

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁTICO

Junio 2013

1. INTRODUCCIÓN

Los tres anticuerpos monoclonales aprobados en España para el cáncer colorrectal metastático (CCRm) son el bevacizumab, el cetuximab y el panitumumab.

Se trata de fármacos con mecanismos de acción diferentes. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con actividad antiangiogénica. Su eficacia es independiente del estado de KRAS. En cambio, el cetuximab y el panitumumab son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y no son activos en pacientes con tumores KRAS mutado. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico y el panitumumab es un anticuerpo monoclonal humano.

En cuanto a los esquemas con los que se pueden combinar, el bevacizumab se combina bien con todos los esquemas de quimioterapia, mientras que el cetuximab y el panitumumab requieren que la fluoropirimidina sea 5Fluororacilo (5FU) en infusión continua, lo que limita su administración con esquemas con capecitabina, como XELOX o XELIRI, o con 5FU en bolo, como el FLOX.

Su perfil de toxicidad también difiere. La toxicidad del bevacizumab se relaciona con su mecanismo de acción, siendo la hipertensión arterial el efecto secundario más frecuente. Otros efectos secundarios de clase son la alteración de la cicatrización de heridas, las fistulas y las hemorragias. Los anticuerpos anti-EGFR tienen, en cambio, como efectos secundarios más frecuentes la toxicidad cutánea, ocular y del pelo, la diarrea y la hipomagnesemia. El cetuximab produce reacciones infusionales con mayor frecuencia que el bevacizumab y el panitumumab.

2. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Las principales diferencias entre los 3 tipos de anticuerpos y sus toxicidades se recogen en las tablas 1 y 2.

2.1. Bevacizumab

En primera línea, el estudio fase III randomizado de irinotecan, 5FU bolo y leucovorin (IFL) + bevacizumab frente a IFL solo demostró un incremento estadísticamente significativo de la tasa de respuestas (45% vs 35%, $p=0.004$), la mediana supervivencia libre de progresión (SLP) (10.6 vs 6.2 meses, $p<0.001$) y la mediana de supervivencia global (SG) (20.3 vs 15.6 meses; $p<0.001$), respectivamente (Hurwitz 2004).

A su vez, el estudio fase III randomizado NO16966 confirmó que la adición de bevacizumab a quimioterapia basada en oxaliplatino (XELOX o FOLFOX) aumentaba de forma estadísticamente significativa la SLP, objetivo principal del estudio, que pasó

de 8.0 meses con la quimioterapia sola a 9.4 meses con quimioterapia más bevacizumab (HR 0.83 IC97% 0.72- 0.95; $p=0.0023$). (Saltz 2008).

En segunda línea, la combinación de bevacizumab + FOLFOX fue superior a FOLFOX solo. La SG del grupo tratado con FOLFOX4 y bevacizumab fue 12.9 meses comparado con 10.8 meses del grupo tratado con FOLFOX4 solo (HR de muerte 0.75; $p=0.0011$). La SLP fue 7.3 vs 4.7 meses (HR de progresión 0.61; $p<0.0001$). También la tasa de respuestas fue superior: 22.7% v, 8.6%. La tercera rama, bevacizumab en monoterapia, fue inferior a las otras dos. (Giantonio 2007).

El estudio TML investigó el mantenimiento del bevacizumab a la progresión de la primera línea, cambiando la quimioterapia. La SG, objetivo principal, fue superior en la rama que mantenía el bevacizumab (11.2 vs 9.8 meses, HR 0.81; $p=0.006$) y también fue mejor la SLP (5.7 vs 4.1 meses, HR 0.68; $p<0.0001$) (Arnold 2012).

En base a la evidencia científica publicada, el bevacizumab se combina bien con fluoropirimidinas, esquemas de quimioterapia con oxaliplatino y esquemas de quimioterapia con irinotecan.

Por último, según la ficha técnica el bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto. Y en la ficha técnica no se excluyen del tratamiento con bevacizumab a los pacientes tratados previamente con anticuerpos antiEGFR o que vayan a ser tratados posteriormente con ellos. Tampoco se recoge en la ficha técnica que el bevacizumab sea un equivalente terapéutico del cetuximab o del panitumumab.

2.2. Cetuximab

En primera línea de cáncer colorrectal metastásico, cetuximab + FOLFIRI en comparación con FOLFIRI solo aumentó de forma significativa la supervivencia global en pacientes con KRAS nativo (23.5 vs 20.0 meses; HR 0.796; $p=0.0093$), la SLP (9.9 vs 8.4 meses; HR 0.696; $p=0.0012$) y la tasa de respuestas (57.3% vs 39.7%; $p=0.001$). (Van Cutsem, 2010).

En cambio, la asociación de cetuximab con quimioterapia basada en oxaliplatino es un tema cuestionado ya que el estudio Nordic VII (Tveit 2012) y el estudio COIN no han demostrado beneficio en los pacientes con tumores KRAS nativo. Tampoco en el estudio new EPOC, en pacientes con metástasis hepáticas operables KRAS nativo, la combinación de cetuximab y FOLFOX como tratamiento perioperatorio fue superior a FOLFOX solo (Primrose, 2013).

Según la ficha técnica, el cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen KRAS de tipo nativo: en combinación con quimioterapia basada en irinotecán o FOLFOX4, y en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

En la ficha técnica del cetuximab no se excluyen del tratamiento con este fármaco a los pacientes tratados previamente con bevacizumab o panitumumab o que

vayan a ser tratados posteriormente con ellos. Tampoco se recoge en la ficha técnica que el cetuximab sea un equivalente terapéutico del bevacizumab o del panitumumab.

2.3. Panitumumab

En el estudio fase III randomizado PRIME se comparó FOLFOX4 + panitumumab frente a FOLFOX4 en pacientes con cáncer colorrectal no tratados previamente. En el estrato KRAS nativo, panitumumab + FOLFOX4 aumentó de forma significativa la SLP en comparación con FOLFOX4 solo (9.6 vs 8.0 meses, HR 0.80, $p=0.02$). (Douillard, 2010). En ASCO 2013, se han presentado los datos de eficacia según RAS (KRAS o NRAS) o mutaciones de BRAF. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en la SLP (10.1 vs 7.9 meses, HR 0.72; $p<0.01$) y en la SG en los pacientes RAS nativo tratados con panitumumab + FOLFOX (26.0 vs 20.2 meses, HR 0.78, $p=0.04$). (Oliner, 2013).

En segunda línea, un estudio fase III randomizado comparó FOLFIRI + panitumumab frente a FOLFIRI solo en 1.186 pacientes, de los que aproximadamente el 20% habían recibido previamente bevacizumab. En la subpoblación con KRAS nativo se obtuvo una mejoría significativa en la SLP (objetivo principal del estudio) cuando se asoció el panitumumab a la quimioterapia (5.9 vs 3.9 meses, HR 0.73; $p=0.004$) y también una tendencia a mejor SG (14.5 vs 12.5 meses, HR 0.85; $p=0.12$). Además, la tasa de respuestas se incrementó del 10% con FOLFIRI solo al 35% con panitumumab + FOLFIRI. (Peeters, 2010).

En pacientes con cáncer colorrectal metastático refractario KRAS nativo, el tratamiento con panitumumab en monoterapia es superior al mejor tratamiento de soporte (BSC). La tasa de respuestas fue 17% vs 0% y la mediana de SLP fue 12.3 frente a 7.3 semanas ($p<0.0001$) para panitumumab y BSC, respectivamente (Amado, 2008). Un análisis más detallado indica que las mutaciones de KRAS y NRAS más allá del exón 2 de KRAS pueden predecir la eficacia de panitumumab (Peeters, 2013).

Según la ficha técnica, panitumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastático (CCRm) con KRAS no mutado (wild-type): en primera línea en combinación con FOLFOX; en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán), y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

En la ficha técnica del panitumumab no se excluyen del tratamiento con este fármaco a los pacientes tratados previamente con bevacizumab o cetuximab o que vayan a ser tratados posteriormente con ellos. Tampoco se recoge en la ficha técnica que el panitumumab sea un equivalente terapéutico del bevacizumab o del cetuximab.

2.4. Estudios que comparan bevacizumab versus cetuximab o panitumumab en primera línea

En el estudio randomizado FIRE-3, se ha comparado FOLFIRI + cetuximab frente a FOLFIRI + bevacizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con KRAS nativo. El objetivo principal, tasa de respuestas, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (62% vs 57%). Tampoco hubo

diferencias en la SLP (10.3 vs 10.4 meses). Sin embargo, la SG fue mejor para la rama de cetuximab que para la de bevacizumab (28.8 vs 25.0 meses, HR 0.77; $p=0.016$). (Heinemann, 2013). Las razones de esta diferencia en la SG no se conocen bien, pero podría estar relacionada con la secuencia de administración de los esquemas de quimioterapia y anticuerpo monoclonal en primera y segunda líneas.

En el estudio PEAK, un fase II randomizado, se observó que la SLP era 13.1 meses con panitumumab + FOLFOX6 y 9.5 meses con bevacizumab + FOLFOX6 (HR 0.63, $p=0.02$) y que la mediana de la SG no se había alcanzado para el grupo de pacientes tratados con panitumumab y era de 29.0 meses para los tratados con bevacizumab (HR 0.55; $p=0.06$). (Schwartzberg 2013).

CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto anteriormente, el bevacizumab, el cetuximab y el panitumumab son anticuerpos monoclonales con distintos mecanismos de acción y no son equivalentes terapéuticos en cáncer colorrectal metastático, sino fármacos que tienen sus indicaciones precisas.

Además en pacientes con RAS nativo, el bevacizumab y los anticuerpos antiEGFR se pueden administrar de forma secuencial. El bevacizumab puede administrarse en primera línea y mantenerse después en segunda línea cambiando la quimioterapia.

Las fichas técnicas de estos tres anticuerpos monoclonales no recogen que sean equivalentes terapéuticos. Tampoco establecen restricciones para los pacientes que han recibido previamente cualquier otro de estos anticuerpos monoclonales o que los vayan a recibir posteriormente.

4. BIBLIOGRAFÍA

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.

Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio R, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-2019.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25:1539-1544.

Arnold D, Andre T, Bennouna J, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV + CT: Results of a randomised phase III intergroup study – TML (ML18147). *J Clin Oncol* 2012 (suppl.).

Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor *KRAS* and *BRAF* Mutation Status. *J Clin Oncol*

2010; 28: 4706-4713.

Tveit KM, Gurn T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1755-62.

Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M, et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in KRAS wild-type with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl, abstr 3504).

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705.

Oliner KS, Douillard JY, Siena S, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013; 31: (suppl, abstr 3511).

Peeters M, Pricce TJ, Cervantes A, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-4713.

Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626-1634.

Heinemann V, Fischer von Weikersthal K, Decker T, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl, LBA3506)

Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A Randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl, abstr 3631).

Tabla 1. Comparación de las características mas relevantes de los tres anticuerpos monoclonales

	Diana	Tipo de anticuerpo monoclonal	Mecanismo de acción	Factor predictivo de respuesta	QT	Actividad en CCRm en monoterapia
Bevacizumab	VEGF	Humanizado	Antiangiogénico	No	XELOX/FOLFOX FOLFIRI/XELIRI FOLFOXIRI 5FU/LV Capecitabina	No
Cetuximab	EGFR	Quimérico	ADCC Unión a EGFR	Si Mutación KRAS	FOLFIRI-5FU/LV CPT11	Si
Panitumumab	EGFR	Humano	Unión a EGFR	Sí Mutación RAS	FOLFOX FOLFIRI 5FU/LV	Sí

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico

Tabla 2. Comparación del perfil de toxicidad de los tres anticuerpos monoclonales

	Toxicidades principales
Bevacizumab	HTA, fístulas, sangrado, retraso cicatrización de heridas.
Cetuximab	Cutánea, ocular y de pelo. Diarrea. Hipomagnesemia. Reacciones infusionales
Panitumumab	Cutánea, ocular y de pelo. Diarrea. Hipomagnesemia.