

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/41/2022

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de encorafenib (Braftovi®) en combinación con cetuximab en cáncer colorrectal metastásico BRAF V600E tras progresión a terapia sistémica previa

### Fecha de publicación:<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) a nivel mundial, según datos de 2018 (1), fue el tercero en incidencia en ambos sexos después de cáncer de pulmón y mama, y el tumor más frecuente diagnosticado en España en el año 2019 en ambos sexos (44.937 nuevos casos) siendo la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón (2). La incidencia es mayor en hombres y aumenta con la edad, especialmente por encima de los 50 años (3). La localización más frecuente en el intestino es el colon izquierdo y el recto. A nivel histológico, el adenocarcinoma es el tipo más frecuente, llegando incluso a representar cerca del 95% de los CCR.

Se han identificado algunos factores de riesgo relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar CCR, como son: alimentación, obesidad, estilo de vida, sedentarismo, tabaquismo, edad, antecedentes de pólipos colorrectales o de enfermedad inflamatoria intestinal y antecedentes familiares de CCR, entre otros. La mayor parte de nuevos casos de CCR son esporádicos, pero hasta en un 25-30% de pacientes hay una historia familiar que sugiere un componente hereditario, una exposición común a factores de riesgo entre miembros de la familia o ambos. Sin embargo, solo se han identificado algunas mutaciones genéticas hereditarias que estarían presentes únicamente en el 5-6% de los casos.

El factor más importante para la supervivencia en CCR es el estadio, por lo que los programas de detección precoz son esenciales para detectar y tratar las lesiones premalignas antes de que se desarrolle el tumor y también para que el diagnóstico del tumor se realice en estadios precoces (4). Entre el 20-25% de los pacientes tienen enfermedad metastásica al diagnóstico y cerca de un 50% de los pacientes con CCR desarrollará metástasis (4), de los cuales, entre un 8-12% de los cánceres colorrectales metastásicos (CCRm) albergan mutaciones BRAF (5) y entre los pacientes con CCRm con mutación de BRAF, la más frecuente es la mutación V600E (6, 7). El valor de las mutaciones de BRAF (V600E) como factor pronóstico o predictivo, se ha analizado en los pacientes con CCR tanto

en la enfermedad localizada como en la enfermedad avanzada (8, 9, 10). Esta mutación confiere un curso de la enfermedad más rápido y agresivo y una supervivencia menor que la media (4-6 meses) tras la progresión al tratamiento (11). Además, la evidencia sugiere un beneficio menor de los tratamientos anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) (12) y en la actualidad no se dispone de un estándar de tratamiento efectivo.

Los factores que contribuyen a una mayor supervivencia en los pacientes con CCRm son el aumento de las tasas de resección de metástasis en el momento del diagnóstico, las opciones de tratamiento en la secuencia terapéutica y la mejora de las terapias de primera línea. Por tanto, la selección del tratamiento en pacientes con CCR debe tener en cuenta varios factores, como son el estado general, las enfermedades concomitantes, el estadio y tipo de tumor, la tolerancia al tratamiento y los factores pronósticos del paciente (son especialmente importantes en estadios avanzados, el estado funcional, el tipo de metástasis y la presencia de determinadas mutaciones). El estadio y la histología son los principales factores pronósticos de la enfermedad y determinan las diferentes opciones de tratamiento. El objetivo del tratamiento sistémico en CCR es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida. Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (13).

En los pacientes con estadio IV el tratamiento consiste en diferentes abordajes en función de la resecabilidad del tumor primario y de las metástasis identificadas. Las opciones quirúrgica, farmacológica y radioterápica también pueden ser consideradas desde un punto de vista paliativo. Entre las opciones farmacológicas el tratamiento quimioterápico para el CCRm, tanto en primera como segunda línea, se basa en la combinación de una fluoropirimidina (5FU) con ácido folínico (LV) y oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecán (FOLFIRI). La opción de capecitabina junto con oxaliplatino (XELOX) o capecitabina en monoterapia se utiliza en determinadas situaciones (14). En ocasiones, se pueden añadir a estos dobles quimioterapéuticos agentes biológicos dirigidos que incrementen su acción citotóxica. Entre ellos se encuentran anticuerpos monoclonales anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (bevacizumab); anti-VEGFR-2 (receptor 2 factor de crecimiento endotelial vascular (ramucirumab); anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) (panitumumab y cetuximab); y proteínas de fusión dirigidas a factores angiogénicos

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 15 de diciembre de 2020\* modificado el 8 de abril de 2021.

(aflibercept) (4, 15, 16). Panitumumab y cetuximab solo deben ser administrados en pacientes con tumores sin mutaciones en los genes RAS (KRAS y NRAS). Por ello, es de relevancia determinar el estado mutacional antes de seleccionar el tratamiento (4, 15, 16, 17). Las opciones terapéuticas en segunda línea tras una primera línea con fluoropirimidina y oxaliplatino, comprenden una fluoropirimidina más irinotecán, y viceversa en caso de haber empezado por el tratamiento con irinotecán. Así, por ejemplo, los pacientes que han recibido en primera línea FOLFOX y bevacizumab, pueden recibir en segunda línea FOLFIRI sólo o asociado a un fármaco antiangiogénico (bevacizumab, ramucirumab o aflibercept); en los pacientes con RAS nativo, un anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) asociado a FOLFIRI o a irinotecán. La segunda línea del CCR viene determinada por los fármacos que se han usado en la primera línea, tanto en lo que se refiere a quimioterapia como a biológicos, así como por el estado mutacional y la condición clínica (14).

En los pacientes con CCRm y mutación en el gen BRAF V600E, no se dispone de fármacos específicamente indicados, por lo que en primera y segunda línea se han utilizado los regímenes estándar para la enfermedad metastásica con KRAS no mutado, dado que las mutaciones BRAF y KRAS son casi siempre mutuamente excluyentes (18, 19).

### ENCORAFENIB (BRAFTOVI®)

Encorafenib en combinación con cetuximab está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa. Encorafenib también está autorizado en combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600E (20).

La dosis recomendada de encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab, es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día (20). La dosis recomendada de cetuximab es la indicada en su ficha técnica (21), con una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez a la semana. El tratamiento continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficio, o hasta toxicidad inaceptable. El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib y/o cetuximab. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de cetuximab. Si se suspende de forma permanente la administración de cetuximab, se debe suspender también la de encorafenib.

Antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan mutación BRAF V600E mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores colorrectales que expresan la mutación BRAF V600E, por tanto, encorafenib no se debe utilizar en pacientes con CCR sin mutación de BRAF.

### Farmacología

Encorafenib inhibe de forma potente y selectiva la RAF-quinasa. Encorafenib suprime la vía RAF/MEK/ERK en células tumorales que expresan diversas formas mutadas de BRAF cinasa (V600E, D y K). De forma específica, encorafenib inhibe *in vitro* e *in vivo* el crecimiento de las células del melanoma con mutación BRAF V600E, D y K y el crecimiento de las células del cáncer colorrectal con mutación BRAF V600E. Encorafenib no inhibe las vías RAF/MEK/ERK en células con BRAF no mutado.

Se ha identificado la reactivación de EGFR como uno de los principales mecanismos de resistencia del CCR BRAF mutado a los inhibidores de BRAF a través de la transducción de señales vía BRAF. Las combinaciones de un inhibidor de BRAF, por ejemplo, encorafenib, y agentes dirigidos a EGFR, por ejemplo, el cetuximab, han demostrado mejorar la eficacia antitumoral en modelos no clínicos (20).

Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico que bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además, induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (down-regulation). Cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC) (21).

### Eficacia (20, 22, 23)

Inicialmente, la indicación solicitada para encorafenib en pacientes con CCRm BRAF V600E fue en combinación con binimetinib y cetuximab (E+B+C), pero finalmente la combinación aprobada es encorafenib con cetuximab (E+C), tras la evaluación comparada de los resultados de eficacia y seguridad de ambas combinaciones. La eficacia de encorafenib en combinación con cetuximab en pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E que habían recibido al menos una línea de tratamiento previo, se ha puesto de manifiesto en el ensayo clínico ARRAY-818-302 (estudio BEACON CRC) (22), de fase III, aleatorizado, multicéntrico, de tres brazos de tratamiento, controlado de forma activa y abierto. No se han realizado análisis de dosis-respuesta, la dosis de encorafenib es de 300 mg/24h y la de cetuximab es la autorizada en todas las indicaciones aprobadas.

En el estudio BEACON CRC se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años, con CCRm confirmado histológica o citológicamente, con enfermedad medible por criterios RECIST, v1.1., con mutación BRAF V600E en tejido tumoral y con progresión de la enfermedad tras haber recibido 1 o 2 tratamientos previos, con ECOG Performance Status (PS) de 0 o 1, con FEVI  $\geq 50\%$  y función adecuada de médula ósea, renal, hepática y cardíaca. Se excluyeron del estudio pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o enfermedad leptomenígea, con hipertensión arterial no controlada con historial o evidencia de oclusión de la vena retiniana o con factores de riesgo, pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda o crónica, pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal crónica o con

enfermedad de Crohn que hubiesen necesitado intervención médica  $\leq 12$  meses antes de la aleatorización y pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos o cerebrovasculares  $\leq 6$  meses antes de comenzar el tratamiento del estudio, entre otros. También se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF o inhibidores de MEK, cetuximab, panitumumab u otros inhibidores de EGFR, terapia biológica excepto bevacizumab o aflibercept y pacientes que hubieran recibido radioterapia  $> 30\%$  de la médula ósea.

Se aleatorizaron (1:1:1) 665 pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E, y en progresión tras una o dos líneas de tratamiento previo, a una de las siguientes opciones:

- Brazo E+B+C (triple terapia, N= 224): encorafenib 300 mg por vía oral una vez al día (QD), binimetinib 45 mg por vía oral dos veces al día (BID) y cetuximab dosificado según su ficha técnica aprobada (400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> intravenoso (IV) semanal (QW)
- Brazo E+C (doble terapia, N=220): encorafenib 300 mg QD y cetuximab dosificado según su ficha técnica aprobada (400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> IV QW);
- Brazo control (N=221): a elección del investigador y selección previa a la aleatorización, se administró, bien irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> IV cada 2 semanas (Q2W) en combinación con cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> IV QW) o bien el esquema FOLFIRI Q2W (irinotecán/5-fluorouracil/ácido folínico) en combinación con cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> IV QW).

Los tratamientos del estudio se administraron en ciclos continuos de 28 días. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento, inicio de una terapia anticancerígena posterior, la muerte o la interrupción del tratamiento del estudio por cualquier otro motivo. Se permitió la continuación del tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad a criterio del investigador y siempre que se cumplieran las condiciones especificadas en el protocolo del estudio.

Se estimó una muestra de 615 pacientes necesarios para detectar una mejora en supervivencia de 2,1 meses (7,1 meses frente a 5 meses; HR = 0,70), con una potencia estadística del 90% y un error  $\alpha$  de 0,025 unilateral.

La evaluación de la eficacia de la triple terapia vs. control fue el objetivo primario del ensayo mientras que las otras dos comparaciones (doble terapia vs. control) y (doble terapia vs. triple terapia) fueron objetivos secundarios.

Las variables principales de eficacia para la comparación entre el brazo de triple terapia (E+B+C) y el brazo control fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta global objetiva (TRG) evaluada por un comité de revisión central independiente enmascarado (RCIE), según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1.

Las principales variables secundarias de eficacia fueron la SG entre la doble terapia y el control o la triple terapia, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la TRG, la duración de la respuesta (DR) y tiempo para la respuesta (TTR) evaluadas por RCIE y por el investigador, de la doble terapia (E+C) comparado con el grupo control y con la triple terapia.

Para la evaluación de la calidad de vida, se usaron las escalas EORTC-QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L y PGIC en el momento basal, durante el tratamiento y al final del tratamiento.

La aleatorización fue estratificada según el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) basal (0 vs. 1), el uso previo de irinotecán (sí vs. no) y según la fuente de cetuximab (EE. UU. vs. Europa-UE).

Las evaluaciones tumorales se realizaron en el cribado, cada 6 semanas ( $\pm 7$  días) desde la fecha de aleatorización durante las primeras 24 semanas de tratamiento. A partir de entonces, se realizó cada 12 semanas ( $\pm 7$  días) hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del consentimiento, el inicio de una terapia anticancerígena posterior, pérdida durante el seguimiento, la muerte o el final definido del estudio.

El análisis primario de eficacia se realizó con fecha de corte de datos de 11-febrero-2019, posteriormente, los resultados fueron actualizados tras un seguimiento de más de 6 meses (fecha de corte de 15-agosto-2019) y son los presentados a continuación.

En la última actualización de datos de la fase III del estudio BEACON CRC (fecha de corte 15-agosto-2019), un 13,4%, 13,6% y un 3,2% de los pacientes en los brazos de triple y doble terapia y control, respectivamente, continuaba en tratamiento. De los pacientes que lo habían suspendido, los motivos principales fueron progresión de la enfermedad en el 62,5%, 65,9% y 55,7%, respectivamente, un 5,8%, 5,0% y 4,5%, respectivamente, lo suspendieron por intolerancia al tratamiento. Un 3,6%, 2,7% y 5% de los pacientes, respectivamente, habían fallecido.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo 26-91), un 7,9% eran  $\geq 75$  años, un 47% eran varones y un 83% eran blancos. El 51,1% de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG basal de 0, el 48,9% ECOG 1. Un 1,8% de los pacientes en el brazo de encorafenib+cetuximab (E+C) presentaban ECOG 2. Todos los pacientes presentaban enfermedad en estadio IV. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, el 65,7% había recibido una línea de tratamiento previa, el 33,9% dos líneas previas. El 51% recibió previamente irinotecán y el 91,7% oxaliplatino. El 46,8% de los pacientes tenían afectación tumoral al inicio del estudio en al menos 3 órganos. La mutación BRAF V600E estaba presente en el 95,1%, 91,4% y 91,0% de los tumores en los brazos de triple y doble terapia y control, respectivamente. Cabe destacar, que un 12,9% de los pacientes asignados al grupo control, no recibieron tratamiento.

La mediana de duración del seguimiento fue de 7,79 meses para SG y 5,39 meses para SLP por RCIE.

*Resultados de la triple terapia (encorafenib + binimentinib + cetuximab) vs. brazo control (irinotecán/cetuximab o FOLFIRI/cetuximab) [la triple terapia finalmente no ha sido autorizada]*

En el análisis de fecha de corte 15-agosto-2019, la triple terapia (E+B+C) mostró una ganancia estadísticamente significativa de 3,4 meses en SG (9,26 vs. 5,88 meses; HR 0,60; IC 95%: 0,47-0,75; p < 0,0001) respecto al grupo control. La mediana de SLP evaluada por RCIE fue de 4,5 meses (IC 95%: 4,2-5,5) y 1,5 meses (IC 95%: 1,5-1,9) para el brazo de E+B+C y control, respectivamente (HR 0,42; IC 95%: 0,33-0,53; p < 0,0001).

*Resultados de la doble terapia (encorafenib + cetuximab) vs. brazo control (irinotecán/cetuximab o FOLFIRI/cetuximab)*

La mediana de la duración de la exposición fue de 3,2 meses en el brazo de encorafenib en combinación con cetuximab (E+C), y de 1,4 meses en el brazo control (irinotecán/cetuximab o FOLFIRI/cetuximab). La proporción de pacientes que habían recibido 2 regímenes previos fue del 35%.

Debido al elevado número de análisis secundarios, comparaciones y puntos finales realizados, sólo se muestran los resultados de las principales variables de eficacia del brazo de encorafenib+cetuximab vs. brazo control (SG, TRG y SLP), de la actualización de 15-agosto-2019, procedentes de un análisis intermedio, cuando se habían producido 207 muertes de las 338 planificadas para el análisis final.

Los resultados de eficacia del estudio BEACON CRC se muestran en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2.

**Tabla 1: Estudio ARRAY-818-302 (BEACON CRC): Resultados de eficacia**

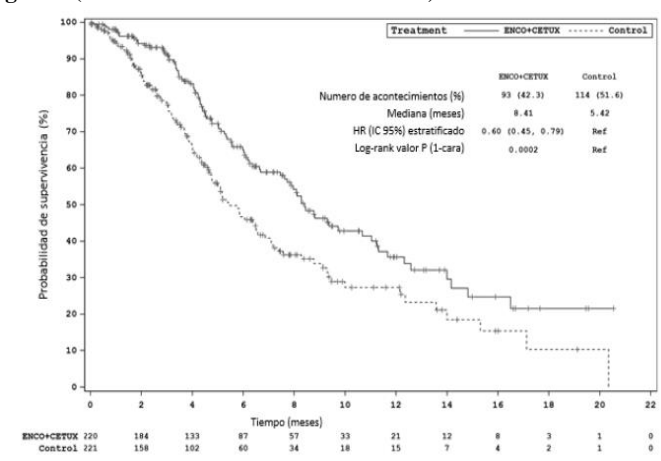
	Encorafenib con cetuximab	Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab (Control)
<b>Análisis actualizado, fecha de corte: 15 de agosto de 2019</b>		
<b>SG</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimientos (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meses (IC 95%)	9,3 (8,0 – 11,3)	5,9 (5,1 – 7,1)
HR (IC 95%) <sup>b</sup> (vs Control)	0,61 (0,48 – 0,77)	
Valor de p <sup>b,d,h</sup>	<0,0001	
Mediana de duración del seguimiento, meses (IC 95%)	12,3 (11,1 – 14,1)	12,9 (10,9 – 14,6)
<b>TRG (por comité de revisión central independiente)</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
TRG, n (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	43 (19,5) (14,5 – 25,4)	4 (1,8) (0,5 – 4,6)
Valor de p <sup>b,d,g,h</sup>	< 0,0001	
RC, n (%)	7 (3,2)	0
RP, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
EE, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
TCE, n (%)	167 (75,9)	69 (31,2)

(IC 95%) <sup>f</sup>	(69,7 – 81,4)	(25,2 – 37,8)
<b>SLP (por comité de revisión central independiente)</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimientos (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	4,3 (4,1 – 5,5)	1,5 (1,5 – 1,9)
HR (IC 95%) <sup>b</sup>	0,44 (0,35 – 0,55)	
Valor de p <sup>b,d,h</sup>	<0,0001	

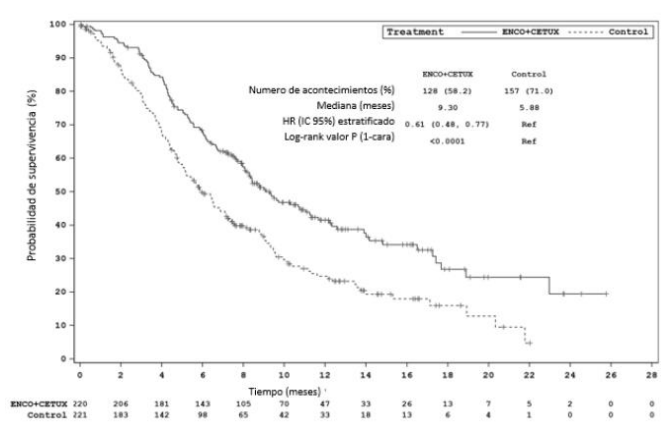
IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; HR=Hazard ratio; TRG= tasa de respuesta global; SG= supervivencia global; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable; TCE=tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE + no-RC/no-PE; no-RC/no-PE se aplica solo a pacientes con enfermedades no medibles que no alcanzan RC o sufren PE)

- <sup>a</sup> fase 3 aleatorizado, conjunto de análisis completo
- <sup>b</sup> Estratificado por ECOG t, fuente de cetuximab y uso previo de irinotecán en la aleatorización
- <sup>c</sup> IC repetido derivado usando los límites de Lan DeMets O'Brien-Fleming asociados con la fracción de información observada en el análisis intermedio
- <sup>d</sup> 1 lado
- <sup>e</sup> Entre los primeros 331 pacientes aleatorizados
- <sup>f</sup> Método de Clopper-Pearson
- <sup>g</sup> Test Cochran Mantel-Haenszel
- <sup>h</sup> Valor p nominal

**Figura 1: Estudio ARRAY-818-302 (BEACON CRC): Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (fecha de corte: 11 de febrero 2019)**



**Figura 2: Estudio ARRAY-818-302 (BEACON CRC): Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (fecha de corte: 15 de agosto 2019)**



Encorafenib en combinación con cetuximab mostró una mejora estadísticamente significativa de la SG, TRG y SLP en comparación con el grupo control. Los resultados de eficacia basados en la evaluación de los investigadores coincidieron con los del análisis central independiente, y los análisis de sensibilidad para cada una de las variables, también fueron consistentes con los de la RCIE. El modelo de regresión multivariante de Cox también mostró consistencia con el análisis primario.

Los resultados en el análisis más actualizado (fecha corte 15-agosto-2019) mostraron una ganancia en SG de 3,4 meses respecto al brazo control [(9,3 vs 5,9 meses; HR: 0,61 (IC 95%: 0,48-0,77)] y una ganancia en SLP de 2,8 meses [(4,3 vs 1,5 meses; HR: 0,44 (IC 95%: 0,35-0,55)]. El modelo de regresión multivariante de Cox también mostró consistencia con el análisis primario de SLP, después de ajustar las covariables preespecificadas basales (HR 0,33; IC 95%: 0,25-0,44;  $p < 0,0001$ ). La presencia de metástasis hepáticas basales se asoció con un aumento de 2,58 veces el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte y una PCR basal  $>$  límite superior de la normalidad (LSN) se asoció con un aumento de 1,61 veces.

La TRG en el brazo de la doble terapia fue del 19,5% (IC 95%: 14,5-25,4), significativamente superior a la del grupo control 1,8% (IC 95%: 0,5-4,6). El modelo univariado estratificado para TRG mostró un odds ratio de 13,72 (IC 95%: 3,15-59,80) para la comparación del brazo E+C frente al control. El modelo de regresión logística multivariado estratificado mostró que, después de ajustar las covariables preespecificadas basales, el resultado de la comparación del brazo E+C vs. brazo control fue consistente con el modelo univariado estratificado (odds ratio 15,74 [IC 95%: 3,44-72,06;  $p = 0,0004$ ]). No se encontró que otras covariables preespecificadas tuvieran un efecto significativo en la TRG por RCIE. La estimación de Kaplan-Meier de la mediana de DR por RCIE fue de 6,06 meses (IC 95%: 4,07-8,28) en el brazo E+C, mientras que en el brazo control sólo hubo 3 pacientes con respuestas confirmadas, 2 pacientes con una DR de 2,56 meses y otro paciente con una DR de 6,93 meses. Se realizaron análisis de subgrupos de SG para el brazo E+C vs. control, para los que estaban disponibles al menos 10 eventos, para los factores de estratificación basal y otras variables relevantes, incluido el uso previo de irinotecán. Los resultados no presentaron interacciones significativas, por lo que se consideran consistentes en todos los subgrupos.

Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento o no fueron tratados (142 pacientes en el brazo de E+C y 184 pacientes en el brazo control), el 43,0% y 44,6% de los pacientes en los brazos E+C y control, respectivamente, recibieron terapia antineoplásica sistémica posterior. En el brazo E+C, las terapias sistémicas posteriores utilizadas con mayor frecuencia fueron irinotecán (25,4%), fluorouracilo (22,5%) y ácido fólico (12,7%) y en el brazo control fueron fluorouracilo (18,5%), irinotecán (16,8%), cetuximab (13,6%), oxaliplatino (10,3%) y vemurafenib (10,3%). Una menor proporción de pacientes en el brazo E+C que en el brazo control recibió terapia posterior con un inhibidor de la proteína quinasa (7,0% y 17,9%, respectivamente).

Entre los pacientes que fueron aleatorizados pero que no recibieron tratamiento del estudio, ningún paciente en el brazo E+C y 39,3% en el brazo control recibió terapia antineoplásica sistémica posterior después de la retirada del estudio, los tratamientos que recibieron con más frecuencia los pacientes del brazo control fueron: irinotecán (21,4%), fluorouracilo (21,4%), bevacizumab (14,3%), panitumumab (14,3%), ácido fólico (10,7%), oxaliplatino (10,7%) y antineoplásicos en investigación (10,7%) y en un 3,6% un inhibidor de PD-1/PD-L1 y algunos pacientes recibieron tratamiento con un inhibidor de BRAF en combinación con un inhibidor de MEK y un inhibidor de EGFR.

*Resultados de la triple terapia (encorafenib + binimetinib + cetuximab) vs. doble terapia (encorafenib + cetuximab)*

Todas las comparaciones de los brazos entre la triple y doble terapia son descriptivas y se realizaron fuera de la jerarquía de prueba formal. A fecha de corte de datos de 15-Agosto-2019, con el 40,2% y 42,3% de eventos en el brazo E+B+C respecto al brazo de E+C, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG, con medianas de 9,26 meses (IC 95%: 8,25-10,81) y de 9,3 (IC 95%: 8,05-11,30), respectivamente; HR: 0,95; IC 95%: 0,74-1,21;  $p=0,3288$ ). Los análisis de sensibilidad preespecificados de SG fueron consistentes con el análisis primario. Después de ajustar las covariables basales preespecificadas, el modelo de regresión multivariante de Cox tampoco mostró diferencias en el beneficio en supervivencia en ambos brazos (HR 0,75; IC 95%: 0,55-1,03;  $p= 0,0754$ ). La covariable preespecificada con el mayor efecto sobre la SG fue PCR basal  $>$  LSN, que se asoció con un aumento de 3,13 veces en el riesgo de muerte (HR 0,32, IC 95%: 0,23-0,44;  $p < 0,0001$ ). La presencia de metástasis hepáticas basales se asoció con un aumento de 2,35 veces en el riesgo de muerte (HR 2,35, IC 95%: 1,60-3,46;  $p < 0,0001$ ). Además, los tumores del lado derecho se asociaron con un aumento de 1,92 veces en el riesgo de muerte en comparación con los tumores del lado izquierdo (HR 0,52; IC 95%: 0,36-0,74;  $p = 0,0004$ ).

Los resultados de la variable TRG por RCIE con criterios RECIST v1.1. en el brazo E+B+C vs. E+C, fueron del 26,8% y 19,5% respectivamente y la mediana de duración de la respuesta de 4,4 meses y 5,6 meses respectivamente, siendo la DR  $\geq 6$  meses en el 31,7% y 37,2%, respectivamente. Los análisis de sensibilidad mostraron resultados consistentes con el análisis primario.

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la SLP entre los brazos E+B+C y E+C, con medianas de 4,5 meses (IC 95%: 4,2-5,5) y de 4,3 meses (IC 95%: 4,1-5,5); HR 0,90; IC95%: 0,72-1,13). Los resultados del análisis de sensibilidad para la SLP por RCIE fueron consistentes con el análisis primario de SLP, con HR similares (0,81 a 0,87). El modelo de regresión multivariante de Cox no mostró, después de ajustar las covariables preespecificadas basales, diferencia significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en el brazo E+B+C respecto a E+C no estadísticamente significativo (HR 0,84; IC 95%: 0,64-1,10;  $p = 0,2106$ ). La localización del tumor primario en colon derecho se asoció con un aumento de 1,35 veces en

el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte frente a la lateralidad del tumor izquierdo. La presencia de metástasis hepáticas basales se asoció con un aumento de 2,22 veces el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte y la PCR basal > LSN con un aumento de 1,96 veces.

Los resultados muestran una eficacia similar de la triple terapia (E+B+C) frente a la doble terapia (E+C). El beneficio en términos de supervivencia, tanto para E+B+C como para E+C frente al control, fue consistente en todos los subgrupos analizados.

#### *Resultados en calidad de vida informados por el paciente (PRO)*

El tiempo hasta el deterioro en la calidad de vida medido por la escala EORTC QLQ-C3 fue de 4,96, 4,60 y 2,20 meses en el brazo E+B+C, brazo E+C y brazo control, respectivamente, HR 0,54 (IC 95%: 0,43-0,69) del brazo E+C frente al grupo control. El tiempo hasta el deterioro en la escala FACT-C fue de 5,06, 4,63 y 2,04 meses en los grupos de triplete, doblete y control, respectivamente, HR 0,57 (IC 95%: 0,45-0,72) del brazo E+C frente al grupo control; y en la escala visual EQ-5D-5L VAS fue de 5,59, 5,36 y 2,37 meses en los grupos de triplete, doblete y control, respectivamente, HR 0,49 (IC 95%: 0,39-0,63) del brazo E+B+C frente al grupo control.

El análisis de calidad de vida mediante varias escalas (EORTC-QLQ-C30, FACT-C, EQ-5D-5L y PGIC) en este estudio no ciego, muestra una prolongación del tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida superior para los brazos experimentales (E+B+C y E+C) frente al brazo control, sin encontrarse diferencias entre la doble y triple terapia.

#### **Seguridad (20, 22)**

En el estudio BEACON, 222 pacientes con CCRm BRAF V600E recibieron al menos una dosis de fármaco del estudio del esquema E+B+C (encorafenib 300 mg QD + binimetinib 45 mg BID + régimen semanal estándar de cetuximab), 216 pacientes al menos una dosis del esquema E+C (encorafenib 300 mg QD + cetuximab QW estándar) y 193 pacientes del grupo control recibieron a elección del investigador bien irinotecán/cetuximab o FOLFIRI/cetuximab.

A fecha de corte de datos del 15 de agosto de 2019, la mediana de la duración de la exposición fue mayor en el brazo de E+B+C, que en el brazo E+C y que en el brazo control (21,0 vs. 19,3 vs. 7,0 semanas, respectivamente). Un 40,7%, 43,5% y 12,4% de los pacientes de los brazos E+B+C, E+C y control, respectivamente, recibieron  $\geq 24$  semanas de tratamiento del estudio y un 23%, 26,4% y 6,2% de los pacientes en los brazos E+B+C, E+C y control, respectivamente, recibieron  $\geq 36$  semanas de tratamiento del estudio. En el momento del corte de los datos, casi el 6% de los pacientes de los brazos E+B+C y E+C habían recibido un año de tratamiento. Un 10,1% de los pacientes de la fase aleatorizada del ensayo continuaban en tratamiento y el 61,4% de los pacientes lo habían suspendido por progresión de la enfermedad.

En el 99,1% y 98,1% de los pacientes del brazo E+B+C y E+C, respectivamente se comunicaron EA, en un 65,8% y 57,4% fueron EA de grado  $\geq 3$ , respectivamente y en un 49,5% y 39,8%, EA graves (EAG), respectivamente.

Los EA más frecuentes en el brazo E+C vs. control (> 10% de diferencia) fueron: artralgia (22,7% vs. 1,6%), mialgia (15,3% vs. 2,1%), dolor musculoesquelético (13,4% vs. 2,6%), nevus melanocítico (15,7% vs. 0%), cefalea (19,9% vs. 2,6%) y dolor en las extremidades (11,6% vs. 1,0%). Otros EA frecuentes en el brazo E+C ( $\geq 20\%$ ) fueron: náuseas (38,0%), diarrea (38,4%) y fatiga (33,3%), pérdida de apetito (31,0%), erupción cutánea (30,6%), dermatitis acneiforme (30,1%), dolor abdominal (27,8%), vómitos (27,3%), astenia (24,1%). Los EA menos frecuentes en el brazo E+C respecto al control (> 10% de diferencia) fueron: disminución de la hemoglobina (39,4% y 46,1%), diarrea (38,4% vs. 48,7%), estomatitis (6,0% vs. 23,3%), neutropenia (1,4% vs. 18,7%) y disminución del recuento de neutrófilos (0,5% vs. 10,9%).

En el brazo E+C la proporción de EA de grado 3, 4 y 5 fue: 40,3%, 6,0% y 3,7%, respectivamente. Los más frecuentes fueron: anemia (5,6%), fatiga (4,2%) y obstrucción intestinal (4,6%).

Los EA de especial interés (EAEI) con una diferencia de > 10 por 100 pacientes-mes en el brazo E+C vs. brazo control, fueron respectivamente por 100 pacientes-mes: diarrea (9,69 vs. 39,68), dermatitis acneiforme (7,48 vs. 28,98), náuseas (9,42 vs. 32,59), vómitos (5,78 vs. 16,69), estomatitis (1,11 vs. 12,13) y neutropenia (0,24 vs. 10,02).

Los EAG más frecuentes en el brazo E+C vs. control fueron: obstrucción intestinal (5,1% vs. 3,6%), infección del tracto urinario, dolor por cáncer (2,3% vs. 0,5% cada una) y dolor abdominal (2,3% vs. 2,1%). Los EAG de grado  $\geq 3$  más frecuentes en el brazo E+C vs. control fueron: obstrucción intestinal (4,2% vs. 2,6%), infección del tracto urinario (2,3% vs. 0,5%), dolor por cáncer (1,9% vs. 0,5%) e insuficiencia renal aguda (1,9% vs. 0,5%).

A fecha de corte del 15 de agosto de 2019, un 13,5%, 17,4% y 15% de los pacientes habían fallecido en los brazos E+B+C, E+C y control, respectivamente. La tasa ajustada de muertes por EA por cada 100 pacientes-meses de exposición fue de 0,74 en el brazo E+C y de 2,06 en el brazo control. La mayoría de las muertes durante el tratamiento se debieron a la progresión de la enfermedad. En el brazo de E+C hubo dos muertes por EA relacionados con el tratamiento, mientras que en el brazo E+B+C y en el brazo control, no se comunicaron muertes por EA.

Los EAG fueron más frecuentes en el brazo de la triple terapia (E+B+C) que en el de doble terapia (E+C), del 49,5% y 39,8%, respectivamente, fueron diarrea, dermatitis acneiforme, náuseas y vómitos. Sin embargo, se observó mayor incidencia de nevus melanocítico en la doble terapia vs. la triple terapia (14,4% vs. 0,5%).

El EA hematológico de grado > 3 más frecuente en el brazo E+C vs. brazo control fue la disminución de linfocitos (6,9% vs. 5,7%) y disminución de hemoglobina (5,6% vs. 5,2%). En cuanto a los EA relacionados con las pruebas séricas de laboratorio, los más frecuentes en el brazo E+C fueron el aumento de creatinina y fosfatasa alcalina (ALK)

y disminución de magnesio, y en el grupo control fueron aumento de creatinina, ALT, AST y ALK y disminución de albumina, potasio y magnesio.

Los EA y EA de grado  $\geq 3$  que llevaron a suspender total o parcialmente el tratamiento fueron menores en los brazos E+B+C y E+C que en el brazo control, 16,2% en el brazo E+B+C, el 12% en el brazo E+C y el 17,1% en el brazo control. Los EA más frecuentes que llevaron a suspender el tratamiento del estudio ( $\geq 2$  pacientes) en el brazo E+C fueron las reacciones relacionadas con la perfusión intravenosa y la obstrucción intestinal (0,9% cada una) y en el brazo control fueron la obstrucción del intestino delgado (1,6%) y deterioro de la salud física general y reacción relacionada con la infusión (1,0% cada uno). El EA que con más frecuencia llevó a interrumpir cualquier tratamiento del estudio ( $\geq 5\%$ ) con E+C fueron los vómitos (6,5%).

El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento con encorafenib fue menor en el brazo E+C que en el brazo E+B+C (12,2% y 9,5%, respectivamente).

En general el perfil de seguridad de encorafenib en combinación con cetuximab es más favorable que la combinación de encorafenib con binimetinib y cetuximab y que el tratamiento del grupo control, y aunque no parece disminuir la calidad de vida de los pacientes, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo y en pacientes  $\geq 75$  años los datos disponibles son limitados al representar solo el 9,3% en el brazo de E+C.

## DISCUSIÓN

En general, en pacientes con CCRm y mutación BRAF V600E, tanto en primera como en segunda línea se han utilizado los regímenes estándar para la enfermedad metastásica con KRAS no mutado (18, 19).

Sin embargo, la mutación BRAF V600E hace que la respuesta a los agentes anti-EGFR (panitumumab o cetuximab) sea muy poco probable a menos que se administre con un inhibidor BRAF, por lo que las guías clínicas no recomiendan utilizar anti-EGFR en estas situaciones (4, 16, 24).

En segunda línea se dispone de varios estudios fase III que exploran el papel del tratamiento antiangiogénico combinado con quimioterapia: aflibercept (VELOUR) (25), bevacizumab (TML (26), E3200 (27)), y ramucirumab (RAISE) (28), si bien estos estudios no se han realizado en pacientes BRAF mutados. Bevacizumab y aflibercept, aprobados en segunda línea de CCRm, han mostrado un beneficio marginal en SG, y no han sido comparados entre sí. La población incluida en cada uno de estos estudios es diferente, al igual que el tratamiento recibido en primera línea, por lo que resultan difícilmente comparables. No se dispone de estudios fase III aleatorizados que comparen los diferentes tratamientos biológicos disponibles en el escenario de la segunda línea. Aflibercept, en combinación con FOLFIRI está autorizado en pacientes con CCRm, que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino (29). El ensayo clínico VELOUR (25), estudio aleatorizado para comparar aflibercept + FOLFIRI frente a placebo + FOLFIRI en 1.226 pacientes con CCRm

estratificados en función del uso previo de bevacizumab y de su PS, muestra mayor eficacia con aflibercept en todos los parámetros de eficacia evaluados: SG (13,5 meses frente a 12,06 meses; HR = 0,817;  $p = 0,0032$ ), TR y SLP. En la actualidad se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos que incluyen inhibidores BRAF (vemurafenib, dabrafenib y encorafenib) como parte de la terapia en CCRm con mutación BRAF V600E. Algunos de estos estudios ya han sido publicados. El uso de estos inhibidores en monoterapia no parece aportar beneficio, sin embargo, en combinación con los anti-EGFR sí se han visto buenos resultados (8, 30). La combinación de vemurafenib con panitumumab, si bien no se encuentra autorizada, mostró una SLP de 3,2 meses (IC 95%: 1,6-5,3) y una SG de 7,6 meses (IC 95%: 2,1-no alcanzado) respecto a vemurafenib o panitumumab en monoterapia (31).

En otro ensayo clínico la combinación dabrafenib más panitumumab ha obtenido en los 20 pacientes incluidos una mediana de SLP de 3,5 meses (IC 95%, 2,8-5,8 meses) y una SG de 13,2 meses (IC 95%: 6,7-22,0 meses) (32).

Asimismo, otras combinaciones de inhibidores BRAF e inhibidores EGFR también se han evaluado y han mostrado resultados similares (33).

En pacientes con cáncer colorrectal KRAS no mutado que progresan tras dos líneas de tratamiento, la monoterapia con anti-EGFR, si no se había utilizado previamente, ofrece un beneficio relevante en SG y SLP. Cetuximab mostró aumento de SG, con una diferencia de medianas de 9,5 vs. 4,8 meses, HR 0,62 (IC 95%: 0,44-0,87); y una SLP de 3,7 vs. 1,9 meses, HR 0,42 (IC 95%: 0,30-0,58);  $p < 0,001$  (34). Panitumumab mostró una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,7 vs 1,9 meses, HR 0,45 (IC 95% 0,34-0,59); no se mostraron datos fiables de SG por la elevada proporción de cruzamiento en la población con la mejor terapia de soporte (35). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes que habían recibido previamente terapia anti-EGFR fueron excluidos del estudio y, por tanto, no serían candidatos a cetuximab más encorafenib.

Las opciones de tratamiento restantes han demostrado un limitado beneficio clínico. Regorafenib (36), autorizado en el tratamiento de CCRm tras el fracaso o ausencia de idoneidad a otras terapias (quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR), ha mostrado un efecto marginal sobre la SG, con una frecuencia de EA importante y sin mejoras claras en la calidad de vida del paciente. La combinación de trifluridina/tipiracil en el estudio RECURSE (37), mostró una ganancia en la mediana de la SG de 2 meses frente a placebo.

Hasta la fecha la única combinación autorizada para el tratamiento de pacientes con CCRm y mutación BRAF V600E, tras fracaso al menos a un tratamiento previo es encorafenib y cetuximab (22). El ensayo pivotal que ha demostrado el beneficio de esta combinación es el estudio BEACON CRC de fase III (23), el cual fue diseñado para demostrar la eficacia y seguridad de la triple terapia, por lo que todas las variables principales estaban enfocadas a este objetivo. Demostrar la eficacia de la doble terapia fue un objetivo secundario del ensayo. Se aleatorizaron 665

pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E y en progresión a una o dos líneas de tratamiento previas, a una de estas tres opciones de tratamiento (1:1:1): E+B+C (encorafenib + binimetinib + cetuximab); E+C (encorafenib y cetuximab); o a la elección del investigador, irinotecán y cetuximab o FOLFIRI y cetuximab (control). Los objetivos principales del estudio fueron la SG y la TRG de E+B+C comparada con el grupo control. Los objetivos secundarios incluían la comparación de la SG de E+C frente al grupo control, así como la comparación de la SLP, la DR, y la seguridad entre todos los grupos (22). La parte aleatorizada del estudio BEACON cumplió su objetivo principal (superioridad de E+B+C vs. control en términos de SG y TRG evaluada por el RCIE) en el análisis primario (corte de datos 11-febrero-2019), así como los criterios de valoración secundarios como la SLP y TRG (evaluada por el investigador). Los análisis de sensibilidad y, en particular, los análisis de subgrupos, confirmaron que el tratamiento E+B+C en comparación con el control, es un tratamiento más activo y eficaz en pacientes con CCRm y mutación BRAF que habían recibido una o dos líneas de tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Los resultados del análisis más actualizado (15-agosto-2019) confirmaron el cumplimiento del objetivo principal de incremento SG y TRG y del objetivo secundario con un incremento de SG y TRG de la combinación E+C frente al grupo control. Los resultados mostraron una eficacia similar del triplete (E+B+C) frente al doblete (E+C).

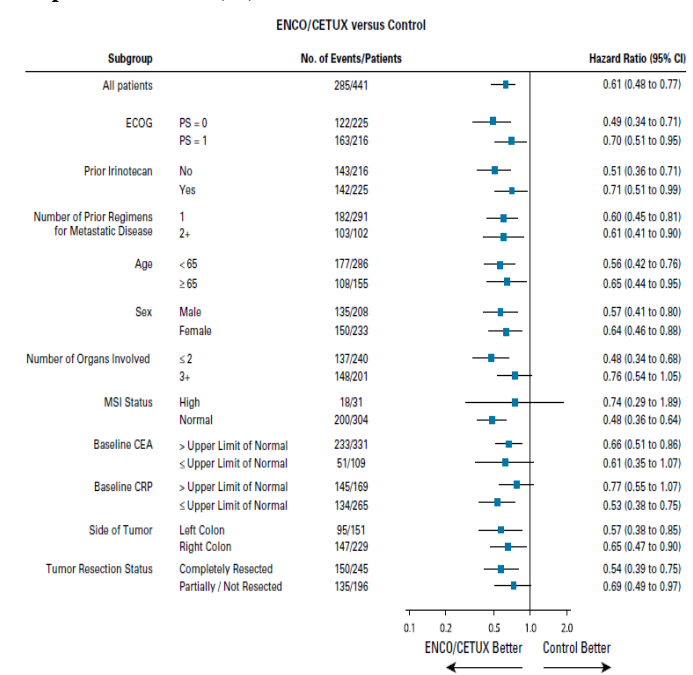
Los resultados del estudio BEACON (22) muestran una SG más prolongada tanto para la combinación E+B+C como para E+C, en comparación con el brazo de control, con medianas de SG de 9,3 meses (HR: 0,61; IC 95%: 0,48-0,77;  $p < 0,0001$ ) para E+B+C, de 9,3 meses para E+C (HR 0,60; IC 95%: 0,41-0,88;  $p=0,0002$ ) y de 5,9 meses para C (IC 95%: 5,09-7,10). TRG del 26,8%, 19,5% y 1,8%, respectivamente y SLP de 4,5, 4,3 y 1,5 meses, respectivamente. El brazo E+B+C mostró una ganancia en SG estadísticamente significativa (HR: 0,60; IC 95%: 0,47-0,75;  $p < 0,0001$ ), frente al grupo control, así como el brazo E+C frente al control (HR 0,60; IC 95%: 0,41-0,88;  $p=0,0002$ ) en el primer corte de datos de 11 de febrero de 2019, que fueron confirmados en una actualización posterior tras 6 meses más de seguimiento (23).

En el análisis actualizado del estudio BEACON (22) no se encontraron diferencias en SG entre los brazos E+C y E+B+C. El análisis comparativo entre ambas terapias, ha mostrado que la SG E+C es prácticamente igual a la del brazo E+B+C. Una HR de 0,95 y una proporción de medianas de 1,0 permiten concluir que la doble y triple terapia no difieren desde una perspectiva de eficacia. Por lo tanto, binimetinib no parece aportar beneficio a la combinación E+C en la SG.

Los resultados del análisis de subgrupos para SG del estudio BEACON con fecha de corte de 15-agosto-2019 (38) fueron generalmente consistentes con el análisis general. Tanto la doble terapia (E+C) como la triple terapia (E+B+C) mostraron una mejora de la SG en comparación con el control en todos los subgrupos analizados.

En la Figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de la combinación de encorafenib con cetuximab respecto al control (38).

**Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos para SG de la combinación de encorafenib con cetuximab respecto al control (38).**



Abreviaturas: CEA: antígeno acinoembrionario; CRP: proteína, C-reactiva; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ENCO/CETUX, encorafenib + cetuximab; MSI: inestabilidad de microsatélites.

Los datos actualizados de TRG también fueron consistentes y confirmaron los resultados iniciales que mostraron mayor número de respuestas completas (RC) y respuestas parciales (RP) confirmadas en los brazos de la triple y doble terapia en comparación con el control (22). En pacientes con más de un tratamiento previo, las tasas de respuesta fueron del 24% (IC del 95%, 15 a 35) para la triple terapia (E+B+C), del 19% (IC del 95%, 11 a 30) para la doble terapia (E+C) y del 1% (IC del 95%, 1 a 7) para el control (38). En cuanto a la duración de la respuesta (DR), la mediana de DR en el brazo de la triple terapia (E+B+C) fue de 4,4 meses (IC del 95%, 3,7 a 7,3), en el brazo de encorafenib y cetuximab fue de 5,5 meses (IC del 95%, 4,1 a 8,3) y en los cuatro pacientes con respuesta en el brazo control fue de 5,5 meses (IC del 95%, 2,6 a no alcanzada) (38). El análisis actualizado de SLP confirma que el análisis primario era maduro y las diferencias numéricas observadas en la comparación de E+B+C vs. E+C con respecto a TRG y DR no son clínicamente relevantes. Durante el procedimiento se retiró la solicitud de autorización para la triple terapia (E+B+C), por un mejor balance beneficio/riesgo para la combinación E+C (22).



Un análisis del tratamiento posterior que recibieron los pacientes sugiere que estos no fueron diferentes entre los brazos de tratamiento de la doble y triple terapia, y parece poco probable que hayan influido de forma importante en los resultados de SG (38).

En el informe completo del estudio se ha constatado la eficacia de la combinación E+C frente a FOLFIRI. No se dispone de comparaciones indirectas de E+C con FOLFIRI o trifluridina-tipiracil de otros ensayos en segunda línea.

En cuanto a la seguridad, se observan diferencias en ciertos EA de la triple terapia vs. doble terapia, como diarrea, dermatitis acneiforme, náuseas y vómitos, más frecuentes en el brazo E+B+C. Por otra parte, también cabe destacar el alto porcentaje de nevus melanocítico presentes en el brazo de la doble terapia (14%) y prácticamente ausente en los brazos restantes del estudio.

El perfil de toxicidad de la combinación de encorafenib y cetuximab descrito en el estudio BEACON CRC (22, 23) no sugiere un impacto diferencial negativo respecto a las alternativas previas de tratamiento en este contexto, mientras que muestra menor toxicidad y prolongación en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida frente al brazo control, aunque los EA pueden considerarse relevantes en el contexto de terapias dirigidas, la incidencia de EA con encorafenib en combinación con cetuximab fue del 98% frente a un 87% en el brazo control, siendo el 50% con E+C vs. 61% con control EA de grado  $\geq 3$ , EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento del 21,3% vs. 42,5%, 9,7% vs. 13,1% EAG relacionados con el tratamiento y un 4,2 % y 11,9% con E+C y control, respectivamente, suspendieron el tratamiento por EA relacionados. Las muertes durante el tratamiento fueron del 17,6% y 15% de los pacientes del brazo E+C y control, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes de la combinación de encorafenib con cetuximab fueron: fatiga (56,9%), náuseas (38,0%), diarrea (38,4%), dermatitis acneiforme (33,3%), dolor abdominal (36,6%), artralgia/dolor musculoesquelético (31,5%), disminución del apetito (31,0%), erupción cutánea (30,6%), y vómitos (27,3%), artralgia (22,7%) y dolor de cabeza (19,9%). El tratamiento con encorafenib y cetuximab, comparativamente con el brazo control, se asoció a una menor incidencia de diarrea, estomatitis, y alteración en los valores de transaminasas; mientras que se asoció a un incremento en la incidencia de artromialgias, cefalea, así como una alteración en las cifras de creatinina y hemoglobina. La evaluación de la calidad de vida es una variable relevante en pacientes en los que la expectativa de vida es corta y fue favorable a la combinación de encorafenib con cetuximab. El comparador, cetuximab más irinotecán o FOLFIRI, añade de forma innecesaria la toxicidad de la quimioterapia en pacientes que ya hayan progresado tras una terapia con irinotecán, que son más de la mitad en el ensayo, y un tercio de los mismos en un escenario de tercera línea.

Con respecto al perfil clínico en las poblaciones especiales de interés, en particular los ancianos, es necesario destacar que la población incluida en el estudio BEACON fue relativamente joven, como sugiere la mediana de edad de 61 años, con un número de pacientes  $\geq 75$  años limitado, lo

cual se considera una limitación ya que estos pacientes son una gran proporción de la población diana.

Un problema de diseño del estudio BEACON es que la estimación del tamaño de la muestra se basó en la hipótesis de que la triple terapia (E+B+C) era superior al control, mientras que no se estableció una hipótesis de la superioridad de la triple terapia (E+B+C) sobre la doble terapia (E+C). El brazo control seleccionado para el estudio resulta difícil de justificar, al no disponer de datos de eficacia consistentes de cetuximab en cáncer colorrectal avanzado BRAF mutado (5, 39), las guías SEOM, ESMO y NCCN no recomiendan el tratamiento con anti-EGFR en cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E (24, 40, 41); circunstancias que hacen poco recomendable y justificable la selección de las opciones de tratamiento del brazo control. Por ello, podría plantearse si, pese a alcanzar el beneficio estadísticamente significativo, el resultado alcanzado mediante el uso de una doble o triple terapia dirigida tras la selección molecular de los pacientes, frente a un tratamiento no dirigido no adecuado, es aceptable. Tampoco se muestra la proporción de pacientes del brazo control que recibe cada una de las opciones propuestas, ni la eficacia de cada esquema por separado. El desarrollo lógico de la estrategia de tratamiento dirigido mediante la selección molecular para el cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E pasa por su evaluación en líneas anteriores de tratamiento. Además, los pacientes en el grupo control aleatorizados pero no tratados pueden haber sesgado ligeramente el resultado en cuanto al criterio de valoración principal. Parece que, según los datos aportados por el ensayo, en el que la variable principal fue SG, y la variabilidad en las líneas de tratamiento previas y posteriores de los pacientes incluidos, hace difícil establecer una conclusión clara del beneficio que aporta la combinación al tratamiento del CCRm.

La selección de los pacientes candidatos a la combinación de tratamiento con encorafenib y cetuximab precisa de la determinación del estado mutacional de BRAF. Concretamente, debe existir la mutación V600E en el codón BRAF 600.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento de combinación de encorafenib con cetuximab en pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E tras progresión a una o dos terapias previas, ha mostrado beneficio en SG, con una diferencia de medianas de 3,4 meses (9,3 vs. 5,9 meses) y un HR de 0,60 (IC 95%: 0,41-0,88), frente a cetuximab asociado a irinotecán o a cetuximab asociado a FOLFIRI (grupo control), en un estudio fase III, aleatorizado, abierto (estudio BEACON). Se observaron también diferencias estadísticamente significativas en SLP (HR 0,40; IC 95%: 0,30-0,55). La combinación de encorafenib y cetuximab ha mostrado una mejora en la calidad de vida al prolongar el tiempo hasta el deterioro, respecto al grupo control.

La combinación encorafenib con cetuximab presenta un perfil de efectos adversos diferente a la quimioterapia. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) fueron fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, artralgia/dolor musculoesquelético, disminución del

apetito, erupción cutánea y vómitos. Cetuximab no parece tener impacto significativo en el perfil de seguridad conocido de encorafenib en monoterapia. Se desconoce la seguridad a largo plazo de la combinación.

Las guías SEOM, ESMO y NCCN no recomiendan el tratamiento con anti-EGFR en cáncer colorrectal metastásico y mutación BRAF V600E. La relevancia clínica del beneficio observado en el ensayo BEACON es cuestionable debido a que el comparador utilizado podría no ser del todo adecuado. Teniendo en cuenta las limitaciones del comparador seleccionado y así como las del estudio BEACON, que debería haberse proporcionado información sobre el tratamiento adyuvante, tiempo de evolución de la enfermedad metastásica y tratamiento para la enfermedad avanzada previo a la entrada de los pacientes en el estudio, el peor pronóstico de los pacientes con CCRm y mutación BRAF V600E, un mayor riesgo de recurrencia que los pacientes sin la mutación, que la población del estudio mayoritariamente había recibido una línea de tratamiento previa (65%), y el posible menor acceso a líneas sucesivas de tratamiento, se puede considerar que la asociación de encorafenib y cetuximab aporta beneficio frente a la terapia estándar (FOLFIRI) en segunda línea. Dado que existe incertidumbre sobre la magnitud de este beneficio, se debe evaluar individualmente la mejor alternativa para cada paciente. Sería deseable la constatación de este beneficio evaluando en práctica clínica real la eficacia y seguridad de la combinación de encorafenib y cetuximab.

No se dispone de datos en pacientes con metástasis cerebrales ni enfermedad leptomenígea. En pacientes  $\geq 75$  años y en aquellos con ECOG  $\geq 2$  los datos son limitados y no se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C), por falta de datos clínicos.

Es necesario conocer el estado mutacional del gen BRAF antes de la administración de encorafenib en combinación con cetuximab. Los pacientes deben presentar la mutación BRAFV600E en el codón V600 y haber progresado a una o dos líneas de tratamiento previo.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **BRAFTOVI**<sup>®</sup> (encorafenib) en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa.*

### GLOSARIO

**BRAF** (serine/threonine-protein kinase B-Raf; en inglés): gen que codifica a la proteína B-Raf.

**CCRm**: cáncer colorrectal metastásico.

**CEA**: Antígeno carcinoembrionario.

**EGFR** (epidermal growth factor receptor; por sus siglas en inglés): receptor del factor de crecimiento epidérmico.

**FOLFIRI**: Irinotecán (180 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas el día 1; leucovorin (ác. folínico) (400 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas el día 1; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) como dosis de ataque el día 1; luego, 5-FU (1.200 mg/m<sup>2</sup> mediante bomba ambulatoria administrada durante 46-48 horas) cada dos semanas.

**FOLFOX**: Oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas el día 1; leucovorin (ác. folínico) (200 mg/m<sup>2</sup>) en infusión de dos horas los días 1 y 2; seguidos por un bolo IV de 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) como dosis de ataque; luego, 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) mediante bomba ambulatoria administrada durante 22 horas los días 1 y 2 cada dos semanas.

**KRAS**: (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue; por sus siglas en inglés;) oncogen implicado en la oncogénesis, supervivencia celular y angiogénesis.

**VEGF**: (Vascular Endothelial Growth Factor; por sus siglas en inglés) factor de crecimiento endotelial vascular.

**XELOX**: Capecitabina oral (1.000 mg/m<sup>2</sup>) dos veces por día por 14 días, más oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 cada tres semanas.

### REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68: 394-424. doi:[10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492). Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>. (Acceso: julio 2020)
2. González Flores E. Cáncer de colon y recto. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1>. (Acceso: julio 2020)
3. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al; REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017;19(7):799-825.
4. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019; 21: 46-54.
5. Sanz-García E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. Ann Oncol 2017; 28 (11): 2648-2657.
6. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, Forgione L, Cardone C, Iannaccone A, et al. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. Ann. Oncol. 2018. 29(1): 112-118.
7. Gil-Raga M, Jantus-Lewintre E, Gallach S, Giner-Bosch V, Frangi-Caregnato A, Safontaguilera MJ, et al. Molecular subtypes in early colorectal cancer associated with clinical features and patient prognosis. Clin. Transl. Oncol. 2018. 20(11): 1422-1429.

8. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, *et al.* Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466-74.
9. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, *et al.* CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009; 58: 90-6.
10. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, *et al.* Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite- stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 6063-9.
11. Vogelaar FJ, N van Erming F, Reimers MS, van der Linden H, Pruijt H, C van den Brule AJ, *et al.* The prognostic value of microsatellite instability, KRAS, BRAF and PIK3CA mutations in stage II colon cancer patients. *Mol Med*. 2015;21:1038-46.
12. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, Corti G, Cassingena A, Crisafulli G, *et al.* Erratum: Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat. Med*. 2015. 21: 827.
13. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238
14. IPT Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en cáncer colorrectal metastásico IPT, 50/2016 Versión 1 Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza-cancer-colorrectal.pdf?x93159>. (Acceso julio 2020)
15. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein TS, Sung JJ, Boelens PG, *et al.* Colorectal cancer. *Nat. Rev. Dis. Prim*. 2015. 1: 15065.
16. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol*. 2016, 27(8): 1386-1422.
17. Yiu AJ, Yiu CY. Biomarkers in Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2016, 36: 1093-1338.
18. Sahin IH, Kazmi SM, Yorloto JT, Bhadkamkar NA, Kee BK, Garrett CR. Rare Though Not Mutually Exclusive: A Report of Three Cases of Concomitant KRAS and BRAF Mutation and a Review of the Literature. *J Cancer* 2013; 4 (4): 320-2.
19. Zi-Nan Li, Lin Zhao, Li-Feng Yu, Min-Jie Wei, BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy. *Gastroenterology Report*, Volume 8, Issue 3, June 2020, Pages 192-205, <https://doi.org/10.1093/gastro/goaa022>.
20. Ficha técnica de Braftovi® (encorafenib): Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_es.pdf). (Acceso Julio 2020).
21. Ficha Técnica de Erbitux® (cetuximab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) (Acceso julio 2020).
22. European Public Assessment Report (EPAR): Braftovi® (encorafenib). N° Procedimiento: EMEA/H/C/xxxx/WS/1395. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/braftovi-h-c-4280-ws-1695-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/braftovi-h-c-4280-ws-1695-epar-assessment-report-variation_en.pdf). (Acceso julio 2020).
23. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, *et al.* Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-1643. doi:10.1056/NEJMoa1908075.
24. Actualizaciones flash de la NCCN: Recursos de la NCCN actualizados para la detección del cáncer de pulmón y los cánceres de colon y recto. Disponible en: <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindet ail.aspx?ebulletinid=1319>
25. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, *et al.* Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin- based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-506.
26. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, *et al.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.
27. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, *et al.* 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;25:1539-44.
28. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, *et al.* Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
29. Ficha Técnica de Zaltrap® (aflibercept). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Product\\_Information/human/002532/WC500139484.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPA_R_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf) (Acceso Julio 2020).
30. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V *et al.* Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-36.
31. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM *et al.* Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015;21:1313-20.

32. Corcoran RB, Andra T, Atreya CE et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with BRAF(V600E)-mutant colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2018;8:428-43.
33. Kopetz S, Desai J, Chan E et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:4032-8.
34. Karapetis CS. et al. 2008. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-65.
35. VanCutsem E, et al. Open-label phase III trial of Panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1658-64.
36. Ficha técnica de Stivarga® (regorafenib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002573/WC500149164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf). (Acceso julio 2020).
37. European Public Assessment Report de Lonsurf®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003897/WC500206248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003897/WC500206248.pdf). (Acceso Julio 2020).
38. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39:273-284.
39. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutation in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51 (5): 587-594.
40. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28 (10): 2340-2366.
41. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de encorafenib y cetuximab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico BRAF V600E mutado. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_SEOM\\_ENCORAFFENIB\\_CETUXIMAB\\_def.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_ENCORAFFENIB_CETUXIMAB_def.pdf).

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Medicamentos Sacyl**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de la Región de Murcia**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.