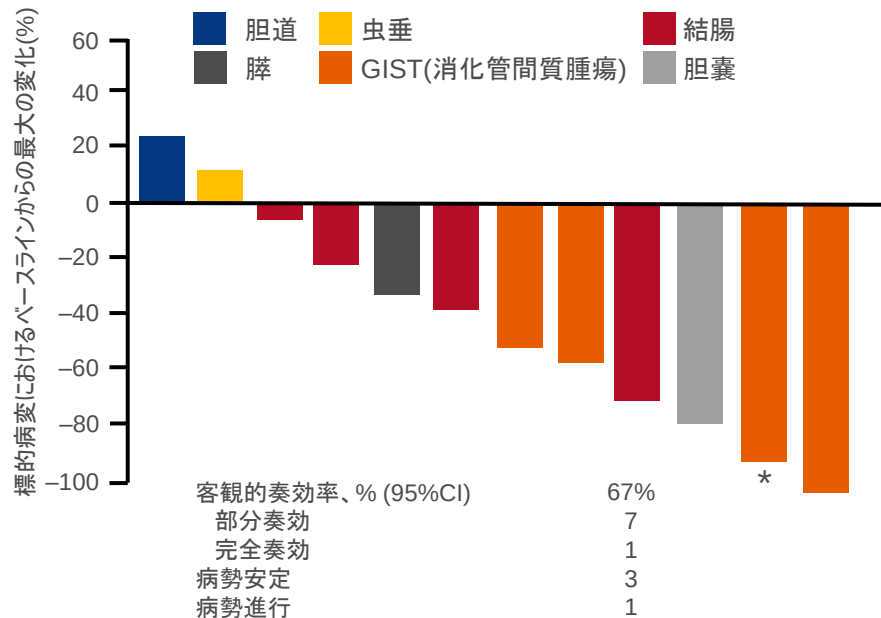
- DoR、PFS、安全性

*結腸、GIST、胆嚢、胆道、虫垂または膵臓

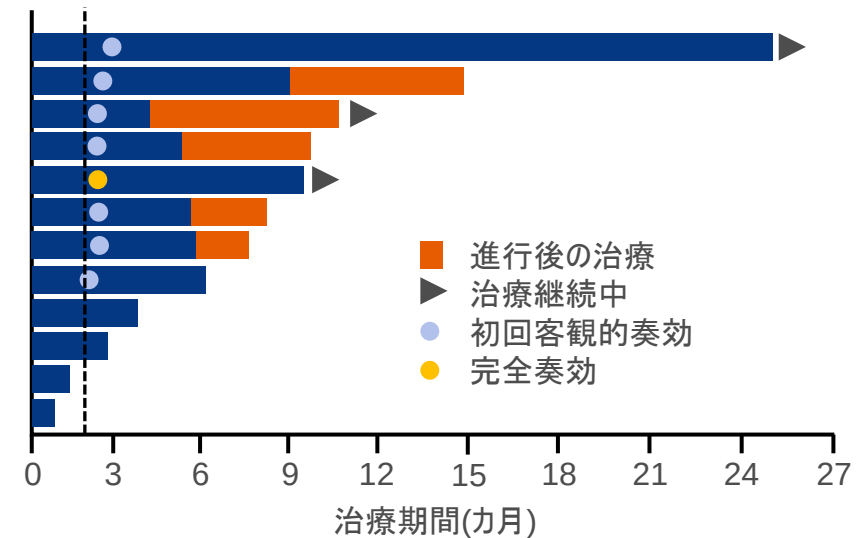
O-020: TRK融合消化管悪性腫瘍患者におけるラロトレクチニブの活性 – Nathenson Mら

主な結果

最良総合効果率



奏効持続期間



奏効達成までの期間の中央値 = 1.8 カ月

*最初にGISTと診断された患者1名が、直腸周囲未分化軟部肉腫と診断された

O-020: TRK融合消化管悪性腫瘍患者におけるラロトレクチニブの活性 – Nathenson Mら

主要な結果(続き)

グレード3のTRAE(%)	
ALT／AST増加	5
浮動性めまい	2
悪心	2
貧血	2
好中球数減少	2

結論

- TRK融合消化管悪性腫瘍を有する患者において、ラロトレクチニブは持続的かつ臨床的意義のある奏効をもたらしながら、長期の治療では最小限の毒性と関連していた

O-021: 進行性高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)大腸癌患者におけるペムブロリズマブの安全性と抗腫瘍活性: KEYNOTE-164 – Le Dら

試験の目的

- KEYNOTE-164試験において進行性MSI-H CRC患者におけるペムブロリズマブの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- 切除不能、局所進行または遠隔転移を有するCRC
 - IHC/PCRによるdMMR/MSI-H CRC
 - 第一選択治療以上の治療歴
 - ECOGのPSスコアが0～1
- (n=63)

ペムブロリズマブ
200 mg q3w

最大2年間
(35サイクル)
またはPD/
毒性/
中止まで投与

主要エンドポイント

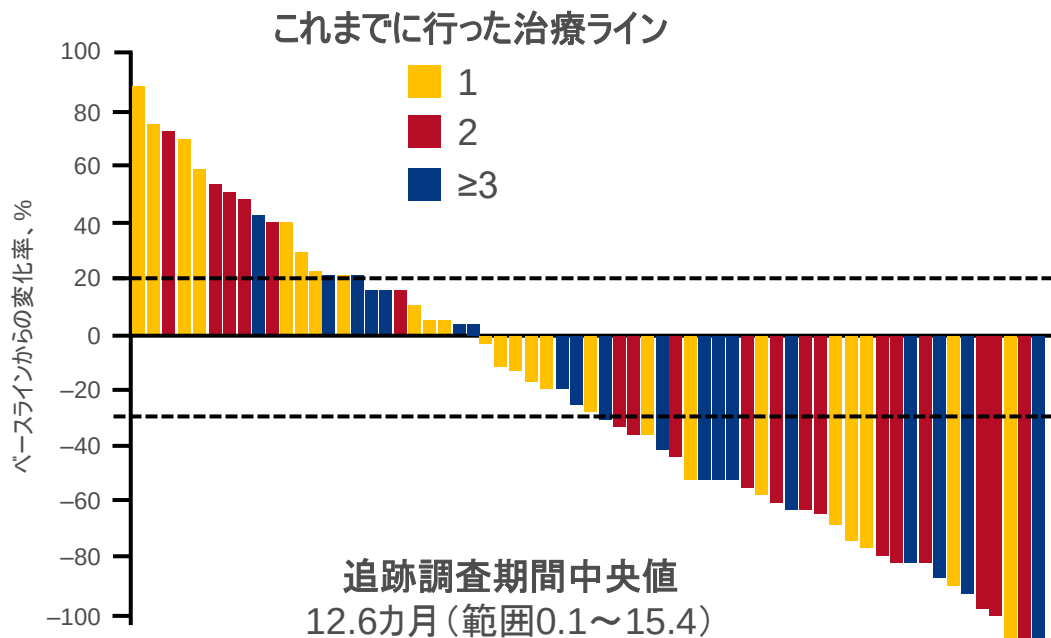
- ORR

副次的エンドポイント

- DoR、PFS、OS、安全性

O-021: 進行性高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)大腸癌患者におけるペムブロリズマブの安全性と抗腫瘍活性: KEYNOTE-164 – Le D_ら

主な結果

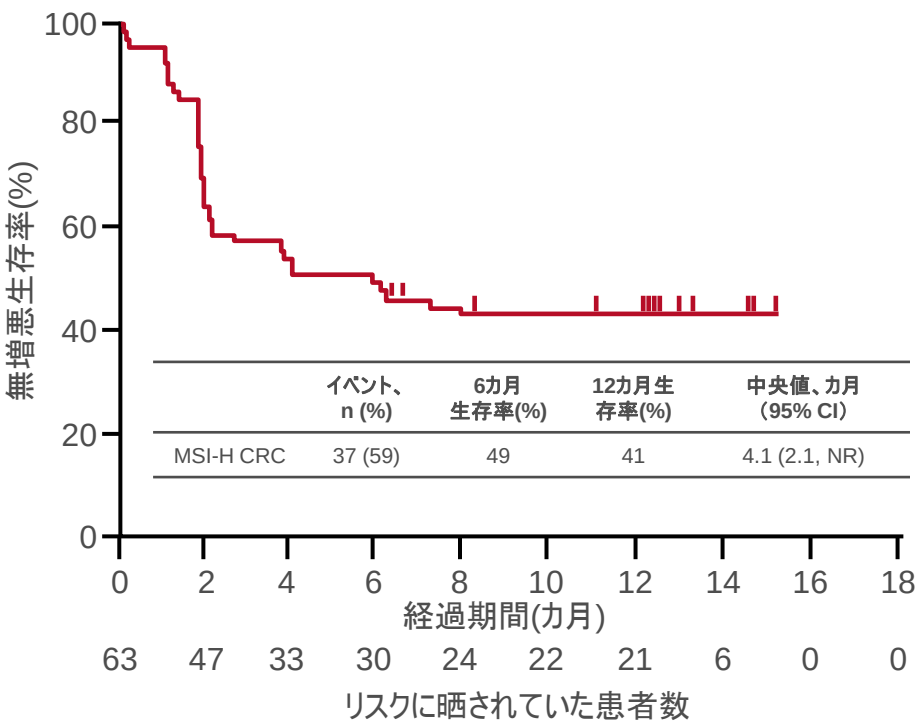


ペムブロリズマブ(n=63)	
ORR, n (%) [95%CI]	20 (32) [21, 45]
CR	2 (3) [0, 11]
PR	18 (29) [18, 41]
SD	16 (25) [15, 38]
PD	25 (40) [28, 53]
DCR	36 (57) [44, 70]
mTTR、カ月間(範囲)	3.9 (1.8, 10.4)
mDOR、カ月(範囲)	NR (2.1+, 13.2+)
ORR, n/N (%) BRAF変異 BRAF WT	1/5 (20) 13/29 (45)
ORR, n/N (%) KRAS変異 KRAS WT	8/22 (36) 11/34 (32)

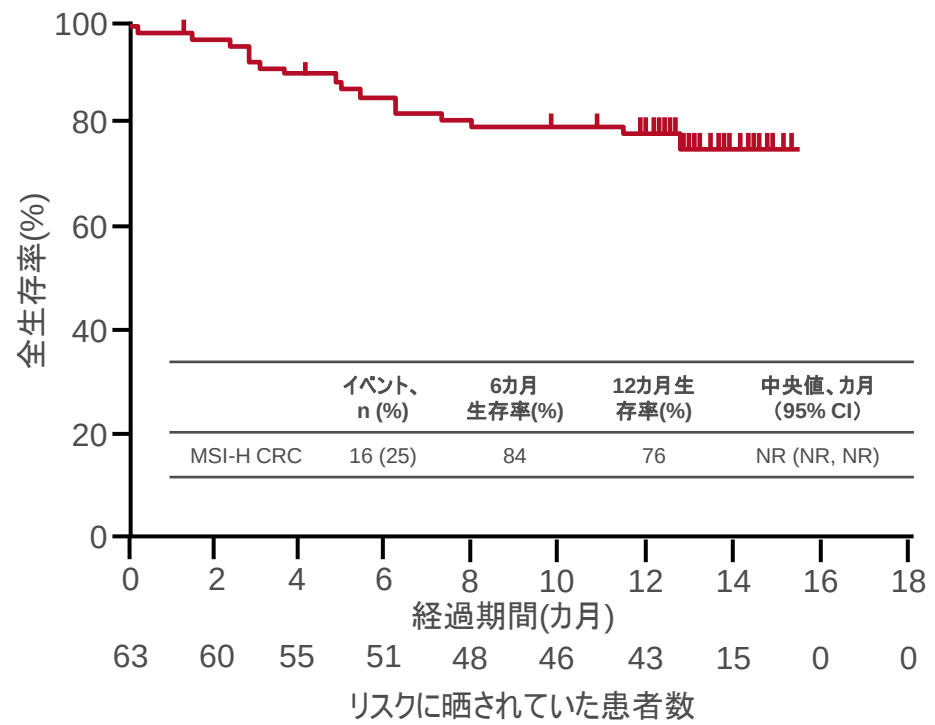
O-021: 進行性高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)大腸癌患者におけるペムブロリズマブの安全性と抗腫瘍活性:KEYNOTE-164 – Le Dら

主要な結果(続き)

PFS

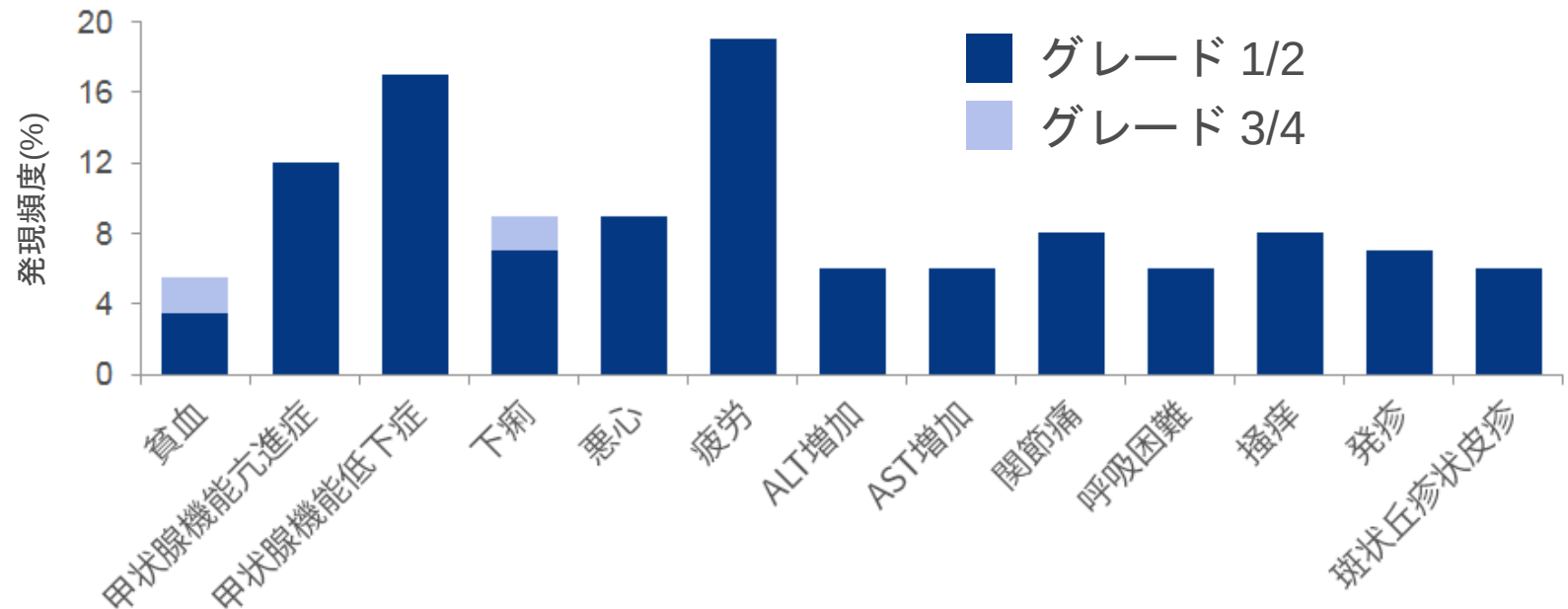


OS



O-021: 進行性高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)大腸癌患者におけるペムブロリズマブの安全性と抗腫瘍活性: KEYNOTE-164 – Le Dら

主要な結果(続き)



結論

- 治療歴のある進行性MSI-H CRC患者において、ペムブロリズマブは、固形腫瘍患者において以前の研究と同等の持続的な奏効と安全性プロファイルを示した

O-022: 集中治療(TASCO1)に適格ではない遠隔転移を有する初回切除不能大腸癌(mCRC)患者におけるトリフルリジン／チペラシル + ベバシズマブおよびカペシタビン + ベバシズマブを評価する第II相試験: 主要解析結果 – Van Cutsem Eら

試験の目的

- TASCO1試験の集中治療に適格でない切除不能なmCRC患者の第一選択療法としてのトリフルリジン／チペラシル + ベバシズマブおよびカペシタビン + ベバシズマブの有効性および安全性を評価する

主要な患者選択基準

- mCRC
- 転移性癌に対する治療歴なし
- 治験責任医師の判断による集中療法の対象外
- ECOGのPSスコアが0～2 (n=153)

主要エンドポイント

- PFS

R

トリフルリジン／チペラシル35 mg
bid D1～5、8～12 +
ベバシズマブ 5 mg/kg D1、15
q4w (n=77)

PD/
毒性/
患者の
判断

層別化

- RAS状態、ECOG PS、国

カペシタビン1250 または
1000 mg/m² bid D1～14 + ベバ
シズマブ 7.5 mg/kg IV D1 q3w
(n=76)

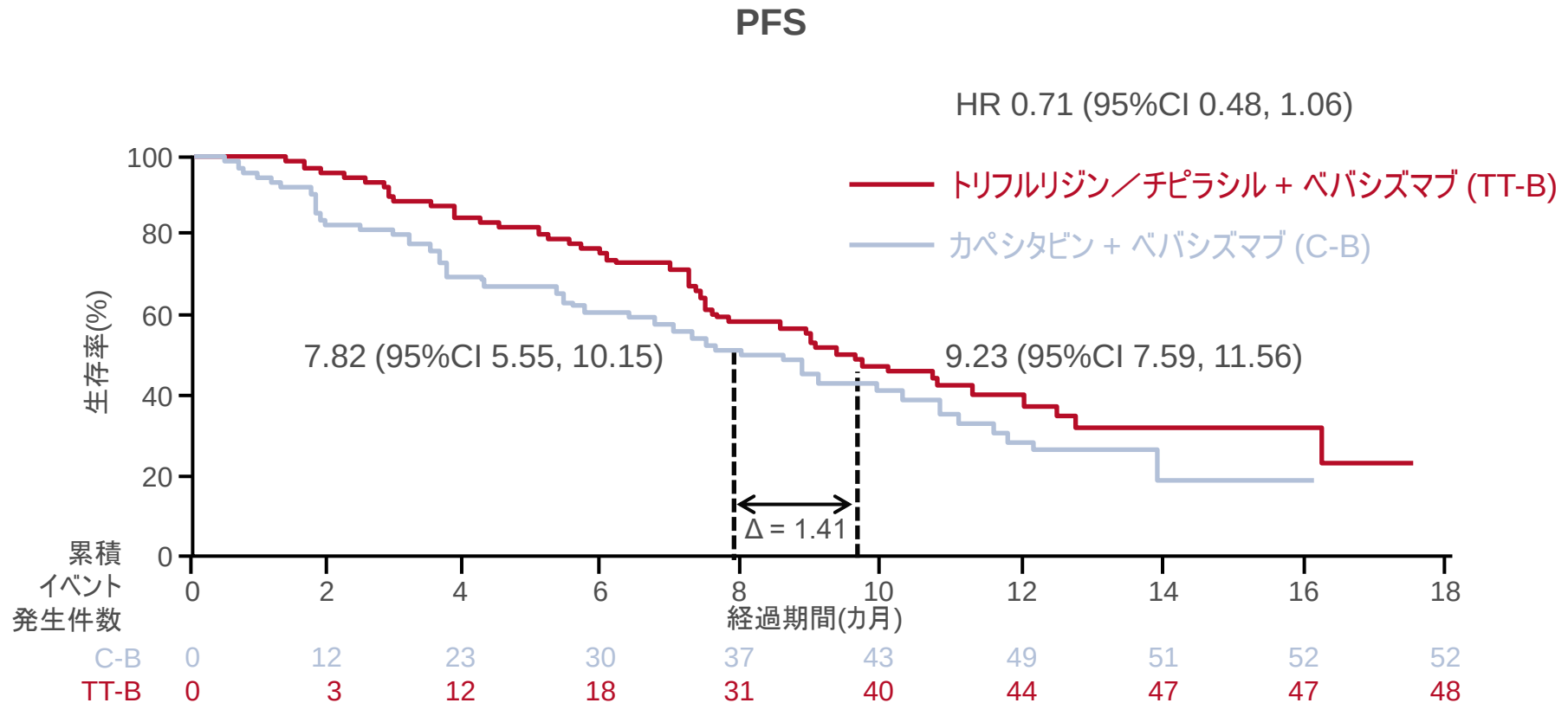
PD/
毒性/
患者の
判断

副次的エンドポイント

- OS、ORR、DCR、安全性、QoL

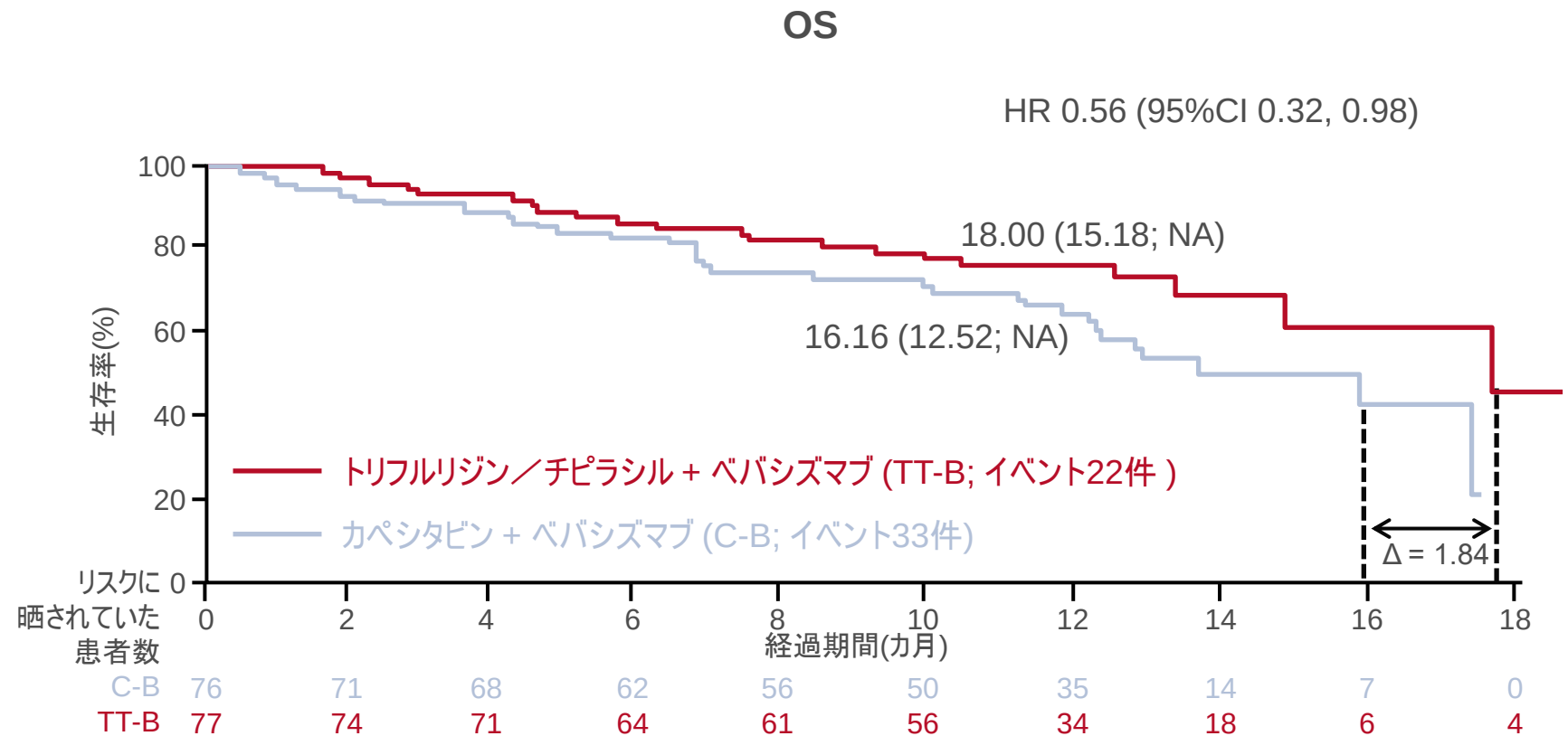
O-022: 集中治療(TASCO1)に適格ではない遠隔転移を有する初回切除不能大腸癌(mCRC)患者におけるトリフルリジン／チピラシル + ベバシズマブおよびカペシタビン + ベバシズマブを評価する第II相試験: 主要解析結果 – Van Cutsem Eら

主な結果



O-022: 集中治療(TASCO1)に適格ではない遠隔転移を有する初回切除不能大腸癌(mCRC)患者におけるトリフルリジン／チピラシル + ベバシズマブおよびカペシタビン + ベバシズマブを評価する第II相試験: 主要解析結果 – Van Cutsem Eら

主要な結果(続き)



O-022: 集中治療(TASCO1)に適格ではない遠隔転移を有する初回切除不能大腸癌(mCRC)患者におけるトリフルリジン／チピラシル + ベバシズマブおよびカペシタビン + ベバシズマブを評価する第II相試験: 主要解析結果 – Van Cutsem Eら

主要な結果(続き)

AE、n (%)	トリフルリジン／チピラシル + ベバシズマブ (n=77)	カペシタビン + ベバシズマブ (n=76)
AE	77 (100)	74 (97.4)
SAE	42 (54.5)	44 (57.9)
グレード3以上の有害事象(AE)	68 (88.3)	53 (69.7)
全てのTRAE	75 (97.4)	68 (89.5)
グレード3以上のTRAE	60 (77.9)	33 (43.4)
重篤なTRAE	25 (32.5)	17 (22.4)
試験薬の投与中止につながったもの	31 (40.3)	28 (36.8)
治療歴期間中の死亡	4 (5.2)	9 (11.8)

結論

- 集中治療に適格でないmCRC患者において、トリフルリジン／チピラシル + ベバシズマブは9.2カ月のmPFSを示し、許容可能な安全性プロファイルを有していた
- バイオマーカーおよびQoLの解析が進行中である

O-024: 遠隔転移を有するRAS野生型大腸癌m(CRC)患者の第一選択治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ対FOLFOXIRI: AIO (AIO-KRK0109)の無作為化第II相VOLFI試験 – Geissler Mら

試験の目的

- mCRC患者を対象として、第一選択治療としてのパニツムマブ + mFOLFOXIRI対FOLFOXIRI単剤の有効性および安全性を評価する

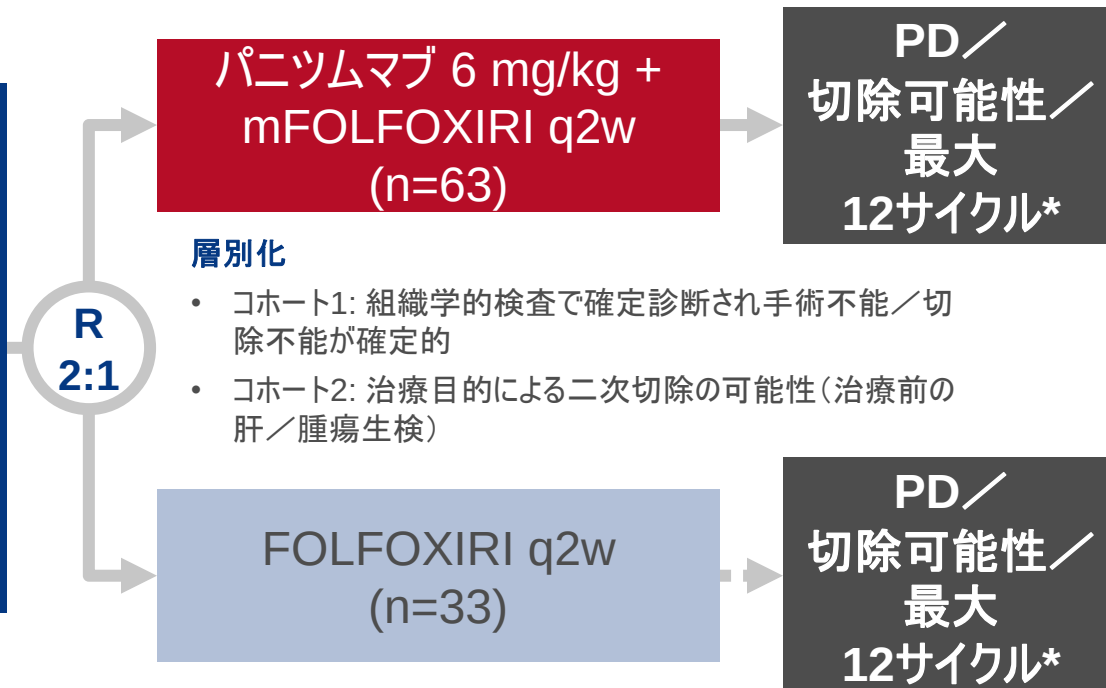
主要な患者選択基準

- 切除不能mCRC
- WT RAS
- 第一選択治療(無作為化の前にFOLFIRINOX1サイクルを許可)
- ECOGのPSスコアが0~1 (n=96)

主要エンドポイント

- ORR

*切除可能な場合: 手術後に最大12サイクルの試験実施計画書に規定される治療、12サイクル後のCR/PR/SD: 再導入(同じ組み合わせ)がPDで推奨される



副次的エンドポイント

- TRR、再発までの時間、PFS、OS、安全性、QoL

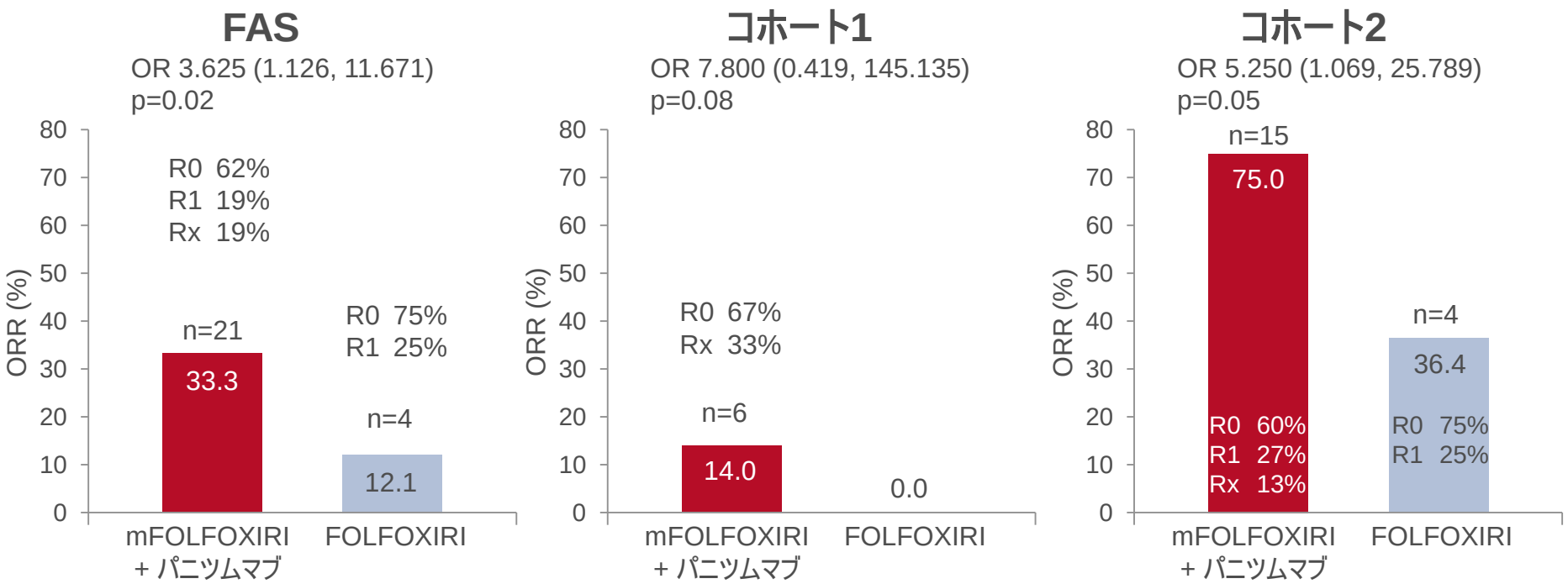
O-024:遠隔転移を有するRAS野生型大腸癌m(CRC)患者の第一選択治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ対FOLFOXIRI:AIO(AIO-KRK0109)の無作為化第II相VOLFI試験 – Geissler Mら

主な結果

	パニツムマブ + mFOLFOXIRI (n=63)	FOLFOXIRI単剤 (n=33)	OR (95%CI); p値
ORR、% (95%CI)	87.3 (76.5, 94.4)	60.6 (42.1, 77.1)	4.469 (1.614, 12.376); 0.004
	パニツムマブ + mFOLFOXIRI	FOLFOXIRI 単剤	OR (95%CI); p値
腫瘍部位別 ORR (%)			
左側 (n=78)	90.6	68.0	4.518 (1.298, 15.718); 0.02
右側 (n=18)	70.0	37.5	3.889 (0.543, 27.886); 0.34
変異状態別 ORR (%)			
RAS/BRAF WT (n=60)	86.0	64.7	3.364 (0.902, 12.549); 0.08
BRAF変異 (n=16)	85.7	22.2	21.000 (1.504, 293.25); 0.04

O-024:遠隔転移を有するRAS野生型大腸癌m(CRC)患者の第一選択治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ対FOLFOXIRI:AIO(AIO-KRK0109)の無作為化第II相VOLFI試験 – Geissler Mら

主要な結果(続き)



	パニツムマブ + FOLFOXIRI (n=63)	FOLFOXIRI単剤 (n=33)	HR (95%CI); p値
mPFS、カ月 (95%CI)	9.7 (9.0, 11.7)	10.1 (7.8, 12.1)	0.920 (0.584, 1.451); 0.72

O-024: 遠隔転移を有するRAS野生型大腸癌m(CRC)患者の第一選択治療としてのmFOLFOXIRI + パニツムマブ対FOLFOXIRI: AIO (AIO-KRK0109)の無作為化第II相VOLFI試験 – Geissler Mら

主要な結果(続き)

患者の5%以上で発生するグレード3以上の非血液学的AE	パニツムマブ + mFOLFOXIRI (n=64)	FOLFOXIRI単剤 (n=33)
悪心	9.4	-
嘔吐	9.4	3.0
下痢	25.0	12.1
口内炎	9.4	-
疲労	7.8	-
疼痛	7.8	3.0
感染症	12.5	12.1

結論

- mCRC患者では、VOLFI試験における第一選択治療としてのパニツムマブ + mFOLFOXIRIは、FOLFOXIRIに対してORRを有意に改善した
- パニツムマブ + mFOLFOXIRIは、患者の大部分が進行癌という事実にもかかわらず、mFOLFOXIRIに対して非常に高い切除率が得られた
- パニツムマブ + mFOLFOXIRIは、重要かつ管理可能なGI毒性と関連しているため、ECOG PS 0～1の患者にのみ用いるべきである

O-027: BEACON CRC試験の安全性導入期: BRAF阻害剤エンコラフェニブ + MEK阻害剤ビニメチニブ + EGFR阻害剤セツキシマブのBRAF^{V600E}mCRCに対する評価 – Van Cutsem Eら

試験の目的

- 安全性導入期完了後のBRAF V600E変異mCRC患者におけるビニメチニブ + エンコラフェニブ + セツキシマブの有効性と安全性を評価する*

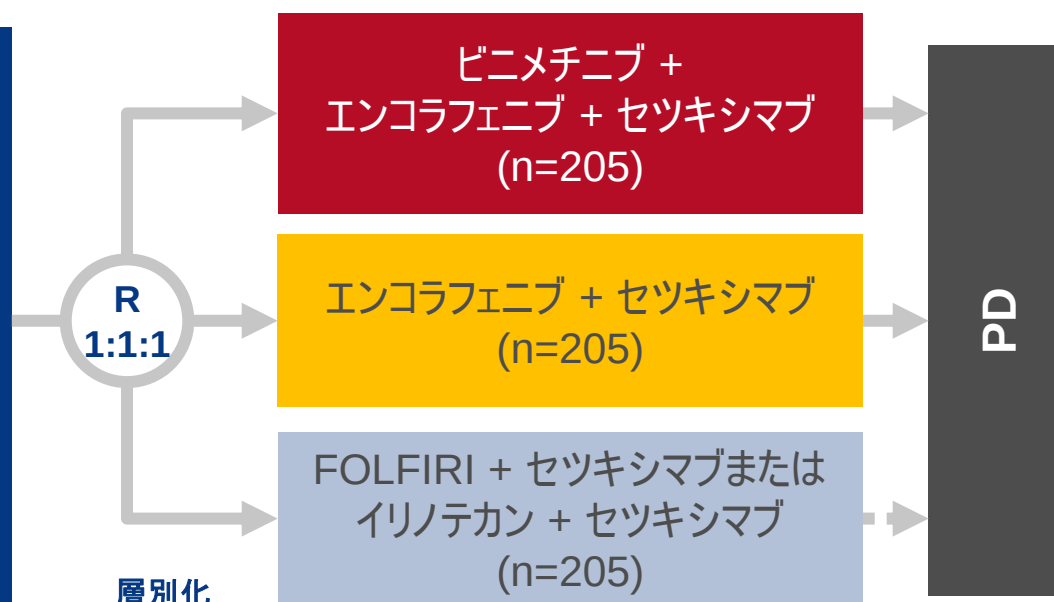
主要な患者選択基準

- BRAF V600E 変異 mCRC
 - 1または2種類のレジメン後の進行
 - RAF、MEK、EGFR阻害剤による治療歴なし
 - セツキシマブに不適格
 - ECOGのPSスコアが0～1
- (n=615)

主要エンドポイント

- ORR

*安全性導入期(n=30): ビニメチニブ45 mg bid;
エンコラフェニブ300 mg / 日; セツキシマブ400 mg / m²(初期)の
後250 mg / m²qw



層別化

- BRAF V600E変異状態、ECOG PS、施行レジメン数(1/2)

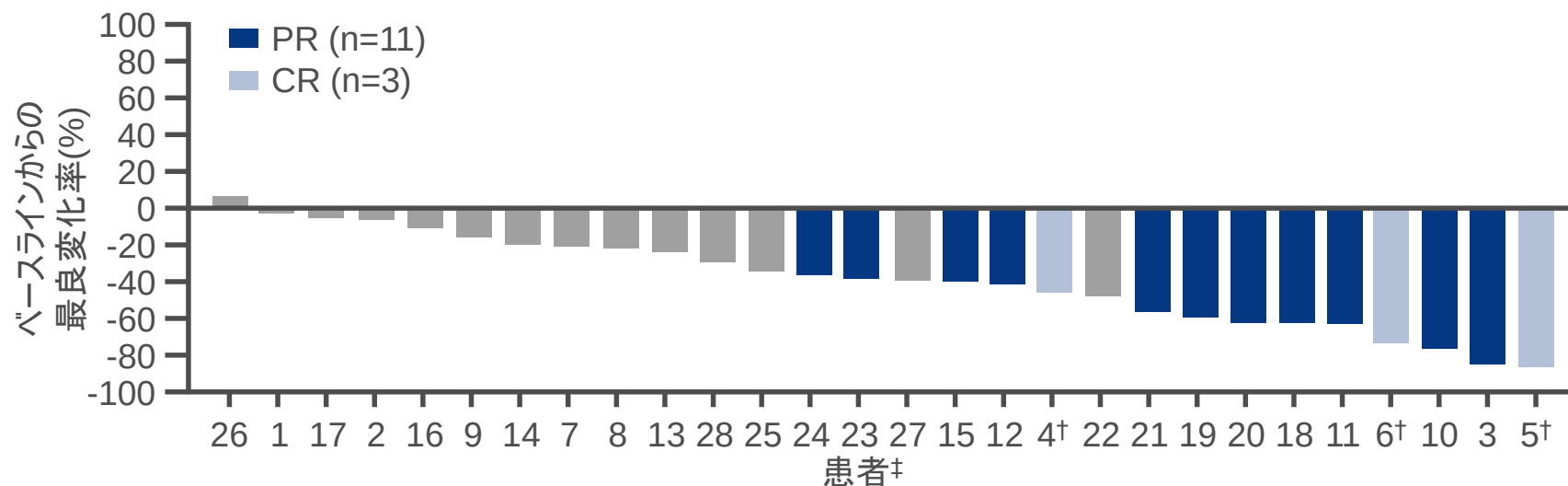
副次的エンドポイント

- OS、PFS、安全性

O-027: BEACON CRC試験の安全性導入期: BRAF阻害剤エンコラフェニブ + MEK阻害剤ビニメチニブ + EGFR阻害剤セツキシマブの $BRAF^{V600E}$ mCRC に対する評価 – Van Cutsem Eら

主な結果

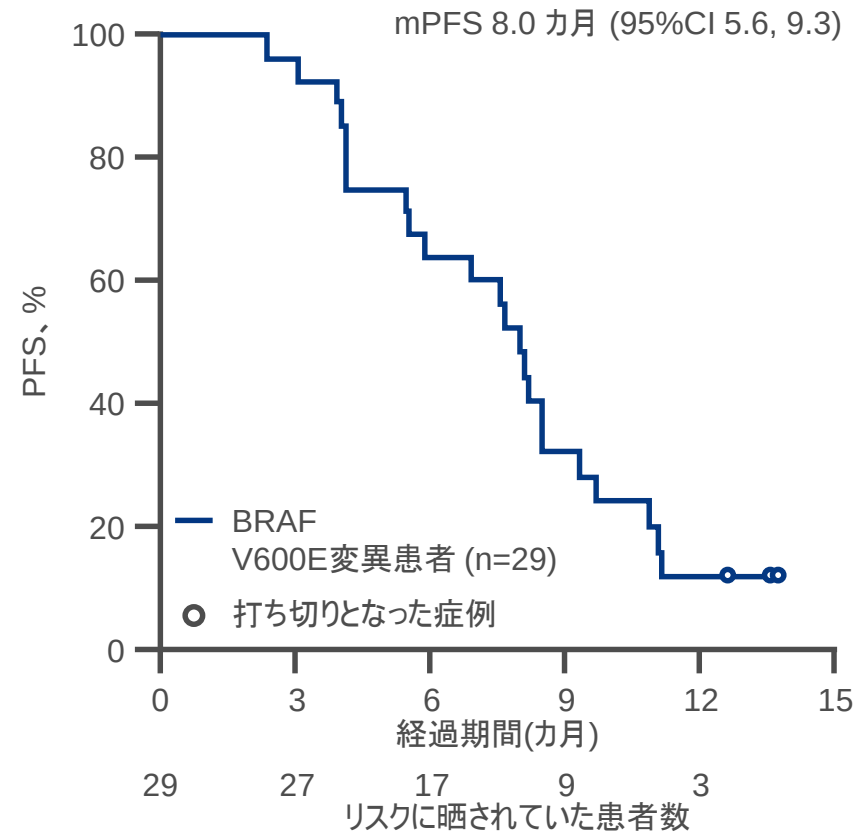
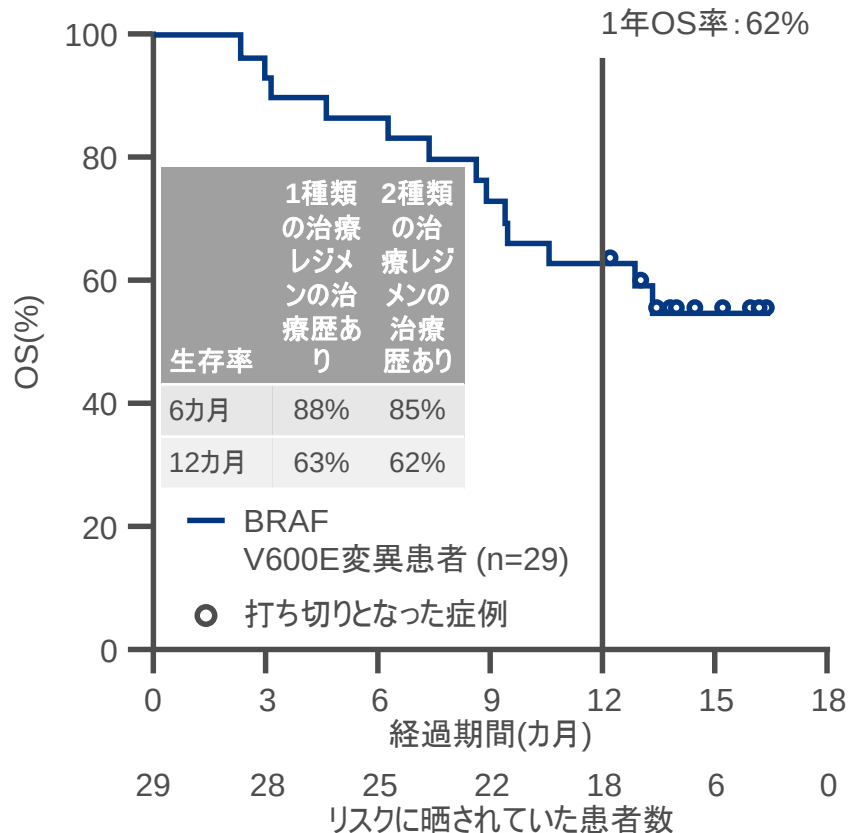
確認された最良の ORR (RECIST1.1による評価)	BRAF V600E変異患者 (n=29)
ORR (CR + PR)、n (%) [95%CI]	14 (48) [29, 67]
CR、n (%)	3 (10)
PR、n (%)	11 (38)
SD、n (%)	13 (45)
PD、n (%)	0 (0)
奏効性評価不能*、n (%)	2 (7)



*ITT解析あたりの非奏効例; †リンパ節疾患患者では、RECIST 1.1と一致して短軸方向に減少するCRと定義される; ‡患者1名はベースライン長径和を有していないため提示されていない

O-027: BEACON CRC試験の安全性導入期: BRAF阻害剤エンコラフェニブ + MEK阻害剤ビニメチニブ + EGFR阻害剤セツキシマブの $BRAF^{V600E}$ mCRC に対する評価 – Van Cutsem Eら

主要な結果(続き)



- OS中央値未到達(データは12.6カ月まで検証済み)
- 1～2種のレジメン治療歴を有する患者のmPFSはそれぞれ8.0(95%CI 4.0、9.3)、8.1(95%CI 4.1、10.8)カ月であった

O-027: BEACON CRC試験の安全性導入期: BRAF阻害剤エンコラフェニブ + MEK阻害剤ビニメチニブ + EGFR阻害剤セツキシマブのBRAF^{V600E}mCRCに対する評価 – Van Cutsem Eら

主要な結果(続き)

AE、n (%)	患者(n=30)
AE総数	30 (100)
グレード 3/4	21 (70)
投与中止につながったAE*†	6 (20)
投与中断／用量変更につながったAE†	5 (17)
治療中の死亡‡(試験中止から30日以内のものを含む)	5 (17)

結論

- BRAF V600E変異mCRC患者では、ビニメチニブ、エンコラフェニブ + セツキシマブの3剤療法により ORR、PFSおよびOSが改善した
- 3剤療法に予期せぬ毒性は認められず、容認可能な安全性プロファイルを示した
- BEACON CRC第III相試験の登録が進行中である

*(n=1)、呼吸困難(n=1)、疲労(n=1)、過敏症(n=1)、倦怠感(n=1)および網膜剥離(n=1);†複数の試験薬の投与中止または投与中断／用量変更; ‡治療上の死亡は疾患進行に起因していた

Van Cutsem Eら、Ann Oncol 2018;29(suppl 5):abstr O-027