Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Destaques ASCO 2017

Apresentação

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) foi fundada em 1964 e, desde então, tornou-se a principal organização voltada para profissionais que lidam diariamente com o câncer em todo o mundo.

Sua missão é promover o combate à doença, habilitando seus membros a oferecer o que existe de melhor em termos de tratamento para o seus pacientes. Para isso, investe maciçamente em pesquisa e é reconhecida por promover educação continuada de alto nível.

Todos os anos, a ASCO organiza seu Congresso, reunindo os mais renomados profissionais do mundo em todas as áreas da Oncologia. O contato direto com profissionais de destaque, o intenso compartilhamento de informações, assim como a troca de experiências cotidianas criam um ambiente favorável para o aprendizado.

O Grupo Oncoclínicas não poderia deixar de estar presente nesse evento, trazendo para seus pacientes e parceiros todas as novidades apresentadas. Em linha com nosso objetivo de nos transformar no melhor grupo de Oncologia do país, estivemos presentes com mais de 80 Oncologistas em Chicago, coletando os principais e mais atualizados dados científicos.

E por meio do Instituto Oncoclínicas conseguimos compilar as informações mais relevantes, transformando-as em um *slide kit* didático, versátil e inovador. É com prazer que disponibilizamos a vocês, nossos parceiros, o “Melhor da ASCO 2017”.

Instituto Oncoclínicas

CÂNCER COLORRETAL

CONFLITOS DE INTERESSE

Esses slides estão isentos de conflitos de interesses e possuem finalidade essencialmente educacional.

ROTEIRO

1. **COLABORAÇÃO IDEA**
   - IDEA FRANCE
   - TOSCA TRIAL
   - SCOT STUDY
   - ANÁLISE COMBINADA

2. **CALGB/SWOG 80405**
   - ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

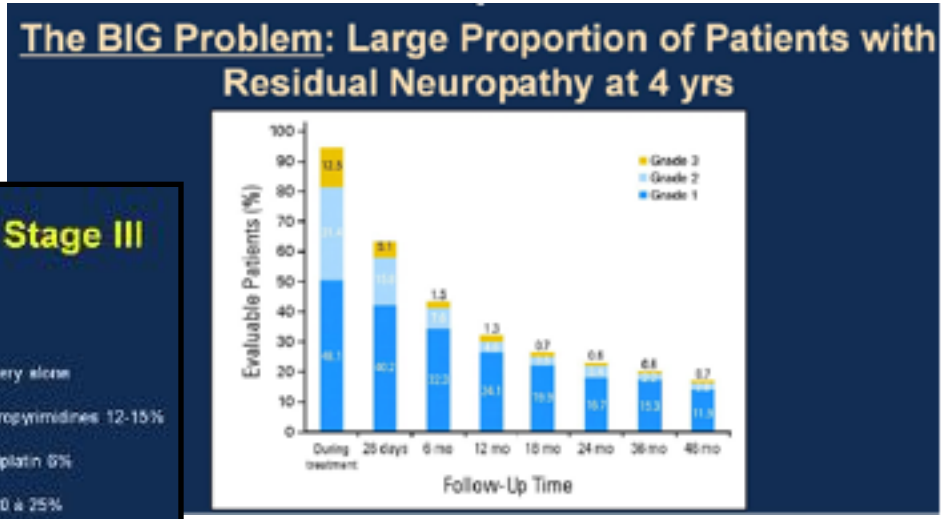
3. **NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA A DOENÇA METASTÁTICA**
   - SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF
   - SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D
   - FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)
   - FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

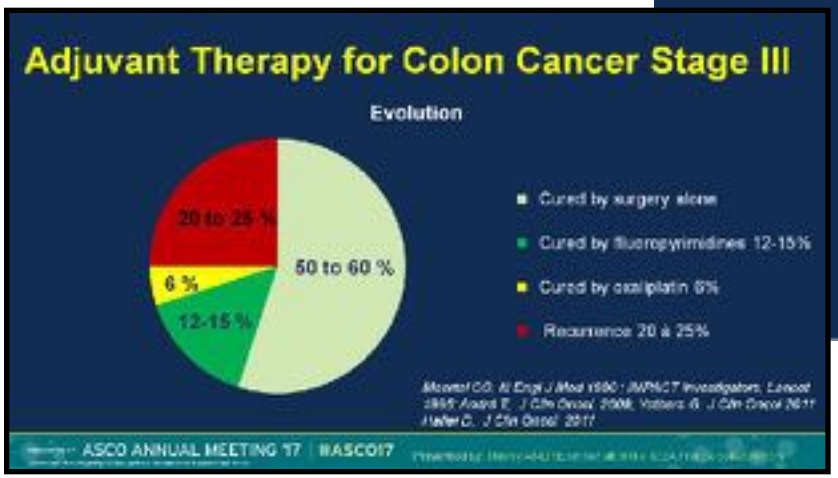
CÂNCER COLORRETAL
COLABORAÇÃO IDEA

COLABORAÇÃO IDEA

- Câncer colorretal estádio III
  - Quimioterapia adjuvante baseada em oxaliplatina por 6 meses é o tratamento padrão atual (FOLFOX, CAPOX).

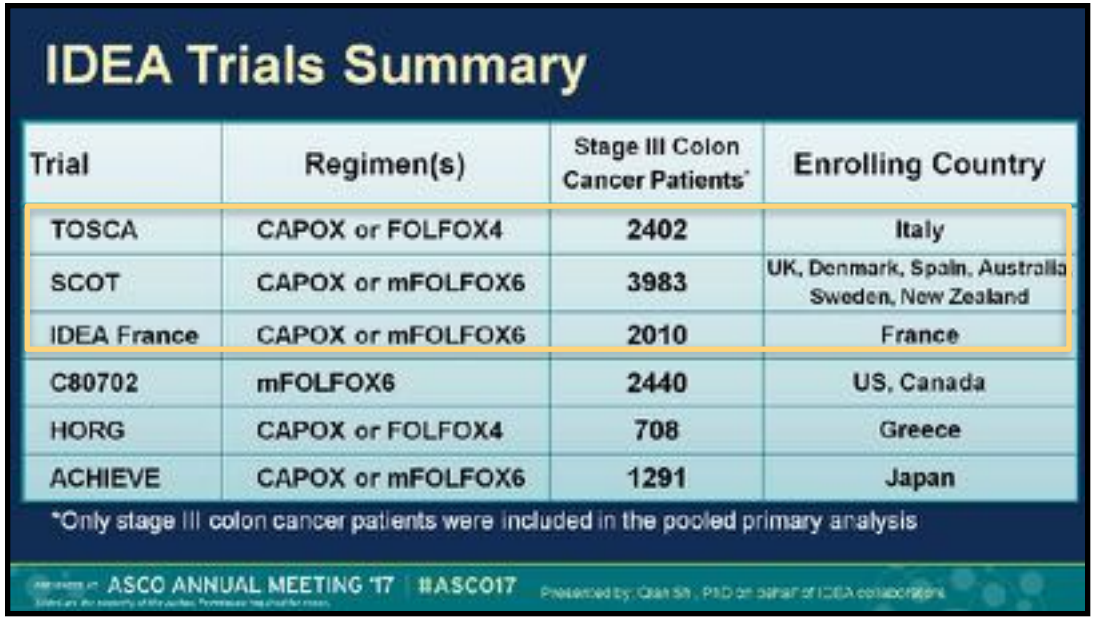
  - Oxaliplatina no tratamento adjuvante
    - 1/3 do benefício absoluto de sobrevida.
    - Associada a neuropatia cumulativa dose-dependente e residual: 12,5% de neuropatia grau 3 em 6 meses de FOLFOX





COLABORAÇÃO IDEA

- Colaboração acadêmica internacional (12 países) entre membros de seis estudos clínicos randomizados.
- Objetivo: avaliar a não inferioridade de 3 vs. 6 meses de tratamento adjuvante com quimioterapia baseada em oxaliplatina através de uma análise combinada dos seis ECR's.



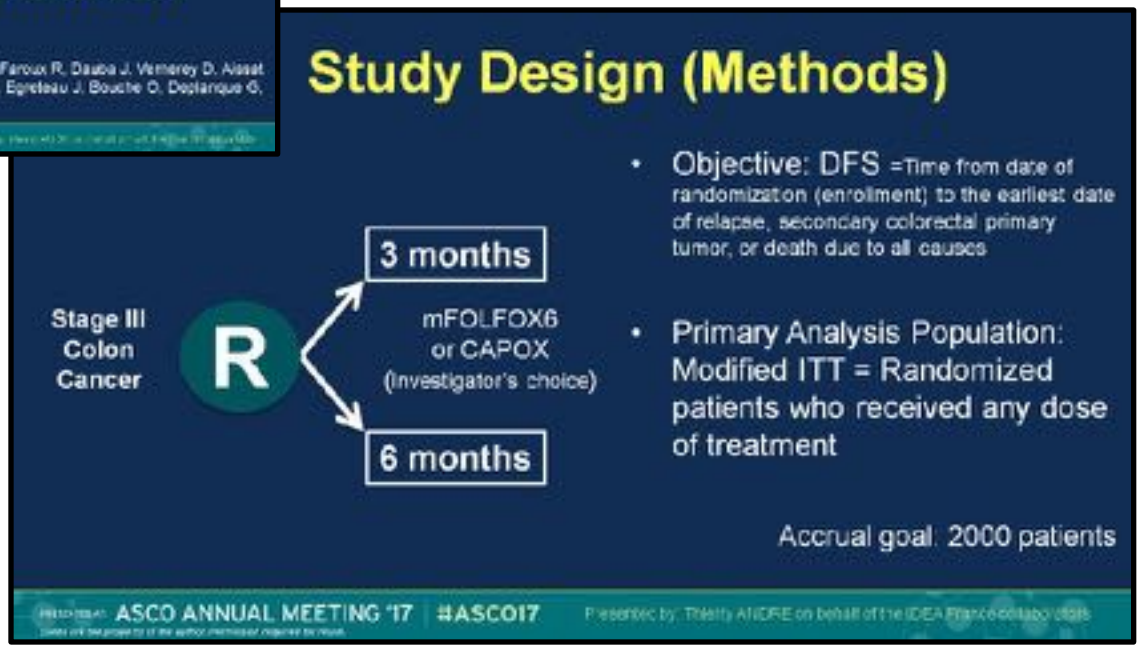
IDEA Trials Summary

Trial	Regimen(s)	Stage III Colon Cancer Patients*	Enrolling Country
TOSCA	CAPOX or FOLFOX4	2402	Italy
SCOT	CAPOX or mFOLFOX6	3983	UK, Denmark, Spain, Australia Sweden, New Zealand
IDEA France	CAPOX or mFOLFOX6	2010	France
C80702	mFOLFOX6	2440	US, Canada
HORG	CAPOX or FOLFOX4	708	Greece
ACHIEVE	CAPOX or mFOLFOX6	1291	Japan

*Only stage III colon cancer patients were included in the pooled primary analysis

COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

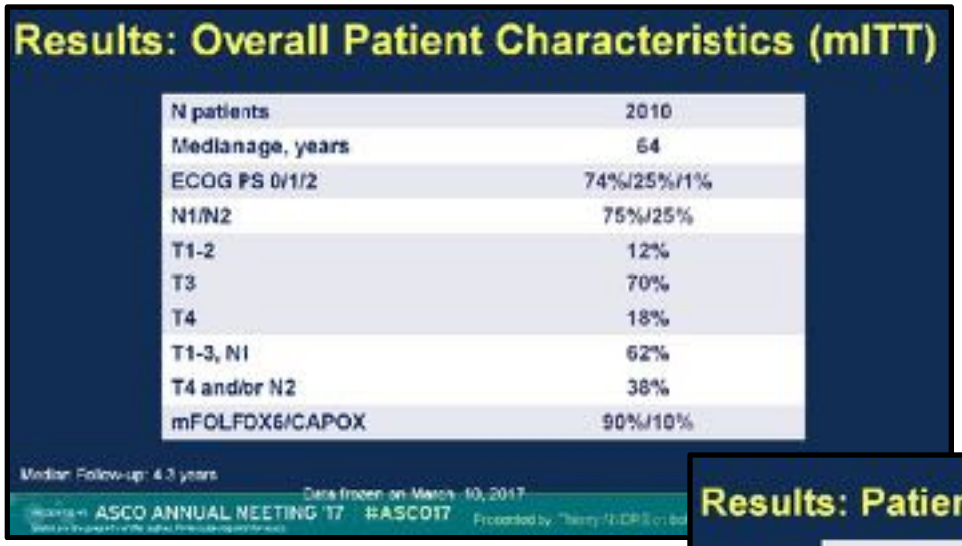
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

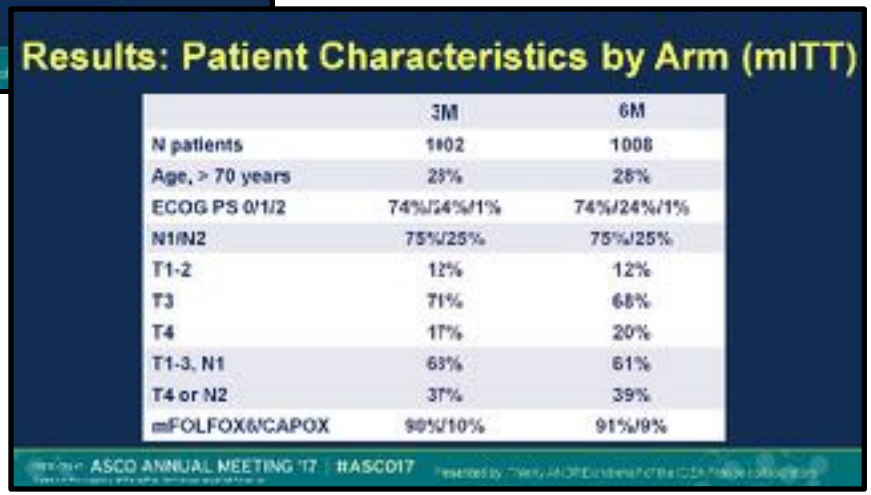
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

- Resultados





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

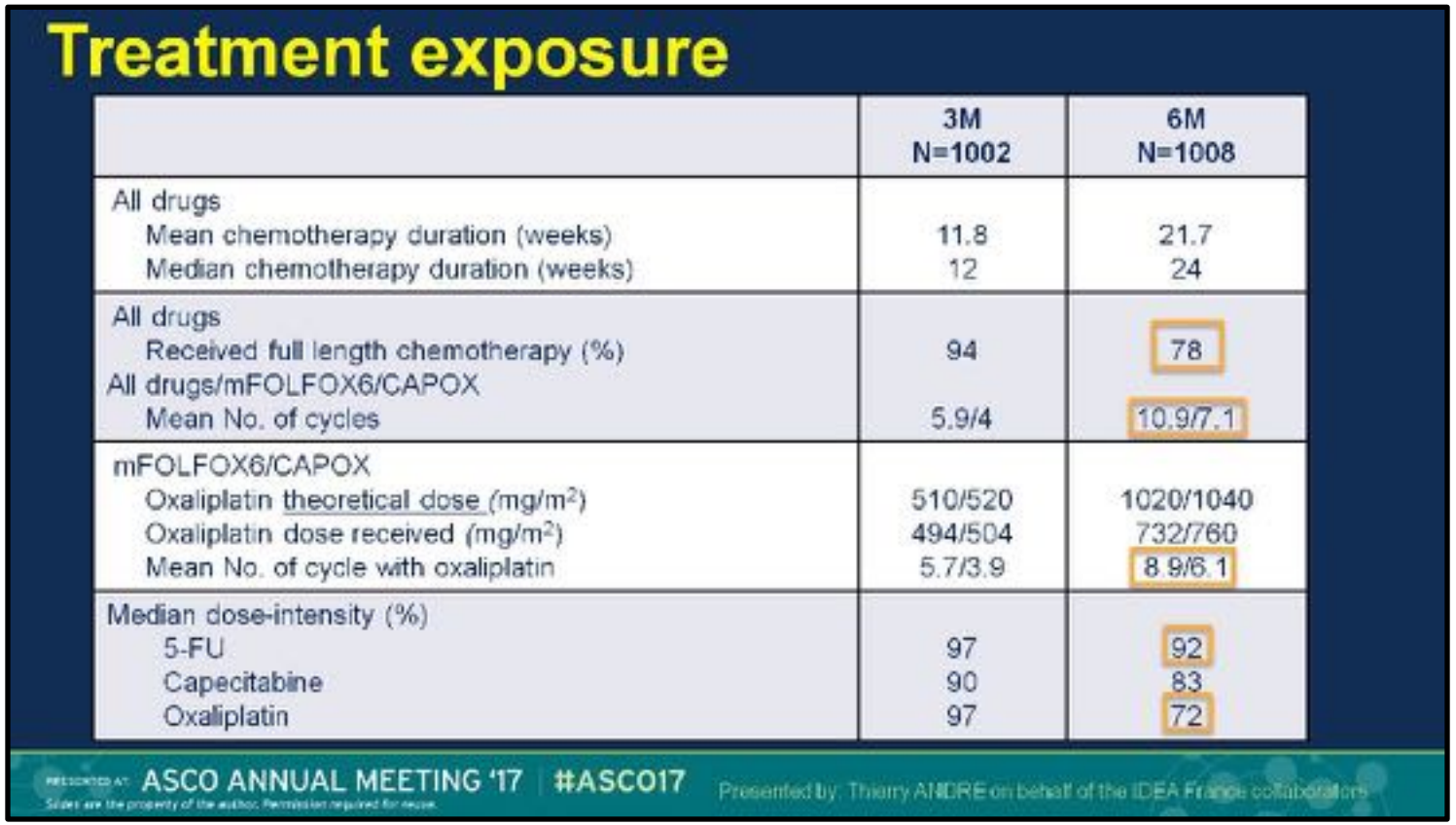
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

- Resultados



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

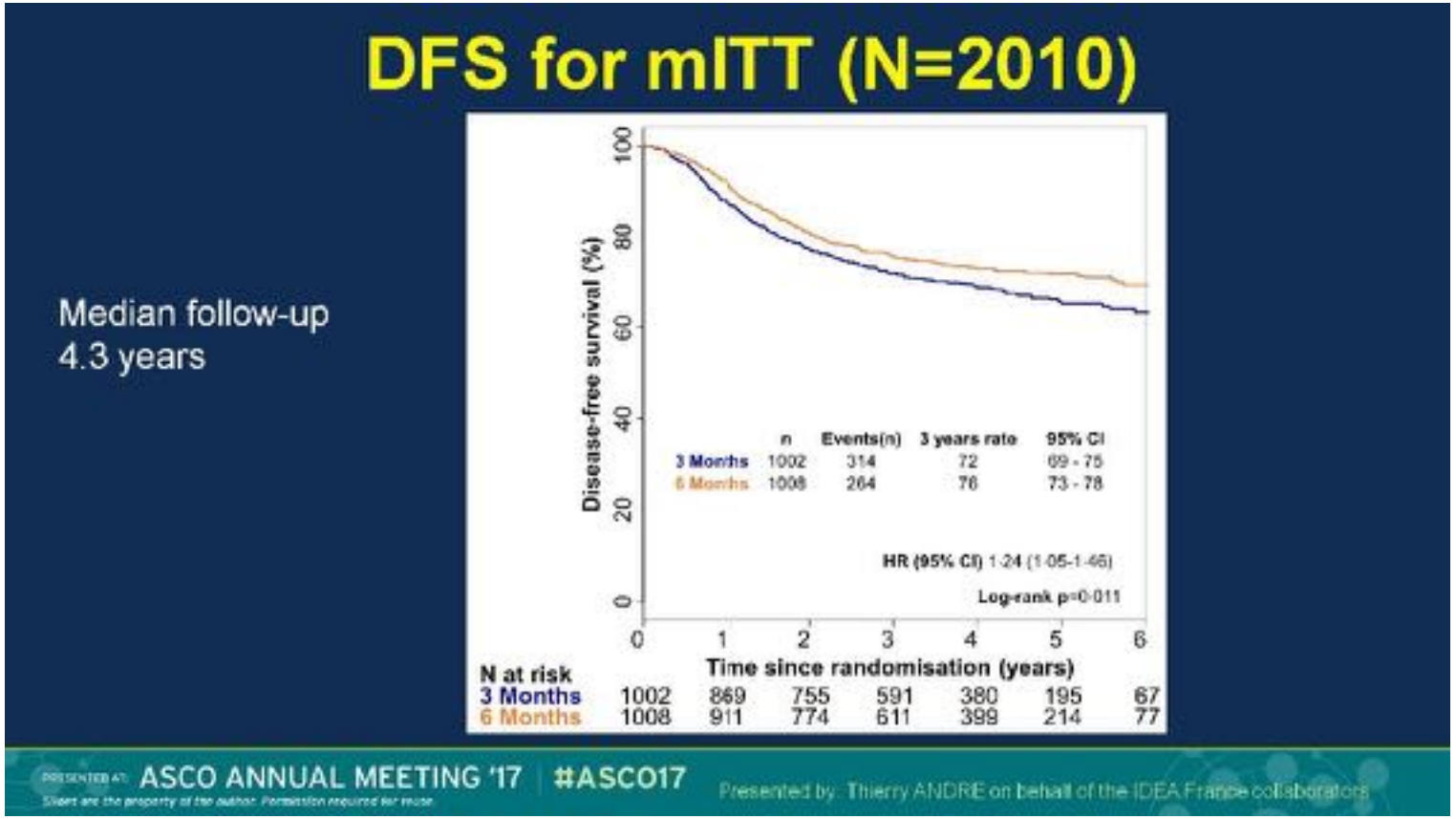
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

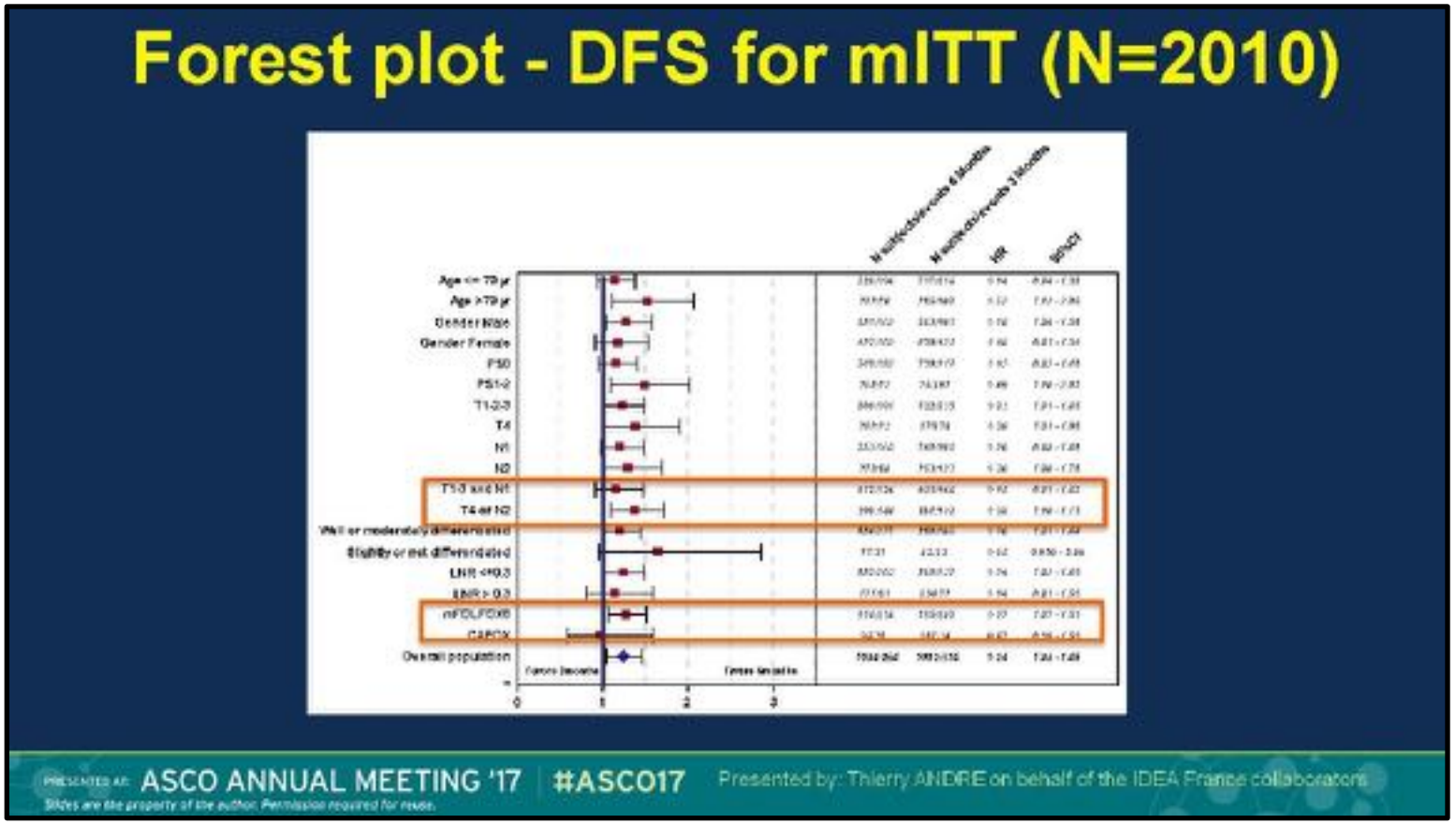
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

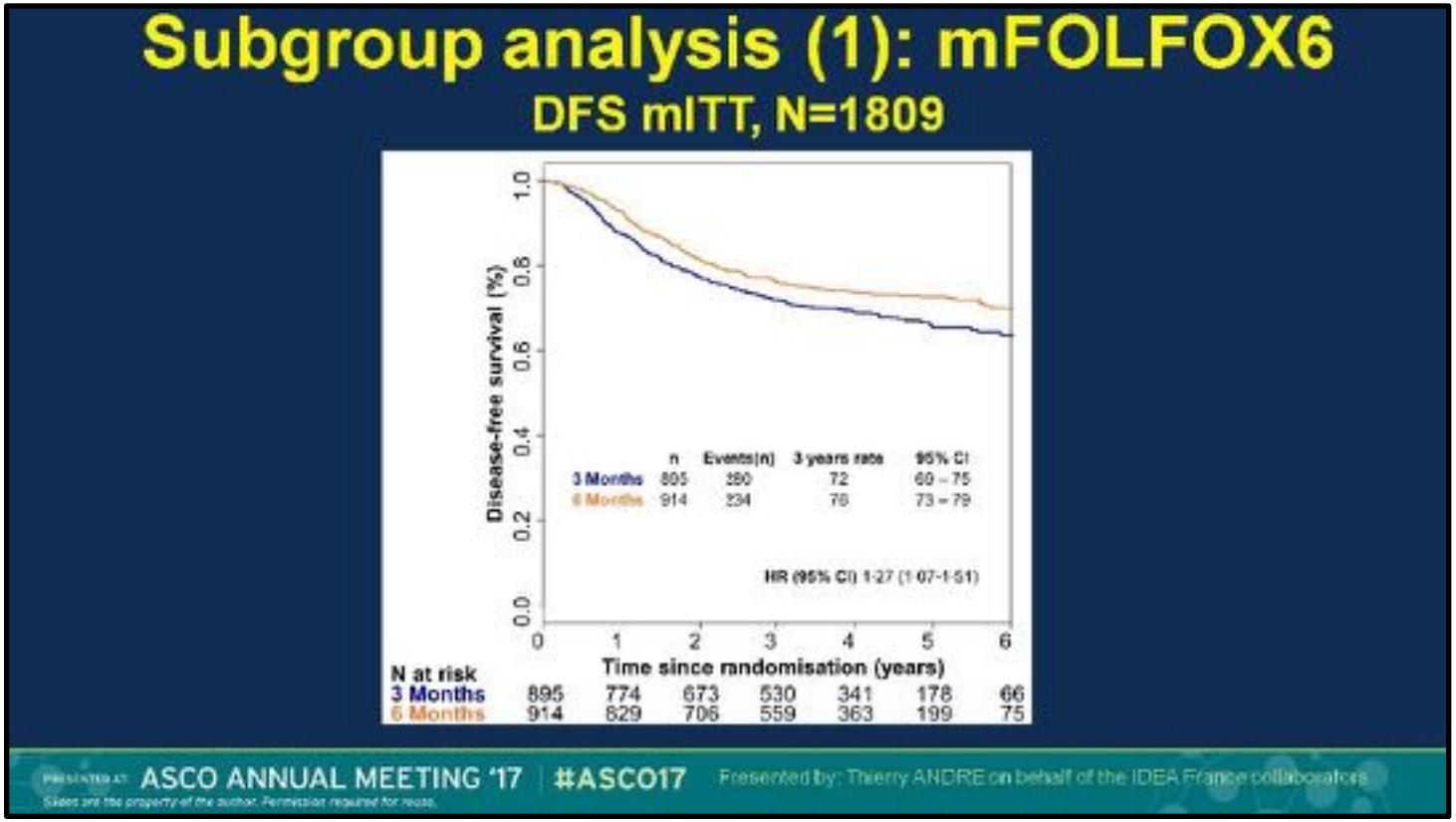
- Análises de subgrupo exploratórias



COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

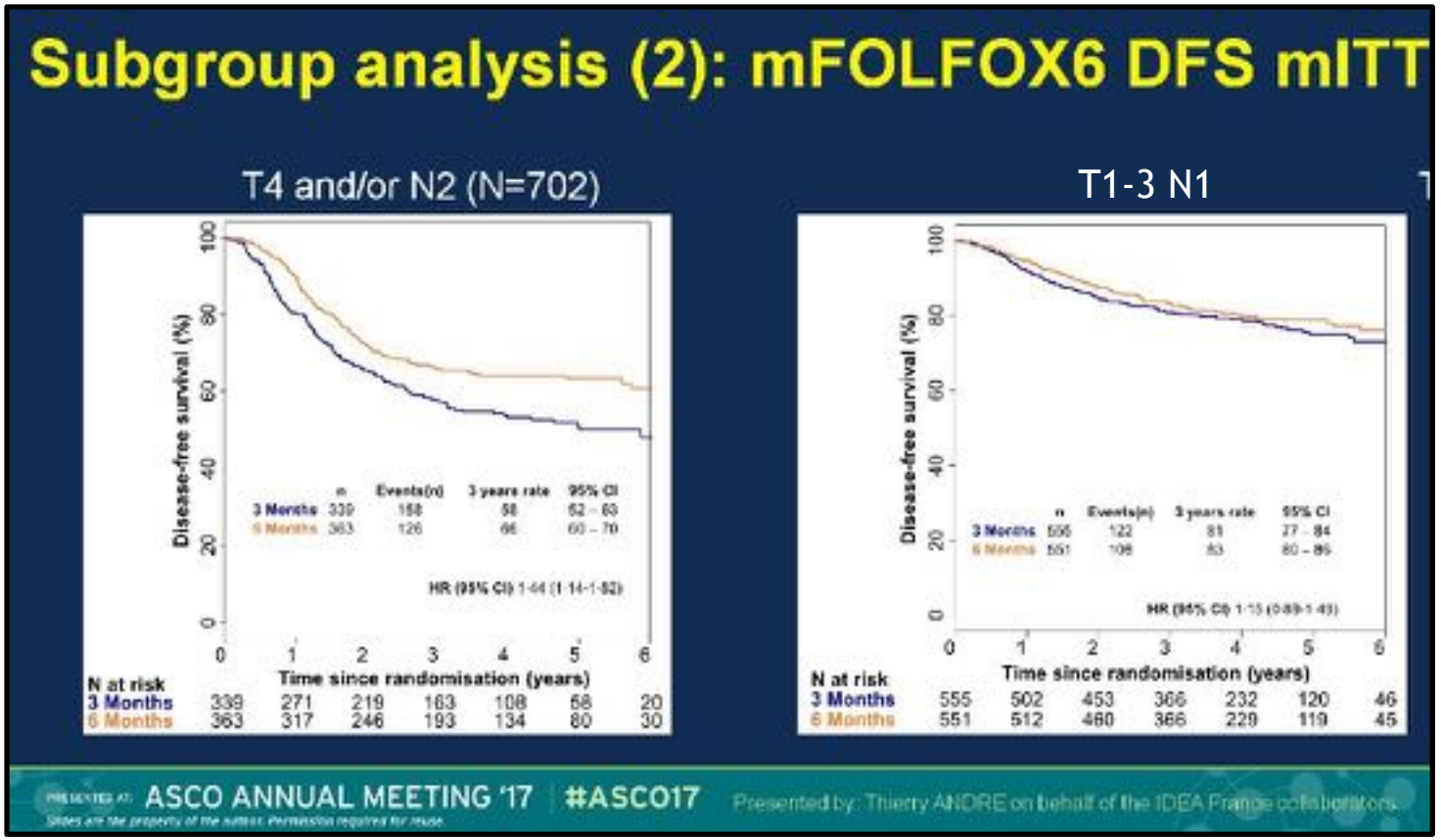
- Análises de subgrupo exploratórias



COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

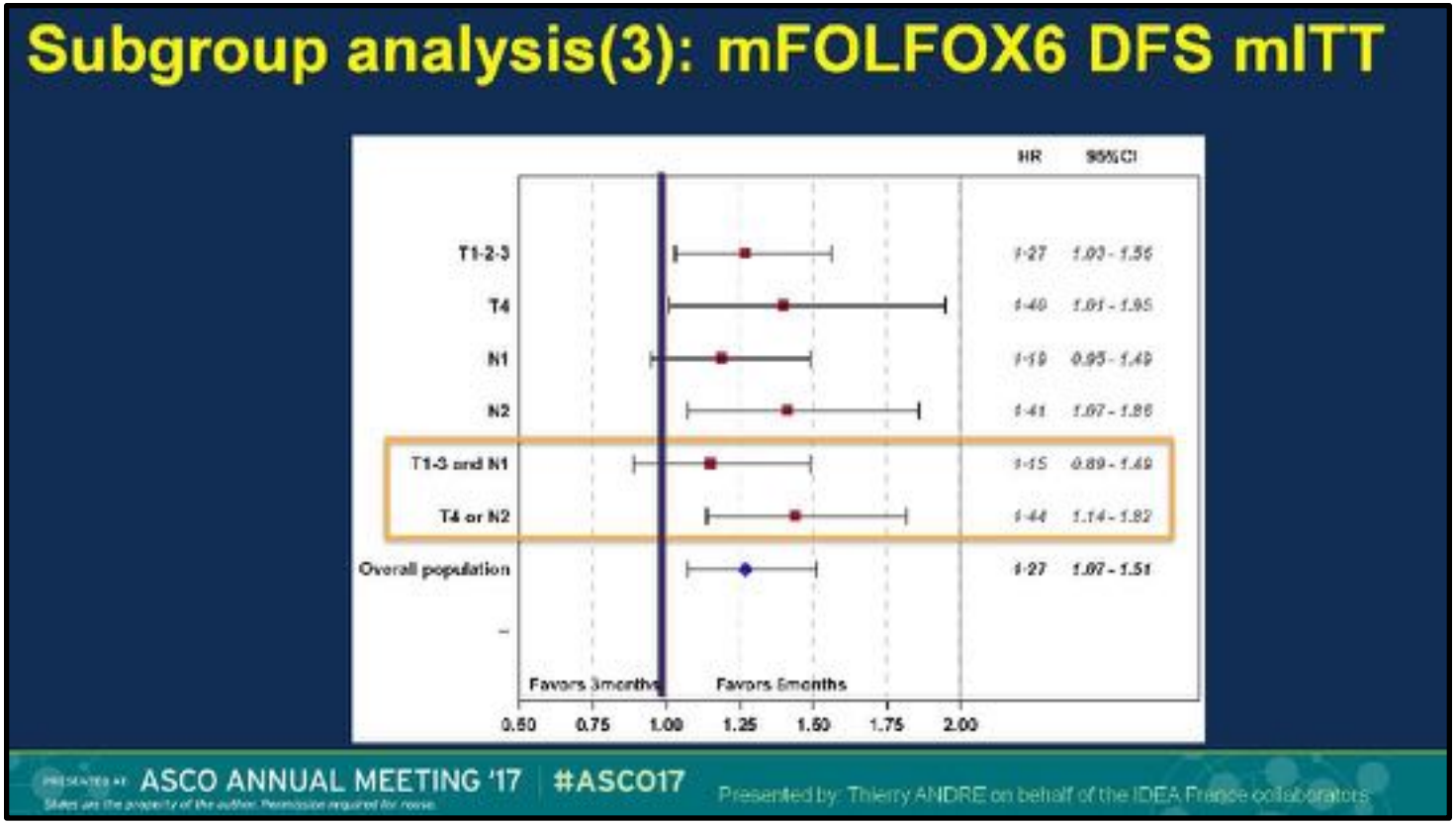
- Análises de subgrupo exploratórias



COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

- Análises de subgrupo exploratórias



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

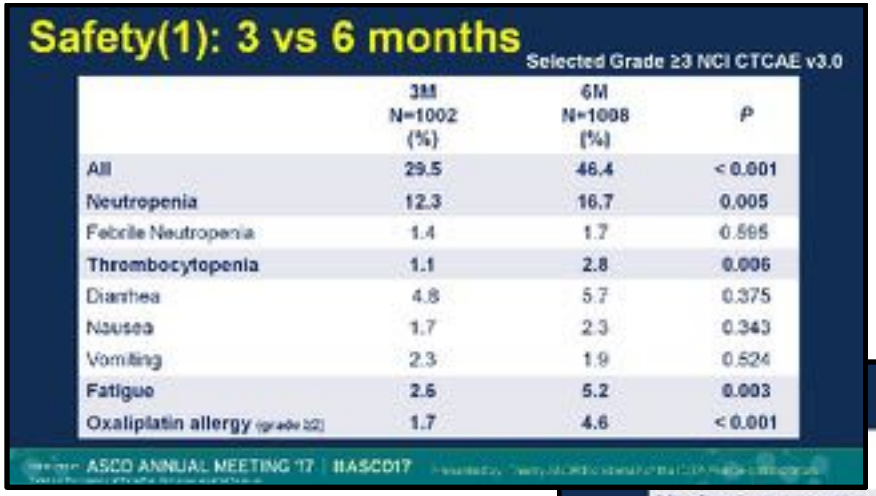
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

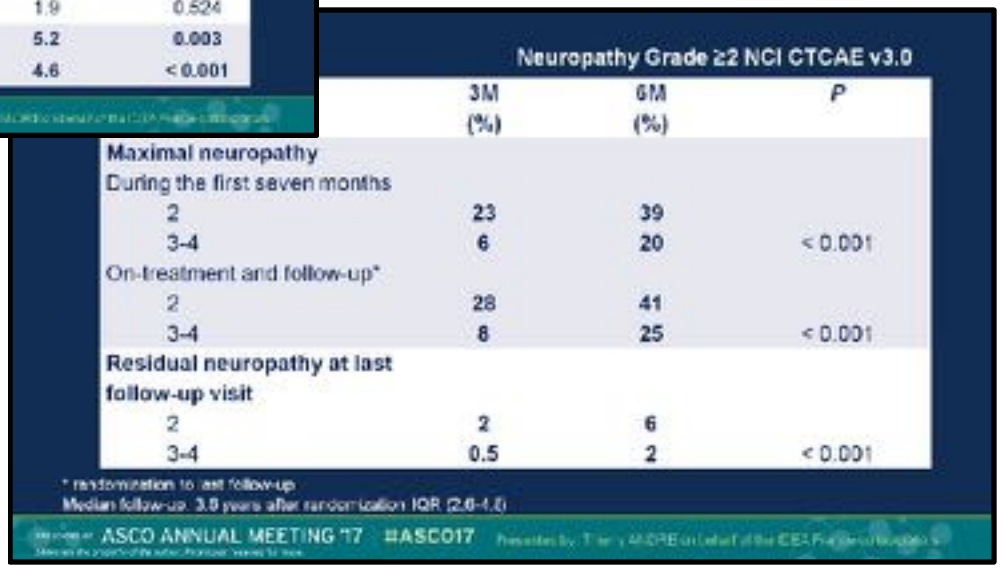
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

IDEA FRANCE

- Segurança





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

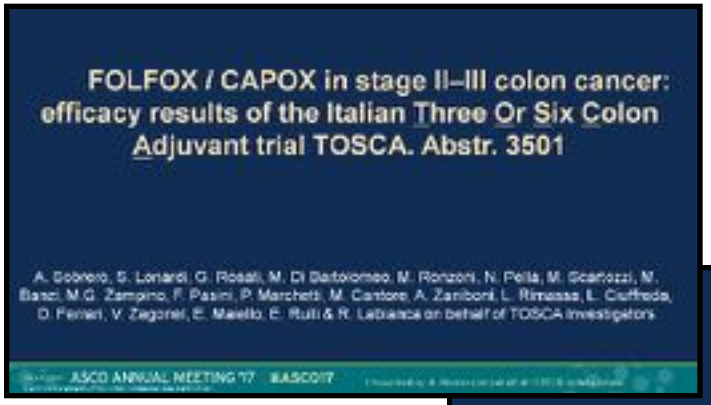
COLABORAÇÃO IDEA

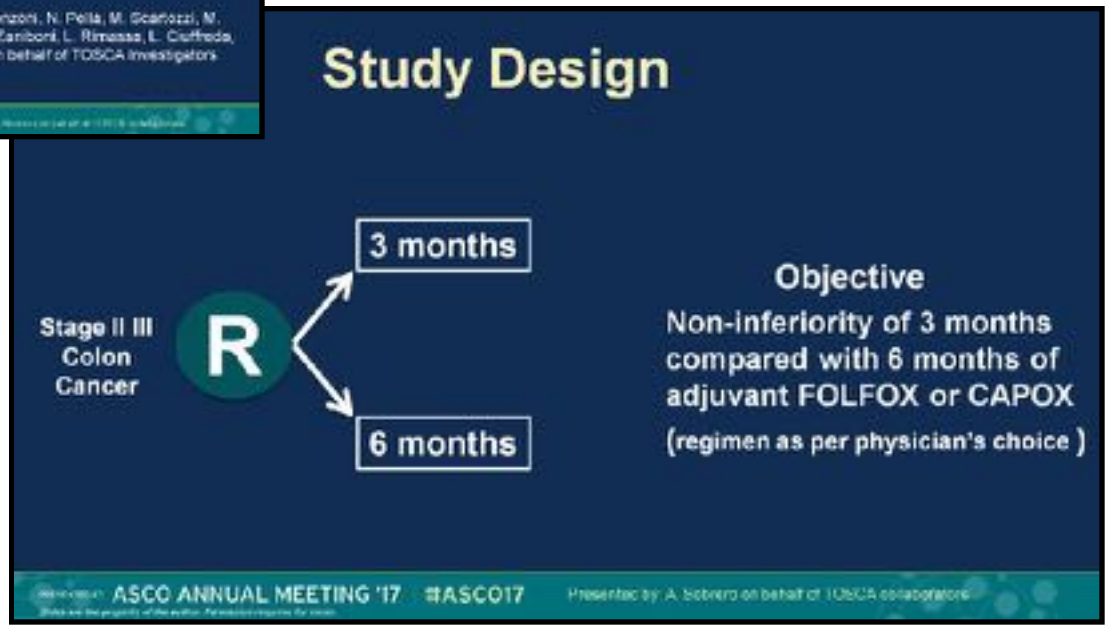
IDEA FRANCE

- **Conclusões**
  - 6 meses de tratamento com quimioterapia adjuvante baseada em oxaliplatina é superior a 3 meses em relação a sobrevida livre de doença (90% da população tratada com FOLFOX6).
    - SLD 3 vs. 6 meses: 72% vs. 76%. p=0,011
  - Análises de subgrupo (pacientes tratados com FOLFOX 6).
    - T1-3 N1: benefício absoluto de 2% para 6 meses de tratamento (SLD 83% vs. 81% p=NS) deve ser balanceado contra um maior risco de neuropatia periférica.
    - T4 e/ou N2: benefício absoluto de 8% para 6 meses de tratamento sugere manutenção do tratamento padrão atual

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- Características do estudo

Statistical Design

- Primary Endpoint: Relapse-free survival (RFS)
  - Time from date of randomization to the earliest date of relapse or death due to all causes
- Primary Analysis Population: per protocol
  - Randomized , no major violation of eligibility criteria and study conduct and received at least 1 dose of the assigned treatment
- Pre-planned Subgroup Analyses:
  - By stage

ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

TOSCA results

Randomized, n	3759
ITT population, n	3715
Per protocol population, n	3614
Accrual started	june 2007
Accrual ended	march 2013
Median follow up	62 months
CAPOX / FOLFOX	34 / 66

Choice of delta and non-inferiority hypothesis testing

DELTA

- > 5% absolute delta in 3-yr RFS clinically meaningful
- < 2% absolute delta in 3-yr RFS clinically meaningless
- We compromised on < 4 % i.e. HR 1.20 as the non inferiority margin.

HYPOTHESIS TESTING

- The 3 month arm is considered non inferior if the upper margin of the 95% CI is < 1.20. 944 events needed, to have an 80% power to reject the null hypothesis of inferiority.

ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- Resultados

Results: Patient and tumour characteristics

Patient / tumour characteristics	3 Months (N=1775)	6 Months (N=1839)
Age, median years	64.7	64.4
ECOG PS 0	95.2 %	94.5 %
Males	56.3 %	55.1 %
Stage II non T4	27.0 %	26.3 %
Stage II T4	8.2 %	8.2 %
Stage III low risk , T1-3 N1	42.4 %	43.1 %
Stage III high risk, T4 or / and N2	22.4 %	22.3 %
Right colon	41.5 %	40.9 %
G3	29.8 %	29.9 %
Median N of nodes examined	18	18

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

RESULTS: COMPLIANCE, %

	3 months	6 months
Completed	88	66
Interrupted	8	33
Continued beyond 3 mo	3	-
Never started	1	1
Completed FP w/o oxali	1	10

More than 80% of pts in the control arm completed at least 5 months

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

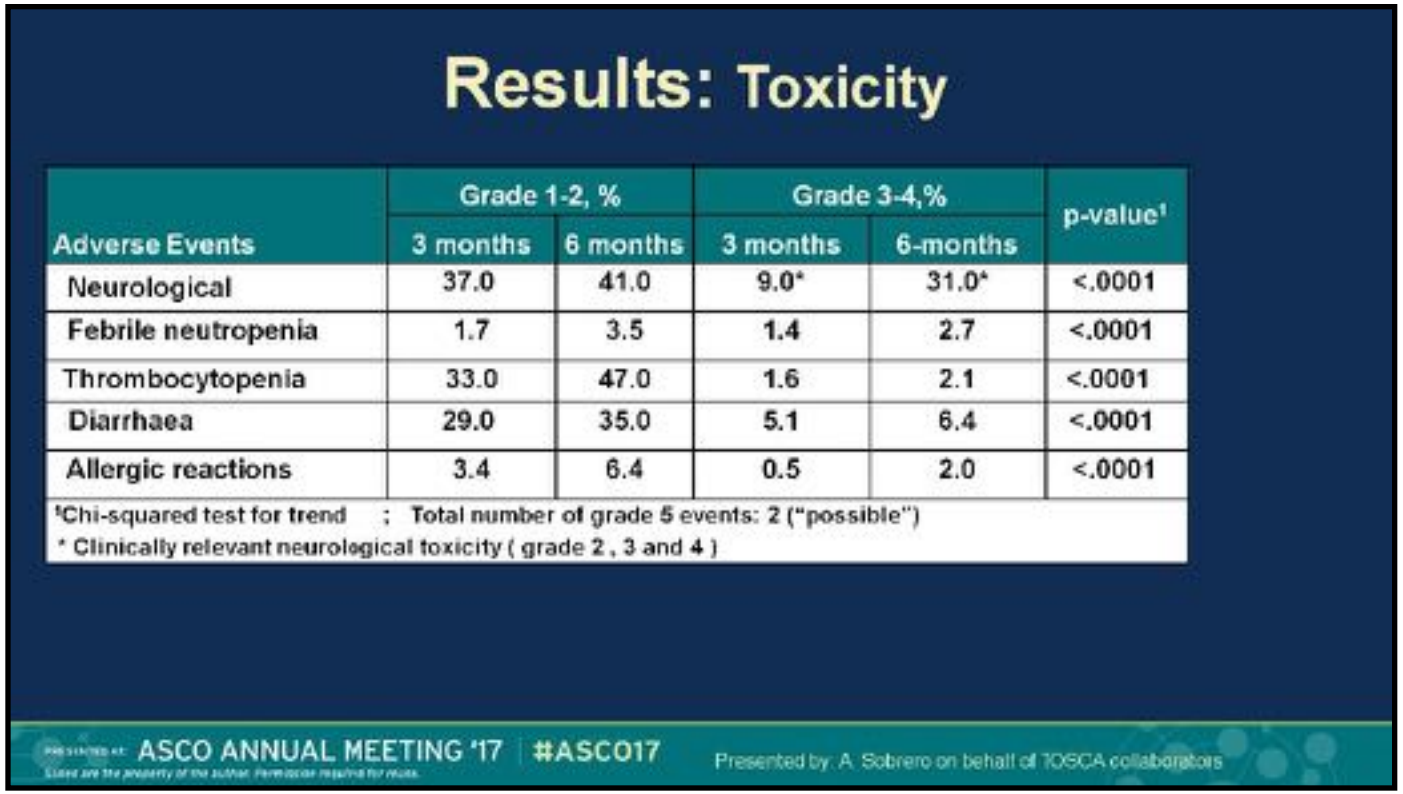
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- Toxicidade



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

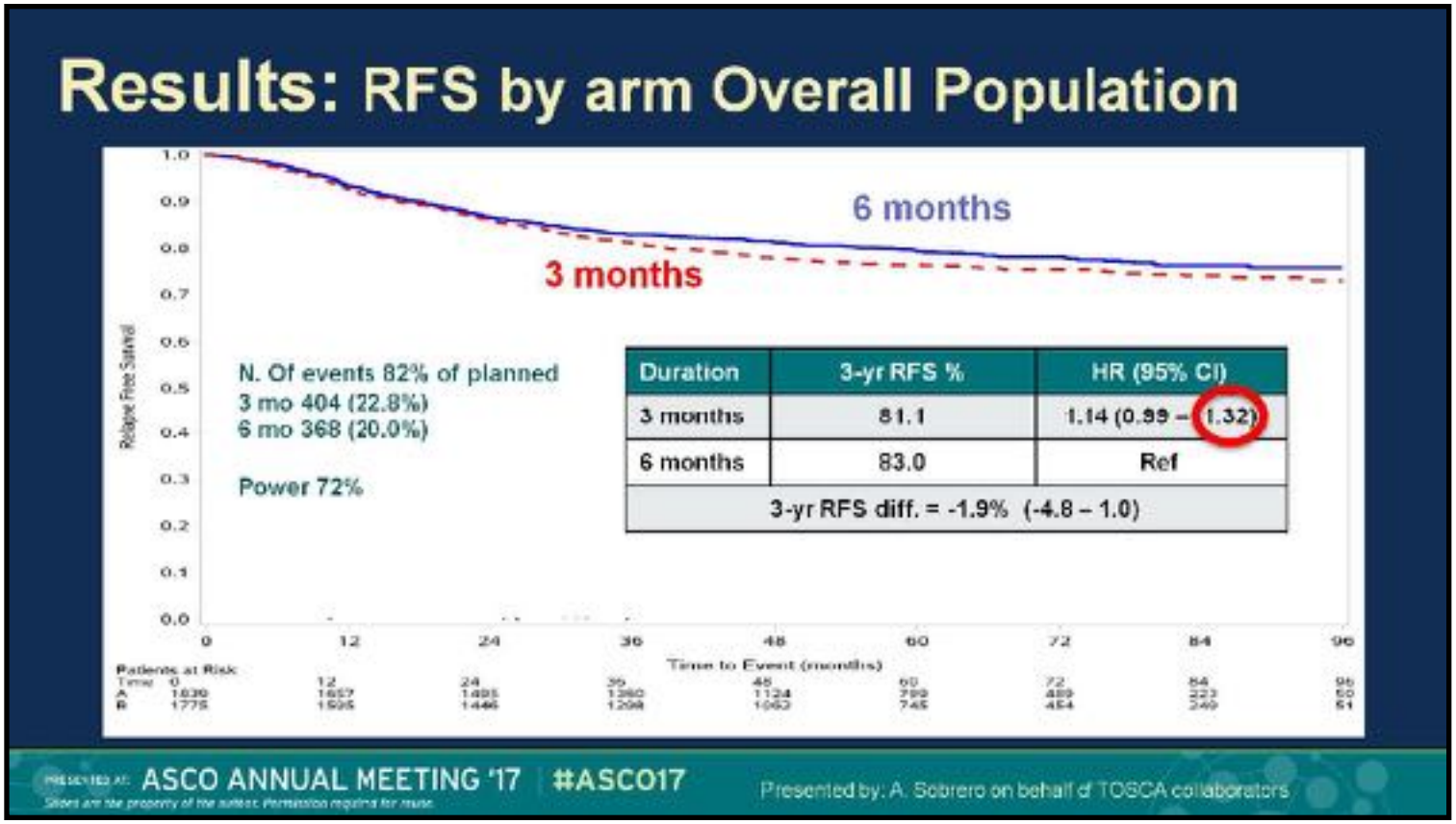
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

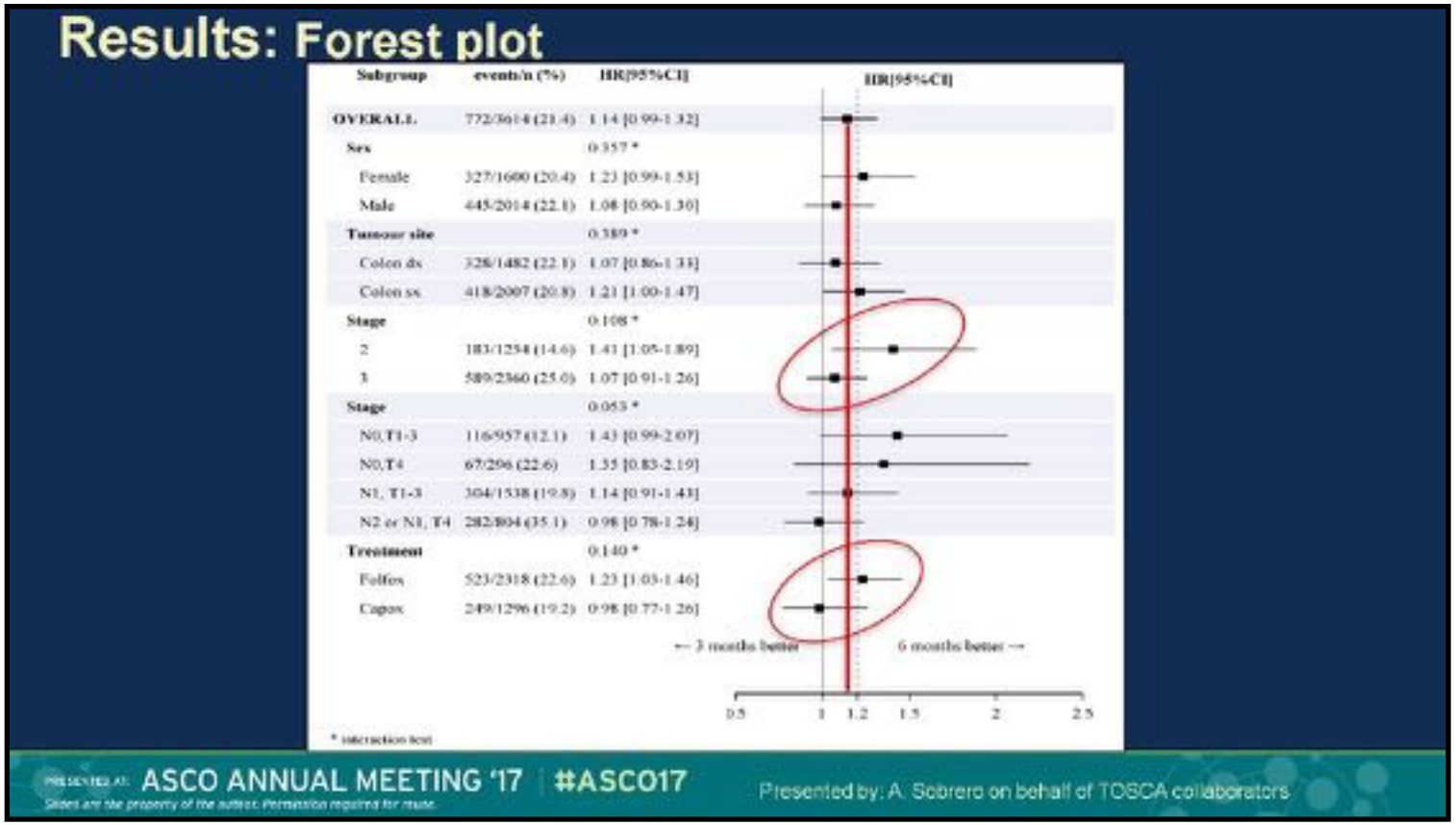
Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

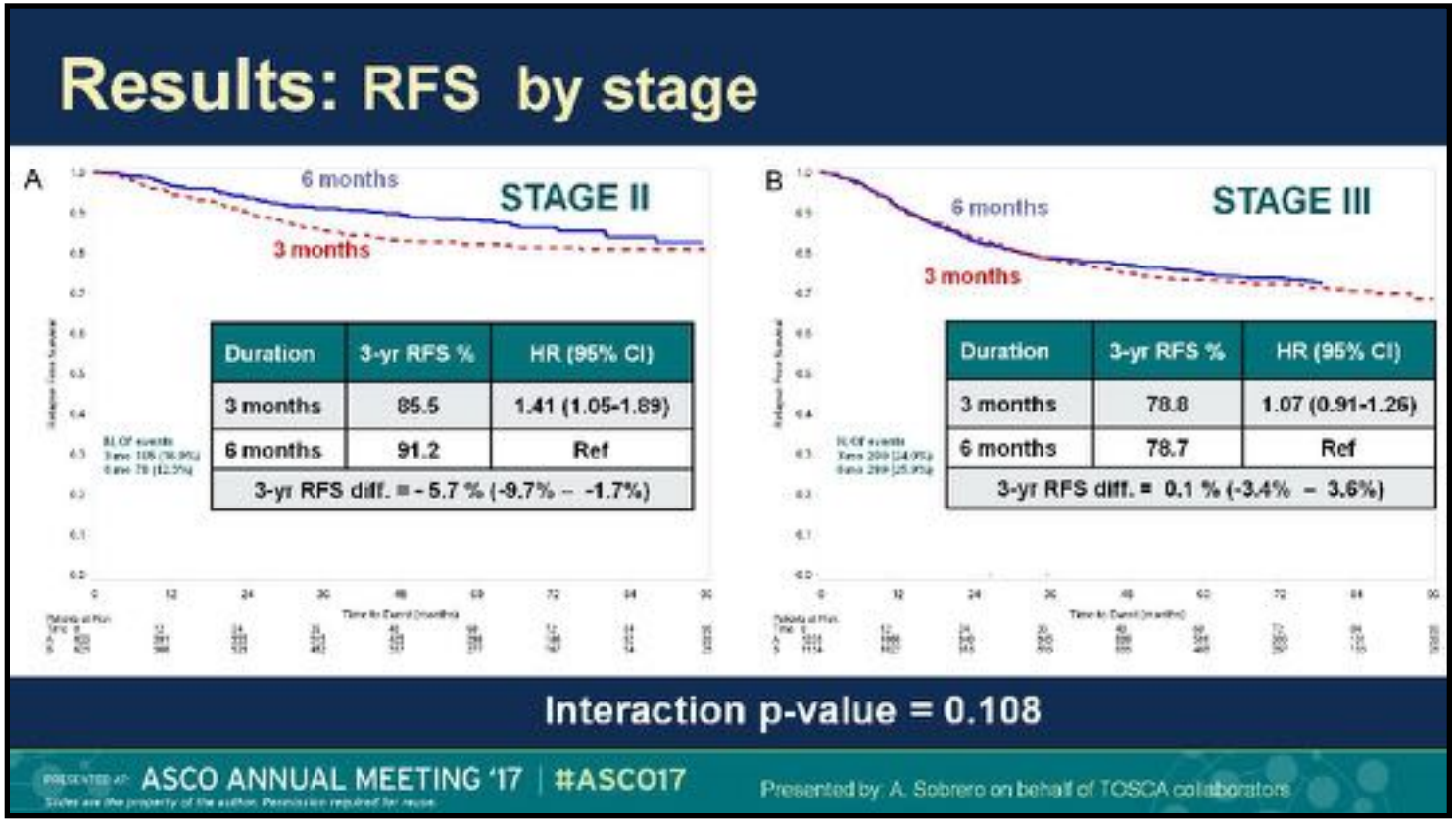
Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- **Desfecho primário: o efeito estádio dependente é confiável?**

NÃO!

- Pouca plausibilidade
- Ausência de consistência externa
- Poucos eventos (78 vs. 105)
- Teste de interação por estádio não significante

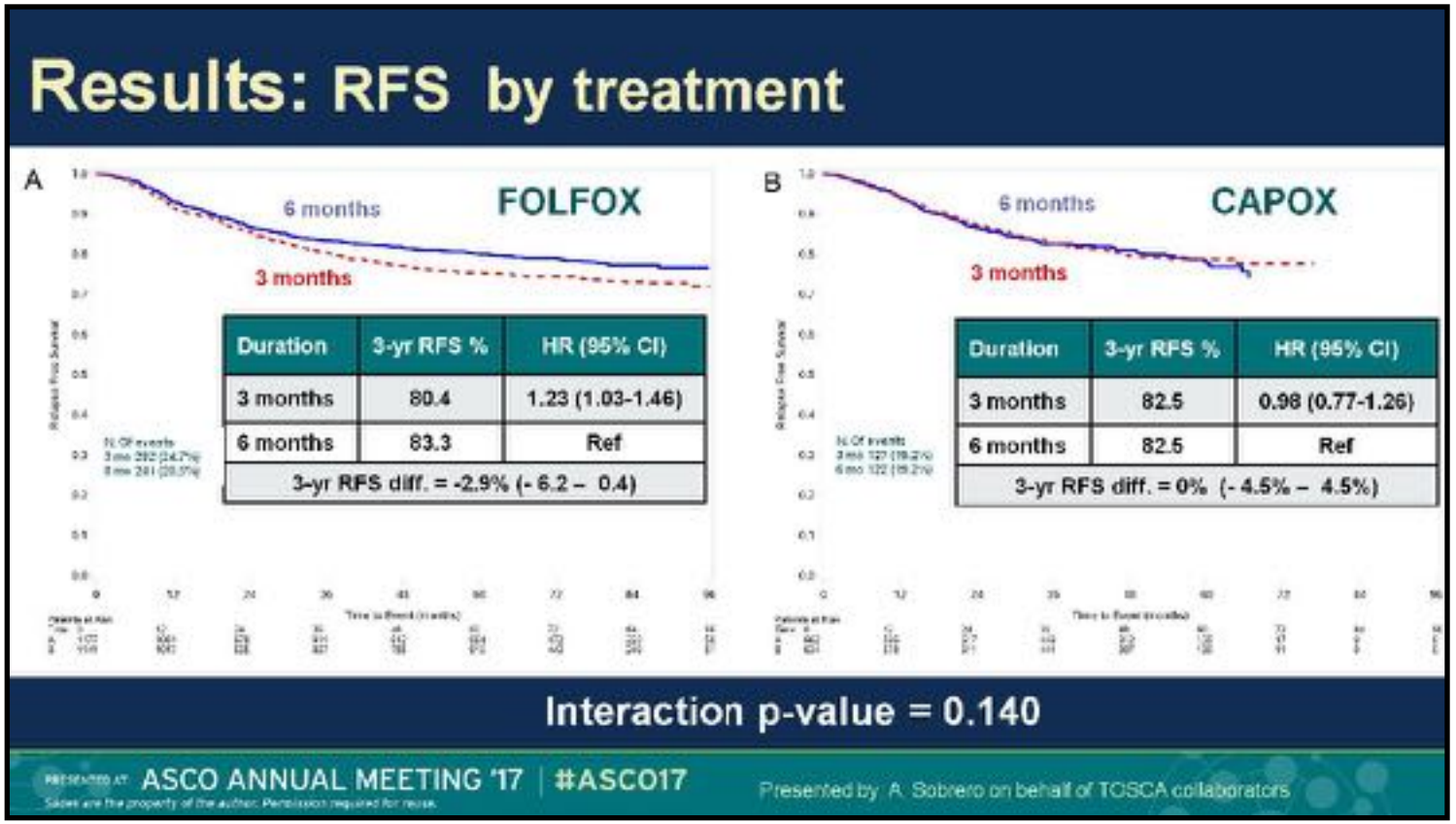
SIM!

- Dado de uma análise prospectiva pré-planejada
- Estádio II….. Biologia diferente?

COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- Desfecho primário



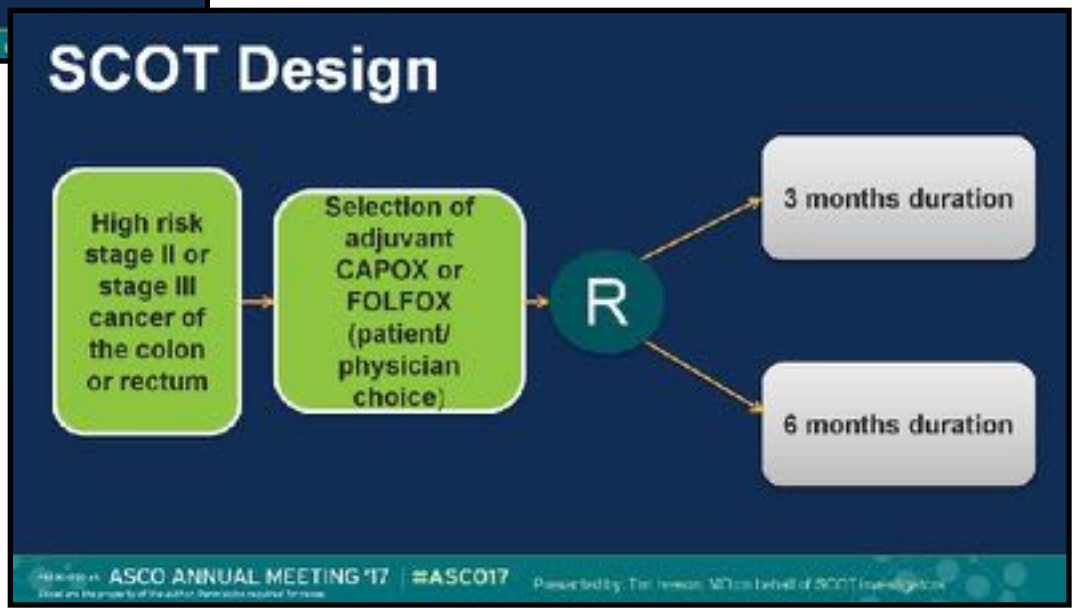
COLABORAÇÃO IDEA

TOSCA TRIAL

- **Conclusões**
  - Não inferioridade não foi demonstrada HR 1.14 (0.99 - 1.32)
  - Diferença absoluta de SLD em 3 anos é muito pequena (1,9%)
    - Curvas de SLD idênticas para o estádio III
      - Diferença observada no subgrupo do estádio II.
    - Curvas de SLD idênticas para o esquema CAPOX
      - Diferença observada no subgrupo do FOLFOX.
  - Toxicidade muito inferior no braço de 3 meses de tratamento.

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY



COLABORAÇÃO IDEA

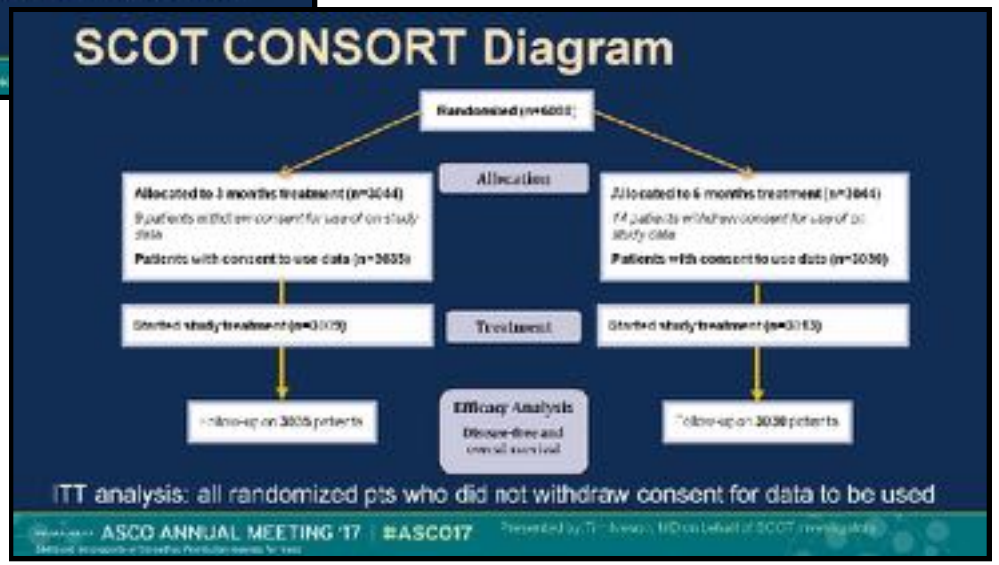
SCOT STUDY

- Características do estudo

Statistical design

- Non-inferiority
  - Designed as a non-inferiority trial aiming to exclude a maximum 2.5% fall in 3-year DFS on the 3 month arm corresponding to a hazard ratio of 1.13
- Power
  - For a hazard ratio of 1.13 and 90% power at the 2.5% 1-sided level of statistical significance, 9500 patients and 2750 events needed

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Resultados

Results: Patient characteristics

		3 months	6 months
Gender	Female	39.5%	39.4%
	Male	60.5%	60.6%
PS	0	71.9%	70.4%
	1	28.1%	29.6%
Site	Colon	81.9%	82.0%
	Rectum	18.1%	18.0%
Age	Median (IQ range)	65 (58-70)	65 (58-70)

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

Results: Treatment regimen

Regimen	3 month duration	6 month duration
CAPOX	2051(67.4%)	2056 (67.5%)
FOLFOX	993 (32.6%)	988 (32.5%)

Results: Patient characteristics

		3 months	6 months
T stage	0	0.0%	0.1%
	1	3.0%	3.1%
	2	9.3%	9.3%
	3	57.5%	57.4%
	4	30.1%	30.1%
N stage	0	18.4%	18.3%
	1	56.9%	56.9%
	2	24.8%	24.8%

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

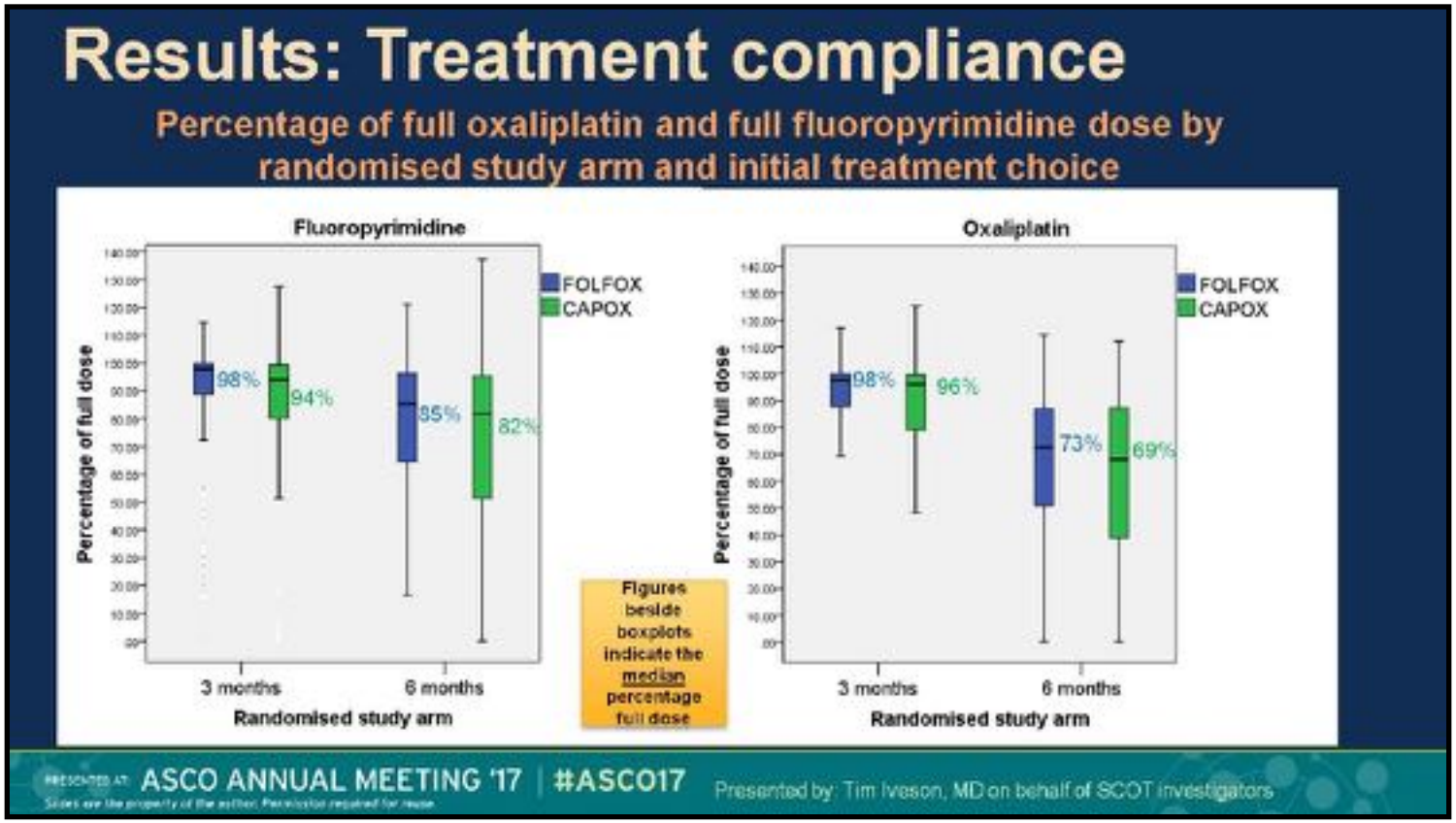
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Resultados



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

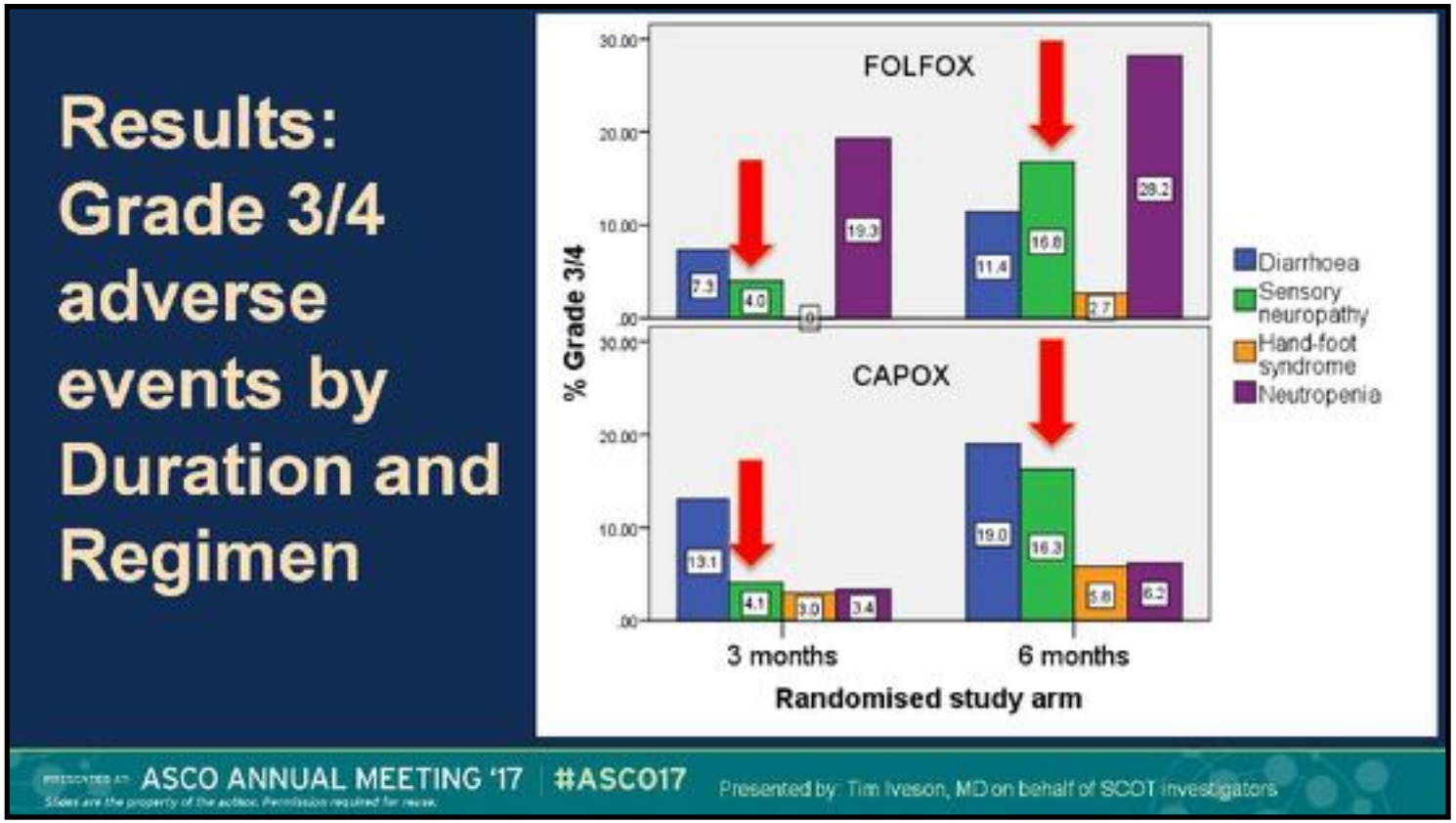
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Toxicidade

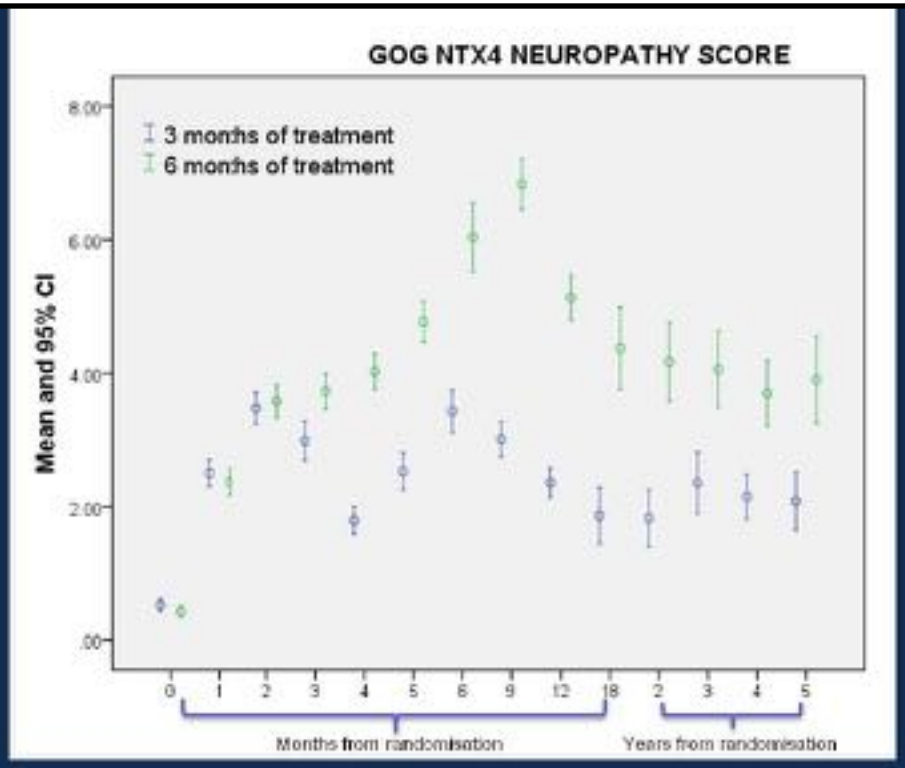


COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Toxicidade

Results: Neuropathy measured by patient questionnaire over time by treatment duration



ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Tim Iveson, MD on behalf of SCOT investigators

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

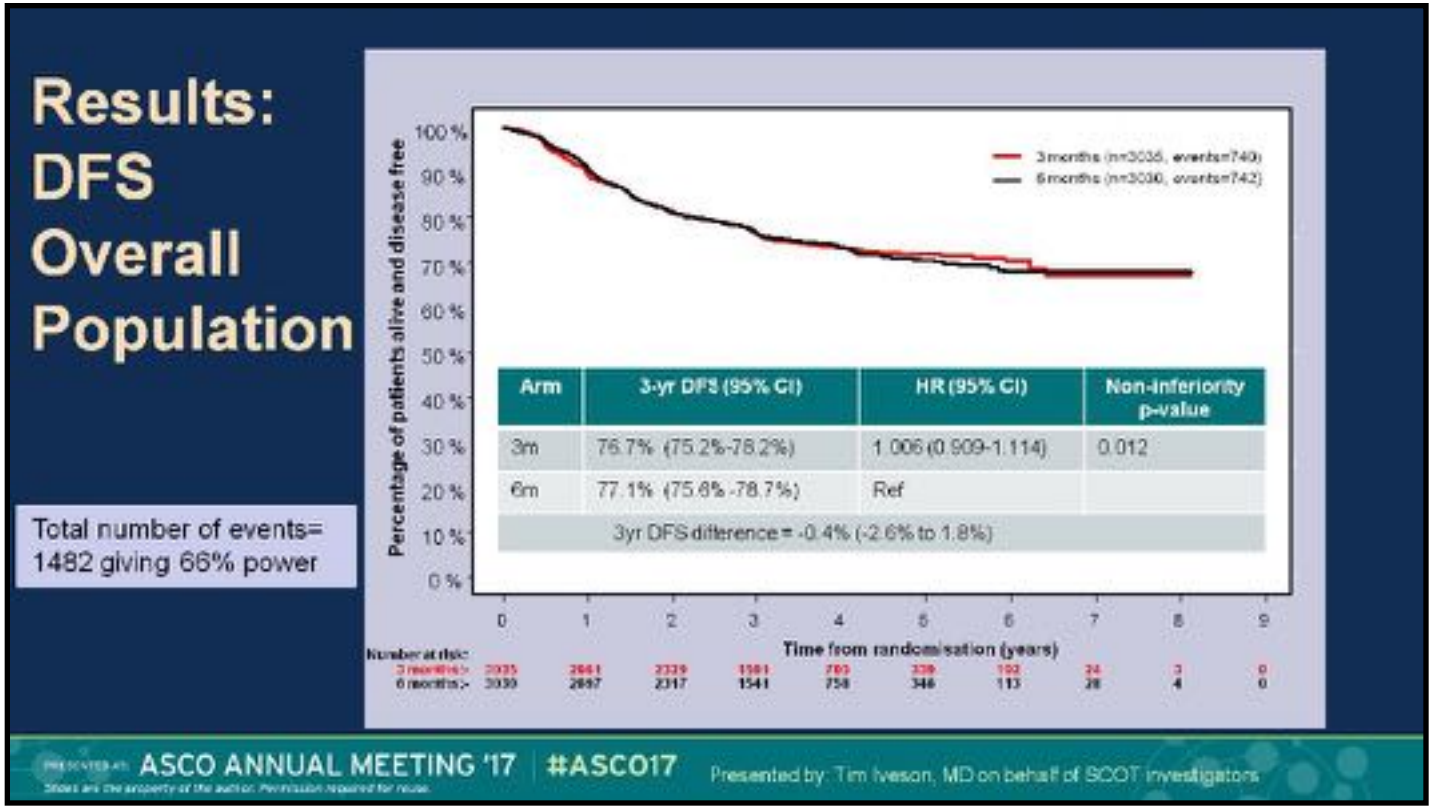
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

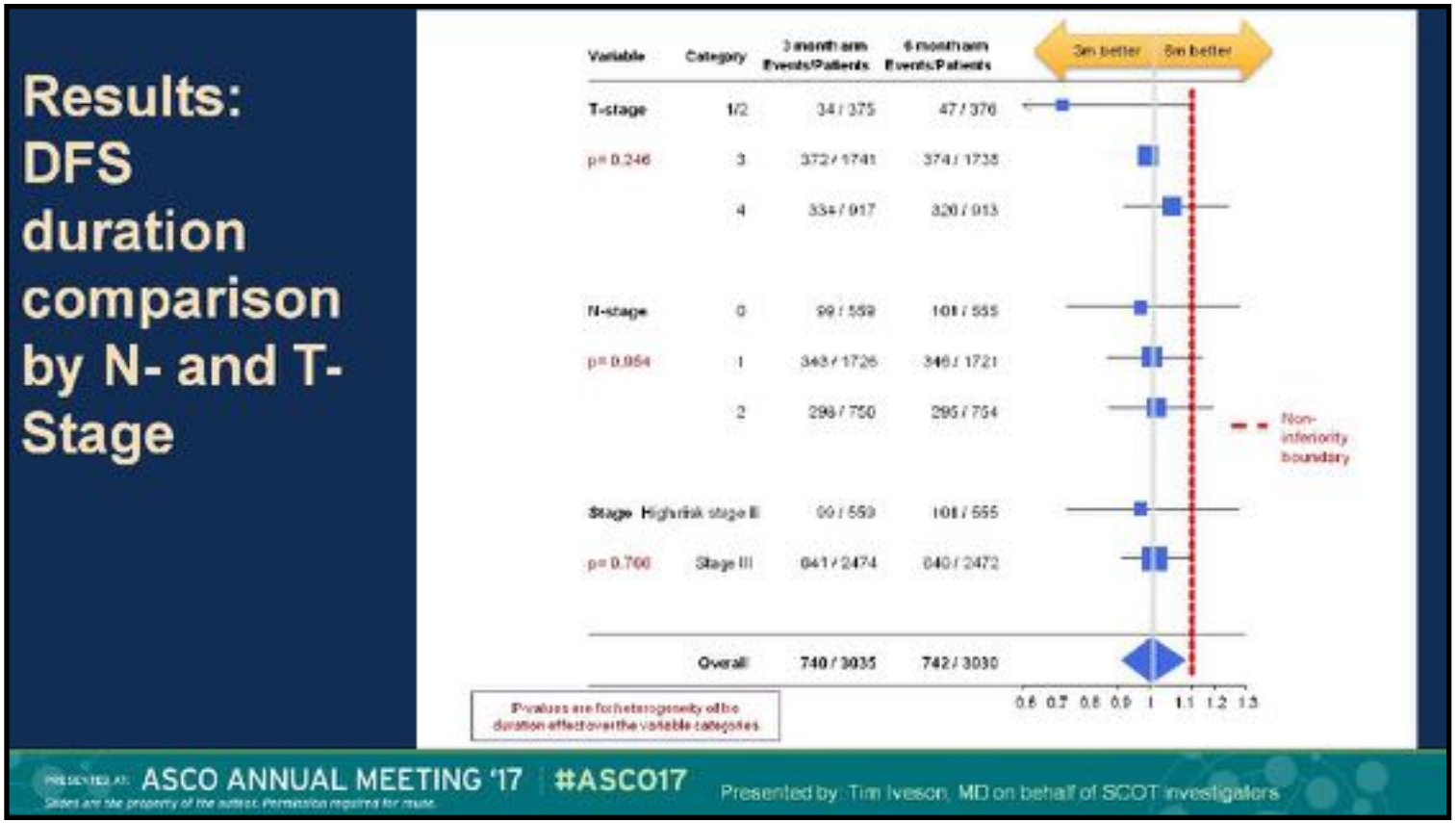
Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

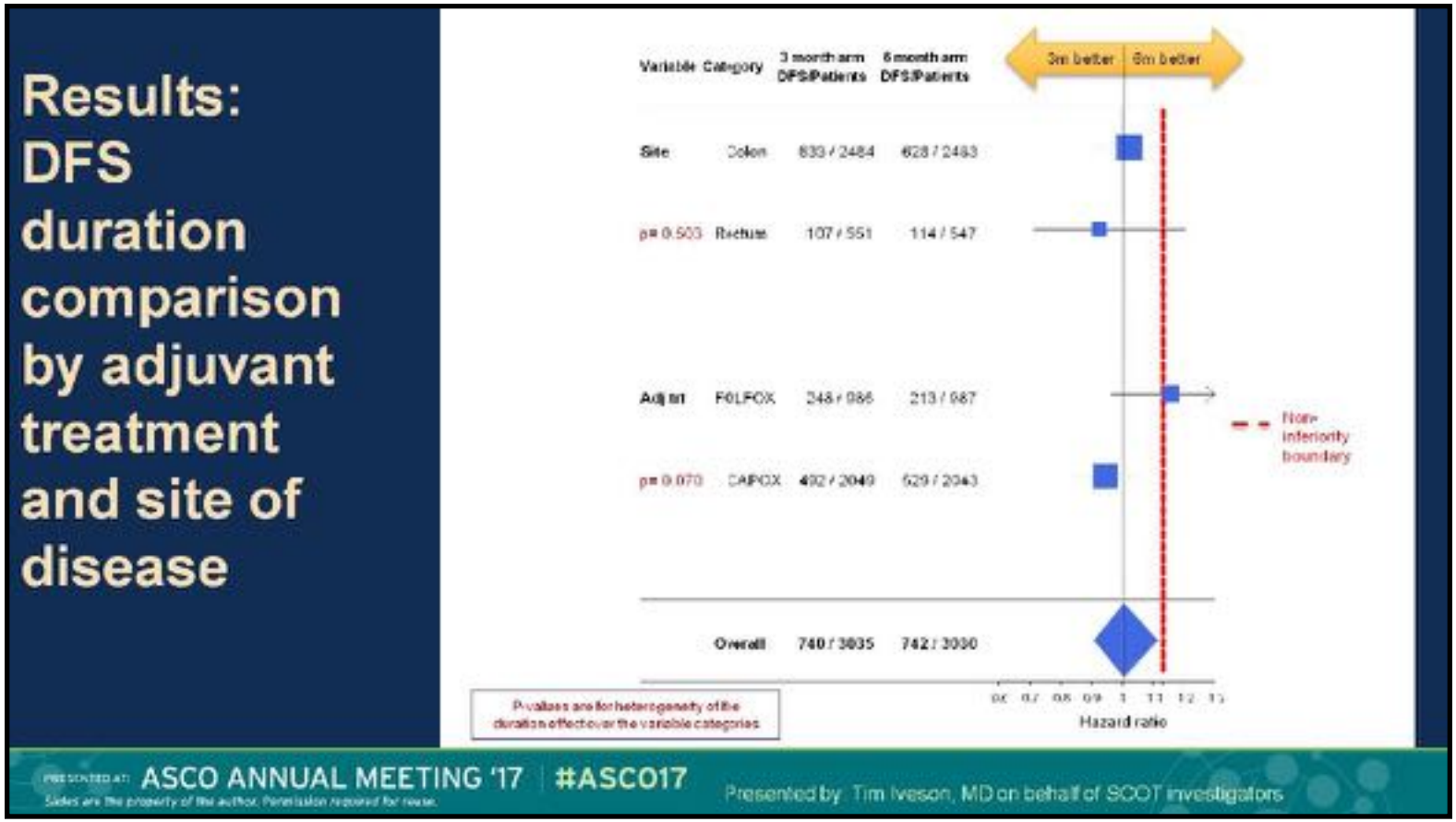
- Desfecho primário



COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

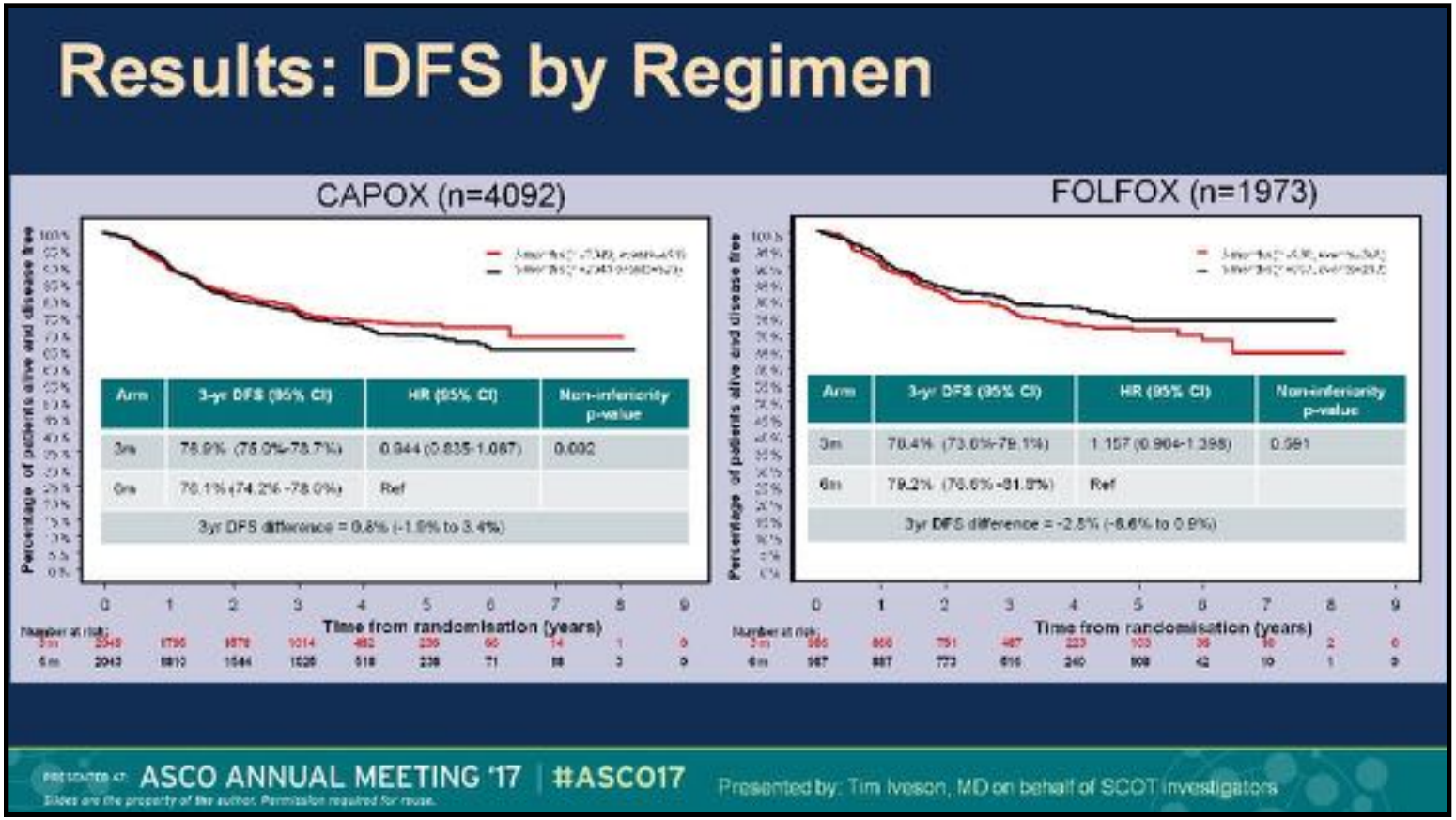
- Desfecho primário



COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

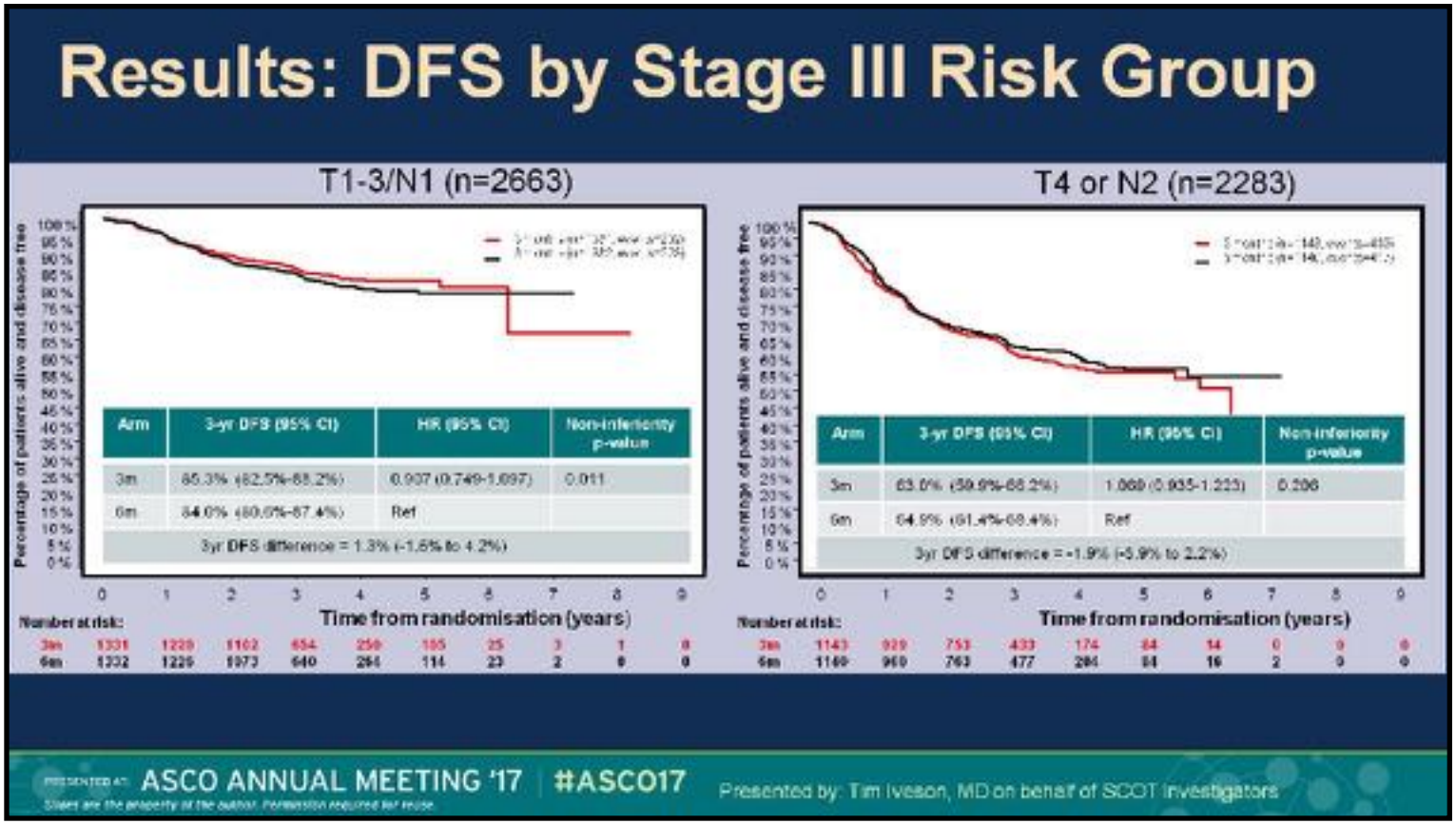
Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Desfecho primário



COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Desfecho primário

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

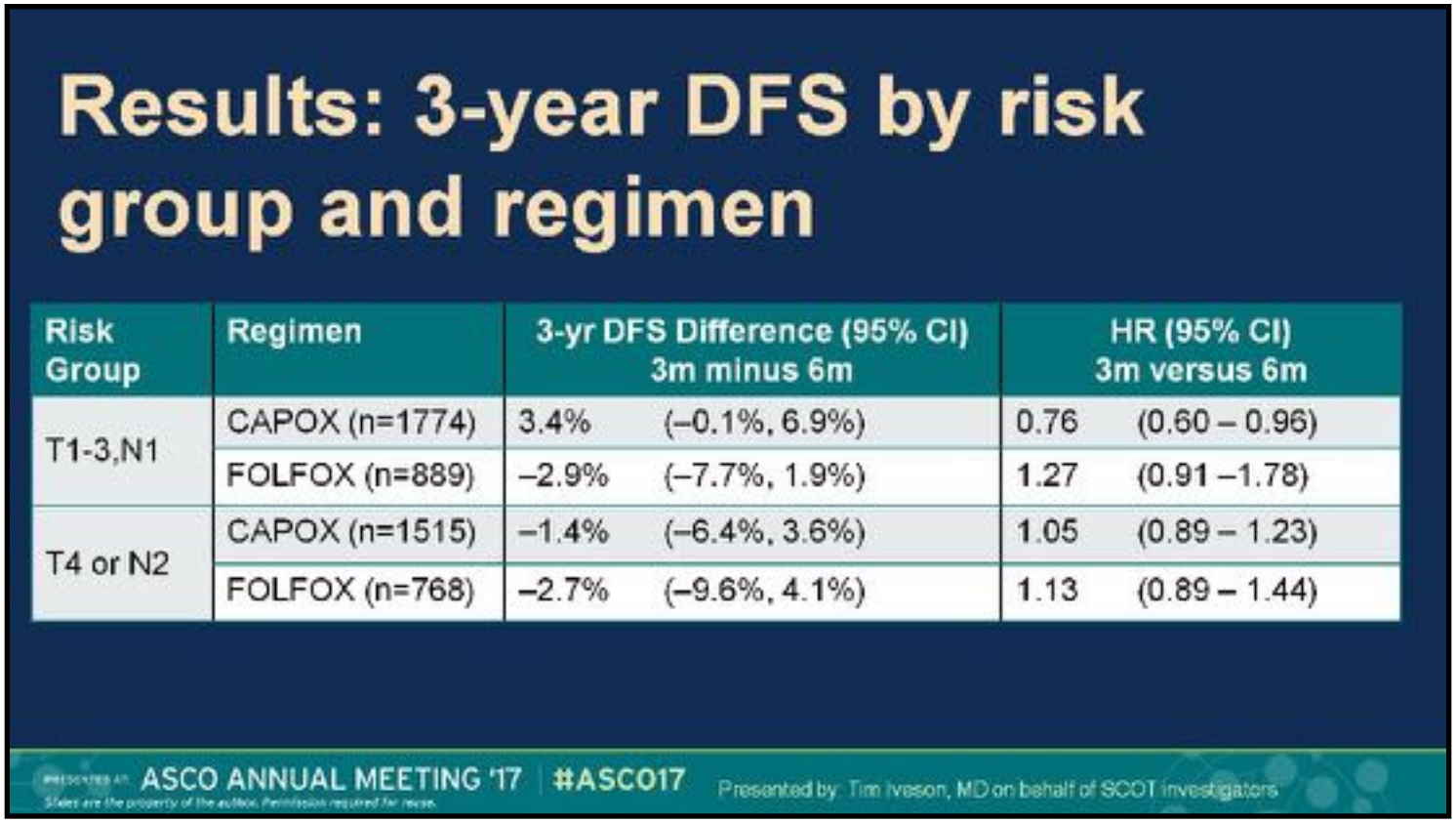
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- Desfecho primário



COLABORAÇÃO IDEA

SCOT STUDY

- **Conclusões**

- O estudo atingiu seu o desfecho de não inferioridade previamente estabelecido na comparação 3 vs. 6 meses de tratamento na população global.

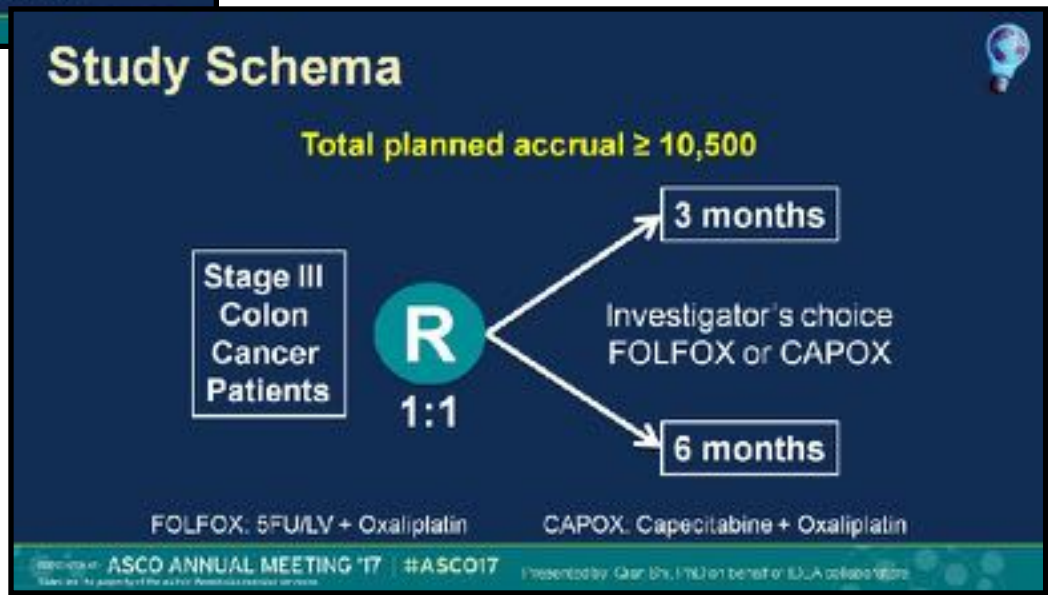
- Tratamento por 3 meses é menos tóxico e melhor tolerado.

- 3 meses de CAPOX foi não inferior a 6 meses de CAPOX.
- 3 meses de FOLFOX não foi não inferior a 6 meses de FOLFOX.

- Estádio III de baixo risco (T1-3 N1): 3m não inferior a 6m.
- Estádio III de alto risco (T4 e/ou N2): 3m inferior a 6m.

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Características do estudo

Study Overview

- **Objective**

  To evaluate the ***non-inferiority (NI)*** of 3m compared with 6m of adjuvant oxaliplatin-based treatment in stage III colon cancer

- **Approach**

  Prospectively-designed, pooled analysis of individual patient data from six concurrently conducted phase III randomized trials

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

Trial	Regimen(s)	Stage III Colon Cancer Patients*	Enrolling Country
TOSCA	CapOX or FOLFOX4	2402	Italy
SCOT	CapOX or mFOLFOX6	3983	UK, Denmark, Spain, Australia, Sweden, New Zealand
IDEA France	CapOX or mFOLFOX6	2010	France
C80702	mFOLFOX6	3440	US, Canada
HORG	CapOX or FOLFOX4	708	Greece
ACHIEVE	CapOX or mFOLFOX6	1291	Japan

*Only stage III colon cancer patients were included in the pooled primary analysis

Statistical Design

- **Primary Endpoint: Disease-free survival (DFS)**
  - Time from date of randomization (enrollment) to the earliest date of relapse, secondary colorectal primary tumor, or death due to all causes
- **Primary Analysis Population: Modified Intent-To-Treat**
  - Randomized and received any dose of treatment
  - Analysis according to patients' original randomization assignment
- DFS Hazard ratio (HR; 3m vs. 6m) and two-sided 95% confidence interval (CI) were estimated by Cox model **stratified by study**
- **Pre-planned Subgroup Analyses: By regimen and T/N stage**

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

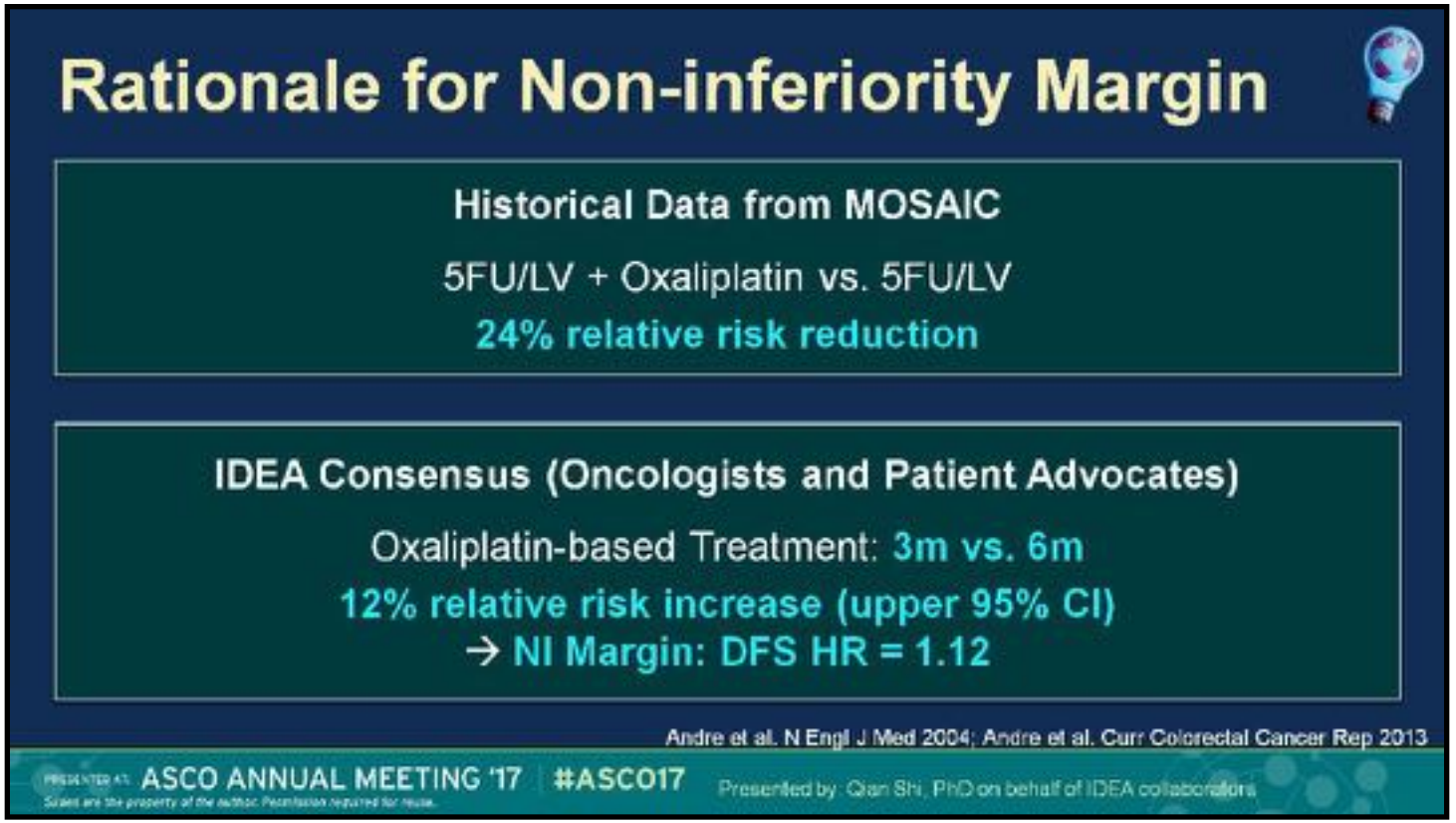
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

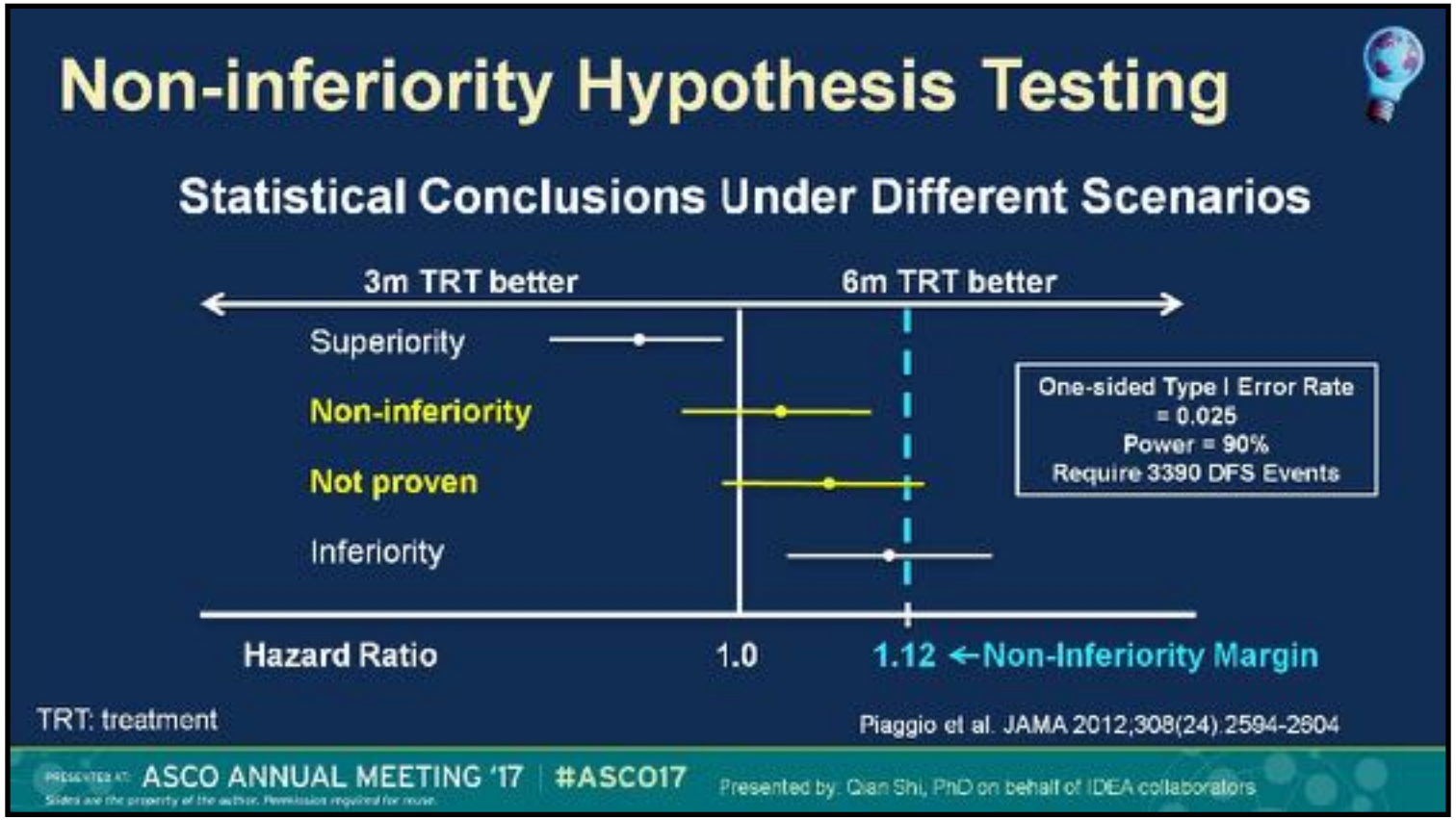
- Características do estudo



COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

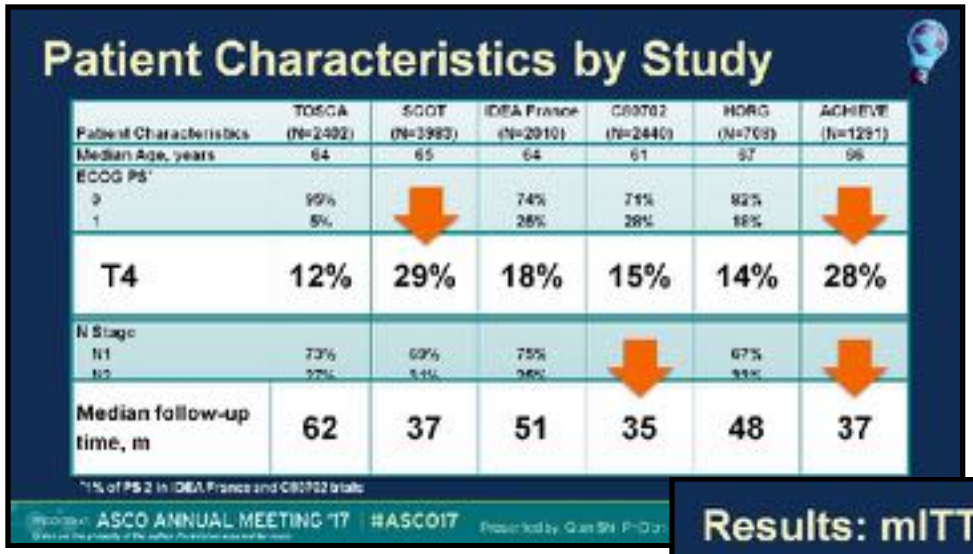
- Características do estudo

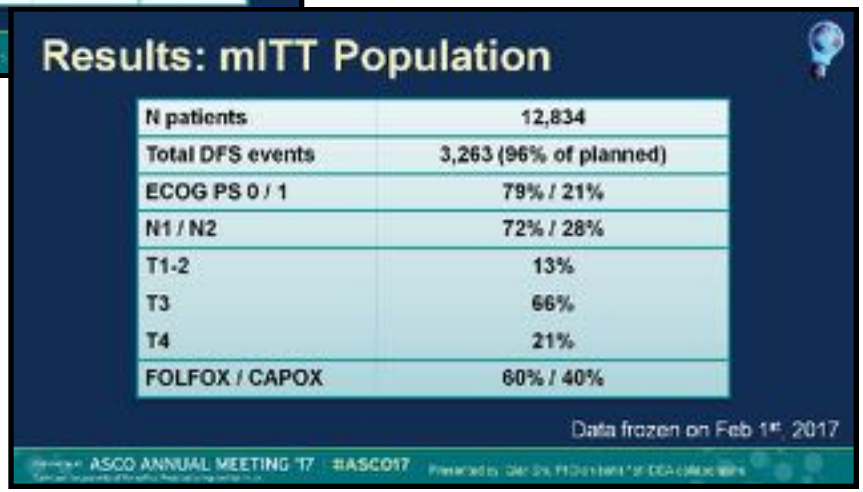


COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Resultados





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

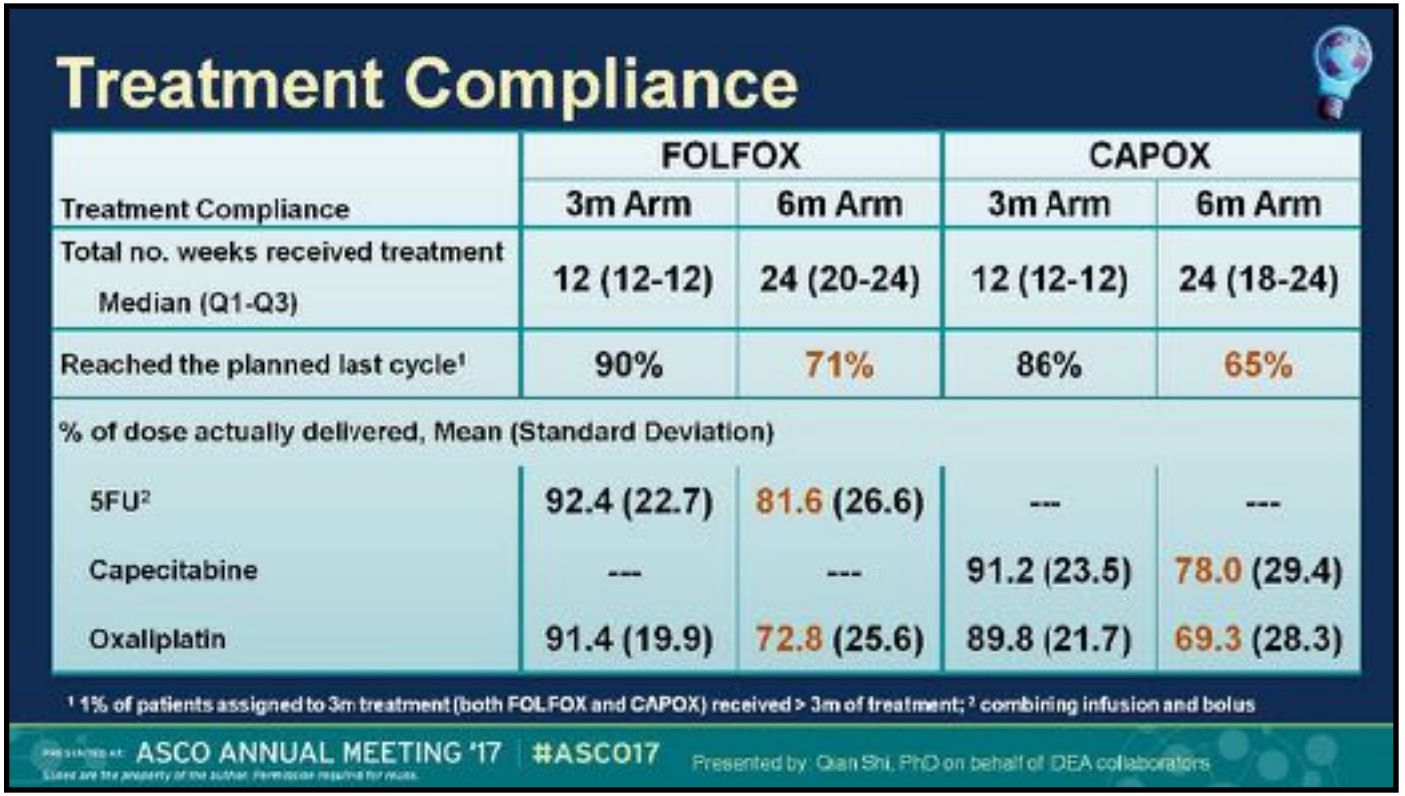
Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Resultados



Treatment Compliance

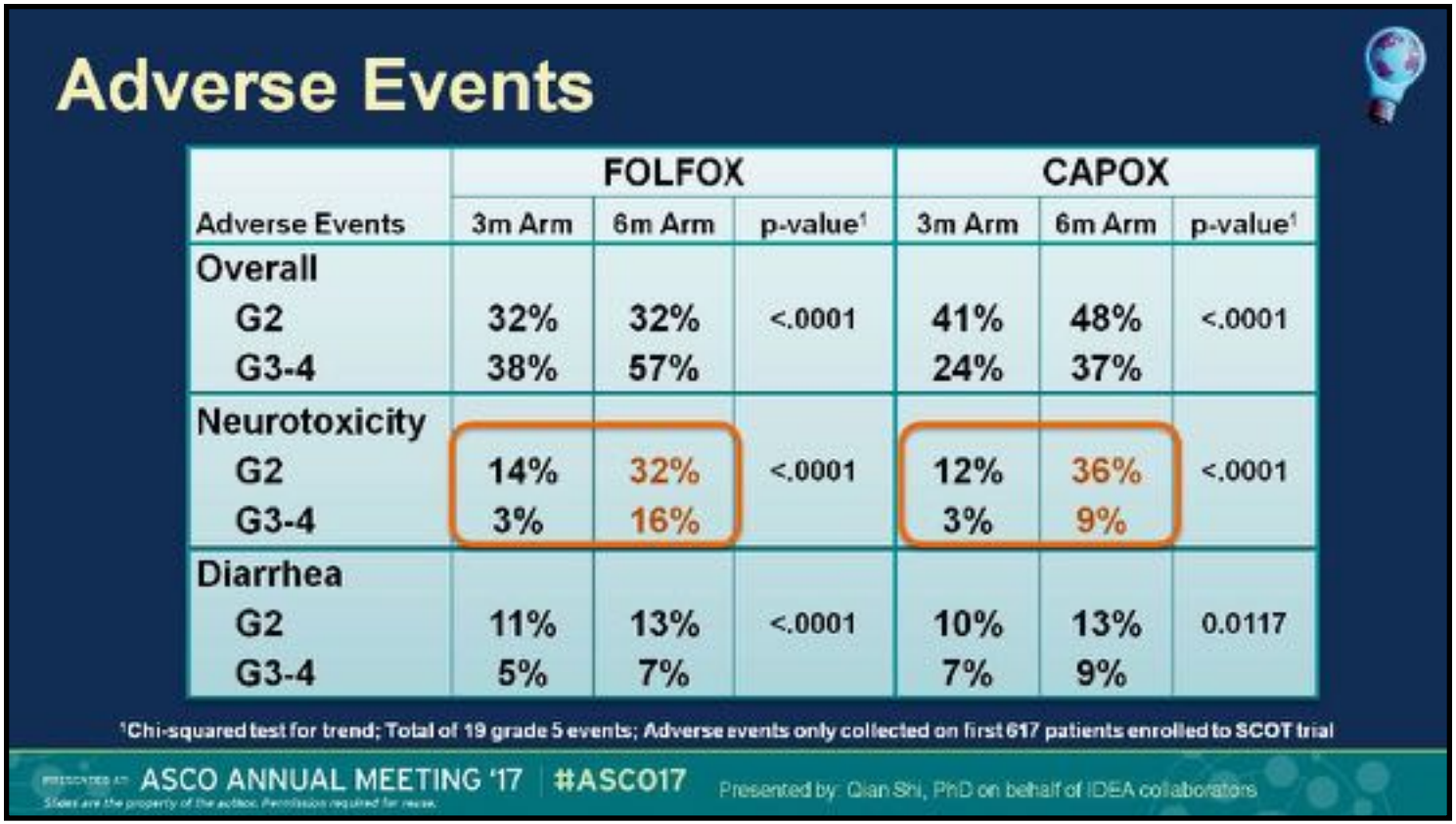
Treatment Compliance	FOLFOX		CAPOX	
	3m Arm	6m Arm	3m Arm	6m Arm
Total no. weeks received treatment Median (Q1-Q3)	12 (12-12)	24 (20-24)	12 (12-12)	24 (18-24)
Reached the planned last cycle[1]	90%	71%	86%	65%
% of dose actually delivered, Mean (Standard Deviation)				
5FU[2]	92.4 (22.7)	81.6 (26.6)	---	---
Capecitabine	---	---	91.2 (23.5)	78.0 (29.4)
Oxaliplatin	91.4 (19.9)	72.8 (25.6)	89.8 (21.7)	69.3 (28.3)

[1] 1% of patients assigned to 3m treatment (both FOLFOX and CAPOX) received > 3m of treatment; [2] combining infusion and bolus

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Toxicidade



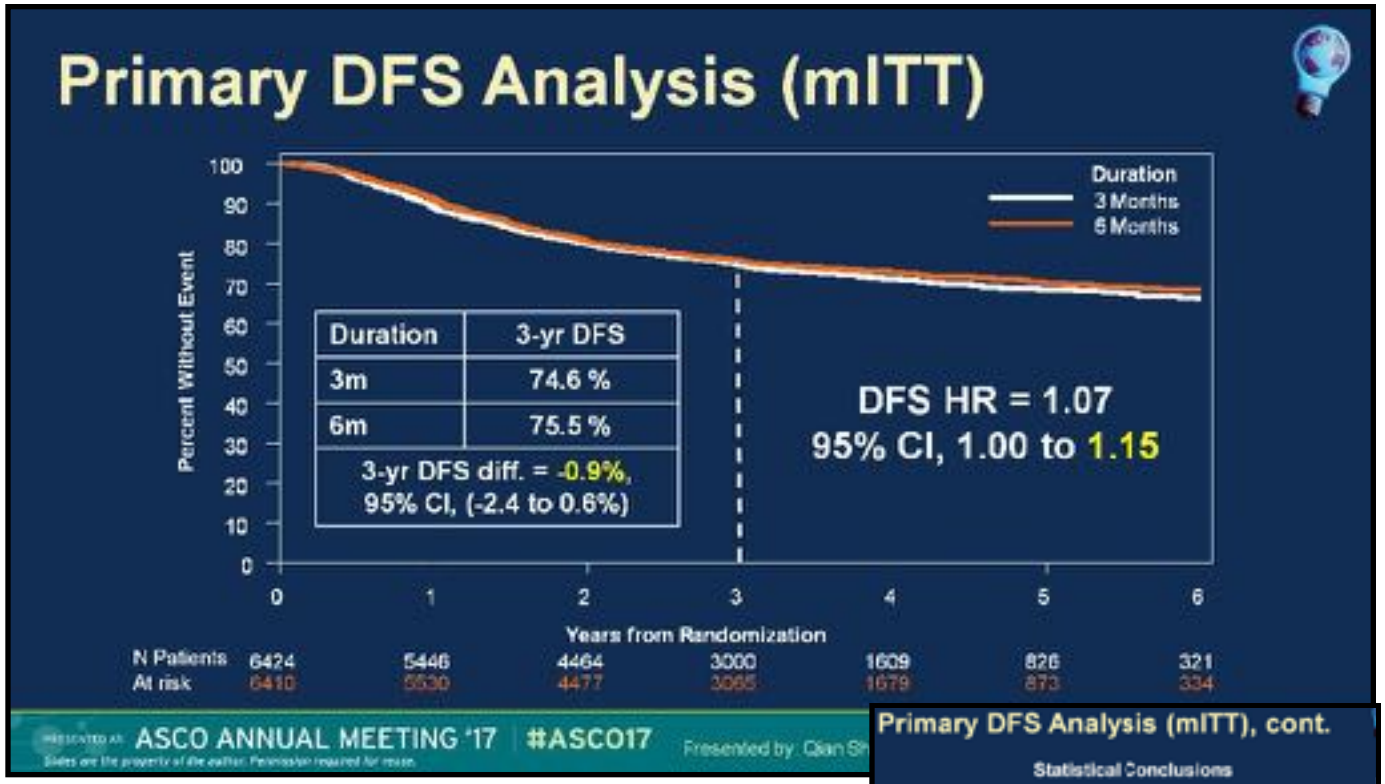
Adverse Events	FOLFOX 3m Arm	FOLFOX 6m Arm	FOLFOX p-value[1]	CAPOX 3m Arm	CAPOX 6m Arm	CAPOX p-value[1]
Overall						
G2	32%	32%	<.0001	41%	48%	<.0001
G3-4	38%	57%		24%	37%	
Neurotoxicity						
G2	14%	32%	<.0001	12%	36%	<.0001
G3-4	3%	16%		3%	9%	
Diarrhea						
G2	11%	13%	<.0001	10%	13%	0.0117
G3-4	5%	7%		7%	9%	

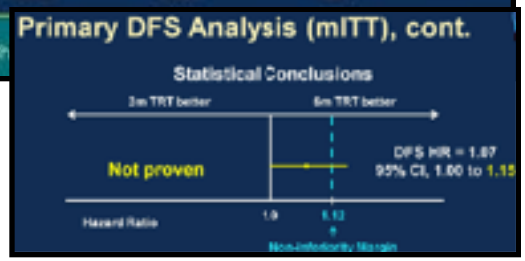
[1]Chi-squared test for trend; Total of 19 grade 5 events; Adverse events only collected on first 617 patients enrolled to SCOT trial

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Desfecho primário





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

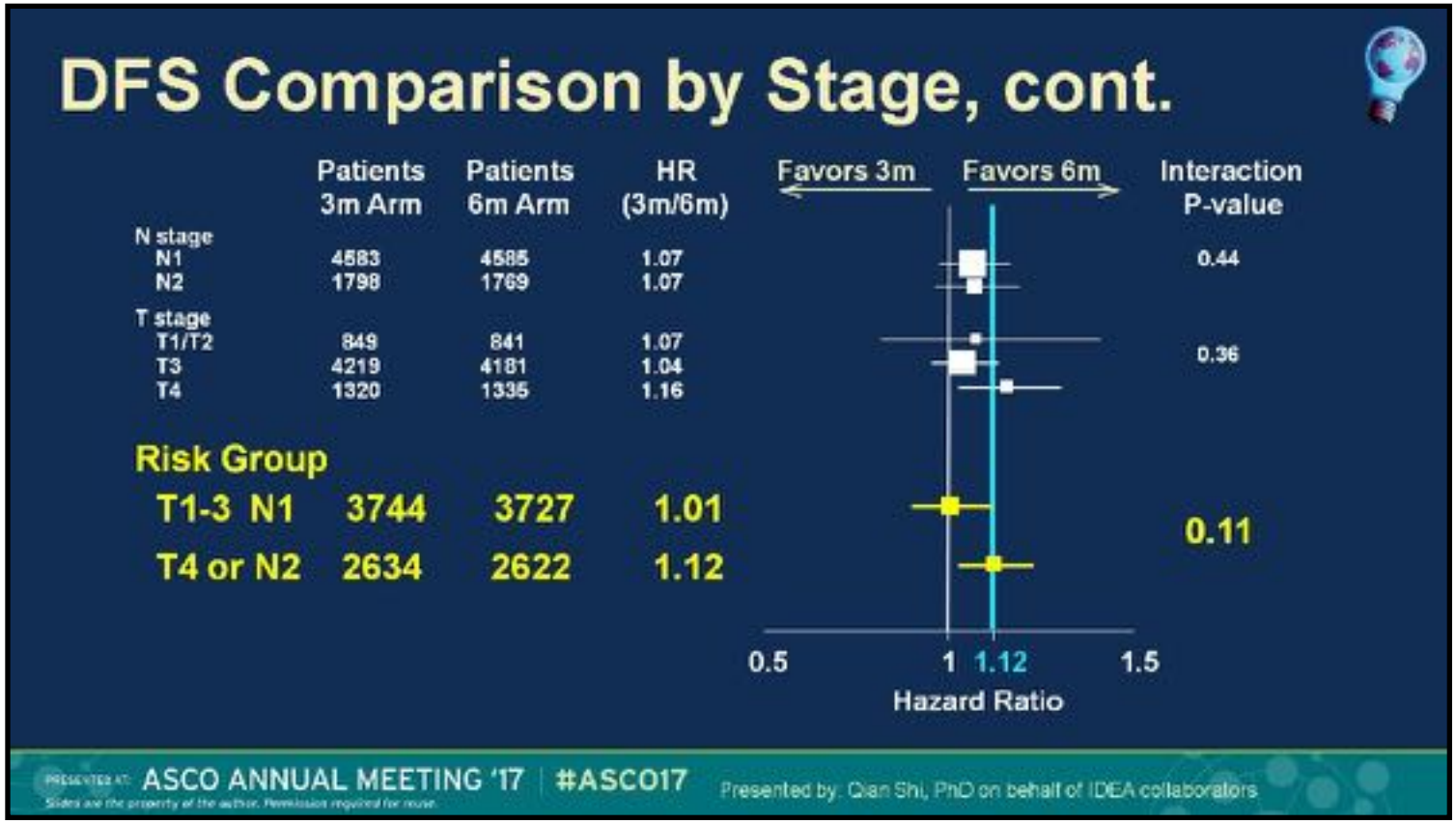
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Desfecho primário



COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- **Desfecho primário**

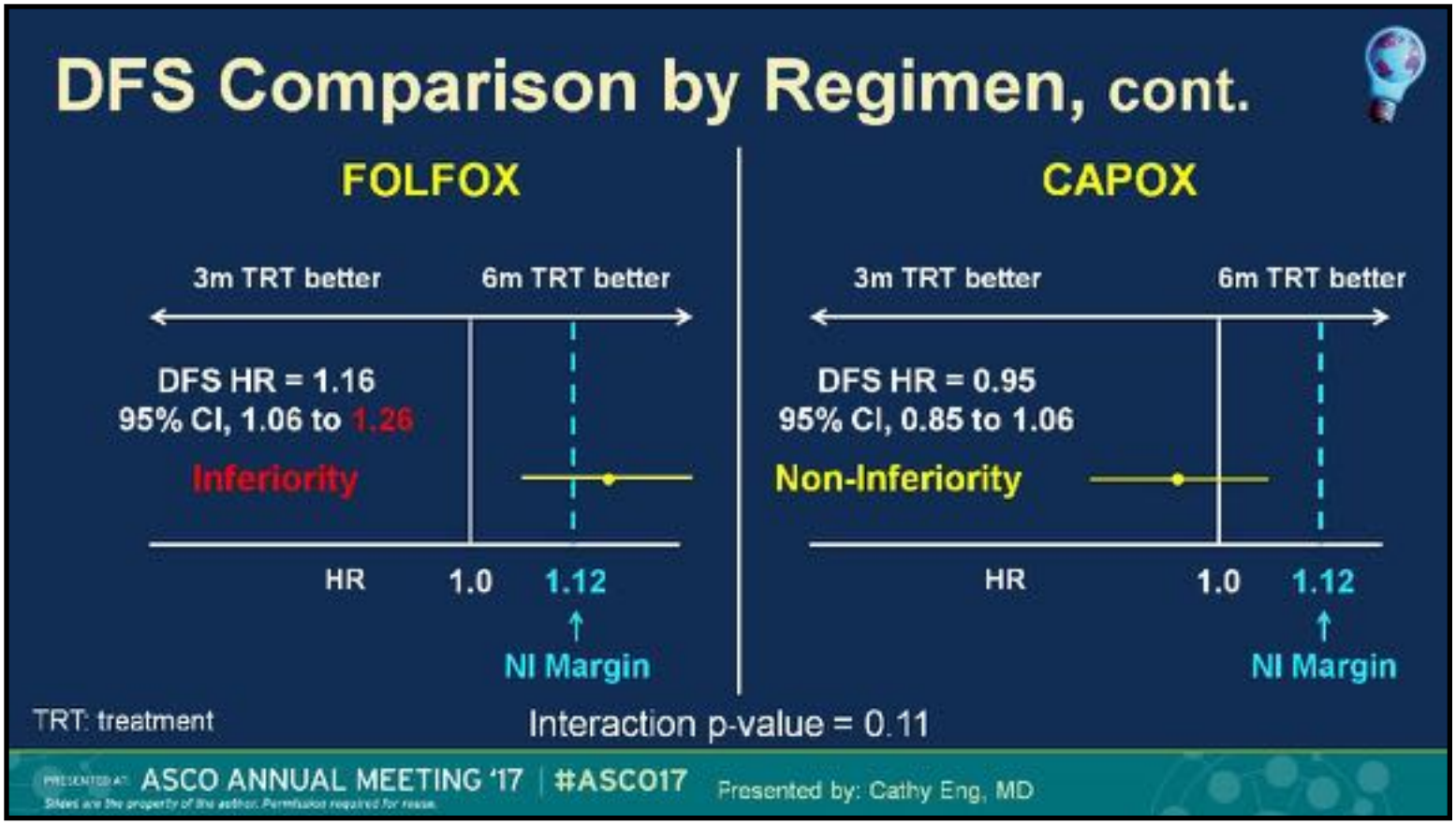
  - Grande diferença de prognóstico observado entre grupos T1-3N1 vs. T4 e/ouN2: 20% δ em SLD 3 anos.
    - Análise "*post ad-hoc*" entre estes grupos.

  - Dois regimens distintos utilizados: XELOX e FOFLOX.
    - Análise "*ad hoc*" 3m vs. 6m por regime.
    - Análise "*pos hoc*" entre regimes.

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

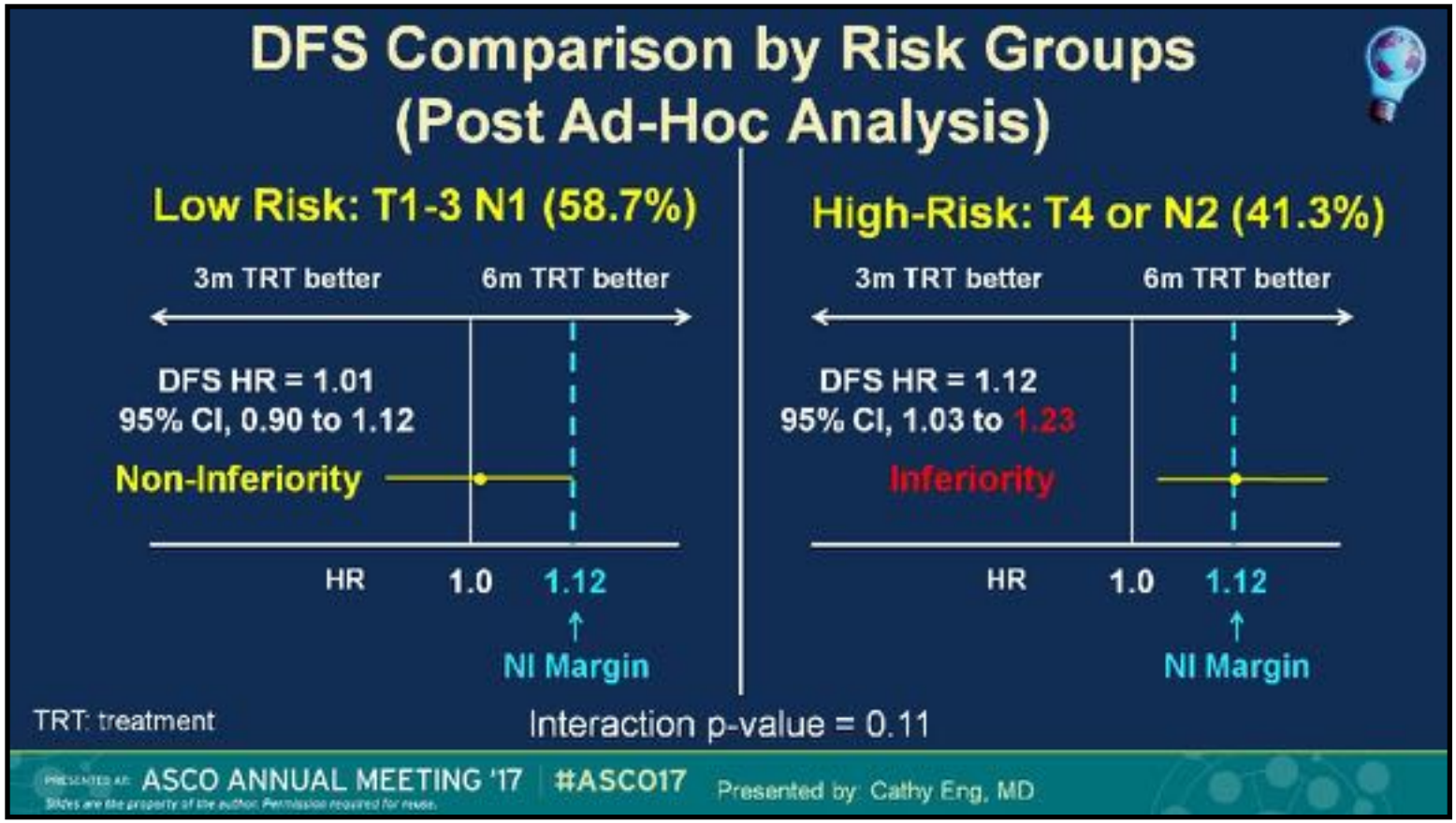
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

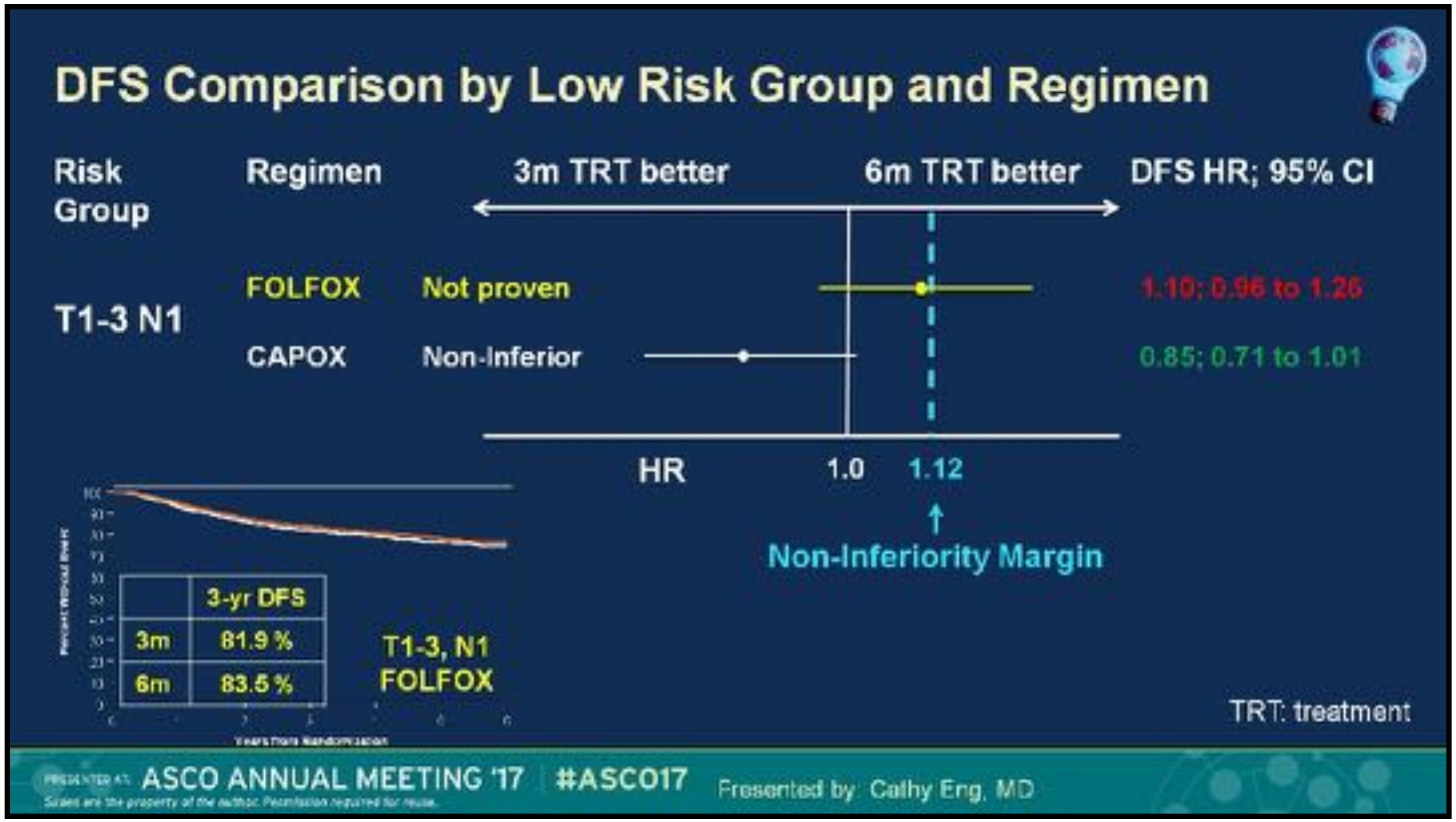
- Desfecho primário



COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

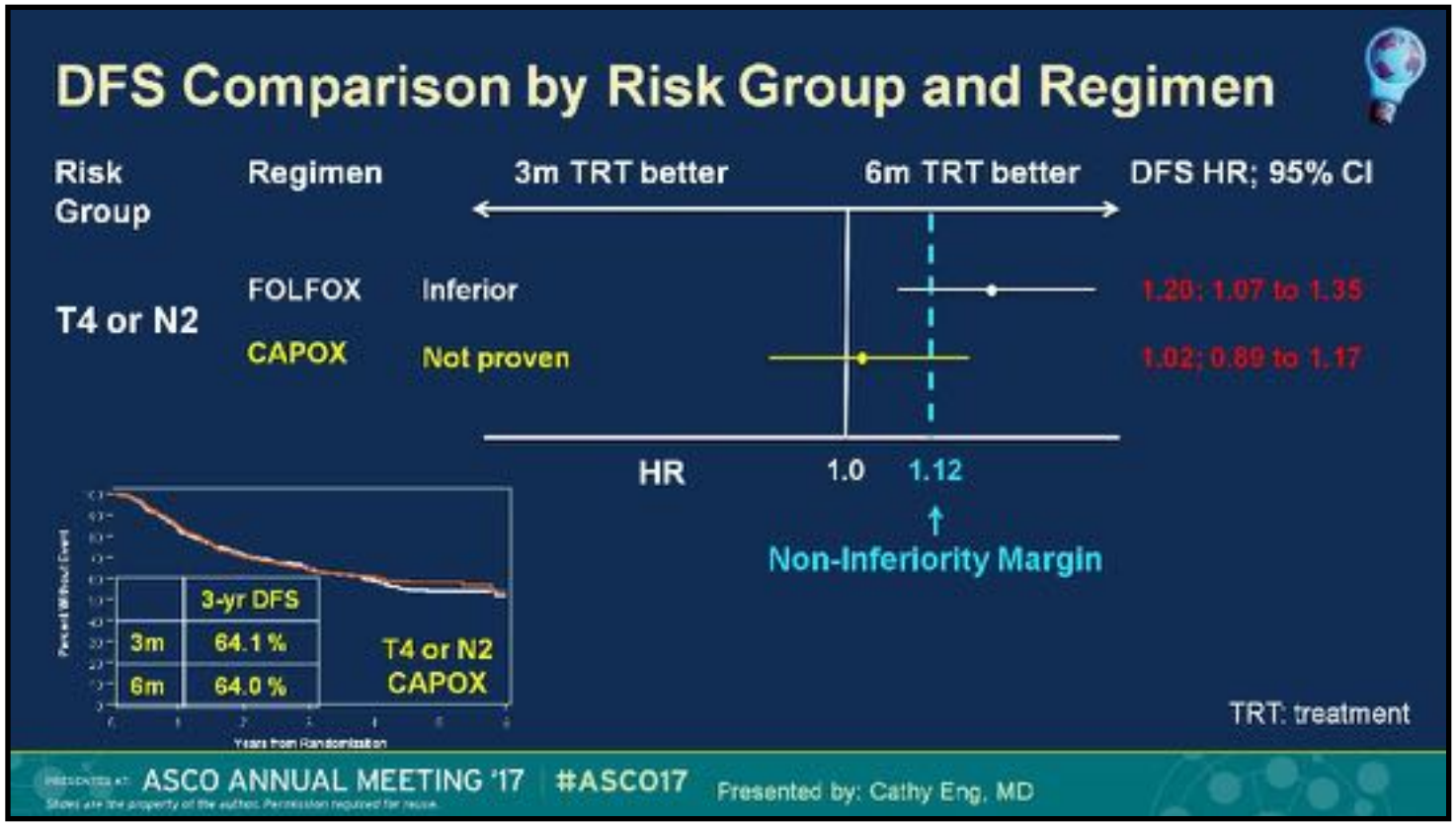
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

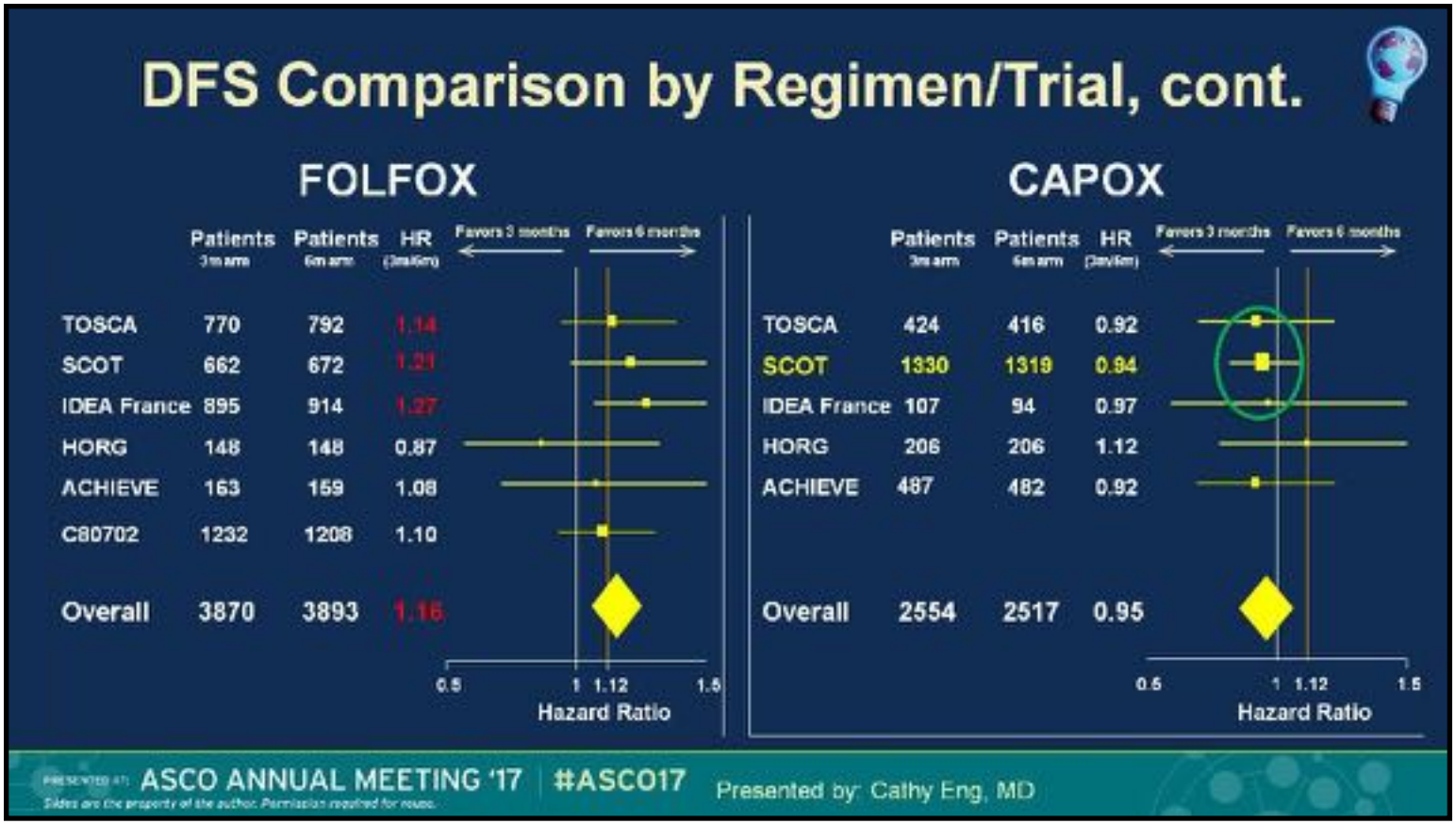
- Desfecho primário



COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING
Making a Difference in Cancer Care WITH YOU

Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

COLABORAÇÃO IDEA

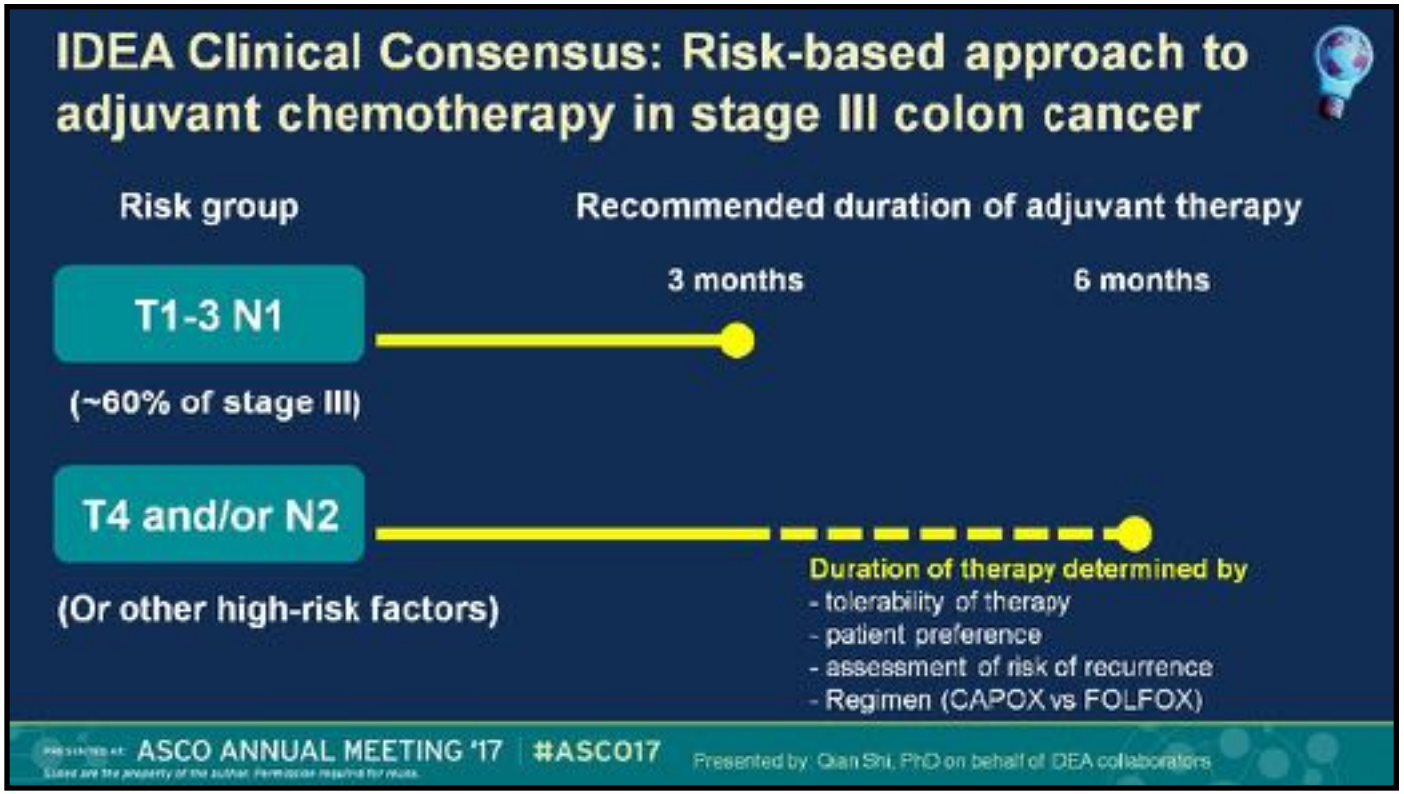
ANÁLISE COMBINADA

- **Conclusões**
  - 3m vs. 6m: maior conformidade no tratamento; redução na toxicidade.
  - Desfecho primário na população geral não alcançado
    - Análises secundárias de acordo com risco e regime de tratamento podem estabelecer subgrupos de efetividade.
  - Duração de tratamento: balanço entre potencial perda de efetividade em SLD em 3 anos e redução da neurotoxicidade.
  - SLD em 3 anos é um desfecho substitutivo validado para sobrevida global nesta população

COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

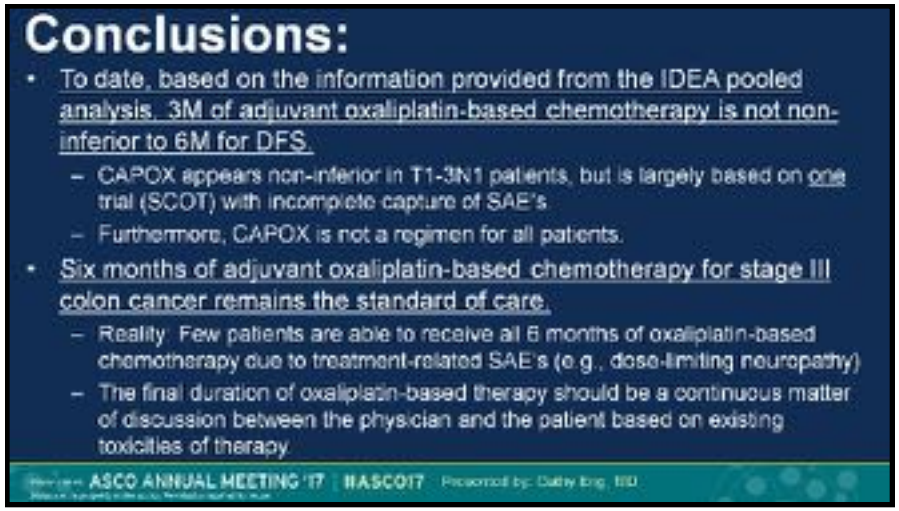
- Conclusões



COLABORAÇÃO IDEA

ANÁLISE COMBINADA

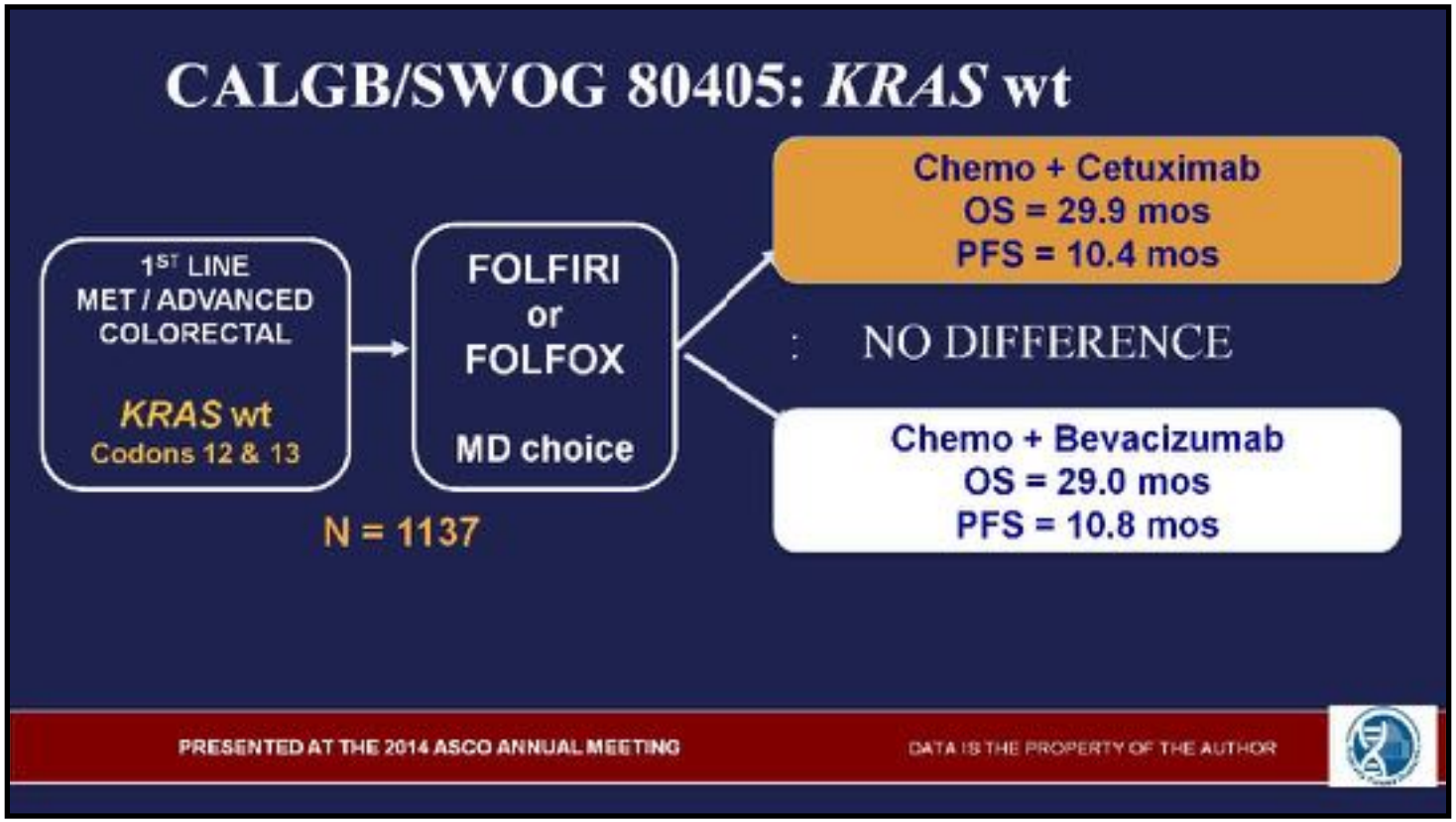
- **Críticas ao estudo**
  - Análise combinada de 6 estudos independentes heterogêneos
    - 3 estudos (ACHIEVE, CALGB 80702, HORG) ainda sem apresentação de dados finais.
  - Pacientes com MSI-H não foram excluídos.
  - Resultados ainda não publicados. SG imatura.



CÂNCER COLORRETAL
CALGB/SWOG 80405

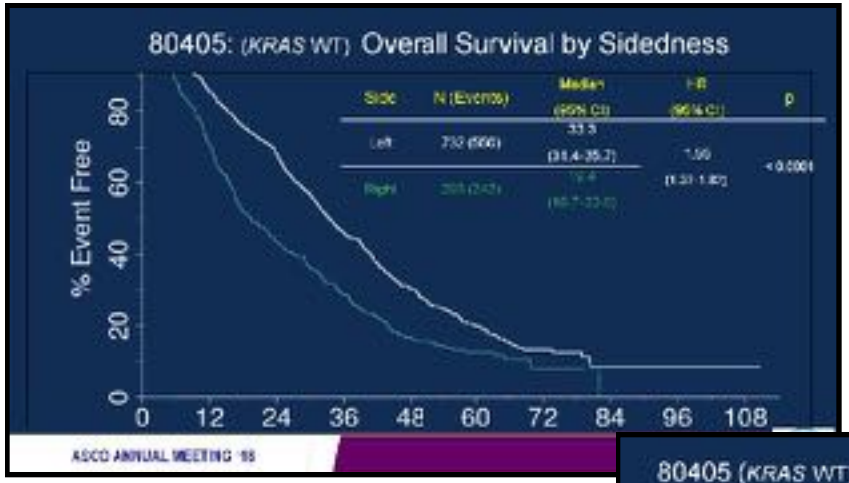
CALGB/SWOG 80405

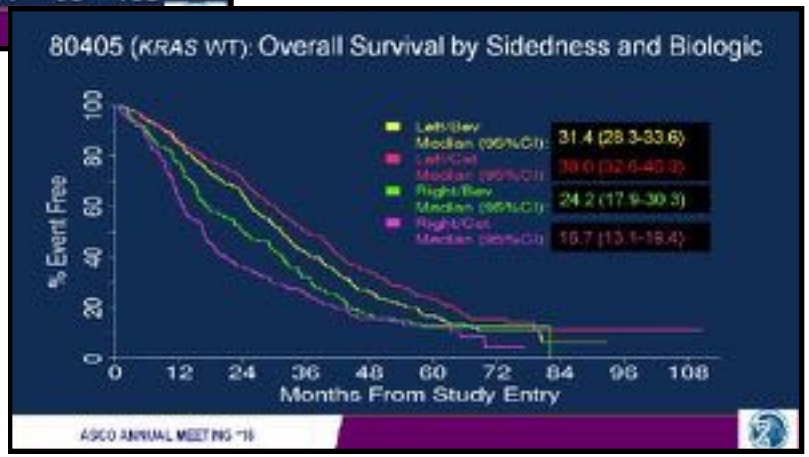
- Desenho original e resultado final



CALGB/SWOG 80405

- Análises exploratórias indicaram que a lateralidade é prognóstica e preditiva.





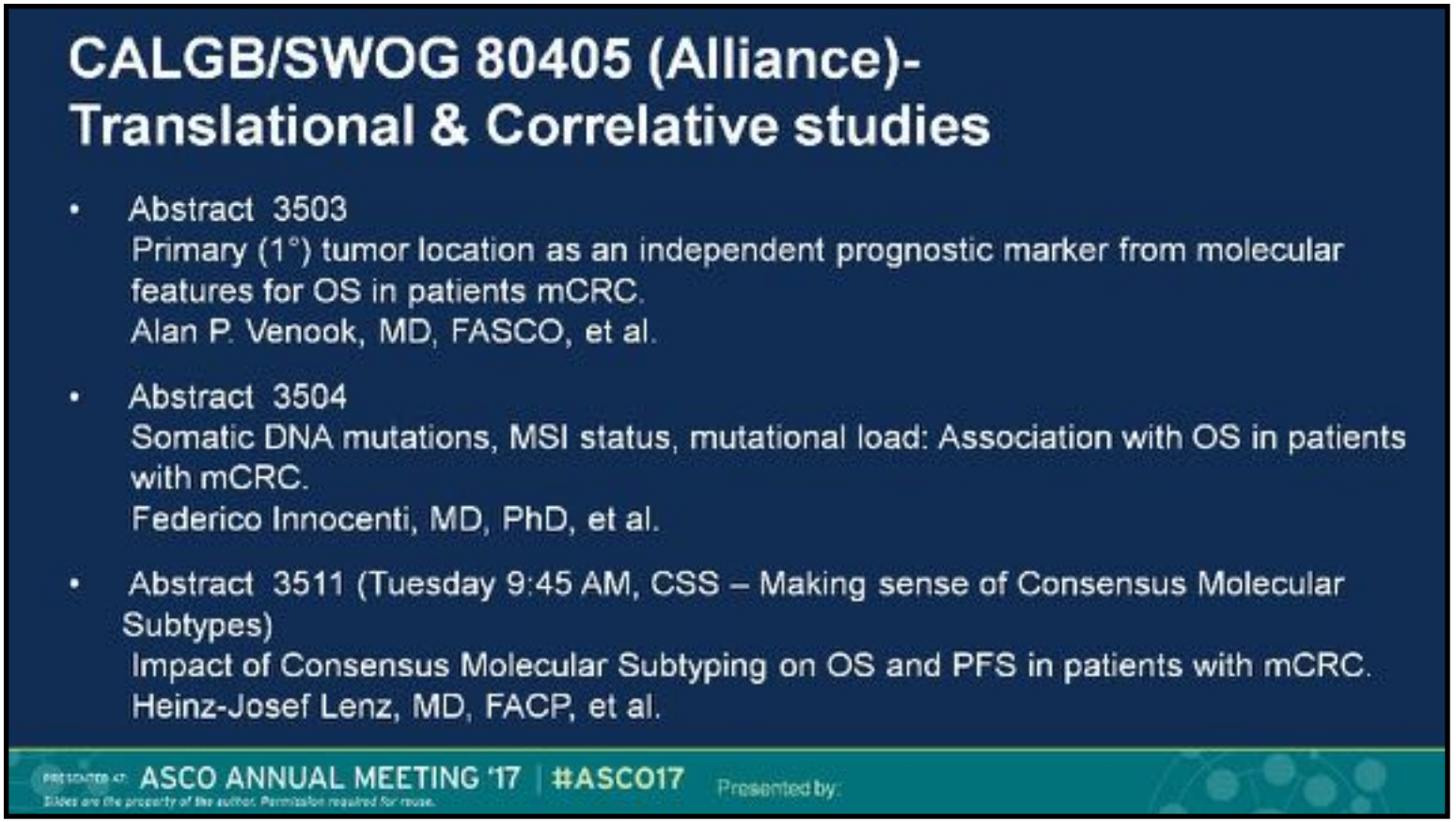
PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING
Making a Difference in Cancer Care WITH YOU

Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CALGB/SWOG 80405

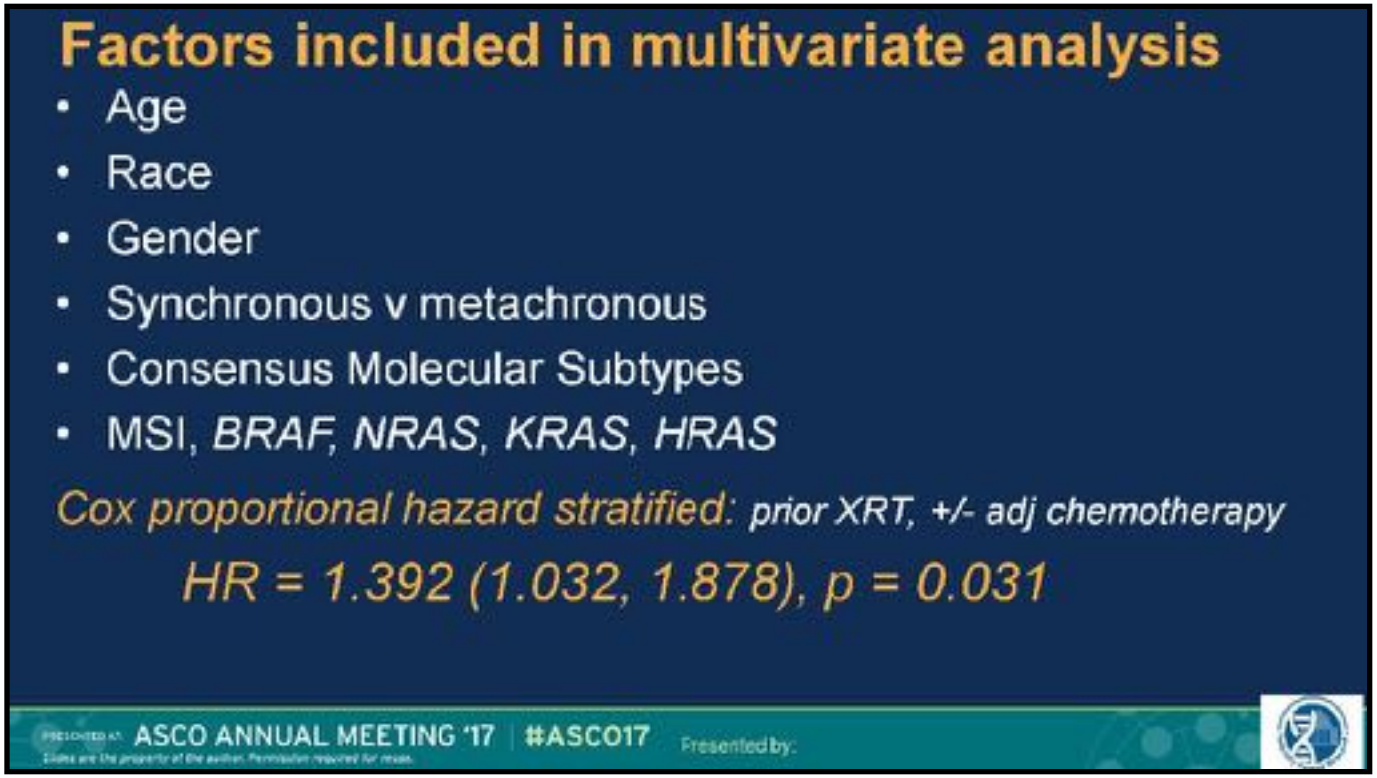
ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS



CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

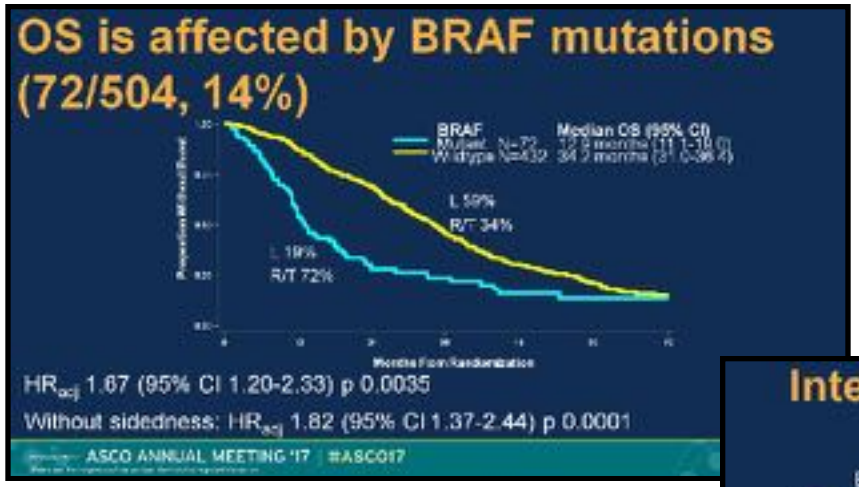
- **ABSTRACT 3503**
  - Lateralidade persiste prognóstica mesmo quando ajustada pelas características avaliadas.

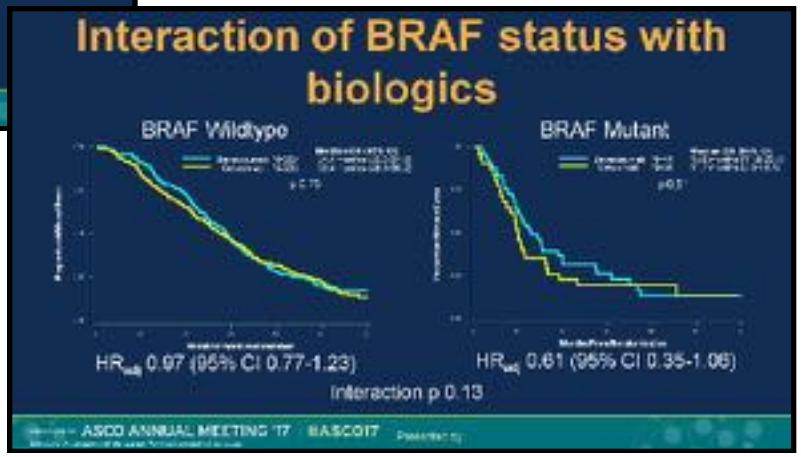


CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

- **ABSTRACT 3504**
  - Mutação do BRAF: fortemente prognóstica mas não é preditiva.





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

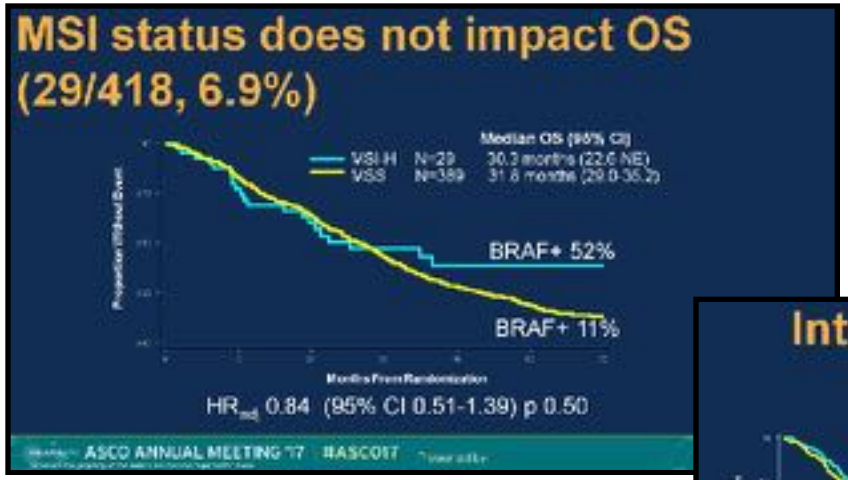
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

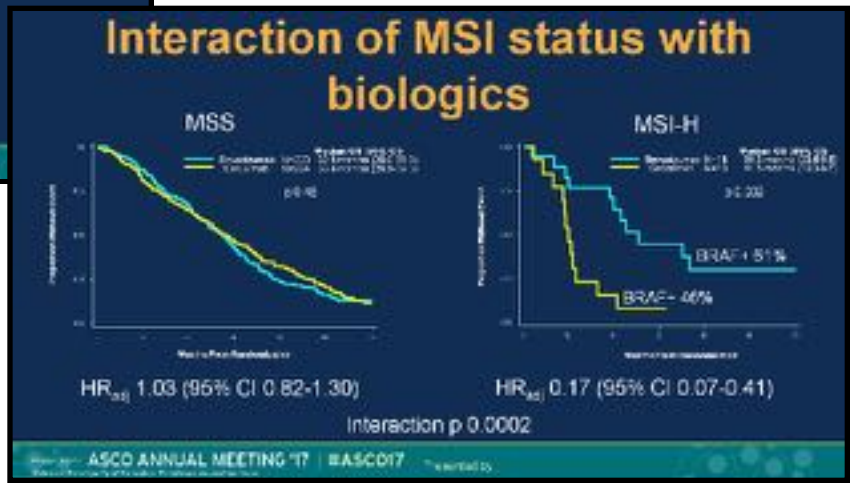
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

- **ABSTRACT 3504**
  - Instabilidade de microsatélites: não é prognóstica mas pode ser preditiva.





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

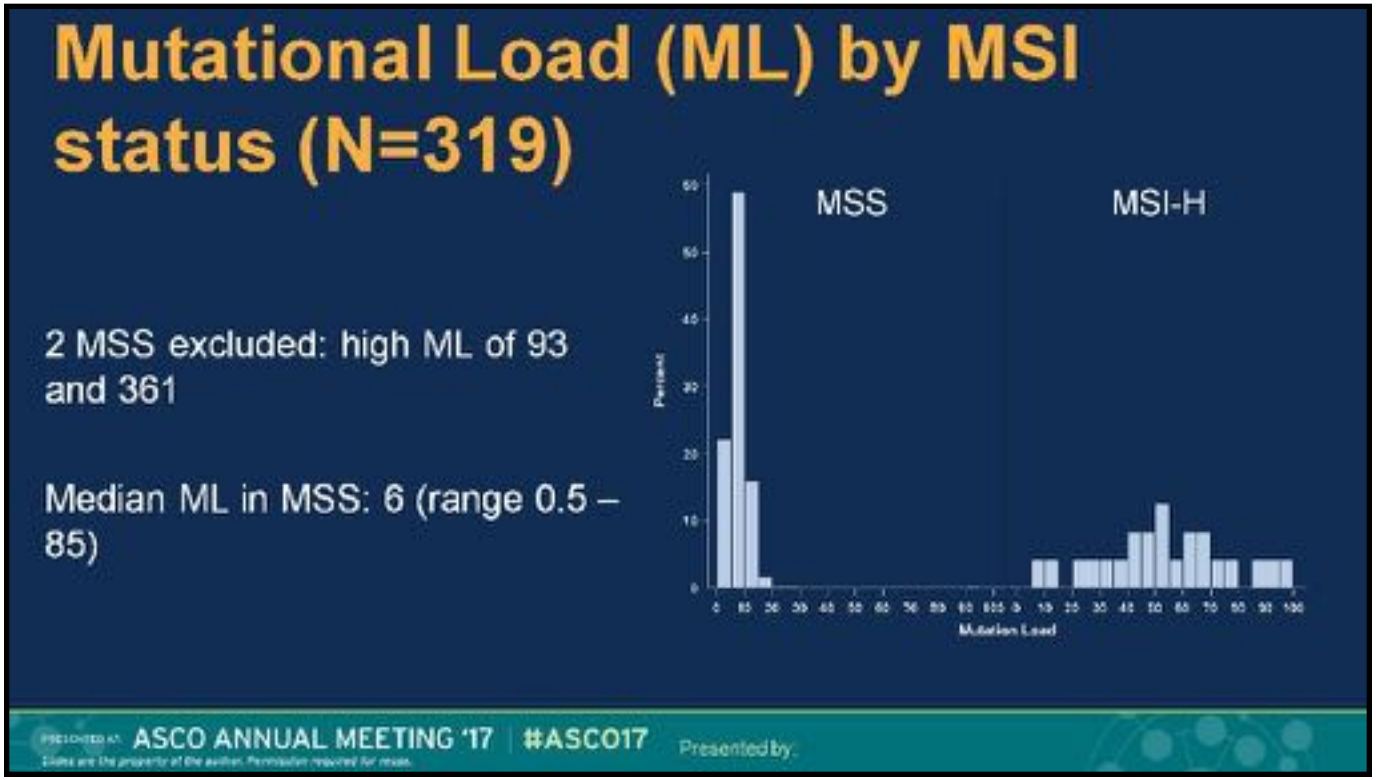
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

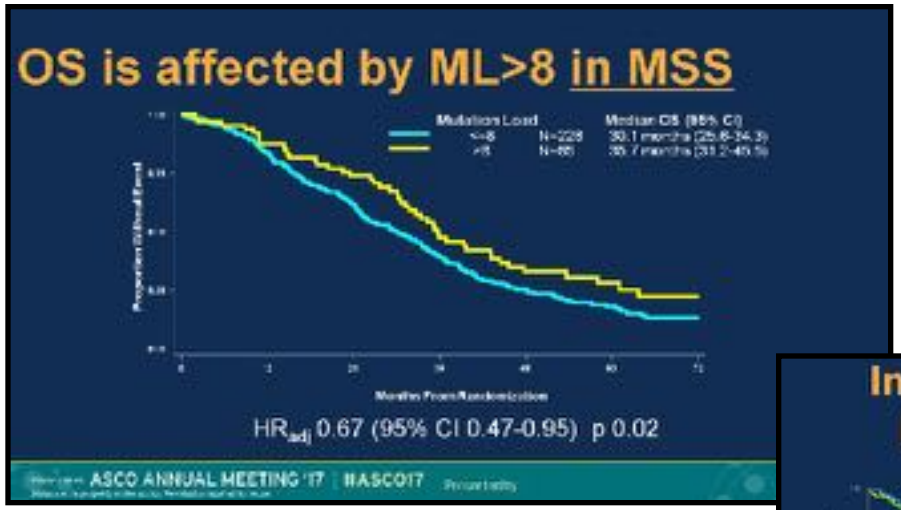
- **ABSTRACT 3504**
  - Carga mutacional

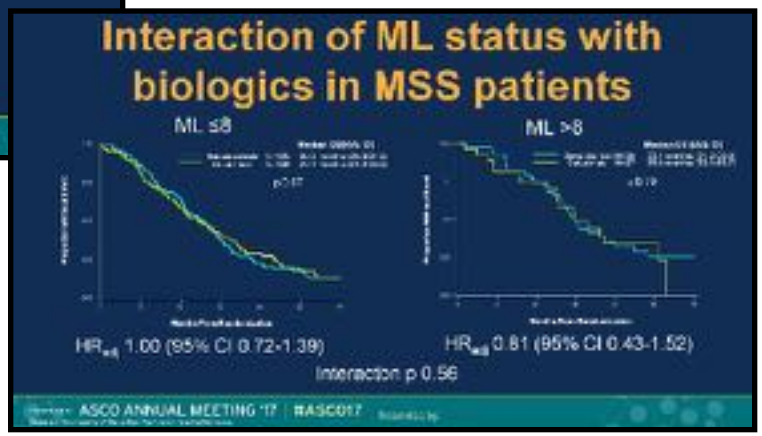


CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

- **ABSTRACT 3504**
  - Carga mutacional em pacientes com fenótipo de estabilidade de microsatélites pode ser prognóstica mas não é preditiva.





PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

- **ABSTRACT 3511**
  - Consenso de Subtipos Moleculares do Câncer de Cólon (CMS)

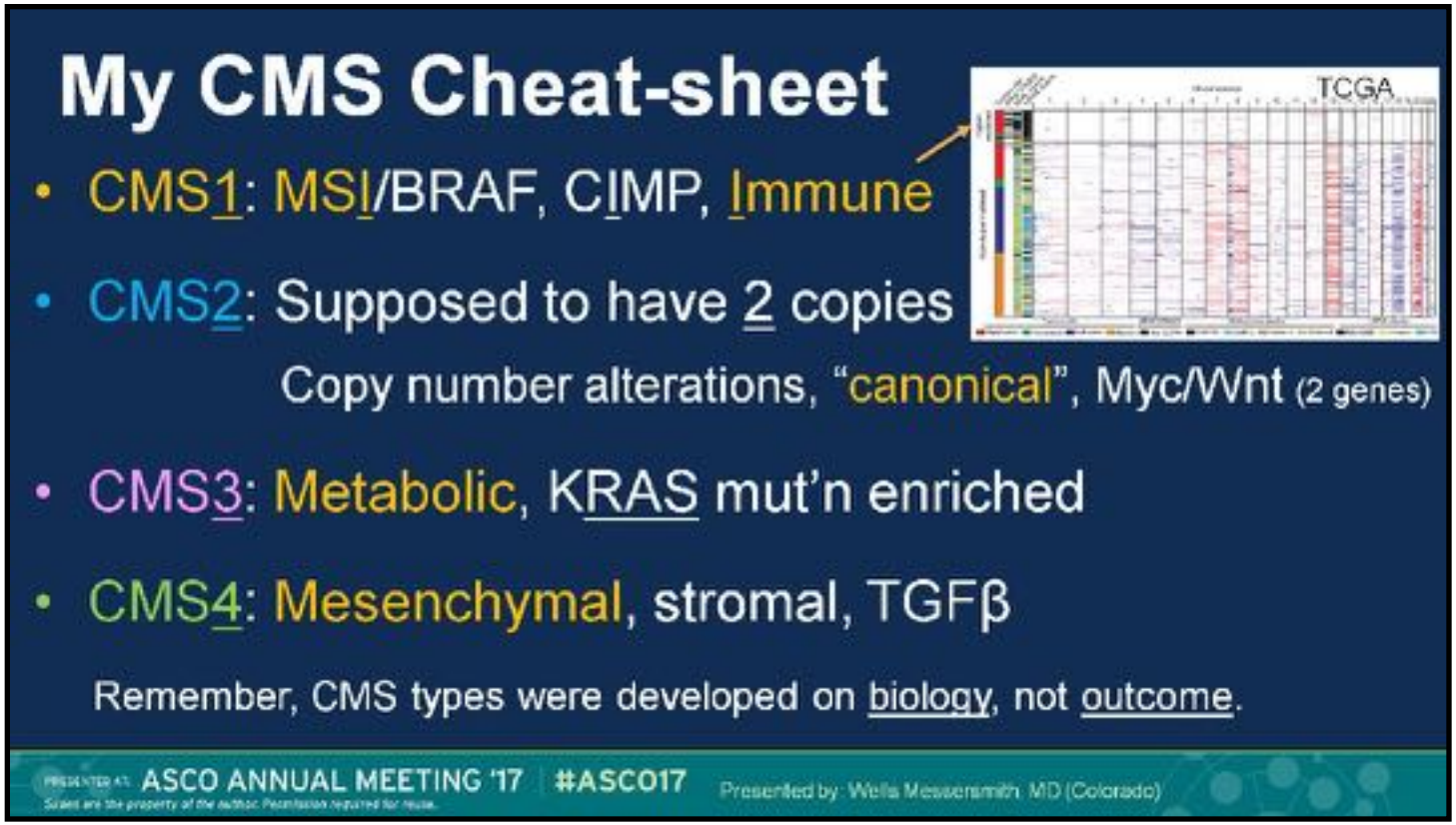
CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
BRAF mutations		*KRAS* mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF-β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

Figure 5 Proposed taxonomy of colorectal cancer, reflecting significant biological differences in the gene expression-based molecular subtypes. CIMP, CpG island methylator phenotype; MSI, microsatellite instability; SCNA, somatic copy number alterations.

CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

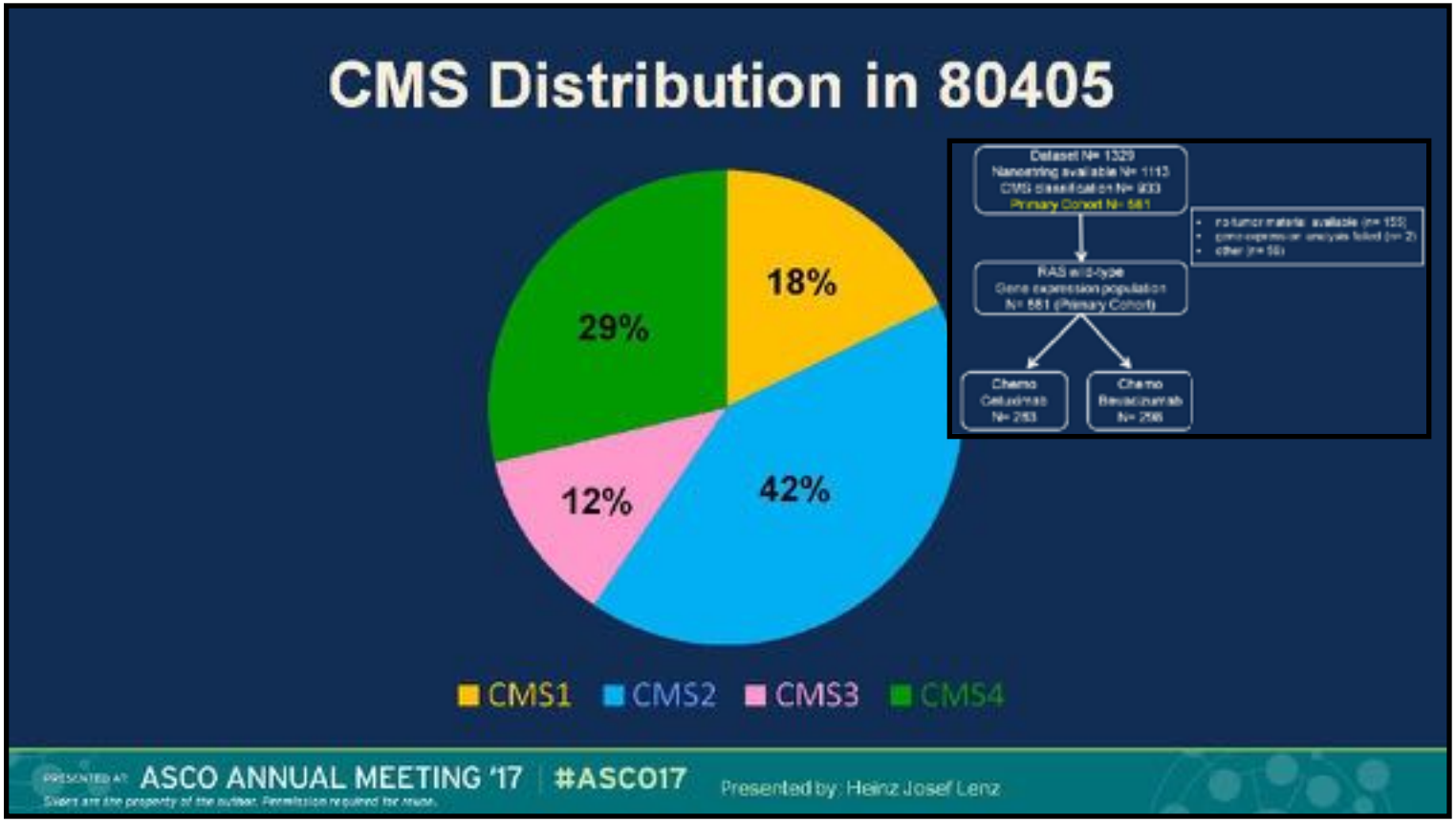
- **ABSTRACT 3511**
  - Consenso de Subtipos Moleculares do Câncer de Cólon (CMS)



CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

- **ABSTRACT 3511**
  - Consenso de Subtipos Moleculares do Câncer de Cólon (CMS)



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

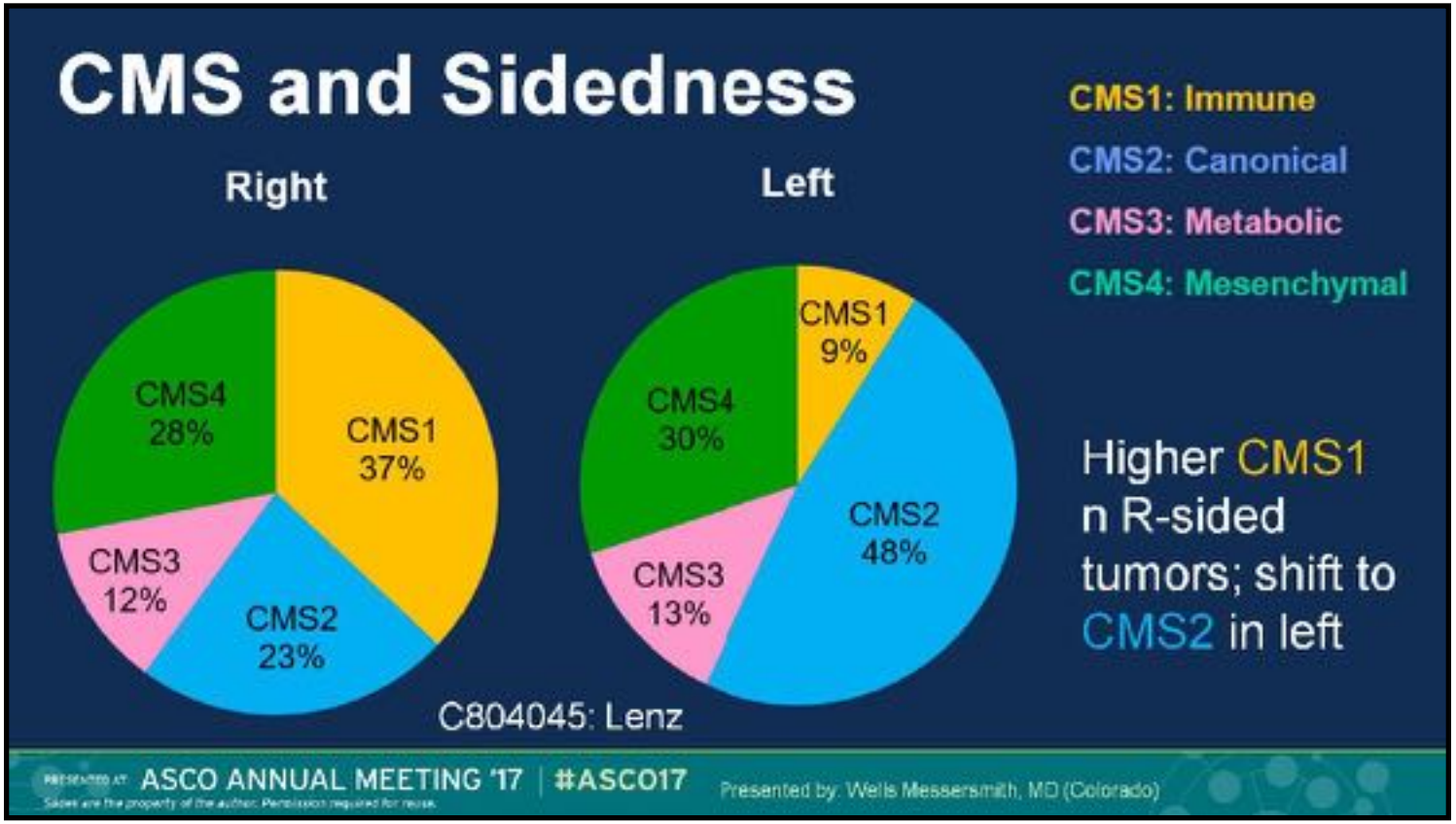
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

- **ABSTRACT 3511**
  - CMS e lateralidade



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

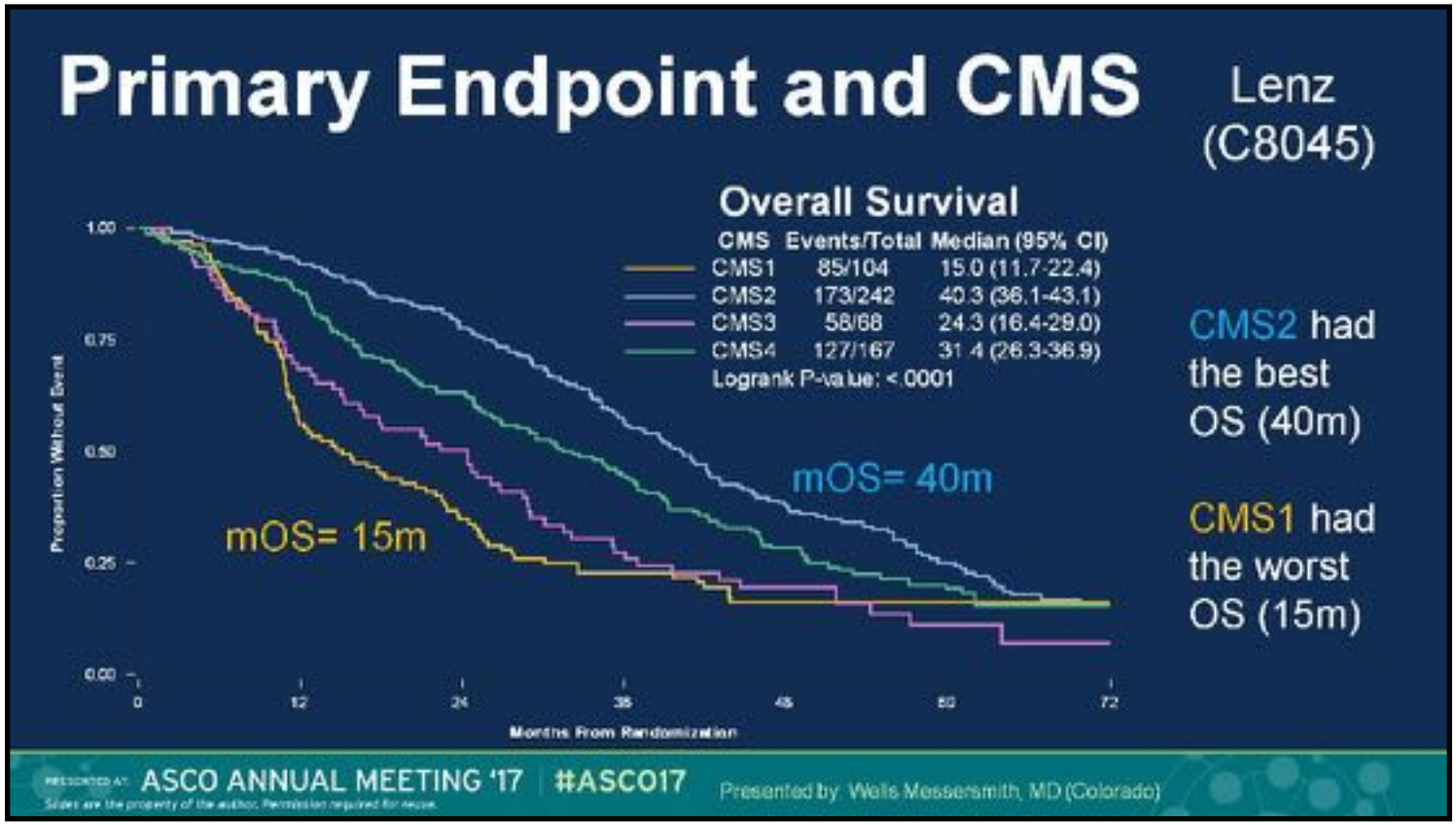
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

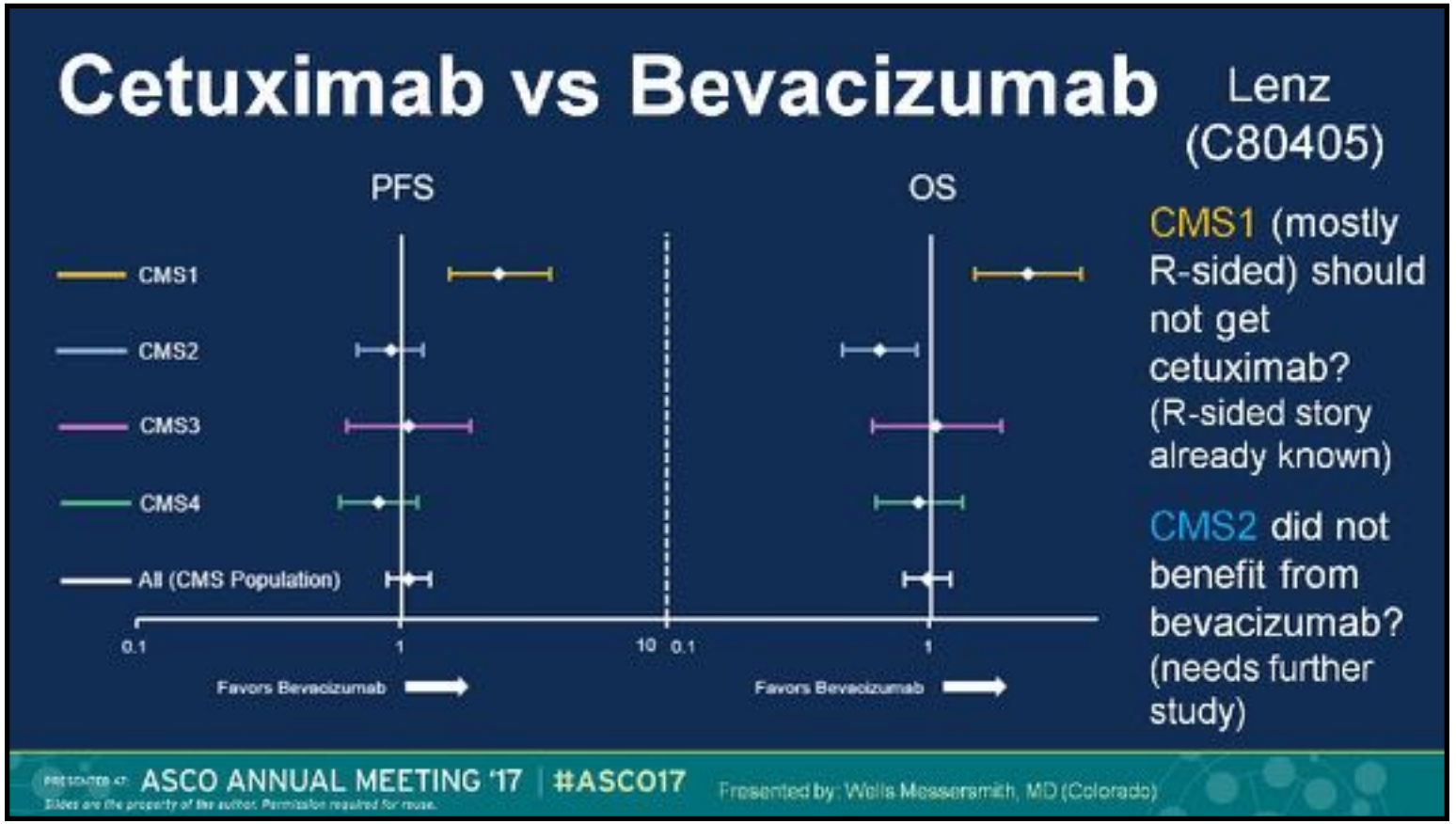
- **ABSTRACT 3511**
  - A classificação do CMS é altamente prognóstica



CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

- **ABSTRACT 3511**
  - A classificação do CMS pode ser preditiva



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

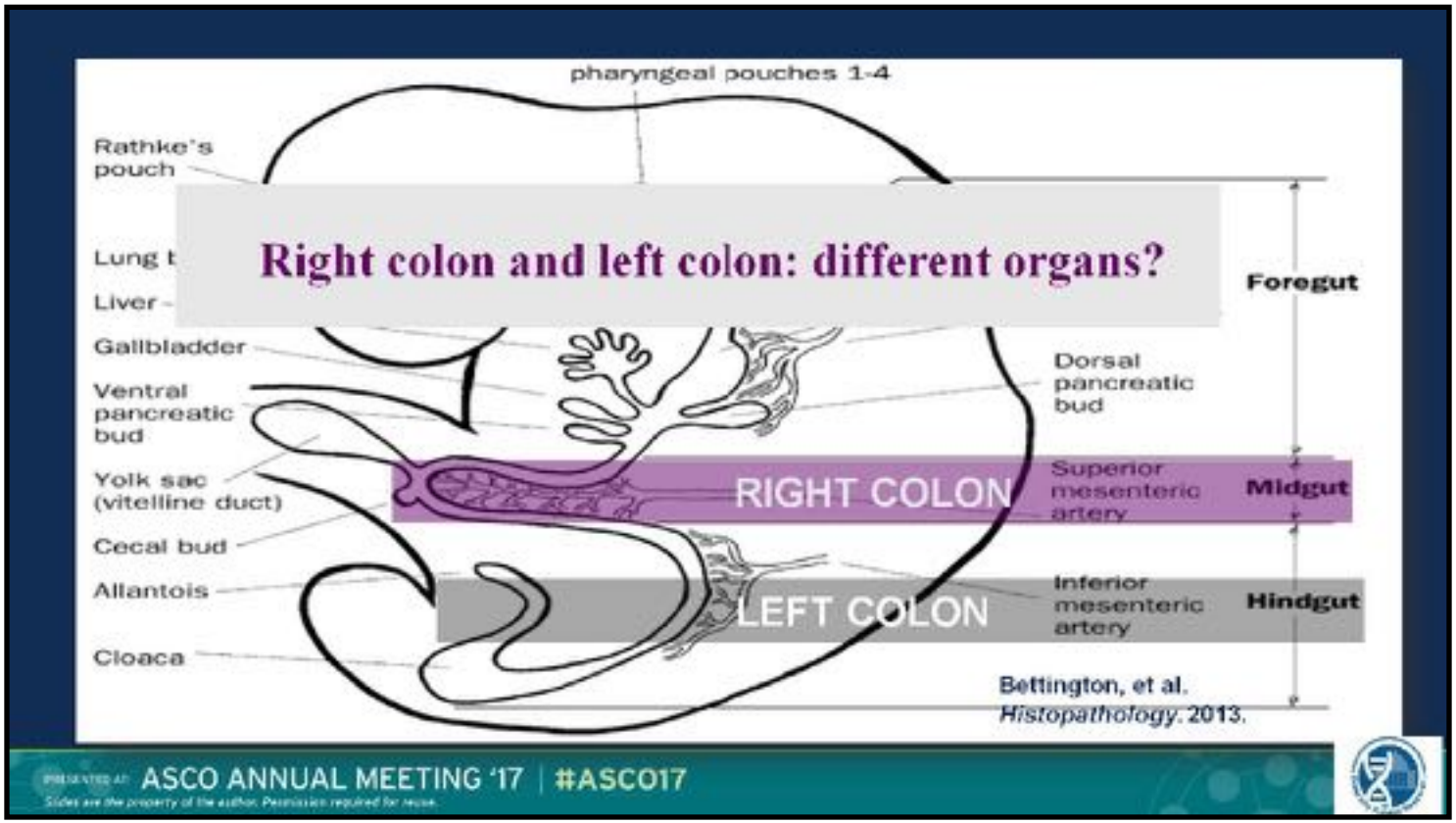
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

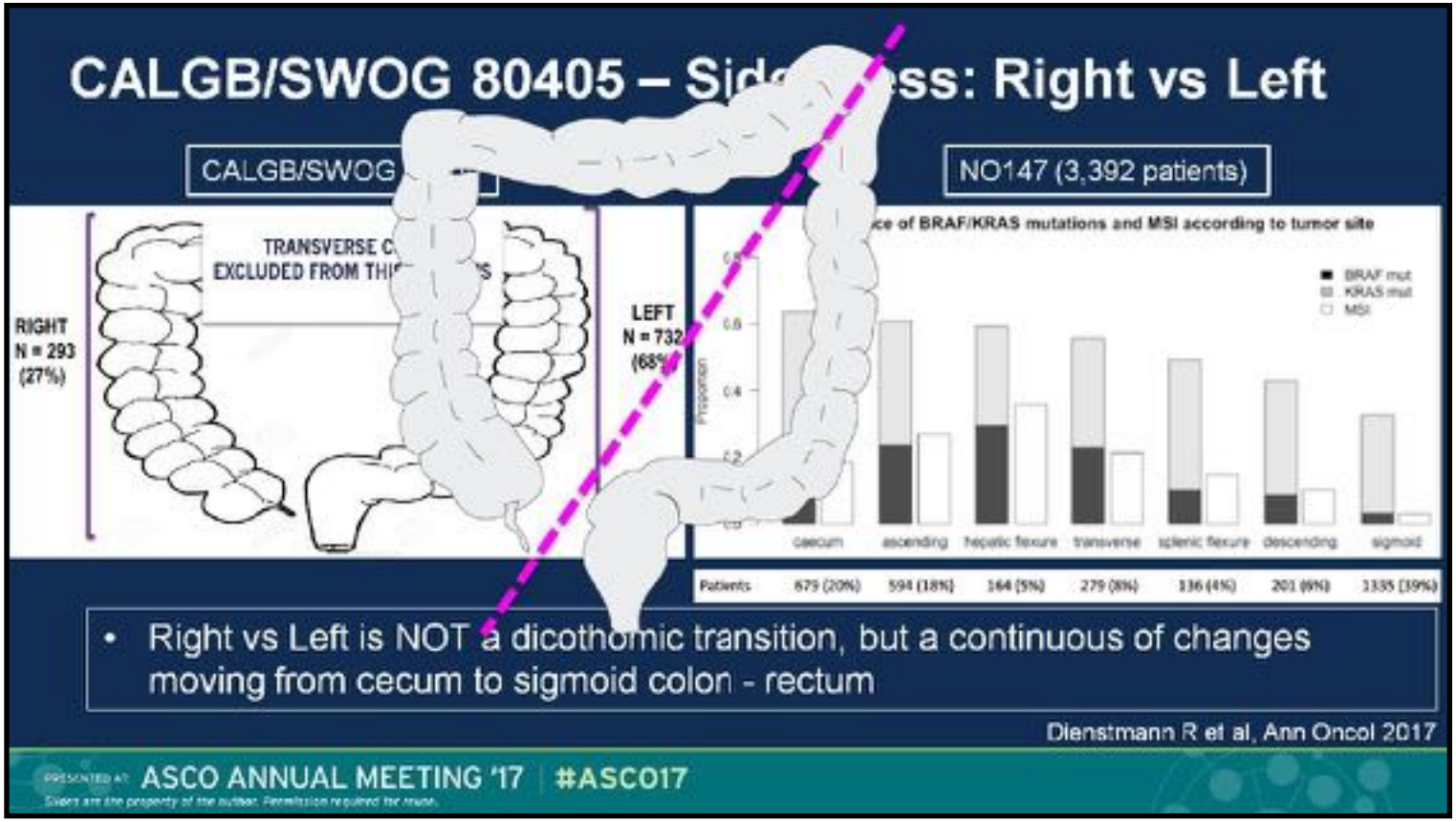
- CONCLUSÕES



CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

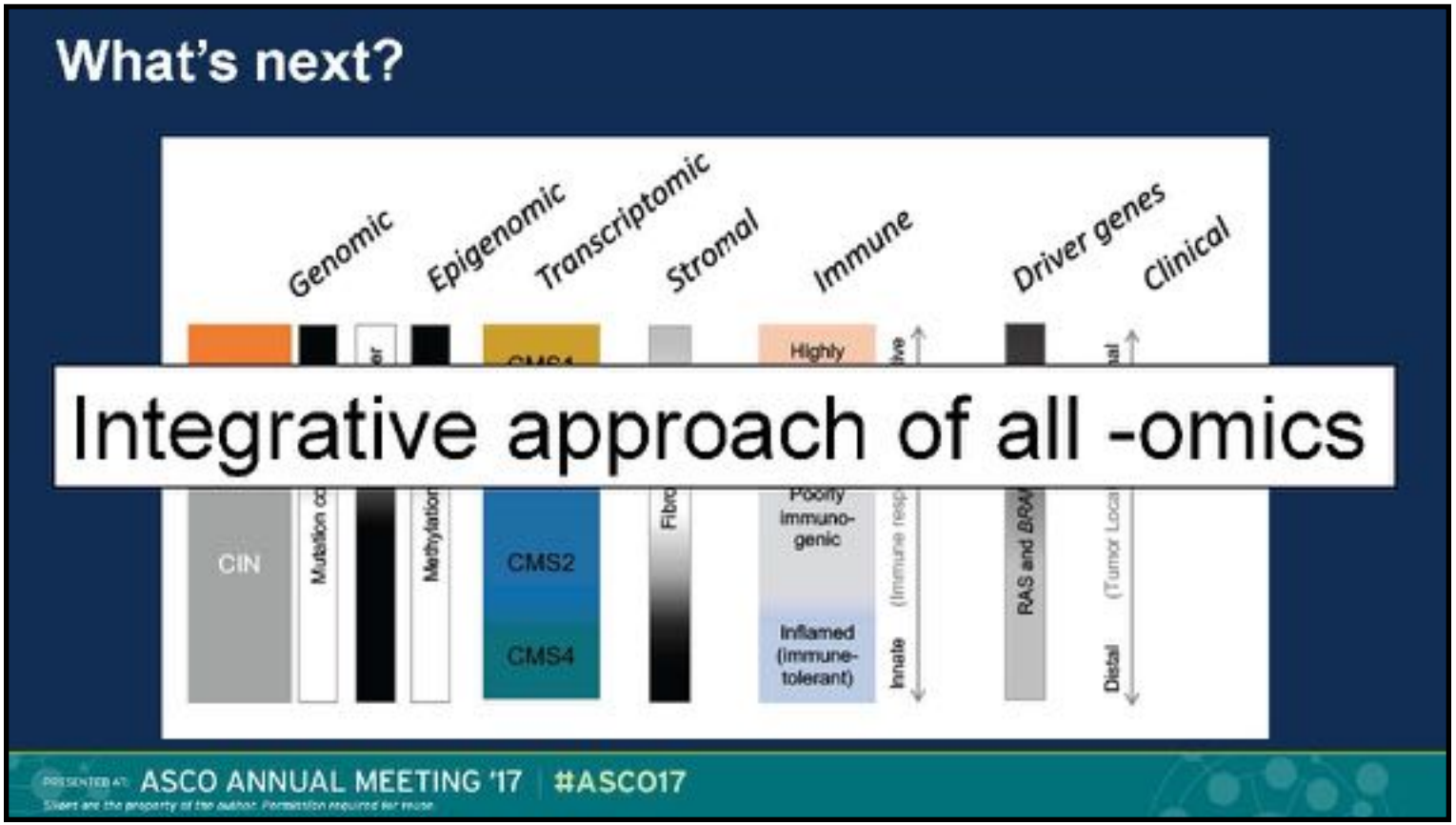
- CONCLUSÕES



CALGB/SWOG 80405

ANÁLISES TRANSLACIONAIS E CORRELATIVAS

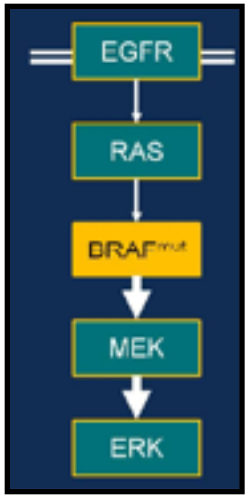
- CONCLUSÕES



CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO
NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING
Making a Difference in Cancer Care WITH YOU
Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

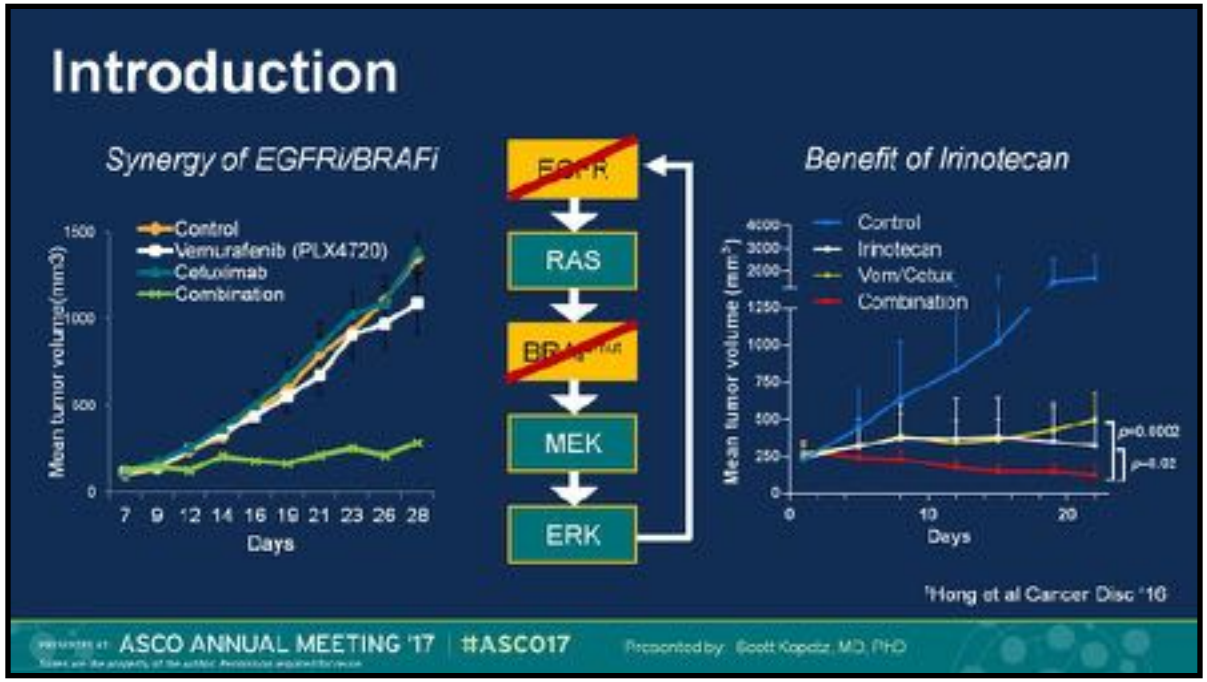


- Mutação BRAF V600E é presente em 7% dos pacientes com CCR metastático.
  - Ativação constitucional da via de sinalização MAPK-quinase.
  - Associado a biologia agressiva e refratariedade aos tratamentos disponíveis.

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- **Vemurafenibe é um inibidor específico da mutação do BRAF V600E**
  - Atividade limitada como agente isolado
  - Efeito sinérgico quando associado ao anti-EGFR e irinotecano



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

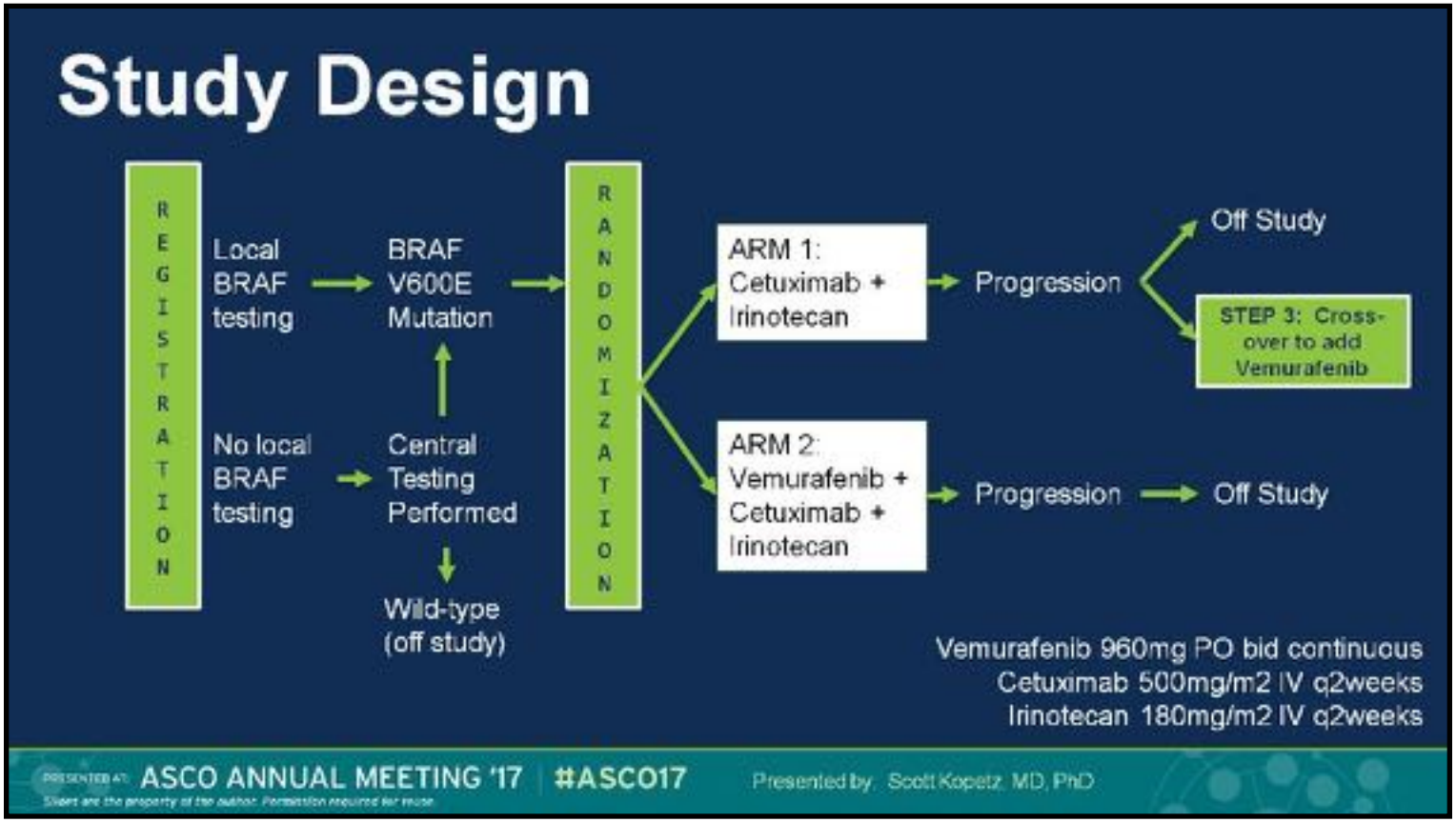
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Desenho do estudo



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Desenho do estudo

Key inclusion and exclusion criteria

Inclusion Criteria

- Measurable or non-measurable metastatic disease
- BRAF V600E mutation and have tissue available for central BRAF V600E testing
- Extended RAS wild type
- Must have had one or two prior regimens of systemic chemotherapy for metastatic disease or locally advanced, unresectable disease
- Performance status of 0 or 1

Exclusion Criteria

- Prior cetuximab or panitumumab
- Prior BRAF or MEK inhibitor
- Chemotherapy within 14 days of registration

ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Objectives

Primary Objective:

- Progression-free survival

Key Secondary Objectives:

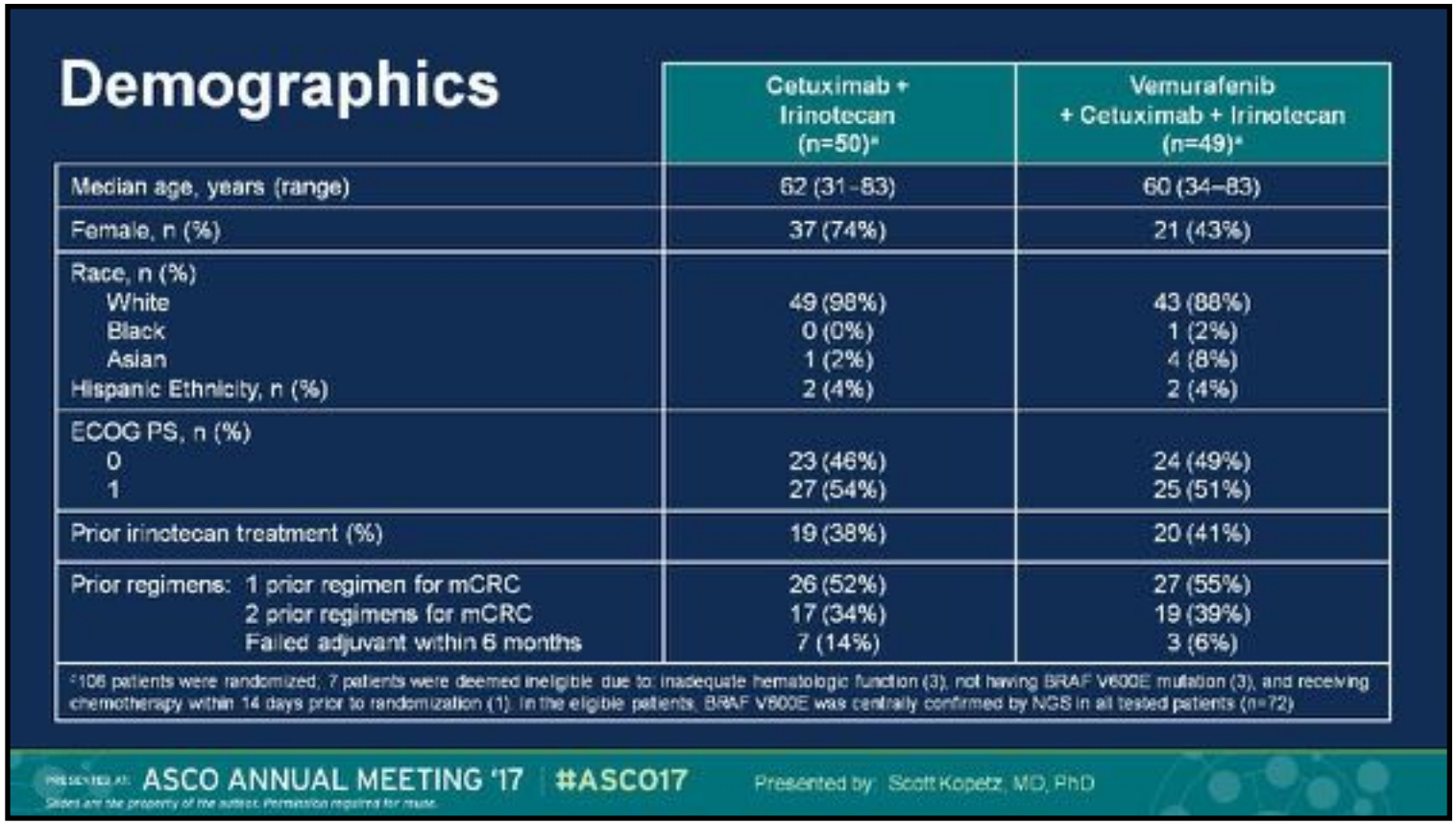
- Frequency and severity of treatment-related toxicity
- Overall survival
- Overall response rate, including confirmed and unconfirmed, complete and partial response in the subset of patients with measurable disease

ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Resultados



Demographics

	Cetuximab + Irinotecan (n=50)*	Vemurafenib + Cetuximab + Irinotecan (n=49)*
Median age, years (range)	62 (31–83)	60 (34–83)
Female, n (%)	37 (74%)	21 (43%)
Race, n (%)		
White	49 (98%)	43 (88%)
Black	0 (0%)	1 (2%)
Asian	1 (2%)	4 (8%)
Hispanic Ethnicity, n (%)	2 (4%)	2 (4%)
ECOG PS, n (%)		
0	23 (46%)	24 (49%)
1	27 (54%)	25 (51%)
Prior irinotecan treatment (%)	19 (38%)	20 (41%)
Prior regimens: 1 prior regimen for mCRC	26 (52%)	27 (55%)
2 prior regimens for mCRC	17 (34%)	19 (39%)
Failed adjuvant within 6 months	7 (14%)	3 (6%)

*106 patients were randomized; 7 patients were deemed ineligible due to: inadequate hematologic function (3), not having BRAF V600E mutation (3), and receiving chemotherapy within 14 days prior to randomization (1). In the eligible patients, BRAF V600E was centrally confirmed by NGS in all tested patients (n=72)

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Toxicidade

Grade 3/4 Adverse Events

	Cetuximab + Irinotecan (n=46)*	Vemurafenib + Cetux + Irino (n=46)*
Anemia	0 (0%)	6 (13%)
Dehydration	3 (7%)	5 (11%)
Diarrhea	6 (13%)	11 (24%)
Febrile Neutropenia	2 (4%)	5 (11%)
Fatigue	7 (15%)	7 (15%)
Neutropenia	3 (7%)	15 (33%)
Rash	3 (7%)	2 (4%)
Hypomagnesemia	2 (4%)	0 (0%)
Nausea	1 (2%)	9 (20%)
Arthralgia	0 (0%)	3 (7%)
Discontinued due to AE	3/50 (6%)	8/49 (16%)

*Seven patients did not start treatment, primarily due to decline in PS before treatment initiated, and are not included in the safety cohort
†Median duration of treatment is 47 days and 88 days

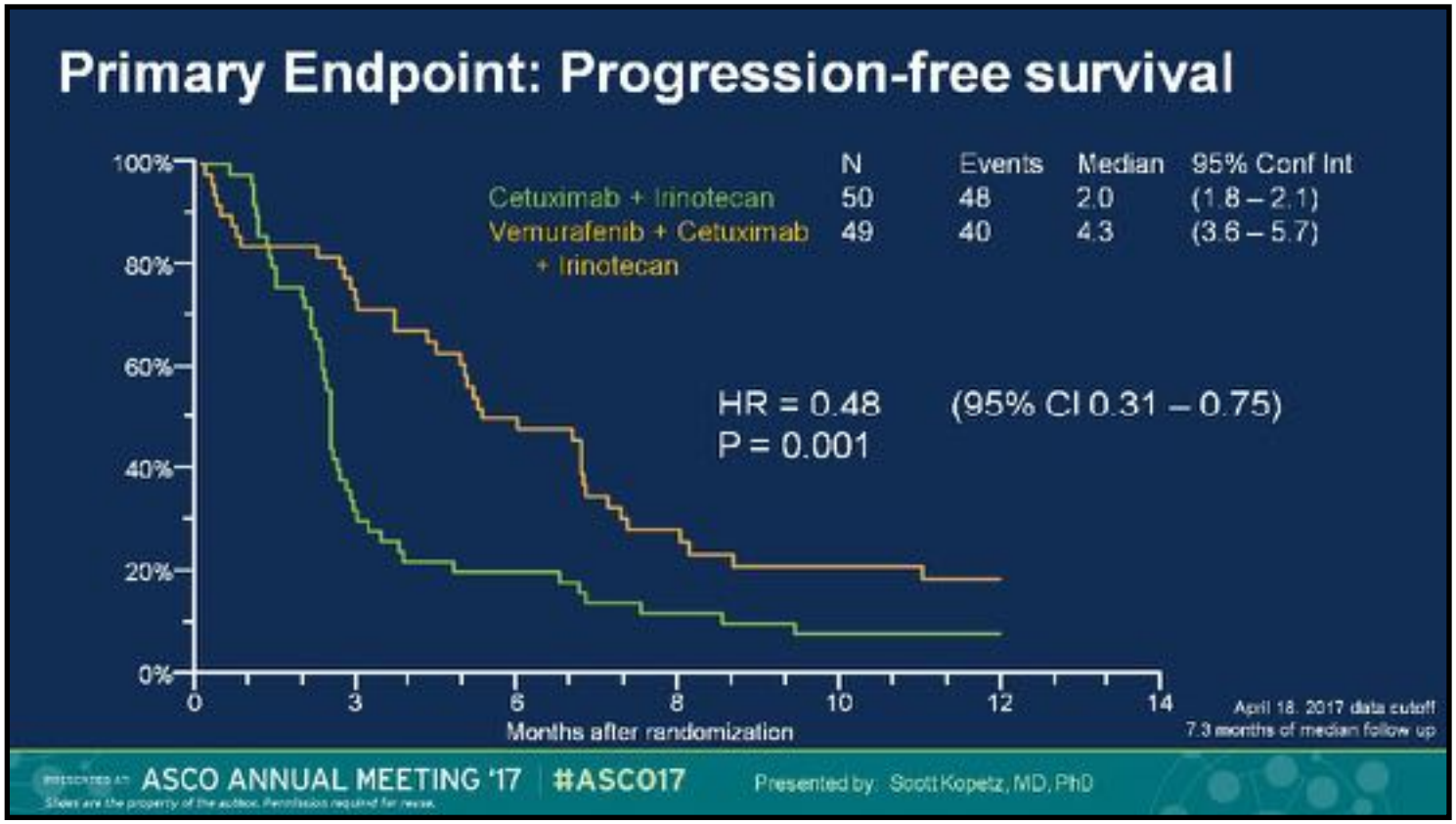
April 18, 2017 data cutoff

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17 Presented by: Scott Kopetz, MD, PhD

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

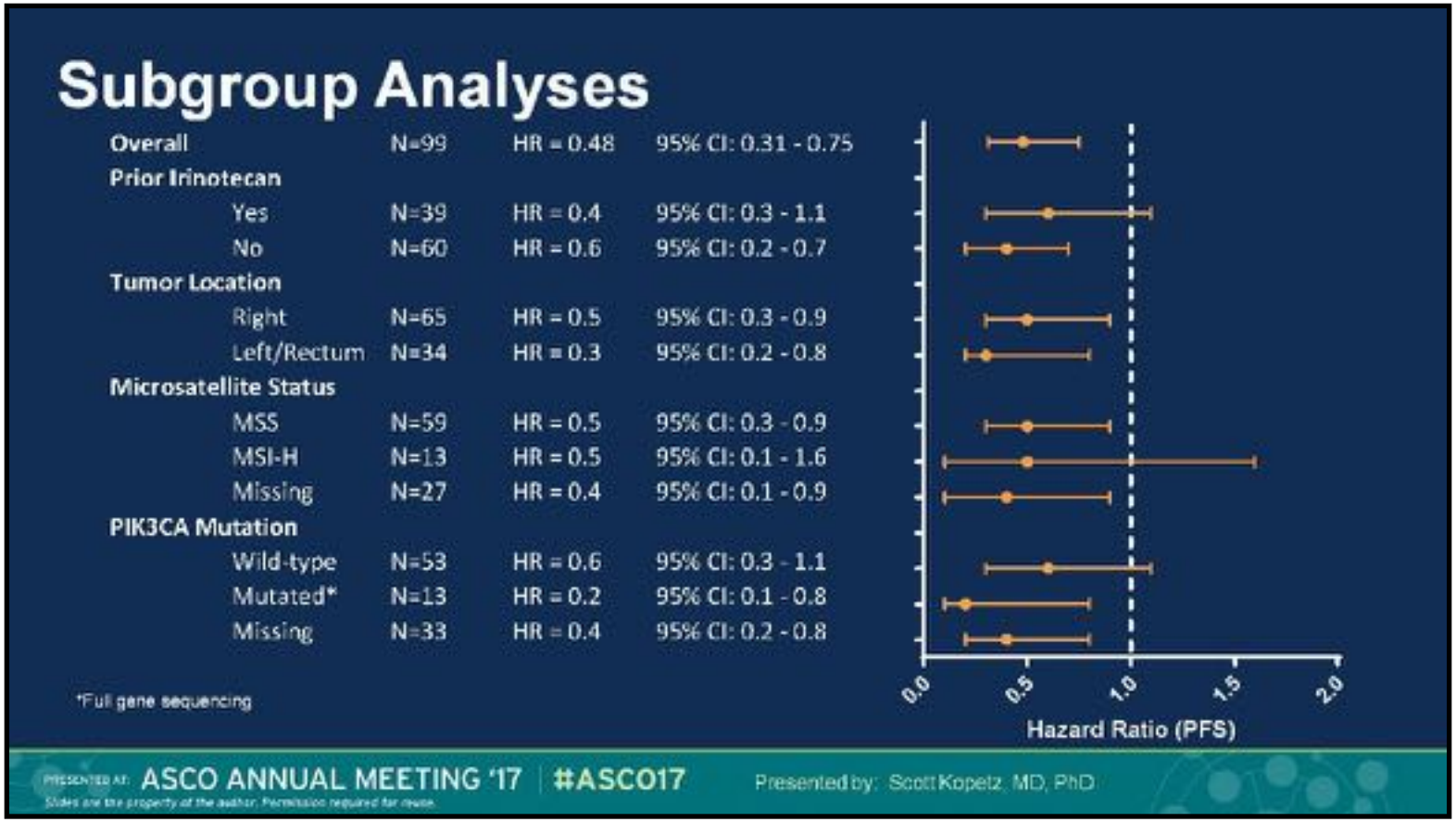
- Desfecho Primário



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Desfecho Primário



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

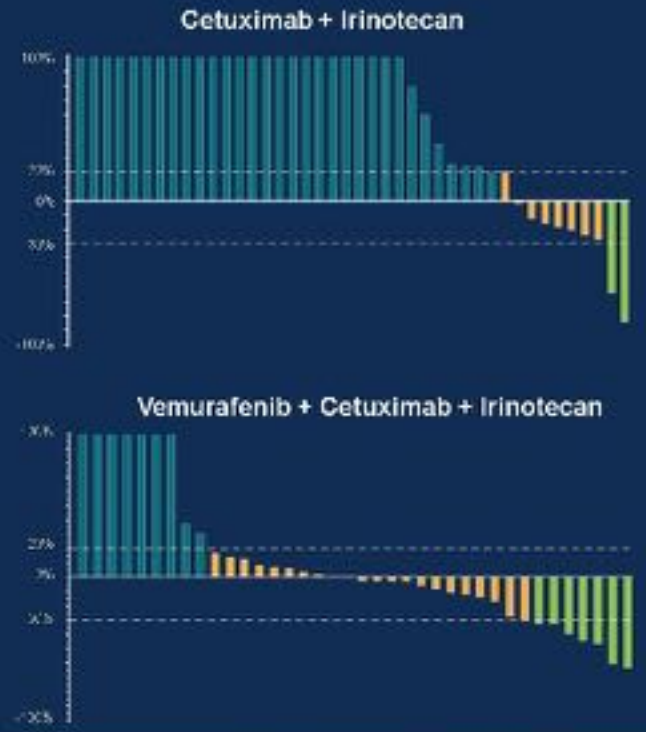
SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Desfecho Secundário

Response Rate

	Cetuximab + Irinotecan (n=47)[a]	Vemurafenib + Cetuximab + Irinotecan (n=44)[a]	P-value[c]
Partial response[b]	4%	16%	P=0.001
Stable disease	17%	50%	
Progression[c]	66%	18%	
Disease Control Rate	22%	67%	

[a]93 patients had measurable disease; [b]Confirmed and unconfirmed, PR for patients previously treated with irinotecan was 0% and 18%, respectively; [c]Including symptomatic deterioration; [c] Chi-squared

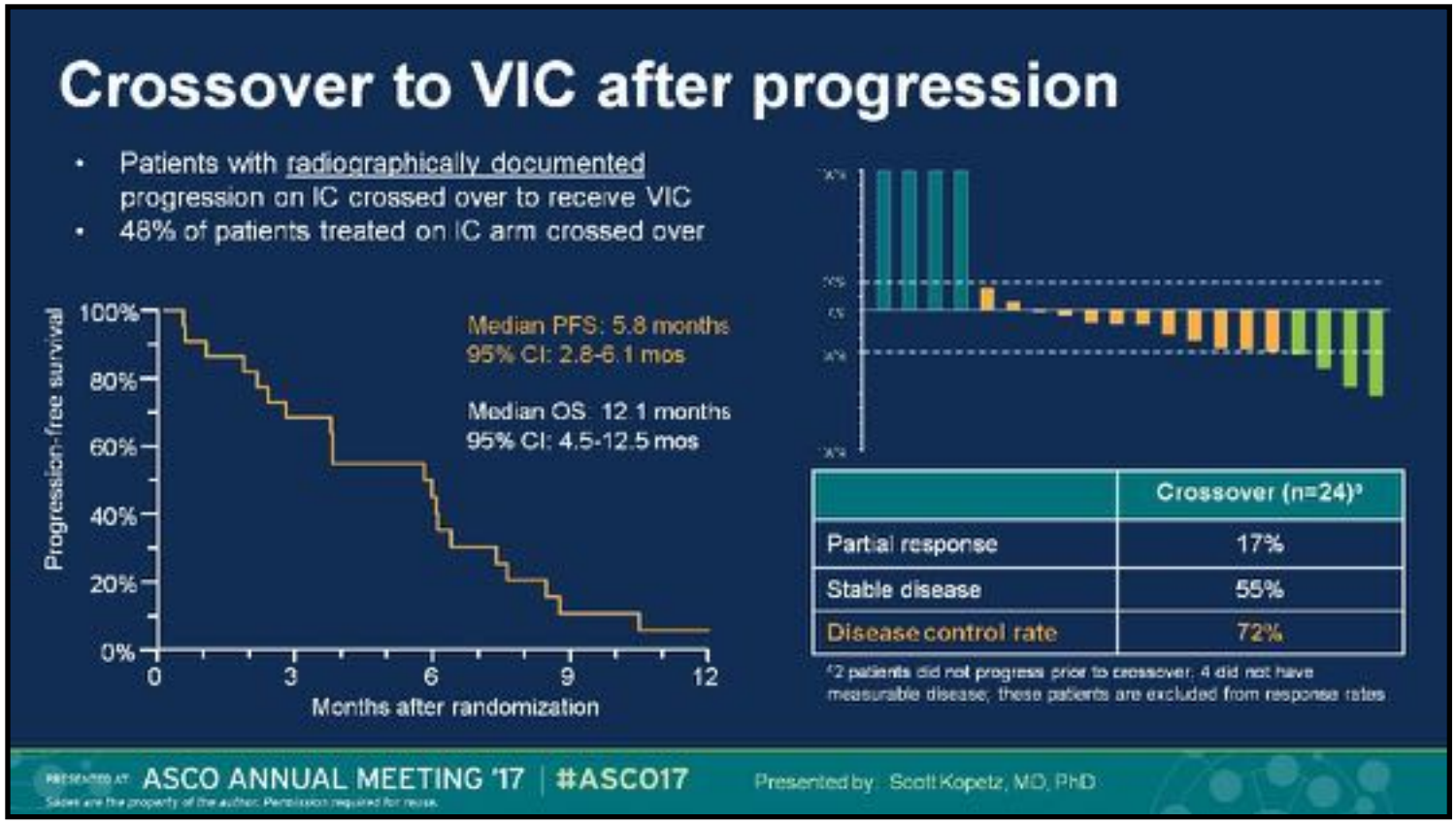


ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17 Presented by: Scott Kopetz, MD, PhD April 18, 2017 data cutoff

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Desfecho Secundário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING
Making a Difference in Cancer Care WITH YOU

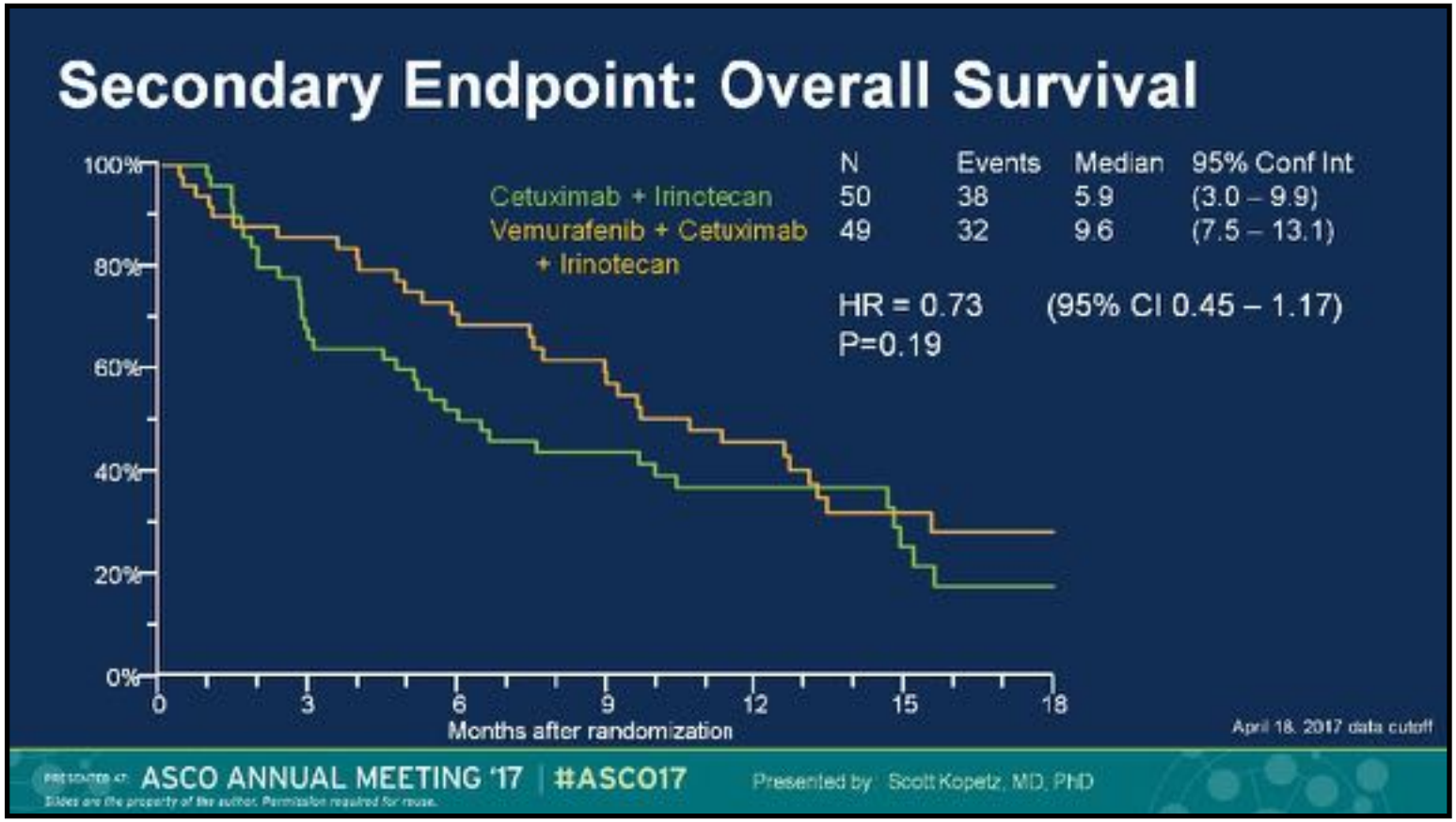
Grupo ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

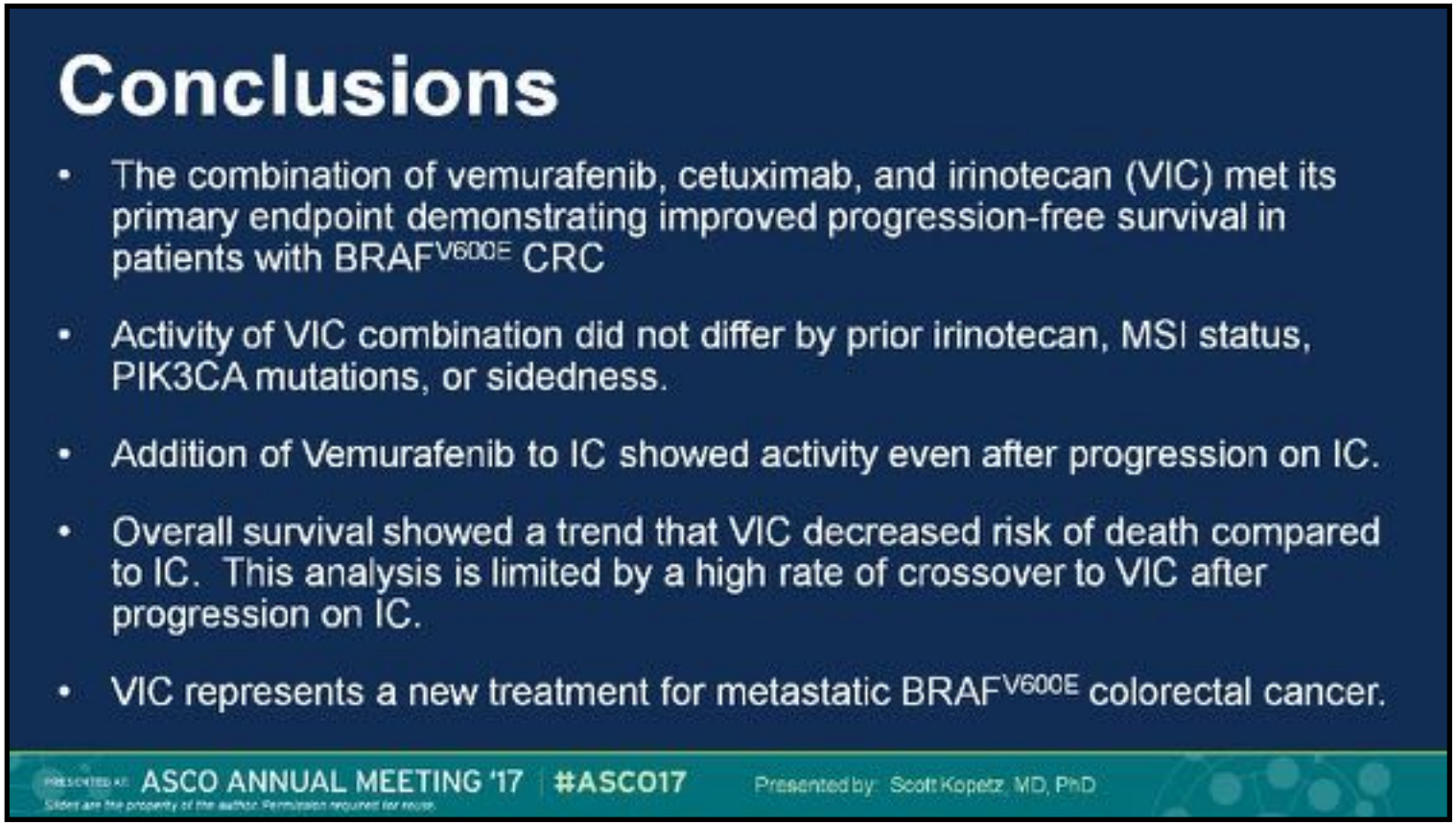
- Desfecho Secundário



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

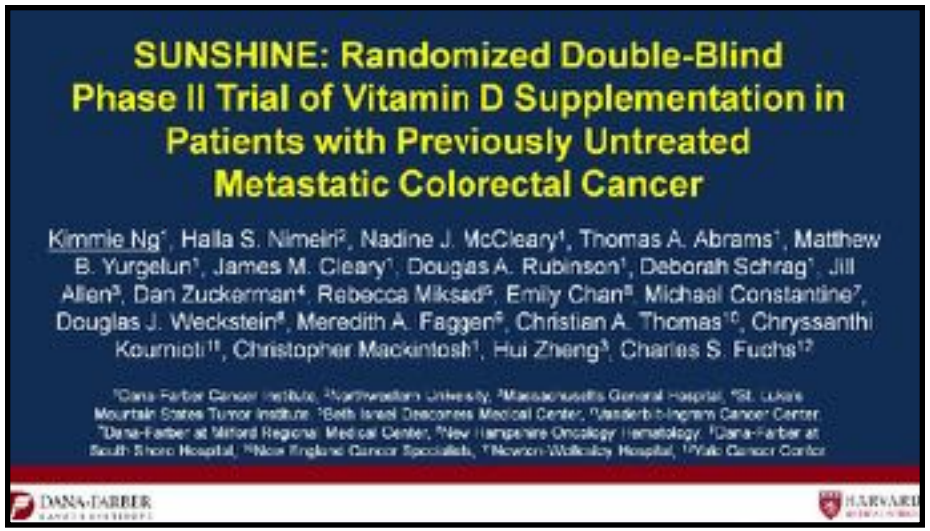
SWOG S 1406 USO DO VEMURAFENIBE PARA MUTAÇÃO DO BRAF

- Conclusões



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

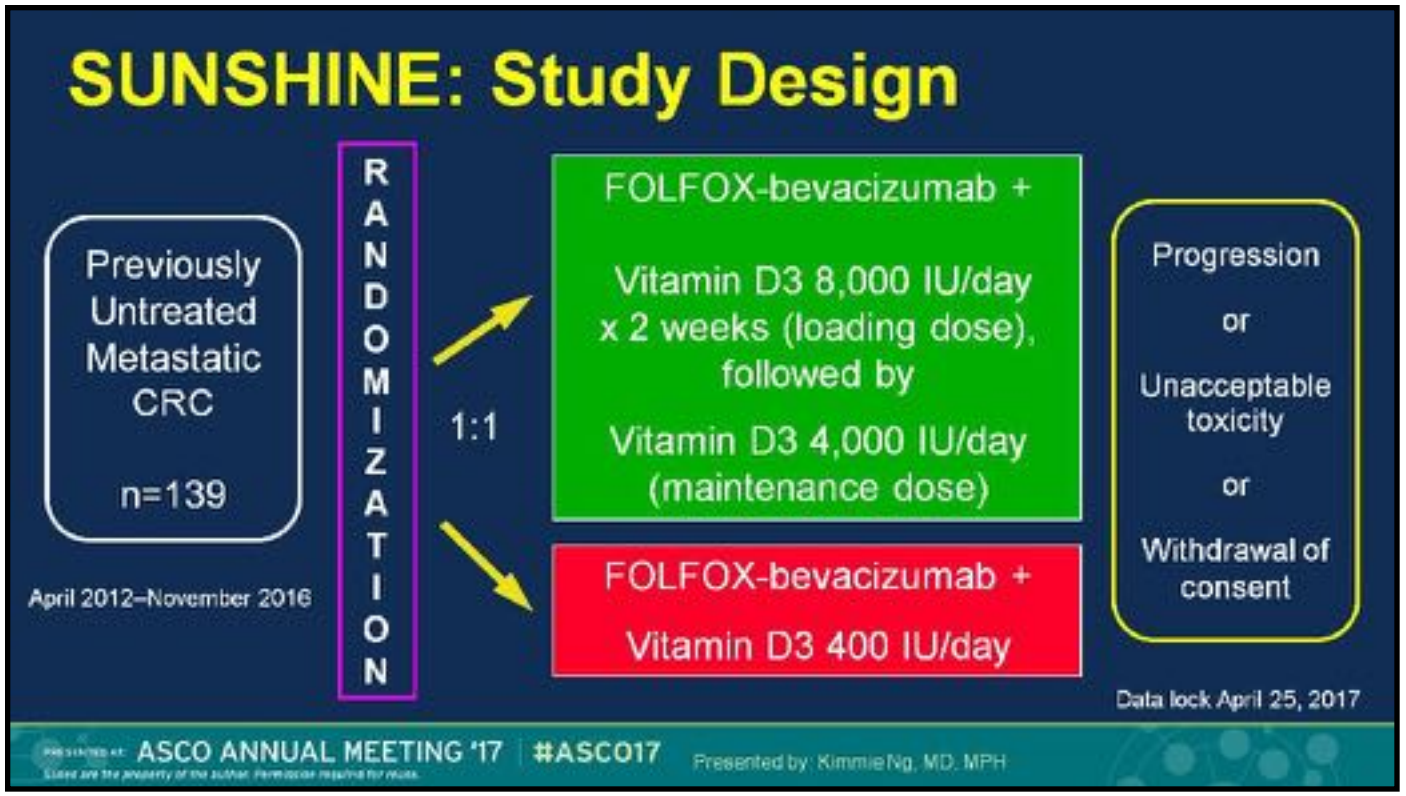


- Vitamina D tem propriedades anti-neoplásicas.
- As células de CCR expressam o receptor de vitamina D.
- Modelos pré-clínicos evidenciam atividade anti-proliferativa.
- Altos níveis plasmáticos de vitamina D são associados a aumento de sobrevida no CCR.

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

- Desenho do estudo



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

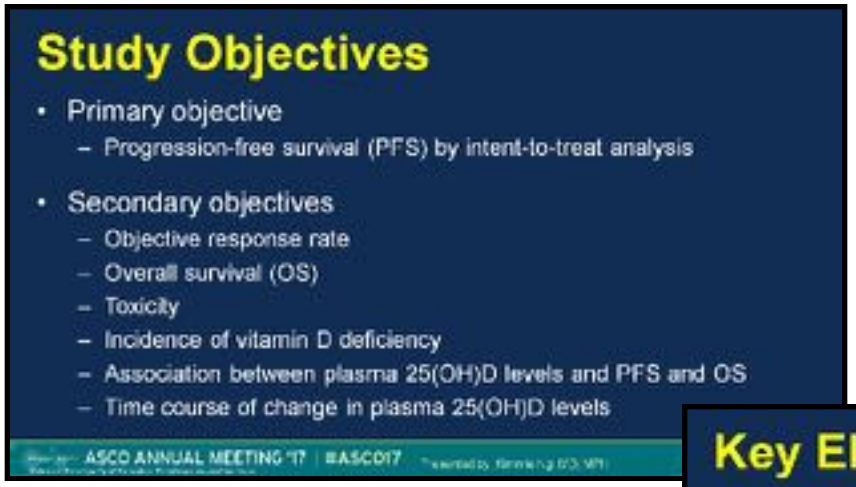
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

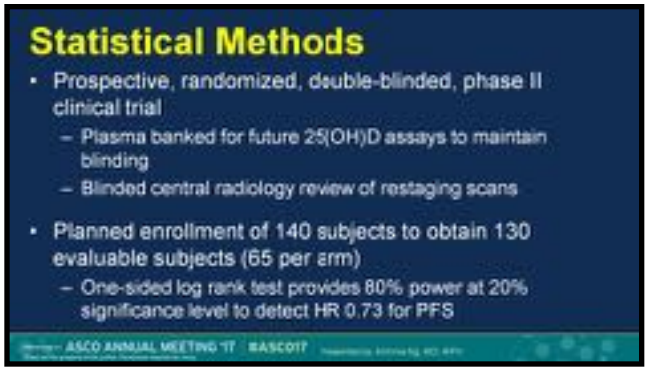
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

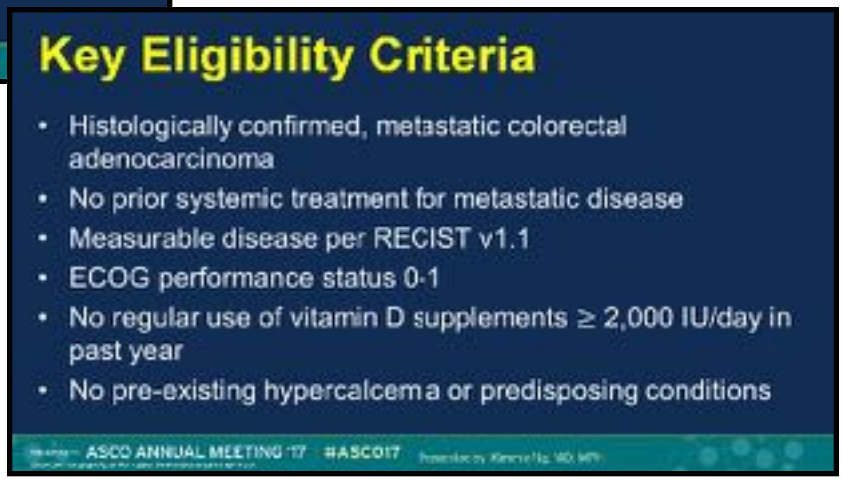
CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

- Desenho do estudo







CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

- Resultados

Baseline Characteristics

CHARACTERISTIC	CONTROL (n=70)	HIGH-DOSE (n=69)	P
Median age, years (range)	56 (28-83)	54 (24-81)	0.72
Gender, No. (%)			0.54
Male	38 (54)	41 (59)	
Female	32 (46)	28 (41)	
Race, No. (%)			0.66
White	55 (79)	52 (75)	
Black	6 (9)	4 (6)	
Other	9 (12)	13 (19)	
ECOG performance status, No. (%)			0.07
0	40 (57)	29 (42)	
1	30 (43)	40 (58)	
Received prior adjuvant therapy, No. (%)	5 (7)	6 (9)	0.73
Median no. metastatic sites (range)	2 (1-4)	2 (1-5)	0.65

ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Treatment Exposure

VARIABLE Median (range)	CONTROL (n=70)	HIGH-DOSE (n=69)	P
Follow-up time, months	17.9 (0.13–45.9)	16.9 (0–47.9)	0.41
No. chemotherapy cycles*	15 (0–52)	14 (0–53)	0.41
No. cycles with bevacizumab	11 (0–49)	11 (0–40)	0.28
No. cycles with oxaliplatin	9 (0–26)	11 (0–35)	0.09
Compliance with vitamin D**, %	98 (0–150)	98 (0–100)	0.83

*One cycle = 14 days **Compliance calculated as % of expected (term 2 capsules taken)

Patient Disposition

REASON OFF TREATMENT No. (%)	CONTROL (n=70)	HIGH-DOSE (n=69)	P
Disease progression	38 (56)	30 (44)	0.44
Death	1 (1)	1 (1)	1.00
Curative intent surgery	6 (8)	11 (16)	0.19
Toxicity or prolonged treatment delay	6 (9)	4 (6)	0.75
Intercurrent illness	1 (2)	0	1.00
Non-compliance	2 (3)	3 (4)	0.68
Withdrawal of consent	9 (13)	11 (16)	0.80
Physician decision	5 (7)	4 (6)	1.00
Still receiving treatment as of 4/20/17	0 (0)	0 (0)	1.00

Primary Tumor Location

LOCATION No. (%)	CONTROL (n=70)	HIGH-DOSE (n=69)	P
Right colon (cecum, ascending colon, hepatic flexure)	19 (27)	16 (23)	0.59
Transverse colon	8 (11)	4 (6)	0.24
Left colon (splenic flexure, descending colon, sigmoid, rectosigmoid, rectum)	43 (61)	49 (71)	0.23

ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

- Segurança

Common Grade 3/4 Adverse Events

ADVERSE EVENT No. (%)	CONTROL (n=67)	HIGH-DOSE (n=68)	P
Neutropenia	25 (37)	30 (44)	0.53
Hypertension	13 (19)	13 (19)	0.97
Peripheral neuropathy	5 (7)	5 (7)	0.98
Fatigue	5 (7)	4 (6)	0.74
Thromboembolic event	4 (6)	5 (7)	1.00
Diarrhea	8 (12)	1 (1)	0.02
Vomiting	6 (9)	2 (3)	0.16
Anemia	5 (7)	2 (3)	0.27
Hyperglycemia	3 (5)	5 (7)	0.72
Hypokalemia	3 (5)	4 (6)	1.00
Hyperphosphatemia*	0 (0)	1 (1)	1.00
Kidney stone*	1 (1)	0 (0)	0.50

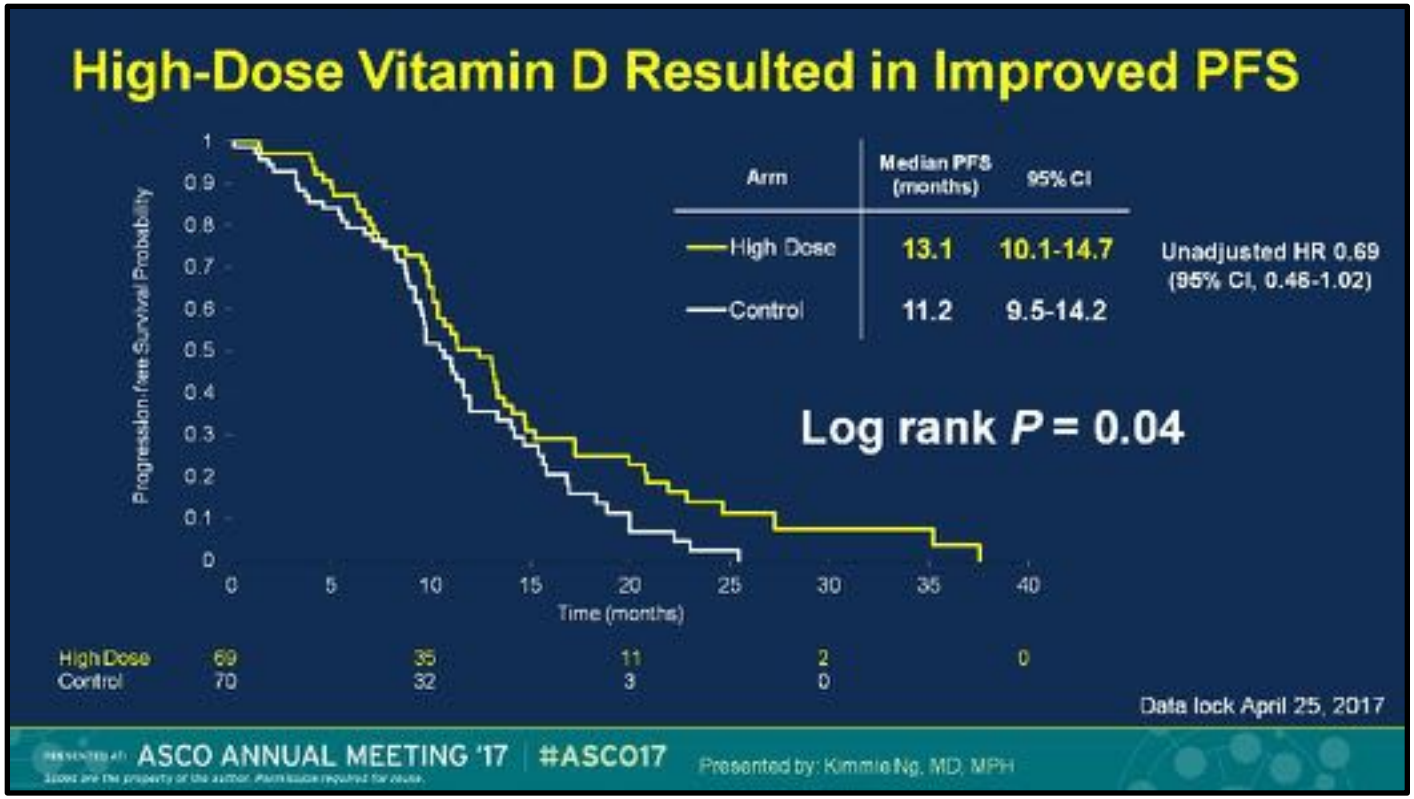
* Possibly related to vitamin D3

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17 Presented by: Kimmie Ng, MD, MPH

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

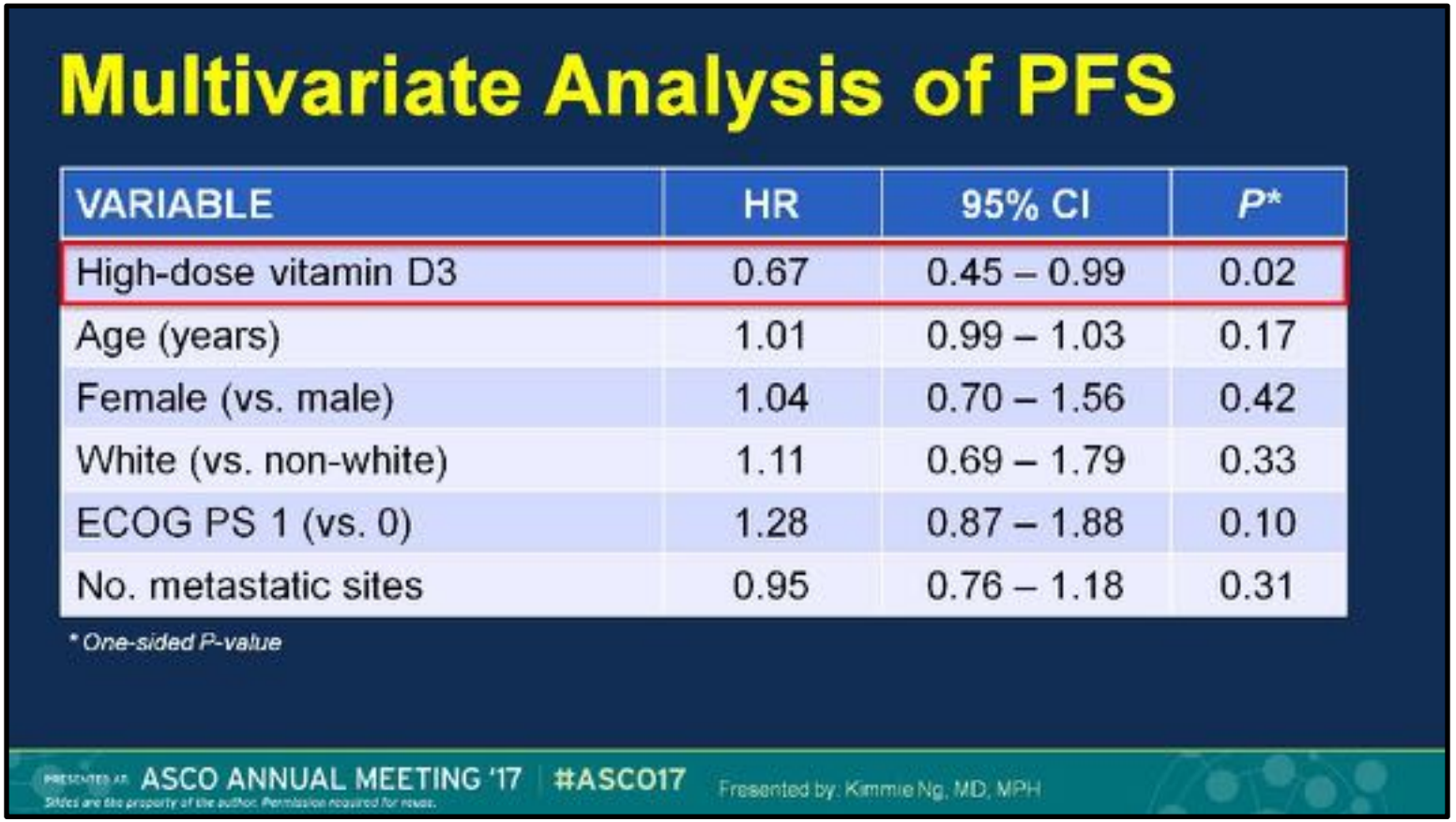
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

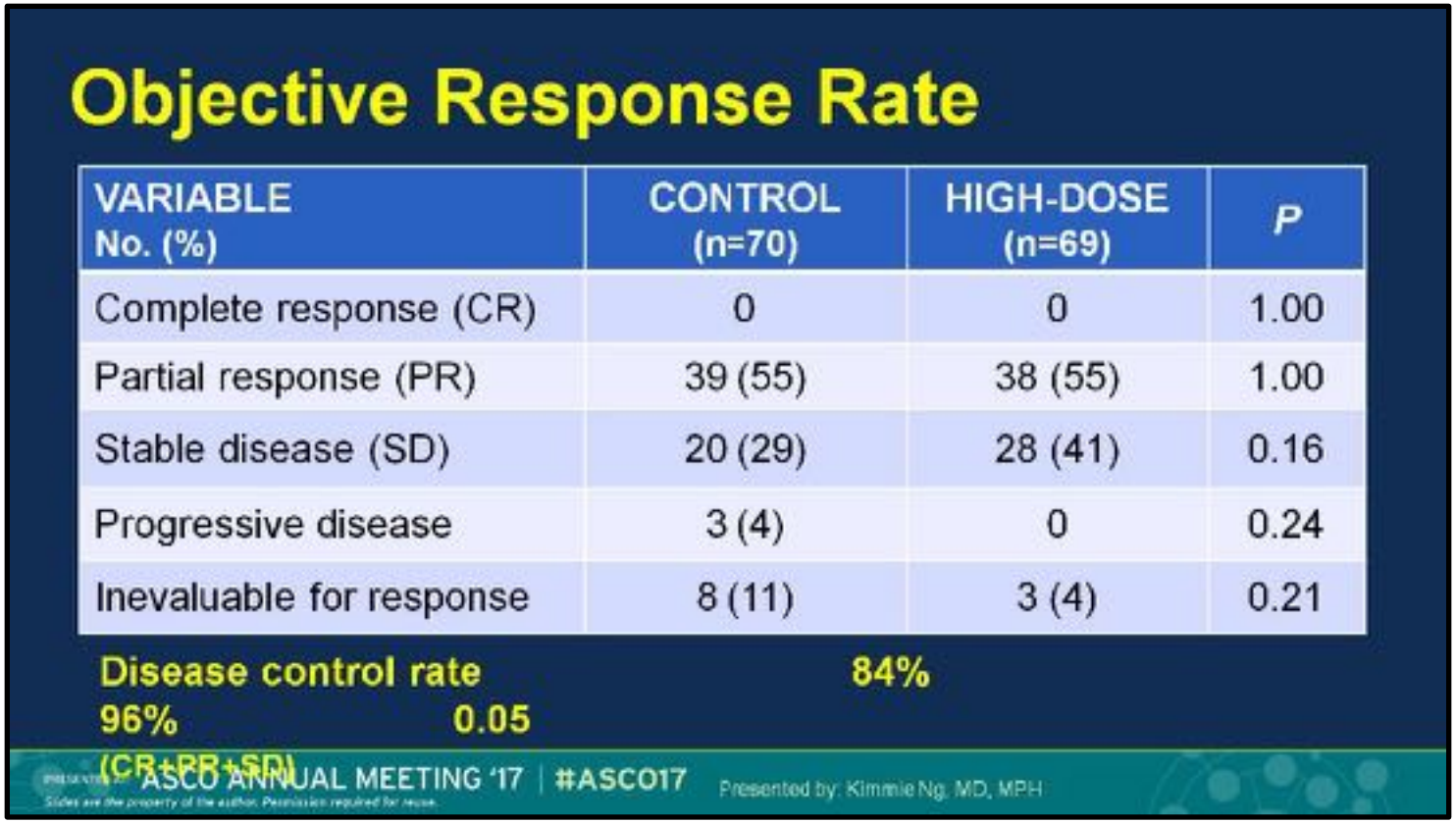
- Desfecho primário



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

- Desfecho secundário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

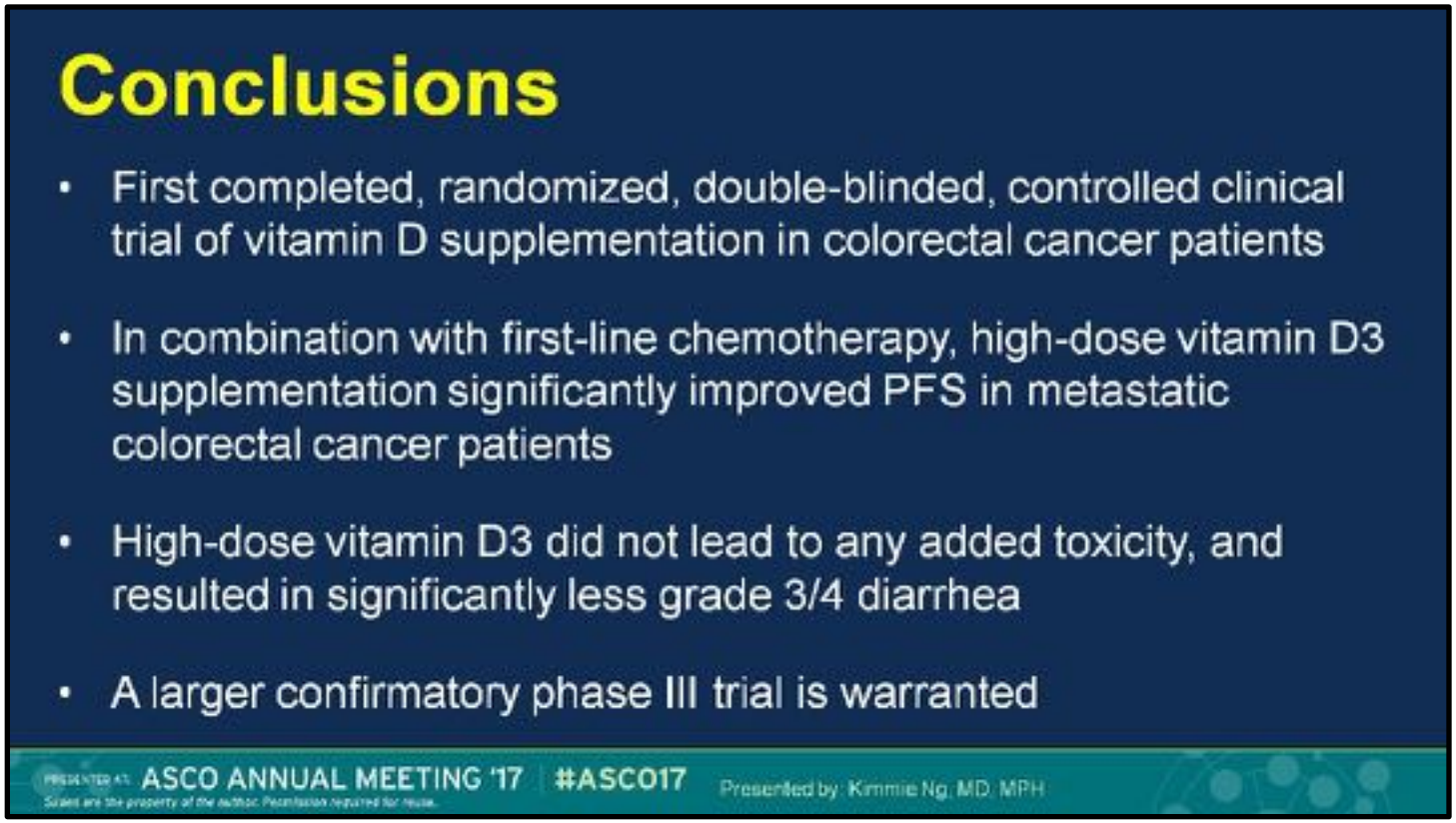
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

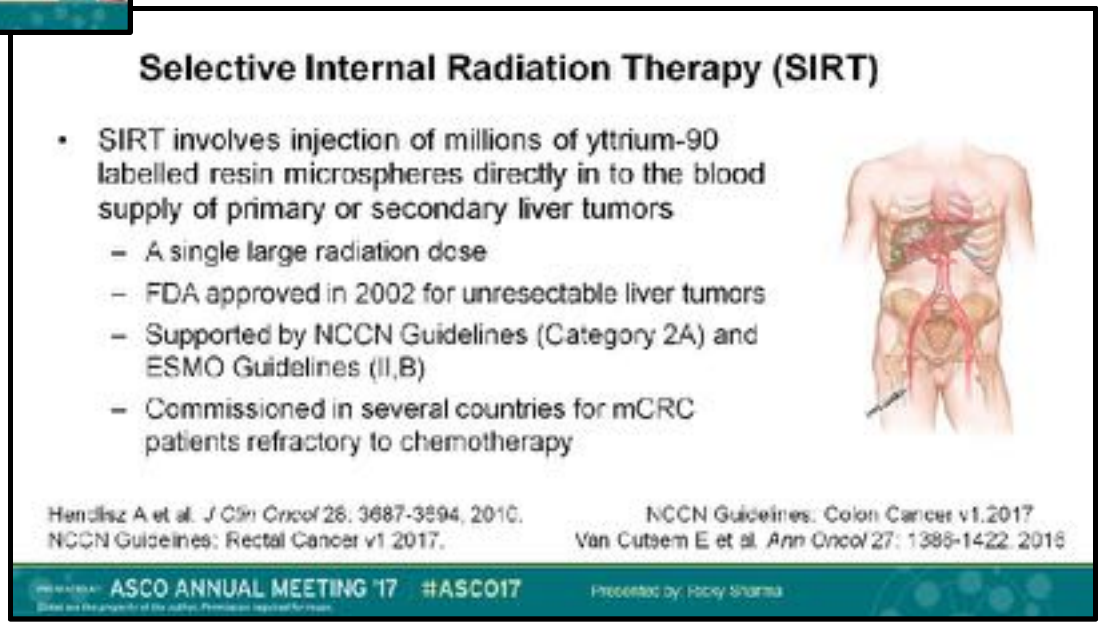
SUNSHINE: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

- Conclusões



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

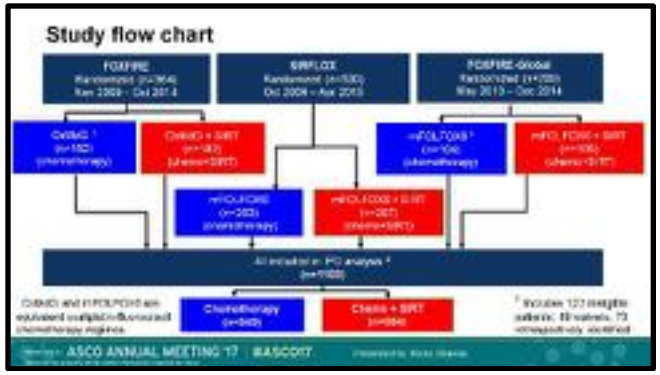
- Desenho do estudo

Three prospective randomized studies planned for combined analysis of overall survival

Study name	Geographic region	Recruitment completed	Patients recruited
SIRFLOX	ANZ, EME, USA	2013	530
FOXFIRE	UK	2014	364
FOXFIRE Global	ANZ, AP, EME, USA	2014	209
		Total recruitment	1,103

Wasan HS et al. *JAMA Oncol* 2017; e43

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17



Key eligibility criteria

- Adenocarcinoma of the colon or rectum
- Liver metastases not surgically resectable or ablatable
- Eligible for systemic chemotherapy as first-line treatment for metastatic CRC
- WHO Performance Status 0 – 1
- Limited extra-hepatic metastases
- Permitted to have primary tumor in situ
- No evidence of ascites, cirrhosis, portal hypertension

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

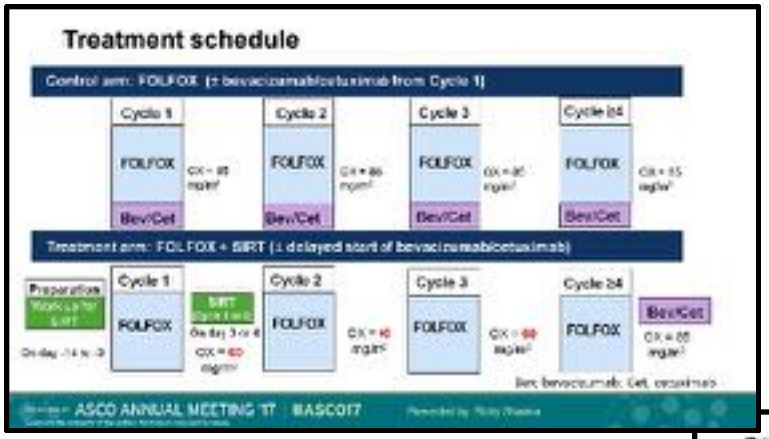
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

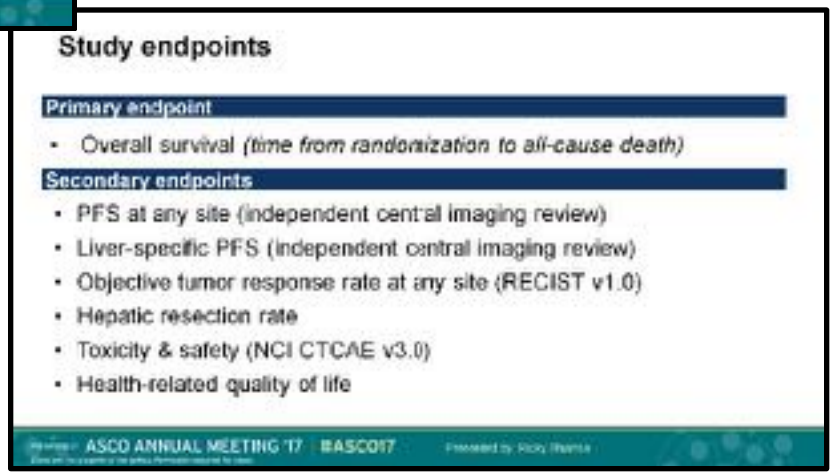
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

- Desenho do estudo

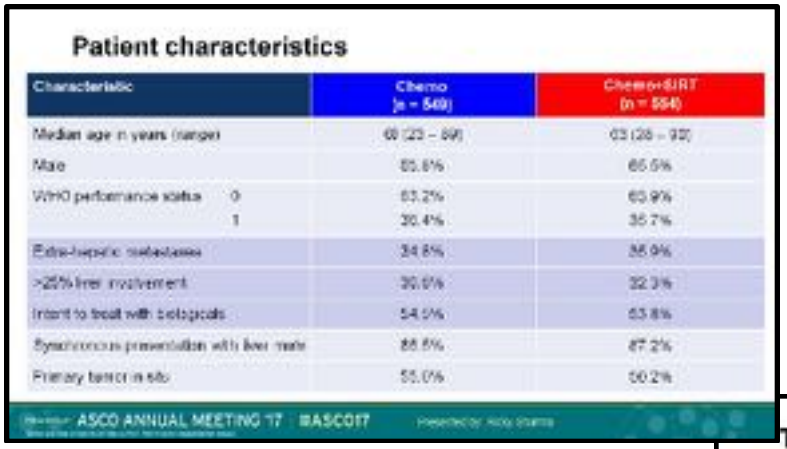




CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

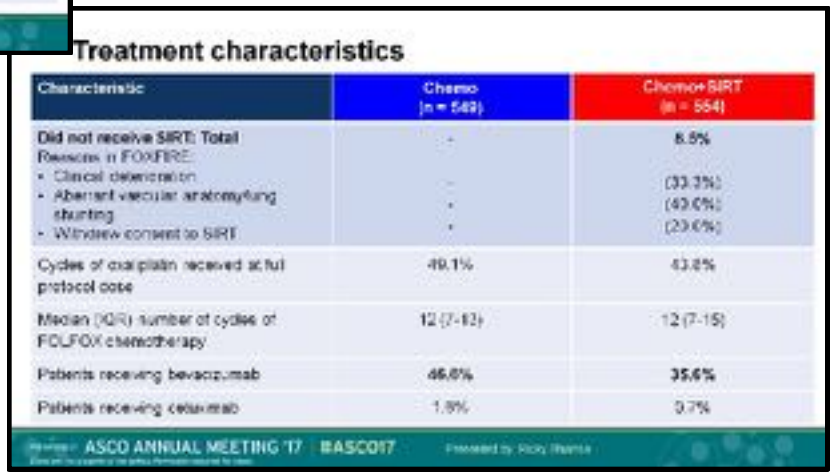
- Resultados



Patient characteristics

Characteristic		Chemo (n = 549)	Chemo+SIRT (n = 554)
Median age in years (range)		60 (23 – 86)	63 (26 – 82)
Male		65.8%	66.5%
WHO performance status	0	69.2%	69.9%
	1	30.4%	30.7%
Extra-hepatic metastases		34.8%	36.9%
>25% liver involvement		30.6%	32.3%
Intent to treat with biologicals		54.0%	53.8%
Synchronous presentation with liver mets		86.5%	87.2%
Primary tumor in situ		55.0%	50.2%

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17



Treatment characteristics

Characteristic	Chemo (n = 549)	Chemo+SIRT (n = 554)
Did not receive SIRT: Total	-	8.8%
Reasons in FOXFIRE:		
• Clinical deterioration	-	(33.3%)
• Aberrant vascular anatomy/lung shunting	-	(40.0%)
• Withdrew consent to SIRT	-	(23.0%)
Cycles of oxaliplatin received at full protocol dose	49.1%	43.8%
Median (IQR) number of cycles of FOLFOX chemotherapy	12 (7-12)	12 (7-15)
Patients receiving bevacizumab	46.6%	35.6%
Patients receiving cetuximab	1.8%	3.7%

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

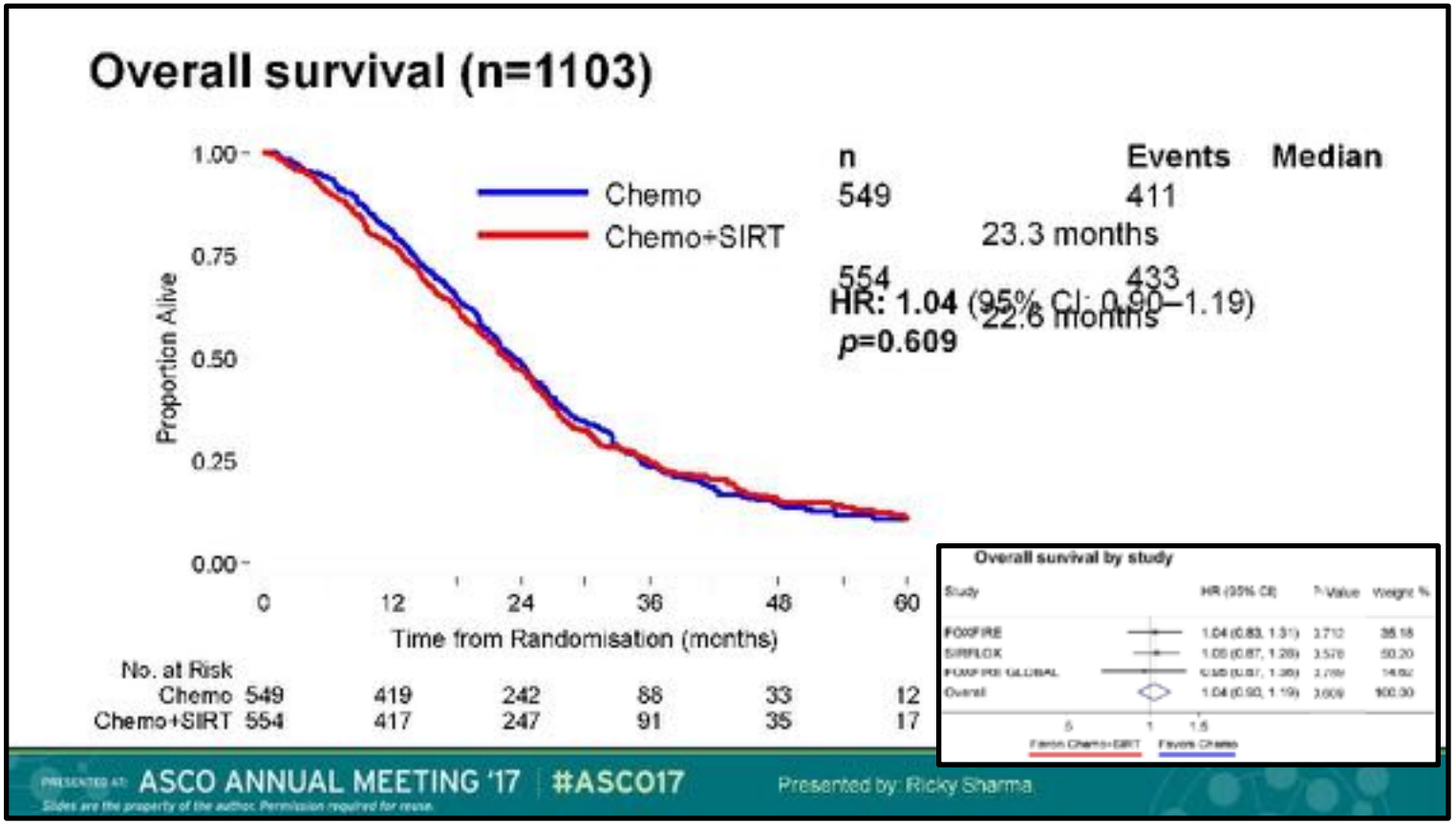
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

- Desfecho Primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

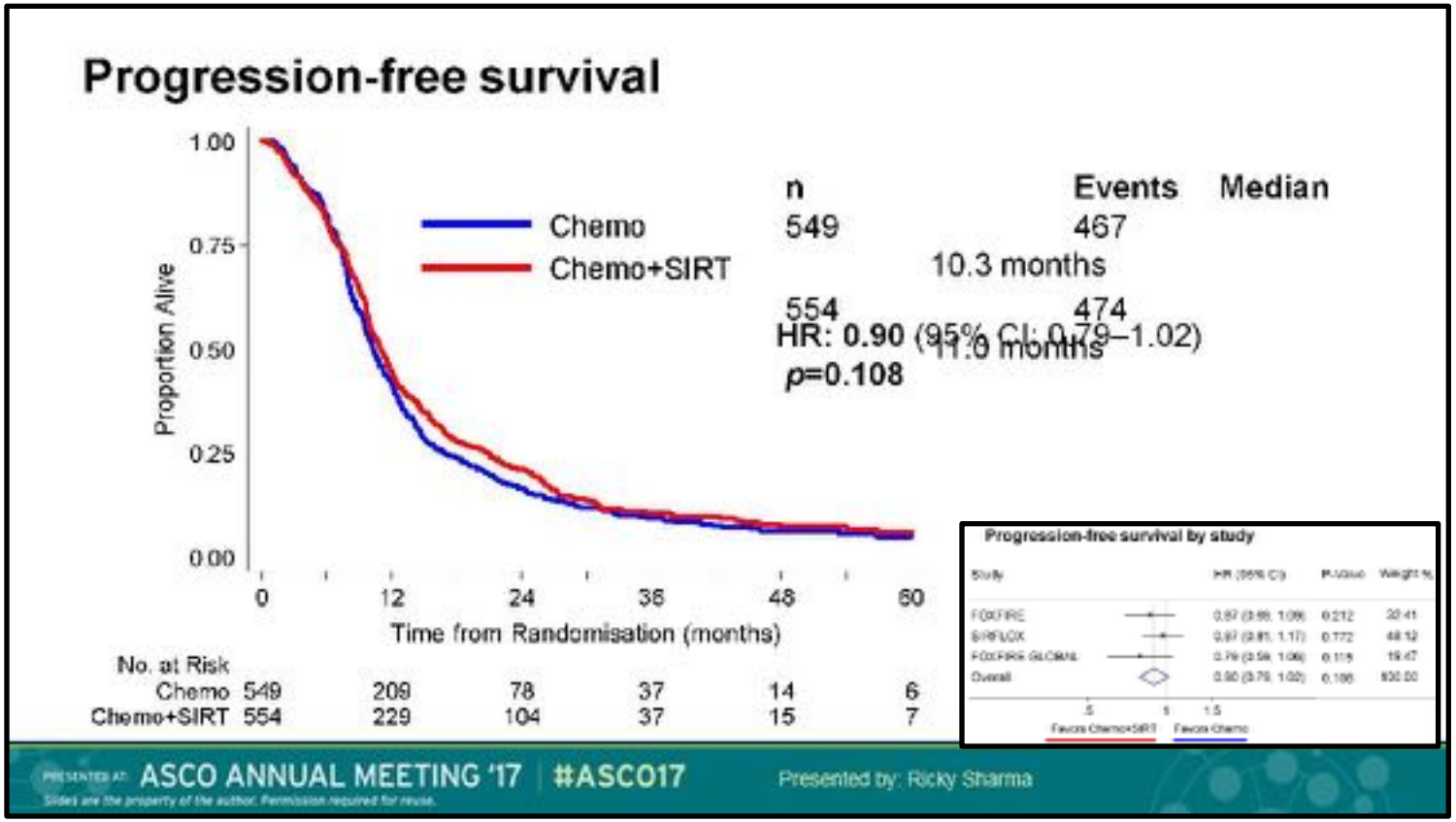
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

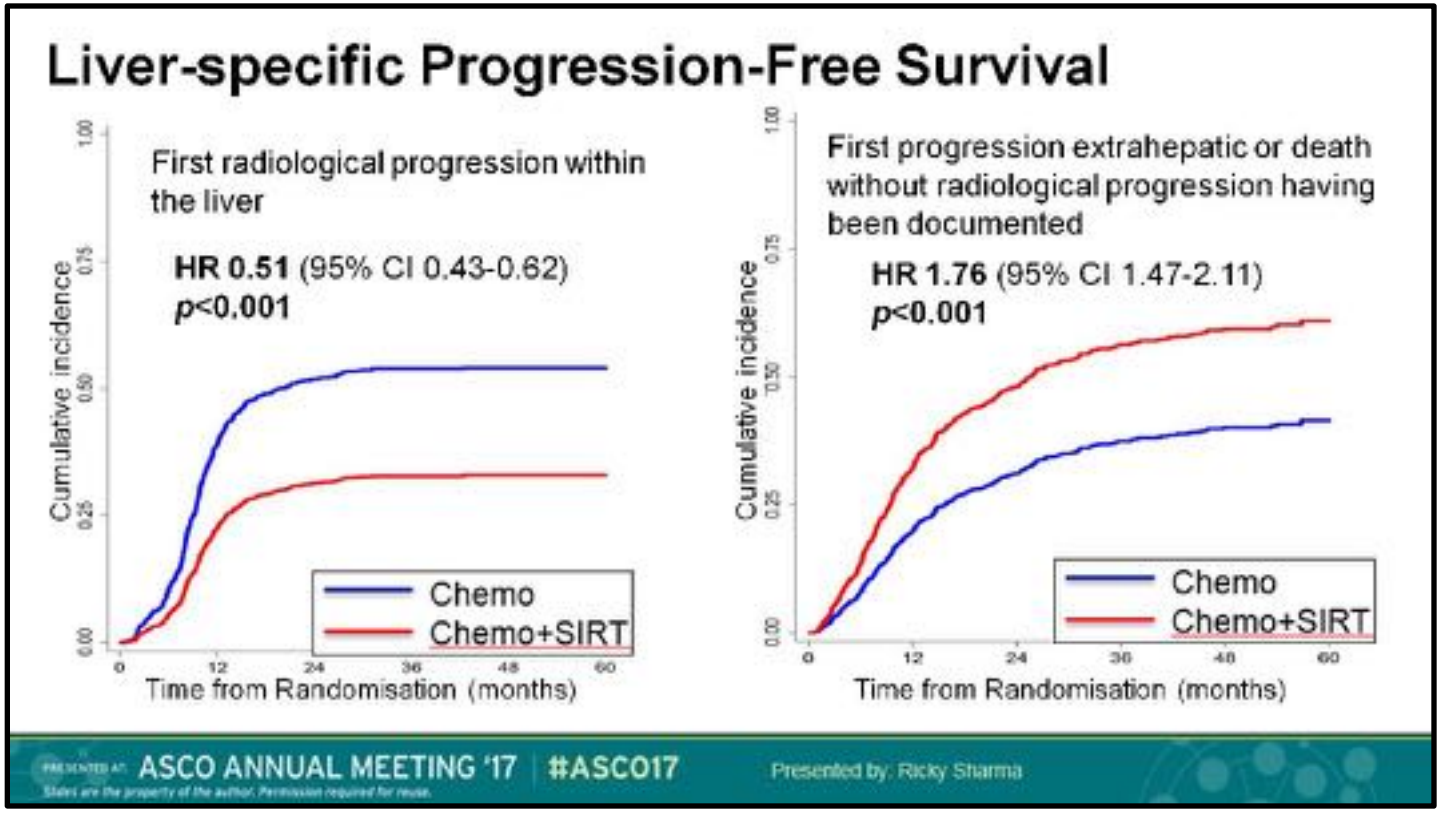
- Desfecho Secundário



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

- Desfecho Secundário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

- Segurança

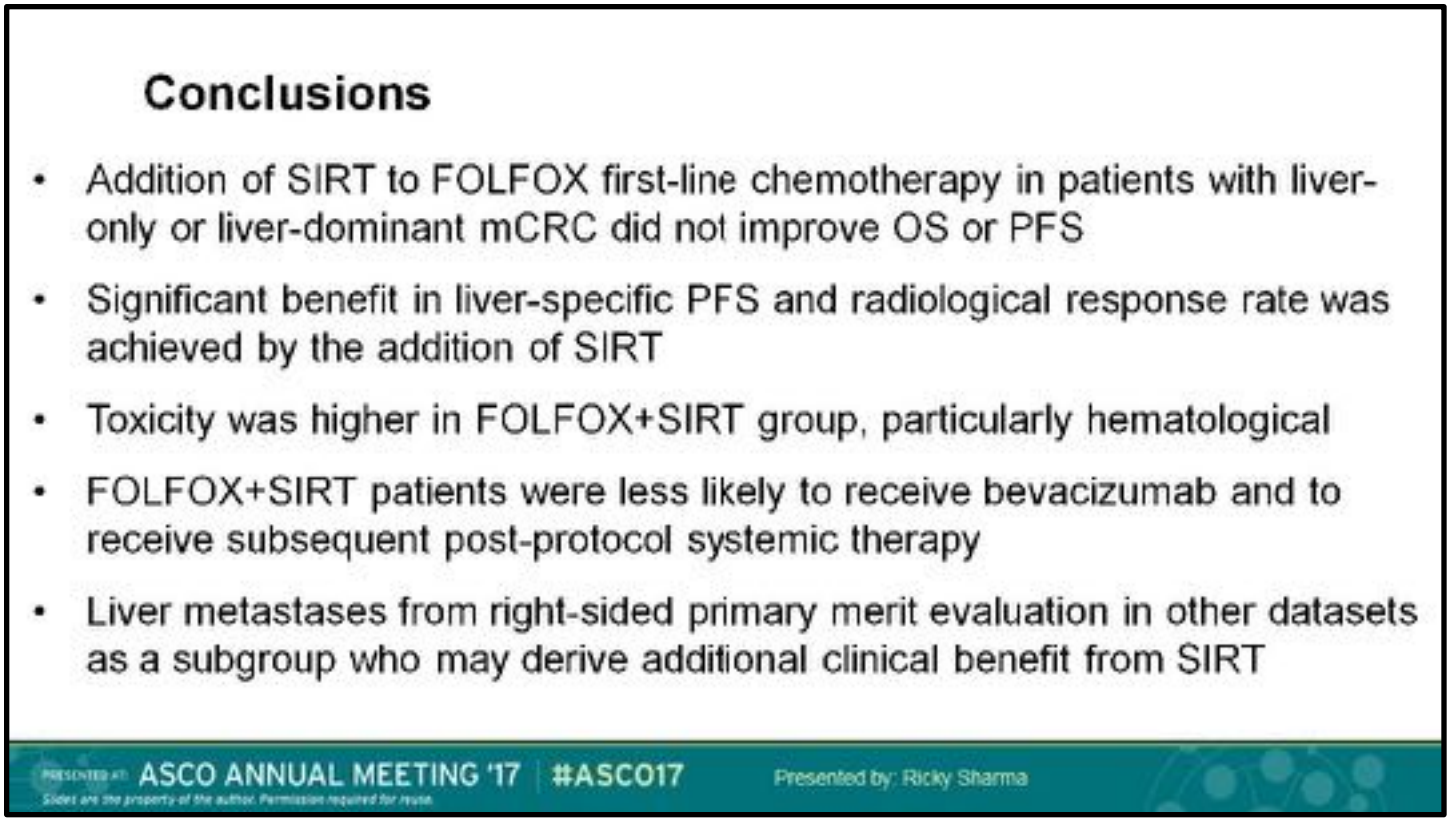
Selected all-cause adverse events (safety population)

Adverse events	Chemo (n = 571)	Chemo+SIRT (n = 507)
All patients any grade	99.6%	99.8%
All patients grade ≥3	**66.5%**	**74.0%**
All patients grade 5	1.9%	2.0%
Hematological (grade ≥3)		
Neutropenia	**24.2%**	**36.7%**
Febrile neutropenia	**2.8%**	**6.5%**
Thrombocytopenia	**1.2%**	**7.7%**
Leukopenia	**2.3%**	**5.9%**
Non-hematological (grade ≥3)		
Fatigue	**4.9%**	**8.5%**
Abdominal pain	**2.3%**	**6.1%**
Diarrhea	6.5%	6.7%
Peripheral neuropathy	**5.8%**	**3.6%**
Radiation hepatitis	-	0.6%

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

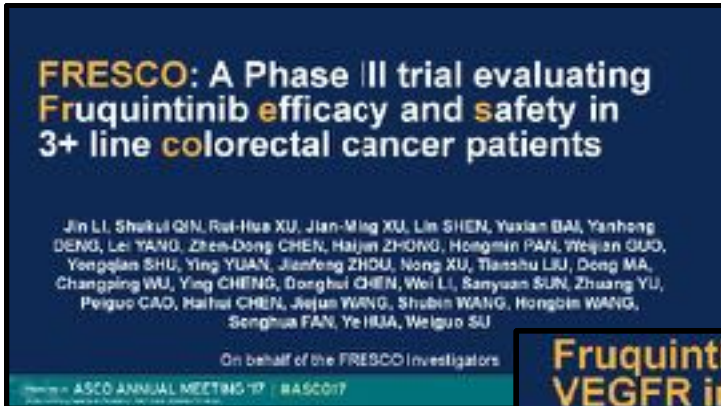
FOXFIRE: RADIOTERAPIA SELETIVA INTERNA (SIRT)

- Conclusões

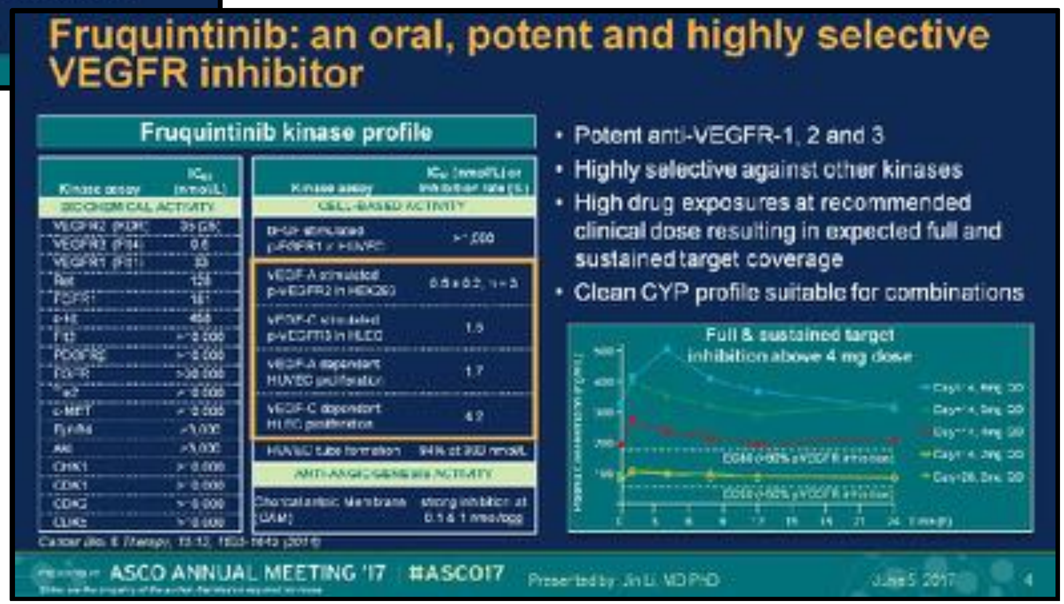


CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE



FRESCO: A Phase III trial evaluating Fruquintinib efficacy and safety in 3+ line colorectal cancer patients
Jin LI, Shukui QIN, Rui-Hua XU, Jian-Ming XU, Lin SHEN, Yuxian BAI, Yanhong DENG, Lei YANG, Zhen-Dong CHEN, Haijun ZHONG, Hongmin PAN, Weijian GUO, Yongqian SHU, Ying YUAN, Jianfeng ZHOU, Nong XU, Tianshu LIU, Dong MA, Changping WU, Ying CHENG, Donghui CHEN, Wei LI, Sanyuan SUN, Zhuang YU, Peiguo CAO, Haihui CHEN, Jiejun WANG, Shubin WANG, Hongbin WANG, Songhua FAN, Ye HUA, Weiguo SU
On behalf of the FRESCO investigators
ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17



Fruquintinib: an oral, potent and highly selective VEGFR inhibitor
Fruquintinib kinase profile
Potent anti-VEGFR-1, 2 and 3
Highly selective against other kinases
High drug exposures at recommended clinical dose resulting in expected full and sustained target coverage
Clean CYP profile suitable for combinations
Full & sustained target inhibition above 4 mg dose
ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

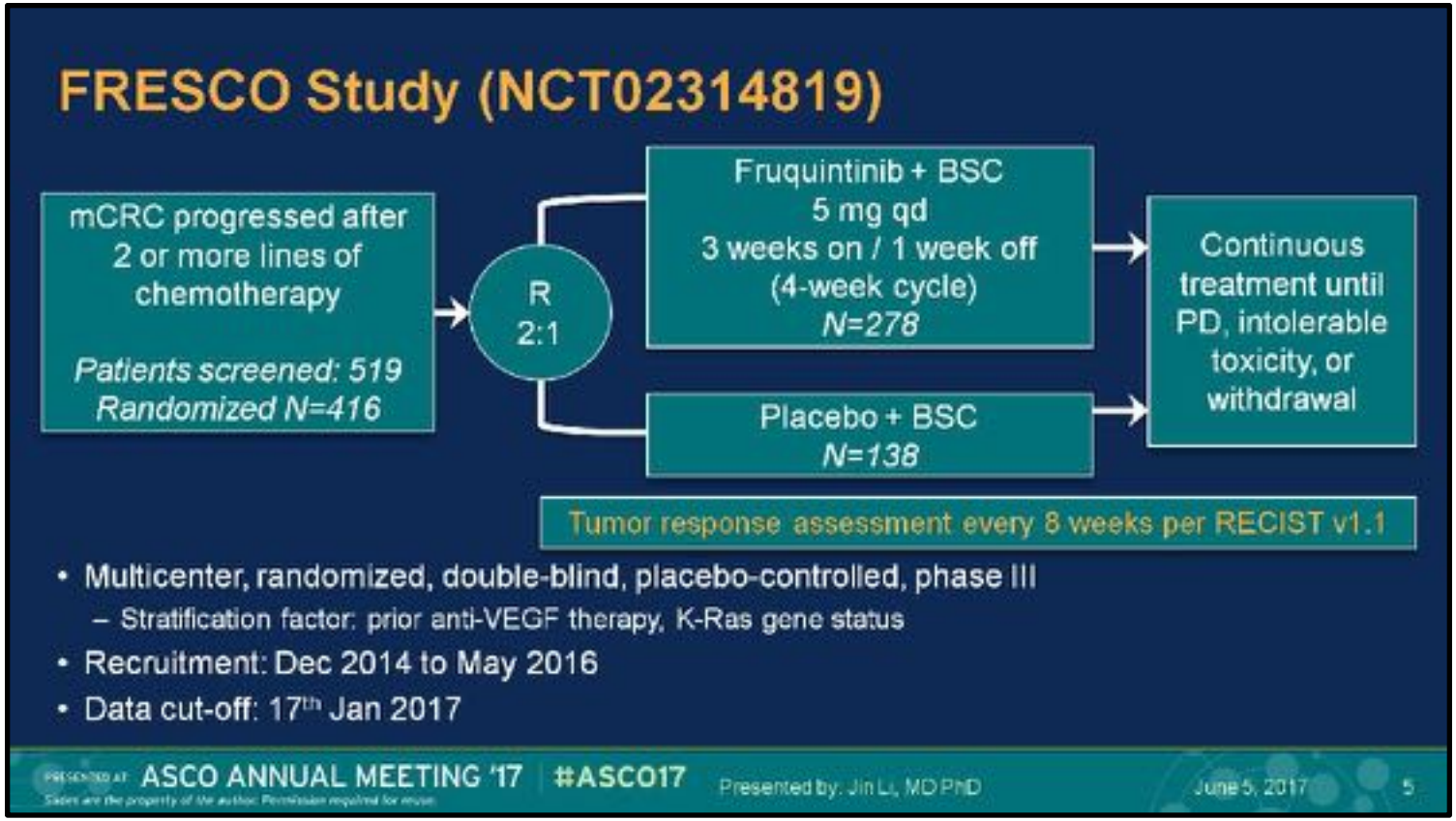
Grupo Oncoclínicas — Sua vida. Nossa vida.

Instituto Oncoclínicas

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

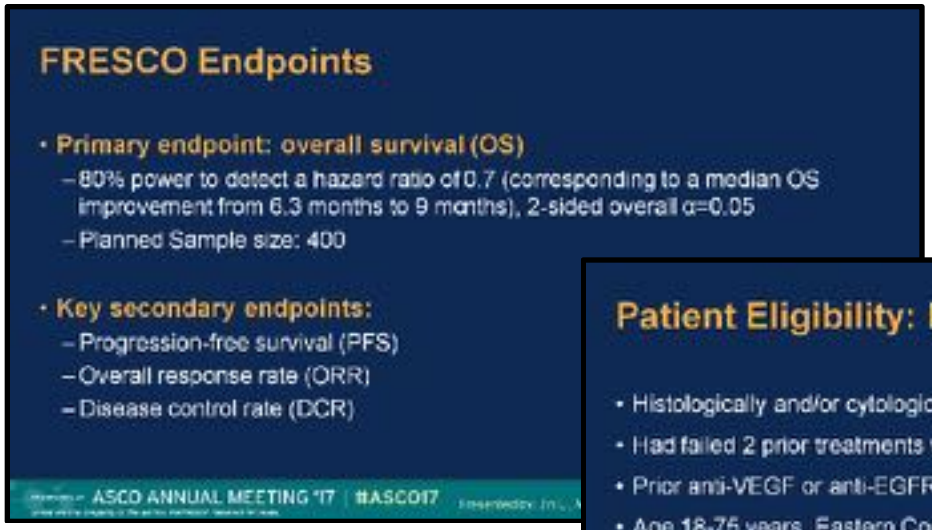
- Desenho do estudo



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

- Desenho do estudo



CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

- Resultados

Demographic and Other Baseline Characteristics

Demographics		Fruquintinib (N=278) n (%)	Placebo (N=138) n (%)
Age	<65 Years	228 (82.0)	110 (79.7)
	≥65 Years	50 (18.0)	28 (20.3)
Sex	Male	158 (56.8)	97 (70.3)
	Female	120 (43.2)	41 (29.7)
Ethnicity	Han	272 (97.8)	135 (97.8)
	Not Han	6 (2.2)	3 (2.2)
ECOG	0	77 (27.7)	37 (26.8)
	1	201 (72.3)	101 (73.2)

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

Baseline Disease Characteristics

Disease Characteristics		Fruquintinib (N=278) n (%)	Placebo (N=138) n (%)
Primary site of the disease	Colon	147 (52.9)	70 (50.7)
	Rectal	125 (45.0)	60 (43.5)
	Colon+Rectal	6 (2.2)	7 (5.1)
	Other #	0	1 (0.7)
Primary location of tumor	Left	214 (77.0)	115 (83.3)
	Right	58 (20.9)	21 (15.2)
	Both or Unknown	6 (2.2)	2 (1.5)
K-RAS Gene status	Wild type	157 (56.5)	74 (53.6)
	Mutant	121 (43.5)	64 (46.4)
Prior use of VEGF inhibitor	Yes	84 (30.2)	41 (29.7)
	No	194 (69.8)	97 (70.3)
Prior use of EGFR inhibitor	Yes	40 (14.4)	19 (13.8)
	No	238 (85.6)	119 (86.2)
Liver Metastasis	Yes	185 (66.5)	102 (73.9)
	No	93 (33.5)	36 (26.1)

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

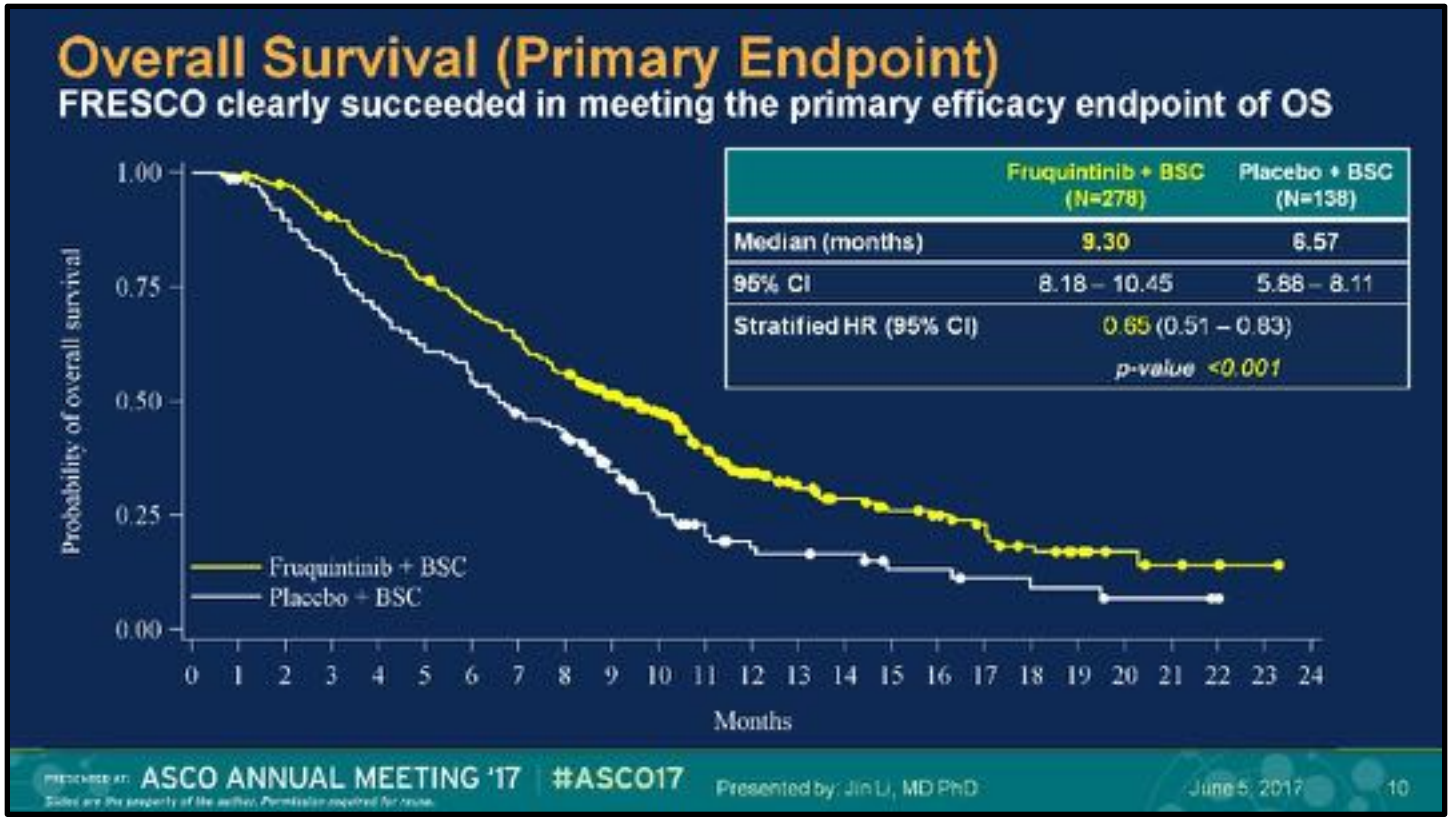
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

- Desfecho primário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

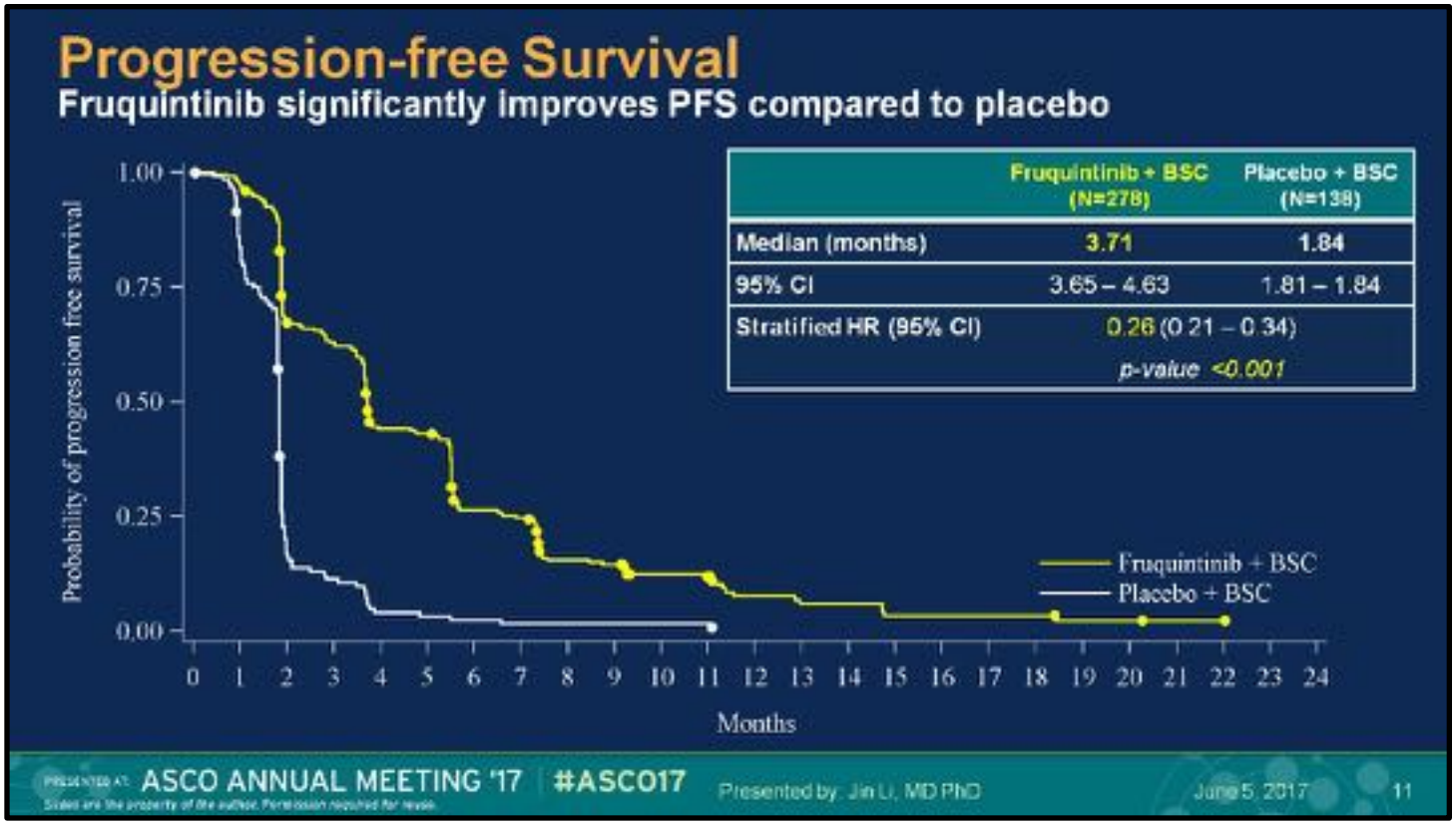
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

- Desfecho secundário



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

- Desfecho secundário

Tumor Response

Best response	Fruquintinib (N=278) n (%)	Placebo (N=138) n (%)
Complete Response (CR)	1 (0.4)	0
Partial Response (PR)	12 (4.3)	0
Stable Disease (SD)	160 (57.6)	17 (12.3)
Progressive Disease (PD)	87 (31.3)	98 (71.0)
Not done / not evaluated	18 (6.4)	23 (16.7)
ORR	13 (4.7)	0
DCR	173 (62.2)	17 (12.3)

ORR = CR + PR (≥8 weeks confirmed); p=0.012
DCR = CR + PR + SD (≥8 weeks after randomization); p<0.001

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

- Segurança

Treatment-emergent Adverse Events Overview
(safety population)

Adverse Events	Fruquintinib (N=278) n (%)	Placebo (N=137) n (%)
Any Grade	274 (98.6)	121 (88.3)
Grade 3	149 (53.6)	23 (16.8)
Grade 4	12 (4.3)	2 (1.5)
Grade 5	9 (3.2)	2 (1.5)
Grade≥ 3	170 (61.1)	27 (19.7)
SAE	43 (15.5)	8 (5.8)
Leading to		
dose interruption	98 (35.3)	14 (10.2)
dose reduction	67 (24.1)	6 (4.4)
dose interruption or reduction	131 (47.1)	18 (13.1)
treatment discontinuation	42 (15.1)	8 (5.8)

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

Drug-related Treatment-emergent Adverse Events
(safety population: occurring in >15% patients)

Preferred Term	Fruquintinib (N=278) n (%)			Placebo (N=137) n (%)		
	All grades	Grade 3-4	Grade 5	All grades	Grade 3-4	Grade 5
Hypertension	154 (55.4)	59 (21.2)	0	21 (15.3)	3 (2.2)	0
PPE (or HFSR)	137 (49.3)	30 (10.8)	0	4 (2.9)	0	0
Proteinuria	117 (42.1)	8 (2.9)	0	34 (24.8)	0	0
Dysphonia	100 (36.0)	0	0	2 (1.5)	0	0
TSH increased	68 (24.5)	0	0	3 (2.2)	0	0
AST increased	64 (23.0)	1 (0.4)	0	14 (10.2)	1 (0.7)	0
Weight decreased	59 (21.2)	4 (1.4)	0	12 (8.8)	0	0
Bilirubin increased	56 (20.1)	4 (1.4)	0	10 (7.3)	2 (1.5)	0
Diarrhea	56 (20.1)	8 (2.9)	0	3 (2.2)	0	0
ALT increased	50 (18.0)	2 (0.7)	0	12 (8.8)	2 (1.5)	0
Stomatitis	42 (15.1)	1 (0.4)	0	0	0	0
Decreased appetite	40 (14.4)	3 (1.1)	0	11 (8.0)	0	0
Hypothyroidism	43 (15.5)	0	0	3 (2.2)	0	0

ASCO ANNUAL MEETING '17 #ASCO17

PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

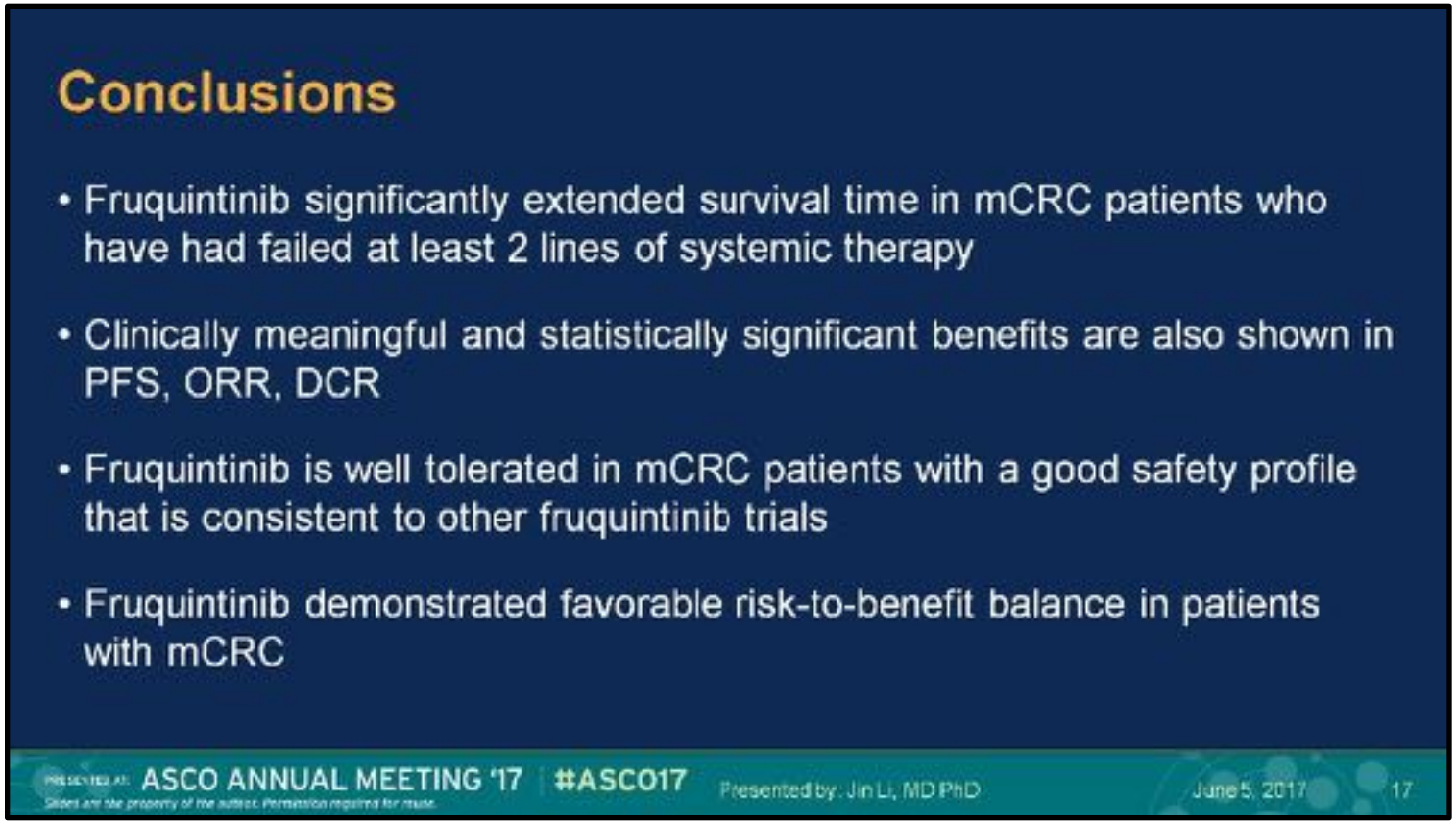
Grupo ONCOCLÍNICAS Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

CCR METASTÁTICO: NOVAS ESTRATÉGIAS

FRESCO TRIAL: SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FRUQUINTINIBE

- Conclusões



PÓS 2017 ASCO ANNUAL MEETING

Making a Difference in Cancer Care *WITH YOU*

ONCOCENTRO

ONCOCLÍNICA RECIFE

ONCO CLÍNICA CENTRO DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO

CIT CENTRO DE INFUSÕES E TERAPIAS RJ

CPO Centro Paulista de Oncologia

MULTIHEMO ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

ONCO CLÍNICA RADIOTERAPIA

NOB Núcleo de Oncologia da Bahia

NIT NÚCLEO DE INFUSÕES E TERAPIAS

CENTRO DE EXCELÊNCIA ONCOLÓGICA

ONCOCLÍNICA PORTO ALEGRE

NOS Núcleo de Oncologia de Sergipe

CPO Centro Paraibano de Oncologia

CECON CENTRO CAPIXABA DE ONCOLOGIA

ONCOCLÍNICA CANOAS

HEMATOLÓGICA HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA

InORP INSTITUTO ONCOLÓGICO

IHOC Instituto de Hematologia e Oncologia Curitiba

IdenGene MEDICINA DIAGNÓSTICA

Grupo ONCOCLÍNICAS

Sua vida. Nossa vida.

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS