

CCO Conferencia de Cobertura Independiente de la Sociedad Americana 2010 de la Reunión Anual de Oncología Clínica *

* CCO es una empresa de educación médica independiente que proporciona información médica del estado del arte a los profesionales de la salud mediante la conferencia de cobertura y otros programas educativos.

MRC COIN: La adición de Cetuximab a la quimioterapia basada en oxaliplatino mejora la respuesta para el subgrupo de pacientes con CCR avanzado y tumores *KRAS* de tipo nativo

Fecha del anuncio: 07 de junio 2010

- MRCCOIN: análisis prospectivo de subgrupos del estudio multicéntrico aleatorizado de fase III

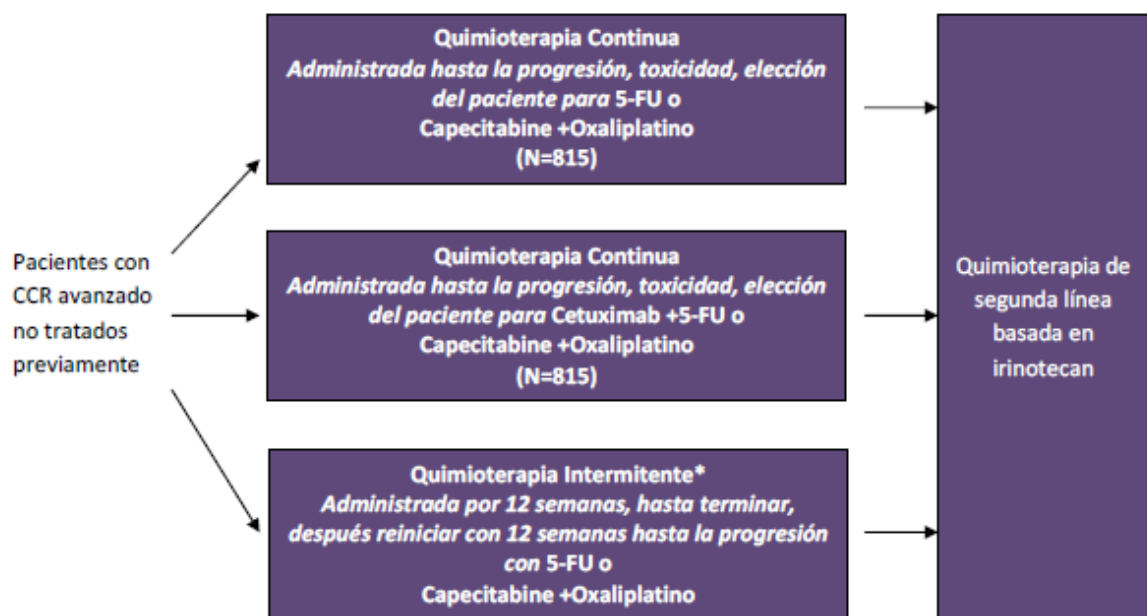
Resumen de las conclusiones clave

- No hay mejoría en los parámetros OS o PFS con la adición de cetuximab a la quimioterapia basada en oxaliplatino para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal avanzado (CCR)
 - Mejoró el índice de respuesta entre pacientes con tumores *KRAS* de tipo nativo
 - Mejoró la tendencia hacia PFS entre pacientes con tumores *KRAS* de tipo nativo y enfermedad metastásica mínima
- La adición de cetuximab a la quimioterapia se asocio con aumento en la toxicidad vs. quimioterapia sola
- El estado de mutación de los oncogenes *KRAS*, *BRAF*, y *NRAS* es un buen pronóstico, independientemente del tratamiento con cetuximab
 - Los pacientes con mutación *BRAF* presentan un pronóstico pobre
 - Los pacientes con *KRAS* de tipo nativo, *BRAF*, y *NRAS* presentaron un mejor pronóstico

Antecedentes

- Estudio COIN
 - El estudio más importante de terapia dirigida - factor de crecimiento epidérmico (EGFR), para el tratamiento de primera línea de CCR avanzado
 - Diseñado para evaluar el beneficio de la adición de cetuximab a quimioterapia basada en oxaliplatino, para pacientes con CCR avanzado no tratados previamente
- El análisis actual trata de identificar subgrupos de pacientes de COIN con fuertes respuestas a la adición de cetuximab a la quimioterapia

Esquema del diseño del estudio



*Grupo no incluido en este análisis

Régimen

OxFU administrado q2 por semana

I-ácido folínico 175 mg

Oxaliplatino 85 mg/m²

5-FU 400 mg/m² oral, después 2400 mg/m² cada 46 horas

OxCap administrado q3 por semana

Oxaliplatino 130 mg/m²

Capecitabine 1000 mg/m² BID para 2 semanas

5-FU, 5-fluorouracilo; OxCap; oxaliplatino + capecitabine; OxFU oxaliplatino + 5 FU

Criterios de aceptación

Criterios de inclusión

CCR avanzado

No quimioterapia previa para la enfermedad metastásica

No inmunohistoquímica previa para el EGFR

Puntuación de rendimiento 0-2 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Funcionamiento de órganos estable

Características de parámetros basales

No hubo diferencias significativas en los parámetros basales

Entre los brazos de tratamiento

Entre la población general y pacientes con KRAS de tipo nativo

Característica	Todos los pacientes (n = 2445)	KRAS no mutado (n = 1123)
Hombre,%	65	68
Edad		
Media de edad, años	63	64
75 años de edad o más,%	9	8
OMS puntuación de desempeño 2,%	8	6
Quimioterapia adyuvante,%		
No	75	73
Sí durante > 6 meses	16	18
Sí para 1-6 meses	4	4
sitio del tumor primario en el recto,%	31	31

Característica	Todos los pacientes (n = 2445)	KRAS no mutado (n = 1123)
estado del tumor primario,%		
Resecado	53	54
No Resecados	42	39
Recidiva local	5	7
Metástasis,%		
Sincrónica	69	67
sólo Hígado	22	24
Hígado y otros	53	51
Número de sitios metastásicos,%		
1	36	37
2	40	40
> 2	24	22

Descripción del análisis actual

Antes de la aleatorización, los pacientes y sus médicos elegirán el tipo de quimioterapia que recibirían

OxCap: 66%

OxFU: 34%

Objetivo primario

OS

En pacientes con *KRAS* de tipo nativo (Definida como ausencia de mutación *KRAS* detectada en los codones 12, 13 y 61)

Objetivos secundarios

OS

En pacientes con mutaciones *KRAS*

En pacientes "todos los tipos-nativos " (definidos como de *KRAS* de tipo nativo, *NRAS* y *BRAF*)

En pacientes con mutaciones *KRAS*, *NAS* o *BRAF*

En la población intento de tratamiento

PFS

Respuesta

Evaluación del Investigador, no se confirmó por escáner

Calidad de vida

Evaluación de Económica de la Salud

Principales conclusiones

No se observaron diferencias significativas en los resultados de supervivencia (OS, PFS) entre los grupos de tratamiento de los subgrupos de pacientes

El resultado de supervivencia, Mos	Cetuximab + quimioterapia	Quimioterapia	HR (IC del 95%)	Valor p
<i>KRAS</i> no mutado				
Media OS	17.0	17.9	1.038 (0.90-1.20)	.68
Media PFS	8.6	8.6	0.959 (0.84-1.09)	.60
Todos los pacientes de tipo nativo				
Media OS	19.9	20.1	1.019 (0.86-1.20)	.86

<i>El resultado de supervivencia, Mos</i>	<i>Cetuximab + quimioterapia</i>	<i>Quimioterapia</i>	<i>HR (IC del 95%)</i>	<i>Valor p</i>
Media PFS	9.2	8.8	0.922 (0.80-1.07)	.36

Pacientes con mutación
KRAS, NRAS, o BRAF

Media OS	12.7	14.4	1.004 (0.87-1.15)	.96
Media PFS	6.3	6.6	1.079 (0.95-1.23)	.33

Mejora de la tasa de respuesta solo entre los pacientes con *KRAS* de tipo nativo
En general y a las 12 semanas

<i>Resultado de respuesta,%</i>	<i>Cetuximab + quimioterapia</i>	<i>Quimioterapia</i>	<i>O</i>	<i>Valor-p</i>
Todos los pacientes	n = 815	n = 815		
ORR, 12 semanas	49	45	1.17	.124
Mejora ORR	53	51	1.08	.428
<i>KRAS</i> de tipo nativo	n = 362	n = 367		
ORR, 12 semanas	59	50	1.44	.015
Mejora ORR	64	57	1.35	.049
<i>KRAS</i> Mutado	n = 297	n = 268		
ORR, 12 semanas	40	41	0.97	.877
Mejora ORR	43	46	0.88	.449

Robusto pronóstico OS sobre el efecto del estado de mutación de *KRAS, NRAS, y BRAF* evidente con respecto al uso de de cetuximab

Pacientes con mutación *BRAF* presentan pronóstico pobre

Pacientes con *KRAS* de tipo nativo, *NRAS*, y *BRAF* presentan un mejor pronóstico

El análisis de subgrupos sugieren un beneficio para el brazo de cetuximab en pacientes con

Enfermedad con metástasis limitada

0 ó 1 sitios: HR 0.73 (IC 95%: 0.55-0.97)

≥ 2 sitios: HR 1.07 (IC 95%: 0.86 a 1,33)

▪ $P = 0.036$

El uso de quimioterapia OxFU

OxFU: HR 0.72 (IC 95%: 0.53-0.98)

OxCap: HR 1.02 (IC 95%: 0,82-1,26)

▪ $P = 0.103$

Subgrupo de pacientes con *KRAS* de tipo nativo, enfermedad con metástasis y quimioterapia *OxFU* proporciona una mejor respuesta con cetuximab

Las principales diferencias entre los pacientes tratados con OxCap y OxFU ;

Los pacientes en el brazo tratado con cetuximab y OxCap requieren una reducción de dosis de capecitabina (de 1000 a 850 mg / m²), debido a la alta incidencia del grado de diarrea ≥ 3

Los pacientes que recibieron OxFU siguieron el uso significativamente menor de la terapia de segunda línea en comparación con los pacientes que recibieron OxCap

Otros resultados

Los pacientes en el brazo cetuximab experimentaron significativamente más eventos adversos

Sólo la neuropatía se produjeron con mayor frecuencia en el brazo de quimioterapia sola ($P < 0.01$)

<i>Eventos adversos que ocurren con mayor frecuencia en el brazo cetuximab</i>	<i>Valor-P</i>
Cambios en uñas	<0.001
Rash en piel	<0.001
Síndrome mano-pie	<0.001
Náuseas	NS
Vómitos	NS
Diarrea	<0.001
Estomatitis	<0.001
Disminución de magnesio	<0.001
Anorexia	<0.01
Letargo	<0.001
Otros	<0.01

NS, no significativo.

mortalidad similares entre los grupos de tratamiento y entre los pacientes con KRAS de tipo nativo y en la población general

<i>Resultado de mortalidad,%</i>	<i>Todos los pacientes</i>		<i>KRAS no mutado</i>	
	<i>Cetuximab + quimioterapia (n = 815)</i>	<i>La quimioterapia (n = 815)</i>	<i>Cetuximab + quimioterapia (n = 362)</i>	<i>La quimioterapia (n = 367)</i>
Muertes < a 60 días de la aleatorización	5.3	4.4	4.4	4.1
Muertes ≤ a 30 días del comienzo del último ciclo de tratamiento *	7.7	6.1	7.0	5.6
Muertes relacionadas con el tratamiento ≤ a 30 días del comienzo del último ciclo de tratamiento *	1.1	1.3	0.8	1.4

* Calculado como porcentaje de población segura.

Muchos menos pacientes en el grupo de cetuximab migraron a recibir la terapia de segunda línea

<i>Pacientes Sometidos a terapia de segunda línea,%</i>	<i>Todos los pacientes</i>			<i>KRAS no mutado</i>		
	<i>Cetuximab + quimioterapia (n = 815)</i>	<i>Quimioterapia (n = 815)</i>	<i>P Valor</i>	<i>Cetuximab + quimioterapia (n = 362)</i>	<i>Quimioterapia (n = 367)</i>	<i>Valor- P</i>
Cualquier tratamiento de segunda línea	56	62	.015	54	65	.006
Quimioterapia de 2ª línea basada en irinotecan	44	50	.032	42	53	.008

Mutaciones KRAS, NRAS y BRAF distribuidas uniformemente entre los brazos de tratamiento

<i>Población, n (% *)</i>	<i>Total de pacientes (n = 1630)</i>	<i>Cetuximab + quimioterapia (n = 815)</i>	<i>Quimioterapia (n = 815)</i>
Evaluación de mutaciones	1316	668	648
<i>KRAS mutado</i>	565 (43)	297 (44)	268 (41)
<i>NRAS mutado</i>	50 (4)	32 (5)	18 (3)
<i>BRAF mutado</i>	102 (8)	45 (7)	57 (9)
<i>KRAS de tipo nativo</i>	729 (55)	362 (54)	367 (57)
<i>KRAS, NRAS y BRAF de tipo nativo</i>	581 (44)	292 (44)	289 (45)

* Porcentaje calculado como la proporción de pacientes con esa mutación con respecto al número total de pacientes evaluados para las mutaciones dentro de ese grupo de tratamiento.

Referencias

Maughan TS, Adams R, Smith CG, et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. Program and abstracts of the 2010 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2010; Chicago, Illinois. Abstract 3502.