

Serie

Cáncer Colorrectal Metastásico

Bevacizumab biosimilar en combinación con FOLFOX o FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

The Lancet Gastroenterology & Hepatology
3(2):845-855, Feb 2018

Comentario crítico
Dr. Álvaro Romera



Bevacizumab biosimilar en combinación con FOLFOX o FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

BEVZ92 (bevacizumab biosimilar) demostró ser equivalente al producto de referencia en términos farmacocinéticos, confirmando también su eficacia clínica, inmunogenicidad y seguridad. Se trata de una alternativa más asequible para los pacientes.

Introducción

Bevacizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado recombinante que se une selectivamente, y con alta afinidad, a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Está aprobado por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. (2004) y la *European Medicine Agency* (2005) como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico, en combinación con la quimioterapia. Dos de los regímenes quimioterápicos más frecuentemente utilizados con bevacizumab son FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) y FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecan). Bevacizumab también se aprobó en terapias combinadas para otros tipos de cánceres, como el carcinoma pulmonar no microcítico metastásico o recurrente, el cáncer renal metastásico, el glioblastoma, el cáncer de mama metastásico, el cáncer de cuello uterino, y los cánceres epiteliales recurrentes de la trompa de Falopio, de ovario y peritoneales primarios.

BEVZ92 (bevacizumab biosimilar) ha sido desarrollado siguiendo lineamientos de guías para biosimilares, donde el primer escalón es focalizarse en los atributos de calidad. BEVZ92 fue similar al bevacizumab de referencia en un extenso ejercicio de caracterización fisicoquímica (estructural) y funcional (actividad biológica y afinidad de unión al VEGF). Dada la alta similitud observada *in vitro* y en los estudios preclínicos, el paso siguiente fue el trabajo clínico confirmatorio en una población sensible. Los autores se propusieron evaluar el perfil farmacocinético, la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de BEVZ92 con bevacizumab de referencia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Métodos

Se realizó un estudio aleatorizado, controlado, de tipo abierto, en 15 hospitales de Argentina, Brasil, India, España y Ucrania. Participaron pacientes de 18 años o más con cáncer colorrectal metastásico, con al menos una lesión medible, no irradiada, según los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST, Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos; versión 1.1), con un estado funcional ≤ 2 de acuerdo con el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), que no habían recibido quimioterapia previa por enfermedad avanzada o metastásica y que tenían parámetros hepáticos, renales y sanguíneos normales. Los participantes se dividieron al azar (1:1) para recibir BEVZ92 o bevacizumab de referencia y se estratificaron según el régimen de quimioterapia (FOLFOX-FOLFIRI), terapia adyuvante previa (sí-no), estado funcional según el ECOG (0-1; 2) y sitio de estudio, para que hubiera un equilibrio entre los tratamientos. El diseño del estudio fue abierto, de modo que los investigadores y los pacientes conocían la asignación terapéutica. Ambos fármacos se administraron en

una dosis intravenosa inicial de 5 mg/kg el primer día de cada ciclo, cada dos semanas, en combinación con el régimen quimioterápico elegido. Cada ciclo de BEVZ92 o de bevacizumab de referencia más FOLFOX o FOLFIRI se repitió hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable o el retiro del consentimiento por parte del participante. No se permitió la reducción de las dosis si aparecían efectos adversos; en esos casos, se procedió a posponer o a suprimir de manera permanente el tratamiento.

Para la evaluación farmacocinética, se tomaron muestras de sangre en los ciclos 1 y 7: antes de la infusión y al final de la misma y luego tras 1 hora, 2, 6, 24, 48, 72, 120, 168 y 240 horas de finalizada la infusión.

También se tomaron muestras antes de la infusión y al final de esta en los ciclos 2, 5 y 8 para controlar las concentraciones séricas de bevacizumab durante el tratamiento. Las lesiones tumorales se evaluaron al inicio y cada ocho semanas hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable o el retiro del consentimiento por parte del participante. La actividad antitumoral se evaluó por tomografía computarizada o resonancia magnética y la mejor respuesta para cada paciente se clasificó al final del estudio como respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad, de acuerdo con los criterios RECIST.

Las evaluaciones de seguridad, que comprendieron la medición de los signos vitales, el estado funcional según el ECOG, los exámenes físicos y neurológicos, la bioquímica sérica y hematológica y las pruebas de coagulación, se realizaron al inicio y a lo largo del estudio (el primer día de cada ciclo y 30 días después del final de la investigación). Se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones durante la pesquisa, al final del tratamiento y cuando estuviese indicado clínicamente. Durante el estudio se registraron los efectos adversos surgidos durante el tratamiento y hasta 30 días después de su finalización.

Para las evaluaciones de inmunogenicidad se realizó, al inicio, un ensayo para la detección de anticuerpos antidroga (ADA), seguido de un análisis confirmatorio, por lo cual las muestras positivas se caracterizaron ulteriormente (medición de títulos de ADA). Se tomaron cuatro muestras de sangre (5 ml c/u) previo a la infusión: una basal, ciclo 5, ciclo 8 y 12 meses después de la primera administración del fármaco. La concentración de anti-BEVZ92 y de antibevacizumab de referencia se midió mediante electroquimioluminiscencia.

Los objetivos primarios del estudio fueron el ABC_{0-336h} (área bajo la curva de concentración-tiempo truncada, calculada desde la primera administración hasta la segunda) y durante el intervalo de dosis en el estado de equilibrio (ABC_{eq}). Los objetivos secundarios farmacocinéticos fueron las concentraciones séricas máximas (C_{max}) y mínimas (C_{min}) después de una infusión y en el estado de equilibrio, la constante de la tasa de eliminación en

la fase terminal luego de infusiones múltiples (K_{el}), la vida media de eliminación después de infusiones múltiples ($t_{1/2}$), el tiempo hasta la concentración sérica máxima después de una única infusión ($t_{máx}$), la depuración total y el volumen de distribución. Otros criterios de valoración secundarios fueron la respuesta objetiva, el beneficio clínico, la supervivencia sin progresión, la seguridad y la inmunogenicidad.

Para las evaluaciones de similaridad farmacocinética se siguieron los lineamientos de las guías regulatorias sobre bioequivalencia, por las cuales se considera que dos tratamientos no son diferentes el uno del otro si el intervalo de confianza (IC) del 90% de la relación de una medida de exposición transformada logarítmicamente (ABC o $C_{máx}$) se encuentra dentro del rango de aceptación de 80% a 125%. Como complemento del análisis farmacocinético principal se hizo un análisis farmacocinético de la población descrito por Han y colaboradores. Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar. Para el análisis de seguridad se obtuvo la información de todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de la medicación de estudio.

Resultados

Participaron 142 pacientes, 71 en cada grupo, pero luego de las exclusiones quedaron 69 en el grupo de BEVZ92 y 71 en el de bevacizumab de referencia. El estudio se llevó a cabo entre el 29 de octubre de 2014 y el 13 de noviembre de 2015. La edad promedio de los participantes fue de 56.5 años, el 44% fueron mujeres y el 75%, de raza blanca; el 29% de los pacientes tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 1 y habían sido sometidos a cirugía previa. El tiempo medio de exposición al fármaco en estudio fue de 6.1 meses en el grupo de BEVZ92 y de 7.1 meses en el de bevacizumab de referencia; la mediana hasta la finalización del estudio fue de 10.2 meses y 11.8 meses, respectivamente. La mediana de la dosis acumulada fue de 65 mg/kg para el grupo de BEVZ92 y de 71 mg/kg para el de bevacizumab de referencia. Al final del estudio, todos los participantes habían interrumpido el fármaco en estudio, salvo tres participantes del grupo con bevacizumab, que continuaron bajo un régimen de uso compasivo. Ambos compuestos tuvieron perfiles farmacocinéticos de concentración-tiempo muy similares después de una infusión y en el ciclo 7 cuando se alcanzó el estado de equilibrio. La razón porcentual de las medias geométricas para ABC_{0-336h} fue del 99.4% (IC 90% 90,5-109) y, para ABC_{ee} , del 100% (IC 90% 90,2-112), estableciéndose entonces la bioequivalencia de BEVZ92 con bevacizumab de referencia, ya que el IC del 90% cayó dentro del rango de bioequivalencia entre el 80% y el 125%. La disposición bicompartimental de bevacizumab quedó bien descrita en el modelo utilizado, con una buena concordancia entre las observaciones y las predicciones. Las estimaciones farmacocinéticas poblacionales de depuración, volumen central de distribución y $t_{1/2}$ para un sujeto típico de 70 kg fueron de 9 ml/h, 2.9 l y 19.6 días, respectivamente, para BEVZ92. Los parámetros derivados del modelo individual mostraron valores similares para BEVZ92 y bevacizumab de referencia (depuración de 9 ml/h contra 9.3 ml/h, volumen central de 320 l contra 3213 l, depuración intercompartimental de 18.1 ml/h contra 20.9 ml/h y volumen periférico de 2875 l contra 2750 l). La eficacia fue similar entre los grupos según los criterios RECIST, con una respuesta objetiva del 49% (IC 95%: 37 a 61) y 56% (IC 95%: 44 a 68) para bevacizumab de referencia. Se encontró con una respuesta objetiva del 49% (IC 95%: 37 a 61) para BEVZ92 y un beneficio clínico en el 87% (IC 95%: 77 a 94) de los pacientes

del grupo de BEVZ92 y en el 92% (IC 95%: 83 a 97) en el grupo control. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 10.8 meses (IC 95%: 7.4 a 11.5) y de 11.1 meses (IC 95%: 8.6 a 12.8), respectivamente.

El porcentaje de pacientes que informaron por lo menos un efecto adverso ocasionado por el tratamiento fue similar en ambos grupos. Las reacciones adversas más frecuentes, presentes en más del 40% de los pacientes, fueron diarrea y náuseas en el grupo de BEVZ92, y diarrea, náuseas y neuropatía periférica en el grupo de bevacizumab de referencia. Los efectos adversos de grado 3 o 4 se produjeron en el 64% de los pacientes en el grupo de BEVZ92 y en el 69% en el grupo de bevacizumab de referencia; la neutropenia fue el más común en ambos grupos. La mayoría de los efectos adversos surgidos durante el tratamiento se relacionaron con los fármacos, tanto con bevacizumab como con la quimioterapia.

La hipertensión, la proteinuria y el sangrado fueron similares en los grupos de BEVZ92 y de bevacizumab de referencia. Diecinueve participantes debieron interrumpir el tratamiento por un efecto adverso: 13 en el grupo de BEVZ92 y 6 en el de bevacizumab de referencia. Un porcentaje similar de participantes informaron efectos adversos graves (28% en el grupo de BEVZ92 y 30% en el grupo de bevacizumab de referencia); los más comunes fueron neutropenia, diarrea, anemia, leucopenia, sepsis e hipotensión. En ocho pacientes del grupo de BEVZ92 y en cinco del grupo de bevacizumab de referencia se produjeron muertes debido a un efecto adverso surgido por el tratamiento. La producción de ADA fue baja y similar en ambos grupos (dos pacientes en el grupo de BEVZ92 y uno en el de bevacizumab de referencia) sin impacto en la farmacocinética, eficacia o seguridad.

Discusión

Los resultados de este estudio aleatorizado y de tipo abierto demostraron la bioequivalencia entre BEVZ92 y bevacizumab de referencia debido a que el IC del 90% para la relación de las medias geométricas para ABC_{0-336h} y ABC_{ee} se encuentran dentro del rango de bioequivalencia entre el 80% y el 125%. También, los productos fueron similares en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

Se eligieron pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con bevacizumab y quimioterapia concomitante con FOLFOX o FOLFIRI, tal como ocurre en la práctica clínica, en lugar de voluntarios sanos. Los parámetros farmacocinéticos derivados del modelo individual del análisis poblacional también mostraron resultados similares, lo que avala los resultados del análisis de bioequivalencia.

La especificidad de la unión, la afinidad o la avidéz y la cinética de unión al VEGF son los principales factores determinantes de la actividad clínica de bevacizumab. BEVZ92, como un potencial biosimilar a bevacizumab, presentó una estructura primaria idéntica, modificaciones postranslacionales y propiedades bioquímicas similares, así como la misma especificidad y afinidad por los antígenos blanco. Por ello, la concentración plasmática del fármaco es el único determinante de la actividad clínica. Para confirmar la conducta clínica similar, los criterios de valoración seleccionados deben ser sensibles para la detección de diferencias en la farmacocinética, la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia. Para confirmar el comportamiento clínico en términos de eficacia se tomó la respuesta objetivo. BEVZ92 tuvo una eficacia similar a bevacizumab de referencia con una respuesta objetiva del 49% y del 56%, respectivamente.

Estas cifras son congruentes con las publicaciones previas de bevacizumab de referencia con más diferentes regímenes quimio-

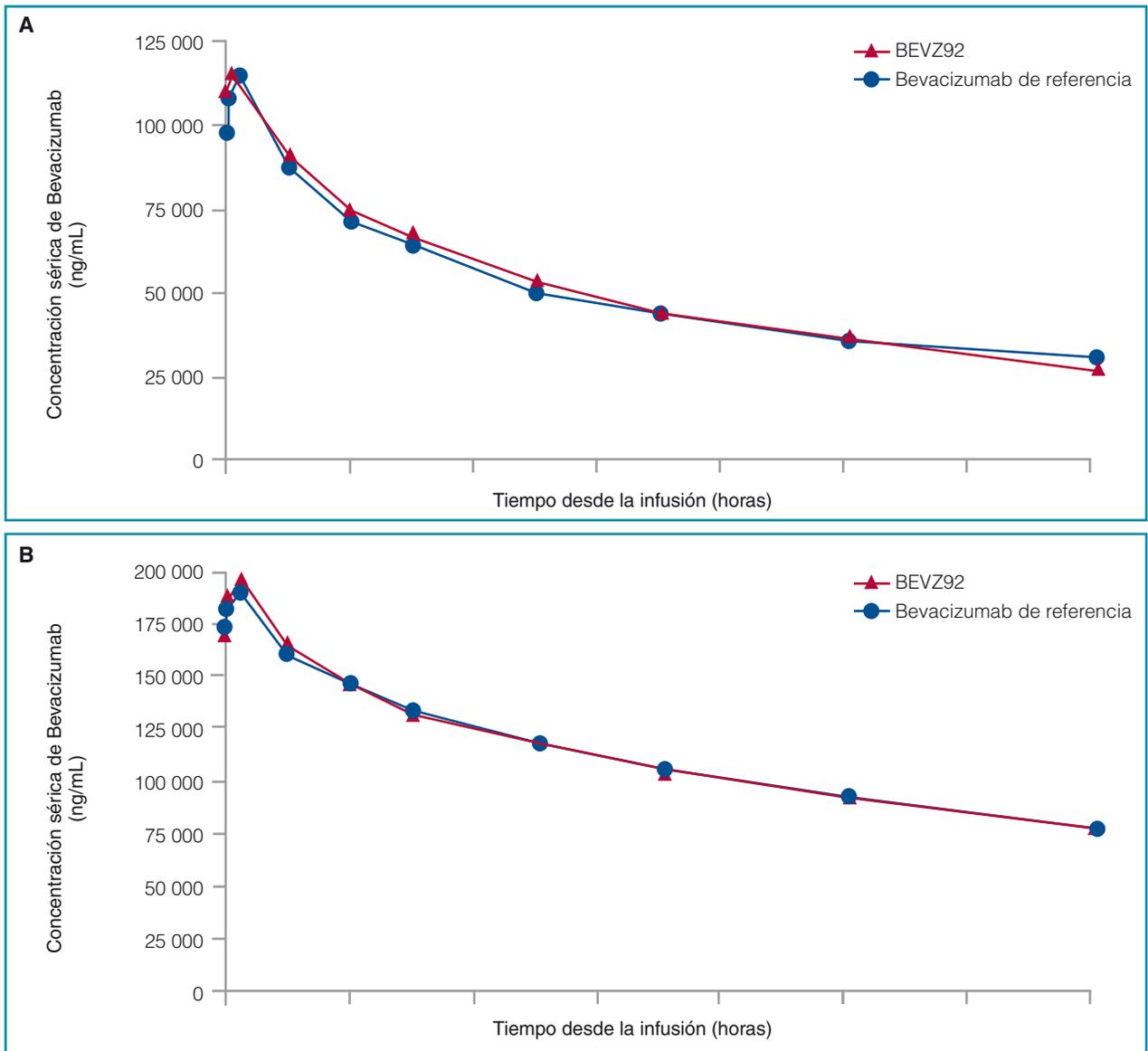


Figura 2. Concentración sérica de bevacizumab durante el ciclo 1 (A) y durante el ciclo 7 (B) en escala estándar, en todos los pacientes evaluables del grupo BEVZ92 y del grupo con bevacizumab de referencia.

terápicos en primera línea de tratamiento en cáncer colorrectal metastásico, con respuestas objetivas entre el 26% y el 57.9%. El perfil de seguridad de BEVZ92 y de bevacizumab de referencia fue similar, sin observarse diferencias relevantes en el tipo de eventos, severidad o frecuencia de los mismos. Bevacizumab es una molécula de baja inmunogenicidad y estos resultados concuerdan con los ya publicados. La incidencia de ADA surgidos con el tratamiento fue del 0.6% en los estudios clínicos con bevacizumab de referencia en el carcinoma de colon y los resultados de la presente investigación van en ese sentido. La principal limitación del estudio fue su diseño de tipo abierto.

Conclusión

BEVZ92 y bevacizumab de referencia demostraron ser bioequivalentes en cuanto a la farmacocinética, la eficacia, la inmunogenicidad y la seguridad cuando se utilizaron en combinación con los regímenes quimioterápicos de primera línea FOLFOX o FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Si BEVZ92 se utiliza del mismo modo que bevacizumab de referencia, se espera la obtención de beneficios semejantes, sin diferencias en cuanto a la seguridad, lo que permite que sea una alternativa más accesible para este tipo de pacientes con patología oncológica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siic.salud.com

Título original: Bevacizumab Biosimilar BEVZ92 versus Reference Bevacizumab in Combination with FOLFOX or FOLFIRI as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: A Multicentre, Open-Label, Randomized Controlled Trial

Autores: Romera A, Peredpaya S, Millan S y colaboradores

Fuente: The Lancet Gastroenterology & Hepatology 3(2):845-855, Feb 2018

Comentario crítico

Uso de un Biosimilar en el Tratamiento de Cáncer de Colon Metastásico

Dr. Álvaro Romera

Médico oncólogo

Instituto de Oncología de Rosario, Rosario, Argentina

Los medicamentos producidos por síntesis química suelen ser moléculas de estructura pequeña, características muy definidas y completamente reproducibles, a diferencia de los medicamentos biológicos, que son moléculas de gran tamaño, en general formadas por proteínas producidas por organismos vivos.

Existen varias definiciones de qué es un biosimilar, no obstante hay cierto acuerdo global en que es un medicamento de tipo biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad, a uno biológico de referencia que contempla la misma forma farmacéutica, posología y vía de administración que su antecesor. Esta equivalencia frente al medicamento biológico de referencia se establece mediante una evaluación de comparabilidad integral que demuestre que leves diferencias en la composición físicoquímica entre ellos, no inciden en la eficacia y en la seguridad de su utilización.

La ventaja de contar con medicamentos biosimilares está en la asequibilidad del tratamiento, puesto que disminuyen los costos y se facilita el acceso a diversas terapéuticas, sobre todo en enfermedades complejas, como lo suelen ser las oncológicas. En Europa, donde ya hay experiencia en el desarrollo y comercialización de este tipo de medicamentos, cuando un biosimilar se encuentra disponible, supone una disminución del precio en un 20-35%. Se sabe que desde el ingreso de biosimilares en la Unión Europea, se ha incrementado un 44% el acceso de pacientes al tratamiento. Los avances científicos en oncología llevan a la investigación y desarrollo de moléculas complejas con mecanismos de acción muy específicos y dirigidos, lo que impacta fuertemente en los costos de los tratamientos. En este contexto, disponer de biosimilares de alta calidad, mejora las oportunidades de muchos pacientes de alcanzar terapéuticas que pueden modificar significativamente su pronóstico y calidad de vida.

El ensayo clínico presentado en este material aporta al conocimiento global sobre el desempeño clínico de BEVZ92 (Bevacizumab biosimilar comercialmente conocido en Argentina como Bevax®), confirmando la información que se obtuvo en las otras fases del desarrollo.

Fue necesario un cambio de paradigma y de nuestro modo de pensar para lograr la autorización de los medicamentos, comprendiendo que -en el caso de los biosimilares- los objetivos primarios a evaluar están focalizados en confirmar la similitud

del producto en estudio con el producto de referencia en términos farmacocinéticos y, secundariamente, en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

Bevax®, además de comportarse farmacocinéticamente de modo similar al producto de referencia, demostró respuesta objetiva, beneficio clínico y supervivencia libre de progresión comparable, demostrando además, un perfil de seguridad acorde al descripto anteriormente para el producto médico de referencia.

En cuanto a los eventos tromboembólicos y vasculares, encontramos que aproximadamente un 20% de los sujetos presentaron hipertensión arterial con una distribución similar en ambos grupos (biosimilar y producto médico de referencia); de los sujetos que experimentaron un evento hemorrágico, 20% fue en la rama bevacizumab biosimilar y 27% en la rama producto médico de referencia, en su mayoría de intensidad leve y moderada, siendo de grado ≥ 3 en 1% en grupo BEVZ92 y 3% en grupo PMR. En eventos cardiovasculares se presentó un caso de insuficiencia cardíaca en cada una de las dos ramas. Este bevacizumab biosimilar, cumpliendo con los requerimientos y estándares regulatorios, fue autorizado para su comercialización en la Argentina (disposición de ANMAT N° 6069/2016). Como medicamento biosimilar se encuentra en un plan de vigilancia continua de seguridad, enmarcado en un Plan de Gestión de Riesgo. De este plan se obtuvieron más de 800 registros de tratamiento que recopilan datos de pacientes anonimizados tratados con el medicamento biosimilar, lo que es sumamente útil para comprender el uso clínico y confirmar su perfil de seguridad en las condiciones de la práctica habitual.

Hace poco tiempo hemos publicado un trabajo titulado "Implementing a treatment registry for a biosimilar: continuous safety surveillance of the biosimilar Bevax (bevacizumab) in Argentina" en una revista internacional (GaBI – Generics and Biosimilars Initiative Journal) donde establecimos (más allá de las limitaciones del registro) que el perfil de seguridad del biosimilar en la práctica del mundo real concuerda con las del producto médico de referencia y es consistente con los datos que se publicaron previamente.

Por lo expuesto, disponer de biosimilares de alta calidad como BEVZ92, aportan sobremanera al acceso al tratamiento y nos proveen, tanto a los médicos como a los pacientes, las garantías de estar en el camino terapéutico correcto.