



**TERAPIAS
BIOLÓGICAS**

Volumen 2 · julio 2015

AIO®

Actualidades e Innovaciones en Oncología



ENTREVISTA

Dr. Eduardo Téllez Bernal
Dr. Joaquín Reinoso Toledo
Primera reunión del CMOM

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Avances en la sobrevida
con la quimioterapia inicial
en cáncer avanzado de Próstata

El uso de crizotinib en cáncer
de Pulmón ALK-Positivo

Resultados del estudio fase III TRIBE
por el grupo oncológico
del Nord Ovest

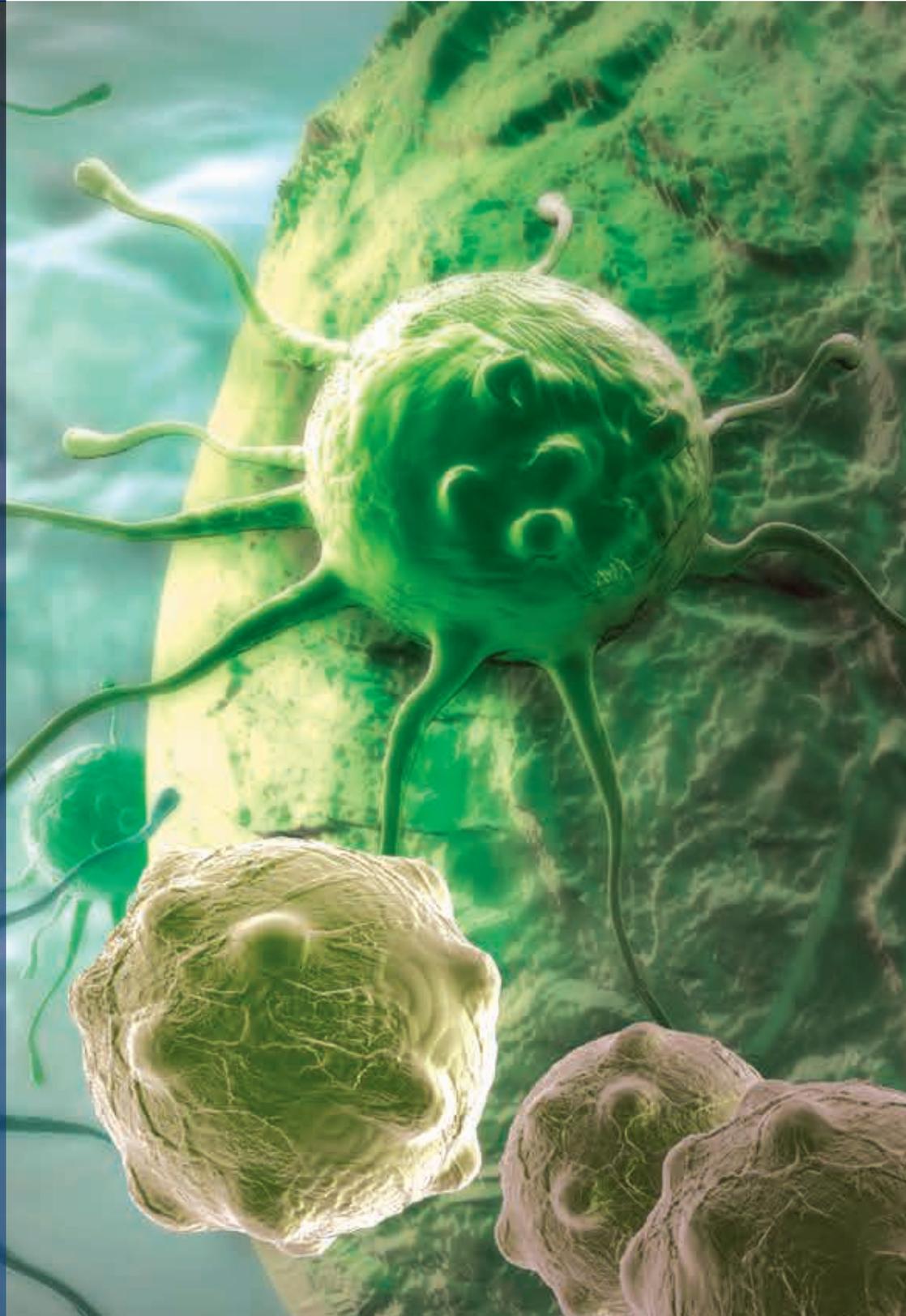
¿Palbociclib nueva herramienta
contra la resistencia endocrina?

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA, Mesilato de Eribulina

CONGRESOS

X Congreso de Terapias Biológicas



Una publicación de Comexfarma
Empresa Enfocada a la Salud



El compromiso se une a la compasión

El compromiso y pasión de Eisai por el cuidado de los pacientes a nivel mundial es la fuerza que nos mueve a crear productos innovadores que ayudan a satisfacer sus necesidades. Nuestro objetivo es contribuir al bienestar de los pacientes y sus familias. En Eisai, *el cuidado de la salud humana* es nuestra meta.



h/hc
human health care

Editorial



Es un gusto para mí seguir colaborando con la comunidad oncológica nacional para continuar con la difusión de los puntos de vista de nuestros compañeros oncólogos en diversos temas de acuerdo a su experiencia, lo cual es enriquecedor para todos y propicia un mejor intercambio de ideas. Además, contar con múltiples opiniones de algunos colegas y puntos de vista diferentes, con los que podemos estar o no de acuerdo, contribuye para robustecer nuestra capacidad de decisión en la elección de los tratamientos que día a día tenemos que prescribir a los pacientes.

En este segundo número contamos con la opinión de Dr. Eduardo Téllez, sobre los avances del Colegio Mexicano de Oncología Médica y algunos aspectos del ISSSTEP, institución para la cual trabaja, acerca de los alcances de cierta problemática y soluciones que se presentan en la institución encaminadas a proporcionar mejor atención a sus derechohabientes. Al final, incluimos en la sección cultural, algunas recomendaciones que nos hace el Dr. Téllez sobre vinos que es uno de los tópicos que le apasionan y nunca pierde oportunidad para compartir con los amigos sus experiencias en este ámbito y la mejor recomendación para degustar un buen vino.

El Dr. Daniel Capdeville nos hace su comentario sobre el uso temprano de la quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásico de alto riesgo, ya que la información disponible, permite abrir una enorme puerta de posibilidades terapéuticas, pese a que aún quedan por confirmarse datos para seleccionar mejor a los pacientes con enfermedad avanzada que se puedan beneficiar de quimioterapia administrada en fases tempranas del tratamiento.

El Dr. Jerónimo Rodríguez comparte su opinión sobre el uso de crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón con la mutación ALK, sus beneficios y riesgos además de las dificultades económicas que hay que enfrentar.

Invitamos también en esta edición a la Dra. Marytere Herrera quien nos da su punto de vista sobre la respuesta, con el uso de Terapias Blanco, en este caso bevacizumab más quimioterapia, en pacientes con cáncer colorectal en donde al parecer con el estudio TRIBE se obtuvieron interesantes resultados al usar la combinación de bevacizumab con tres o cuatro medicamentos.

Finalmente la Dra. Claudia Arce comenta el uso de palbociclib en pacientes con falla a tratamiento hormonal en cáncer de mama, estudio fase III que fue presentado en el congreso de ASCO este año.



Estamos seguros que estos trabajos comentados, serán de gran utilidad para la comunidad médica.

Así mismo, me complace informarles que dado éxito obtenido con el I Simposio de Hematología en el último congreso de Terapias Blanco, incluiremos nuevos invitados para comentar artículos de Hematología con el mismo formato con que se comentan los trabajos del grupo de oncología médica.

Atentamente:
Dr. José Luis Aguilar Ponce

Certificado de licitud de contenido y de título en trámite.
Reserva de derechos al uso exclusivo del título: 04-2015-032013174900-102

Director Editorial

Dr. José Luis Aguilar Ponce

Comité Editorial Científico

Dra. Paula Cabrera Galeana
Dr. Germán Caderillo Ruiz
Dra. Patricia Cortés Bernal
Dr. D. Jaime de la Garza Salazar
Dr. Jaime Arturo Guel Pañola
Dra. Nora G. Cesarman Mauss

Dr. Omar Macedo Pérez
Dr. Juan Antonio Matus Santos
Dr. Gilberto Morgan Villela
Dr. Marcelino Ramírez Márquez
Dr. Samuel Rivera Rivera
Dr. Benito Sánchez Llamas
Dr. Eduardo Téllez Bernal
Dra. Silvia Rivas Vera

Realización:

Directora General:

Lic. Luz Gaytán Caballero
Redacción y Coordinación:
Lic. Karla I. Estrada Baca

Diseño Gráfico:
Héctor Pérez Rivera

Actualidades e Innovaciones en Oncología (AIO).
Revista trimestral (4 publicaciones al año).
Distribución gratuita a Médicos Oncólogos

Editorial:

Comexfarma de México, S.A. de C.V.
Adolfo Prieto 1458, casa 1
Col. Del Valle, C.P. 03100
Mexico D.F. Tel. 5335 0508
www.comexfarma.com
Impreso en:
Litogil, S.A. de C.V.
Calle Tolteca 169, Col. Sn. Pedro de los Pinos, Del. Álvaro Obregón
C.P. 01180, México D.F.

Contenido

ENTREVISTA

Dr. Eduardo Téllez Bernal
Dr. Joaquín Reinoso Toledo
Primera reunión del CMOM



INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA

Avances en la sobrevida con la quimioterapia inicial en cáncer avanzado de Próstata
Opinión del Dr. Daniel Capdeville García



El uso de crizotinib en cáncer de Pulmón ALK-Positivo
Opinión del Dr. Jerónimo Rodríguez Cid



Resultados del estudio fase III TRIBE por el grupo oncológico del Nord Ovest
Opinión de la Dra. Marytere Herrera



¿Palbociclib nueva herramienta contra la resistencia endocrina?
Opinión de la Dra. Claudia Arce



TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

MOA, Mesilato de Eribulina
Comentado por el Dr. Juan A. Matus Santos



ESPACIO CULTURAL

El vino, un arte que debemos comprender
Tavares Rico, un restaurante con sabor divino



CONGRESOS

X Congreso de Terapias Biológicas
Próximos Congresos



IPP'S

Información Para Prescribir

Dr. Eduardo Téllez Bernal Colegio Mexicano de Oncología Médica, del escritorio a la realidad

Dr. Eduardo Téllez Bernal, Tesorero del Colegio Mexicano de Oncología Médica.



El Dr. Eduardo Téllez Bernal, actualmente funge como tesorero del Colegio Mexicano de Oncología Médica y él personalmente ha sido testigo del interés de los Oncólogos Médicos para pertenecer a este colegio por lo que en entrevista en su consultorio le preguntamos cómo vislumbra y cómo siente la respuesta de sus compañeros a la formación del gremio.

Dr. Téllez: Efectivamente todos nosotros estamos interesados en la creación del Colegio Mexicano de Oncología Médica, sin embargo la información del mismo, tardó en llegar a todos los rincones del país; nosotros propusimos que el Congreso que organiza el INCan de terapias blanco en el mes de Abril fuera el evento para que todos los Oncólogos Médicos nos reunamos en una junta de objetivos y negocios siendo ésta nuestra primera sesión oficial realizada en

Juriquilla, Querétaro. Hasta este momento ya tenemos el proceso de registro de nuestro colegio en la Dirección General de Profesiones y esperamos que en fecha próxima se pueda avalar ante notario público para finalmente continuar con los objetivos del mismo.

AIO: Aprovechamos esta entrevista para preguntarle al Dr. Téllez como se encuentra el ISSSTEP (Hospital regional para los trabajadores del gobierno del estado de Puebla). En la adquisición de los nuevos medicamentos.

Dr. Téllez: Tú bien sabes que la Oncología Médica ha crecido de manera importante en el desarrollo de nuevos fármacos, todos los países del mundo incluyendo México han tenido problemas para adquirir nuevos medicamentos y el ISSSTEP no ha sido la excepción, sin embargo puedo decirte que en comparación de otras instituciones nosotros estamos en un lugar privilegiado, ya que a pesar de no contar con todos los medicamentos, tenemos los principales para las enfermedades más comunes en nuestro instituto, y en el año venidero haremos una propuesta para que nuestro instituto tenga todos los medicamentos en una forma racional, objetiva y bien dirigida, para que así, ningún paciente se encuentre sin la oportunidad de ser tratado adecuadamente.

AIO: ¿Considera que el alto costo de estos medicamentos pueda provocar un colapso en los sistemas de salud?

Dr. Téllez: A mi juicio no, siempre y cuando los tratamientos sean dirigidos adecuadamente a cada paciente sin realizar prescripciones que no tengan fundamento y en pacientes mal seleccionados.

AIO: Finalmente Dr. Téllez usted ha visto la evolución de la oncología ¿Cómo siente el futuro de ella?

Dr. Téllez: Efectivamente me tocó la época de oro de la quimioterapia, usándola en diversas modalidades como la infusión continua o combinándola con la radioterapia, hoy en día estamos haciendo esquemas terapéuticos a la medida basados en los blancos moleculares lo que provoca que esta enfermedad se convierta en un padecimiento crónico de larga evolución.

Dr. Joaquín Reinoso Toledo, integrante de la Mesa Directiva del Colegio Mexicano de Oncología Médica

El Colegio contará con un código de Ética Profesional en la rama de la Oncología Médica cuya función principal será la de guiar a los médicos para que el ejercicio profesional se desenvuelva en un ámbito de honestidad, legitimidad y moralidad.

La constitución del Colegio Mexicano de Oncología Médica, es hoy una realidad y representa además de un logro, compromisos y responsabilidades que se deben cumplir. Al preguntarle al Dr. Joaquín Reinoso su punto de vista sobre este hecho, siendo él integrante de la Mesa Directiva del Colegio, nos comentó:

“En esta época de retos, cambios constantes y Reformas de Salud, tenemos la posibilidad de participar de manera activa en la formación de un Colegio de Profesionistas en el área de la Oncología Médica, avalado por la Dirección General de Profesiones (DGP), bajo la Ley Reglamentaria del Artículo 5º, relativo al ejercicio de las profesiones en el Distrito Federal, el cual tendrá una figura jurídica que le permitirá proteger los intereses profesionales de los Oncólogos Médicos. Entre los compromisos y obligaciones adquiridos se encuentran el vigilar el ejercicio profesional con objeto de que éste se realice dentro del plano legal y moral; auxiliar a la administración pública; promover la expedición de leyes, reglamentos y reformas relacionados a la Oncología Médica en beneficio de los pacientes oncológicos; asimismo, fungirá como árbitro en los conflictos entre profesionales.”

El Colegio contará con un código de Ética Profesional en la rama de la Oncología Médica cuya función principal será la de guiar a los médicos para que el ejercicio profesional se desenvuelva en un ámbito de honestidad, legitimidad y moralidad.

El Dr. Reinoso asegura que hay grandes expectativas sobre la constitución del Colegio y que el proyecto en sí goza de gran aceptación ente los Oncólogos Médicos de todo el país pues se intenta contar con un grupo abierto, dinámico e incluyente integrado por Oncólogos Médicos certificados en diversas instituciones y estados del país y que aporten ideas sobre diferentes temas, con especial interés en impulsar la investigación científica, promover y fomentar la apertura de centros de estudio e investigación en todo el país.



De igual forma, a través del colegio se intentará proveer el soporte necesario para que la práctica de la profesión se cumpla con estándares de calidad y competitividad mundial; así como impulsar el reconocimiento de la especialidad de Oncología Médica en las instituciones de salud públicas, ya que es prioritario que los Oncólogos recién egresados cuenten con disponibilidad laboral para lo cual se planea gestionar la apertura de nuevas plazas de Oncología Médica y disponer la oferta laboral vacante a nivel nacional, entre otras iniciativas.

El Colegio permitirá, a través de sus afiliados y las diferentes instituciones con las que se tenga interacción, llevar a cabo un censo nacional de Oncólogos Médicos calificados y ofrecerlo como datos de consulta a la población en general.

Como órgano colegiado, se podrá participar en el cabildeo de diferentes temas, tales como el equipamiento

adecuado de los centros hospitalarios y el abasto de insumos y medicamentos, tema prioritario en diferentes regiones del país pues se cuenta con evidencia de que hay pacientes que llegan a viajar entre 3 y 6 horas desde su lugar de origen para poder acceder a un tratamiento de quimioterapia.

Hoy por hoy, a nadie le queda duda de que cada médico ha emprendido una lucha para mejorar las condiciones en sus lugares de trabajo, sin embargo, la mejor batalla será aquella en la que estén unidos como gremio, para trabajar en conjunto y con objetivos específicos, parte del Plan de Trabajo Estratégico Nacional, por lo que en fechas próximas se convocará a los Oncólogos Médicos Certificados a formar parte del Colegio e integrarse a las comisiones para llevar a cabo mesas de trabajo en busca del bien común, médicos y pacientes.

El Dr. Reinoso nació en San Luis Potosí, capital en el estado del mismo nombre; es egresado de

la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP) como Médico Cirujano y cuenta con un posgrado en Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

En la actualidad es médico de base en el Servicio de Oncología Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 25 del IMSS en la ciudad de Monterrey, Nuevo León; es profesor titular de la cátedra de Oncología en la Escuela de Medicina de la Universidad de Monterrey (UDEM), y profesor adjunto de la Residencia de Oncología Médica de la UMAE no 25. Ha sido Secretario de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO), capítulo Nuevo León por 6 años y cuenta con un Centro de Investigación Privado en el que participa como Investigador Principal en protocolos de investigación internacional desde el 2010.

Primera reunión oficial para la conformación del Colegio Mexicano de Oncología Médica



Bajo la dirección del Dr. Marcelino Ramírez (Presidente) y acompañado de la mesa directiva integrada por el Dr. Ricardo Villalobos (Vicepresidente), el Dr. Joel Salazar (Secretario) y el Dr. Eduardo Téllez Bernal (Tesorero), el pasado viernes 24 de abril se realizó la primera reunión oficial para la conformación del Colegio Mexicano de Oncología Médica (CMOM), en un espacio otorgado por el X Congreso Internacional Terapias Biológicas; donde Oncólogos Médicos de todo el país se dieron cita.

La reunión tuvo como finalidad hacer una mayor difusión e informar el estado, hasta ese momento, sobre la constitución del Colegio, haciendo énfasis en la primera etapa, la cual consistió en someter a revisión en la Dirección General de Profesiones (DGP), un listado de 100 médicos con especialidad en Oncología que cuenten con cédula profesional, con el fin de obtener el visto bueno de la DGP y poder iniciar el trámite de constitución ante notario; es decir que se requieren 100 firmas de especialistas en Oncología.

La diferencia y la importancia de la formación del CMOM, resaltó el Dr. Joel Salazar en su carácter de integrante del comité de ingreso al colegio, es darle a la comunidad Oncológica un mayor alcance a nivel nacional, a diferencia de la SMEO (Sociedad Mexicana de Oncología), cuyo objetivo es la excelencia académica a través de la educación médica continua, el Colegio dará prioridad a aspectos legales y morales en los que la comunidad oncológica se encuentra hoy desprotegida. De suma importancia será la visión incluyente y tolerante así como

un espíritu de mediación y conciliación en su actuar. Como objetivos básicos el CMOM plantea proteger y supervisar el ejercicio de la Oncología Médica y velar por los intereses de los pacientes; alcanzar una profesionalización sin fronteras; contar con una representación del gremio y fomentar un alto sentido moral en un marco legal que no existe hoy en día.

El Dr. Eduardo Téllez hizo énfasis en la importancia de que todos cubran la cuota de recuperación para sufragar los gastos que tiene el colegio en su constitución; comentó que se puede participar con una aporte de \$1,500 pesos y que con el apoyo de 31 médicos es posible cubrir los gastos que generará el Acta Constitutiva; de manera sorpresiva y entusiasta el Dr. D. Jaime De La Garza Salazar; quien manifestó estar en completo acuerdo con la formación del Colegio, hizo su aportación económica en ese momento para pertenecer al mismo.

La reunión continuó con la intervención y participación de los asistentes quienes entregaron el formato de afiliación debidamente llenado, y ya que seguirán trabajando en consecuencia, esperamos que para la fecha de publicación de esta revista, la constitución del Colegio Mexicano de Oncología Médica sea una realidad.

Fue así como se realizó la primera reunión oficial del CMOM, solicitando a los presentes la difusión de boca en boca para hacer extensiva la invitación a todos los Oncólogos Médicos del país, sin dejar de considerar esta revista como el órgano oficial informativo del Colegio.

Estimado colega, si requieres mayor información, no dudes en escribirnos a la siguiente dirección de correo electrónico: info@cmom.com.mx, con gusto te daremos respuesta a cualquier duda.

¡Que no lo sorprenda el 2016!



A partir de este año, será **obligatorio** el uso de **Contabilidad Electrónica**

En **TAF** tenemos la solución que le permitirá cumplir con este requerimiento ante el SAT.

Contamos con la más avanzada tecnología, permitiéndole de forma segura y sencilla presentar su Contabilidad Electrónica; además, puede emitir cualquier tipo de CFDI tenemos paquetes desde \$350.00 anuales.



Estos son los módulos de la Contabilidad Electrónica que **TAF** tiene para usted:

EGRESOS

- Captura y validación de XML
- Proveedores
- Reporte de Egresos
- Validador de Facturas

COBRANZA

- Cuentas por Cobrar (CxC)
- Cuentas por Pagar (CxP)
- Reporte de CxC y vencimiento
- Reporte de CxP y vencimiento

CONTABILIDAD

- Pólizas
- Balanza
- Catálogo de Cuentas
- Bancos
- Reportes

PROMOCIÓN ESPECIAL PARA LECTORES DE AIO*

Pruebe nuestro Sistema de **Contabilidad Electrónica TOTALMENTE GRATIS**

por 30 días y obtenga 20 CFDI's adicionales
consulte términos y condiciones en www.efika.com

Contacto: (55)6386 7029, (55)5524 7791

ventas@efika.com, cgonzalez@efika.com, lfurrutia@efika.com, fvillegas@efika.com
Adolfo Prieto #1458 C-1, Col. Del Valle, México, D.F. C.P. 03100 www.efika-taf.com



Avances en la sobrevida con la Quimioterapia inicial en cáncer avanzado de Próstata

Zosia Chustecka 13 de Mayo, 2015. Chemo Upfront Ups Survival in Advanced Prostate Cancer. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015 Annual Meeting. Publicado en Medscape Medical News, May 31, 2015, <http://www.medscape.com/viewcollection/33394>

El estudio aleatorizado más grande en cáncer de próstata mostró que la adición de quimioterapia previa a terapia hormonal mejora significativamente la sobrevida global. Este es el segundo estudio que muestra un beneficio en sobrevida por el uso inicial de quimioterapia y ha puesto a los expertos a discutir sobre el cambio de paradigma.

“El paradigma durante años ha sido tratar el cáncer de próstata con terapia hormonal, hasta que no haya respuesta para después aplicar tratamiento con quimioterapia. Pero esta es una estrategia contraproducente, ya que se usa la quimioterapia cuando la enfermedad ha llegado a un punto donde es mucho más agresiva”, comentó el Presidente de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) Peter Yu, MD, quien es director de investigación oncológica en la Fundación Médica de Palo Alto en Mountain View y Sunnyvale, California.

Pero ahora hay información que sugiere que ésta puede ser la estrategia incorrecta – el continuó – y que puede ser mejor el uso inicial de quimioterapia que su uso como último recurso.

Sin embargo, otro experto está consternado por la publicidad que ha rodeado a los estudios que han utilizado Docetaxel inicialmente y advierte que se necesita reportar la información en un manuscrito completo y analizarla a detalle antes de realizar cambios en la práctica.

Nuevos resultados del estudio Británico

Los nuevos resultados vienen de un análisis de casi 3000 pacientes del estudio Británico STAMPEDE (Terapia Sistémica en Cáncer Avanzado o Metastásico de Próstata: Evaluación de Eficacia del Fármaco).

Los hombres con diagnóstico reciente de cáncer avanzado de próstata que iniciaron con terapia de deprivación androgénica (ADT) vivieron en promedio 10 meses más al recibir Docetaxel junto con la terapia hormonal.

Los pacientes con enfermedad metastásica fueron los de mayor beneficio, con una mediana de beneficio en sobrevida de 21 meses.

Se presentaron los resultados del estudio durante una rueda de prensa realizada previamente a la Reunión Anual 2015 de ASCO.

“Esperamos que nuestros hallazgos alienten a los doctores a ofrecer Docetaxel a los hombres con diagnóstico reciente de cáncer metastásico de próstata, en caso de estar lo suficientemente sanos para quimioterapia. También se puede considerar Docetaxel en hombres con cáncer localmente avanzado, no metastásico de próstata como parte de la terapia inicial, ya que retrasa claramente la recaída”, declaró el autor principal Nicholas David James, MD, PhD, director de la unidad de investigación oncológica en la Universidad de Warwick y consultor en oncología clínica en el Hospital Queen Elizabeth de Birmingham, en el Reino Unido.

Éste es el segundo estudio que demuestra que la adición inicial de quimioterapia puede mejorar la sobrevida. En la reunión del año pasado de ASCO se aclamaron los resultados del estudio americano CHARTED como cambio de práctica. Este estudio, realizado con 790 pacientes, mostró que la adición de Docetaxel a ADT mejoró la mediana de sobrevida global en 13.6 meses, con el mayor beneficio observado en hombres con enfermedad metastásica de gran volumen, en quienes la mediana de sobrevida global fue de 17.0 meses más.

Sin embargo, otro estudio más pequeño en Francia, GETUG-AFU 15, no encontró beneficio con el uso temprano de Docetaxel (Lancet Oncol. 2013; 14: 149-158).

Este último estudio del Reino Unido es más grande que los dos estudios previos y tuvo una población más amplia de pacientes, incluyendo alrededor de 1800 hombres con enfermedad

metastásica y 1200 con cáncer de próstata de alto riesgo, no metastásico.

“Este es el estudio más grande en su tipo y sugiere fuertemente que la adición de quimioterapia a terapia hormonal estándar puede prolongar la vida de los hombres con cáncer avanzado de próstata”, declaró el Dr. Yu, quien también elogió el diseño innovador del estudio.

El estudio STAMPEDE es un estudio en curso con un diseño multi-etapas, multi-grupo, que puede ser modificado para discontinuar terapias que se pruebe que no son efectivas, añadir terapias nuevas para ser evaluadas y también se puede adaptar a cambios en el estándar de cuidado.

Por ejemplo, en tanto el estudio estaba en progreso, se añadió la radiación al estándar de cuidado de ADT para ciertos pacientes.

El diseño multi-grupo del estudio también permitió a los investigadores evaluar si la adición de fármaco dirigido al hueso, ácido zoledrónico (Zometa, Novartis), proporcionaba algún beneficio extra. Los resultados mostraron que no.

Enfermedad metastásica y de alto riesgo

Los resultados presentados por el Dr. James y colegas en la reunión, vienen de un análisis de 2962 hombres con diagnóstico reciente de cáncer avanzado de próstata. Alrededor del 60% tenían enfermedad metastásica, el resto tenía enfermedad de alto riesgo, localmente avanzada, no metastásica (ya sea con ganglios positivos, o con 2 de 3 de los siguientes factores de riesgo: etapa T3/T4, PSA \geq 40 ng/mL, o calificación total de Gleason de 8-10).

Todos estos hombres recibieron el estándar de cuidado, que fue al menos 3 años de ADT, con radiación para pacientes que fueran apropiados. Además, algunos hombres también recibieron Docetaxel por 6 ciclos, ácido zoledrónico por 2 años, o ambos.

Después de una mediana de seguimiento de 42 meses, 948 hombres habían fallecido.

La adición de Docetaxel mejoró significativamente la mediana de sobrevida global a 77 meses, en comparación con 67 meses para ADT solo.

Para el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica, el beneficio en sobrevida fue aún mayor, con una mediana de sobrevida global de 65 vs 43

meses con ADT solo. Para este grupo de hombres con diagnóstico reciente de cáncer metastásico de próstata, Docetaxel inicial llegó a ser una práctica de rutina, dijo el Dr. James en una rueda de prensa y el sugirió que pronto cambiarán las guías clínicas para incorporar dicha recomendación.

Sin embargo, en el otro subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada pero no metastásica, la diferencia en sobrevida no fue estadísticamente significativa, pero estos datos de sobrevida aún son inmaduros, mencionó el Dr. James. Sin embargo, Docetaxel prolongó la sobrevida libre de eventos de “manera sustancial”, así que también se debería considerar en este grupo, él comentó.

Hubo un incremento en toxicidad con la adición de Docetaxel. Se reportó toxicidad grado 3/4 en el 30% de los pacientes del grupo con el estándar de cuidado; en un 50% de los pacientes que también recibieron Docetaxel; en un 32% de pacientes que también recibieron ácido zoledrónico y en 50% de los pacientes que también recibieron tanto Docetaxel como ácido zoledrónico.

Sin embargo, los investigadores mencionan que los efectos adversos fueron “manejables” y añaden que muy pocos pacientes discontinuaron debido a dichos efectos.

“Visión con precaución extrema”

Al solicitarle un comentario, el Dr. Marc B. Garnick, MD, Profesor de Medicina de Gorman Brothers en el Centro médico “Beth Israel Deaconess” en Boston y editor en jefe del Reporte Anual de la Escuela de Medicina en Harvard sobre enfermedades prostáticas, dijo que los resultados hasta ahora se deben “ver con precaución extrema antes de que la combinación de quimioterapia y terapia hormonal sean la nueva norma, especialmente con un estudio negativo”.

El Dr. Garnick apuntó que, a su entender, ninguno de los tres estudios clave han sido publicados como manuscritos completos revisados por expertos. “La incorporación de cambios bastante dramáticos – i.e., quimioterapia en una población mayormente de ancianos, con comorbilidades – sin el acceso total a todos los datos parece prematura”, comentó a Medscape.

Otro motivo de preocupación es que en base a los datos abstractos, no se puede ver quien tuvo o no acceso a terapias nuevas en segunda o tercer línea, comentó. “La pregunta principal que planteo es, si

la secuenciación de terapias nuevas en segunda o tercer línea, tales como abiraterona o enzalutamida, después del desarrollo inicial de cáncer metastásico de próstata resistente a castración seguido por quimio es mejor, peor o igual al inicio de quimio-hormono terapia temprana”.

“La toxicidad en esta población necesita evaluarse por completo, en especial en aquella con mayor probabilidad de recibir quimio”, continuó el Dr. Garnick. “Docetaxel tiene algunas toxicidades significativas y se necesita considerar la exposición de una población de pacientes que podría disfrutar de una larga remisión con terapia hormonal (sin exposición a quimio y sus toxicidades inherentes)”.

En general, el Dr. Garnick dijo que él está consternado por la publicidad que ha rodeado el aval respecto al uso mucho más temprano de Docetaxel sin la información requerida que se pueda analizar para tomar decisiones. Que a pesar de esto, algunos datos parecen tender hacia el uso potencial de la quimioterapia.

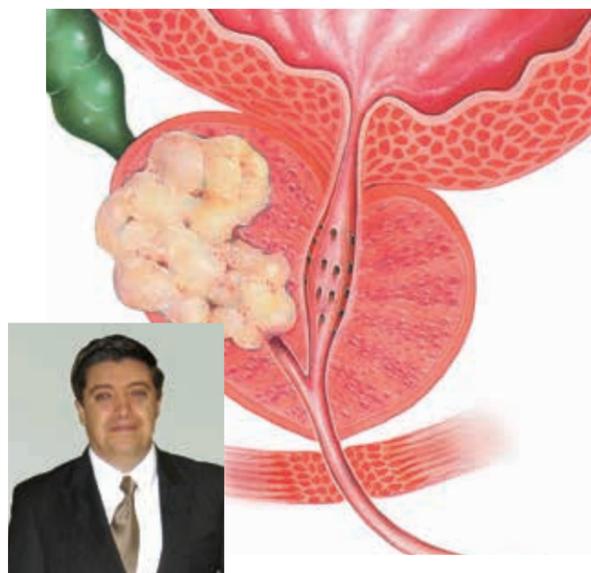
Sólo después de una evaluación más meticulosa de datos publicados por GETUG-AFU 15, STAMPEDE y CHARTED, los encargados de la atención y tratamiento de estos pacientes serán los que puedan realizar elecciones informadas”.

El estudio fue financiado por El Consejo de Investigación Oncológica del Reino Unido y de investigación Médica; y también recibió apoyo de Novartis, Sanofi-Aventis, Pfizer, Janssen y Astellas. El Dr. James reporta que es consultor y es integrante del buró de ponentes para Sanofi, Bayer, Merck, Astellas, Janssen, Pierre Fabre y Ferring; y que recibe honorarios (institucionales) de Janssen, Astellas, Pfizer y Sanofi. Algunos de sus coautores reportan consultorías y otros convenios con diversas compañías farmacéuticas. El Dr. Yu reporta acciones y otras participaciones con ContraFect, Citrix Systems, EMC Corp., Google, IBM, Oracle, FireEye y Apple y recibe financiamiento para investigación de Berg Pharmaceuticals.

Reunión Anual 2015 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO): Resumen 5001. Presentado el 31 de mayo del 2015.

Opinión del Dr. Daniel Capdeville. Avances en la sobrevida con la Quimioterapia inicial en cáncer avanzado de Próstata

Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital 20 de Noviembre ISSSTE, Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato. México.



El cáncer de próstata es una de las neoplasias de mayor frecuencia y prevalencia en México y en el mundo. En un futuro no muy lejano podríamos esperar un aumento en la población mundial con cáncer de próstata, por lo que pronto será un problema de salud de primer orden. El manejo del paciente con cáncer de próstata es desde hace mucho tiempo multidisciplinario ya que confluyen especialistas como el urólogo, el Oncólogo Médico y el radioncólogo en el tratamiento del paciente durante la evolución de la enfermedad.

Con la edad, un gran número de pacientes desarrollan comorbilidades, como cardiopatías, diabetes o enfermedades reumatológicas, todas éstas de tomarse en cuenta para cualquier manejo oncológico, pero sobre todo en etapas avanzadas. Los estudios reportados en ASCO 2015 abren un nicho de oportunidad para incorporar un tratamiento de combinación

de supresión hormonal más quimioterapia, en pacientes con cáncer de próstata refractarios a la castración o en pacientes con enfermedad metastásica de inicio, ya que en tres estudios se ha demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata metastásico; sin embargo, algunos expertos como el Dr. Marc B. Garnick y otros comentan que hay que ser cautelosos en incorporar nuevas estrategias terapéuticas, como en este caso tratamiento de hormonoterapia y quimioterapia concomitante, ya que hay estudios negativos (aunque con menor número de pacientes) y se debe de tener en cuenta el estado general de los pacientes.

Lo que sí queda claro es que:

1. El tratamiento de quimioterapia debe de instaurarse en el momento en que la enfermedad se hace resistente a la castración y no hacer cambios del manejo

hormonal esperando alguna respuesta, ya que si el paciente está bien bloqueado, y con niveles hormonales de castración química no habrá ninguna respuesta y se perderá tiempo, favoreciendo la agresividad de la enfermedad.

2. En pacientes seleccionados pienso que podría instaurarse el tratamiento combinado esperando un beneficio en la supervivencia de éstos, en espera de que estén más robustos los datos de los estudios ya existentes y los que están en marcha para estandarizar el manejo en los pacientes con cáncer de próstata metastásico de inicio con buen estado funcional y pocas comorbilidades.

3. Me parece que no debe de instaurarse un tratamiento de hormonoterapia y quimioterapia en pacientes localmente avanzados y con comorbilidades sino hasta que lleguen los estudios confirmatorios.

Excelencia médica especializada

Cerca de ti, cerca de todos

HMG Oncología, brinda a sus pacientes una atención integral de la más alta calidad, utilizando las mejores y más innovadoras prácticas; con ética, con profesionalismo y tecnología de punta.

Somos un Centro Oncológico líder, con reconocimiento a nivel nacional, reflejado en resultados clínicos, con un trato eficiente, de mayor accesibilidad y sobre todo con sentido humano.

Los servicios que ofrecemos son los más completos:

- Oncología Médica
- Radiología intervencionista
- Cirugía oncológica
- Cuidados paliativos
- Oncología pediátrica
- Urología
- Radio oncología*
- Genética
- Neurocirugía
- Psicología
- - Biopsia por estereotaxia
- Nutrición

*Convenio

Centro Oncológico: 5338 0570 Ext. 3333
Llámenos: 5338 0700 / 01800 831 5038
 Dirección: Suchil 152. Col. El Rosario
 Del Coyoacán. CP: 04380

Crizotinib en primera línea versus Quimioterapia en cáncer de Pulmón ALK-Positivo

Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Tony Mok, M.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Yi-Long Wu, M.D., Kazuhiko Nakagawa, M.D., Ph.D., Tarek Mekhail, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Federico Cappuzzo, M.D., Jolanda Paolini, B.Sc., Tiziana Usari, B.Sc., Shrividya Iyer, Ph.D., Arlene Reisman, M.P.H., Keith D. Wilner, Ph.D., Jennifer Tursi, M.Sc. y Fiona Blackhall, M.D., Ph.D., para los investigadores de PROFILE 1014. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. Publicado en The New England Journal of Medicine 2014; 371:2167-2177, December 4, 2014 / DOI: 10.1056/NEJMoa1408440, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408440#t=abstract>

Los rearrreglos del gen cinasa (ALK) de linfoma anaplásico se presentan en 3 al 5% de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLCs).^{1,2} Éstos definen un subgrupo distinto de NSCLC que ocurre típicamente en pacientes más jóvenes que nunca han fumado o sin antecedentes de tabaquismo leve y que tiene características histológicas de adenocarcinoma.³⁻⁵

Crizotinib es un inhibidor de tirosina sinasa de molécula pequeña, oral, que inhibe las cinasas ALK, MET y ROS1.⁶ En estudios fase 1 y 2, el tratamiento con crizotinib resultó en respuestas objetivas del tumor en aproximadamente el 60% de los pacientes con NSCLC ALK positivo y una supervivida libre de progresión de 7 a 10 meses.⁷⁻⁹ En un estudio aleatorizado fase 3 que incluyó pacientes con NSCLC avanzado, ALK positivo, que habían recibido quimioterapia previa con platino, crizotinib mostró eficacia superior a la de la terapia con un solo agente en segunda línea ya fuera con pemetrexed o docetaxel.¹⁰

Nosotros reportamos los resultados de un estudio en curso, internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, fase 3 (PROFILE 1014) que compara el tratamiento con crizotinib con quimioterapia con pemetrexed más platino con respecto a eficacia, seguridad y resultados reportados por el paciente en pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo sin tratamiento previo.

MÉTODO

Pacientes

Los pacientes fueron elegibles para reclutamiento al presentar NSCLC no escamoso, localmente avanzado, recurrente o metastásico, confirmado por histología o citología, que fuera positivo para un rearrreglo de ALK (determinado centralmente con el uso de un equipo de sonda con FISH para separar ALK Vysis [Abbott Molecular])¹¹ y sin haber recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada.

Supervisión del estudio

El protocolo fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional o el Comité Independiente de ética en cada centro participante y cumplió con las Guías Éticas de Investigación Biomédica que incluye sujetos humanos, las Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki y las leyes locales. El estudio fue diseñado por el patrocinador (Pfizer) y por los miembros del comité directivo de PROFILE 1014.

Diseño y tratamiento del estudio

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria en una proporción 1:1, para recibir crizotinib oral, a una dosis de 250mg dos veces al día, o quimioterapia intravenosa (pemetrexed, a una dosis de 500mg por metro cuadrado de superficie corporal, más ya sea cisplatino, a una dosis de 75mg por metro cuadrado, o carboplatino, área blanco bajo la curva de 5 a 6mg por mililitro por minuto) administrado cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos. El investigador decidió la quimioterapia con platino.

Se continuó el tratamiento hasta progresión de enfermedad definida por RECIST, desarrollo de efectos tóxicos inaceptables, muerte o retiro de consentimiento.

El objetivo final primario fue supervivida libre de progresión (el tiempo desde aleatorización a progresión definida por RECIST, evaluada mediante revisión radiológica independiente, o muerte). Los objetivos finales secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva, supervivida global, seguridad y resultados reportados por el paciente.

Evaluaciones

Se realizó evaluación del tumor durante la detección (en los 28 días previos a aleatorización), cada 6 semanas durante tratamiento y en las visitas de seguimiento post tratamiento (programadas cada 6 semanas) hasta progresión definida por RECIST.

Análisis estadístico

Nosotros estimamos que con 229 eventos de progresión o muerte, el estudio tendría un 85% de fuerza para detectar el 50% de mejora en la supervivida libre de progresión con crizotinib versus quimioterapia (desde 6 meses a 9 meses), a un nivel alfa de una cola de 0.025.

RESULTADOS

Pacientes

Se sometieron un total de 343 pacientes a aleatorización - 172 a crizotinib y 171 a quimioterapia (población con intención de tratamiento).

Eficacia

La mediana de supervivida libre de progresión fue de 10.9 meses (intervalo de confianza [CI] de 95%, 8.3 a 13.9) en los pacientes en el grupo de crizotinib, comparado con 7.0 meses (CI de 95%, 6.8 a 8.2) en pacientes en el grupo con quimioterapia (proporción de riesgo para progresión o muerte con crizotinib, 0.45; CI de 95%, 0.35 a 0.60; P<0.001).

La tasa de respuesta objetiva fue significativamente más alta con crizotinib que con quimioterapia (74% [CI 95%, 67 a 81] vs. 45% [CI 95%, 37 a 53], P<0.001). La mediana de duración de respuesta fue de 11.3 meses y 5.3 meses, respectivamente.

Las lesiones intracraneales progresaron o se desarrollaron nuevas lesiones intracraneales en 25 pacientes en el grupo de crizotinib y en 26 pacientes en el grupo con quimioterapia (15% cada uno).

La probabilidad de supervivida a 1 año fue de 84% (CI 95%, 77 a 89) en el grupo con crizotinib y 79% (CI 95%, 71 a 84) en el grupo con quimioterapia.

Entre los pacientes asignados aleatoriamente a crizotinib, 74 de 89 pacientes con enfermedad progresiva (83%) continuaron recibiendo crizotinib más allá de la progresión de enfermedad durante una mediana de 3.0 meses (rango, 0.7 a 22.6). Un total de 21 pacientes asignados a crizotinib (12%) recibieron posteriormente quimioterapia a base de platino.

Seguridad y eventos adversos

La mediana de duración de tratamiento fue de 10.9 meses (rango, 0.4 a 34.3) en el grupo de crizotinib (una mediana de 16 ciclos iniciados [rango, 1 a 50]) y 4.1 meses (rango, 0.7 a 6.2) en el grupo con quimioterapia (una mediana de 6 ciclos de quimioterapia iniciada [rango, 1 a 6]). Los eventos adversos más comunes por cualquier causa para los que la incidencia fue de al menos 5 puntos porcentuales más altos en el grupo de crizotinib que en el grupo con quimioterapia fueron alteración de la vista (con una ocurrencia de 71% de los pacientes), diarrea (en 61%) y edema (en 49%); y los

eventos para los que la incidencia fue de al menos 5 puntos porcentuales mayor en el grupo de quimioterapia que en el grupo de crizotinib fueron fatiga (con ocurrencia en el 38% de los pacientes), anemia (en 32%) y neutropenia (en 30%). Las elevaciones grado 3 o 4 de niveles de aminotransferasa ocurrió en 24 pacientes en el grupo de crizotinib (14%) y en 4 pacientes en el grupo con quimioterapia (2%), pero estas elevaciones se manejaron principalmente con interrupciones o reducciones de la dosis.

Resultados reportados por el paciente

Hubo una mejoría general significativamente mayor desde el inicio en la calidad general de vida en los pacientes que recibieron crizotinib que en los que recibieron quimioterapia (P<0.001).

Hubo una reducción general significativamente mayor desde el inicio con crizotinib que con quimioterapia en los síntomas de dolor, disnea e insomnio, evaluados con el uso de QLQ-C30.

DISCUSIÓN

Este estudio mostró la superioridad de la terapia en primera línea con crizotinib sobre quimioterapia con pemetrexed plus platino en pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo sin tratamiento previo. El tratamiento inicial con crizotinib prolongó significativamente la supervivida libre de progresión, comparado con quimioterapia a base de pemetrexed más cisplatino o carboplatino.

El tratamiento con crizotinib también se asoció con una tasa de respuesta significativamente mayor y mejoras significativamente mayores en las mediciones reportadas por los pacientes en funcionamiento físico, síntomas clave del cáncer de pulmón (tos, disnea, dolor torácico y fatiga) y calidad general de vida.

El estándar de cuidado para NSCLC de diagnóstico reciente generalmente ha sido quimioterapia con doble agente a base de platino,¹¹ excepto en el caso de NSCLC positivo a crecimiento epidérmico.

Dado que el NSCLC con ALK positivo más avanzado tiene características histológicas no escamosas, se eligió pemetrexed en combinación con cisplatino o carboplatino como quimioterapia estándar para este estudio.

(Financiado por Pfizer; PROFILE 1014 ClinicalTrials.gov número, NCT01154140.)

3. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-53.
 5. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I-III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Clin Oncol* 2014;32: 2780-7.
 7. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
 10. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
 11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
 13. Abbott Molecular. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit package insert, 2011 (http://www.abbottmolecular.com/static/cms_workspace/pdfs/US/Vysis_ALK_FISH_Probe_Kit_PI.pdf)

Opinión del Dr. Jerónimo Rodríguez Cid. El uso de crizotinib en cáncer de Pulmón ALK-Positivo

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Oncólogo Médico.



La mejor caracterización génica, la terapia dirigida e individualización del tratamiento en cáncer de pulmón siguen dando frutos. En esta ocasión corresponde al uso de crizotinib en cáncer de pulmón ALK positivo.

El estudio Profile 1014 concluye lo que muchos sospechábamos pero no podíamos asegurar hasta ver la evidencia contundente, el uso de crizotinib aumenta la supervivencia libre de progresión de los pacientes que presentan adenocarcinoma de pulmón ALK positivo (presencia de traslocación en la cinasa de linfoma anaplásico). Este estudio concluye que crizotinib aumenta la supervivencia libre de progresión 3.9 meses comparada contra la mejor quimioterapia disponible en la actualidad para los adenocarcinomas y en especial para los adenocarcinomas ALK positivo.

Crizotinib no solo demuestra ser la mejor opción en este subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de pulmón debido al aumento en supervivencia libre de progresión, sino que también alcanza mejores tasas de respuesta, mejor calidad de vida, mejor control de síntomas y hay una tendencia a mejor supervivencia global a un año (aunque no existen diferencias en supervivencia global).

Durante mucho tiempo nos acostumbramos a ver este último objetivo (supervivencia global) como un objetivo trascendental y único para que se generalizara el uso de un medicamento oncológico, sin embargo, a pesar de que este objetivo sigue siendo la mejor meta posible; en la época actual y en especial en cáncer de pulmón, este objetivo ya no es una condicionante para su uso.

La explicación es muy sencilla. El uso de crizotinib como el de otros medicamentos utilizados en cáncer de pulmón, es tan efectivo en poblaciones específicas que resulta imposible de manera responsable y ética, negar que los pacientes en el brazo de quimioterapia sean tratados con crizotinib en segunda línea, afectando metodológicamente la posibilidad de encontrar una diferencia en la supervivencia global.

Sin embargo, en mi opinión, no se debe dudar de que el beneficio de crizotinib en supervivencia global es claro y hasta cierto punto lógico a pesar de que metodológicamente sea difícil de demostrar, es decir; sabiendo con base en la evidencia, que los estudios con terapia citotóxica ofrecen una mediana en la supervivencia global de alrededor de 12 meses y que en los pacientes con crizotinib la mediana en supervivencia libre de progresión es cercana a 11 meses, es hasta cierto punto obvio que la supervivencia global de los pacientes con crizotinib es mejor que lo reportado con cualquier quimioterapia.

Esto también nos permite reflexionar si, al no verse beneficiada la supervivencia global, se debe ofrecer la terapia en pacientes con adenocarcinoma pulmonar ALK positivo desde la primera línea o hasta la



En Pfizer Oncología
estamos innovando
para controlar y curar
el **cáncer.**

¡Juntos contra
el **cáncer!**



segunda línea de tratamiento. Esta parece ser una pregunta más difícil de contestar, y es que, basado en la teoría de que al ser crizotinib un medicamento altamente eficaz en estos pacientes, se pudiera esperar a utilizarlo en los pacientes en que la quimioterapia, dada de primera línea, no fuera efectiva; sin afectar (probablemente ya que no existe ningún estudio que lo demuestre) negativamente la supervivencia de estos pacientes ya que de segunda línea recibirían crizotinib, prolongando aún más la supervivencia en esos pacientes en los cuales la primer quimioterapia citotóxica fuera efectiva. Esta teoría es peligrosa ya que recordemos que existe suficiente evidencia que explica que no todos los pacientes que inician una primera línea en cáncer de pulmón reciben una segunda línea, lo cual demuestra que la primera oportunidad es la más valiosa en hasta el 35% de los pacientes. Además sabemos que aumentar supervivencia global o supervivencia libre de progresión no son variables subrogadas de mejor

calidad de vida, control de síntomas o tasas de respuesta, es decir, no por vivir más se vive mejor. Por último, la nueva evidencia con nuevos medicamentos contra ALK de segunda generación que vencen resistencia al crizotinib y que son útiles al menos de segunda línea tras crizotinib hacen que se pueda afirmar contundentemente que crizotinib es hasta el momento el mejor tratamiento, el más efectivo y que debe ser ofrecido en todos los pacientes desde la primera línea para este subgrupo.

De aquí nace una última pregunta que soy incapaz de contestar. ¿Cómo hacer que este medicamento que ofrece un gran beneficio oncológico sea utilizado en toda la población con cáncer de pulmón ALK positivo? Me queda claro que todos debemos unirnos y hacer un esfuerzo para llevarlo a nuestros pacientes y que es necesario crear nuevos mecanismos médicos, políticos y económicos para que crizotinib sea una realidad en nuestra población.

La reducción temprana del tumor y grado de respuesta predicen el resultado a largo plazo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia más bevacizumab en primera línea:

Resultados del estudio fase III TRIBE por el grupo oncológico del Nord Ovest

C. Cremolini^{1,2}, F. Loupakis^{1,2}, C. Antoniotti^{1,2}, S. Lonardi³, G. Masi^{1,2}, L. Salvatore^{1,2}, E. Cortesi⁴, G. Tomasello⁵, R. Spadi⁶, A. Zaniboni⁷, G. Tonini⁸, C. Barone⁹, S. Vitello¹⁰, R. Longarini¹¹, A. Bonetti¹², M. D'Amico¹³, S. Di Donato¹⁴, C. Granetto¹⁵, L. Boni¹⁶ & A. Falcone^{1,2}. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. Publicado en *Annals of Oncology* 26: 1188–1194, 2015 /DOI:10.1093/annonc/mdv112, February 23, 2015, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/6/1188.abstract>

El logro en la reducción del tumor puede ser un objetivo clínicamente relevante en el tratamiento del cáncer colorrectal (mCRC). De hecho, esto no solo puede permitir la resección de las lesiones metastásicas.⁽¹⁾

Además, en la era previa a terapias blanco, se demostró una correlación de respuesta al tratamiento en primera línea con la supervivencia (OS) global.⁽²⁾

Ahora se estima la capacidad de un régimen de tratamiento para inducir la reducción del tumor por la tasa de respuesta de acuerdo a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores sólidos (RECIST) [3, 4]. RECIST con base en el tamaño se define a los respondedores versus los no respondedores mediante el logro de un 30% de reducción en

la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco como valor de corte.

Recientemente, se han desarrollado dos nuevos conceptos para captar mejor la capacidad de los regímenes de tratamiento para determinar una reducción rápida y notable: reducción temprana del tumor (ETS) y grado (profundidad) de respuesta (DoR).

El análisis post-hoc de dos estudios aleatorizados, CRYSTAL y OPUS, que evalúan la adición de cetuximab a FOLFIRI y FOLFOX en primera línea, respectivamente, mostró que el anticuerpo monoclonal anti-EGFR (MoAb) aumenta significativamente el porcentaje de pacientes que alcanzan reducción del tumor en su primer evaluación por tomografía computarizada (CT) (i.e. después de 8 semanas desde el

inicio del tratamiento). Con base en un enfoque de las características de funcionamiento del receptor en función del tiempo, se identificó una reducción de un 20% en la suma de los diámetros mayores de lesiones blanco como el corte óptimo para diferenciar a los respondedores tempranos versus los respondedores no tempranos. Se reportó una correlación significativa del ETS tanto con la supervivencia libre de progresión (PFS) como con la OS y fue más evidente en el grupo de quimioterapia más cetuximab, lo que sugiere un papel potencial de ETS como marcador predictivo de beneficio del MoAB anti-EGFR.⁽⁵⁾ La adición de panitumumab a FOLFOX en primera línea también fue capaz de aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzaron un ETS $\geq 30\%$ y el ETS se asoció con mayor supervivencia.⁽⁶⁾

El estudio fase III TRIBE comparó recientemente FOLFOXIRI más bevacizumab (bev) en primera línea con FOLFIRI más bev en pacientes con mCRC no resecable, demostrando que la intensificación de la cadena principal de la quimioterapia aumenta la PFS [objetivo final primario, 12.1 versus 9.7 meses, proporción de riesgo (HR) 0.75 (0.62–0.90), $P = 0.003$], la tasa de respuesta por RECIST (65% versus 53%, $P = 0.006$) y la OS [31.0 versus 25.8 meses, HR: 0.79 (0.63–1.00), $P = 0.054$].⁽⁸⁾ Los escaneos por CT de los pacientes reclutados en el estudio TRIBE fueron re evaluados para investigar las diferencias potenciales entre los dos brazos en términos de ETS y DoR y evaluar su correlación con resultados a largo plazo. También se evaluó la precisión predictiva de las mediciones de respuesta (respuesta RECIST, ETS y DoR) respecto a PFS, PPS y OS.

Pacientes y métodos

Estudio TRIBE

TRIBE (TRiplete más BEvacizumab) fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, conducido por el Grupo Cooperativo Italiano GONO (Gruppo Oncologico Nord Ovest) (NCT00719797). Se aleatorizaron 508 pacientes con mCRC no resecable, no tratados por enfermedad metastásica a recibir FOLFOXIRI más bev o FOLFIRI más bev como tratamiento inicial. Los pacientes recibieron hasta 12 ciclos de tratamiento de inducción de acuerdo con la asignación de aleatorización, seguido por mantenimiento con 5-fluoro uracilo y bev hasta evidencia de progresión de enfermedad en ambos brazos. El objetivo final primario del estudio fue PFS. La respuesta por RECIST fue un objetivo final secundario pre especificado. El estudio se condujo en 34 Unidades Oncológicas Italianas y fue aprobado por el comité local de ética para cada sitio participante.

Evaluaciones

Se realizó la evaluación de tumor cada 8 semanas hasta evidencia de progresión de enfermedad mediante CT. Se evaluó la actividad de los tratamientos de acuerdo a RECIST v1.0. ETS se definió como el cambio relativo en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco por RECIST en el nadir, en ausencia de nuevas lesiones o progresión de lesiones no blanco, comparadas con los datos basales. Tanto ETS como DoR fueron negativos en relación al aumento de la carga tumoral.

Análisis estadístico

Se investigó la respuesta a ETS, DoR y RECIST por su impacto pronóstico en PFS, PPS y OS. Se trató ETS como variable tanto continua como binaria ($\geq 20\%$ versus $< 20\%$). Se estimaron las distribuciones de PFS, PPS y OS usando el método de Kaplan–Meier y se compararon mediante la prueba de rangos logarítmicos. Se calcularon los HRs con intervalos de confianza (CIs) de 95% con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se usó la prueba de razón de probabilidad para evaluar la significancia estadística de todos los coeficientes. Se realizó la determinación del valor óptimo de punto de corte de acuerdo con Contal and O'Quigley.⁽⁹⁾ Se evaluó la capacidad predictiva de diferenciación de los modelos pronósticos mediante el índice de Pencina C.⁽¹⁰⁾ No se realizó ajuste para multiplicidad. LB realizó análisis estadísticos usando SAS versión 9.2 (Instituto SAS, Cary, NC) y fue ciego a estudios clínicos.

Resultados

Pacientes

441 (86.8%) de 508 pacientes aleatorizados fueron incluidos en el análisis presente. Las características basales no fueron significativamente diferentes entre la población con intención de tratamiento y la evaluable. En la población evaluable, en una mediana de seguimiento de 28.3 meses, que no incluyó los primeros cuatro meses después de aleatorización (punto de referencia), la mediana de PFS fue de 9.2 meses en el brazo de FOLFOXIRI más bev y 7.2 meses en el brazo de FOLFIRI más bev [HR: 0.79 (95% CI 0.65–0.97), $P = 0.024$]. La mediana de OS fue de 30.4 en el brazo de FOLFOXIRI más bev versus 26.9 meses en el brazo de FOLFIRI más bev [HR: 0.85 (95% CI 0.65–1.10), $P = 0.213$].

Mediciones de respuesta de acuerdo al brazo de tratamiento.

La tasa de respuesta por RECIST v1.0 fue de 71.6% en el brazo de FOLFOXIRI más bev versus 62.0% en el grupo de FOLFIRI más bev ($P = 0.043$). En la

primera evaluación por CT, la mediana de ETS fue de 31.2% en el brazo de FOLFOXIRI más bev, comparado con el 23.5% en el brazo control (P < 0.001). 141 (62.7%) de 225 pacientes en el brazo de FOLFOXIRI más bev alcanzó un ETS ≥20%, comparado con 112 (51.9%) de 216 pacientes en el brazo control (P = 0.025). La mediana de DoR fue 43.4% en el brazo de FOLFOXIRI más bev versus 37.8% en el brazo de FOLFIRI más bev (P = 0.003).

Mediciones de correlación de respuesta con parámetros de sobrevida.

ETS como variable continua se asoció significativamente con PFS (P < 0.001), PPS (P < 0.001) y OS (P = 0.001). Los pacientes que alcanzaron un ETS ≥20% tuvieron una PFS significativamente mayor que los que lograron un ETS <20% [HR: 0.78 (95% CI 0.63–0.97)], P = 0.027. En forma consistente, un ETS ≥20% se asoció con mayor PPS [17.1 versus 11.5 meses, HR: 0.65 (95% CI 0.49–0.86), P = 0.030]

y mayor OS [31.9 versus 21.9 meses, HR: 0.63 (95% CI 0.48–0.83), P = 0.001].

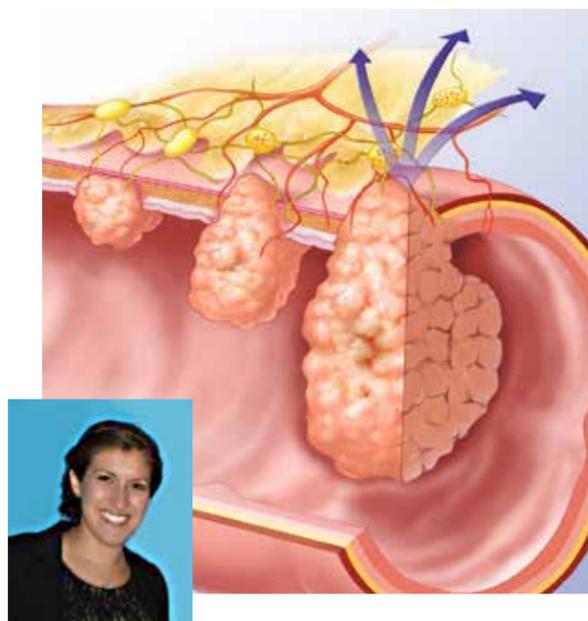
Mediciones de precisión predictiva para los parámetros de sobrevida.

Todas las mediciones de respuesta son capaces de predecir en forma precisa la sobrevida. La obtención de un ETS ≥ o < 20% parece ser capaz de predecir sobrevida con precisión particularmente alta. En nuestra cohorte, un valor de ETS igual a 17.3% resultó ser el punto de corte óptimo para la predicción de OS a largo plazo.

¹Unidad de Oncología Médica², Polo Oncológico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Instituto Toscano Tumori, Pisa; ³Unidad de Oncología Médica², Universidad de Pisa, Pisa; ⁴Unidad de Oncología Médica¹, Instituto Oncológico Veneto, IRCSS, Padova; ⁵Departamento de Oncología Médica, Universidad de Roma La Sapienza, Roma; ⁶División de Medicina y Oncología Médica, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona; ⁷Azienda Ospedaliero-Universitaria Città Della Salute e Della Scienza, Turin; ⁸Departamento de Oncología Médica, Fondazione Poliambulanza, Brescia; ⁹Departamento de Oncología Médica, Universidad Campus Biomédico, Roma; ¹⁰Unidad de Oncología Médica, Universidad Católica del Sacro Cuore, Roma; ¹¹Unidad de Oncología, Hospital Sant'Elia, Caltanissetta; ¹²Unidad de Oncología Médica, San Gerardo Hospital, Monza; ¹³Unidad de Oncología Médica, Hospital Mater Salutaris, Legnano; ¹⁴Unidad de Oncología Médica, Hospital Galliera, Génova; ¹⁵Departamento de Oncología Médica Sandro Pitigliani, Hospital Prato, Instituto Toscano Tumori, Prato; ¹⁶Unidad de Oncología Médica, Azienda Sanitaria Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo; ¹⁷Centro Coordinador de Estudios Clínicos, Instituto Toscano Tumori, Firenze

Opinión de la Dra. Marytere Herrera Martínez Resultados del estudio fase III TRIBE

Médico adscrito al Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Cancerología



El pronóstico del cáncer colorrectal metastásico (mCRC) ha mejorado gracias a la adición de terapias blanco a la quimioterapia estándar. Actualmente la mediana de supervivencia de estos pacientes es de alrededor de 30 meses en algunos ensayos, especial-

mente en pacientes con KRAS no mutado a los que se les administra tratamiento contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) más quimioterapia.¹ La reducción temprana del tamaño tumoral (early tumour shrinkage, ETS) que se define como la reducción de al menos 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco durante la evaluación radiológica temprana (usualmente 6-8 semanas posteriores al inicio del tratamiento); parece representar un poderoso factor pronóstico en carcinoma de células renales y carcinoma hepatocelular.²

Algunos análisis retrospectivos de ensayos aleatorizados sugieren que la ETS de al menos 20% se asocia con mejoría en la supervivencia global (OS) en pacientes con mCRC independientemente del tratamiento recibido. El ensayo BOND (Bowel Oncology With Cetuximab Antibody) que incluyó pacientes con mCRC refractarios a quimioterapia, presentaron disminución del tamaño tumoral al agregar cetuximab al tratamiento; éstos pacientes además, presentaron una mediana de tiempo a la progresión del tumor de 6.1 vs 1.5 meses (HR= 0.22) y una mediana de OS de 13.7 vs 6.9 meses (H= 0.21).³

En los ensayos CRYSTAL y OPUS cuando se realizó la medición de ETS (vs <20%) en pacientes con diagnóstico de mCRC KRAS no mutado que recibieron en primera línea cetuximab más quimioterapia, se encontró

MSD Oncología PRESENTA



EMEND® IV (dimeglumina de fosaprepitant)



Mayor **comodidad***,
una sola dosis

* vs. otras terapias orales.



que presentaron una supervivencia libre de progresión (PFS) mayor (medianas de 14.1 vs 7.3 meses, HR= 0.32; p < .001, medianas de 11.9 vs 5.7 meses, HR= 0.22; p < .001, respectivamente) y OS (medianas de 30.0 vs 18.6 meses, HR = 0.53; p < .001 y medianas de 26.0 vs 15.7 meses, HR = 0.43; p = .006, respectivamente) que aquellos pacientes que no habían alcanzado respuesta >20%.⁴

En el ensayo PRIME se comparó el beneficio de agregar panitumumab a la quimioterapia de primera línea en pacientes con mCRC KRAS no mutado y lo que se encontró es que aquellos pacientes que recibieron panitumumab, presentaron mayor ETS (72% vs 57; p < 0.001) y además, los pacientes que tuvieron una ETS >20% presentaron una mediana de PFS mayor (13.6 vs 6.7 meses, HR 0.52; p = .0031) y mediana de OS mayor (32.5 vs 12.6 meses, HR= 0.47, p < .0001) que aquellos que no la presentaron.⁵

Algo que llama la atención es que aquellos pacientes que no alcanzaron ETS > 20% en el estudio PRIME, presentaron tanto medianas de PFS como de OS, prácticamente iguales que aquellos pacientes que no recibieron panitumumab durante el tratamiento (6.7 vs 6.1 meses y 15.2 vs 12.6 meses, respectivamente), lo que indica que éste subgrupo de pacientes tienen mal pronóstico a pesar de haberseles agregado panitumumab y que probablemente no requieran de continuar con anticuerpo monoclonal durante el tratamiento⁵. Lo mismo sucede en el estudio CRYSTAL en PFS (7.3 vs 7.4 meses) y OS (18.6 vs 18.6 meses) como en el estudio OPUS en PFS (5.7 vs 7.2 meses) y OS (15.7 vs 17.8 meses) respectivamente.⁴

Aunque este parámetro pronóstico ha sido evaluado mayormente en ensayos que incluyen anticuerpos anti-EGFR, recientemente el ensayo TRIBE, analizó el beneficio de agregar bevacizumab a FOLFOXIRI vs

FOLFIRI / bevacizumab; y encontró que aquellos que lograron ETS, presentaron mayor PFS (17.1 vs 11.5 meses, HR 0.65, p= 0.030) y OS (31.9 vs 21.9 meses, HR 0.63, p = 0.001) que aquellos que no la habían alcanzado.⁶

Recientemente se publicó un meta análisis que evalúa la relación de la ETS y la OS / PFS, encontrando incremento en ambos parámetros (HR 0.58, p > .00001 y HR 0.57, p < .00001; respectivamente) cuando se logra una ETS >20%.²

Podemos considerar que la ETS ofrece varias ventajas: es un método sencillo para evaluar que pacientes presentan respuesta rápida mediante los criterios de RECIST, además que, puede ser un factor pronóstico que se asocia clínicamente a la reducción en el riesgo de muerte y de progresión, independientemente de la primera línea que reciban, además que puede ser una forma de disminuir toxicidad para aquellos pacientes que no alcanzan respuesta > 20% a las 8 semanas, además de disminuir costos en el tratamiento, tanto para el paciente como para las instituciones de salud. Estas conclusiones se basan en estudios retrospectivos, por tanto, son necesarios análisis de estudios prospectivos para definir el papel que tendrá este tipo de evaluación.

1. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
2. Petrelli Fausto, Pietrantonio Filippo, Cremolini Chiara, et al. Early tumour shrinkage as a prognostic factor and surrogate end-point in colorectal cancer: A systematic review and pooled-analysis. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 800-807.
3. Piessevaux H, Buyse M, De Rook W, et al. Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial). *Ann Oncol* 20:1375-1382, 2009.
4. Piessevaux Hubert, Buyse Marc, Schlichting Michael, et al. Use of Early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 31: 3764-3775, 2013
5. Douillard Jean-Yves, Siena Salvatore, Peeters Marc, et al. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 1231-122.
6. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 26: 1188-1194, 2015

¿Palbociclib nueva herramienta contra la resistencia endocrina?

Kate Johnson. Palbociclib New Tool Against Endocrine Resistance? American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015 Annual Meeting: Publicado en Medscape Medical News, June 1, 2015, <http://www.medscape.com/viewcollection/33394>

CHICAGO — La reacción principal a los resultados de PALOMA 3 fue la esperanza para revertir la resistencia endocrina del cáncer de mama, el primer estudio fase 3 de palbociclib (Ibrance, Pfizer), anunciado en una presentación de último momento en la reunión anual 2015 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

Palbociclib es el primer inhibidor de CDK4/6 para cáncer de mama y se le otorgó una aprobación

acelerada en EUA con base en la información en fase 2 al principio de este año.

El estudio fase 3 - realizado en pacientes con cáncer de mama con receptor de estrógeno (ER) positivo/HER2 negativo, tratados previamente con terapia hormonal - se detuvo prematuramente a inicios de este año, después de que un análisis interino mostrará que el fármaco incrementó en más del doble la duración del control de la enfermedad y el retraso de progresión por más de 5 meses.

“Los inhibidores de CDK4/6 representan un avance terapéutico importante en cáncer de mama metastásico ER positivo,” mencionó Joseph A. Sparano, MD, el ponente para el estudio, del Centro Médico Montefiore en Nueva York.

“Es emocionante tener un biológico nuevo, activo y bien tolerado que entre al espacio de tratamiento,” Erica Mayer, MD, profesora adjunta de medicina en la escuela de Medicina de Harvard, comentó a Oncología de Medscape. “PALOMA 3 demuestra la eficacia en cáncer de mama con receptor hormonal positivo con tratamiento previo, sugiriendo la capacidad de la inhibición de CDK4/6 para superar el reto de resistencia endocrina.”

“Para las mujeres con cáncer avanzado de mama, es notable la posibilidad de detener la progresión de la enfermedad y evitar la necesidad de quimioterapia durante meses con una simple pastilla,” añadió el experto de ASCO Don Dizon, MD, del Hospital General de Massachusetts en Boston.

PALOMA 3 aleatorizó 521 pacientes con cáncer avanzado de mama con resistencia endocrina, en una proporción de 2:1 a palbociclib (n = 341) a una dosis de 125 mg/d, vía oral por 3 semanas, seguido por 1 semana de descanso o placebo (n = 174), además de que todos los sujetos recibieron terapia endocrina estándar también con fulvestrant (Faslodex, AstraZeneca).

El estudio incluyó mujeres menopáusicas, pero también mujeres pre y perimenopáusicas que recibieron goserelina para supresión ovárica.

El objetivo final primario fue sobrevida libre de progresión (PFS), con objetivos finales secundarios incluyendo sobrevida general, seguridad, biomarcadores y resultados reportados por los pacientes.

Un análisis interino planeado, realizado después de 195 PFS eventos, mostró un beneficio significativo en el brazo con palbociclib (proporción de riesgo, 0.422), con una mediana de PFS de 9.2 meses, comparado con 3.8 meses para el brazo sólo con fulvestrant, reportó el autor principal del estudio Nicholas C. Turner, un Oncólogo Médico consultor en el Royal Marsden y líder de equipo en el Instituto de Investigación Oncológica en Londres, Reino Unido.

La combinación palbociclib-fulvestrant fue bien tolerada, aunque los eventos adversos hematológicos fueron frecuentes con palbociclib, incluyendo neutropenia (79%), leucopenia (46%), anemia (26%) y trombocitopenia (19%), comparado con 3%, 4%, 10% y 0%, respectivamente, en el brazo con placebo. Sin embargo, la incidencia de neutropenia febril fue “muy rara”, con un 0.6% en ambos brazos.

Se observaron los beneficios de la terapia combinada tanto en mujeres pre como post menopáusicas.

“Este nuevo fármaco relativamente fácil de tomar puede retrasar sustancialmente el tiempo en que las mujeres necesiten iniciar con quimioterapia, haciendo ésto un enfoque emocionante,” dijo el Dr. Turner.

“Este estudio es muy importante porque es el primer estudio fase III en demostrar la eficacia en cualquier modalidad para estos fármacos y representa los primeros datos fase III que apoyan el uso de este grupo de nuevas terapias en combinación con la terapia endocrina para mujeres con cáncer avanzado de mama hormono sensible,” Conleth Murphy, MB, BCh, BAO, oncólogo médico en el Hospital Bon Secours Hospital, en Cork, Irlanda, dijo a las Noticias Médicas de Medscape.

El Dr. Murphy publicó recientemente una revisión sobre la inhibición de CDK4/6 en cáncer de mama (Oncologist. 2015 May;20(5):483-490).

Los signos tempranos de eficacia de palbociclib ya fueron evidentes en el estudio fase 2, que dieron lugar a la aprobación acelerada para el uso con el agente endocrino letrozol en mujeres postmenopáusicas con enfermedad ER positiva, HER2 negativa.

“Pero todos hemos estado esperando los datos fase III,” dijo el Dr. Murphy. “Yo diría que esto confirma la eficacia de este agente.”

Además el estudio actual indica un papel para palbociclib en la reversión de la resistencia endocrina, añadió él.

Para mí la modalidad del estudio de mujeres que reciben terapia endocrina en segunda línea se ajusta al contexto clínico donde podría ver a palbociclib ajustado en forma natural: no todos los pacientes pueden requerir tal tratamiento combinado en primera línea, ya que algunos pacientes pueden tener enfermedad indolente que podría estar bien controlada con terapia endocrina con un solo agente durante años.”

Finalmente, PALOMA 3 confirma la utilidad de palbociclib en mujeres premenopáusicas, así como en postmenopáusicas, “abriendo las opciones a mujeres jóvenes con cáncer de mama avanzado hormono sensible,” él dijo. “Es muy reconfortante ver que el hallazgo común de neutropenia con palbociclib no se traduce en neutropenia febril clínicamente relevante, siendo este evento

Este estudio recibió financiamiento por parte de Pfizer.

El Dr. Turner y coautores reportaron relaciones con diversas compañías farmacéuticas y diversos coautores fueron empleados de Pfizer. Reunión Anual 2015 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO); Resumen LBA502. Presentado el 1 de Junio del 2015.

Opinión de la Dra. Claudia Arce Salinas. ¿Palbociclib nueva herramienta contra la resistencia endocrina?

Médico adscrito al Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Cancerología



El tratamiento de elección del cáncer de mama metastásico, hormonossensible, en ausencia de crisis visceral es la terapia endocrina, sin embargo, la mayoría de las pacientes desarrollarán resistencia a estos fármacos y tendrán progresión de la enfermedad. Uno de los mecanismos de resistencia descritos ha sido la activación de las ciclinas dependientes de cinasas (CDK por sus siglas en inglés) 4/6 que se encargan de promover la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S.

Palbociclib es un inhibidor de dichas cinasas. Palbociclib fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) el pasado 15 de febrero 2015 en una forma acelerada, por el beneficio que éste medicamento obtuvo en combinación con letrozol en supervivencia libre de progresión (SLP) de 20.2 meses en comparación con 10.2 meses del grupo tratado con letrozol solamente. El estudio que llevó a la aprobación, llamado PALOMA-1 fue realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos (HR+), HER2-negativo en primera línea de tratamiento. En este estudio, se demostró que además de la eficacia clínica, palbociclib fue un fármaco seguro y bien tolerado, sus principales efectos adversos fueron leucopenia, neutropenia, fatiga, anemia, náusea, estomatitis y diarrea.

En la pasada reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015, celebrada en la ciudad de

Chicago, Illinois, EUA; se presentaron los resultados del estudio PALOMA 3, un ensayo clínico, doble ciego, fase III que evaluó a palbociclib en combinación con fulvestrant en pacientes que habían tenido progresión con un tratamiento endocrino o quimioterapia previo. El objetivo primario del estudio fue evaluar la SLP y el objetivo secundario fue la supervivencia global (SG). 521 pacientes fueron incluidas, 347 recibieron palbociclib y fulvestrant y 174 placebo con fulvestrant. El análisis interino demostró una mediana de SLP de 9.2 meses para la combinación con palbociclib en comparación con 3.8 meses de las pacientes que recibieron fulvestrant y placebo (HR 0.422 IC 95% 0.31-0.56 $p < 0.000001$). La toxicidad reportada fue consistente con el primer estudio, en mayor proporción se presentó neutropenia, leucopenia y fatiga.

Los resultados obtenidos hasta ahora con palbociclib son bastante alentadores, pues desde hace más de una década, en la que los ensayos clínicos demostraron superioridad de los inhibidores de aromatasa sobre tamoxifen en SLP no mayor a 3 meses en primera línea, no se había demostrado una eficacia clínica tan significativa, en pacientes con cáncer de mama metastásico, hormonossensible, HER2-negativo.

En lo que respecta a las pacientes que han mostrado falla en una o más terapias hormonales o con quimioterapia, el tratamiento de elección es la combinación de exemestano y everolimus, el estudio BOLERO-2 demostró que esta combinación se asocia a una mejora en la SLP de 10.6 a 4.1 meses (HR = 0.36, $p = 3.3 \times 10^{-15}$), sin tener impacto en la SG. Sin embargo, es importante señalar que la adición de everolimus se asocia de forma significativa con mayor toxicidad, destacando la presencia de fatiga, estomatitis, anemia, hiperglucemia y neumonitis. Además el estudio BOLERO-2 reportó que el 81% de las pacientes asignadas al tratamiento con everolimus, recibieron >50% de la intensidad de dosis planeada, a diferencia de lo reportado en el estudio PALOMA-3; si bien, palbociclib se asocia con una mayor incidencia de neutropenia, la presencia de neutropenia febril fue baja (0.6%) y en el 2% de los casos hubo necesidad de discontinuar el medicamento por toxicidad.

Éstos datos confirman la excelente tolerabilidad del fármaco y lo convierten en un nuevo estándar de tratamiento en primera línea y una alternativa a everolimus en pacientes candidatas a segunda línea o más allá. ◆

MEMBRESÍA

CALIDAD de VIDA

Nuestra Especialidad es
Cuidar de Ti



Registro sin costo.



Descuento en medicamentos.



Acceso automático a programas de recompensa.



Traslado en ambulancia sin costo.*



Servicio de enfermeras con tarifa preferencial.*



Descuento en laboratorios de análisis clínicos.*



*Consulta bases y restricciones en nuestra página web.

¡Solicita una tarjeta en mostrador y afílate!

☎ 01800-337-8432

www.membresiacalidaddevida.com



MOA Mesilato de Eribulina, (Mecanismo de Acción) una nueva opción contra el cáncer de mama

Indicado en tercera línea en pacientes con "cáncer de mama metastásico localmente recurrente". Incrementa significativamente la supervivencia global.

El mesilato de eribulina es un inhibidor no taxano de los microtúbulos. Se administra por vía intravenosa a dosis de 1.4 mg/m² en un infusión de 2 a 5 min en D1 y D8, cada 21 días.

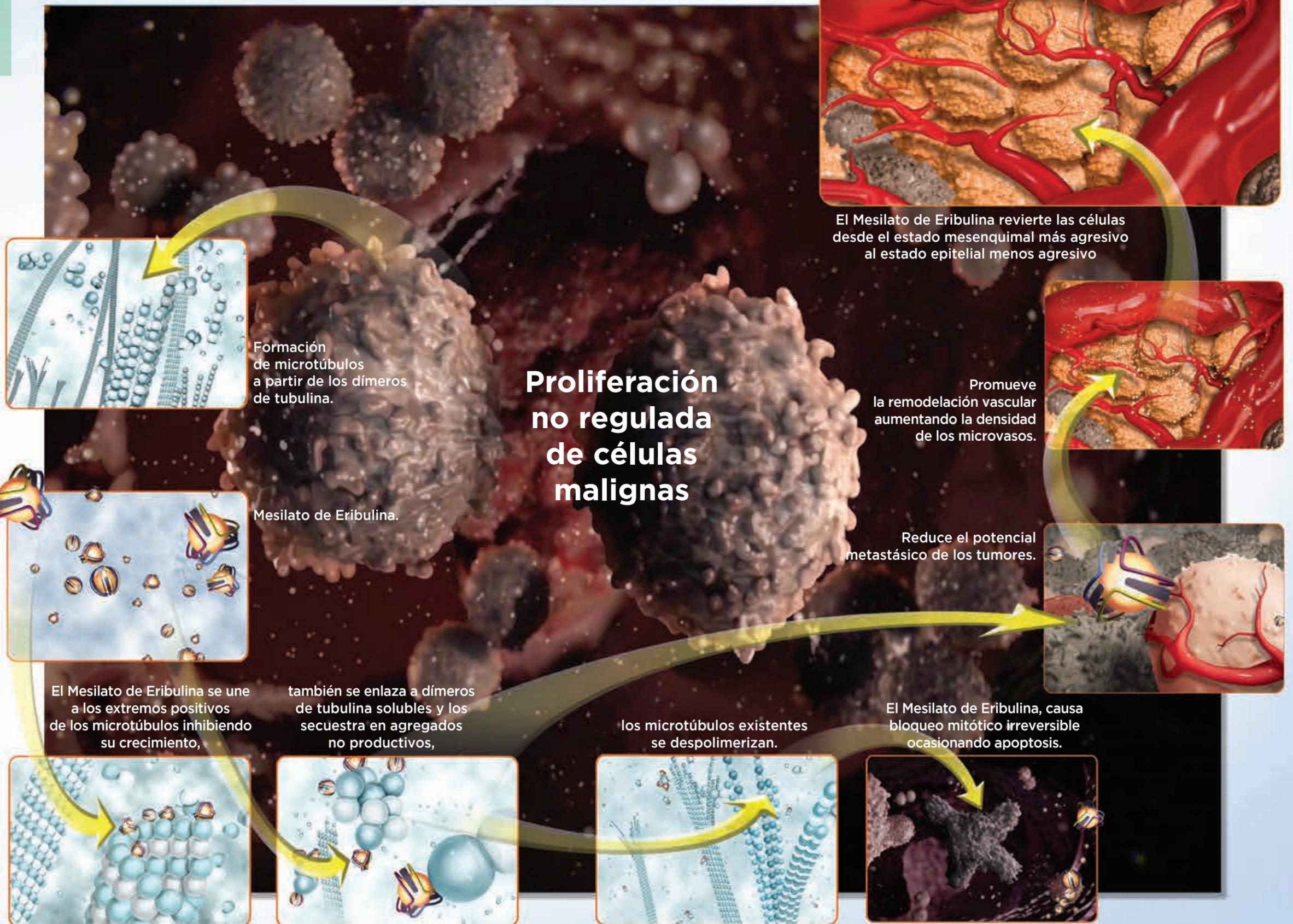
El mesilato de eribulina es un citotóxico fase específico (mitosis) el cual al momento que se forman los dímeros de tubulina se une con alta afinidad al extremo positivo de los microtúbulos (lo que le permite no afectar otras funciones no mitóticas de los microtúbulos, como la neurotransmisión) a través de este proceso se inhibe eficazmente el crecimiento de los microtúbulos y se evita la formación del huso mitótico; lo que conduce a la muerte celular por apoptosis.

Estudios preclínicos mostraron que el mesilato de eribulina promueve la remodelación vascular transformando el microambiente tumoral, lo que permite reducir el potencial metastásico.

El mesilato de eribulina demostró incrementar la supervivencia global estadísticamente significativa en pacientes intensamente tratadas a 13.2 meses en comparación con el tratamiento de elección del médico 10.6 m.



Comentado por el Dr. Juan Antonio Matus Santos, Oncólogo Médico, INCan.



El Vino, un arte que debemos comprender

El vino es jugo de uvas fermentado. Este zumo de uvas es rico en azúcar, que es el que se convierte en alcohol al ponerse en contacto con el fermento que contiene la piel de la uva madura. Aunque existen muchas otras frutas, verduras, etc., que pueden fermentar y convertirse en bebidas alcohólicas, es la uva, y sólo la uva, la que produce el auténtico vino.

Todos nosotros hemos degustado un vino, y hemos expresado diferentes opiniones del mismo, muchos de ellos me pueden gustar a mi y sin embargo a otra persona no, por lo que educar nuestro gusto y transformarlo en nuestra propia personalidad provoca gran diversidad de opiniones haciendo, de esta materia un verdadero arte y un ritual en el momento de compartir nuestra botella.

En este artículo pretendo que empecemos con lo básico identificar la etiqueta de un vino en ella lleva las expresiones de la bodega y del lugar donde se creó el vino, pueden ser desde dibujos hasta simplemente letras y números, sin embargo es necesario que consideremos los siguientes puntos a distinguir:

- 1. Nombre del vino:** Es la identificación del mismo que por lo general es la parte más vistosa de la etiqueta.
- 2. Variedad:** Nos indica la cepa o cepas con la cual fue elaborado esta información es fundamental al momento de la elección para el maridaje.
- 3. Año de cosecha:** Las cosechas en los países están calificadas y no olvidemos que cada añada es diferente ya que influye la naturaleza, el clima, que se presentó en el año marcado.
- 4. País:** Es importante conocer su origen, ya que como todos sabemos existen dos franjas geográficas del vino que podrían influir en el gusto y diferencia de cada uno.
- 5. Región:** Los países productores del vino pueden tener más de una zona de producción como por ejemplo en México existe la región de Guadalupe en Baja California y la región de Parras en Coahuila.
- 6. Bodega:** Hoy en día existe mucha información acerca de las bodegas que pueden consultarse también por internet y que describen desde el manejo de los viñedos hasta los procesos de elaboración del vino y su crianza, además de suministrar las notas de cata lo que constituye una gran ayuda al momento de seleccionar la botella.

Numerosas publicaciones especializadas nos ayudan a seleccionar y valorar de manera ordenada las bodegas y sus vinos.

7. Grados de alcohol: La reglamentación de la mayoría de los países, hace obligatoria esta información expresada en un porcentaje por volumen. Vale la

pena recordar que una uva procedente de una buena cosecha y alta concentración de azúcares dará origen a vinos de modulada graduación alcohólica y de mejor condición para la guarda.

8. Capacidad: El estándar en el comercio internacional del vino son 750ml aunque también encontramos opciones de 375ml. Algunas bodegas ofrecen botellas con capacidad de litro y medio conocidas como botellas magnum, también podrás encontrar botellas de más capacidad que pueden adornar tu cava.

9. Número de botellas: enumeración de las botellas e indicación del total de ellas.

Esta es la primera fase que tienes que tomar en cuenta para degustar un buen vino, te sugiero que cuando vayas a un restaurante le tomes una foto a la botella de vino que seleccionaste y posteriormente la bajes a tu computadora y pongas en ella tus propios comentarios, lo que tu sentiste, lo que te expresó el vino, no importa si estos son simples esto te ayudará a conocer mejor tu propio sentido del gusto. Cuando tengas oportunidad asiste a comidas de degustación donde podrás mejorar tu percepción y tu vocabulario en el mundo del vino.

Por el Dr. Eduardo Téllez Bernal



Viñedos Bodega Adobe Guadalupe, Baja California, México

Desde 1784, Tavares Rico, un restaurante con sabor divino

Restaurante Tavares, Lisboa, en el Barrio Alto Lisboaeta, Tavares nos remonta a épocas lejanas. Con cerca de 230 años de existencia, este restaurante se ha consolidado como uno de los lugares obligados al visitar Lisboa, por ser el restaurante más antiguo de Portugal y uno de los más antiguos del mundo.



Al abrir sus puertas, en 1784, la residencia donde se ubica actualmente, ofreció a Lisboa un espacio más para beber y charlar con los amigos. A partir de 1823, los hermanos Tavares decidieron que su platillo principal fuera el carisma y el trato personalizado, que aún en la actualidad, caracterizan a este lugar.

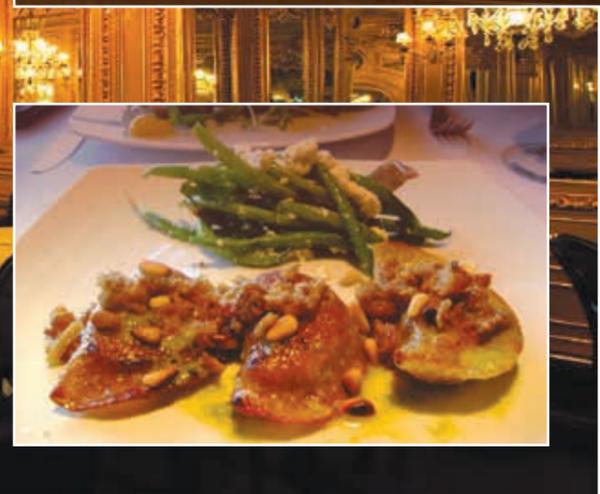
En 1861, fue adquirido por el empresario Vicente Caldera, quien lo remodeló para convertirlo en el lugar más chic de toda la ciudad. Y así fue. Al entrar, se vive la misma atmósfera, se contempla la misma

decoración y se refleja en los mismos espejos como lo hacían los comensales de finales del siglo XIX, lo que nos permite sentir y experimentar la historia de este legendario espacio.

Tavares, no sólo es célebre por su historia y longevidad. Cuenta con un menú que exalta la más alta gastronomía y una carta de vinos muy cuidada y extensa. La especialidad de la casa es el pato, elemento que aparece en distintas presentaciones a lo largo de la carta. Aunque el personal es joven,



Aimé Barroyer cuenta con una larga trayectoria gastronómica: en Europa cocinó cenas para funcionarios estatales en yates de lujo y castillos; en los Estados Unidos, se enfrentó a nuevos retos con clientes de ciudades como Los Ángeles o Nueva York. Esta etapa de enriquecimiento personal la compartiría más tarde en Francia, colaborando con la escuela Ritz-Escoffier. En 1984, el chef Aimé Barroyer se sentó por primera vez en una mesa de Tavares como cliente, y en ese momento no imaginó que algún día tendría el privilegio de hacerse cargo de la cocina de ese mágico lugar. Lo que más lo motiva es tener la oportunidad de crear momentos de felicidad para los clientes, lo que para él representa una prueba de confianza.



no deja duda de su profesionalismo, ofreciendo un servicio personalizado inigualable. La dirección de la cocina se encuentra a cargo del chef Aimé Barroyer.

Por todas estas razones, a su paso por Lisboa, no olvide visitar Tavares. Estamos seguros de que no se arrepentirá.

Rua da Misericórdia nº 37 R/C 1200-270 Lisboa, Portugal.
<http://www.restaurantetavares.net>



X Congreso de Terapias Biológicas

Con sede en Querétaro, Qro., se llevó a cabo el X Congreso de Terapias Biológicas. Presidieron el evento destacados Oncólogos Médicos como el Dr. José Luis Aguilar Ponce, Dr. Jaime de la Garza Salazar, Dr. Marcelino Ramírez, Dr. Germán Calderillo Ruiz y el Dr. Aarón González Enciso, quienes hicieron una remembranza de los primeros 10 años del congreso.



"La posibilidad de realizar un sueño es lo que hace que la vida sea interesante"... con estas palabras, el Dr. José Luis Aguilar Ponce dio inicio a la inauguración del X Congreso Internacional Terapias Biológicas, llevado a cabo del 23 al 25 de abril pasados con sede en la Hacienda Jurica Las Brisas de Querétaro.

En representación del Dr. Abelardo Meneses Director del Instituto Nacional de Cancerología, el Dr. Aguilar acompañado del honorable presidium conformado por el Dr. D. Jaime de la Garza Salazar, el Dr. Marcelino Ramírez, el Dr. Germán Calderillo Ruiz y el Dr. Aarón González Enciso; se hizo una remembranza de estos primeros diez años del Congreso y destacaron la participación de la comunidad Oncológica.

Las actividades académicas dieron inicio el día 23 de abril, con la participación de Oncólogos médicos nacionales e internacionales, en las que destacaron algunas conferencias como la del Dr. Pablo Maroto, el Dr. D. Jaime de la Garza y la Dra. Paula Cabrera. Diversos temas fueron abordados: cáncer de mama, de pulmón, de próstata, riñón, cabeza y cuello, melanoma, hepatocarcinoma, y cirugía, entre otros.

Como es costumbre, la Industria Farmacéutica apoyó al Congreso, destacando la presencia de Amgen, Bayer, Merck, MSD, Pzifer y Roche.

Durante el congreso tuvieron lugar dos importantes acontecimientos: Se llevó a cabo el "1er Simposium Internacional de Terapias Biológicas en Hematología", coordinado por la Dra. Silvia Rivas y el relanzamiento

de la Revista AIO, Actualidades e Innovaciones en Oncología, con la información Oncológica más relevante y actualizada comentada por líderes de opinión de todo el país.

Para fortalecer a la comunidad Oncológica y bajo la dirección del Dr. Marcelino Ramírez Márquez quien al lado de la mesa directiva integrada por el Dr. Joel Salazar, el Dr. Ricardo Villalobos y el Dr. Eduardo Téllez Bernal; se llevó a cabo la primera reunión oficial para la formación del Colegio Mexicano de Oncología Médica (CMOM) con la finalidad de difundir e informar el estado actual sobre la constitución formal del Colegio, resaltando los beneficios que éste puede traer a la comunidad médica y a la sociedad.

Para finalizar el Congreso, no podía faltar la Cena de Clausura "Entrega de Óscares"; celebrada en Jardín Acueducto en donde con gran originalidad se hizo entrega de un Óscar en ternas como "El Mejor Bicho" refiriendo a la llegada de los nuevos residentes o "El Mejor Ghost" aludiendo al Dr. que siempre se sabe asiste pero nunca lo ven; con gran ánimo continuó la cena.

Llegando al final de este magno evento, el sábado 26 se realizó la ceremonia de Clausura, donde se agradeció a todos los asistentes por su participación; haciendo mención especial al equipo de producción por su profesionalismo y coordinación ya que hizo posible la realización de la 10ª edición de este exitoso Congreso.



X CONGRESO INTERNACIONAL TERAPIAS BIOLÓGICAS
Primer Simposio Internacional de Terapias Biológicas en Hematología

Próximos Congresos



Del 26 al 30 de julio de 2015.
3rd World Congress on Larynx Cancer.
 Cairns , Australia.

Del 17 al 21 de agosto de 2015.
Prostate Cancer World Congress.
 Cairns, Queensland, Australia.

Del 17 al 20 de agosto de 2015.
Molecular and Cellular Basis of Breast Cancer Risk and Prevention 2015.
 Cairns, Australia.

Del 27 al 29 de agosto de 2015.
World Congress on Cancer and Prevention Methods.
 Dubai, Emiratos Arabes Unidos.

Del 28 al 29 de agosto de 2015.
Best of ASCO® Chicago.
 Chicago, Estados Unidos.

Del 03 al 05 de septiembre de 2015.
Congreso Nacional de Cáncer.
 Bogotá, Colombia.

Del 10 al 12 de septiembre de 2015
Breast Cancer Syposium 2015.
 San Francisco, Ca., U.S.A.

Del 10 al 11 de septiembre de 2015.
3rd International Oncology Conference Abu Dhabi.
 Emiratos Arabes Unidos.

Del 02 al 04 de octubre de 2015.
Congreso de la EUSOBI 2015.
 Londres, Reino Unido.

Del 08 al 09 de octubre de 2015.
VI Conferencia InterAmericana de Oncología "Estado Actual y Futuro de las Terapias Antineoplásicas Dirigidas".
 Buenos Aires, Argentina.



Del 08 al 11 de octubre de 2015.
47th Congress of the International Society of Paediatric Oncology.
 Cape Town, Sudáfrica.

Del 21 al 24 de octubre de 2015
XXXIII Congreso Nacional de Oncología, SMeO.
 Cancún, México.

Del 22 al 24 de octubre de 2015.
World Congress on Controversies in Breast Cancer (CoBRA).
 East Melbourne, Australia.

Del 23 al 25 de noviembre de 2015
XXII Congreso Argentino e Internacional de Oncología Clínica.
 Buenos Aires, Argentina.

Del 24 al 27 de octubre de 2015.
19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology.
 Nice, Francia.

Del 28 al 30 de octubre de 2015.
XV Congreso SEOM - Madrid 2015.
 Madrid, España.

REFERENCIAS:

<http://breastcasym.org/>
<http://congresos-medicos.com/congresos-medicina.php?esplD=34>
<http://www.eusobi.org/cms/website.php>
<http://www.smeo.org.mx/congreso/>
<http://www.cuandopasa.com/index.php?v=n199d>
<http://aaoc.org.ar/>

El medio exacto para posicionar tus productos



Contenidos editoriales diseñados para respaldar el posicionamiento de tus productos y marcas

- **Tríptico MOA**
Tríptico informativo para médicos con la imagen explicativa del mecanismo de acción de un medicamento y los datos más relevantes sobre el mismo.
- **Atlas de la Información al Paciente**
Material explicativo para facilitar la comunicación médico-paciente, en este material el profesional de la salud tiene el último contacto con tu marca antes de prescribir.
- **Desarrollos Científicos a la medida**
Proyectos editoriales científicos relacionados con las Ciencias de la Salud.

Ponemos a tu disposición nuestros servicios:

- Diseño Gráfico especializado en Ciencias de la Salud
- Diseño Editorial
- Campañas de Comunicación
- Desarrollo WEB, páginas, apps en formatos iOS y Android
- Traducciones científicas y técnicas de cualquier idioma al español

Queremos ser parte del éxito de tus productos, contáctanos

t. (55) 5335 0508



lgaytan@comexfarma.com
 kestrada@comexfarma.com
 www.comexfarma.com

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA EMEND IV® (fosaprepitant, MSD)
Tracer from: WPC-MK0517-IV-032011 Tracer number: 0517-MEX-2011-003089

1. **EMEND® IV**

EMEND® IV (dimeglumina de fosaprepitant vía intravenosa, MSD, al que en lo sucesivo se denominará fosaprepitant, MSD) es un profármaco de apreptant.

2. **NOMBRE GENÉRICO**

Dimeglumina de fosaprepitant, MSD.

3. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**

La dimeglumina de fosaprepitant es un profármaco de apreptant. Su descripción química es sal del 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol [3-[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxil]-3-(4-fluorofenilo)-4-morfolinil]metil]-2,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fostonato (2-1).

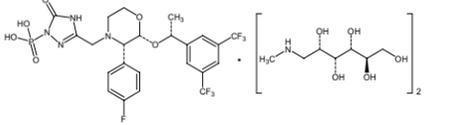
Su fórmula empírica es C₂₃H₂₂F₇N₆O₈ × 2C₇H₉NO₃ y su fórmula estructural es:



La dimeglumina de fosaprepitant es un polvo amorfo, blanco o blanquecino, con un peso molecular de 1004.83. Es libremente soluble en agua.

El apreptant es una sustancia estructuralmente novedosa, antagonista de los receptores neurocinina 1 de la sustancia P (NK₁) , cuya descripción química es: 5-[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxil]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona.

Su fórmula empírica es C₂₃H₂₂F₇N₆O₈ y su fórmula estructural es:



El apreptant es un sólido cristalino blanco o blanquecino, con un peso molecular de 534.43. Es prácticamente insoluble en agua. Apreptant es escasamente soluble en etanol y acetato de isopropilo y ligeramente soluble en acetoinolito.

Ingredientes activos

EMEND IV se encuentra disponible como infusión de 150 mg y 115 mg IV. Cada frasco ampúla de EMEND IV 115 mg para administración intravenosa en la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene 188 mg de dimeglumina de fosaprepitant equivalente a 115 mg de fosaprepitant libre de ácido. Cada frasco ampúla de EMEND IV 150 mg para administración intravenosa en la NVQ contiene 245.3 mg de dimeglumina de fosaprepitant equivalente a 150 mg de fosaprepitant libre de ácido.

Ingredientes inactivos

Cada frasco ampúla de EMEND IV 115 mg para la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene los siguientes ingredientes inactivos: edetato disódico, polisorbato 80 (57.5 mg), lactosa anhidra, hidróxido de sodio y/o ácido clorídrico (para ajustar el pH). Cada frasco ampúla de EMEND IV 150 mg para la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene los siguientes ingredientes inactivos: edetato disódico, polisorbato 80 (75 mg), lactosa anhidra, hidróxido de sodio y/o ácido clorídrico (para ajustar el pH).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

EMEND IV está indicado, en combinación con otros antieméticos, para la prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con los ciclos iniciales y subsequentes de:

- quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).
- quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

5. CONTRAINDICACIONES

EMEND IV está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a EMEND IV, a apreptant, a polisorbato 80 o a cualquier otro de los componentes del producto. EMEND IV no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisartido. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por apreptant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Ya que fosaprepitant se convierte con rapidez en apreptant (un inhibidor de débil a moderado de la isoenzima CYP3A4), fosaprepitant debe usarse con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos por vía oral que son metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4; algunos fármacos quimioterapéuticos son metabolizados por la enzima CYP3A4 (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). La inhibición moderada de la isoenzima CYP3A4 por apreptant y la inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant 150 mg podría aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos administrados por vía oral (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). El efecto de apreptant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía oral es más grande que el efecto de apreptant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía intravenosa (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Reportes aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyeron rubor, eritema, y disnea ocurrieron durante la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad por lo general han respondido a la suspensión de la infusión y a la administración del tratamiento apropiado. No se recomienda reiniciar la infusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad. La coadministración de apreptant por vía oral con warfarina puede ocasionar una reducción clínicamente significativa en el Rango Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) del tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el INR durante un período de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar el régimen de tres días de administración de fosaprepitant seguido de apreptant por vía oral de cada ciclo de quimioterapia (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Reportes aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyeron rubor, eritema, y disnea ocurrieron durante la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad por lo general han respondido a la suspensión de la infusión y a la administración del tratamiento apropiado. No se recomienda reiniciar la infusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad. La coadministración de apreptant por vía oral con warfarina puede ocasionar una reducción clínicamente significativa en el Rango Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) del tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el INR durante un período de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar el régimen de tres días de administración de fosaprepitant seguido de apreptant por vía oral de cada ciclo de quimioterapia (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o apreptant por vía oral y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o apreptant por vía oral y durante un mes después de la última dosis (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Usos pediátrico

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de EMEND IV en pacientes pediátricos.

Usos en pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de apreptant en los pacientes de edad avanzada (>65 años) fueron comparables a las observadas en pacientes de menor edad (menores de 65 años). No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

7. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse EMEND IV durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia

EMEND IV, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en apreptant.

El apreptant es excretado con la leche en las ratas lactantes. No se sabe si este medicamento es excretado con la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los posibles efectos adversos de apreptant en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia.

o la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Ya que fosaprepitant se convierte en apreptant, es de esperarse que las reacciones adversas asociadas con apreptant también se presenten con EMEND IV. La seguridad total de fosaprepitant se evaluó en aproximadamente 1,100 personas, y la seguridad general de apreptant se evaluó en aproximadamente 6,500 personas.

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVQ)

Quimioterapia altamente emetogénica (QAE)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (QAE), 544 pacientes fueron tratados con apreptant durante el Ciclo 1 de quimioterapia y 413 de estos pacientes continuaron en la extensión de múltiples ciclos hasta seis ciclos de quimioterapia. Se administró apreptant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de apreptant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como de intensidad de leve a moderada.

En el Ciclo 1, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 19% de los pacientes tratados con el régimen de apreptant en comparación con aproximadamente el 14% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. El tratamiento se suspendió debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 0.6% de los pacientes tratados con el régimen de apreptant en comparación con aproximadamente el 0.4% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento, reportadas en los pacientes tratados con el régimen de apreptant y más frecuentes que con el tratamiento estándar, fueron: hipo (4.6%), elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) (2.8%), dispepsia (2.6%), estreñimiento (2.4%), cefalea (2.0%) y disminución del apetito (2.0%).

En un estudio clínico adicional controlado activo en 1,169 pacientes que recibieron apreptant y QAE, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros estudios de QAE con apreptant.

Quimioterapia moderadamente emetogénica (QME)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (QME), 868 pacientes fueron tratados con apreptant durante el Ciclo 1 de quimioterapia y 686 de estos pacientes continuaron en las extensiones de múltiples ciclos hasta cuatro ciclos de quimioterapia. En ambos estudios se administró apreptant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de apreptant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en esos estudios clínicos se describieron como de intensidad leve a moderada. En el análisis combinado en el Ciclo 1 de los datos de esos dos estudios, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 14% de los pacientes tratados con el régimen de apreptant en comparación con aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. El tratamiento se discontinuó debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 0.7% de los pacientes tratados con el régimen de apreptant en comparación con aproximadamente el 0.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La reacción adversa más común relacionada con el medicamento, con una incidencia mayor en los pacientes con el régimen de apreptant que con el tratamiento control, fue fatiga (1.4%).

Quimioterapia alta y moderadamente emetogénica

En un análisis conjunto de QAE y QME las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento se reportaron en los pacientes tratados con el régimen de apreptant con una mayor incidencia que con el tratamiento control: *[*Comunes (\geq 1/100, <1/10) *Poco comunes* (\geq 1/1000, <1/100), *Raras* ($>$ 1/10,000, <1/1,000)]

Infección e infestaciones:

Raros: candidiasis, infección estafilocócica

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Poco comunes: anemia, neutropenia febril

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Comunes: disminución del apetito

Raros: polidipsia

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: ansiedad

Raros: desorientación, estado de ánimo eufórico

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: mareos, somnolencia

Raros: trastorno cognitivo, letargo, disgeusias

Trastornos oculares:

Raros: conjuntivitis

Trastornos del oído y el laberinto:

Raros: tinnitus

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: palpitaciones

Raro: bradicardia, trastorno cardiovascular

Trastornos vasculares:

Poco comunes: bochorno

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: hipo

Raros: dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo retronasal, irritación de la garganta

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: dispepsia

Poco comunes: eructos, náusea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómito, dolor abdominal, boca seca, flatulencia

Raros: heces duras, úlcera duodenal perforante, colitis neutropénica, estomatitis, distensión abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Poco comunes: prurito, acné,

Raros: reacción de hipersensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción pruriginosa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raros: espasmos musculares, debilidad muscular**Trastornos renales y urinarios:**

Poco comunes: disuria

Raros: polaquiguria

Trastornos generales y del sitio de administración:

Comunes: astenia/ fatiga

Poco comunes: astenia, malestar general

Raros: edema, malestar en el pecho, trastornos de la marcha

Análisis de laboratorio:

Comunes: elevación de la ALT (alanina aminotransferasa)

Poco comunes: elevación de la AST (aspartato aminotransferasa), elevación de la fosfatasa alcalina,

Raros: aumento en la producción de orina, células rojas en orina positivas, disminución de sodio en sudor, disminución de peso, presencia de glucosa en sangre, disminución de cuenta de neutrófilos

Los perfiles de reacciones adversas en las extensiones de los estudios de QAE y QME de múltiples ciclos, hasta seis ciclos de quimioterapia, fueron generalmente similares a los observados en el Ciclo 1.

En otro estudio de náusea y vómito inducidos por quimioterapia (NVQ), se reportó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa grave en un paciente que recibió apreptant con la quimioterapia anticancerosa.
Fosaprepitant
En un estudio clínico con control activo en pacientes que recibieron QAE , se evaluó la seguridad en 1,143 pacientes que recibieron el régimen de 1 día de EMEND IV 150 mg comparado con 1,169 pacientes que recibían el régimen de 3 días de EMEND (apreptant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en estudios anteriores de QAE con apreptant.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el medicamento que ocurrieron con fosaprepitant 150 mg y no han sido reportadas

en estudios clínicos recientes con apreptant por vía oral (régimen de 3 días) como se describen a continuación.

*[*Comunes (\geq 1/100, <1/10) *Poco comunes* (\geq 1/1000, <1/100) *Raros* (\geq 1/10,000, <1/1,000)]

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco comunes: Eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión

Raros: induración en el sitio de infusión

Análisis de laboratorio:

Poco comunes : aumento en la presión sanguínea

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Poco comunes : eritema

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: rubor, tromboflebitis, (predominantemente, tromboflebitis en el sitio de infusión)

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO POSTQUIRÚRGICO (NVPO)
En estudios clínicos bien controlados de pacientes que recibieron anestesia general balanceada, 564 pacientes recibieron 40 mg de apreptant por vía oral y 538 pacientes recibieron 4 mg de ondansetrón IV. Apreptant fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios bien controlados se describieron como de intensidad leve a moderada.

En el estudio de reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con 40 mg de apreptant en comparación con aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con 4 mg de ondansetrón IV.

La reacción adversa más común relacionada con el medicamento reportada en los pacientes tratados con apreptant con una mayor incidencia que con ondansetrón fue aumento de ALT (1.1%).

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento se observaron en los pacientes tratados con apreptant con una mayor incidencia que con el ondansetrón:

*[*Comunes (\geq 1/100, <1/10) *Poco comunes* (\geq 1/1000, <1/100) *Raros* (\geq 1/10,000, <1/1,000)]

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: disartria, hipoestesia, alteraciones sensoriales

Trastornos oculares:

Poco comunes: miosis, disminución de la agudeza visual

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: bradicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco comunes: disnea, sibilancias

Trastornos gastrointestinales:

Trastornos comunes: dolor en la parte alta del abdomen, sonidos intestinales anormales, boca seca, náusea, molestia estomacal

Análisis de laboratorio:

Comunes: elevación de la ALT

Además, en estudios clínicos de náusea y vómito postquirúrgico (NVPO) en pacientes que tomaron una dosis más alta de apreptant se reportaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de ileo paralítico.

Otros estudios

Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas graves en un paciente que recibió apreptant en un estudio no relacionado con NVQ ni NVPO.

Experiencia Postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la postcomercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una muestra de población no determinada, generalmente no es posible un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal con el fármaco.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: prurito, erupción, urticaria rara vez: síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas que han sido observadas durante el uso de fosaprepitant pueden incluir las siguientes: rubor, eritema, disnea (véase 7. PRECAUCIONES).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tras la administración de fosaprepitant, es probable que ocurran interacciones medicamentosas con los fármacos que interactúan con apreptant. La siguiente información se derivó a partir de datos de estudios conducidos con apreptant por vía oral y de estudios realizados con fosaprepitant administrado al mismo tiempo que dexametasona, midazolam o diliazem. Apreptant actúa como sustrato, inhibidor de débil a moderado e inductor de la isoenzima CYP3A4. Apreptant también actúa como inductor de la isoenzima CYP2C9. EMEND IV 150 mg, administrado como dosis única, es un inhibidor débil de CYP3A4 y no induce al CYP3A4. Se anticipa que EMEND IV 150 mg podría causar una inducción menor o no mayor de CYP2C9 que la que ha causado la administración de apreptant por vía oral.

EFFECTOS DE FOSAPREPITANT/APREPITANT SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE OTROS FÁRMACOS

Apreptant, como un inhibidor de débil a moderado de CYP3A4, y EMEND IV 150 mg, como un inhibidor débil de CYP3A4, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos por vía oral metabolizados a través de CYP3A4 que se administran al mismo tiempo.

Fosaprepitant no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima CYP3A4 por apreptant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 6. CONTRAINDICACIONES). Se ha demostrado que apreptant induce el metabolismo de la (S-) warfarina y de la tolbutamida, que se metabolizan por la isoenzima CYP2C9. La coadministración de fosaprepitant o apreptant con estos u otros medicamentos que son metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos.

Es poco probable que fosaprepitant o apreptant interactúen con los fármacos que son sustratos del transportador de P-glicoproteínas, como lo demostró la nula interacción de apreptant por vía oral con digoxina en un estudio clínico sobre interacciones medicamentosas.

Antagonistas de la 5-HT₂: En los estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas, apreptant no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetrón o hidroclasesetrón (el metabolito activo de dolasetrón).

Corticosteroides:

Dexametasona: Fosaprepitant 150 mg administrado como una dosis única por vía intravenosa en el Día 1 aumentó el ABC_{0-24h} de dexametasona, un sustrato de CYP3A4, aproximadamente 2.0 veces los Días 1 y 2 cuando se administró dexametasona al mismo tiempo como una dosis única por vía oral de 8 mg

en los Días 1, 2, y 3. La dosis orales de dexametasona en los días 1 y 2 deben reducirse aproximadamente el 50% cuando se administra al mismo tiempo que fosaprepant 150 mg IV en el Día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a aquellas obtenidas cuando se administró sin fosaprepitant 150 mg. Cuando se administró apreptant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 20 mg de dexametasona por vía oral el Día 1, y cuando se administró apreptant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 8 mg de dexametasona por vía oral los Días 2 a 5, apreptant aumentó 2.2 veces el ABC de la dexametasona, un sustrato de la isoenzima CYP3A4, los Días 1 y 5. Las dosis habituales de dexametasona deben reducirse aproximadamente al 50% cuando se coadministran con un régimen de fosaprepitant 115 mg seguido por apreptant, para lograr exposiciones de la dexametasona similares a las que se obtienen cuando se administra sin apreptant. En los estudios clínicos para tratamiento de náusea y vómito inducidos por quimioterapia con apreptant por vía oral, la dosis diaria de dexametasona administrada refleja una reducción aproximada del 50% (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Metilprednisolona: Cuando se administró apreptant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1, y apreptant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 125 mg de

metilprednisolona por vía intravenosa los Días 2 y 3, apreptant aumentó 1.3 veces el ABC de la metilprednisolona el Día 1 y 2.5 veces el Día 3. Las dosis habituales de metilprednisolona por vía intravenosa deben reducirse aproximadamente al 25%, y las dosis habituales de metilprednisolona por vía oral deben reducirse aproximadamente al 50%, cuando se coadministra con un régimen de fosaprepitant 115 mg seguido por apreptant, para lograr exposiciones de la metilprednisolona similares a las que se obtienen cuando se administra sin apreptant.

Fármacos quimioterapéuticos: En los estudios clínicos, se administró el régimen de apreptant con los siguientes fármacos quimioterapéuticos, que son metabolizados principalmente o en parte por la isoenzima CYP3A4: etoposido, vinorelbina, docetaxel y paclitaxel. Las dosis de estos medicamentos no se ajustaron en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

Docetaxel: En un estudio farmacocinético separado, apreptant por vía oral (en un régimen para NVQ) no influyó en la farmacocinética de docetaxel.



Farmacias ESPECIALIZADAS[®]

...para tu bienestar, salud y vida



Dr. Gracias
Por cuidar la salud
de nuestras pacientes.

Más de 35 años sirviendo a la comunidad médica y sus pacientes.

Sólo Farmacias Especializadas le ofrece el más amplio catálogo en
medicamentos de Alta Especialidad y Generales

LOCALIZACIÓN de medicamentos de difícil disponibilidad.

COBERTURA nacional.

ATENDEMOS todo tipo de pacientes, incluyendo bancos y aseguradoras.

PROGRAMAS que benefician tu salud y economía.

Telefármacos
Servicio integral
01 800 7155 150



¡Sólo tiene que llamar!
y le entregamos el medicamento
en su consultorio o domicilio.*

CONSULTA A TU MÉDICO.

www.farmaciaespecializada.com

*Entrega a domicilio sin costo en ciudades donde contamos con sucursales, llegamos a cualquier parte del país a través de paquetería con costo adicional. Aplican requisitos legales.