



Pautas de Oncología Médica

Cáncer digestivo

28 de junio de 2024

Equipo docente: Camejo, Lyra, Reyes.

Equipo de posgrados: Pereira, Barrios, Borrelli.

NOTA DE CONFIDENCIALIDAD



La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene está estrictamente prohibida salvo autorización escrita de la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.

Conflicto de intereses.

El equipo no tiene conflicto de intereses a declarar.



Agenda

Viernes 28/06/24 CCR metastásico

- INDUCCIÓN: Selección del mejor tratamiento de inducción en CCR avanzado potencialmente reseccable **CAIRO5**
- MANTENIMIENTO: FOLFIRI + cetuximab vs. cetuximab como terapia de mantenimiento en CCR RAS/BRAF WT **ERMES**
- Tratamiento de 2 línea o más allá: Evaluación de sotorasib más panitumumab en CCRm Quimiorrefractario mutación KRAS G12C **CodeBreak 300**

Viernes 05/07/24

- COSMIC 312
- HIMALAYA
- CARES 310

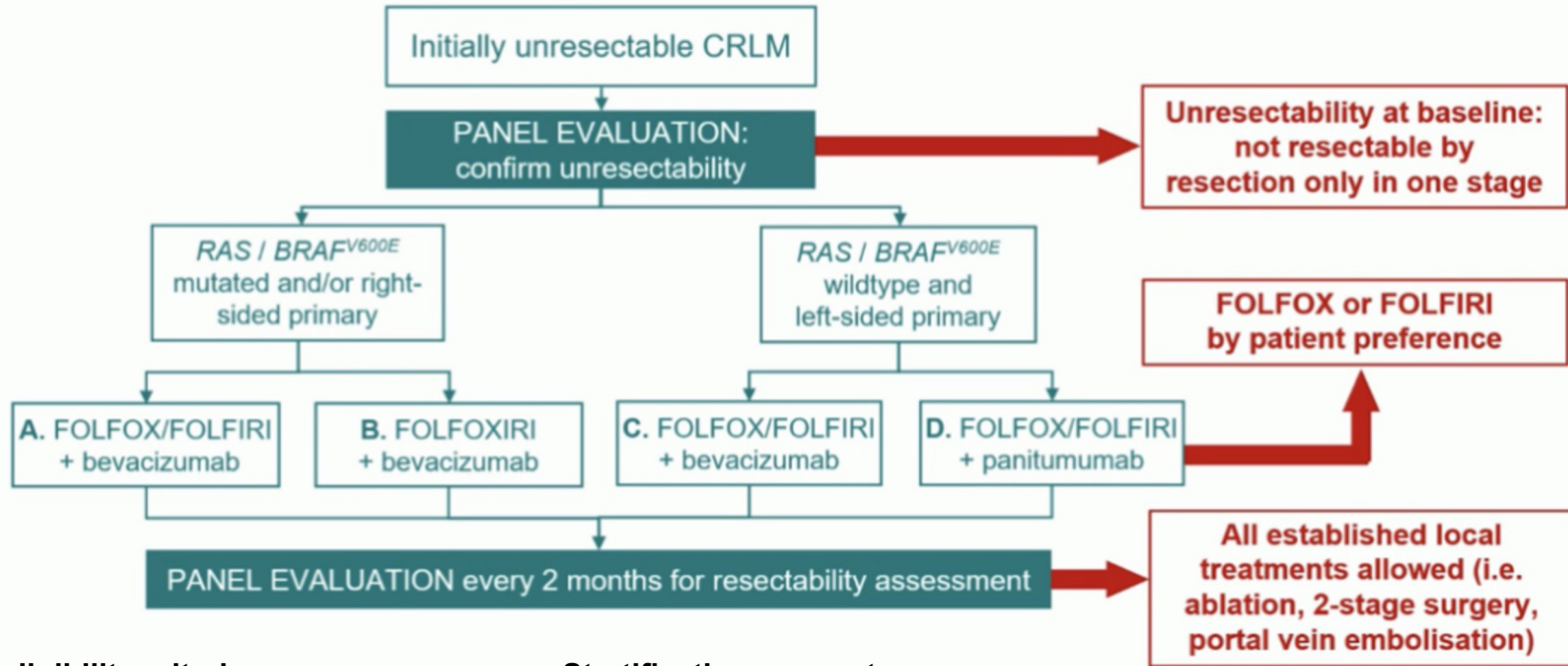
First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group



Marinde J G Bond, Karen Bolhuis*, Olaf J L Loosveld, Jan Willem B de Groot, Helga Droogendijk, Helgi H Helgason, Mathijs P Hendriks, Joost M Klaase, Geert Kazemier, Mike S L Liem, Arjen M Rijken, Cornelis Verhoef, Johannes H W de Wilt, Koert P de Jong, Michael F Gerhards, Martinus J van Amerongen, Marc R W Engelbrecht, Krijn P van Lienden, I Quintus Molenaar, Bart de Valk, Brigitte C M Haberkorn, Emile D Kerver, Frans Erdkamp, Robbert J van Alphen, Daniëlle Mathijssen-van Stein, Aysun Komurcu, Marta Lopez-Yurda, Rutger-Jan Swijnenburg*, Cornelis J A Punt*, on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group†*

Fase III, abierto, aleatorizado, controlado, multicéntrico

CAIRO5 – Study design



Key eligibility criteria:

18 years or older, histologically confirmed colorectal cancer, known RAS/BRAFV600E mutation status, PS 0–1, and initially unresectable colorectal cancer liver metastases

Stratification parameters:

resectability of colorectal cancer liver metastases, LDH concentration, choice of irinotecan versus oxaliplatin, and BRAFV600E mutation status

Co primary endpoints: SLP

Secondary endpoints: R0–1 resection rate, SO, TRO toxicity,

Lancet Oncol 2023; 24: 757–71

Análisis estadístico

- Las curvas de SLP se estimaron con el método de Kaplan-Meier y fueron comparadas utilizando el test de log-rank.
- Los objetivos secundarios se compararon con la prueba de Fisher.
- La SG será analizada cuando los datos se consideren maduros por el equipo estadístico.
- Las toxicidades se compararon entre los diferentes grupos aleatorizados con una prueba de Fisher.

Características de la población

	Patients with a right-sided or RAS or BRAF ^{V600E} mutated tumour or both		Patients with a left-sided and RAS and BRAF ^{V600E} wild-type tumour	
	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group A; n=147)	FOLFOXIRI plus bevacizumab (group B; n=144)	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group C; n=114)	FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (group D; n=116)
Age (years)	61 (54–70)	65 (57–70)	59 (53–67)	60 (52–69)
Sex				
Male	94 (64%)	87 (60%)	70 (61%)	73 (63%)
Female	53 (36%)	57 (40%)	44 (39%)	43 (37%)
WHO performance status				
0	94 (64%)	100 (69%)	74 (65%)	68 (59%)
1	51 (35%)	44 (31%)	40 (35%)	47 (41%)
2	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Unknown	1 (1%)	0	0	0
Primary tumour site				
Right	60 (41%)	62 (43%)	5 (4%)	6 (5%)
Left	87 (59%)	82 (57%)	109 (96%)	110 (95%)
Time to metastases				
Synchronous*	127 (86%)	129 (90%)	100 (88%)	107 (92%)
Metachronous	20 (14%)	15 (10%)	14 (12%)	9 (8%)
Resection of primary tumour at baseline				
Yes	48 (33%)	40 (28%)	39 (34%)	35 (30%)
No	99 (67%)	104 (72%)	75 (66%)	81 (70%)
Previous adjuvant treatment				
Yes	7 (5%)	7 (5%)	5 (4%)	4 (3%)
No	140 (95%)	137 (95%)	109 (96%)	112 (97%)
Previous radiotherapy				
Yes	15 (10%)	20 (14%)	19 (16%)	14 (12%)
No	132 (90%)	124 (86%)	95 (83%)	102 (88%)

RAS mutation status				
RAS mutated	126 (86%)	124 (86%)	0	0
KRAS mutation	115/126 (91%)	114/124 (92%)	0	0
NRAS mutation	11/126 (9%)	9/124 (7%)	0	0
KRAS and NRAS mutation	0	1/124 (1%)	0	0
RAS wild-type	21 (14%)	20 (14%)	114 (100%)	116 (100%)
BRAF ^{V600E} mutation status				
BRAF ^{V600E} mutated	10 (7%)	12 (8%)	4 (3.5%)	3 (3%)
BRAF ^{V600E} wild-type	137 (93%)	132 (92%)	110 (96.5%)	113 (97%)
RAS/BRAF ^{V600E} mutation status and primary tumour site				
RAS mutated and right-sided	45 (31%)	46 (32%)	0	0
RAS mutated and left-sided	81 (55%)	78 (54%)	0	0
BRAF ^{V600E} mutated and right-sided	4 (3%)	8 (6%)	2 (2%)	2 (2%)
BRAF ^{V600E} mutated and left-sided	6 (4%)	4 (3%)	2 (2%)	1 (1%)
Wild-type and right-sided	11 (7%)	8 (6%)	3 (3%)	4 (3%)
Wild-type and left-sided	0	0	107 (94%)	109 (94%)
Lactate dehydrogenase				
More than ULN	71 (48%)	69 (48%)	61 (54%)	64 (55%)
Less than ULN	76 (52%)	75 (52%)	53 (46%)	52 (45%)
Number of liver metastases	12 (7–24)	12 (7–22)	12 (8–19)	12 (8–22)

Resultados SLP

Mediana de seguimiento de 51 meses en grupo A y B y de 49 meses en grupo C y D. Los grupos C y D se cerraron debido a resultados negativos en SLP

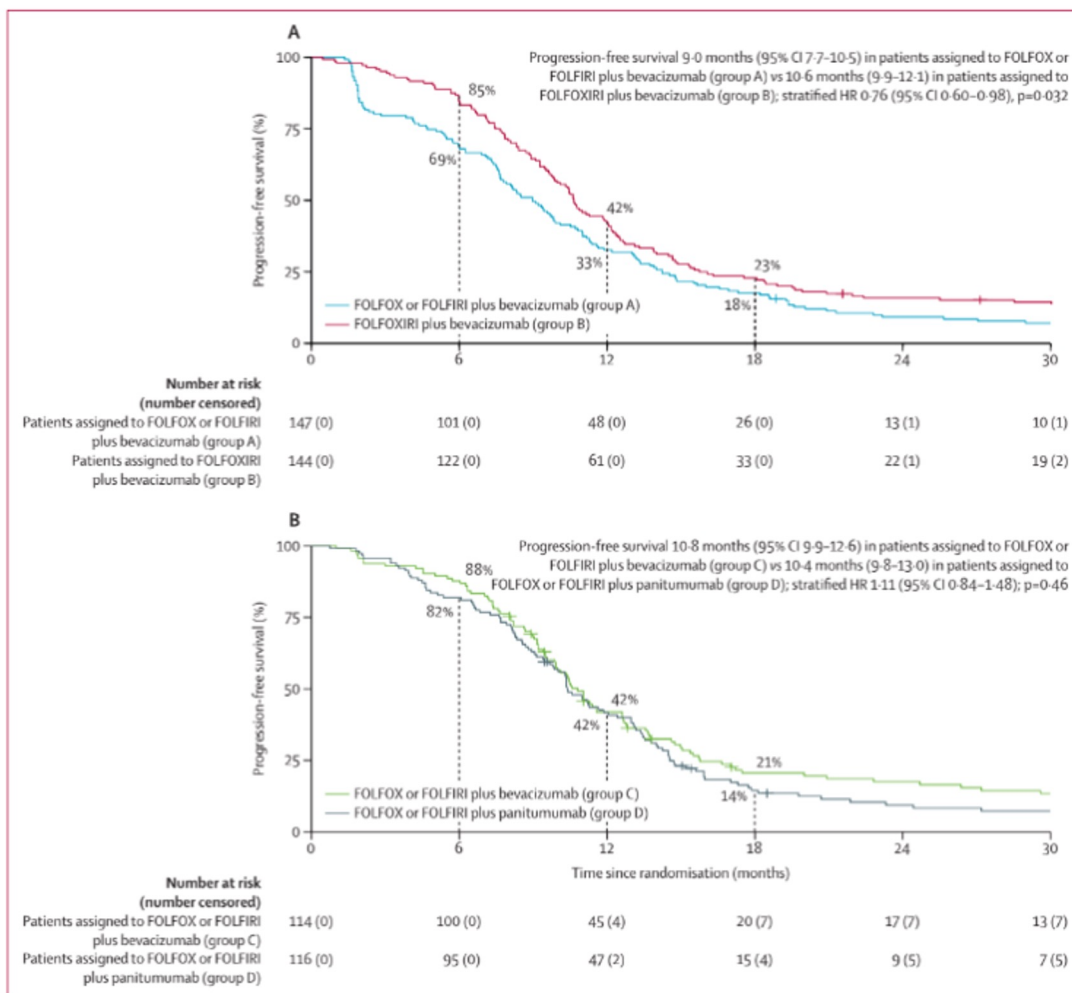
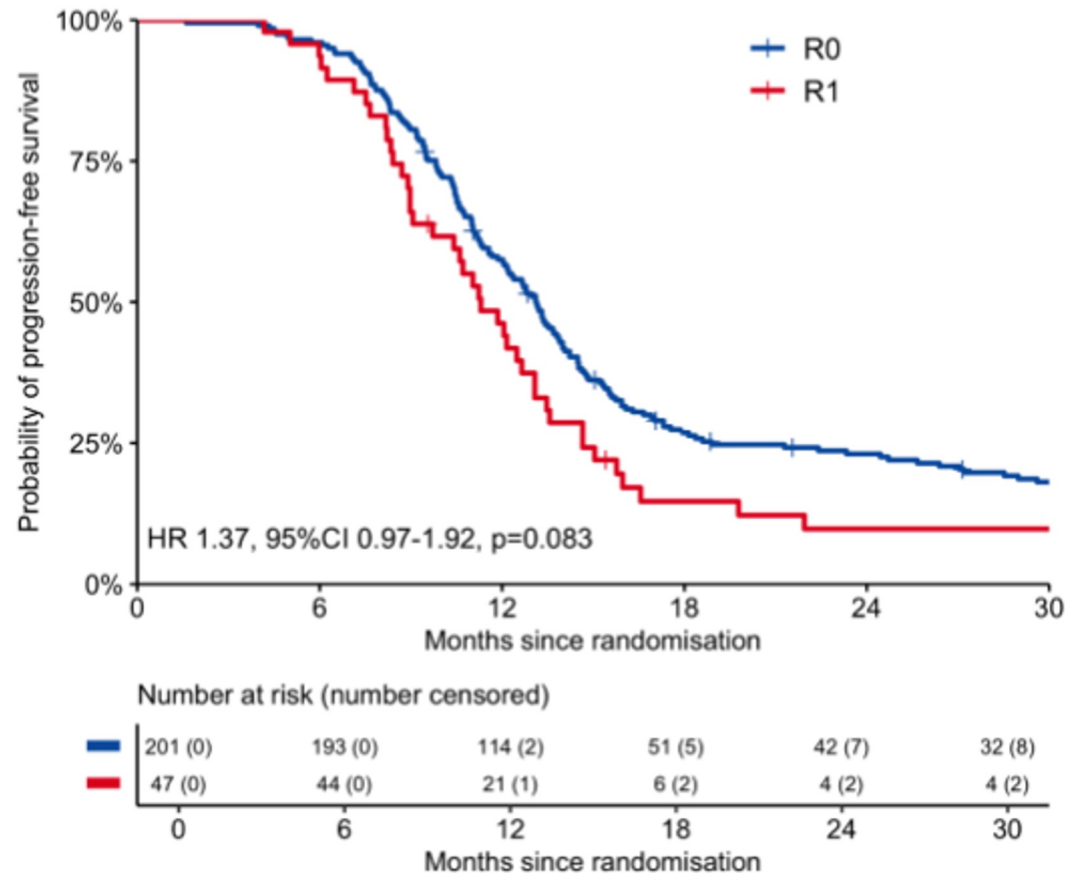


Table S2: Median PFS with and without local treatment per treatment arm

		Median PFS without local treatment	Median PFS with local treatment	HR	95% CI	p-value
		n=79	n=68			
Patients with a right-sided and/or <i>RAS/BRAF</i> ^{V600E} mutated tumour	FOLFOX/FOLFIRI-bevacizumab (n=147)	6·2 months	11·1 months	0·55	0·40-0·78	0·0005
		n=62	n=82			
	FOLFOXIRI-bevacizumab (n=144)	9·0 months	12·4 months	0·48	0·34-0·68	<0·0001
		n=36	n=78			
Patients with a left-sided and <i>RAS/BRAF</i> ^{V600E} wild- type tumour	FOLFOX/FOLFIRI-bevacizumab (n=114)	9·9 months	11·6 months	0·52	0·34-0·80	0·0023
		n=36	n=80			
	FOLFOX/FOLFIRI-panitumumab (n=116)	6·6 months	12·1 months	0·49	0·32-0·74	0·0005

Figure S1: Prespecified subgroup analysis of patients with R0 versus R1 resections



La SLP fue similar en pacientes con R0 vs. R1

Pacientes con un tumor primario en el lado derecho y/o con mutación en RAS/BRAFV600E aleatorizados entre FOLFOX/FOLFIRI-bevacizumab y FOLFOXIRI-bevacizumab

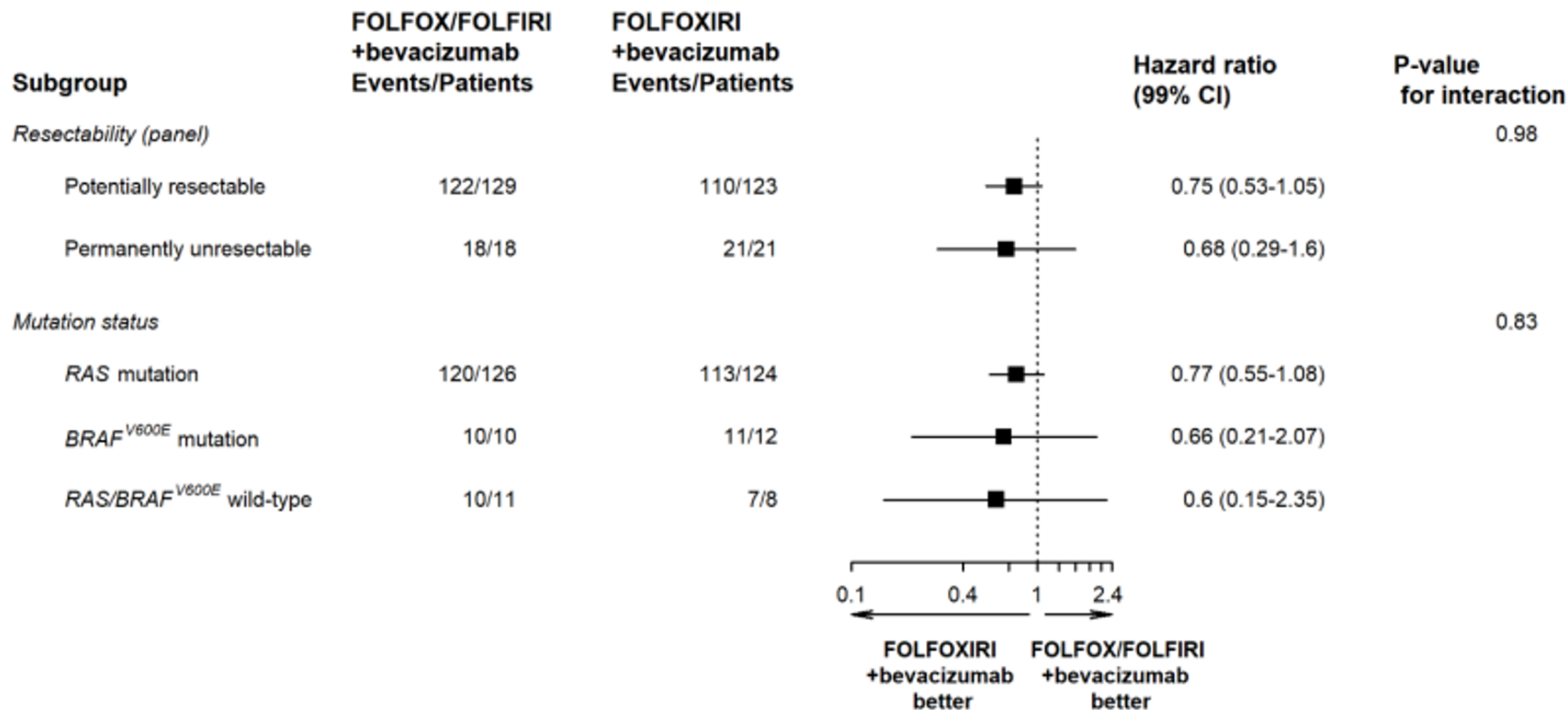
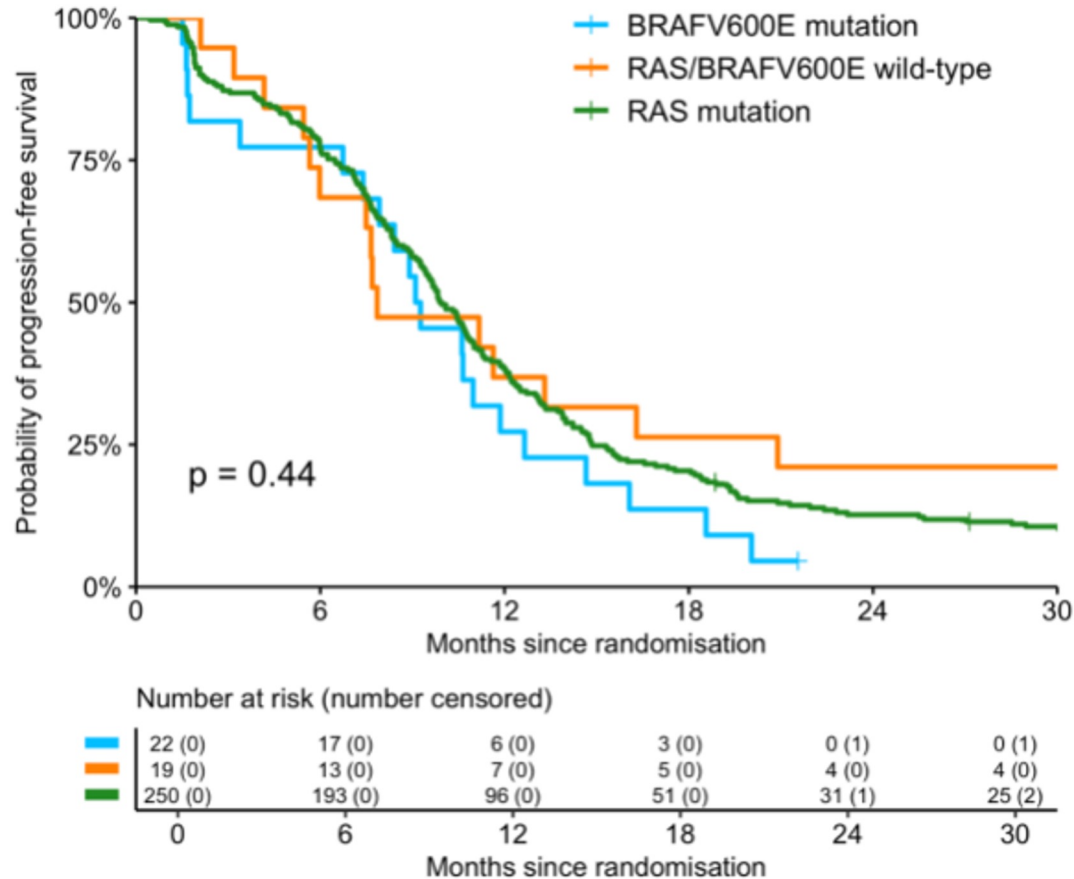


Figure S3: Prespecified subgroup analysis of progression-free survival according to *RAS/BRAF*^{V600E} mutation status in arm A and B.



La SLP fue similar para los tumores con mutaciones en RAS/BRAFV600E y tumores de tipo salvaje del lado derecho

Resultados TRO

	Patients with a right-sided or RAS or BRAF ^{V600E} mutated tumour, or both			Patients with a left-sided and RAS and BRAF ^{V600E} wild-type tumour		
	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group A; n=147)	FOLFOXIRI plus bevacizumab (group B; n=144)	p value	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group C; n=114)	FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (group D; n=116)	p value
Objective response	49 (33%)	78 (54%)	0.0004	60 (53%)	93 (80%)	<0.0001
Disease control	119 (81%)	134 (93%)	0.0028	105 (92%)	109 (94%)	0.61
Complete response	0	1 (1%)	..	0	1 (1%)	..
Partial response	49 (33%)	77 (53%)	..	60 (53%)	92 (79%)	..
Stable disease	70 (48%)	56 (39%)	..	45 (39%)	16 (14%)	..
Progressive disease	27 (18%)	6 (4%)	..	7 (6%)	4 (3%)	..
Not evaluable	1 (1%)	4 (3%)	..	2 (2%)	3 (3%)	..

Objective response was defined as a partial or complete response. Disease control was defined as a partial or complete response and stable disease.

Table 2: Best overall response

	Patients with a right-sided or RAS or BRAF ^{V600E} mutated tumour, or both			Patients with a left-sided and RAS and BRAF ^{V600E} wild-type tumour		
	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group A; n=147)	FOLFOXIRI plus bevacizumab (group B; n=144)	p value	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group C; n=114)	FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (group D; n=116)	p value
Local treatment (resection or ablation)	68 (46%)	82 (57%)	0.079	78 (68%)	80 (69%)	1.00
Complete local treatment*	54 (37%)	74 (51%)	0.013	66 (58%)	67 (58%)	1.00
Details of patients who received complete local treatment						
Two-stage surgery	6 (11%)	21 (28%)	0.0027	14 (21%)	18 (27%)	0.54
Major resection†	25 (46%)	39 (53%)	0.59	34 (52%)	29 (43%)	0.39
Type of procedure						
Surgical resection only	26 (48%)	38 (51%)	..	31 (47%)	28 (42%)	..
Ablation only	4 (7%)	1 (1%)	..	4 (6%)	3 (4%)	..
Combination of resection and ablation	24 (44%)	35 (47%)	..	31 (47%)	36 (54%)	..
*All liver metastases treated with an R0–1 resection or ablation, or both. †Resection of at least three segments or an (extended) hemihepatectomy.						
Table 3: Details of local treatment						

EA de cualquier grado: 59% en el grupo A, 76% en el B, 54% en el C y 69% en el D. Hubieron 7 muertes en el grupo B, 1 en el C y 3 en el D.

	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group A; n=147)			FOLFOXIRI plus bevacizumab (group B; n=144)			FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group C; n=114)			FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (group D; n=116)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neutropenia	11 (7%)	8 (5%)	0	25 (17%)	32 (22%)	0	20 (18%)	9 (8%)	0	16 (14%)	8 (7%)	0
Hypertension	21 (14%)	0	0	20 (14%)	0	0	20 (18%)	0	0	8 (7%)	0	0
Diarrhoea	5 (3%)	0	0	27 (19%)	1 (1%)	0	5 (4%)	0	0	17 (15%)	1 (1%)	0
Leukopenia	5 (3%)	0	0	14 (10%)	2 (1%)	0	8 (7%)	1 (1%)	0	4 (3%)	2 (2%)	0
Mucositis or stomatitis	6 (4%)	1 (1%)	0	11 (8%)	1 (1%)	0	4 (4%)	0	0	11 (9%)	0	0
Thromboembolic event	15 (10%)	0	0	8 (6%)	1 (1%)	0	6 (5%)	0	0	2 (2%)	0	1 (1%)
Skin toxicity	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	27 (23%)	2 (2%)	0
Peripheral sensory neuropathy	7 (5%)	0	0	6 (4%)	0	0	10 (9%)	1 (1%)	0	5 (4%)	0	0
Fatigue	8 (5%)	0	0	8 (6%)	0	0	3 (3%)	0	0	7 (6%)	0	0
Hypokalaemia	3 (2%)	0	0	6 (4%)	1 (1%)	0	4 (4%)	0	0	6 (5%)	0	0
Infection	6 (4%)	1 (1%)	0	5 (3%)	0	0	6 (5%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Febrile neutropenia	3 (2%)	1 (1%)	0	10 (7%)	0	0	3 (3%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Gamma glutamyl transferase increased	6 (4%)	0	0	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	0	5 (4%)	0	0
Nausea	4 (3%)	0	0	7 (5%)	0	0	0	0	0	2 (2%)	0	0
Fever	4 (3%)	0	0	6 (4%)	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	0
Dehydration	1 (1%)	0	0	6 (4%)	0	0	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	0
Ileus	1 (1%)	1 (1%)	0	3 (2%)	0	0	2 (2%)	0	0	2 (2%)	1 (1%)	0
Vomiting	1 (1%)	0	0	5 (3%)	0	0	0	0	0	4 (3%)	0	0
Anaemia	0	0	0	4 (3%)	0	0	2 (2%)	0	0	3 (3%)	0	0
Anorexia	0	0	0	5 (3%)	0	0	0	0	0	4 (3%)	0	0
Hyperglycaemia	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	2 (2%)	0	1 (1%)	0	0
Abdominal pain	1 (1%)	0	0	3 (2%)	0	0	2 (2%)	0	0	0	0	0
Hand-foot syndrome	0	0	0	0	0	0	2 (2%)	0	0	4 (3%)	0	0
Hyponatraemia	0	0	0	4 (3%)	0	0	0	0	0	2 (2%)	0	0
Urinary tract infection	2 (1%)	0	0	3 (2%)	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Weight loss	0	0	0	5 (3%)	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Colonic perforation	1 (1%)	2 (1%)	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Anal fistula	1 (1%)	0	0	4 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	2 (1%)	0	0	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	0	0	4 (3%)	0	0
Sepsis	0	2 (1%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0	0
Syncope	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	2 (2%)	0	0	0	0	0

Conclusiones de los autores

- En pacientes con CCR derecho o con mutación RAS/BRAFV600E y metástasis hepáticas inicialmente no resecables, el régimen FOLFOXIRI más bevacizumab prolonga la SVLP, tiene una mayor TRO y permite más tratamientos locales completos (resección o ablación) en comparación con FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab.
- Aunque el beneficio en la SLP fue pequeño, el aumento en la proporción de pacientes que completaron el tratamiento tuvo una importancia clínica significativa.
- En pacientes con tumores del lado izquierdo y RAS/BRAFV600E wild type, no hubo diferencias en SLP entre la adición de bevacizumab o panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI.
- El agregado de panitumumab aumentó significativamente la TRO, pero esto no se tradujo en un aumento en la tasa de tratamiento local, mientras que se asoció con una mayor toxicidad.
- La incidencia significativamente mayor de EA $G \geq 3$ o con FOLFOXIRI vs. FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab son consistentes con estudios previos y fue causado principalmente por una mayor incidencia de diarrea y neutropenia.
- EA $G \geq 3$ también fueron más frecuentes en pacientes tratados con FOLFOX o FOLFIRI + panitumumab que FOLFOX o FOLFIRI + bevacizumab.

PROPUESTA DE REDACCIÓN:

Pacientes con secundarismo hepático exclusivo acortar redaccion

El estudio de fase III CAIRO5 evalúa de forma prospectiva diferentes regímenes de inducción en pacientes con CCR y metástasis hepáticas inicialmente irresecables según criterios definidos por un panel central de expertos.

Se incluyeron 530 pacientes con estado mutacional RAS/BRAFV600E conocido, PS 0-1, metástasis hepáticas irresecables de inicio, vírgenes de tratamiento. Los pacientes se asignaron al azar a uno de los cuatro brazos de tratamiento. El 62% de los pacientes incluidos eran hombres, con PS 0 y una edad mediana de 62 años. La mediana del número de metástasis hepáticas colorrectales fue de 12 en cada brazo de estudio, 80-90% tenían metástasis sincrónicas y potencialmente resecables. 5% había recibido tratamiento con QT adyuvante.

294 pacientes con tumores de colon derecho o con mutaciones en RAS y/o BRAFV600E fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir (1) FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab (según preferencia del paciente; el 90% eligió FOLFOX) (grupo A) vs. (2) FOLFOXIRI más bevacizumab (grupo B). El 60% tenían cáncer de colon izquierdo, 86% de los pacientes tenían mutaciones RAS y 7% mutaciones BRAF.

236 pacientes con tumores de colon izquierdo y RAS y BRAFV600E salvaje fueron aleatorizados (1:1) a recibir FOLFOX/FOLFIRI (por preferencia del paciente) más bevacizumab (brazo C) o panitumumab (brazo D).

Los pacientes recibieron hasta 12 ciclos seguidos de tratamiento QT y bevacizumab o panitumumab según correspondiera. Se permitieron los siguientes tratamientos locales: ablación, cirugía en dos etapas, embolización de la vena portal.

El OP del estudio fue la SVLP. Los OS fueron: tasa de resección R0-1, SVG, tasa de respuesta objetiva (TRO) y la toxicidad.

Los pacientes fueron estratificados por la resecabilidad de las metástasis hepáticas (enfermedad potencialmente resecables vs. permanentemente irresecable), concentración de LDH (normal vs. anormal), irinotecán vs. oxaliplatino y estado mutacional de BRAFV600E (para los grupos A y B).

En marzo 2022 los grupos C y D se cerraron prematuramente dado los resultados negativos en SVLP.

Con un seguimiento mediano de 50 meses, la mediana de SVLP fue de 9 meses en el grupo A vs. 10.6 meses en el grupo B (HR 0.76 IC 95% 0.6-0.98; $p=0.032$) y de 10.8 meses en el grupo C vs. 10.4 meses en el grupo D (HR 1.11 IC 95% 0.84-1.48; $p=0.46$).

La TRO fue del 33% en el grupo A vs. 54% en el grupo B ($p=0.0004$) y del 53% en el grupo C vs. 80% en el grupo D ($p<0.0001$).

La tasa de resección R0-1 fue del 37% en el grupo A vs. 51% en el grupo B ($p=0.013$) y de 58% para los grupos C y D ($p=1.00$).

Los datos de SVG no están maduros en el momento del análisis.

La mediana de SVLP en pacientes que recibieron tratamiento local fue significativamente mayor que en pacientes que no lo recibieron en todos los brazos de tratamiento (grupo A HR 0.55 IC 95% 0.40–0.78 $p=0.0005$; grupo B HR 0.48 IC 95% 0.34–0.68 $p<0.0001$; grupo C HR 0.52 IC 95% 0.34–0.80 $p=0.0023$; grupo D HR 0.49 IC 95% 0.32–0.74 $p=0.0005$). La SVLP no fue significativamente diferente en pacientes con resecciones R0 frente a R1 (HR 1.37 IC 95% 0.97–1.92; $p=0.083$).

Los análisis de subgrupos preespecificados no mostraron una interacción significativa entre la resecabilidad basal o el estado mutacional de RAS y BRAFV600E (para los grupos A y B). El análisis de subgrupos que comparaba FOLFOX vs. FOLFIRI no se realizó porque los subgrupos eran demasiado pequeños. La SVLP no fue significativamente diferente entre pacientes con cáncer de colon derecho RAS/BRAFV600E mutado y los salvajes en los grupos A y B ($p=0.44$).

El 38% de los pacientes en el grupo A vs. 48% del grupo B que recibieron tratamiento sistémico adyuvante y 36% en el grupo C vs. 41% en el grupo D.

Los eventos de grado 3-4 más frecuentes en los grupos A y B fueron neutropenia 13% pacientes en el grupo A vs. 40% en el grupo B ($p<0.0001$), HTA 14% vs. 14% ($p=1$) y diarrea 3% vs. 28% ($p<0.0001$). En los grupos C y D fueron neutropenia 25% vs. 21% ($p=0.44$), toxicidad cutánea 1% vs. 25% ($p<0.0001$), HTA 18% vs. 7% ($p=0.016$) y diarrea 4% vs. 16% ($p=0.0072$). Se produjeron EA graves en 31% pacientes en el grupo A, 52% en el grupo B, 36% en el grupo C y 42% en el grupo D. Se reportaron 7 muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo B, una en el grupo C y 3 en el grupo D.

En suma: En pacientes con CCR con metastasis hepaticas exclusivas potencialmente resecable; para pacientes con cáncer de colon derecho o mutación RAS/BRAFV600E, FOLFOXIRI más bevacizumab aumenta significativamente la SVLP, la TRO y la tasa de resección o ablación R0-1 vs. FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab. En pacientes con cáncer de colon izquierdo y RAS/BRAFV600E salvaje no se observó ningún beneficio en SVLP ni en la tasa de tratamiento local R0-1 con el agregado de panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI vs. el agregado de bevacizumab, a pesar de que el agregado de panitumumab resultó en una TRO significativamente mayor, además el tratamiento con panitumumab se asoció con una mayor incidencia de EA.

Ante estos resultados FOLFOXIRI más bevacizumab debe considerarse actualmente como el régimen sistémico de inducción óptimo para pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon derecho o RAS/BRAFV600E mutado inicialmente irresecables con PS 0-1. Para pacientes con cáncer colorectal izquierdo y RAS/BRAFV600E salvaje, el agregado de panitumumab no ofreció ninguna ventaja sobre bevacizumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI. Se aguardan los resultados en SVG para realizar una recomendación formal.

- Enfermedad RAS no mutado o “wild type”

En los pacientes con tumores Ras salvaje está claramente demostrado el beneficio del Irinotecan combinado con Cetuximab (N Anglo J Med 360:1408, 2009; J Clin Oncol 2011 29: 2019) tanto en la SG (3 meses), como en la SLP (1 mes) y en la tasa de respuestas (TR). Si bien con la combinación de Oxaliplatino con Cetuximab hubo estudios fase II con resultados prometedores, estudios fase III no demostraron beneficio ni en la SG ni en la SLP o TR en los pacientes Ras WT (Lancet 2011,18; 377). Por lo tanto, se desaconseja el uso de esta combinación. El beneficio observado utilizando cetuximab con quimioterapia basada en irinotecan no se comprobó cuando se combinó el irinotecan con Capecitabine, por lo cual se desaconseja la combinación Xeliri/cetuximab (Lancet 2011,18; 377). Los pacientes que presentaron rash cutáneo bajo tratamiento con Cetuximab, mostraron una mejor sobrevida global, siendo mayor el beneficio en los que presentaron un rash grado 2 con respecto al grado 1.

En pacientes con Ras salvaje, no se han demostrado diferencias concluyentes entre el tratamiento de primera línea con FOLFIRI asociado a Bevacizumab o a Cetuximab. En efecto, en el estudio comunicado por Stintzing S y col. (Stintzing S et al, Annals of Oncology 2012, 23: 1693) no se observaron diferencias significativas ni en la TR ni en la SLP o SVG.

Por otra parte, el estudio FIRE 3 observó un beneficio en sobrevida en el grupo tratado con Folfiri y Cetuximab vs Folfiri y Bevacizumab (28.8 vs 25.0 meses, HR 0.77, $p=0.0164$, 95% CI: 0.620-0.953), sin beneficio en TRO ni SLP, en pacientes con cáncer colorectal metastásico KRAS salvaje. El diseño ha sido criticado ya que en como segunda línea de tratamiento un 48,2% de los pacientes en el brazo con cetuximab recibió un plan en base a oxaliplatino y bevacizumab y un 42,9% de los pacientes en el brazo de bevacizumab recibió un plan en base a oxaliplatino y cetuximab. (Heinemann V et al, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA3506).

Un análisis post hoc recientemente publicado del FIRE 3, en la población con status RAS salvaje (KRAS/NRAS, exones 2–4), evaluó nuevos parámetros de la dinámica tumoral para explicar el beneficio en SG en ausencia de un aumento en TRO y SLP. En el mismo se evidenció un beneficio más pronunciado en SG a favor de Cetuximab (33.1m vs 25.0m, HR = 0.70, P = .0059), identificando a esta población como la que más se beneficiaría de terapia Anti EGFR. En cuanto a la dinámica tumoral, se observó una mayor reducción tumoral temprana (68.2% vs 49.1%, P = 0.0005) y mayor profundidad de la respuesta (–48.9% vs –32.3%, P < .0001) en este mismo subgrupo. Estos resultados sugerirían que estas medidas alternativas de la respuesta tumoral podrían estar vinculadas al aumento SG observado con Cetuximab, en el grupo RAS salvaje. (Lancet Oncol. 2016 Oct;17(10):1426-1434) Como se comentó previamente, la combinación de cetuximab con oxaliplatino, no ha demostrado beneficio ni en la SG ni en la SLP o TR. Por lo tanto, la selección de una u otra asociación dependerá de las comorbilidades del paciente, y la secuencia de tratamiento propuesta y la disponibilidad de medicación.

Estos resultados apoyan considerar Cetuximab asociado a quimioterapia basada en irinotecan para el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon avanzado sin mutaciones Ras en primera línea. Con la combinación de Cetuximab y Bevacizumab no se demostró beneficio en la SLP o la TR y se observó una disminución en la SG, por lo que se desaconseja su uso (N Engl J Med 2009;360 :563).

En el caso de panitumumab como opción de primera línea, el estudio PRIME demostró que existe beneficio en la combinación de panitumumab + FOLFOX4 en pacientes con KRAS wild-type. El beneficio en sobrevida global en población con KRAS WT alcanzó 28.3m vs 20.9m al compararse contra QT sola.

En el estudio CAIRO5 comentado previamente para los pacientes con cáncer colorectal izquierdo y RAS/BRAFV600E salvaje, el agregado de panitumumab no ofreció ninguna ventaja sobre bevacizumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI. Se aguardan los resultados en SVG para realizar una recomendación formal sobre el mejor combinación en este escenario. ~~Por lo tanto, es una opción disponible para este grupo de pacientes (J Clin Oncol. 2010;28(31):4697-4705).~~

ERMES: FOLFIRI + cetuximab vs. cetuximab como terapia de mantenimiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico RAS BRAF *wt*

⑥ Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Versus Cetuximab as Maintenance Therapy in First-Line Therapy for *RAS* and *BRAF* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Phase III ERMES Study

Carmine Pinto, MD¹ ; Armando Orlandi, MD, PhD² ; Nicola Normanno, MD, PhD³ ; Evaristo Maiello, MD⁴ ; Maria A. Calegari, MD, PhD² ; Lorenzo Antonuzzo, MD, PhD⁵; Roberto Bordonaro, MD⁶ ; Maria G. Zampino, MD⁷; Sara Pini, MD⁸; Francesca Bergamo, MD⁹ ; Giuseppe Tonini, MD¹⁰ ; Antonio Avallone, MD¹¹ ; Tiziana P. Latiano, MD⁴; Gerardo Rosati, MD¹² ; Alessio Aligi Cogoni, MD¹³ ; Alberto Ballestrero, MD¹⁴; Alberto Zaniboni, MD¹⁵; Mario Roselli, MD¹⁶; Stefano Tamberi, MD¹⁷; and Carlo Barone, MD² 

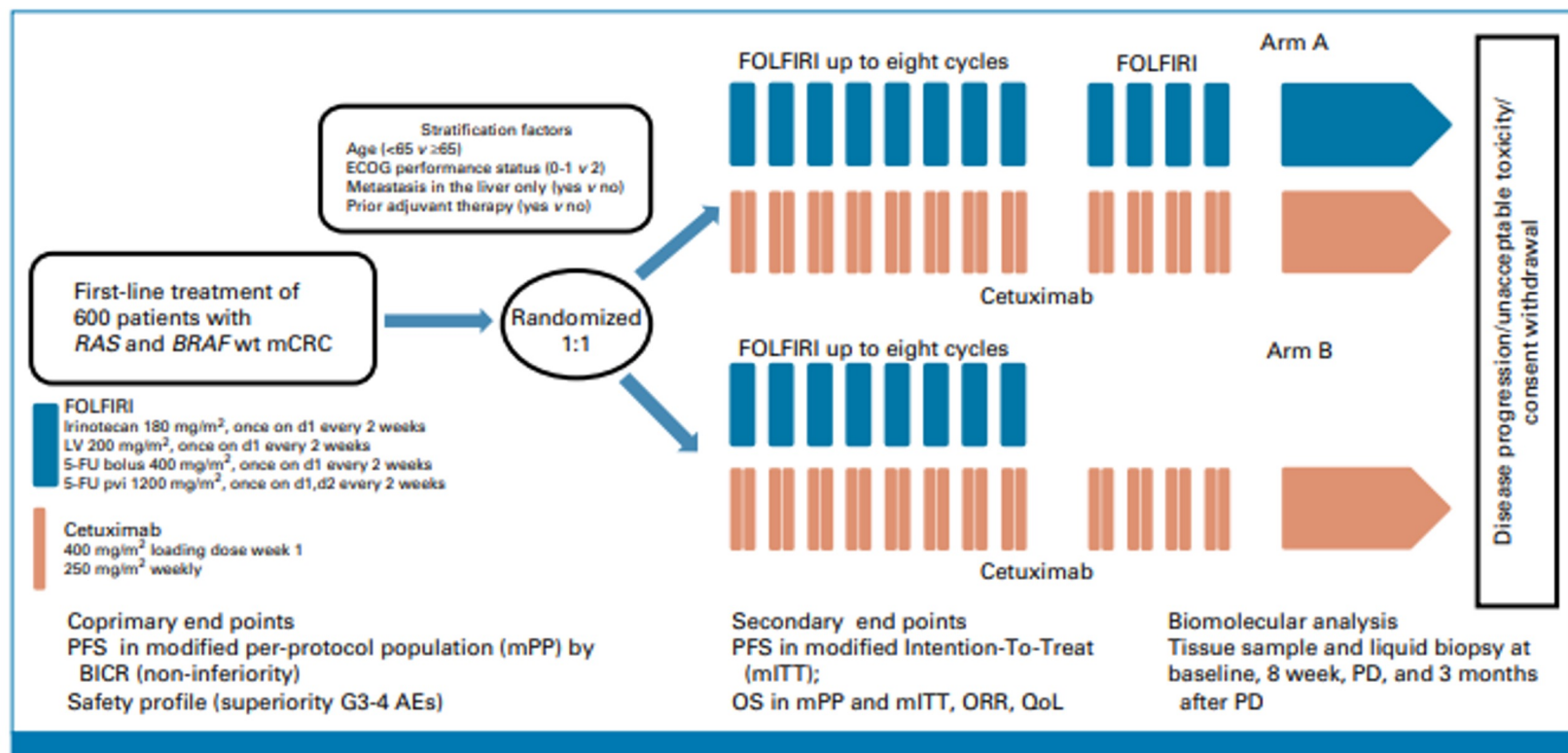
DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01021>

Estudio multicéntrico, fase III, abierto, de no inferioridad.

Antecedentes

- La quimioterapia sistémica es el tratamiento estándar para el CCR metastásico sin deficiencias en la recombinación homóloga.
- Para pacientes que no muestran progresión al tratamiento de primera línea, la terapia de mantenimiento debería ser considerada buscando mantener la calidad de vida sin sacrificar eficacia.
- Cuando la primera línea es en base a QT +/- bevacizumab, es estándar el mantenimiento con fluoropirimidina +/- bevacizumab.
- Sin embargo, no había evidencia de estudios fase III para el mantenimiento en la primera línea con cetuximab.

Diseño



Métodos

- Selección de pacientes:
 - Cáncer de colon metastásico previamente no tratados.
 - RAS BRAF *wt* confirmado centralmente
 - Si habían recibido adyuvancia debían haber pasado al menos 6 meses.
- Análisis estadístico
 - Estudio de no inferioridad: análisis primario en población mPP y secundario en mITT
 - HR de la SLP y SG fue evaluado mediante el modelo de Cox
 - Comparación de tasas de eventos adversos graves (G3-4) con test exacto de Fisher.
 - Para controlar el error de tipo I se realizaron test secuenciados
 - Solo si la HN de no inferioridad era rechazada con $p < 0.025$ la segunda se analizaría con nivel de significancia de 0.05

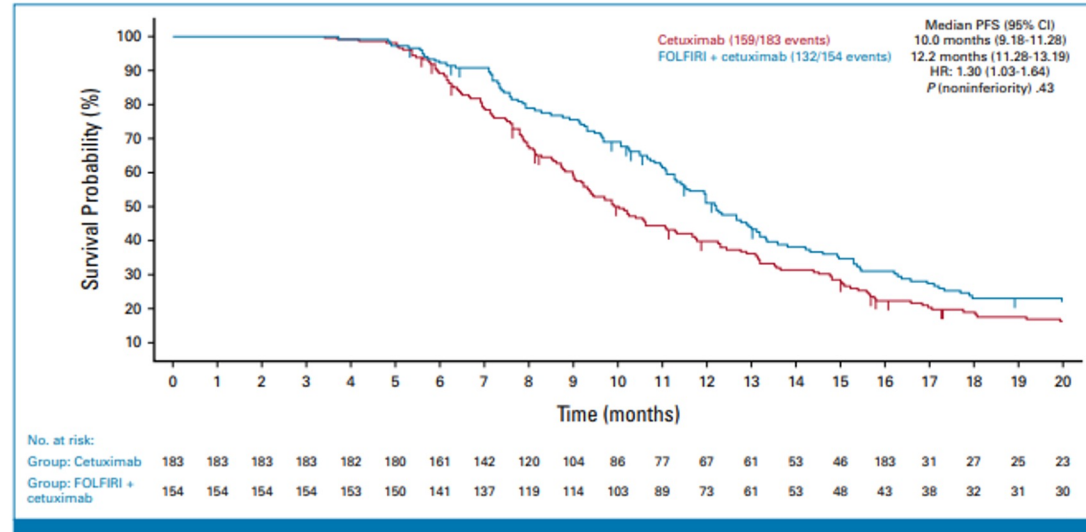
Población

TABLE 1. Patient and Disease Characteristics for Arm A (FOLFIRI plus Cet until disease progression) Versus Arm B (FOLFIRI plus Cet for eight cycles followed by Cet monotherapy) in mPP Population

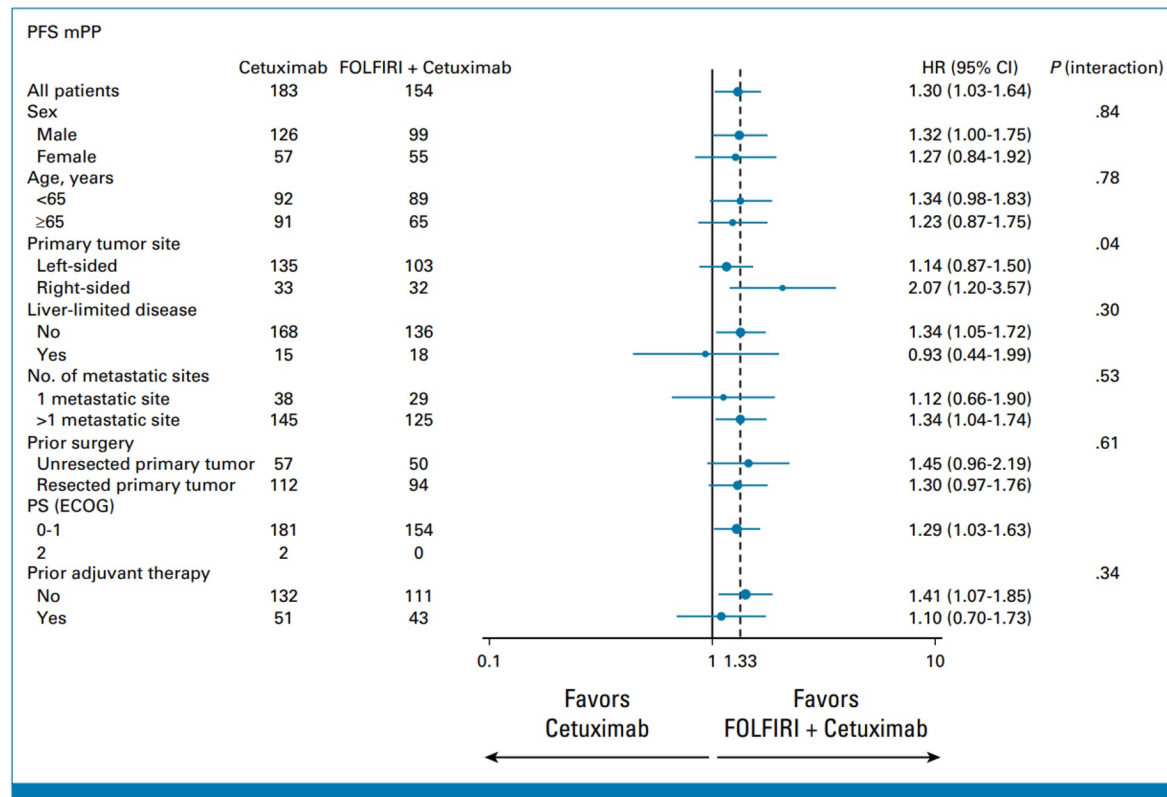
Parameter	Arm A (n = 154)	Arm B (n = 183)
Age, years, median (min-max)	62.7 (34-79)	65 (22-82)
Sex, No. (%)		
Male	99 (64.3)	126 (68.9)
Female	55 (35.7)	57 (31.2)
ECOG-PS, No. (%)		
Grade 0	119 (77.3)	145 (79.2)
Grade 1	35 (22.7)	36 (19.7)
Grade 2	0	2 (1.1)
Prior adjuvant therapy, No. (%)		
Yes	43 (27.9)	51 (27.9)
No	111 (72.1)	132 (72.1)
Metastasis in the liver only, No. (%)		
Yes	18 (11.7)	15 (8.2)
No	136 (88.3)	168 (91.8)
Metastatic sites (1 v >1), No. (%)		
1	125 (81.2)	145 (79.2)
>1	29 (18.8)	38 (20.8)
Prior surgery, No. (%)		
Yes	94 (61)	112 (61.2)
No	50 (32.5)	57 (31.2)
NA	10 (6.5)	14 (7.7)
Primary tumor location, No. (%)		
Right	32 (21)	33 (18)
Left	103 (67)	135 (74)
NA	19 (12)	15 (8)

Resultados: SLP en la población mod. por protocolo.

- Mediana de seguimiento de 22,4 m
- SLP 10 vs. 12.2 meses
- No se demostró la no inferioridad



Análisis de subgrupos

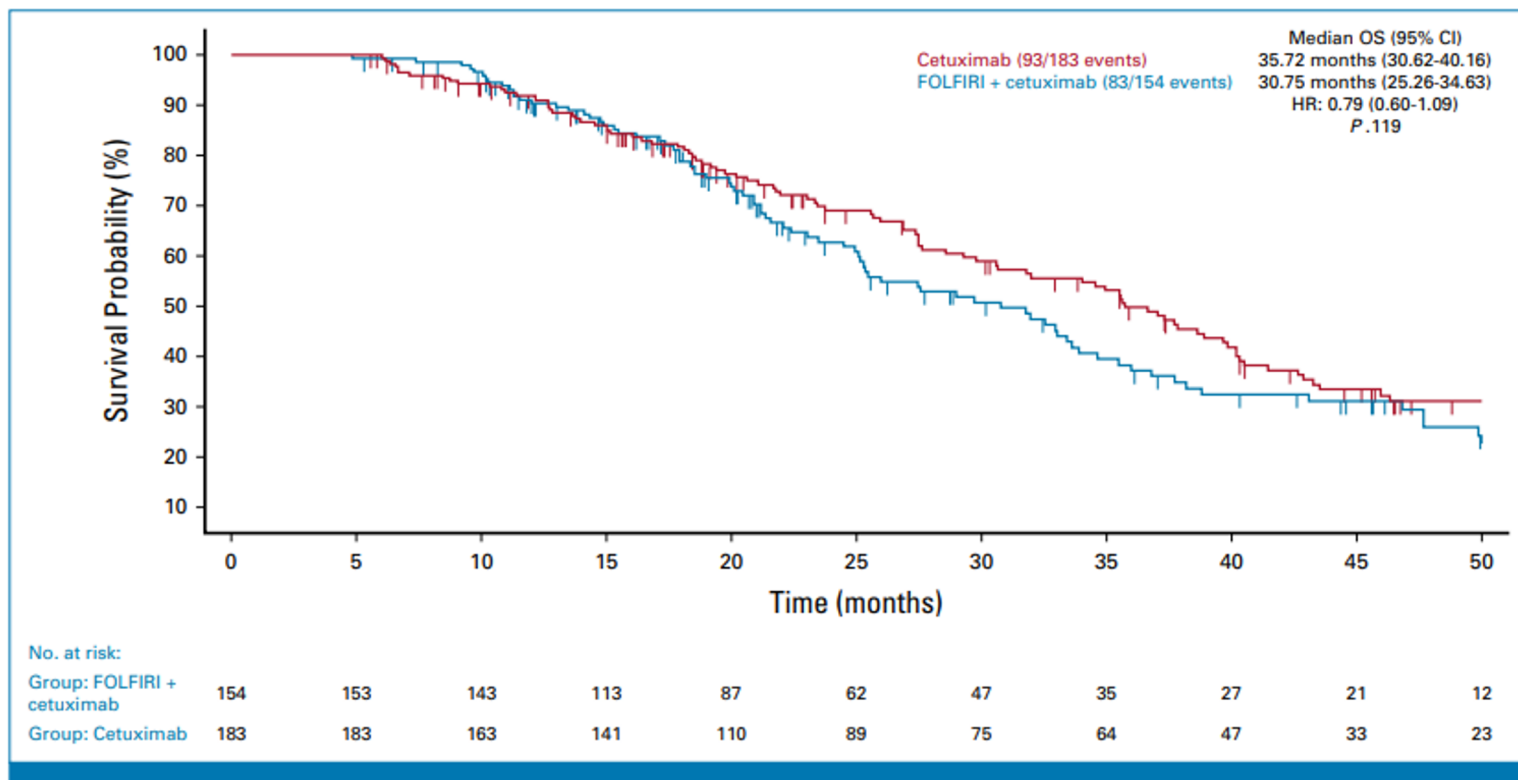


Efectos adversos.

TABLE 2. Grade 3-4 AEs of Interest With Onset During Whole and Maintenance Period (full analysis set population)

AE	Arm A (n = 154), %		Arm B (n = 183), %	
	Entire Treatment Period	Maintenance Period	Entire Treatment Period	Maintenance Period
All G3-4 AEs	52.0	35.1	50.3	20.2
Anemia	0	0	1.1	1.1
Febrile neutropenia	5.2	1.3	2.2	0
Neutrophil count decreased	14.9	7.1	9.3	0.6
Diarrhea	10.4	5.2	7.7	0.6
Oral mucositis	5.2	2.0	1.6	0.6
Fatigue	4.6	3.3	0.6	0
Hypomagnesemia	2.0	1.3	1.1	0.6
Skin disorders	26.6	18.2	26.8	14.2

Sobrevida global



Conclusiones de los autores

- El estudio no cumplió su objetivo primario para demostrar la no inferioridad en el desescalado de tratamiento para paciente con indicación de tratamiento de primera línea con FOLFIRI + cetuximab.
- FOLFIRI + cetuximab se debería continuar hasta progresión o intolerancia.
- Como hipótesis plantean que el desescalado podría considerarse en pacientes seleccionados, ya que hay análisis pre planificados en marcha que ayudarían a la selección de pacientes.

Propuesta de redacción:

No hay evidencia a la fecha que respalde el desescalado de tratamiento para pacientes con indicación de FOLFIRI + cetuximab en primera línea, el estudio ERMES (J Clin Oncol 42:1278-1287), fase III, randomizado, multicéntrico, buscó demostrar la no inferioridad de Cetuximab de mantenimiento vs. FOLFIRI + cetuximab después de haber recibido 8 ciclos de FOLFIRI + cetuximab. No cumpliendo su objetivo primario de SLP.

CodeBreak 300



Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C

M.G. Fakih, L. Salvatore, T. Esaki, D.P. Modest, D.P. Lopez-Bravo, J. Taieb, M.V. Karamouzis, E. Ruiz-Garcia, T.-W. Kim, Y. Kuboki, F. Meriggi, D. Cunningham, K.-H. Yeh, E. Chan, J. Chao, Y. Saportas, Q. Tran, C. Cremolini, and F. Pietrantonio

KRAS G12C

- ❖ KRAS: Gen que da origen a una proteína que participa en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación, maduración y destrucción celular.
- ❖ El oncogén KRAS G12C es una mutación en el codón 12 que consiste en el cambio del aminoácido de glicina a cisteína.
- ❖ La mutación KRAS G12C está presente en el 3-4% de los pacientes con CCR y puede estar asociada con un mal pronóstico.

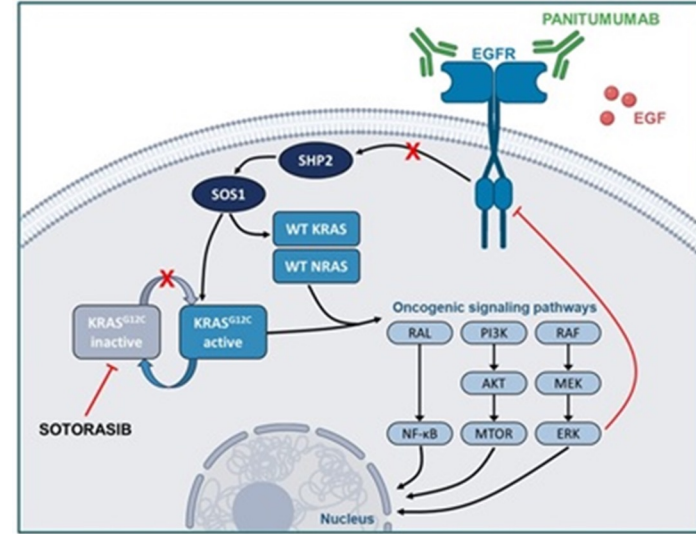
NPJ Precis Oncol 2022;6:91.
Front Oncol 2022;12:826073.
Oncologist 2022;27:663-74.
Clin Colorectal Cancer 2020;19:219-25.

Sotorasib-panitumumab

Sotorasib es un inhibidor selectivo e irreversible de la proteína KRAS G12C. Bloquea la señalización de proliferación y supervivencia.

Panitumumab es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

La inhibición de KRAS G12C en monoterapia ha mostrado actividad limitada en pacientes con CCR, por lo que se diseñó un bloqueo dual KRAS G12C y EGFR.



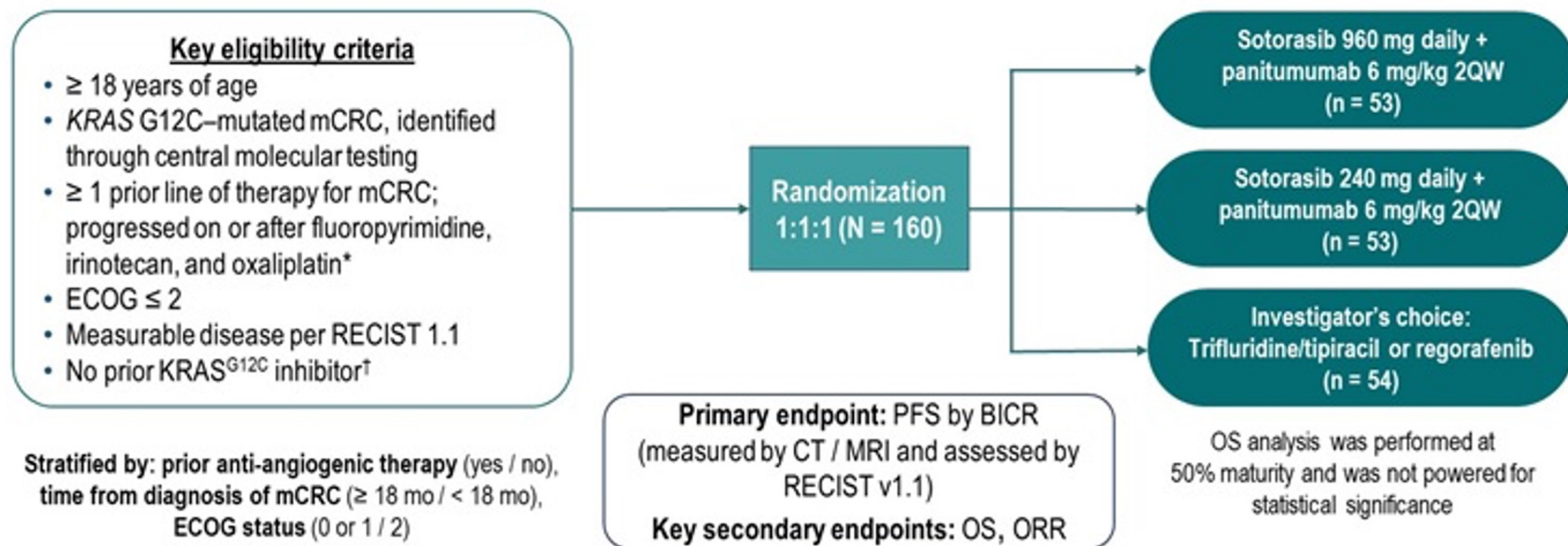
NPJ Precis Oncol 2022;6:91.
Front Oncol 2022;12:826073.
Oncologist 2022;27:663-74.
Clin Colorectal Cancer 2020;19:219-25.

Antecedentes: CodeBreak 101

Ensayos fase 1b, que involucraron pacientes con CCR quimiorrefractario con KRAS G12C mutado, y compararon sotorasib en monoterapia o en combinación con otras terapias anticancerígenas; mostraron que la TR fue del 30% con sotorasib-panitumumab vs. 9,7% con sotorasib en monoterapia.

CodeBreak 300

- Ensayo clínico fase 3, internacional, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado.
- Incluyó pacientes con CCRm quimiorrefractario con KRAS G12C mutado.



Análisis estadístico

- Jerárquicamente se iban a realizar pruebas de SLP, seguida de la SG, y luego respuesta objetiva.
- La SLP se probó con el uso de la prueba de rangos logarítmicos estratificados.
- La sobrevida mediana se estimó con el uso del método de Kaplan-Meier.
- Los HR y IC de 95% se estimaron con el modelo de Cox.
- Los análisis de subgrupos se realizaron con el uso del modelo de Cox.

Características de la población

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline.*

Characteristic	960-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	240-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	Standard Care (N=54)
Median age (range) — yr	63.0 (37–79)	58.0 (35–82)	64.5 (34–81)
Age category — no. (%)			
<65 yr	32 (60.4)	39 (73.6)	27 (50.0)
≥65 yr	21 (39.6)	14 (26.4)	27 (50.0)
Male sex — no. (%)	29 (54.7)	26 (49.1)	24 (44.4)
Geographic region of enrollment — no. (%)			
North America	5 (9.4)	5 (9.4)	7 (13.0)
Europe	41 (77.4)	28 (52.8)	36 (66.7)
Asia	6 (11.3)	19 (35.8)	11 (20.4)
Rest of the world	1 (1.9)	1 (1.9)	0
Race — no. (%)†			
Asian	6 (11.3)	22 (41.5)	12 (22.2)
Black	0	1 (1.9)	0
White	43 (81.1)	30 (56.6)	37 (68.5)
Other	4 (7.5)	0	5 (9.3)
Previous antiangiogenic therapy — no. (%)	45 (84.9)	47 (88.7)	48 (88.9)
Time from initial diagnosis of metastatic disease to randomization — no. (%)			
≥18 mo	29 (54.7)	29 (54.7)	31 (57.4)
<18 mo	24 (45.3)	22 (41.5)	23 (42.6)
Unknown	0	2 (3.8)	0

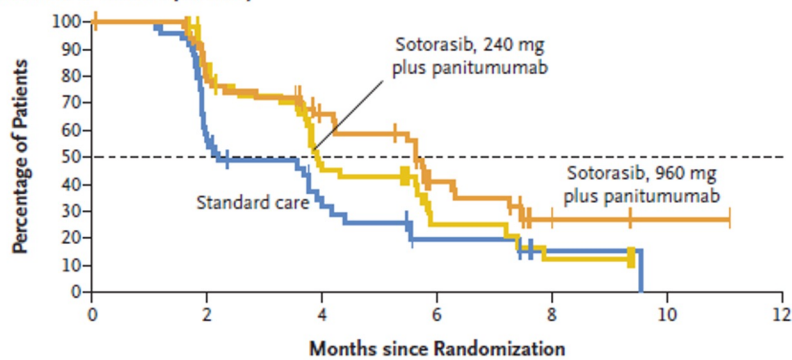
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	32 (60.4)	29 (54.7)	35 (64.8)
1	19 (35.8)	22 (41.5)	18 (33.3)
2	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)
Body site at initial diagnosis — no. (%)			
Colon	37 (69.8)	32 (60.4)	37 (68.5)
Rectum	16 (30.2)	21 (39.6)	17 (31.5)
Location of tumor — no. (%)			
Left side	28 (52.8)	36 (67.9)	37 (68.5)
Right side	24 (45.3)	17 (32.1)	16 (29.6)
Unknown	1 (1.9)	0	1 (1.9)
No. of lines of previous anticancer therapy			
1 — no. (%)	7 (13.2)	8 (15.1)	9 (16.7)
≥2 — no. (%)	46 (86.8)	45 (84.9)	45 (83.3)
Median	2	2	2
Previous treatment with oxaliplatin, irinotecan, and fluoropyrimidine — no. (%)	49 (92.5)	50 (94.3)	51 (94.4)
Previous treatment with trifluridine and tipiracil — no. (%)	7 (13.2)	7 (13.2)	6 (11.1)
Previous treatment with regorafenib — no. (%)	4 (7.5)	1 (1.9)	2 (3.7)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	960-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	240-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	Standard Care (N=54)
Microsatellite instability status — no. (%)			
High	1 (1.9)	0	0
Stable	42 (79.2)	42 (79.2)	43 (79.6)
Low	3 (5.7)	2 (3.8)	3 (5.6)
Unknown or not tested	7 (13.2)	9 (17.0)	8 (14.8)

Resultados

A Progression-free Survival (Intention-to-Treat Population)



No. at Risk

Sotorasib, 960 mg plus panitumumab	53	40	28	13	2	1	0
Sotorasib, 240 mg plus panitumumab	53	43	20	6	3	0	
Standard care	54	24	12	5	1	0	

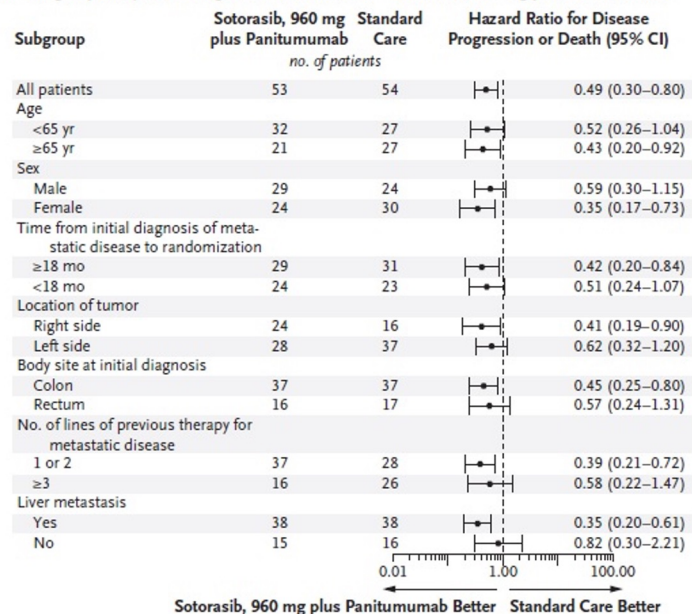
	Median Progression-free Survival <i>mo</i>	Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)	Two-Sided P Value
Sotorasib, 960 mg plus Panitumumab	5.62	0.49 (0.30–0.80)	0.006
Sotorasib, 240 mg plus Panitumumab	3.91	0.58 (0.36–0.93)	0.03
Standard Care	2.20		

Luego de una mediana de seguimiento de 7,8 meses.

Análisis de subgrupos

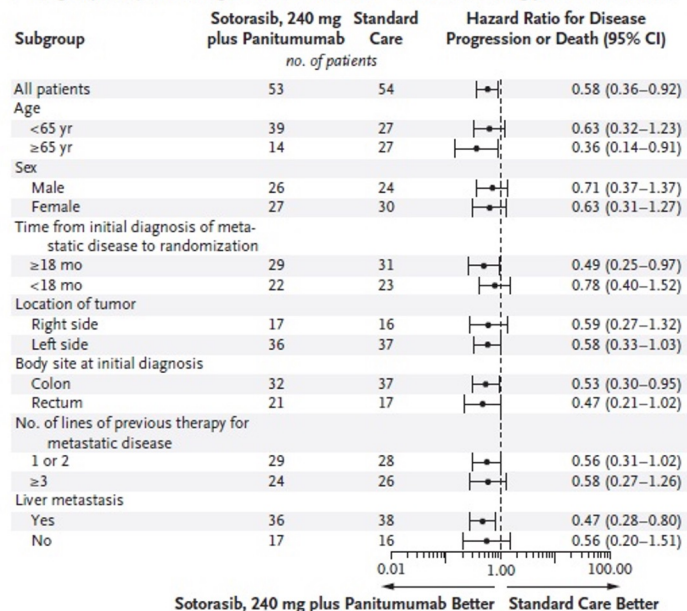
Sotorasib 960mg+panitumumab vs. estándar

B Subgroup Analysis for Progression-free Survival — Sotorasib, 960 mg plus Panitumumab



Sotorasib 240mg+panitumumab vs. estándar

C Subgroup Analysis for Progression-free Survival — Sotorasib, 240 mg plus Panitumumab



Crterios de valoraci3n secundarios

Table 2. Efficacy According to Blinded Independent Central Review in the Intention-to-Treat Population.*

Variable	960-mg Sotorasib– Panitumumab (N=53)	240-mg Sotorasib– Panitumumab (N=53)	Standard Care (N=54)
Primary end point: progression-free survival			
Median (95% CI) — mo†	5.6 (4.2 to 6.3)	3.9 (3.7 to 5.8)	2.2 (1.9 to 3.9)
Hazard ratio (95% CI)‡	0.49 (0.30 to 0.80)	0.58 (0.36 to 0.93)	—
P value§	0.006	0.03	—
Secondary end points			
Best overall response — no. (%)			
Complete response	1 (1.9)	0	0
Partial response	13 (24.5)	3 (5.7)	0
Stable disease	24 (45.3)	33 (62.3)	25 (46.3)
Progressive disease	12 (22.6)	13 (24.5)	17 (31.5)
Noncomplete response or nonprogressive disease	0	2 (3.8)	1 (1.9)
Not assessed	2 (3.8)	1 (1.9)	11 (20.4)
No assessable disease at baseline¶	1 (1.9)	1 (1.9)	0
Percentage of patients with objective response (95% CI)	26.4 (15.3 to 40.3)	5.7 (1.2 to 15.7)	0.0 (0.0 to 6.6)
Difference in proportions**	27.0 (14.9 to 39.0)	5.5 (–0.7 to 11.8)	—
Percentage of patients with disease control (95% CI) ††	71.7 (57.7 to 83.2)	67.9 (53.7 to 80.1)	46.3 (32.6 to 60.4)
Median duration of response (95% CI) — mo‡‡	4.4 (3.6 to not reached)	—	—
Median time to response (range) — mo‡‡	2.1 (1.9 to 3.9)	1.8 (1.7 to 1.9)	—

Eventos adversos relacionados con los tratamientos

Table 3. Treatment-Related Adverse Events in the Safety Population.*

Adverse Event	960-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	240-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	Standard Care (N=51)
<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	50 (94.3)	51 (96.2)	42 (82.4)
Grade ≥3 event	19 (35.8)	16 (30.2)	22 (43.1)
Grade ≥4 event	2 (3.8)	0	2 (3.9)
Serious adverse event	3 (5.7)	0	4 (7.8)
Adverse event that resulted in death	0	0	0
Sotorasib-related adverse event	32 (60.4)	34 (64.2)	—
Panitumumab-related adverse event	49 (92.5)	50 (94.3)	—
Leading to treatment discontinuation			
Any treatment	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (2.0)
Sotorasib	1 (1.9)	1 (1.9)	—
Panitumumab	2 (3.8)	1 (1.9)	—
Sotorasib and panitumumab	1 (1.9)	1 (1.9)	—
Leading to dose reduction†			
Any treatment	10 (18.9)	9 (17.0)	9 (17.6)
Sotorasib	3 (5.7)	0	—
Panitumumab	7 (13.2)	9 (17.0)	—
Sotorasib and panitumumab	0	0	—
Leading to dose interruption			
Any treatment	19 (35.8)	16 (30.2)	20 (39.2)
Sotorasib	11 (20.8)	10 (18.9)	—
Panitumumab	14 (26.4)	13 (24.5)	—
Sotorasib and panitumumab	5 (9.4)	7 (13.2)	—
Skin and subcutaneous tissue disorders‡	44 (83.0)	45 (84.9)	11 (21.6)
Any event; grade ≥3 event§			
➔ Anemia	1 (1.9); 1 (1.9)	4 (7.5); 1 (1.9)	10 (19.6); 3 (5.9)
➔ Thrombocytopenia	0; 0	2 (3.8); 0	4 (7.8); 1 (2.0)
➔ Leukopenia	0; 0	0; 0	4 (7.8); 1 (2.0)
➔ Neutropenia	0; 0	0; 0	16 (31.4); 12 (23.5)
➔ Diarrhea	11 (20.8); 2 (3.8)	10 (18.9); 3 (5.7)	10 (19.6); 0
Nausea	6 (11.3); 1 (1.9)	9 (17.0); 2 (3.8)	15 (29.4); 1 (2.0)
Vomiting	3 (5.7); 0	6 (11.3); 0	4 (7.8); 0
Stomatitis	3 (5.7); 0	4 (7.5); 0	5 (9.8); 0
Fatigue	4 (7.5); 0	3 (5.7); 0	6 (11.8); 0
Mucosal inflammation	4 (7.5); 0	0; 0	2 (3.9); 0
Asthenia	3 (5.7); 0	3 (5.7); 0	7 (13.7); 1 (2.0)
Xerosis	3 (5.7); 0	0; 0	0; 0
Malaise	0; 0	2 (3.8); 1 (1.9)	3 (5.9); 0
Pyrexia	0; 0	0; 0	3 (5.9); 0
Folliculitis	8 (15.1); 0	2 (3.8); 1 (1.9)	0; 0

Table 3. (Continued.)

Adverse Event	960-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	240-mg Sotorasib–Panitumumab (N=53)	Standard Care (N=51)
<i>number of patients (percent)</i>			
Paronychia	3 (5.7); 0	6 (11.3); 1 (1.9)	0; 0
Weight decreased	1 (1.9); 0	1 (1.9); 0	3 (5.9); 0
Neutrophil count decreased	0; 0	2 (3.8); 0	4 (7.8); 2 (3.9)
➔ Hypomagnesemia	15 (28.3); 3 (5.7)	16 (30.2); 4 (7.5)	1 (2.0); 0
➔ Decreased appetite	3 (5.7); 0	3 (5.7); 1 (1.9)	6 (11.8); 1 (2.0)
➔ Hypocalcemia	3 (5.7); 1 (1.9)	2 (3.8); 0	0; 0
➔ Rash	15 (28.3); 3 (5.7)	13 (24.5); 1 (1.9)	1 (2.0); 0
➔ Dermatitis acneiform	12 (22.6); 6 (11.3)	20 (37.7); 2 (3.8)	1 (2.0); 0
Dry skin	10 (18.9); 0	12 (22.6); 0	0; 0
Pruritus	8 (15.1); 0	7 (13.2); 0	2 (3.9); 0
Skin fissures	7 (13.2); 0	4 (7.5); 0	0; 0
Skin-related toxic effect	5 (9.4); 2 (3.8)	4 (7.5); 1 (1.9)	1 (2.0); 1 (2.0)
Palmar–plantar erythrodysesthesia syndrome	4 (7.5); 0	3 (5.7); 0	5 (9.8); 2 (3.9)
Nail cuticle fissure	3 (5.7); 0	0; 0	0; 0
Rash maculopapular	2 (3.8); 0	3 (5.7); 1 (1.9)	1 (2.0); 0
Alopecia	0; 0	1 (1.9); 0	3 (5.9); 0
➔ Hypertension	0; 0	1 (1.9); 0	7 (13.7); 3 (5.9)

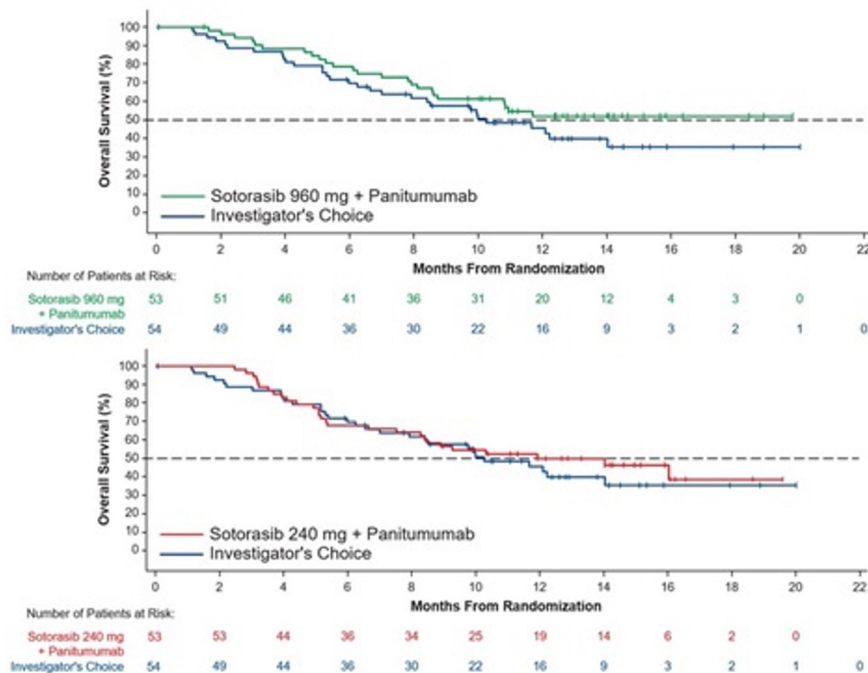
Los eventos adversos asociados con sotorasib-panitumumab en ambas dosis fueron los esperados.

Overall survival (OS) of phase 3 CodeBreak 300 study of sotorasib plus pan- itumumab (soto+pani) versus investigator's choice of therapy for *KRAS* G12C- mutated metastatic colorectal cancer (mCRC).

Marwan Fakih, Lisa Salvatore, Taito Esaki, Dominik Paul Modest, David Pérez Lopez-Bravo, Julien Taieb, Michalis Karamouzis, Erika Ruiz-Garcia, Tae Won Kim, Yasutoshi Kuboki, Fausto Angelo Meriggi, David Cunningham, Kun-Huei Yeh, Emily Chan, Joseph Chao, Qui Tran, Chiara Cremolini, Filippo Pietrantonio; City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, CA; Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – IRCCS, Oncologia Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy; Department of Gastrointestinal and Medical Oncology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan; Department of Hematology, Oncology and Cancer Immunology (CCM), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; Department of Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; Department of Gastroenterology and Digestive Oncology, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Université Paris-Cité, SIRIC CARPEM, Paris, France; Department of Biological Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens - School of Medicine, Athens, NA, Greece; Gastrointestinal Oncology Department & Translational Medicine Laboratory, Instituto Nacional de Cancerología, Mexico City, Mexico; Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, South Korea; National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia, Italy; The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom; Department of Oncology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Amgen, Newbury Park, CA; Global Development, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA; Global Biostatistical Science, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA; Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa, Pisa, Italy; Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

ASCO 2024

Resultados en SG en pacientes KRAS G12C mutado



- Después de una mediana de seguimiento de 13,6 meses, no se alcanzó la mediana de SG con sotorasib 960mg más panitumumab vs 10,3 meses con el tto estándar.
- La mediana de SG para sotorasib 240mg más panitumumab fue de 11,9 meses vs 10,3 meses con el tto estándar.

Efficacy.

	Soto960+Pani n=53	Soto240+Pani n=53	Investigator's Choice n=54
Median OS, months (95% CI)	NE (8.6, NE)	11.9 (7.5, NE)	10.3 (7.0, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.41, 1.18)	0.83 (0.49, 1.39)	-
2-sided p-value	0.20	0.50	-
Median follow up, months	13.6	14.0	12.9
ORR, % (95% CI)	30.2 (18.3, 44.3)	7.5 (2.1, 18.2)	1.9 (0.0, 9.9)
Number of responders	1 CR, 15 PR	1 CR, 3 PR	1 PR
Median DOR, months (range)	10.1 (3.1, 12.9+)	NR ^a (5.6, 11.2+)	NR ^a (5.2, 5.2)
DCR, % (95% CI)	71.7 (57.7, 83.2)	69.8 (55.7, 81.7)	46.3 (32.6, 60.4)

CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; NR, not reported; NE, not estimable; ORR, objective response rate; PR, partial response.

^aKaplan-Meier median DOR was not estimated due to small numbers of responders.

Conclusiones de los autores

En este ensayo fase 3, el tratamiento con sotorasib (a un dosis de 960 mg o 240 mg) más panitumumab dio como resultado una SLP significativamente más larga, que la terapia estándar con trifluridina-tipiracilo o regorafenib en pacientes con CCR quimiorrefractario con mutación KRAS G12C.

La TRO fue del 30,2% para sotorasib 960 mg más panitumumab vs. 1,9% con el tratamiento estándar.

Si bien CodeBreak300 no tuvo la potencia necesaria para detectar una diferencia estadísticamente significativa en la SG, el estudio mostró una tendencia hacia una mejora de la SG para los pacientes con CCRm KRAS G12C mutado asignados al azar a sotorasib 960mg más panitumumab.

Los EA asociados con sotorasib-panitumumab en ambas dosis fueron los esperados, sin nuevos datos de seguridad.

Estos resultados respaldan el uso de sotorasib 960mg más panitumumab como una nueva terapia estándar para pacientes con CCR metastásico quimiorrefractario con mutación KRAS G12C.

Propuesta de redacción

Tratamiento sistémico tercera línea Pacientes con mutación KRAS G12C

La mutación KRAS G12C está presente en aproximadamente el 3% al 4% de los pacientes con CCR metastásico. El estudio fase 3, multicéntrico, abierto, CodeBreak300, incluyó 160 pacientes con mutación KRAS G12C que habían progresado luego de recibir tratamiento con oxaliplatino, fluoropirimidina e irinotecán y que no habían recibido previamente un inhibidor de KRAS G12C. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir sotorasib 960 mg una vez al día más panitumumab a 6 mg/kg cada 2 semanas, sotorasib 240 mg una vez al día más panitumumab, o tratamiento estándar según la elección del investigador, trifluridina/tipiracilo (35mg/m² en los días 1-5 y 8-12 cada 28 días) o regorafenib (160 mg una vez al día en los días 1-21 cada 28 días).

En cuanto a las características de los pacientes incluidos, la edad mediana fue de 62 años, 49.4% eran hombres, 50-70% tenían cáncer de colon izquierdo, 80% presentaba MSS, 85% PS 0-1, 62% tenía metástasis hepáticas y 85% habían recibido al menos 2 líneas de QT y antiangiogénicos.

Los pacientes fueron estratificados según: uso previo de terapia antiangiogénica (sí vs. no), tiempo desde el diagnóstico inicial de enfermedad metastásica hasta la aleatorización (≥ 18 meses vs. <18 meses) y PS (0 o 1 vs. 2).

El OP del estudio fue la SLP. Los OS fueron la SVG, RO, DRO, control de la enfermedad (RC+RP+EE) y la seguridad.

Con un seguimiento de 7.8 meses, la mediana de SLP fue 5.6 meses para el brazo de 960 mg (HR 0.49 IC 95% 0.3-0.8, $p=0.006$) vs. 3.9 meses para el brazo de 240 mg (HR 0.58 IC 95% 0.36-0.96, $p=0.03$) vs. 2.2 meses para el tratamiento estándar. El beneficio fue similar en todos los subgrupos evaluados, independientemente del uso previo de terapia antiangiogénica, el tiempo desde el diagnóstico inicial de la enfermedad metastásica y PS.

La TRO (RC + RP) fue de 26.4% para sotorasib 960 mg (incluyendo 1 RC), 5.7% para sotorasib 240 mg y 0% para el tratamiento estándar.

Las tasas de control de la enfermedad fueron del 71.7% para sotorasib 960 mg, 67.9% para sotorasib 240 mg y 46.3% para el tratamiento estándar.

Los resultados en SVG aún son inmaduros, siendo los HR 0.77 (IC 95% 0.40 - 1.45) para 960 mg y HR 0.91 (IC 95% 0.48 - 1.71) para 240 mg.

Los EA $G \geq 3$ ocurrieron en el 35.8 % de los pacientes del grupo sotorasib 960 mg, el 30.2% del grupo sotorasib de 240 mg y el 43.1% de los que recibieron tratamiento estándar. Los EA más comunes relacionados con el tratamiento de cualquier grado en los grupos de sotorasib fueron hipomagnesemia (28.3% y 30.2%), erupción cutánea (28.3% y 24.5%) y dermatitis acneiforme (22.6% y 37.7%). Los EA graves relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 5.7 %, el 0% y el 7.8 % de los pacientes de los tres grupos respectivamente.

En ASCO 2024 se presentaron los resultados de SVG con un seguimiento de 13.6 meses, siendo no alcanzada (HR 0.70 IC 95% 0.41, 1.18, $p = 0.20$) para el brazo de sotorasib 960 mg; 11.9 meses (HR 0.83 IC 95%: 0.49, 1.39, $p = 0.50$) para el brazo de 240 mg vs. 10.3 meses para el tratamiento estándar. Si bien esta diferencia no alcanzó la significancia estadística, el estudio no tiene el poder estadístico para detectar diferencias significativas en la SVG, debido al tamaño de la muestra y que el número de eventos (muertes) observados no fueron suficientes, además es necesario un mayor seguimiento.

La TRO fue de 30.2% vs.7.5% vs. 1.9% para los brazos de 960 m vs. 240 mg vs. tratamiento estándar respectivamente.

Estos resultados respaldan el uso de esta combinación en tercera línea o más allá en pacientes con CCR metastásico con mutación KRAS G12C.