

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/el-panorama-cambiante-del-tratamiento-del-cancer-colorrectal-metastasis-con-mutacion-v600e-del-braf/11924/>

Released: 10/09/2020

Valid until: 10/09/2021

Time needed to complete: 15 minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

El panorama cambiante del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del *BRAF*

Presentador:

Bienvenido a CME en ReachMD. Esta actividad, titulada «El panorama cambiante del tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con mutación de V600E del BRAF» es proporcionada por AGILE y financiada con un subsidio educativo independiente de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Antes de comenzar, asegúrese de revisar las declaraciones de profesionales y la información sobre apoyo comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

Dr. Kopetz:

La mutación V600E del BRAF ocurre en casi el 10 % de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico e identifica un subtipo de cáncer colorrectal con pronóstico desfavorable. La quimioterapia de primera línea invariablemente falla y produce una supervivencia promedio de cuatro a seis meses después de la terapia de primera línea. Las terapias beneficiosas de segunda línea están desatendidas desde hace demasiado tiempo. Sin embargo, resultados recientes de un ensayo clínico de BEACON comenzaron a cambiar el panorama para pacientes con cáncer colorrectal con mutación V600E del BRAF.

Esto es CME en ReachMD. Soy el Dr. Scott Kopetz y participo del debate del panel de hoy, formado por los Dres. Eric Van Cutsem y Josep Tabernero. Evaluaremos juntos los resultados iniciales y los posteriores más actualizados del ensayo BEACON y analizaremos cómo estos resultados pueden beneficiar a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF con una terapia de primera línea fallida. Dr. Van Cutsem, Dr. Tabernero, bienvenidos al programa.

Dr. Van Cutsem:

Muchas gracias, Scott. Soy Eric Van Cutsem. Soy profesor de oncología gastrointestinal de la Universidad de Leuven, Bélgica, y estoy contento de sumarme a este panel y de tener este interesante debate.

Dr. Tabernero:

Gracias, Scott. Gracias, Eric. Soy Joe Tabernero. Soy profesor de medicina, oncología médica, director del Instituto de Oncología Vall d'Hebron en Barcelona, España. También estoy feliz por participar de esta conversación.

Dr. Kopetz:

Genial. Gracias a ambos. Comencemos. Dr. Van Cutsem, la primera pregunta. Se sabe que las terapias de primera y segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal con mutación V600E del BRAF tenían un muy mal pronóstico para los pacientes. ¿Puede darnos un panorama de qué atraviesan estos pacientes en cuanto al pronóstico, la carga de la enfermedad y la calidad de vida durante la terapia?

Dr. Van Cutsem:

Sí, efectivamente es un subgrupo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico difícil de tratar. Suelen tener una enfermedad muy agresiva, con metástasis extendida y una progresión tumoral rápida. Por lo tanto, hemos analizado diferentes estudios, no específicos para pacientes con mutación V600E del BRAF, sino estudios generales que incluyen algunos pacientes con mutación V600E del BRAF

como mejor estrategia. Y al analizar un subgrupo de diferentes estudios sobre cáncer colorrectal metastásico, elaboramos algunas recomendaciones que integran las directrices de la ESMO, las de la NCCN, que por lo general se establecen para pacientes aptos con tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica para este subgrupo de pacientes con mutación V600E, con un triplete de fármacos: FOLFOXIRI más bevacizumab. En pacientes menos aptos, probablemente probemos un doblete de fármacos de FOLFOX más bevacizumab. De hecho, en el estudio TRIBE-2, no está claro si realmente se necesitan tres fármacos para estos pacientes, en comparación con dos fármacos. Pueden ser tratados con terapia de segunda línea con FOLFIRI más un inhibidor de la angiogénesis. Los anticuerpos EGFR sumados a un doblete citotóxico, formando un triplete citotóxico, no parecen añadir mucha actividad en pacientes con mutación V600E del BRAF en este contexto.

Dr. Kopetz:

Gracias, Eric. Muy buena descripción. Y, sin dudas, es un desafío garantizar que podemos identificar la progresión temprano en estos pacientes y cambiar las terapias para tratar de anticiparnos a la enfermedad.

Con este contexto, Dr. Tabernero, ¿puede describir el fundamento terapéutico que justifica el uso de terapia dirigida para pacientes con terapias de primera línea, o posteriores, fallidas para el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF?

Dr. Tabernero:

Gracias, Scott. Primero, se trata de una población con muy mal pronóstico. Estamos entusiasmados por los datos que tenemos de los inhibidores de V600E del BRAF en el campo del melanoma. Por esto comenzamos a tratar en ensayos clínicos a pacientes con cáncer colorrectal metastásico, si tenían la mutación V600E del BRAF, con inhibidores del BRAF selectivos como único agente. Lamentablemente, descubrimos que estos agentes únicos no fueron efectivos en la población con cáncer colorrectal metastásico, básicamente por la activación de reacción de varios receptores de tirosina quinasa; pero más específicamente, el receptor del factor de crecimiento epidérmico provocaría una proliferación celular continua. Sabemos inicialmente por datos preclínicos que esta reacción de activación de EGFR podría sortearse si tratamos varios nodos de secuencia. Y, en especial, este investigador mostró que la combinación del inhibidor del BRAF más un inhibidor de EGFR, como cetuximab, podría sortear esta reacción. Más importante aún, demostraron que añadir un inhibidor de MEK podría mejorar el resultado en el contexto preclínico. Con todos estos antecedentes, se iniciaron varios estudios en fase 1b combinando diferentes inhibidores de EGFR, principalmente cetuximab o panitumumab, con diferentes inhibidores de BRAF y luego inhibidores de MEK. A los fines de este debate, el ensayo clínico en definitiva fue el estudio BEACON sobre cáncer colorrectal. Inicialmente, tratamos a los pacientes con prudencia con un tipo de régimen que combina encorafenib inhibidor del BRAF, más binimetinib inhibidor de MEK, más cetuximab. Con este estudio prudente, descubrimos que tanto la triple como la doble combinación de encorafenib y cetuximab tuvieron un perfil de seguridad muy razonable.

Dr. Kopetz:

Con este contexto, Eric, cambiemos de tema y centrémonos en los datos que surgieron del ensayo clínico BEACON. Podrías empezar describiendo un poco ese contexto.

Dr. Van Cutsem:

Sí, gracias, Scott. El estudio BEACON fue un ensayo abierto de fase 3 con 665 pacientes asignados aleatoriamente entre el brazo de control, definido como FOLFIRI o irinotecan combinado con cetuximab comparado con un doblete (encorafenib y cetuximab) comparado con un triplete (encorafenib, binimetinib y cetuximab). Los pacientes fueron tratados previamente con quimioterapia de primera o segunda línea. Definimos como parámetro principal la supervivencia, basado en la biología, a partir del triplete (encorafenib, binimetinib más cetuximab) comparado con el control, como parámetro principal, analizando la supervivencia y luego la tasa de respuesta general según una revisión central y ciega en los primeros 331 pacientes. Luego analizamos como parámetros secundarios, el beneficio, la actividad del doblete (encorafenib y cetuximab) comparado con el control, y la actividad del triplete (encorafenib, binimetinib y cetuximab) comparado con el doblete en cuanto a los diferentes parámetros de eficacia y de seguridad en este estudio.

Dr. Kopetz:

Dr. Tabernero, ¿podría compartir los resultados de este estudio y de la lectura inicial de la eficacia?

Dr. Tabernero:

Sí. La lectura inicial muestra que los dos brazos experimentales alcanzaron el objetivo principal del estudio: una mejora en la supervivencia general comparado con el brazo de control. Si nos centramos en el régimen de triplete (encorafenib, binimetinib y cetuximab), hubo una mejora en la supervivencia general promedio de 5,4 meses en el brazo de control a 9 meses en el régimen de triplete, con un índice de riesgo de supervivencia de 0,52. Otro objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva a partir de una revisión central ciega y esta tasa en pacientes con régimen del doblete fue de 26 %, comparado con un 2 % de los pacientes del brazo de control. Si analizamos los datos del régimen del doblete, la combinación de encorafenib y cetuximab, la supervivencia general promedio aumentó de 5,4 meses en el brazo de control a 8,4 meses en el brazo de régimen del doblete, con un índice de riesgo de

supervivencia de 0,60. La tasa de respuesta confirmada fue del 20 % en este brazo de régimen del doblete comparado con un 2 % del brazo de control. Aprendimos de los datos iniciales que hubo eventos adversos de grado 3 o superior en el 58 % de los pacientes tratados con triplete, 50 % de los tratados con doblete y un 61 % del grupo de control.

Dr. Kopetz:

Para quienes recién se suman, esto es CME en ReachMD. Soy el Dr. Scott Kopetz y estoy con el Dr. Eric Van Cutsem y el Dr. Josep Taberero. Estamos debatiendo sobre el panorama cambiante del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF.

Dr. Taberero, el análisis preespecificado de BEACON demostró un resultado aparente superior para el triplete en comparación con el doblete, pero estos datos se atenuaron un poco en análisis posteriores de los datos. ¿Podría explicarnos los resultados relevantes del análisis actualizado? Podemos hablar sobre cómo estos resultados pueden influir en la toma de decisiones.

Dr. Taberero:

Esto demuestra la importancia de tener un seguimiento prolongado de los estudios, en particular de los de fase 3, y en todos. De este seguimiento prolongado aprendimos que la supervivencia de los pacientes tratados con los brazos experimentales en realidad fue bastante similar. El análisis actualizado muestra que la supervivencia general promedio para la combinación de doblete fue de 9,3 meses, comparado con 5,9 meses en el brazo de control. Con este seguimiento prolongado, el índice de riesgo para la supervivencia fue de 0,61. Quizás notaron que la supervivencia general promedio parecía aumentar desde el análisis inicial, que dijimos que era de 8,4 meses, a este análisis más maduro de una supervivencia promedio de 9,3 meses. Pero si vemos los datos del triplete, la supervivencia general promedio también fue de 9,3 meses, comparado también con los 5,9 meses del brazo de control, con un índice de riesgo para supervivencia de 0,60. Esto también debe ponerse en perspectiva porque, en el análisis inicial, la supervivencia promedio para el triplete fue de 9 meses. La conclusión que podríamos formular es que tenemos medias de supervivencia global numéricamente idénticas, incluso casi el mismo índice de riesgo para la supervivencia, con los dos brazos experimentales en los diferentes subgrupos.

Dr. Kopetz:

Gracias. Seguro es muy alentador ver que la supervivencia general promedio aumenta en el brazo de doblete para nuestros pacientes.

Dr. Van Cutsem, hubo señales de un beneficio en la supervivencia en el triplete para subconjuntos de pacientes. ¿Podría comentarnos esto y ponerlo en perspectiva con los datos actualizados sobre la tasa de respuesta?

Dr. Van Cutsem:

Sí, es importante comprender para el futuro si el mejor tratamiento para todos los pacientes es un doblete o si hay algunos pacientes para los que es mejor el triplete de encorafenib, binimetinib y cetuximab. Después del BEACON, con el análisis actualizado sobre la supervivencia, como dijo Josep, el doblete se convierte en el tratamiento estándar, aprobado por la FDA y la EMA. Pero tendremos que aprender un poco más sobre los subgrupos. De hecho, en el estudio BEACON, vimos que en los pacientes con PS=1, con más de tres órganos afectados con metástasis, y en pacientes con más inflamación (CRP más alto), hubo una tendencia a un mayor beneficio en el triplete comparado con el doblete.

Dr. Kopetz:

Gracias. ¿Cómo influyen estos datos actualizados en la toma de decisiones sobre el cáncer colorrectal con mutación V600E del BRAF?

Dr. Van Cutsem:

Bueno, en Europa seguiremos el protocolo, que es el doblete (encorafenib más cetuximab), que por ahora será la opción estándar para pacientes en segunda y tercera línea.

Dr. Kopetz:

Sí, lo mismo sería para mi práctica, usar el doblete. A modo de conclusión del debate, ¿cuáles son los mensajes clave que quieren transmitir a la audiencia sobre el debate de hoy? Dr. Taberero, ¿quiere empezar?

Dr. Taberero:

Sí, gracias. Podemos concluir que el estudio de cáncer colorrectal BEACON demostró que la combinación de encorafenib más cetuximab, con o sin binimetinib, mejora considerablemente la supervivencia general y la tasa de respuesta asociada de forma independiente, en comparación con la norma de cuidado en esta población de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF. A partir de todos estos datos, en particular del seguimiento prolongado de la supervivencia, en la mayoría de los países, las autoridades médicas utilizan o indican la combinación de encorafenib más cetuximab en estos pacientes en contexto de segunda línea o posterior con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF.

Cabe mencionar que hay otros estudios en curso, como el ensayo ANCHOR sobre terapia de primera línea, con los datos iniciales ya presentados en la misma población. También se está analizando otro estudio importante, uno planificado que es de fase 3 de encorafenib más cetuximab más quimioterapia estándar en contexto de terapia de primera línea. Sin dudas, el seguimiento del estudio BEACON más los datos adicionales venideros nos proporcionarán información sobre cómo debemos tratar a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF.

Dr. Van Cutsem:

No tengo mucho más para agregar a lo que dijo Josep. Lo expresó muy bien. Sin dudas, el estudio BEACON es crucial. Un estudio que cambia las prácticas. Por eso los resultados se publicaron en *The New England Journal of Medicine*. Sin embargo, hay mucho por aprender. Repito que la investigación de traslacional, pero en especial la otra estrategia de opciones de terapias de primera línea, se debe combinar para estos pacientes porque a veces tienen un comportamiento agresivo, quimioterapia más encorafenib y cetuximab.

Dr. Kopetz:

Gracias. Creo que si nos enfocamos en pasar la terapia a tratamientos de líneas anteriores, debemos intentar comprender más los mecanismos de resistencia y las oportunidades de intervenir después de la evolución con encorafenib y cetuximab. Creo que lo interesante no es solo tener una excelente opción terapéutica ahora para nuestros pacientes, sino comenzar con un desarrollo más amplio de fármacos para tratar la mutación V600E del BRAF.

Con esto concluimos el debate. Quiero agradecer a mis invitados, Dr. Eric Van Cutsem y Dr. Josep Tabernero, por formar parte del panel de hoy y por compartir sus conocimientos sobre el panorama cambiante del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF. Dr. Van Cutsem, Dr. Tabernero, un placer hablar hoy con ustedes.

Dr. Van Cutsem:

Muchas gracias, Scott y Josep.

Dr. Tabernero:

Muchas gracias, Dr. Kopetz. Gracias.

Presentador:

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad es proporcionada por AGILE y financiada con un subsidio educativo independiente de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Para recibir sus créditos CME gratuitos o descargar esta actividad, visiten ReachMD.com/AGILE. Gracias por escuchar.