

# Dabrafenib v monoterapii u BRAF+ nemalobuněčného karcinomu plic – naše zkušenosti

## Dabrafenib monotherapy in BRAF+ non-small cell lung cancer – our experience

Fischer O.<sup>1</sup>, Kolek V.<sup>1</sup>, Rozsivalová D.<sup>1</sup>, Tichý T.<sup>2</sup>, Škarda J.<sup>2</sup>, Drábek J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup> Ústav patologie, LF UP v Olomouci

<sup>3</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, UP v Olomouci

### Souhrn

**Východiska:** Aktivační mutace *BRAF* vedou ke konstitutivní aktivaci MAP kinázové signální kaskády, která stimuluje buněčnou proliferaci. Jsou známy především u maligního melanomu, vyskytují se však méně často i u dalších tumorů, vč. nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), kde jsou přítomny v 1–2 % [1,2]. **Případ:** Presentujeme případ dvou pacientek s BRAF+ NSCLC léčených v letech 2018–2019 na naší klinice dabrafenibem v 3. linii terapie a stručný přehled informací o dabrafenibu a jeho použití v monoterapii BRAF+ NSCLC. **Závěr:** Monoterapie inhibitory BRAF představuje viabilní alternativu pro nemocné s BRAF+ NSCLC nevhodné ke kombinované terapii s trametinibem. Problémem zůstává absence řádné indikace a úhrady pro případy NSCLC vyžadující individuální schvalování léčby.

### Klíčová slova

dabrafenib – *BRAF* – karcinom plic – nemalobuněčný – NSCLC – monoterapie

### Summary

**Background:** Activating *BRAF* mutations result in constitutive activation of the MAP kinase signaling cascade, stimulating cell proliferation. *BRAF* mutations are typical for malignant melanoma, but occur less frequently in other tumors, including in 1–2% cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) [1,2]. **Case:** We present two case reports of BRAF+ NSCLC patients, treated with 3rd line dabrafenib monotherapy on our department, and also brief review of available information about dabrafenib and its use in monotherapy of BRAF+ NSCLC. **Conclusion:** Monotherapy with BRAF inhibitors presents a viable alternative for BRAF+ NSCLC patients, incapable of combined therapy with trametinib. The lack of proper indication and reimbursement for NSCLC cases remains a problem, and individual treatment approval is required.

### Key words

dabrafenib – *BRAF* – lung cancer – non-small cell – NSCLC – monotherapy

Podpořeno z programového projektu MZ ČR, reg. č. 16–32318A.

Supported by a program project of the Ministry of Health of the Czech Republic, reg. No. 16–32318A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. Ondřej Fischer**  
Klinika plicních nemocí  
a tuberkulózy FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6  
779 00 Olomouc  
e-mail: [ondrej.fischer@fnol.cz](mailto:ondrej.fischer@fnol.cz)

Obdrženo/Submitted: 18. 3. 2020

Přijato/Accepted: 13. 6. 2020

doi: 10.48095/ccko2020458

## Úvod

Karcinom plic patří mezi nejčastější novotvary v ČR jak co do incidence, tak mortality. Jeho nemalobuněčná forma vykazuje přítomnost cílitelných aktivačních (tzv. driver) mutací v zhruba 25 % [3], při použití metod sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) až 65 % [4]. V reálné praxi je záchyt mírně nižší, např. s ohledem na omezené možnosti biopsie dle lokace tumoru, stav nemocného aj. [5]. Mutace *BRAF* je v současnosti testována na žádost klinika a u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) bývá detekována v 1–3 % případů [1,6]. *BRAF* je serin/threoninová kináza nacházející se v signální kaskádě RAS-RAF-MEK-ERK, účastníci se buněčné proliferace [7]. Nejčastější je mutace V600E (či též V600G (kyselina glutamová = symbol E) – vyskytuje se v 50–80 % [8,9]. Tato mutace vede k výraznému zvýšení aktivity tyrozinkinázy proti nemutované formě (12x) a působí jako onkogenní stimulus. Mutace mimo pozici 600 jsou méně časté a jejich onkogenní aktivita není zatím přesně objasněna [10]. *BRAF* mutace u NSCLC se vyskytují bez vazby na věk, kouření či pohlaví [11,12], vykazují vyšší četnost adenokarcinomů (testování skvamózních karcinomů se zpravidla neprovádí). Představuje však vhodný cíl pro cílenou terapii tyrozinkinázovými inhibitory [13].

## Popis případu

Naše první kazuistika prezentuje ženu, nekuřačku, v době diagnózy (2016) 79 let, hypertoničku, s lehkou renální insuficiencí (glomerulární filtrace 50 ml/min), hyperlipidemií a diabetem II. typu na dietě, 149 cm / 55 kg. Klinické potíže začaly v březnu 2016 v podobě dušnosti podmíněné objemným fluidothoraxem vpravo, se kterým byla odeslána na naše pracoviště. V pleurální punkci cytolog popsal buňky adenokarcinomu. Další došetření zahrnovalo bronchoskopii, při které byl zjištěn jen útlak pravostranného hemisystému zvenčí výpotkem; forceps biopsií z periferie S6 vpravo však byly zachyceny struktury adenokarcinomu plicního origa (CK7+, TTF1+). Vyšetření prediktivních markerů kitem IntellMed (ČR) prokázalo negativitu receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR), anaplastické lymfokinázy (ALK) a genu *ROS1* a pozitivní *BRAF* mutaci V600E, staging dle PET 4/216 T4N3M1a, st. IV dle TNM-7. Pacientka byla v 1. linii léčena 4 cykly karboplatiny, paklitaxelu a bevacizumabu, s výraznou parciální regresí plicních lézí i lymfadenopatie, kompletní resorbci výpotků, následně udržovací léčba bevacizumabem – stabilizace nemoci až do září 2018, kdy dochází k drobnoložiskové disseminaci do obou plic a recidivuje fluido-

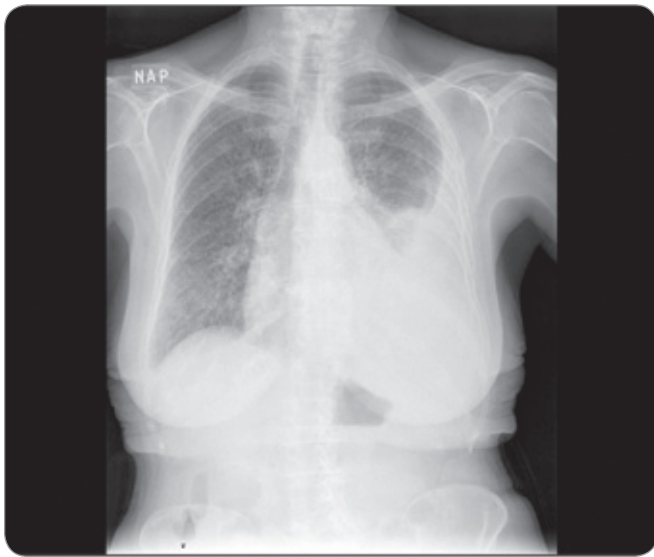
thorax, tentokrát vlevo. Do 2. linie zvolen pemetrexed, po 4. cyklu však zjevná progresse, další chemoterapii již pacientka ani rodina nebyly nakloněny s ohledem na věk a celkovou slabost. S ohledem na přítomnost *BRAF* mutace a non-VZP zdravotní pojišťovnu bylo zažádáno do 3. linie o dabrafenib dle paragrafu 16 zákona 48/1997 Sb., zvažovaný trametinib nebyl připojen z obavy o celkovou toleranci zesláblou pacientkou a z potenciální toxicity. Po vyžádání doplňkové vyjádření byl dabrafenib pojišťovnou schválen a v prosinci 2018 nasazen v dávce 75 mg 2-0-2. V době nasazení pacientka váží 46 kg, PS (performance status) 1–2, je dušná při malé námaze, kašel jen částečně tlumen antitusiky. Během 14 dní dochází k výraznému ústupu kašle i dušnosti, pacientka vysazuje antitusika, lépe jí, přibírá 2 kg, pro bolesti končetin a myalgie však rodina sama snížila dávku na 1-0-1, kterou pacientka tolerovala již bez problémů. Jiná toxicita se nevyskytovala. Léčebná odpověď byla potvrzena již po 5 týdnech léčby neplánovanou výpočetní tomografií (CT) (provedeno akutně na pohotovosti pro bolesti zad, vyloučena generalizace, dle neurologa dekompenzace chronického vertebrogenního algického syndromu, zaléčeno úspěšně nesteroidními antiflogistiky), kontrolními CT a skiagramy (obr. 1–4). Výrazná parciální



Obr. 1. Kazuistika 1, CT hrudníku 9/2018 (před zahájení léčby). ©FNOL 2018.  
CT – výpočetní tomografie



Obr. 2. Kazuistika 1, CT hrudníku 7/2019. ©FNOL 2019.  
CT – výpočetní tomografie



Obr. 3. Kazuistika 1, skiagram hrudníku 11/2018 (den zahájení léčby). ©FNOL 2018.



Obr. 4. Kazuistika 1, skiagram hrudníku 05/2020. ©FNOL 2020.

regrese trvá i ke květnu 2020 (tj. 17 měsíců), pacientka nadále užívá dabrafenib 75 mg 2 × 1, bez významné toxicity, PS 1.

Druhá kazuistika představuje ženu, nekuřačku, silně obézní (BMI 37), špatně kompenzovanou, dietně non-compliantní diabetičku II. typu na inzulínu, s anamnézou alergického astma bronchiale. Potíže se objevily na začátku roku 2018 v podobě paraneoplastické trombózy v. subclavia vpravo, následně došetřována a léčena ve spádovém zařízení od března 2018. Tumor byl verifikován endoskopicky, primární ložisko v horním laloku vpravo, histologicky adenokarcinom, EGFR a ALK negativní, pozitivní *BRAF* mutace V600G kitem IntellMed, dle CT T2bN3M1a, stadium IV/TNM-7, maligní fluidothorax vpravo, cytologicky ověřený. V 1. linii podáno 6 cyklů chemoterapie CBDCA + vinorelbin od dubna do září 2019, kdy se objevuje progresse v podobě generalizace do CNS (3 drobné léze dle MRI, ošetřeny gama nožem – Nemocnice Na Homolce, Praha) v lednu 2019, následně odeslána na naše pracoviště. V 2. linii léčena pemetrexedem, celkem 6 cyklů, v červnu 2019 dochází ke generalizaci do plic oboustranně. Pacientka PS 1, tedy zažádáno o úhradu dabrafenibu na paragraf 16 zákona 48/1997 Sb., po schválení od července 2019 zahájena léčba v dávce 2 × 150 mg denně, dvojkombinace nebyla zvolena z obavy z možných nežádoucích účinků

a kvůli preexistujícím průjmům (podmíněných zejména nedodržením racionálních dietních opatření). Bylo dosaženo mírné parciální remise potvrzené kontrolními CT za 3, 6 a 9 měsíců (obr. 5, 6). Ke květnu 2020 (tj. 10 měsíců) léčba trvá bez významné toxicity, PS 1, mozkové metastázy v kompletní remisi. Při léčbě došlo k rozvoji Dupuytrenovy kontraktury dlaně, která ale byla přisouzena špatně kompenzovanému diabetu.

### Diskuze

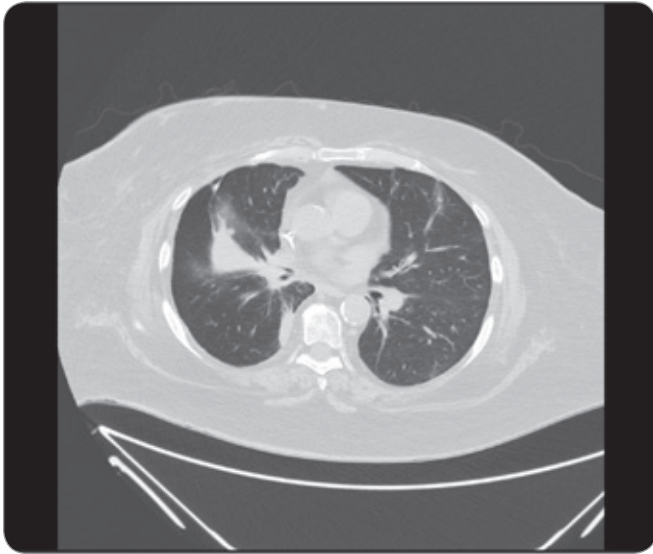
Výskyt mutací *BRAF* je popsán zejména u maligního melanomu, ale též např. u papilokarcinomu štítné žlázy, karcinomu ovaria či kolorektálního karcinomu [6]. Jde o mutaci exkluzivní, např. Litvak et al nezaznamenali v souboru 63 pacientů konkomitantní mutace *EGFR/ALK* či *RAS* [12]. Přítomnost mutace *BRAF* podle dostupných studií [6,8] s řádově desítkami *BRAF*+ pacientů neovlivňuje přežití pacientů ani odpověď na chemoterapii s platinovými deriváty ve srovnání s *BRAF* wild-type neskvamózního NSCLC [14]. Typická mutace V600E je dobře cílitelná tyrozinkinázovými inhibitory, z nichž jsou na českém trhu k dispozici dabrafenib či vemurafenib, doporučené současně s inhibitory MEK vzhledem k možnosti obcházení blokády genu *BRAF* alternativní cestou *CRAF* [13,15,16].

K 1. 3. 2020 však nebyla v ČR pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem

v žádné linii léčby *BRAF*+ NSCLC stanovena úhrada. Léčba zatím vyžaduje individuální schválení, přičemž podmínky tzv. paragrafu 16 (vyčerpání jiných možností léčby) reálné nasazení v 1. linii léčby vylučují.

Ve vyšších liniích léčby pak může být problémem horší celkový stav pacienta, který může toleranci kombinační léčby limitovat. Snížené předpoklady tolerance kombinace s trametinibem mají rovněž pacienti polymorbidní či ve vysokém věku, i přes dobrý PS. Právě pro tyto pacienty může být monoterapie inhibítorem *BRAF* benefitem, byť s vědomím možné kratší doby do progresse než při použití dvojkombinace. Jak však ukazují oba naše případy, není toto pravidlem.

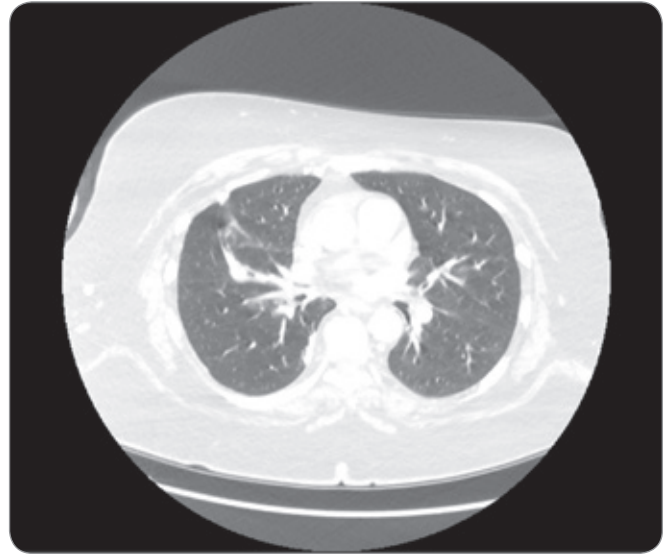
Dle světové literatury monoterapie (dabrafenibem či vemurafenibem) vykazuje podstatně vyšší míru léčebných odpovědí než konvenční chemoterapie v 1. i vyšších liniích terapie [16,17] a v mezinárodních guidelines (NCCN 1.2020) je doporučována. Studie na toto téma jsou limitovány malým počtem *BRAF*+ případů. Multicentrická studie fáze II NCT01336634 (n = 84 *BRAF*+ NSCLC IIIB–IVB, z toho 78 nemocných předléčených chemoterapií) deklarovala celkovou míru odpovědi (overall response ratio – ORR) 33 %, míru kontroly nemoci (disease control ratio – DCR) 58 %, přežití bez nemoci (progression-free survival – PFS) 5,5 měsíce a celkové



Obr. 5. Kazuistika 2, CT hrudníku 6/2019 (před zahájením léčby).

©FNOL 2019.

CT – výpočetní tomografie



Obr. 6. Kazuistika 2, CT hrudníku 2/2020. ©FNOL 2020.

CT – výpočetní tomografie

přežití (overall survival – OS) 12,7 měsíce. Nežádoucí účinky  $\geq 3$ . stupně představovaly spinocelulární karcinom kůže (12 %), astenie (5 %) a bazocelulární karcinom kůže (5 %) [9].

Obdobná data při užití dabrafenibu v 2. linii v monoterapii popisují Auliac et al: ORR 35 %, PFS 4,1 měsíce (2–10,9) a 2leté přežití 58,5 % [14]; Paik et al: PFS v 2. linii 5 měsíců, medián OS 10,8 měsíce (stadium IV), ORR 53 %, DCR 85 % [18] nebo Brustung et al [8]. OS u BRAF+ pacientů s NSCLC dosahuje 22–23 měsíců při použití inhibitorů BRAF a cytostatik [6,8,12]. Mechanizmy sekundární rezistence zahrnují sekundární mutace jiných členů MAPK kaskády, zejména RAS/RAF, vedoucí k obnově aktivity této signální dráhy, či aktivaci jiných onkogenních driverů [15,16]. Vyšší předpoklady k rychlému vzniku rezistence jsou očekávány u tumorů s vyšší mutační náloží, detailnější práce k tomuto tématu ovšem zatím nebyly provedeny.

Monoterapie inhibitory BRAF je zpravidla dobře tolerována, nejčastější nežádoucí účinky zahrnují hyperkeratózy kůže, bolesti hlavy, končetin, svalů a kloubů, artralgie, nevolnost, únavu, exantém, méně často se vyskytuje snížení chuti k jídlu, kašel, průjem, poruchy termoregulace, suchost kůže, syndrom palmoplantární erytrodysestezie a další kožní změny [19], vč. výskytu kož-

ních malignit (12% výskyt spinocelulárního karcinomu kůže [9]). Vzácně bývá popisována panikulitida, uveitida, pankreatitida, akutní renální selhání, nefritida, gastrointestinální perforace, kolitida a prodloužení QT intervalu. Při terapii dabrafenibem i vemurafenibem je třeba respektovat, že jde o substrát cytochromů CYP 2C8 a CYP 3A4, a vyhnout se silným inhibitorům a induktorům, z přírodních sloučenin zejména třezalce. S biologickou dostupností dabrafenibu mohou interferovat léky snižující kyselost žaludeční šťávy, u vemurafenibu toto není popsáno [20,21].

### Závěr

Cílená terapie inhibitory BRAF by měla být lékem volby u pacientů s prokázaným BRAF+ NSCLC. Světová literatura ukazuje benefit zejména z duální terapie inhibitory BRAF a MEK. U pacientů, kteří nemají předpoklady zvládat duální terapii z důvodu celkového stavu, věku či komorbidit, představuje monoterapie inhibitory BRAF vhodnou terapeutickou alternativu s možností zlepšit kvalitu života i délku přežití pacienta, jak dokazují naše kazuistiky. Léčba inhibitory BRAF by měla být zahájena ideálně v 1. linii terapie, v našich podmínkách však nelze reálně očekávat její schválení plátcí péče před vyčerpáním možností konvenční terapie. Bez nadsázky lze říct, že největ-

ším problémem v terapii inhibitory BRAF je úhrada plátcem zdravotní péče, kdy v současnosti je jediná možnost, a to žádat o výjimku na paragraf 16.

### Literatura

1. Davies H, Gignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417 (6892): 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
2. Skříčková J, David P. Cílená biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. *Onkologická revue* 2019; 5: 25–35.
3. Bílek O, Bohovicová L, Demlová R et al. Nemalobuněčný karcinom plic – od imunobiologie k imunoterapii. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 4): 78–87.
4. Li SD, Ma M, Li H et al. Cancer gene profiling in non-small cell lung cancers reveals activating mutations in JAK2 and JAK3 with therapeutic implications. *Genome Med* 2017; 9(1): 89. doi: 10.1186/s13073-017-0478-1.
5. Fiala O, Pešek M, Fínek J et al. Mutace genu EGFR u pacientů s pokročilým NSCLC. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 267–273.
6. Tissot C, Couraud S, Tanguy R et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer* 2016; 91: 23–28. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.006.
7. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6(4): 313–319. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.022.
8. Brustugun OT, Khattak AM, Trømbork AK et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84(1): 36–38.
9. Planchard D, Kim TM, Mazieres J et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 642–650. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.
10. Ngyuen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA et al. BRAF alterations as therapeutic targets in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(10): 1396–1403. doi: 10.1097/JTO.0000000000000644.
11. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung

- cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3574–3579. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638.
12. Litvak AM, Paik PK, Woo KM et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1669–1674. doi: 10.1097/JTO.0000000000000344.
13. Beeram M, Patniak A, Rowinsky EK. RAF: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6771–6790. doi: 10.1200/JCO.2005.08.036.
14. Auliac JB, Bayle S, Vergnenegre A et al. Non small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring BRAF mutation: Clinical characteristics and management in real world setting. Cohort BRAF EXPLORE GFPC 02-14. [online]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/313325410\\_Non\\_small\\_cell\\_lung\\_cancer\\_NSCLC\\_patients\\_harboring\\_BRAF\\_mutation\\_Clinical\\_characteristics\\_and\\_management\\_in\\_real\\_world\\_setting\\_Cohort\\_BRAF\\_EXPLORE\\_GFPC\\_02-14](https://www.researchgate.net/publication/313325410_Non_small_cell_lung_cancer_NSCLC_patients_harboring_BRAF_mutation_Clinical_characteristics_and_management_in_real_world_setting_Cohort_BRAF_EXPLORE_GFPC_02-14).
15. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010; 140(2): 209–221. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.040.
16. Rudin CM, Hong K, Streit M. Molecular characterization of acquired resistance to the BRAF inhibitor dabrafenib in a patient with BRAF-mutant non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8(5): e41–42. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828bb1b3.
17. Myall NJ, Neal JW, Cho-Phan CD et al. Long-term survival of a patient with non-small-cell lung cancer harboring a V600E mutation in the BRAF oncogene. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(2): e17–21. doi: 10.1016/j.clcc.2015.12.001.
18. Paik PK, Arcila ME, Fara M et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2046. doi: 10.1200/JCO.2010.33.1280.
19. Kocák, I. Kožní toxicita u cílené léčby dabrafenibem. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 233.
20. Tafinlar – FDA prescribing information, side effects and uses. [online]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/dabrafenib.html>.
21. Zelboraf – FDA prescribing information, side effects and uses. [online]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/vemurafenib.html>.



- 1 Účinnost u celé řady méně častých mutací<sup>1</sup>
- 2 Možnost snížení dávky při zachování účinnosti<sup>2-7</sup>
- 3 Účinnost u mozkových metastáz<sup>8</sup>
- 4 Pozitivní vliv na příznaky nádorového onemocnění a kvalitu života<sup>9,10</sup>
- 5 **Vyšší účinnost oproti ERLOTINIBU u skvamózního karcinomu<sup>7\*</sup>**
- 6 Bez omezení následných možností léčby<sup>11-13</sup>
- 7 Delší PFS oproti chemoterapii v 1. linii léčby<sup>4,14</sup>
- 8 Delší OS u del19 oproti chemoterapii<sup>4,12,14-16</sup>
- 9 Ireverzibilní blokáda receptorů rodiny ErbB prokázána ve 2 globálních srovnávacích studiích<sup>4,6,11,12,14,17-20</sup>
- 10 Vyšší účinnost oproti gefitinibu<sup>6\*\*</sup>

# 10 DŮVODŮ PRO GIOTRIF®

TKI PRVNÍ VOLBY

Od 1. 8. 2020 je Giotrif® hrazen i v **indikaci** lokálně pokročilý nebo metastazující **skvamózní NSCLC** po progresi při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii<sup>18</sup>

## DŮVOD 5

# GIOTRIF® významně prodloužil OS ve srovnání s TKI 1. generace erlotinibem

u pacientů s neselektovaným **skvamózním NSCLC** po chemoterapii<sup>7</sup>

\* = vyšší účinnost v parametru OS, PFS; \*\* = vyšší účinnost v parametru PFS, TTF a ORR; CI = interval spolehlivosti; EGFR = receptor pro epidermální růstový faktor; HR = poměr rizik; OS = celková přežití; PFS = přežití bez progresie onemocnění; TTF = doba do selhání léčby; TKI = inhibitor tyrosinkinázy; ORR = četnost objektivní odpovědi; Del 19 = delece v exonu 19.

#### Reference:

1. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838. 2. Yang JCH et al. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. 3. Hirsch V et al. Poster č. 369 prezentovaný na výroční konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, USA; 3. - 7. 6. 2016. 4. Sequist LV et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. 5. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 6. Park K et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. 7. Soria JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907. 8. Schuler M et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):380-390. 9. Yang JC et al. *Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. 10. Wu et al. Poster prezentovaný na kongresu ESMO; Madrid, Španělsko; 26. - 30. 9. 2014. 11. Paz-Ares L et al. *Annals of Oncology.* 2017; doi:10.1093/annonc/mdw611. 12. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. 13. Wu SG et al. *Oncotarget.* 2016; 7(11):12404-12413. 14. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 15. Fukuoka M et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874. 16. Khosin S et al. *Oncologist.* 2014;19(7):774-779. 17. Solca F et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350. 18. Souhrn údajů o přípravku GIOTRIF® (afatinib), 28. 11. 2019. 19. Souhrn údajů o přípravku IRESSA® (gefitinib), 2019. 20. Souhrn údajů o přípravku TARCEVA® (erlotinib), 2019.

#### Zkrácená informace o přípravku GIOTRIF:

**Název přípravku:** GIOTRIF 20 mg potahované tablety, GIOTRIF 30 mg potahované tablety, GIOTRIF 40 mg potahované tablety, GIOTRIF 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibu dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; • dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresie onemocnění nebo do vzniku nesenášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá praktická opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiarotik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiarotika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiarotika musí mít pacienti pohotovost k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejetiční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **\*Gastrointestinální perforace: Během léčby přípravkem GIOTRIF byly v rámci všech randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení u 0,2 % pacientů hlášeny gastrointestinální perforace, včetně fatálních případů. Ve většině případů souvisely gastrointestinální perforace s jinými známými rizikovými faktory včetně souběžné medikace, např. kortikosteroidy, NSAID nebo antiangiogenními látkami, základní gastrointestinální ulcerace v anamnéze, základní divertikulární nemoci, věku nebo metastáz ve střevě v místě perforace. U pacientů, u nichž dojde během podávání přípravku GIOTRIF ke gastrointestinální perforaci, musí být léčba trvale ukončena. Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, neflavinu, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenofenylu, fenobarbitalu nebo těžceky tečkové a dalších) mohou snížit expozici přípravku Giotrif. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody ve vztahu ke kůži (vyražka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spasmus, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 28. 11. 2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se pečlivě seznáme s úplnou informací o přípravku. \*Všimněte si prosím změn v SPC.**

Boehringer Ingelheim, spol. s r. o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz; MEDInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com