Volumen 4 · febrero de 2016

AIO®

Actualidades e Innovaciones en Oncología

ENTREVISTA
Dra. María Teresa Vega González
Dra. Jessica Gricelda Reyes Contreras

TU OPINIÓN
Maestra Sandra Sánchez y Oldenhage
Dr. Jorge Antonio López Cabrera

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA
Progreso y retos para el control del cáncer en Latinoamérica y el Caribe
Opinión de la Dra. Cynthia Villarreal-Garza

Dabrafenib y trametinib en combinación como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma
Opinión del Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia

Quimioterapia de inducción seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH)
Opinión de la Dra. Brenda Acosta M.

Impacto de las terapias posteriores en el resultado de estudio FIRE-3 KRK0306
Opinión del Dr. Germán Calderillo Ruiz

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES
MOA, Vía de señalización RAF/MEK/ERK

ESPACIO CULTURAL
Maravillas Naturales de México, Barrancas del Cobre, Chihuahua.

Una publicación de **Comexfarma**
Empresa enfocada a la Salud

Editorial

Es un placer poder compartir con el círculo médico oncológico un número más de la revista AIO. En esta edición tenemos novedades dentro de la dinámica de la revista: por primera vez hemos invitado a participar a la industria farmacéutica, pues creemos que su punto de vista dentro del ámbito de desarrollo y comercialización de productos oncológicos es de suma importancia para nuestros lectores; para inaugurar la sección, la Maestra Sandra Sánchez, Director General de PROBIOMED y el Dr. Jorge Antonio López Cabrera del Laboratorios ROCHE, externan un comentario de gran interés con datos muy puntuales sobre el desarrollo de medicamentos biocomparables y su potencial en México y el por qué del interés en el mercado mexicano de estos productos.

Continuamos con la participación entusiasta del grupo de hematología, con lo que se complementa de manera muy importante la información de tratamientos innovadores en neoplasias hematológicas puesto que es en estas neoplasias donde las terapias blanco se están desarrollando de manera más vertiginosa, sobre ello, la Dra. Brenda Acosta hace un comentario referente a la combinación de tratamientos con quimioterapia blanco y quimioterapia con el esquema R-CHOP y considera trasplante en pacientes con alto riesgo de recaída.

En nuestras secciones habituales, la Dra. Cynthia Villarreal, quien participó en la reunión de progresos y retos para el control de cáncer en Latinoamérica, documentada y publicada en Lancet Oncology, nos ofrece su comentario centrado en el acceso y la calidad de la atención médica, que a su consideración como la de muchos otros participantes, es una de las principales tareas por resolver para mejorar los resultados en Latinoamérica.

Asimismo, el Dr. Álvarez Avitia hace sus comentarios sobre los avances en los pacientes con diagnóstico de melanoma con mutación de B-RAF, pues los resultados de la combinación de dos inhibidores de la vía MAPK parecen ser mejores que los obtenidos en el tratamiento con monoterapia, teniendo la posibilidad de volverse la terapia estándar. Un dato adicional es que la combinación de dos inhibidores, que habitualmente no se proporcionan en forma combinada por el riesgo de incrementar la toxicidad, pero que de acuerdo a el reporte de la combinación de trametinib y dabrafenif es aceptablemente controlada y con mejores y más duraderas respuestas. El Dr. Germán Calderillo comenta y analiza el estudio FIRE 3, que es el estudio más grande que compara la supervivencia en pacientes sin mutación del oncogén K-RAS y N-RAS, y cuestiona porqué es difícil establecer una diferencia en la supervivencia entre los dos tratamientos comparando cetuximab y bevacizumab como tratamiento subsecuente. Se aprecia una ventaja en los pacientes con Wilde type de K-RAS sobre cetuximab y bevacizumab. Siendo el Dr. Calderillo uno de los líderes de opinión más destacados del país en la materia, su comentario y la relevancia de sus observaciones nos invitan a hacer un examen detallado sobre la información en este tema.

En la sección de entrevistas, la Dra. Reyes de San Luis Potosí opina que con la conformación del Colegio Mexicano de Oncólogos Médicos (CMOM), se pueden orientar y volver más estrictos y mejor controlados los tratamientos oncológicos y su aplicación. Por su parte, la Dra. De la Vega nos hace notar la necesidad imperante de vigilar los efectos dermatológicos secundarios de algunos tratamientos oncológicos y las ventajas de vigilarlos y atenderlos desde un inicio.

En la sección del mecanismo de acción, hacemos una revisión de recordatorio de la vía MAPK-RAF-MEK y esperamos ayude a nuestros colegas a la aplicación de sus tratamientos.

Agradecemos nuevamente al equipo de COMEXFARMA por continuar con el apoyo para el desarrollo de esta iniciativa.

Atentamente:
Dr. José Luis Aguilar Ponce

Contenido

ENTREVISTA
Dra. María Teresa Vega González 2
Dra. Jessica Gricelda Reyes Contreras 5

TU OPINIÓN
Maestra Sandra Sánchez y Oldenhage 6
Dr. Jorge Antonio López Cabrera 10

INNOVACIONES EN ONCOLOGÍA
Progreso y retos para el control del cáncer en Latinoamérica y el Caribe 12
Opinión de la Dra. Cynthia Villarreal-Garza 14

Dabrafenib y trametinib en combinación como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma avanzado portadores de la mutacion de braf v600. 17
Opinión del Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia

Quimioterapia de inducción seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyética(TAuCPH) 22
Opinión de la Dra. Brenda Acosta Maldonado 24

Impacto de las terapias posteriores en el resultado de estudio FIRE-3 KRK0306 27
Opinión del Dr. Germán Calderillo Ruiz 29

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES
MOA, Vía de señalización RAF/MEK/ERK 32

ESPACIO CULTURAL
Maravillas Naturales de México, Barrancas del Cobre, Chihuahua. 34

CONGRESOS
Próximos Congresos 36

IPP'S
Información Para Prescribir 37

Reserva de derechos al uso exclusivo del título 04-2015-032013174900-102

Actualidades e Innovaciones en Oncología (AIO).

Revista trimestral (4 publicaciones al año). Distribución gratuita a Médicos Oncólogos.

Director Editorial
Dr. José Luis Aguilar Ponce
Comité Editorial Científico
Dra. Paula Cabrera Galeana
Dr. Germán Calderillo 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:
Director General:
Lic. Luz Gaytán Caballero
Redacción y coordinación:
Lic. Karla I. Estrada Baca
Diseño Gráfico e Ilustración:
Héctor Pérez Rivera
Traductora:
Dra. Gabriela Mora García

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

Dra. María Teresa de Jesús Vega González

Cuidados de piel en pacientes con cáncer

Dra. Ma. Teresa de Jesús Vega González Dermatóloga, Instituto Nacional de Cancerología

En el siglo XX la medicina estuvo enfocada en tratar el cáncer, sin que los efectos secundarios físicos y psicosociales que aquejaban al paciente tuvieran alguna importancia. La mejora en los tratamientos ha resultado, entre otros aspectos, en un periodo mayor de sobrevida para el paciente, hecho por el cual la calidad de vida cobra mayor importancia.

Los tratamientos contra el cáncer por lo general ocasionan reacciones adversas en todos los órganos del cuerpo, tales como náusea, diarrea, disnea, disuria, neutropenia e hipertensión entre otras. Al ser la piel el órgano más grande del cuerpo constituido por alrededor de $2m^2$ de extensión, se puede afectar de diversas formas por lo cual un tratamiento oportuno va a mejorar la calidad de vida de los pacientes ayudándolos a verse y a sentirse mejor.

Algunas veces, los efectos secundarios ocasionados por el tratamiento pueden ser de mayor importancia para el paciente y en algunos casos, ni siquiera son esperados por el médico; la magnitud de las lesiones dependerá de la respuesta de cada individuo a la dosificación de los poliquimioterápicos, por lo cual, el cuidado de la piel se convierte en uno de los aspectos fundamentales en el tratamiento oncológico.

En el curso del tratamiento oncológico, la disposición y participación del paciente tiene gran influencia en el pronóstico de la enfermedad neoplásica, desde el apego al tratamiento hasta su culminación.

Algunos de los efectos adversos de los tratamientos a los que son sometidos los pacientes con cáncer son predecibles, estos pueden ser irritaciones, hiperpigmentación, alopecia, prurito, úlceras tumorales, úlceras por presión, linfedema, fístulas, eritema post-radioterapia, síndrome mano-pie y otros. En la actualidad se cuenta con bastante información preventiva acerca de los cuidados de la piel, pero no siempre está al alcance de todos, de una manera sencilla y clara, incluyendo a los médicos de primer contacto.

A nivel mundial se han publicado pocos datos sobre el impacto de signos dermatológicos en los pacientes. Las alteraciones cutáneas que puede presentar un paciente oncológico dependen del tipo de tratamiento que se administre y pueden dividirse en forma práctica de la siguiente manera:

Quimioterapia, Radioterapia, Cirugía y Terapias Blanco.

QUIMIOTERAPIA

Sus principales efectos adversos son reacciones de hipersensibilidad, independientemente de la dosis del fármaco, alopecia, fotosensibilidad, hiperpigmentaciones de piel y uñas, xerosis o resequedad, síndrome o reacción mano–pie (que dependiendo del grado pudiera haber afectación ungueal), úlceras tanto orales como genitales, infecciones oportunistas del tipo micótico, bacteriano o viral y reacciones de tipo acneiforme secundarias a la administración de esteroides que se aplican como premedicación en los esquema de quimioterapia.

RADIOTERAPIA

La radiodermitis, en sus diferentes grados de presentación que dependen de la dosis de radiación y duración de la misma, puede manifestarse con eritema,

EAU THERMALE Avène

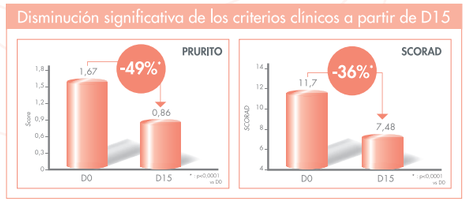
Usted es el experto:
Recomiende a sus pacientes en cualquier etapa del tratamiento

XeraCalm A.D

Gracias a su fórmula minimalista y a la tecnología Cosmética Estéril, exclusiva del grupo Pierre Fabre, XeraCalm A.D brinda seguridad y alta tolerabilidad a las pieles con tendencia atópica.

*Primera gama de emolientes multi-potentes*** con eficacia en el prurito***

La gama de emolientes XeraCalm A.D está formulada con el complejo **I-modulia®**(1), ingrediente innovador, fruto de 12 años de investigación científica, con eficacia comprobada(2) ayudando a la disminución de la sensación del prurito** y de las irritaciones cutáneas gracias a su asociación única de componentes.
La gama de emolientes XeraCalm A.D ofrece beneficios **desde el día 15**(3) en la **disminución de la sensación del prurito**** y en la **restauración de la funcionalidad de la barrera cutánea**(4).



EAU THERMALE Avène
La innovación en Dermatología
Laboratorios dermatológicos Avène

1) Aquaphilus dolomiae extract. (2) M. Ariez, H. Hernandez, C. Vaissiere and Etoll "Interest of I-modulia®, an Aquaphilus dolomiae extract, innate immune response and immune inflamatory response of atopic dermatitis phatology, Dermocosmetics Pierre Fabre R&D Center, Toulouse, France". 3) Estudio clínico internacional Multicéntrico (Italia - Rumania), aleatorio vs no tratado. (Investigador principal: Prof. Patrizzi) • 54 niños, entre 1 y 4 años de edad • Con una Dermatitis Atópica leve a moderada (SCORAD < 20) • 2 aplicaciones/día del Bálsamo emoliente XeraCalm A.D durante 15 días. 4) Evita la pérdida insensible de agua (PIA) ayudando a restablecer la funcionalidad de la barrera. 5) Capas superficiales de la piel, medida realizada por corneometría en 16 mujeres con una piel muy seca. 6) De la gama Eau Thermale Avène. ** Debido a la resequedad de la piel. Estudio clínico Internacional multicéntrico realizado con 54 niños de 1 a 4 años que sufren de una dermatitis atópica leve a moderada. *** Debido a los componentes de su fórmula.

SALUD ES BELLEZA
No. SSA 12300EL950948 PC14003

ardor, dolor, ampollas (que al romperse dejan zonas de ulceración), así como hiperpigmentación residual del área y con el tiempo, adelgazamiento de la piel; por lo tanto, de no ser tratada, la radiodermitis puede afectar la calidad de vida del paciente y ocasionar que se suspenda o retrase el tratamiento.

CIRUGÍA

Uno de los principales efectos adversos cutáneos son las dermatitis de contacto, mismas que pueden ser ocasionadas por la aplicación de sustancias utilizadas para el aseo previo a la cirugía tales como la Iodopovidona o clorhexidina así como material adhesivo con el que se cubre la herida quirúrgica y cuyas manifestaciones más frecuentes son eritema, ardor, prurito, vesículas o ampollas.

NUEVAS TERAPIAS BLANCO

Son tratamientos que van dirigidos a receptores específicos. Gracias a estas nuevas terapias, han disminuido los efectos secundarios sistémicos pero se ha observado un aumento de los efectos cutáneos hasta en un 80%, ya que los receptores a los que van dirigidos se encuentran tanto en el tumor como en la piel y sus anexos. En estos casos, el grado de la dermatosis dependerá de la dosis del fármaco. Las principales manifestaciones son rash de tipo acneiforme, xerosis o resequedad de la piel, alteraciones ungueales principalmente paroniquia o granulomas periungueales, fisuras en la región palmo-plantar acompañadas de intenso dolor; fotosensibilidad, cambios en la textura y grosor del pelo a veces con crecimiento excesivo de las pestañas; asimismo, existen otras moléculas en las que se observa hipopigmentación de piel y pelo.

RECOMEDACIONES GENERALES PARA EL CUIDADO DE LA PIEL

- Lo más importante son los cuidados de aseo diario que consisten en baños breves con agua tibia y sin tallar la piel en la medida de lo posible.
- Se recomienda evitar los remedios caseros ya que muchos de ellos contienen sustancias que pueden dañar más la piel de los pacientes.
- Mantener la piel hidratada con cremas emolientes (de preferencia dermatológicas) aplicarlas varias veces al día, o al presentar comezón o prurito.
- Aplicar filtro solar con un factor de protección mínimo de 30+ a 50+ cada 3-4 hrs en piel expuesta al sol (cara, cuello y manos), y evitar asolearse en forma directa entre las 10:00 y las 16:00 hrs.

Recomendaciones para Quimioterapia

Alopecia.- Usar jabones suaves que contengan crema y shampoo hipoalérgico o de bebé, evitar lociones capilares con el fin de hacer crecer el pelo, en cambio se recomiendan alternativas como el uso de turbantes o pelucas que hagan sentir a los pacientes cómodos y seguros con su imagen.

Hiperpigmentación de piel y uñas.- Evitar exposición solar sin fotoprotección, no tallar la piel durante el baño y aplicar cremas emolientes varias veces al día de preferencia que contengan urea al 5-10%. Como alternativa a la hiperpigmentación de uñas se sugiere utilizar barniz obscuro para protegerlas del daño solar.

Síndrome mano–pie.- Aplicar cremas con urea, dos o tres veces al día en región palmo-plantar, usar calzado cómodo, guantes de algodón y evitar el uso de agua caliente. Si existe alteración ungueal es importante acudir al dermatólogo.

Recomendaciones para la Radioterapia

Evitar acudir a la sesión de radioterapia con cremas (ya que pueden interferir con el tratamiento); sin embargo se pueden aplicar al salir de la misma varias veces al día. Se debe evitar tallar la piel afectada y ante cualquier cambio en la piel, es importante solicitar ser valorado por el servicio de dermatología.

Recomendaciones para las Nuevas Terapias Blanco

Se sugiere al médico tratante canalizar al paciente con el dermatólogo ya que los efectos cutáneos de estas terapias se pueden prevenir si se manejan de forma oportuna, pero de no ser así pueden llegar a ser severos e incapacitantes.

Al conocer los efectos adversos dermatológicos que ocasionan los distintos tratamientos contra el cáncer podemos buscarlos en los pacientes y anticiparnos a los mismos. Esto permitirá evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente.

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), se llevan a cabo programas como "luzca bien, siéntase mejor" cuyo objetivo es asesorar a los pacientes acerca del cuidado de la piel enfocado a mejorar su aspecto personal, asimismo, se cuenta con el Centro de Apoyo para la Atención Integral (CAAI), el cual brinda un espacio al paciente oncológico y su familia, atendido por personal del INCan y tiene como objetivo complementar el tratamiento, la intervención y la atención médica tomando en cuenta al individuo como un ser bio-psico-social. El CAAI ofrece diferentes disciplinas con el fin de fortalecer física, mental, emocional y espiritualmente a los pacientes.

Dra. Jessica Gricelda Reyes Contreras

Futuro y beneficios reales para Oncológos Médicos y pacientes a través del Colegio Mexicano del Oncología Médica.

Médico adscrito al Hospital General de Zona No. 50 del IMSS en San Luis Potosí, S.L.P., y labora en el Centro Oncológico Potosino del Hospital de Especialidades Médicas de La Salud en la misma ciudad. Miembro del Colegio Mexicano de Oncología Médica.

Entre los objetivos del CMOM está el ser un órgano regulador que promueva los cambios necesarios para ejercer nuestra especialidad sin incertidumbre, contar con representatividad legal y velar por un ejercicio médico ético y competente; ya que en los últimos años el ejercicio de la medicina, y en particular de nuestra especialidad, se ha tornado complicado por leyes y órganos reguladores que vigilan nuestro desempeño; por lo tanto, nuestros aranceles con las diversas compañías no son los adecuados; no tenemos representatividad ante los organismos oficiales o leyes, por lo que somos sumamente vulnerables; tampoco existe un órgano regulador que norme o defienda el correcto ejercicio de la especialidad.

Es imperativa la existencia de un Colegio de esta naturaleza ya que permitirá tener capacidad de regular la atención en la práctica clínica, pero sobre todo el poder contar con defensoría legal. Dictará la pauta de hacia dónde queremos llevar nuestra especialidad en múltiples aspectos. Garantizará excelencia en sus agremiados y por ende en la atención a nuestros pacientes. Asimismo, nos fortalecerá como gremio médico.

En un futuro sería ideal decir que como Oncólogos Médicos nos veo trabajando en las mejores condiciones y ganando lo justo. Desafortunadamente el futuro es incierto con la legislación y realidad actuales. La Oncología por sí misma es un área muy difícil de trabajar, el tratamiento del cáncer es gravoso. Poca gente tiene acceso a un manejo integral; las Instituciones de salud están quebradas y cada vez son más los candados administrativos para ofrecer un adecuado manejo de los recursos, incluyendo aseguradoras, que convenientemente no cubren todos los aspectos de la atención.

Con el tiempo, los pacientes también se verán beneficiados al contar con la atención de un Oncólogo Médico con conocimientos, habilidades, preparación, certificación actualizada y experiencia en la especialidad, con documentos que la avalen, mismos que son imprescindibles para pertenecer al CMOM.

El día a día es un reto para el oncólogo médico ya que en la actualidad y en el futuro, se enfrentará cada vez a más casos y deberá lidiar con todos los avances científicos y tecnológicos, tratamientos innovadores y la incorporación de nuevas terapias a la práctica clínica. Lo cual se traduce en un beneficio académico importante. La constante investigación sobre el cáncer ha vuelto más importante a Latinoamérica y a los países en vías de desarrollo como sitios de reclutamiento de pacientes para nuevos tratamientos, lo cual origina un beneficio directo tanto al paciente como al especialista en oncología médica.

Considero que en la oncología nacional existen fortalezas, como la capacidad de ofertar tratamientos personalizados en el terreno curativo y paliativo sin descuidar el perfil humano. Por otra parte, entre nuestras debilidades está el no contar con los recursos económicos y humanos necesarios para proporcionar tratamiento específico/integral a nuestros pacientes; permitir, por falta de recursos, que la Medicina Institucional (asistencial) degenere la atención; debemos ser capaces de congregarnos en un solo grupo cuyo único objetivo sea dignificar el ejercicio de nuestra profesión.

Mtra. Sandra Sánchez y Oldenhage

Los medicamentos biocomparables en México y el mundo

Mtra. Sandra Sánchez y Oldenhage. Director General, PROBIOMED S.A. de C.V.

***En su opinión,* ¿cuál es el futuro que tienen los medicamentos biocomparables en México y el mundo?**

- El mercado de biotecnológicos (23.8% del total global / 15% est. en México) seguirá creciendo (est. +25%) a pasos acelerados vs. el mercado total (5.0%).[1]
- Tendencia creciente: en 2012, a nivel global se encontraban en desarrollo más de 1,000 biotecnológicos para más de 100 enfermedades.[2]
- Actualmente 7/10 medicamentos sometidos a la FDA son biotecnológicos y en México 3.5/10 solicitudes son biotecnológicos y creciendo. [3, 4]
- Vencimiento de Patentes –
  - 24 patentes (de producto) de biotecnológicos vencerán entre el 2015 y 2020 con ventas agregadas por US$ 90,000 millones, aproximadamente.[5]
  - Las grandes multinacionales también están entrando al atractivo negocio de los biocomparables.[6]
  - La pérdida de patentes reducirá los precios por la entrada de biocomparables y aumentará el acceso a este tipo de medicamentos.[7]
- En el 2000, de los 10 medicamentos más vendidos a nivel global, solamente había 1 biotecnológico (eritropoyetina); hoy son 7. [8]
- 90% del mercado de biotecnológicos se concentra en las instituciones de salud:
  - La licitación consolidada del 2015 representó ≈ mx $ 7,500 millones de biotecnológicos (19% del total); y seguirá creciendo.[9]
- Es importante entender este contexto del mercado farmacéutico aunado a la dinámica del sector salud ya que ambos explican claramente el por qué los biocomparables se están desarrollando y creciendo tanto, no sólo en México sino a nivel mundial:

- **Cambio Demográfico y Epidemiológico** [10]
  – Envejecimiento de la población con enfermedades comórbidas.
  – Migración de una mayor prevalencia de enfermedades infecciosas en el pasado a más enfermedades crónicas degenerativas actualmente.
  – La mayor parte de las enfermedades crónico-degenerativas suelen tratarse con medicamentos biotecnológicos en donde los tratamientos duran mucho más tiempo y en consecuencia el costo es mucho mayor.
  - Estas enfermedades, como el cáncer, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes, la insuficiencia renal, por dar algunos ejemplos, se han vuelto enfermedades que tienen un gran impacto social y una gran carga económica que ha puesto mucha presión en los presupuestos de las instituciones de salud y los bolsillos de los pacientes.
  - Debemos asegurar un sistema de salud que garantice una población sana. En los próximos años México tendrá el mayor bono demográfico de la historia y la población se enfrenta a enfermedades muy graves que hoy debemos estar atacando, como son la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, por nombrar a algunas.
    - Población económicamente activa 78 Mill est.y hacia 2030 habrá el mayor volumen de jóvenes en edad productiva (88 Mill).
    - Población sana = impacto positivo en productividad, economía y competitividad.[11]

- **Desafíos para el sector salud e instituciones de seguridad social:**
  - Incremento de pensionados.
  - Menos contribuyentes.
  - Mayor número de pacientes.
  - Más enfermedades por paciente.
  - Más enfermedades crónicas de tratamientos a largo plazo.
  - Presupuestos muy presionados.
    Ejm: 80,000 personas en diálisis por Insuficiencia Renal Crónica (IRC).
    - 170,000 con IR en etapas avanzadas.
    - 9 millones con enfermedad renal.
    - 90 mil fallecen al año por enfermedad renal.
    - 8.7 millones de personas con diabetes; la principal causa de IRC.
    - La carga y dimensión de esta población enferma rebasa las posibilidades actuales de cualquier presupuesto e infraestructura.
    - *Se estima que tan solo el IMSS gasta $87 MDP diarios, en la atención de pacientes diabéticos.*[12]
- México es el segundo país de la OCDE con un mayor gasto en medicamentos como porcentaje del gasto total en salud (28.3%), muy superior al promedio de la OCDE (17.2%).[13]

- **Desafíos para el paciente – Precios:**
  - Desembolso del paciente en México; el mayor entre los países de la OCDE: 47.8% vs. promedio OCDE 19.15%.[14]
  - Acceso limitado a medicamentos – innovadores y bicomparables.

El acceso a los medicamentos innovadores, ¿son los medicamentos biocomparables una opción viable ante la barrera de acceso del precio?

- Los medicamentos biocomparables son una gran alternativa ante la creciente demanda de productos biotecnológicos, además de ser una alternativa eficaz y segura para muchas enfermedades crónico-degenerativas a un menor costo.
- Este tipo de medicamentos propician la contención de costos de las instituciones de salud - amplían el acceso al tratar a muchos más pacientes con menor gasto en medicamentos a precio razonable.
  - Mayor número de pacientes con acceso a biomedicamentos.
  - Los biocomparables reducen los precios de compra a las instituciones y el desembolso de los pacientes y significan ahorros a las instituciones.
- Un ejemplo para entender los beneficios de estos medicamentos es el de la eritropoyetina genérica
  - medicamento biotecnológico usado para pacientes que sufren de anemia por insuficiencia renal crónica (IRC) y por pacientes en quimioterapia.
  - Existen 80,000 pacientes en México con insuficiencia renal y en diálisis.
  - Lo anterior representa un costo altísimo y las instituciones de salud no pueden cubrir a todos. Hay 8 millones de diabéticos y el 50% de los pacientes con IRC tienen diabetes - imposible tratar a esta población que en unos años deberá recibir diálisis y muy seguramente eritropoyetina.[15]
  - **Con la entrada de biocomparables[8], entre el 2000 y el 2007 el precio de la eritropoyetina disminuyó 90%, logrando pasar de 3,500 pacientes a casi 80,000 beneficiados.**
  - **Ahorro acumulado est. en sector salud de1999 a 2015= $7,370 MDP.**

Se liberan recursos para otros productos y/o servicios - este ahorro equivale a:
- **Construir 10 Hospitales Regionales de 250 camas**
- **Comprar 10,000 ambulancias**
- **Construir 122 clínicas de 10 consultorios cada una**[16]

- La nueva regulación de biotecnológicos / biocomparables (NOM 257) impulsará el uso de biocomparables asegurando calidad, seguridad y eficacia dado que hoy es una regulación de primer mundo y un referente en Latinoamérica.

¿Son las patentes extendidas una barrera efectiva para los medicamentos biocomparables? ¿Podría ser éste un tema de debate?

- Las patentes extendidas pueden, en efecto, tener un impacto en retrasar la entrada al mercado de los medicamentos biocomparables que apoyan a la contención de costos y a expandir el acceso a este tipo de tratamientos; sin embargo, es importante tomar en cuenta que los medicamentos de patente y los biocomparables deben coexistir en el mercado, para poder generar una sinergia que beneficie al paciente, reduciendo los costos de atender enfermedades, que, además dada su naturaleza crónico-degenerativa, son muy costosas para las instituciones de salud.
- Las patentes extendidas dan a los medicamentos innovadores mayor exclusividad de mercado por más tiempo, lo que también pone en riesgo el acceso a la innovación en las instituciones de salud por el costo de estos medicamentos. Al final, el paciente corre el riesgo de no tener acceso ni a los innovadores (por estar limitados a cierto tipo de pacientes o simplemente no están en cuadro básico) ni a los biocomparables (por no poder ser introducidos al mercado por aún existir la patente).
- La introducción y el desarrollo de biocomparables ayudarán a nivelar lo presupuestos – la coexistencia será necesaria.
- Retrasar el acceso a biocomparables limitará el número de pacientes tratados.
- Las patentes extendidas pueden generar una disminución de la inversión de las empresas nacionales para el desarrollo de biocomparables.

- Habrá mayor presión hacia las instituciones públicas de salud y a sus presupuestos.
- PROBIOMED tiene el firme compromiso de seguir desarrollando biocomparables, respetando el plazo cubierto por patentes, con el fin de ofrecer medicamentos de vanguardia y de calidad a un precio accesible para una mayor parte de la población, expandiendo así el acceso a los mismos.

¿Qué opina de los programas de fármacovigilancia tanto en hospitales públicos como privados? En su opinión, ¿funcionan para mantener un control adecuado de los medicamentos biocomparables?

- Los programas de farmacovigilancia son de gran relevancia ya que permiten identificar potenciales riesgos / eventos adversos que no hayan sido detectados en estudios clínicos de registro tanto de innovadores como de genéricos y biocomparables
- Es una obligación compartida de todos los actores, es decir, tanto de los profesionales de la salud como de las compañías farmacéuticas, los propios pacientes, las instituciones de salud públicas y privadas, así como de las agencias regulatorias (en este caso COFEPRIS). Todos tenemos la responsabilidad de atender el uso y manejo de los medicamentos de acuerdo a la información para prescribir aprobada y de informar de la presencia de eventos adversos relacionados con el uso de todos y cada uno de los medicamentos registrados en nuestro país – innovadores, genéricos y biocomparables.
- En los últimos años, COFEPRIS ha hecho un gran esfuerzo por avanzar en esta materia. A partir del 2012, se definió en México la instalación y operación de la farmacovigilancia, incluyendo biotecnológicos innovadores y biocomparables (NOM-220-SSA1-2012), que hoy permite establecer la seguridad de los medicamentos aprobados y utilizados en nuestro país.[17]
- El papel de las instituciones públicas y privadas es muy relevante y deberá seguir fomentándose de manera conjunta con la industria farmacéutica y demás actores hasta lograr una farmacovigilancia trascendente y de primer mundo.
- Si bien ha habido gran avance en este tema, aún hay mucho por hacer. Aún es posible **mejorar el nivel de reportes**, así como la **calidad de la información** que de ellos se genera.

  1. Se debe crear gran conciencia del beneficio de reportar eventos adversos y el control que esto origina. Asimismo, la calidad de la información debe ser completa para cada reporte. La información más importante y de la que más carecemos es el veredicto del médico en cuanto a si el evento adverso está relacionado o no con el medicamento.

  2. Se debe mejorar el procesamiento de la información. en la actualidad se tienen muchos datos que deben ser convertidos en información. Una forma de mejorar esto podría ser que las instituciones de salud pública y la COFEPRIS (en su caso), envíen sus informes de farmacovigilancia a procesar a la industria farmacéutica y que sea ésta la que proporcione información al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Actualmente la industria envía un reporte con la información precedente de los limitados reportes que se hacen directamente a la farmacéutica. La información que se recibe por parte de la industria farmacéutica es aquella que no se somete a los hospitales y centros de salud, quienes llevan por sí mismos un centro de farmacovigilancia, y como consecuencia es un subconjunto muy pequeño de la información que existe. Es importante tomar en cuenta que la industria farmacéutica sí tiene un acervo de información muy importante que ayudaría al Centro Nacional de Farmacovigilancia a generar mejor información; tiene el conocimiento producto por producto de los eventos adversos conocidos del fármaco.

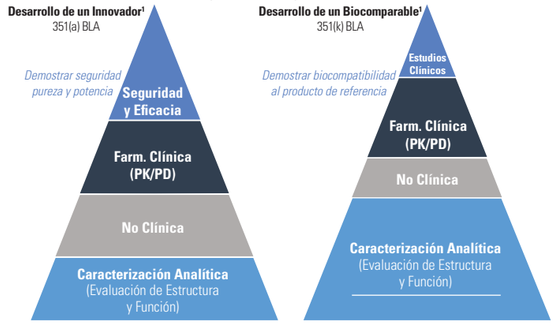
- En PROBIOMED, la seguridad del paciente está al centro de nuestras decisiones, por ello hemos desarrollado programas muy estrictos de farmacovigilancia, apegados a la nueva regulación, que nos han permitido dar seguimiento y demostrar la seguridad de nuestros medicamentos. Seguiremos trabajando muy de cerca con COFEPRIS, los médicos y las instituciones en la mejora continua de estos programas.

¿Deben existir diferencias entre los protocolos clínicos de investigación y desarrollo de un medicamento biotecnológico innovador y un biotecnológico biocomparable?

- Sí, debe haber diferencia entre los estudios clínicos de un biotecnológico innovador y de un biocomparable; una diferencia que se traduzca en un costo de desarrollo más económico para el producto biocomparable, de forma que el ahorro en desarrollo, sea traducido en un menor costo del medicamento en el mercado. De otra forma no tendría valor (ni económico, ni social) un medicamento biocomparable.
- El objetivo de los estudios clínicos para un producto innovador, es la generación de evidencia de seguridad, dosificación y eficacia. Por esta razón los estudios se dividen en fase I, II y III.
  - Los estudios fase II buscan establecer la dosis y la frecuencia de administración.
  - Los estudios fase III buscan establecer la eficacia.
  - La suma de los estudios fase I, II y III establecen el perfil de seguridad del producto. Para ser aprobado, un producto innovador, debe demostrar que el uso del producto es estadísticamente distinto del placebo, o en el caso de algunos productos de cáncer, del tratamiento estándar (la quimioterapia), y que los efectos adversos causados son menores al beneficio terapéutico. Es decir, tiene que demostrar que el balance 'beneficio terapéutico–seguridad' es positivo.
- El objetivo de los estudios clínicos de un biocomparable, es validar en la clínica que las posibles diferencias en la comparabilidad no clínica, tienen un efecto clínico similar al del producto de referencia. Dicho de otra forma; los estudios clínicos del biocomparable buscan demostrar que el producto es altamente similar al producto de referencia y que por tanto se puede utilizar el conocimiento de seguridad y eficacia, generado por el producto de referencia, tanto en sus estudios clínicos como en su desempeño en el mercado, para la aprobación y comercialización del producto. La postura de las agencias de regulación más avanzadas en la materia (FDA, EMA y COFEPRIS), para la aprobación de un biocomparable, es el concepto de totalidad de la evidencia; es decir que el biocomparable debe ser evaluado desde el punto de vista clínico, así como el no clínico, para su aprobación.

En PROBIOMED, con el paciente al centro de nuestra compañía, estamos asegurando cumplir con la nueva regulación al pie de la letra con el fin de continuar garantizando la mayor calidad, con el mejor soporte científico a un precio accesible para la población mexicana.

- Desde el punto de vista científico ambos estudios (biotecnológico innovador y biocomparable), tienen muy poca diferencia en el rigor científico.
- El siguiente gráfico, describe la dimensión que cada desarrollo debe tener para demostrar la totalidad de la evidencia y biocomparabilidad:[18]



Graphic was adapted from Koslowski S.Presented at Biotechnology Technology Summit, June 13, 2014; Rockville,MD
BLA, biologics license application; FDA, Food and Drug Administration, PD, Pharmacodynamics, PK, pharmacokinetics.
1. Koslowski S. Presented at Biotechnology Technology Summit, June 13, 2014; Rockville, MD. https://www.bbr.umd.edu/sites/default/files/public_page/Koslowski%20-%20Biomanufacturing%20Summit.pdf. Accessed Freibuary 5, 2015. **2**. FDA Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to Reference Product. 2015. http://www.fdagov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291129.pdf. Accessed April 30, 2015.

La educación médica continua (EMC) tiene algo que ver con la promoción de medicamentos? Es decir, ¿es válido utilizarla como herramienta de promoción? Hoy en día ¿se debe promover más? En su opinión, ¿cuál sería el balance adecuado para el uso de la educación médica continua como herramienta de promoción?

- La generación de información científica producida por la industria farmacéutica ha crecido y ha avanzado exponencialmente en los últimos años, por ello es indispensable la difusión inmediata del conocimiento, tanto a las instituciones de atención como a los médicos tratantes. La EMC es una de las herramientas que puede agilizar y acelerar la difusión de estos conocimientos y mantener al día a los prescriptores de los nuevos avances.
- Es importante mencionar que la EMC no debería tomarse como una herramienta exclusiva de promoción, sino como una herramienta de difusión científica útil para la atención cotidiana de pacientes. Por lo tanto, la información que se presenta a las instituciones y a la comunidad médica, sea quien sea el patrocinador, debe ser balanceada, no sesgada, veraz y completa.
- La industria y en específico PROBIOMED, participa muy de cerca con los colegios médicos, asociaciones, consejos de especialidad, instituciones educativas y desde luego las instituciones de salud en la difusión del conocimiento médico. Apoya en la generación de contenido, disponibilidad y desarrollo de expertos, experiencias de otros países, estudios clínicos, revisiones clínicas, etc., en favor del desarrollo científico, así como en la mejora de la salud de la población mexicana.

Referencias:
1. IMS World Review 2015.
2. Ed Silverman at http://www.forbes.com/sites/edsilverman/2013/11/18/biotech-meds-are-swelling-those-pharma-pipelines/
3. Ibid.
4. COFEPRIS cofepris.gob.mx
5. Subsequent Entry Biologics – Emergin Trends in Regulatory and Health Technology Assessment Frameworks. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (43) January 2014
6. Ibid.
7. IMS World Review 2015.
8. Ibid.
9. COMPRANET www.compranet.gob.mx; Portal IMSS www.imss.gob.mx
10. VisionGain 2015.
11. www.rankia.mx/respuestas/1807716/fotos/112076
12. L. Moreno-Altamirano, et al. Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. Rev Med Hosp Gen Mex. 2014; 77(3):86-95. www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/PIIMSS_2014-2018.pdf. Programa institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social 2014-2018. Consultado el 25-Jul-2015
13. Reporte OCDE 2015
14. Ibid.
15. L. Moreno-Altamirano, et al. Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. Rev Med Hosp Gen Mex. 2014; 77(3):86-95. www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/PIIMSS_2014-2018.pdf. Programa institucional del Instituto Mexicano del Seguro Social 2014-2018. Consultado el 25-Jul-2015
16. Compranet, portal IMSS Licitaciones - * Precio de Eritropoyetina para el Sector Salud. Caja con 24 000 unidades (12 frascos de 2000 UI).
17. Diario Oficial de la Federación.
18. Gráfico presentado en "Biotechnology Technology Summit" en el 2014.

Dr. Jorge Antonio López Cabrera
Los medicamentos biocomparables

Dr. Jorge Antonio López. Head of Medical Affairs & MSL, Oncology / Specialty & Primary Care en Roche

1. En su opinión, ¿los medicamentos genéricos y los medicamentos biocomparables son lo mismo?

No. Los medicamentos genéricos son idénticos al producto innovador pues tienen una síntesis química y están claramente diferenciados de los biotecnológicos biocomparables, ya que su estructura molecular plantea claras diferencias: bajo peso molecular, estructura sencilla, son moléculas estables, son fácilmente reproducibles. Para los medicamentos biotecnológicos no se puede hablar de genéricos, ya que si se logra desarrollar un intento de copia, éste resulta altamente similar al innovador. Esto se debe a que su reproducción plantea múltiples retos, pues son moléculas difíciles de caracterizar y su peso molecular es alto, su estructura es compleja, su fabricación está dada por cultivos de células vivas, a través de ingeniería genética y su mecanismo de acción no está totalmente descrito.

2. ¿Qué aspectos se deben considerar para decir que un medicamento es biocomparable con respecto a un innovador?

Lo importante es tomar en cuenta los lineamientos de la OMS, así como de la EMA y la FDA para la biocomparabilidad. Se establece que, en términos prácticos, el producto biocomparable tiene que ser equivalente (altamente similar) al producto innovador en diferentes aspectos, desde la caracterización físico-química y biológica, en los resultados de estudios preclínicos de toxicidad/tolerancia local en animales, los perfiles de farmacocinética y farmacodinamia, así como los estudios clínicos en la indicación principal del producto innovador. En este último caso, se prefiere que el diseño de dichos estudios para biocomparabilidad sea de no inferioridad, utilizando poblaciones sensibles de pacientes con desenlaces validados. No hay que olvidar que el objetivo de estos estudios clínicos es demostrar equivalencia terapéutica únicamente, mas no un beneficio para el paciente, ya que ésto ya fue demostrado por el innovador.

3. En la práctica clínica, ¿cuál es su opinión respecto a la intercambiabilidad entre un medicamento innovador y un biocomparable?

La intercambiabilidad entre un medicamento innovador y un biocomparable es una decisión que solamente el médico puede tomar con base en la evidencia científica. Para que la intercambiabilidad en la práctica clínica sea factible, debería demostrarse primero, mediante estudios clínicos bien empoderados y robustos, que dos productos (un innovador y un biocomparable) pueden ser intercambiados en forma repetida uno con el otro, sin un riesgo significativo de daño al paciente. Por otro lado, debe también contarse con la capacidad de identificar qué tratamiento está recibiendo cada paciente, por medio de un identificador único del medicamento, además de un sistema de farmacovigilancia, a fin de detectar oportunamente cualquier riesgo derivado de esta intercambiabilidad. Por otro lado, el médico debe estar alerta a la presencia de inmunogenicidad en el paciente que pudiera condicionar ineficacia y/o la aparición de reacciones adversas a medicamentos.

Informes:
Tel. (55) 5573 4772
www.congresoterapiasbiologicas.com.mx

Progreso y retos para el control del cáncer en Latinoamérica y el Caribe

Resumen del artículo original: **Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean** Fuente: www.thelancet.com/oncology. **Vol 16 October 2015 Lancet Oncol 2015; 16: 1405–38**

Autores: Kathrin Strasser-Weippl, Yanin Chavarri-Guerra, Cynthia Villarreal-Garza, Brittany L Bychkovsky, Marcio Debiasi, Pedro E R Liedke, Enrique Soto-Perez-de-Celis, Don Dizon, Eduardo Cazap, Gilberto de Lima Lopes Jr, Diego Touya, Joao Soares Nunes, Jessica St Louis, Caroline Vail, Alexandra Bukowski, Pier Ramos-Elias, Karla Unger-Saldaña, Denise Froes Brandao, Mayra E Ferreyra, Silvana Luciani, Angelica Nogueira-Rodrigues, Aknar Freire de Carvalho Calabrich, Marcela G Del Carmen, Jose Alejandro Rauh-Hain, Kathleen Schmeler, Raúl Sala, Paul E Goss.

Introducción

Nuestra Comisión previa en 2013[1] para la atención del cáncer en Latinoamérica mostró el peso existente y creciente del cáncer en la región y los diversos obstáculos identificados para proporcionar servicios oncológicos óptimos.

La mortalidad global en los países de Latinoamérica es alrededor del doble que en el de los países desarrollados. El envejecimiento de la población de Latinoamérica, que incluirá más de 100 millones de personas en 2020 (a grosso modo una sexta parte de la población total), continuará incrementando la incidencia de cáncer. Aproximadamente la mitad de todos los tipos de cáncer en Latinoamérica son causados por tabaquismo e infección[2,3] y es imperativo resolver estos aspectos en forma urgente. Nuestra comisión también enfatizó otros problemas generalizados en los que podría haber oportunidad de mejora: infraestructuras de salud fragmentadas; cobertura restringida de la atención de salud; financiamiento y recursos humanos insuficientes y heterogeneidad en la distribución de éstos; e implementación insuficiente de los registros oncológicos y los planes nacionales contra el cáncer.

Primero resumimos el panorama del cáncer y las principales áreas que aún se necesitan resolver en Latino América (parte 1) y los avances que se han realizado en consecuencia directa o indirecta de la primera Comisión, con un enfoque en la evolución de la política y legislación de salud en oncología en Latinoamérica (partes 2-8).

El enfoque hacia la atención universal de salud debe ser una prioridad para cualquier sistema de salud, incluyendo aquellos en los países en desarrollo.[4] Quedan muchas preguntas respecto a como conseguir esta atención de salud global. En nuestra Comisión de 2013, recomendamos la adopción de cambios enfocados a la atención universal de salud en algunos países Latinoamericanos y la promoción de protección financiera para la salud y la extensión de cobertura del paciente.

En la parte 2 revisamos el cambio de los sistemas de salud en el panorama presente de Latinoamérica y enfatizamos la ambigüedad del incremento en la cobertura de la gente a cargo de los planes de atención de salud como un indicador de progreso.

El control del cáncer necesita no solo la integración de prevención, detección y un diagnóstico de alta calidad y una maquinaria de tratamiento sino también el rango completo de otros servicios, incluyendo rehabilitación, supervivencia y cuidados paliativos. En 2013, nuestra Comisión notó el progreso en los servicios regionales de cuidados paliativos. Estos hallazgos se ejemplificaron mediante un incremento en el número de estados con programas de cuidados paliativos, la incorporación de cursos educativos y especialización en cuidados paliativos, un incremento en el uso de opioides para el control del dolor y un incremento en la concientización de la importancia del cuidado paliativo. Sin embargo, nuestra Comisión reportó problemas y restricciones continuas para el acceso a medicamentos para el dolor y recomendamos el fortalecimiento del entrenamiento de proveedores de atención de salud, promoción de la investigación paliativa y el establecimiento de la capacidad para que los administradores de la sala de atención de salud aseguren la distribución amplia de analgésicos opioides. La publicación del Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica[5] ha sido un progreso en los cuidados paliativos y ahora mostramos el progreso en cuidados paliativos mediante el incremento en el número de servicios de cuidados paliativos, los médicos para la atención paliativa por habitante, programas de educación y entrenamiento en cuidados paliativos y la disponibilidad de analgésicos potentes.

En nuestra comisión del 2013, también reportamos que la mayoría de los países Latinoamericanos no tenían registros adecuados sobre cáncer y en consecuencia son incapaces de desarrollar planes de control oncológico nacional prospectivos y cohesivos (NCCPs). De acuerdo con la OMS, un NCCP se define como "un programa de salud pública designado a reducir la incidencia y mortalidad por cáncer y a mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos, mediante la aplicación sistemática y equitativa de estrategias basadas en la evidencia para la prevención, la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y paliación, haciendo el mejor uso de recursos disponibles".[6]

Tal como lo demostramos en nuestra comisión en 2013, el financiamiento del control del cáncer por los gobiernos es crucial, pero las economías y circunstancias, particularmente en la región de Latinoamérica, varían ampliamente. Desde nuestro primer reporte, se ha encontrado más evidencia correlacionando un gasto mayor en salud con mejora en la sobrevida de pacientes con cáncer a través de la implementación de la detección efectiva de cáncer primario y secundario.[10] Entre 2000 y 2009, la expectativa de vida en los países desarrollados aumentó en 1.7 años y se cree que los fármacos innovadores pueden ser responsables del 73% de este incremento,[11] subrayando la importancia de la aprobación pronta y el fácil acceso a nuevos fármacos.

Adicionalmente, los sistemas fragmentados de salud (parte 1) causan retrasos en el trabajo diagnóstico y resultado en tumores avanzados que frecuentemente necesitan procedimientos diagnósticos y tratamiento costosos.

Nosotros aportamos evidencia de que a pesar del progreso sustancial en que los pacientes con cáncer tengan acceso a fármacos de alto costo, muchos pacientes aún no tienen acceso a tratamientos efectivos, tales como trastuzumab adyuvante para cáncer de mama HER2 positivo (parte 5).

Anteriormente mostramos la necesidad de tener bases de datos adecuadas y entrenamiento del personal de atención de salud para tratamiento pronto y satisfactorio del cáncer y se hizo notar que los países Latinoamericanos tenían pocos oncólogos, hematólogos, radioterapeutas, cirujanos oncólogos y doctores de cuidados paliativos en relación al número de pacientes oncológicos.[1] Nosotros evaluamos como se ha mejorado la educación y el entrenamiento desde nuestra Comisión anterior (parte 6). Anteriormente sugerimos que las principales inequidades en salud dan lugar a peores resultados para grupos marginados y minorías en los países Latinoamericanos.[16] A pesar de iniciativas nuevas enfocadas a una distribución más equitativa de recursos y cuidados en esta actualización mostramos en forma consistente que persisten las disparidades (parte 7).

Debido a que una gran proporción de tipos de cáncer se debe a causas biológicas específicas y pueden prevenirse y curarse si se diagnostican en forma temprana y se tratan adecuadamente, y con base en los enormes costos y las inequidades sustanciales asociadas con la creciente carga de cáncer en Latinoamérica, la prevención y el control del cáncer necesita ser una prioridad de salud pública.

Previamente discutimos las altas tasas de tabaquismo y las ineficientes políticas de control del tabaquismo en muchos países en la región de Latinoamérica. Reportamos nuevas medidas nacionales para el control del tabaquismo, así como la cooperación entre diversos países en la región para regular la publicidad transfronteriza y el comercio ilícito de tabaco entre los estados. Sin embargo la contaminación del aire en interiores, una de las principales amenazas de la salud ambiental, también está contribuyendo a la incidencia de cáncer.[17,18]

En la parte 8, una vez más reportamos el problema del tabaquismo en interiores y encontramos que hay un pequeño cambio en este aspecto.

Entre los casos de cáncer prevenible en Latinoamérica y el Caribe, más de 200,000 casos son atribuibles a infección y cuentan para un estimado del 17% de todos los tipos de cáncer en esta región en 2015.[2,22] Las infecciones mayormente reportadas relacionadas con cáncer se deben al virus del papiloma humano (VPH), que resulta en tasas altas de cáncer cervicouterino; los virus de hepatitis B o hepatitis C, que contribuyen al cáncer hepático; y helicobacter pylori sin tratamiento, que causa cáncer gástrico. El VPH causa casi el 100% del cáncer cervicouterino y de acuerdo con GLOBOCAN,[22] en 2015 un estimado de 74,488 mujeres en Latinoamérica serán diagnosticadas con cáncer cervicouterino y ocurrirán 31,303 muertes.

La fragmentación del sistema de salud se refiere a una coexistencia de subsistemas con diferentes modalidades de financiamiento, afiliación y atención de salud, especializada en diferentes sectores de la población y compitiendo frecuentemente entre unas y otras.[25]

En 2015, la mayoría de los países Latinoamericanos continúan teniendo un sistema fragmentado de sistema de salud con diversos esquemas de cobertura de salud separadas: sistemas de seguridad social bien financiados que cubren a la gente con empleo formal, que incluyen la cobertura del tratamiento de cáncer; y el seguro público con financiamiento pobre, a cargo de la Secretaría de Salud de cada nación para trabajadores informales y desempleados, incluyendo solo la cobertura del tratamiento básico del cáncer.[26]

Referencias:

1. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol 2013; 14: 391–436.
2. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012; 13: 607–15.
3. WHO. WHO Global Report: mortality attributable to tobacco. Geneva: World Health Organization, 2012.
4. Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, et al. Global health 2035: a world converging within a generation. Lancet 2013; 382: 1898–955.
5. Pastrana T, De Lima L, Wenk R, et al. Atlas of palliative care in Latin America ALCP. 1st edn Houston: IAHPC Press, 2012.
6. WHO. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2002. http://www.who.int/cancer/publications/nccp2002/en/http://www.who.int/cancer/ publications/nccp2002/en (accessed April 15, 2015).
10. Ades F, Rochedo PRR, Metzger-Filho O, et al. A comparative analysis of the association between health expenditure and cancer survival in 168 countries. J Clin Oncol 32: 5s, 2014; (suppl) 1591.
11. Lichtenberg F. Pharmaceutical innovation and longevity growthin 30 developing OECD and high-income countries, 2000–2009.2012 http://www.nber.org/papers/w18235 (accessed April 18, 2015).
16. Di Cesare M, Khang YH, Asaria P, et al, and the Lancet NCD Action Group. Inequalities in non-communicable diseases and effective responses. Lancet 2013; 381: 585–97.
17. WHO. 2014. Global health observatory repository: data by country. http://apps.who.int/gho/data/node.country (accessed Feb 8, 2015).
18. WHO. 2014. Burden of Disease from Household Air Pollution for 2012. Summary of Results. http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/HAP_BoD_results_March2014.pdf?ua=1(accessed May 2, 2015).
22. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012. http://globocan.iarc.fr (accessed April 16, 2015).
25. Montenegro H, Holder R, Ramagem C, et al. Combating health care fragmentation through integrated health service delivery networks in the Americas: lessons learned. J Integr Care 2011; 19: 5–16.
26. Atun R, de Andrade LO, Almeida G, et al. Health-system reform and universal health coverage in Latin America. Lancet 2015; 385: 1230–47.

Opinión de la Dra. Cynthia Villarreal-Garza

Progreso y retos para el control del cáncer en Latinoamérica y el Caribe

Autores: Dra. Cynthia Villarreal-Garza[1,2], Dra. Karla Unger-Saldaña[1], Dr. Pier Ramos-Elias[2]
1. Instituto Nacional de Cancerología
2. Centro de Mama, Tecnológico de Monterrey

La Comisión de Latinoamérica por segunda ocasión publicó un número completo dedicado a la problemática del cáncer en esta región. En esta segunda edición se describe el proceso de mejora de la atención clínica en los últimos años a partir de la primera publicación.

Tuvimos la oportunidad de ser co-autores de las dos ediciones: Goss 2013; Strasser-Weippl 2015, y en ambos casos desarrollamos la sección de "Disparidades en el Control del Cáncer". A pesar de que existen importantes iniciativas por parte de algunos países de la región para disminuir las inequidades en la atención de los pacientes oncológicos (como se describe en el manuscrito), a continuación se detalla la opinión resumida de los autores de esta sección en cuanto a los retos actuales.

Persistencia de barreras para el acceso a la atención del cáncer en Latinoamérica

No obstante los esfuerzos recientes en países de América latina para mejorar la atención del cáncer, persisten barreras significativas. Las personas con menor nivel socio-económico, los no-asegurados y quienes viven en regiones rurales y/o remotas, son particularmente vulnerables. Por ejemplo, algunos reportes de México y Brasil describen retrasos prolongados para la atención de pacientes con cáncer de mama desde la presentación sintomática hasta el inicio del tratamiento, con medianas de tiempo

Comexfarma, el medio exacto para posicionar sus productos

Desarrollamos los mejores contenidos editoriales para respaldar el posicionamiento de sus productos

Atlas de la Información al Paciente

Desarrollos Científicos

MOA, Mecanismo de Acción

Sabemos que la mejor atención requiere de más y mejores servicios

- **Traducciones**
- **Lanzamientos**
- **Campañas en medios**
- **Diseño de páginas web**
- **Publicaciones científicas**

- **Mecanismo de Acción**
  Diseño e ilustración del mecanismo de acción de las diferentes moléculas con asesoría y comentarios por médicos líderes en la materia; una forma científica y visual de promover sus productos.
- **Atlas de la Información al Paciente**
  Es un excelente material explicativo que refuerza la relación médico-paciente con láminas dedicadas a ayudar al médico a explicar a su paciente su enfermedad y tratamiento.
- **Desarrollos Científicos a la medida**
  Proyectos editoriales científicos y de cultura general relacionados con las ciencias de la salud, contenidos multimedia vinculados con las actividades médicas y farmacéuticas.

En **Comexfarma** tenemos amplia experiencia en comunicación, diseño y generación de contenidos científicos para ayudarle a posicionar productos en el mejor medio editorial.

Además, contamos con la colaboración de los principales líderes de opinión en medicina, garantizando así, que sus productos tendrán el respaldo visual y científico que requieren para garantizar su éxito.

comexfarma

t. (55) 5335 0508
lgaytan@comexfarma.com
kestrada@comexfarma.com
www.comexfarma.com

Queremos ser parte del éxito de tus productos, contáctanos

de espera de 7 meses o más. (Unger-Saldaña 2015; Barros 2013) En ambos estudios, los retrasos más largos ocurren después de que la paciente hizo el primer contacto con los servicios de salud y se enfrentan a dificultades subsecuentes que retrasan la confirmación diagnóstica, con frecuencia, relacionadas al pobre acceso o a la mala calidad de los servicios de patología. Una encuesta reciente dirigida a oncólogos mexicanos confirma estos hallazgos, ya que la mayoría de los oncólogos describe como limitaciones principales para una atención óptima, el retraso entre consultas, reportes de patología incompletos y acceso limitado a medicamentos. (Chavarri 2014) Aunque los datos sobre los tiempos de espera de la mayoría de los sistemas de salud en Latinoamérica no están disponibles, los retrasos prolongados parecen ser muy frecuentes para los pacientes tratados en instituciones públicas, ya que muchos de éstos se presentan con enfermedad avanzada al diagnóstico.

Algunos de los problemas principales para el acceso a la atención del cáncer son la infraestructura insuficiente y la disponibilidad de recursos humanos limitada en áreas suburbanas. Esta falta de atención primaria óptima resulta crítica para el tamizaje y diagnóstico temprano del cáncer, así como una canalización adecuada a los centros de atención de referencia. Además, los servicios y especialistas en cáncer se encuentran concentrados en grandes centros urbanos. Dicha inequidad en la distribución de los servicios contribuye a la migración de pacientes a ciudades grandes e incrementa la presión en los centros de tercer nivel. (Curado, 2014) Aunado a lo anterior, los escasos servicios disponibles condicionan la sobresaturación de un sistema de salud no fortalecido.

Por otra parte, la mayoría de los planes nacionales de la región se han enfocado en la detección temprana como parte de sus estrategias para el control del cáncer y desafortunadamente han descuidado el fortalecimiento de sus capacidades de diagnóstico y tratamiento. Esto resulta problemático ya que el tamizaje de cáncer sólo es de utilidad si los pacientes con enfermedades curables son diagnosticados rápidamente e inician tratamiento en un tiempo adecuado. En la mayoría de los países Latinoamericanos con ingresos bajos y medios, los programas de tamizaje no son efectivos ya que hay largos retrasos en la atención y durante dichos retrasos los pacientes con enfermedad temprana pueden progresar a enfermedad avanzada antes de iniciar tratamiento. Cuando ocurren retrasos debido a las barreras para el acceso y a una calidad de atención deficiente, el beneficio de los programas de tamizaje es cuestionable. (Unger-Saldaña 2014)

Algunas de las recomendaciones principales sugeridas en ambas ediciones de la Comisión Latinoamericana para disminuir las disparidades para el acceso a la atención del cáncer son:

1) La redistribución equitativa de atención oncológica clínica en diferentes áreas geográficas, con la instauración de programas de telemedicina en áreas remotas y la relocalización de infraestructura especializada en regiones estratégicas que sirvan a comunidades rurales.

2) El entrenamiento de profesionales de la salud para el servicio de regiones rurales y/o remotas para llevar a cabo tareas específicas, tales como, métodos de tamizaje, procedimientos diagnósticos simples y administración de quimioterapia básica.

3) La navegación de pacientes para enfrentar las barreras culturales y logísticas de los pacientes más vulnerables y la prestación de apoyo financiero y logístico para garantizar el diagnóstico oportuno y tratamiento completo.

4) La promoción de investigación regional que identifique barreras específicas para implementar intervenciones dirigidas.

Referencias:
1. Goss PE et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. 2013 Apr;14(5):391-436. PMID: 23628188
2. Strasser-Weippl K et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. 2015 Oct; 16(14):1405-38. PMID: 26522157
3. Unger-Saldaña K, Miranda A, Zarco-Espinosa G, Mainero-Ratchelous F, Bargalló-Rocha E, Miguel Lázaro-León J. Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. Cancer. 2015 Mar 24. doi: 10.1002/cncr.29331. [Epub ahead of print] PMID: 25809536
4. Barros AF, Uemura G, de Macedo JL. [Interval for access to treatment for breast cancer in the Federal District, Brazil]. [Article in Portuguese] Rev Bras Ginecol Obstet. 2013 Oct;35(10):458-63. PMID: 24337058)
5. Chavarri-Guerra Y, St Louis J, Liedke PE, Symecko H, Villarreal-Garza C, Mohar A, Finkelstein DM, Goss PE. Access to care issues adversely affect breast cancer patients in Mexico: oncologists' perspective. BMC Cancer. 2014 Sep 9;14:658. PMID: 25199766
6. Curado MP, de Souza DL. Cancer burden in latin america and the Caribbean. Ann Glob Health. 2014 Sep-Oct;80(5):370-7. PMID: 25512152
7. Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. World J Clin Oncol. 2014 Aug 10;5(3):465-77. PMID: 25114860.

En México,

270 a 300

millones

de búsquedas en Google al mes, son sobre temas de salud, 60% son términos de padecimientos.

Los padecimientos que más busca la gente son:

DIABETES	1.5 Millones de búsquedas al mes
HIPERTENSIÓN	1.1 Millones de búsquedas al mes
COLESTEROL	730 mil búsquedas al mes
ASMA	340 mil búsquedas al mes
GASTRITIS	180 mil búsquedas al mes
EPOC	70 mil búsquedas al mes

Fuente: ww.centralmedia.com/EnriqueCulebroKaram

Dabrafenib y trametinib en combinación como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma avanzado portadores de la mutacion de braf v600.

Resultados finales del estudio combi-d

Artículo original: "Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial". Fuente: www.thelancet.com, Published online May 31, 2015; http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4

Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia, Medicina Interna-Oncología Medica
Instituto Nacional de Cancerologia

En la población caucásica, cerca del 50% de los melanomas son caracterizados por la presencia de la mutación de BRAF.[1] La mutación más común de BRAF (V600E) conduce a la activación constitutiva de la vía MAPK. Los inhibidores selectivos de RAF han mostrado una notable actividad antitumoral en tumores con mutaciones de BRAF.[2,3]

La monoterapia con inhibidores de BRAF, como una alternativa terapéutica ha dejado de ser una opción donde se encuentre disponible la terapia dual. Los inhibidores de BRAF asociados a un inhibidor de MEK (molécula corriente abajo en la misma vía de la MAPK), se había explorado con anterioridad con resultados alentadores en estudios fase I y fase II, mostraron mejoría en las tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión (SLP), en comparación con monoterapia de inhibidores de BRAF.

El estudio COMBI-d, estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico realizado en 14 países, compara dabrafenib+trametinib vs dabrafenib+placebo; se incluyeron pacientes con melanoma etapa III irresecable o metastásico, con mutación documentada por rt-PCR de BRAF, la V600E y V600K, aleatorizados en razón de 1:1, con 211 pacientes en el brazo de combinación y 212 en monoterapia, las características de los pacientes se encuentran descritas en la *tabla 1*. El análisis primario publicado con un seguimiento de 9 meses, mostraba una SLP de 9.3 vs 8.8 (HR 0.75; CI 0.57-0.99; p= 0.03) meses a favor de la combinación.[5]

	Drabafenib + trametinib (n=211) (%)	Drabafenib + placebo (n=212) (%)
Hombres	55	56.5
Inmunoterapia previa	57	61
ECOG 0	73	71
V600E	85	85
V600K	15	15
EC IVM1c	67	65
DHL arriba del límite normal	36	33
Metástasis viscerales	78	68
Sitios metastásicos	48	43

Tabla 1. Características de los pacientes en esudio COMBI-d

Para el estudio COMBI-d se realizó escrutinio de 947 pacientes, de los cuales 423 fueron candidatos a participar; se aleatorizaron para recibir la combinación de dabrafenib+trametinib vs. dabrafenib+placebo, los grupos se estratificaron con base en la edad,

sexo, etapa clínica, ECOG y elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL).

En el estudio COMBI-d, el objetivo primario del estudio determinado por el investigador fue la SLP, el objetivo secundario fue la supervivencia global (SG) al igual que la tasa de respuesta.

La mediana del tiempo en el estudio fue de 20 meses (rango 0-30meses) en la combinación vs 16 meses (rango 0-32 meses) en monoterapia.

Los objetivos del estudio, tanto primario y secundarios se mejoraron significativamente en el brazo que recibió la terapia dual *(tabla 2)*. Al momento del análisis, 47% de los pacientes en el brazo de dabrafenib+trametinib habían fallecido vs 58% de los pacientes en monoterapia, con HR 0.71 (95% CI 0.55-0.92; p= 0.0107). La mediana de SG no fue alcanzada en la combinación.

	Drabafenib + trametinib (n=211)	Drabafenib + placebo (n=212)	HR	p
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (95% CI, meses)	11.8 (8.0-13.9)	8.8 (5.9-9.3)	0.67 (0.53-0.84)	0.0004
Supervivencia global				
Mediana (95% CI, meses)	25.1 (19.2-NR)	18.7 (15.2-23.7)	0.71 (0.55-0.92)	0.0107
SV a 1 año (*95% CI)	74% (67-79)	68% (61-74)		
SV a 2 años (95% CI)	51% (44-58)	42% (35-49)		
Mejor respuesta				
RC	33 (16%)	28 (13%)		
RP	111 (53%)	84 (40%)		
EE	50 (24%)	66 (31%)		
RC+RP (95% CI)	144 (69%; 62-75)	112 (53%; 46-60)		0.0014
Duración de la respuesta				
Mediana (95% CI, meses)	12.9 (9.4-19.5)	10.6 (9.1-13.8)		

Tabla 2. Resultados del estudio COMBI-d

Cabe destacar de los resultados presentados, la tasa tan elevada de control de la enfermedad que mostró el tratamiento dual, definido por las RC+RP, del 69% vs 53% de la monoterapia (p= 0.004).

Seguridad.
En cuanto al perfil de toxicidad, la combinación de dabrafenib y trametinib fue bien tolerada, solo 32% de los pacientes experimentaron una toxicidad grado 3 vs. 30% en el brazo de monoterapia. La pirexia, escalofríos, fatiga, rash y náusea fueron los eventos más comunes en el tratamiento de dabrafenib+trametinib, y en el brazo de dabrafenib+placebo las toxicidades más comunes fueron hiperqueratosis, fatiga, síndrome mano-pie, pirexia y artralgias. Asimismo, es poco frecuente que la pirexia, como evento adverso más común en el brazo de combinación, sea la causa de abandono del tratamiento (2%).

Discusión.
La evolución del tratamiento del melanoma ha estado cercana a su tipificación genética. La definitiva caracterización molecular está aún lejos, ya que no hay un adecuado muestreo de diversas poblaciones. La más reciente, donde 52% de los melanomas son BRAF positivo, representa la mutación más frecuente, los NRAS positivos, NF1 positivos y triples negativos representan un grupo heterogéneo sin un blanco terapéutico identificado.[6] Los tratamientos para este subgrupo elevado de melanomas portadores de la mutación ha cambiado en poco tiempo, ya que inicialmente la monoterapia con inhibidores BRAF se había posicionado como el estándar de tratamiento en primera línea, con claro beneficio sobre la quimioterapia. Sin embargo, el estudio COMBI-d, muestra que inhibir dos puntos específicos en la vía de la MAPK (inhibición de BRAF y MEK) en pacientes con melanoma avanzado portadores de la mutación V600 de BRAF, mejora significativamente los resultados buscados en los tratamientos en términos de SLP como en SG, con una reducción del riesgo de muerte del 29% en la terapia dual.

Comparativamente con inhibidores BRAF en monoterapia, considerada como el primer estándar de tratamiento en este subgrupo de paciente con melanoma, la combinación ha mostrado ser mejor, el estudio COMBI-v fase III aleatorizado, multicéntrico, abierto comparó dabrafenib+trametinib vs. vemurafenib, en primera línea de tratamiento, en pacientes con características muy similares al estudio COMBI-d. Mostrando una reducción del riesgo de muerte en el brazo de combinación del 31% (HR 0.69 95% CI 0.53-0.89), con una mediana de supervivencia de 17.2 meses en los paciente en el brazo de vemurafenib y la mediana en el grupo de combinación no alcanzada en el momento del análisis. La supervivencia estimada al año en los pacientes que recibieron dabrafenib+trametinib fue de 72% vs 65% en el brazo de monoterapia. La mediana de progresión también fue significativamente mejor en los pacientes de combinación, (11.4 meses vs 7.3 meses, HR 0.56, 95% CI 0.46-0.69; P<0.001). En cuanto a la toxicidad, la terapia con vemurafenib tiene una mayor tasa de eventos grado 3 que la combinación (57%vs 48%) y una tasa significativamente mayor de carcinomas cutáneos de células escamosas (incluido el keratoacantoma) (17% vs 1%). En cuanto al brazo de combinación la pirexia y la fatiga son las complicaciones más comunes.

Las alternativas de tratamiento para pacientes con melanoma avanzado con la mutación de BRAF V600E o V600K, han mejorado significativamente la supervivencia, la inhibición dual de la vía de la MAPK con un inhibidor selectivo de RAF y un inhibidor de MEK, ha mostrado mejores resultados, tanto en las tasas de respuesta, que clínicamente han correlacionado con una mejora en los tiempos a la progresión, ya que la respuesta se mantiene por más tiempo y esto ha incrementado la supervivencia global de los pacientes. El tener una mutación de BRAF beneficia a los pacientes con melanoma ya que se tiene una mayor alternativa de tratamientos efectivos, como la terapia dual y la inmunoterapia, que en este grupo en particular de pacientes es también una excelente opción.

La inmunoterapia, que es una alternativa de tratamiento para pacientes con melanoma avanzado, con la ventaja de ser casi irrestricta para todos los pacientes y con la condicionante del estado general, ha evolucionado desde el uso de citocinas, y hemos llegado a los inhibidores de CTLA-4 y PD1, claves en la regulación de la respuesta inmune, y aunque las comparaciones son indirectas la combinación con inhibidores BRAF y MEK otorga una ventaja en tasas de respuesta y supervivencia a uno y dos años en comparación con ipilimumab; y donde ahora la combinación de dos inhibidores de puntos de regulación del sistema inmune origina una tasa de respuesta muy alta y duradera, lo que aparenta ser una mejor opción en pacientes con melanoma, la deficiencia de un biomarcador bien determinado y validado, predictivo o pronóstico, hace compleja la selección. En este momento la investigación tiene que centrarse en determinar cuál es la mejor secuencia de tratamiento para pacientes BRAF positivos; en un futuro muy cercano, estaremos hablando de la cronificación de una enfermedad, en la que antes del 2010, tenía una mediana de supervivencia menor a los 8 meses con la terapia citotóxica habitual que lamentablemente en países en desarrollo o en países del tercer mundo continua siendo un estándar de tratamiento, ya que el acceso a la investigación clínica y a los programas de accesos tempranos están muy limitados.

El panorama a corto plazo con estas nuevas terapias duales que en poco tiempo han desplazado a las monoterapias, dejan abiertas aún muchas interrogantes, tales como: qué hacer con los pacientes con resistencia primaria, cómo retrasar la resistencia secundaria que termina siendo la regla en todos los pacientes y qué papel tendrá la secuenciación con otras terapias altamente efectivas como la inmunoterapia o los virus citolíticos.

Referencias:
1. Davies H, Bignel GR, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutatios on the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417:949-54.
2. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012;366:707–14.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364:2507–16).
4. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet May 31, 2015 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4
5. Robert C, karaszewska B, Shatcher J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. N Engl J Med 2015;372:30-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1412690
6. Akbani et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. The Cancer Genome Atlas Network. Cell 2015;161: 1681-1696. doi:10.1016/j.cell.2015.05.044.

MÉDICOS INTERNAUTAS

Los médicos utilizan 3 dispositivos con internet para fines profesionales.

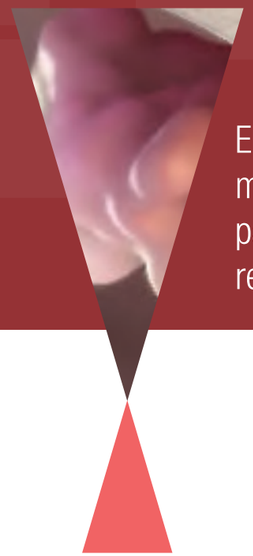
LapTop o computadora	Teléfono Móvil	Smart Phone	Tablet
93%	93%	90%	88%

El 74% de los médicos cuentan con por lo menos 3 de estos dispositivos.

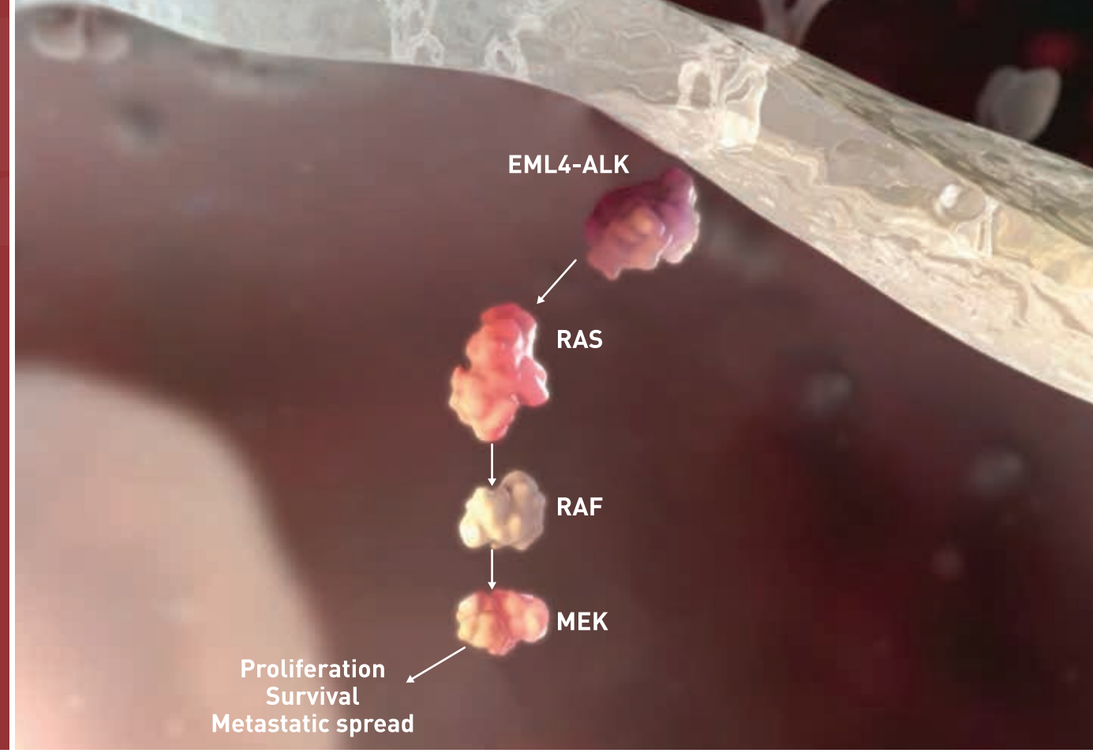
Android es el sistema operativo más usado por los diferentes medios electrónicos.

Fuente: www.centralmedia.com/EnriqueCulebroKaram

No hay tiempo para dudas... en Cáncer de Pulmón Avanzado y en Melanoma Metastásico



El diagnóstico temprano mutacional es recomendado para asegurar mejores resultados en los pacientes.[1]



La terapia dirigida es la piedra angular de la medicina personalizada.[2]

Porque la precisión nos importa...

NOVARTIS ONCOLOGY

La terapia dirigida es la piedra angular de la medicina personalizada, utiliza la información genética de los pacientes para prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades de forma individualizada.[2]

Las terapias dirigidas mejoran los resultados en varios tipos de cáncer, actuando en blancos moleculares específicos incluyendo:

- Mutaciones de ALK en Cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- BRAF en melanoma metastásico.[3]

De acuerdo con las Directrices de la NCCN, la detección molecular es esencial para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse potencialmente de la terapia dirigida[4]

1. Gonzales D, Fearfield L, Nathan P, et al. BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. Br J Dermatol. 2013;168(4):700–707. 2. National Cancer Institute. Targeted cancer therapies. http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted. Accessed December 5, 2014. 3. Shaw AT, Kim D, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK–positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(25):2385–2394. 4. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (Version 7.2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed November 25, 2014.

Material dirigido para profesionales de la salud.

Número de NP4: MX1511411138
Número de SSA: 153300202C8422

Quimioterapia de inducción seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH) puede tener beneficio en la supervivencia de pacientes con linfoma de células grandes b (LDCGB) de alto riesgo.

Resumen del artículo original: Consortium for Improving Survival of Lymphoma. Induction chemotherapy followed by up-front autologous stem cell transplantation may have a survival benefit in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients. Autores Lee HS, et al Exp Hematol. 2016 Jan;44(1):3-13

Introducción

La quimioterapia de primera línea con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP) o esquemas similares (CHOP-like) en combinación con rituximab son el estándar de tratamiento actual en el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) CD20 + con una supervivencia global (SG) a 3 años de 75% con este régimen[1]. Sin embargo, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG aún son <60% en pacientes con riesgo intermedio-alto y alto de acuerdo al índice pronóstico internacional (IPI)[1,2]. Gisselbrecht et al., reportaron que solo el 21% de los pacientes con linfoma agresivo en recaída que han sido tratados con rituximab pueden alcanzar una remisión durable después de tratamiento de segunda línea[3].

Las dosis altas de quimioterapia (HDT) seguidas de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH) es considerado el mejor tratamiento en LDCGB con recaída que responde a quimioterapia de rescate[4]. Sin embargo, el LDCGB es, con frecuencia, resistente a la quimioterapia de salvamento por lo cual se considera a las HDT seguidas de un TAuCPH como una opción para la curación[3,5].

En la era pre-rituximab varios estudios documentaron una mejor SLP o supervivencia libre de evento (SLE) pero no una ventaja en SG con HDT/TAuCPH como consolidación a la primera línea de tratamiento en linfomas agresivos[3,6-8]. Existe controversia con los estudios que han arrojado estas conclusiones debido a que fueron realizados utilizado diferentes regímenes de quimioterapias con y sin rituximab pero hasta el momento no se tienen estudios que comparen inmuno-quimioterapia con consolidación con HDT/TAuCPH vs quimioterapia de rescate con HDT/TAuCPH después de recaída en pacientes con LDCGB de alto riesgo. En estos momentos se está realizando un estudio con ese objetivo.

El objetivo del presente estudio fue comparar el resultado en pacientes con LDCGB que recibieron inducción con R-CHOP seguida de TAuCPH vs quimioterapia de rescate seguida de TAuCPH en pacientes en segunda línea de tratamiento, así como identificar factores clínicos que definan pacientes de alto riesgo con LDCGB que puedan beneficiarse de TAuCPH en consolidación a quimioterapia (QT) de primera línea.

Métodos

Estudio retrospectivo en 12 centros en Corea del Consorcio para Mejorar la Supervivencia de Linfomas (CISL). Se incluyó a pacientes con LDCGB diagnosticados entre mayo 2005 a febrero 2013.

En el análisis final se incluyeron 122 pacientes con: respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) a la quimioterapia de inducción con TAuCPH de consolidación vs TAuCPH posterior a QT de rescate en segunda línea. Todos recibieron R-CHOP como inmunoquimioterapia de primera línea.

La evaluación de la respuesta se realizó acorde a los criterios de respuesta de linfoma maligno[9]. La respuesta posterior a TAuCPH se evaluó de 2-3 meses del procedimiento, con vigilancia cada 3 meses los primeros 2 años, cada 6 meses los siguientes 3 años y al final de forma anual o por necesidad clínica. El análisis estadístico se realizó con T-test o rangos de Wilcoxon en las variables continuas y con X^2 o prueba exacta de Fisher en las variables categóricas. La SG se evaluó a través de curvas de Kaplan-Meier, el tiempo de seguimiento para SG se consideró desde que se alcanzó una respuesta posterior a la quimioterapia de inducción previa a TAuCPH y hasta el momento del término de seguimiento o la muerte. Se consideró el nivel de significancia de p como <0.05.

Resultados

La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (rango 15-65). El 77% estaba en estadio clínico (EC) avanzado (III/IV), el 29% tuvo síntomas B y el 17% enfermedad voluminosa. Al momento del diagnóstico el 59% como riesgo intermedio-alto y alto de acuerdo al IPI-ajustado a la edad (AA-IPI), el 23% tuvo infiltración a médula ósea.

Los 122 pacientes recibieron en promedio 6 ciclos de R-CHOP. El 62% (75) recibió TAuCPH como consolidación, de ellos el 76% tenían riesgo intermedio-alto y alto del IPI-AA y un 21% de riesgo intermedio-bajo y bajo con enfermedad voluminosa o EC avanzado.

En 47 pacientes que se utilizó TAucPH después de terapia de rescate en segunda línea, 24 fueron tratados con etopósido, metilprednisolona, dosis alta de citarabina y cisplatino (ESHAP), 5 con cisplatino, citarabina y dexametasona (DHAP), 5 dosis altas de metotrexate y 13 con otro tipo de QT. En 38 pacientes el TAuCPH se utilizó después de la segunda línea y en 9 pacientes después de la tercera línea de QT.

En el grupo de TAuCPH en primera línea se observó mayor frecuencia de enfermedad voluminosa, mayor nivel de DHL y mayor AA-IPI en comparación al grupo que utilizó TAuCPH de forma posterior.

El régimen de HDT previo al TAuCPH fue heterogéneo 17% recibió carmustina, etopósido, citarabina y melfalán (BEAM) o carmustina, etopósido, citarabina y ciclofosfamida (BEAC) y el 82% recibió regímenes basados en busulfán. La media de células progenitoras hematopoyéticas infundidas fue de 5.4 x106/kg.

La SG a 3 años en el grupo de TAuCPH en primera línea fue de 77% vs 61% en el grupo con TAuCPH posterior a 2da línea con p=0.017. Sin embargo el beneficio en la SG no fue consistente en el subgrupo de AA-IPI intermedio-alto y alto que no tenían RC, ≥ 50 años, mujeres, ≥2 sitios extranodales y Hb <12 mg/dl.

Es importante señalar que había pacientes con EC I/II con enfermedad voluminosa y pacientes con IPI bajo e intermedio bajo. Por lo que se realizó un sub-análisis de los pacientes con riesgo intermedio-alto y alto, que alcanzaron RC posterior a QT de inducción. En el grupo de TCPH en primera línea se observó tendencia a una mejor SG (79% vs 60% a 3 años p=0.066) mientras que aquellos con RP tenían SG similar en ambos grupos. Se observó la misma tendencia en pacientes <50 años SG a 3 años 83% vs 53% p= 0.063 o ECOG 0-1 una SG 3 años de 72% vs 51% p=0.064 respectivamente mientras que en los ≥50 años o ECOG ≥2 la SG era similar en ambos grupos.

En conclusión en aquellos pacientes con LDCGB con riesgo intermedio-alto y alto por AA-IPI que alcanzan una primera RC con R-CHOP un TAuCPH como consolidación solo tendrá beneficio si son <50 años con buen ECOG.

Se describió un modelo simple de predicción basado en AA-IPI con 3 grupos de riesgo: tuvieron una SG 80%, 52% y 0% con 0 ó 1, 2 y 3 factores de riesgo p <0.001.

Discusión

En los estudios de la era pre rituximab no se observó beneficio en la SG, solo en la SLP del TAuCPH como consolidación a primera línea vs TAuCPH posterior a 2da recaída, sin embargo estos estudios tenían una clara influencia del diseño y heterogeneidad de esquemas de quimioterapia, perdida de pacientes por progresión temprana y salida del estudio. En estos momentos existe un dilema entre dar un TAucPH a los LDCGB de alto riesgo que alcanzan respuesta o esperar hasta que exista la recaída y luego ofrecer el TAuCPH.

El presente estudio tiene limitaciones por ser un análisis retrospectivo que incluyó pocos pacientes con regímenes de acondicionamiento heterogéneos, pero apoya la conclusión de otros estudios donde se ha observado que el TAuCPH en primera línea podría beneficiar a una población muy seleccionada de pacientes de alto riesgo.

Debido a que se observó una SG a largo plazo de 80% en pacientes que alcanzaron la RC posterior a TAuCPH como consolidación en primera línea con una mortalidad de TAuCPH <5%, este grupo no considera que se deba retrasar el TAuCPH en pacientes de alto riesgo con RC con inducción a R-CHOP. El estudio de Papajik et al., apoya los resultados de que el pobre pronóstico de pacientes con IPI de alto riesgo puede ser superado por TAuCPH en enfermedad quimio sensible como consolidación[16]. El grupo francés ha observado resultados similares sin embargo, es necesario un estudio bien diseñado, aleatorizado y con regímenes de quimioterapia de inducción comparables en la era de rituximab [11].

La mejor forma de seleccionar los pacientes para TAuCPH aún es tema de debate. De acuerdo a las observaciones de este estudio los pacientes con LDCGB con riesgo intermedio-alto y alto pueden mejorar la SG después de QT de inducción con ritiximab seguido de TAuCPH comparado con el TAuCPH posterior a ≥2 líneas de quimioterapia; los pacientes que alcanzan una RC, menores de 50 años y que tienen un buen ECOG son los que más se benefician. Son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos en la era de rituximab.

Referencias:

1. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20p B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010; 28:2373–2380.
2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109:1857–1861.
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2012; 28:4184–4190.
4. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;333:1540–1545.
5. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP–VIM–DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20p NHL: A prospective randomized HOVON trial. Blood. 2008; 111:537–543.
6. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Randomized phase III EORTC study. J Natl Cancer Inst. 2001; 93:22–30.
7. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first-line highdose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. J Clin Oncol. 2002; 20:2472–2479.
8. Olivieri A, Santini G, Patti C, et al. Upfront high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Long-term results by the NHLCSG. Ann Oncol. 2005; 16:1941–1948.
9. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007; 25:579–586.
10. 12. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2013; 369:1681–1690.
11. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: A cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2004; 22:2826–2834.
12. Strehl J, Mey U, Glasmacher A, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis. Haematologica. 2003; 88:1304–1315.

Resumen del artículo original: "Induction chemotherapy followed by up-front autologous stem cell transplantation may have a survival benefit in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients".

Fuente: 0301-472X/Copyright 2016 ISEH - International Society for Experimental Hematology. Published by Elsevier Inc., http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2015.08.008

Opinión de la Dra. Brenda Acosta.

Quimioterapia de inducción seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH)

Dra. Brenda L. Acosta Maldonado. Hematología / Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Médico adscrito a la Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología, México.

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma no Hodgkin más común, con un 25-40% de los casos en países caucásicos[1] y del 28-50% en México[2]. EL LDCGB incluye varios subtipos patológicos y clínicos de acuerdo a su morfología, genética y comportamiento biológico[1].

A pesar de que se han realizado avances significativos en el tratamiento, cerca de la mitad de los pacientes no obtienen curación con el tratamiento convencional (TxC)[3]. Después de la recaída sólo 30-60% obtiene respuesta al TxC de segunda línea, pero <10% de estos pacientes consigue una supervivencia libre de enfermedad (SLE) prolongada debido a que el TxC solo ofrece control temporal de la enfermedad[4].

Se recomienda dar dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH) a los pacientes en recaída que alcanzan una segunda respuesta con TxC[5,6]. Debido a la alta frecuencia de enfermedad quimioresistente en la recaída se ha suscitado un interés creciente en la evaluación del TAuCPH como consolidación posterior a la primera línea con poliquimioterapia + rituximab. Hasta el momento, los estudios realizados no han podido demostrar un beneficio en la supervivencia global (SG)[7] aunque, algunos estudios recientes sugieren beneficio en un grupo muy seleccionado de pacientes[8,9].

Stiff y cols., en 2013 demostraron que en pacientes con riesgo intermedio-alto y alto de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad (IPIaa: estadio avanzado, DHL elevada y ECOG ≥2), la SG era similar (74% vs 71% p=0.30) pero la supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años era significativamente mayor para el grupo que recibió TAuCPH como consolidación en primera línea (69% vs 55% p=0.005); un subanálisis de pacientes con alto riesgo demostró mejoría de la SG (82% vs 64%) y la SLP a 2 años[8].

Existe controversia sobre el papel del TAuCPH como consolidación en primera línea. Hasta el momento, la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) y la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consideran al TAuCPH como el estándar de tratamiento en pacientes con respuesta posterior a una o más recaídas con enfermedad quimiosensible. Sin embargo, la ASBMT recomienda al TAuCPH en primera línea en pacientes con respuesta parcial por PET como una opción clínica debido al alto riesgo de recaída y no así en aquellos con con estudios de imagen sin enfermedad residual (PET negativo)[5]. La EBMT solo considera el TAuCPH en primera línea como opción clínica para pacientes con riesgo intermedio-alto o alto[6].

No existen estudios aleatorizados comparativos adecuados para comparar el uso de TAuCPH en primera línea vs tratamiento posterior a la recaída, sin embargo, cohortes pequeñas sugieren que el TAuCPH en primera línea es efectivo en pacientes de alto riesgo con toxicidad aceptable. En resumen, tanto la ASBMT como la EBMT sugieren que el TAuCPH en primera línea se debe considerar con un cuidadoso análisis y discusión de riesgos y beneficios.

En el artículo de Shin y cols., realizado en 12 centros del Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) de Corea, se analizaron 122 pacientes con LDCGB que recibieron R-CHOP como quimioterapia de inducción y se compararon los resultados del TAuCPH como consolidación en primera línea vs consolidación con TAuCPH después de quimioterapia de rescate[9].

La mediana de edad fue de 50 años, la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio clínico avanzado. La mayoría de los pacientes que recibieron TAuCPH como consolidación en primera línea presentaba riesgo intermedio-alto y alto; es importante señalar que todos los pacientes recibieron R-CHOP como esquema de primera línea, aunque los esquemas de quimioterapia utilizados como terapia de rescate y acondicionamiento fueron heterogéneos.

Se observó mejoría de la SG a 3 años con TAuCPH en primera línea vs posterior a recaída (77% vs 61% p=0.017), pero el beneficio no fue consistente en el subgrupo de riesgo intermedio-alto y alto que no presentaron RC a QT, mayores de 50 años, mujeres, ≥2 sitios extranodales y Hb <12 g/dl.

El beneficio en la SG reportado en este estudio se puede explicar por la inclusión de pacientes con estadios clínicos tempranos y pacientes con IPI bajo e intermedio-bajo que ingresaron al estudio por enfermedad voluminosa. Sin embargo, los pacientes con riesgo intermedio-alto y alto que alcanzaron RC posterior a QT de inducción tuvieron tendencia a una mejor SG en el grupo que recibió TAuCPH en primera línea (SG a 3 años 79% vs 60% p=0.066), mientras que los que solo alcanzaron respuesta parcial tuvieron SG similar en ambos grupos. Se observó la misma tendencia en pacientes <50 años (p=0.063) y con ECOG 0-1 (p=0.064).

Se describió un modelo simple de predicción basado en AA-IPI con 3 grupos de riesgo: tuvieron una SG 80%, 52% y 0,1,2 y 3 factores de riesgo <0.001.

En conclusión, en aquellos pacientes con LDCGB de riesgo intermedio-alto y alto que alcanzaron una primera RC posterior a inducción con R-CHOP, el TAuCPH como consolidación sólo tendrá beneficio si se realiza en <50 años con un ECOG <2.

Entre las limitaciones del estudio destaca el hecho de que se trató de un análisis retrospectivo, no aleatorizado, con pocos pacientes, con esquemas de quimioterapia de rescate y de acondicionamiento heterogéneos que no permitieron demostrar una mejoría de la SG entre ambos grupos, no obstante, sugiere el posible beneficio del TAuCPH en una población muy seleccionada de pacientes con LDCGB, aunque aún son necesarios más estudios para confirmar los hallazgos que se sugieren en la era de la inmunoquimioterapia.

Es importante resaltan la complejidad al intentar comparar un tratamiento de consolidación con TAuCPH en pacientes que recibieron diferentes esquemas de poliquimioterapia c/s rituximab en primera línea, contra aquellos que lo recibieron después de lograr respuesta a regímenes de rescate con o sin rituximab, debido a que en estos últimos pacientes la enfermedad es más agresiva y da la posibilidad de toxicidad post-tratamiento. Con el objetivo de encontrar el mejor tratamiento para este linfoma agresivo y evitar la quimioresistencia que se generará con una enfermedad en recaída, se siguen realizando estudios clínicos en pacientes con datos clínicos de enfermedad de alto riesgo.

Finalmente, se ha reportado baja mortalidad relacionada con el TAuCPH[5,6], lo que aunado a los factores de riesgo reportados por varios artículos, se puede considerar al TAuCPH como consolidación en primera línea para pacientes para pacientes con enfermedad de alto riesgo que alcanzan un respuesta completa, ≤50 años que tienen buen ECOG. Es importante señalar que esta decisión debe ser tomada por un equipo con experiencia en el procedimiento así como un cuidadoso análisis y discusión de los riesgos y beneficios para cada paciente.

Referencias:

1. Swerdlow SH , Campo E , Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Blood. 2011 may; 117(19): 5019–5032).
2. Bañuelos-Espinosa M , Rodríguez- Montes C , Zarate-Osorno. Epidemiología y subtipos de neoplasias linfoides: Estudio multicéntrico. Rev Sanid Milit Mex. 2007 Sep-oct; 61(5)(302-309.).
3. Sehn LH , Randy D.. Gascoyne. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood. 2015 enero; 125(1)22-32).
4. Gisselbrecht C , Glass B , Mounier N , Singh Gill. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010; 28(27)(418).
5. Majhail NS , Farnia SH , Carpenter PA , Champlin RE et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Nov; 21(11)(1863-9).
6. Sureda A , Bader P , Cesaro S , Dreger P , Duarte RF et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplantation. (2015); 50(1037–105).
7. Greb A , Bohlius J , Schiefer D , Schwarzer G , Schulz et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008.
8. Stiff PJ , Unger JM , Cook JR , Constine LS , Couban S. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2013; 369(18)(1681).
9. Shin HJ , Yoon DH , Lee HS , Oh SY , Yang DH , Kang HJ et al.. Consortium for Improving Survival of Lymphoma. Induction chemotherapy followed by up-front autologous stem cell transplantation may have a survival benefit in in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients. Experimental Hematology. 2016; 44(3–13).

Impacto de las terapias posteriores en el resultado del estudio FIRE-3/KRK0306:

terapia en primera línea con FOLFIRI más cetuximab o bevacizumab en pacientes con tumores con KRAS silvestre en cáncer colorrectal metastásico.

Resumen del artículo original "Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer", Autores:Dominik P. Modest, Sebastian Stintzing, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Svantje Held, Markus Möhler, Andreas Jung, Thomas Kirchner, and Volker Heinemann. Fuente: Journal of Clinical Oncology, Vol. 33; Num. 32; Published online ahead of print at www.jco.org on August 10, 2015.

Introducción

La terapia en primera línea para cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con fluorouracilo más ácido folínico en combinación con irinotecan (FOLFIRI) u oxaliplatino (FOLFOX) es una terapia estándar establecida. Además de la quimioterapia, los pacientes con tumores con RAS silvestre pueden recibir terapias blanco anti receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o anti factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Ambas estrategias se comparan en dos estudios aleatorizados fase III: FIRE-3 (FOLFIRI como quimioterapia troncal) y CALGB 80405 (Grupo B de Cáncer y Leucemia 80405; FOLFOX principalmente como quimioterapia troncal). En FIRE-3, en la población con intención de tratamiento (ITT) (KRAS silvestre en el exón 2), no hubo diferencia significativa entre los brazos de tratamiento en la tasa de respuesta de acuerdo con RECIST o la sobrevida libre de progresión (SLP). Sin embargo, la sobrevida global (SG) fue sustancialmente mejor en el brazo con cetuximab (proporción de riesgo [HR], 0.77; P=.017). Este beneficio en SG fue aún mayor en la población con RAS silvestre (HR, 0.70; P= .011). En contraste, en las poblaciones respectivas de CALGB 80405, a pesar de las similitudes en la tasa de respuesta y SLP, esta ventaja en sobrevida no fue evidente.

Nuestro análisis de FIRE-3 fue diseñado para evaluar la elección y eficacia de las líneas posteriores de tratamiento –con enfoque especial en terapias en segunda línea– e investigar el efecto de la terapia secuencial en los parámetros de respuesta.

Estudio

El estudio FIRE-3 comparó FOLFIRI más cetuximab (brazo A) con FOLFIRI más bevacizumab (brazo B) como tratamiento en primera línea para pacientes con mCRC con tumores con KRAS silvestre en el exón 2.

Definición de líneas de terapia

El tratamiento del estudio en FIRE-3 se definió como la aplicación de todos los fármacos del estudio con un retraso máximo de 2 semanas. La continuidad posterior a la terapia en primera línea (p.e., cualquier tratamiento en primera línea) se definió como la administración parcial de los regímenes mencionados arriba o con retraso mayor a 2 semanas. El protocolo del estudio recomendó el tratamiento en segunda línea con FOLFOX más bevacizumab en el brazo A y cetuximab más irinotecan en el brazo B. Sin embargo los investigadores tuvieron la libertad de elegir el tratamiento apropiado para sus pacientes. El inicio de la terapia en segunda línea se definió como el día de la primera administración de cualquier fármaco oncológico no incluido en el régimen en primera línea.

La duración de la terapia en segunda línea se calculó desde la primera hasta la última administración del tratamiento respectivo.
La segunda SLP se definió como el tiempo desde la primera aplicación de la terapia en segunda línea

hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. En casos en los que se continuara la terapia en segunda línea sin progresión de la enfermedad.

Análisis estadístico
Se realizó el análisis de la terapia en segunda línea en FIRE-3 para todos los pacientes que recibieron al menos una aplicación de tratamiento sistémico adicional después de la terapia en primera línea durante el estudio. Se evaluaron la segunda SLP, la segunda SG y la SG1 mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante pruebas de rango logarítmico. Se calcularon los HRs usando la regresión de Cox.

Resultados
La población con ITT en el estudio FIRE-3 incluyó 592 pacientes con tumores con KRAS silvestre en el exón 2 y conformaron la base de nuestro análisis.

Con 89 muertes durante la terapia en primera línea y 76 resecciones secundarias (aunque algunos de estos pacientes pudieron haber recibido un tratamiento en segunda línea), así como reinducciones de terapia en primera línea, el número restante de pacientes sin terapia antitumoral adicional documentada parece haber sido pequeña.

Pacientes
A la fecha, de 297 y 295 pacientes con tumores con KRAS silvestre en el exón 2 en los brazos A y B, 213 (71.7%) y 201 (68.1%) recibieron terapia sistémica en segunda línea y 133 (44.8%) y 123 (41.7%) recibieron tratamiento en tercera línea respectivamente. Se registraron datos similares para la población con RAS silvestre. Se documentó la enfermedad en progresión en las 6 semanas previas al inicio de terapia en segunda línea en 102 (47.9%) de 213 pacientes en el brazo A y 99 (49.3%) de 201 pacientes en el brazo B. En comparación, se observó progresión de la enfermedad en las 6 semanas previas al inicio del tratamiento en tercera línea en 68 (51.1%) de 133 pacientes en el brazo A y 77 (62.6%) de 123 pacientes en el brazo B.

Elección de las terapias subsecuentes en segunda y tercera línea
Se administró bevacizumab al 47.1% de los pacientes que originalmente fueron asignados al brazo A; 52.2% de los pacientes asignados originalmente al brazo B recibieron cetuximab o panitumumab en líneas subsecuentes de tratamiento. Posteriormente se usó Oxaliplatino en 55.9% (brazo A) y 53.2% (brazo B) de los pacientes. La continuación del tratamiento con anticuerpos y la terapia con fluoropirimidinas también fue comparable en ambos brazos del estudio. Se observaron datos similares en pacientes con tumores con RAS silvestre.

Duración de la Terapia en segunda línea
En pacientes con tumores con KRAS silvestre en el exón 2, se administró terapia en segunda línea en una mediana de duración de 5.0 meses en el brazo A versus 3.2 meses en el brazo B (P<.001). Los tratamientos a base de oxaliplatino se administraron en una mediana de duración de 4.6 versus 3.2 meses (P=.007) y los tratamientos entrecruzados con anticuerpos se administraron con una mediana de duración de 5.6 versus 3.5 meses (P<.001) en el brazo A versus B.

Respuesta a tratamientos en segunda línea
En pacientes con tumores con KRAS silvestre en el exón 2, las respuestas al tratamiento en segunda línea fueron comparables, observándose respuesta en el 19.7% de los pacientes en el brazo A y el 20.9% en el brazo B a tratamiento en segunda línea.

Segunda SLP
En pacientes con mCRC con KRAS silvestre en el exón 2, la segunda SLP fue de 6.5 meses en el brazo A comparado con 4.7 meses en el brazo B (HR, 0.68; IC 95% 0.54 a 0.85; P<.001).

Segunda SG
La segunda SG para pacientes con tumores con KRAS silvestre en el exón 2 que recibieron tratamiento en segunda línea fue de 16.3 versus 13.2 meses (HR, 0.70; IC 95%, 0.55 a 0.88; P=.0021) en el brazo A versus el B del estudio.

En ambas poblaciones (tumores con KRAS o RAS silvestre) el no entrecruzamiento de anticuerpos (p.e., no anticuerpos o continuación de anticuerpos en primera línea) versus el entrecruzamiento de anticuerpos en líneas posteriores de tratamiento (segunda, tercera o posterior) se asoció con una tendencia a una SG1 más prolongada.

Se registró una observación similar en terapias adicionales sin oxaliplatino versus el uso de oxaliplatino.

La segunda SLP para estos pacientes con tumores con KRAS silvestre en el exón 2 fue de 6.3 versus 5.7 meses en el brazo A versus B (HR, 0.83; IC 95%, 0.53 a 1.32; P=A36). La segunda SLP en pacientes con tumores con RAS silvestre fue de 7.3 versus 5.8 meses en el brazo A (n=39) versus B (n=26; HR, 0.95; IC 95%, 0.55 a 1.63; P=.841).

Opinión del Dr. Germán Calderillo Ruiz

Impacto de la terapia subsecuente, después de la combinación de primera línea con FOLFIRI más cetuximab o bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

Dr. Germán Calderillo Ruiz, Oncólogo Médico, Jefe del Departamento de Oncología Médica en el INCan; integrante del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I y miembro de la mesa directiva de la SMeO, miembro de la Sociedad de Médicos Hospital Médica Sur y de la Sociedad Médica del INCan.

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en cuanto a incidencia en el mundo con más de 1 millón de nuevos casos al año. Al momento del diagnóstico, entre el 20 y 30% tienen enfermedad metastásica y la mitad de los pacientes con etapa III recurrirán posteriormente y fallecerán por enfermedad diseminada.

El tratamiento principal en enfermedad metastásica es la quimioterapia (QT) +/- anticuerpo monoclonal (AcM), con claro beneficio en mejoría de síntomas e incremento en la supervivencia global (SG) como en la supervivencia libre de progresión (SLP) versus el mejor tratamiento de soporte (MSM). La quimioterapia de combinación con oxaliplatino (FOLFOX o XELOX) o irinotecan (FOLFIRI) son las combinaciones más utilizadas por su superioridad contra 5FU-ácido folínico o capecitabina en monodroga. Es a partir de los ensayos clínicos de QT más los AcM bevacizumab (terapia anti-angiogénica) ó cetuximab/panitumumab (terapia anti-EGFR) que han pasado a ser la terapia estándar de primera línea en cáncer colorrectal metastásico (CCRm).

Se han identificado marcadores moleculares de respuesta para el grupo de terapia anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), en primer lugar el oncogen KRas y más recientemente además en NRas. Ambos no deben estar mutados (KRas-NRas Wild type) para poder esperar respuesta al tratamiento con cetuximab o panitumumab ya sean solos o en combinación con QT. El bevacizumab también ha demostrado actividad superior cuando se combina con QT, incluso en el mismo escenario de KRas-NRas Wild Type.

Existen dos estudios fase III, para demostrar si alguno de los AcM en combinación con QT es superior en pacientes con CCRm seleccionados con KRas-wild type y un ensayo fase II aleatorizado. El trabajo más grande es el estudio FIRE-3, un ensayo alemán, aleatorizado, abierto que compara cetuximab versus bevacizumab, ambos combinados con QT - FOLFIRI (5FU-ácido folínico e irinotecan).

Enrolaron 752 pacientes de 116 centros oncológicos, pero ya con la determinación de KRas-WT se trataron 592 pacientes con CCR metastásico. En el análisis primario, se observó una respuesta tumoral del 62% en el grupo de pacientes tratados con cetuximab (brazo A) y del 58% en el grupo de bevacizumab (brazo B); la SLP fue similar entre ambos grupos, de 10.0 meses (IC 95%, 8-10.8) en el grupo cetuximab y de 10.3 meses (IC 95%, 9.8-11.3) en el grupo bevacizumab, con un HR de 1.06 (p=0.55). La diferencia en cuanto a eficacia fue observada en la supervivencia media, siendo de 28.7 meses (IC 95%, 24.0-36.6) en el grupo cetuximab contra 25.0 meses (IC 95%, 22.7-27.6) en el grupo bevacizumab con un HR=0.77 (p=0.017).

Este estudio tuvo modificaciones durante su evolución, siendo la determinación de las mutaciones en KRas y NRas las más importantes. Fue así como al final fueron analizados 205 pacientes en el grupo de cetuximab y 202 en el grupo de bevacizumab. Ya con los pacientes seleccionados, se mantuvieron las mismas diferencias en cuanto a porcentaje de respuesta y supervivencia libre de progresión, pero no fue así en la supervivencia media. La SG media fue de 33.1 meses (IC 95%, 24.5-39.4) en el grupo cetuximab y 25.6 meses (IC 95%, 22.7-28.6) en el grupo bevacizumab, con un HR=0.70 (p=0.011).

Este estudio también confirmó el deterioro del tratamiento con una terapia anti-EGFR (cetuximab en población RAS-mutado, con un descenso en la SG media de 16.4 meses (IC 95%, 15.6-27.6) en el grupo cetuximab y de 20.6 meses (IC 95%, 17.0-28.4) en el grupo bevacizumab con un HR=1.2 (p=0.57).

Existen varios cuestionamientos, el principal ha sido: ¿Por qué solo existe diferencia estadística en la supervivencia media entre los brazos de tratamiento y no en el resto de los parámetros de eficacia? Las observaciones apuntaron a la terapia oncológica subsecuente. El tratamiento de segunda línea fue administrado en el 78% de los pacientes del grupo cetuximab y del 76% de los pacientes del grupo bevacizumab, que permanecieron vivos. En general el 43.2% del total del grupo original recibió una tercera línea de tratamiento.

Las principales características en la segunda línea de tratamiento y resultados se muestran en la tabla siguiente:

	KRas-Wild Type		Valor de P	HR
	Brazo A (n=260)	Brazo B (n=250)		
	FOLFIRI-Cetuximab	FOLFIRI-Bevacizumab		
Terapia de 2ª línea	204	191		
Oxiliplatino	130 (78%)	120 (76%)		
Bevacizumab	95 (47%)	- -		
Anti-EGFR	- -	79 (41%)		
Duración de la terapia	5.0 meses	3.2 meses	<0.001	
Respuesta global	42%	42%	0.807	
S.L.P. 2ª línea	6.5 meses	4.7 meses	<0.001	0.68
SV media - 2ª línea	16.3 meses	13.2 meses	0.0021	0.70

No todos los pacientes que inician el tratamiento sistémico, podrán recibir una segunda o tercera línea, por múltiples circunstancias (fallecimiento, deterioro del estado funcional, cirugías radicales, etc.). En este estudio dos terceras partes de los pacientes sí lo recibieron (siendo similar a otros estudios como el del ensayo fase III de la CALGB/SOWG-80405 que comparó QT-bevacizumab versus QT-cetuximab con un 82% en una segunda línea). No se observaron diferencias en cuanto al entrecruzamiento de la aplicación de los dos AcM así como tampoco del porcentaje de la aplicación de QT a base de oxaliplatino.

En cuanto a eficacia en el periodo de la terapia de segunda línea, sí se observa una diferencia desde la duración de la terapia oncológica, como en los dos principales parámetros de respuesta. Con una ventaja del 38% en la SLP y del 23% en la supervivencia media, ambas con relevancia estadística. El único parámetro que resultó igual, fue el porcentaje de respuesta global. Estos resultados coinciden con la publicación del ensayo fase II aleatorizado de FOLFOX6 – con panitumumab o bevacizumab donde existe una diferencia estadística en la SLP media y una tendencia favorable en la SG media a favor de la terapia con un anti-EGFR, en pacientes con CCRm con KRAS-NRAS wild type.

Las conclusiones del análisis de los estudios son:

1) Es importante contar con la determinación de la prueba en KRAS-NRAS en pacientes con cáncer colorectal metastásico antes de iniciar un tratamiento sistémico con QT y AcM.
2) En pacientes con la prueba RAS-mutado, está contraindicado el uso de cualquiera de los dos anticuerpos anti-EGFR pues resulta deletéreo en SLP como SG global.
3) En el estudio FIRE-3, el único parámetro de eficacia que resultó ser estadísticamente diferente a favor del brazo de cetuximab fue la supervivencia media.
4) El número de pacientes a terapia de segunda y tercera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se reduce paulatinamente en comparación al esquema de primera línea.
5) La aplicación de terapia en segunda y tercera línea per se, no explican la diferencia en supervivencia observada en este estudio FIRE-3, aunque…
6) Esta diferencia, pudiese explicarse con base en la secuencia de aplicación utilizada de los diferentes fármacos activos.

Referencias:

1.- Heinemann V, Von Veikersthal 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;15:1065-75

2.- Modesto DP, Stintzing S, Von Weikersthal LF, et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: First-line Therapy with FOLFIRI plus cetxuimab or bevacizumab in patients with KRAS Wild-Type tumors in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2015;33:3718-26

3.- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405:Phase III trial of irinotecan/5FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum . J Clin Oncol 2014;32:abstr LBA3

MOA Vía de señalización RAF/MEK/ERK

(Mecanismo de Acción)

TERAPÉUTICA EN IMÁGENES

RAF/MEK/ERK o la vía de las MAP cinasas
El control del desarrollo celular y las numerosas vías metabólicas dependen de las vías de señalización. Su desregulación contribuye a diferentes procesos patológicos, sobre todo en la progresión tumoral. Sobre estos modelos experimentales in vitro, la activación de un miembro de la cascada RAF/MEK/ERK se asocia con el aumento de la proliferación celular y con la disminución de la apoptosis. Las proteínas RAS (existen tres isoformas de proteínas RAS: K-RAS, H-RAS y N-RAS), aseguran el acoplamiento de receptores membranarios activados con diferentes disparadores citoplasmáticos, controlando de esta manera diferentes procesos como la proliferación y la supervivencia celular. Las proteínas RAS activadas regulan una red compleja de disparadores como respaldo de los receptores membranarios.

Las fosforilaciones en cadena
La cascada RAS-RAF-MEK-ERK es la mejor caracterizada. RAS activada tiene un cambio de conformación que le permite fijarse a una serina/treonina cinasa llamada RAF, las serinas/treoninas cinasas RAF (o MAP3K) activan las cinasas MEK (o MAP2K) y ERK (MAP cinasas) que fosforilan los sustratos citoplasmáticos y nucleares, cuyos factores de transcripción (JUN, MYC y ELK1) se implican en la regulación de la expresión de genes controlando así el ciclo celular y la proliferación.

Las mutaciones que activan el origen del fenotipo maligno
El rol primordial de la vía RAS/RAF/MEK/ERK en el establecimiento del fenotipo maligno durante el proceso tumoral fue puesto en evidencia hace varios años gracias a la identificación de mutaciones activadoras en los tres genes codificantes por los GTPasas RAS en los numerosos tumores en el hombre-RAS. Ésta es una de las proteínas que más muta en los cánceres humanos. La consecuencia de estas mutaciones es la activación codificada de la función cinasa, lo que lleva a la pérdida de la regulación de la vía por los factores de crecimiento, elemento fundamental de la oncogénesis.

De la oncogénesis a las aplicaciones farmacológicas
Todos los niveles de esta vía se exploraron en el área farmacológica con el fin de descubrir moléculas susceptibles a la inhibición y que tengan propiedades antiproliferativas que puedan utilizarse para el tratamiento de los cánceres.

Las proteínas RAS fueron objeto de intensas investigaciones, principalmente orientadas a la inhibición de su inserción membranaria.

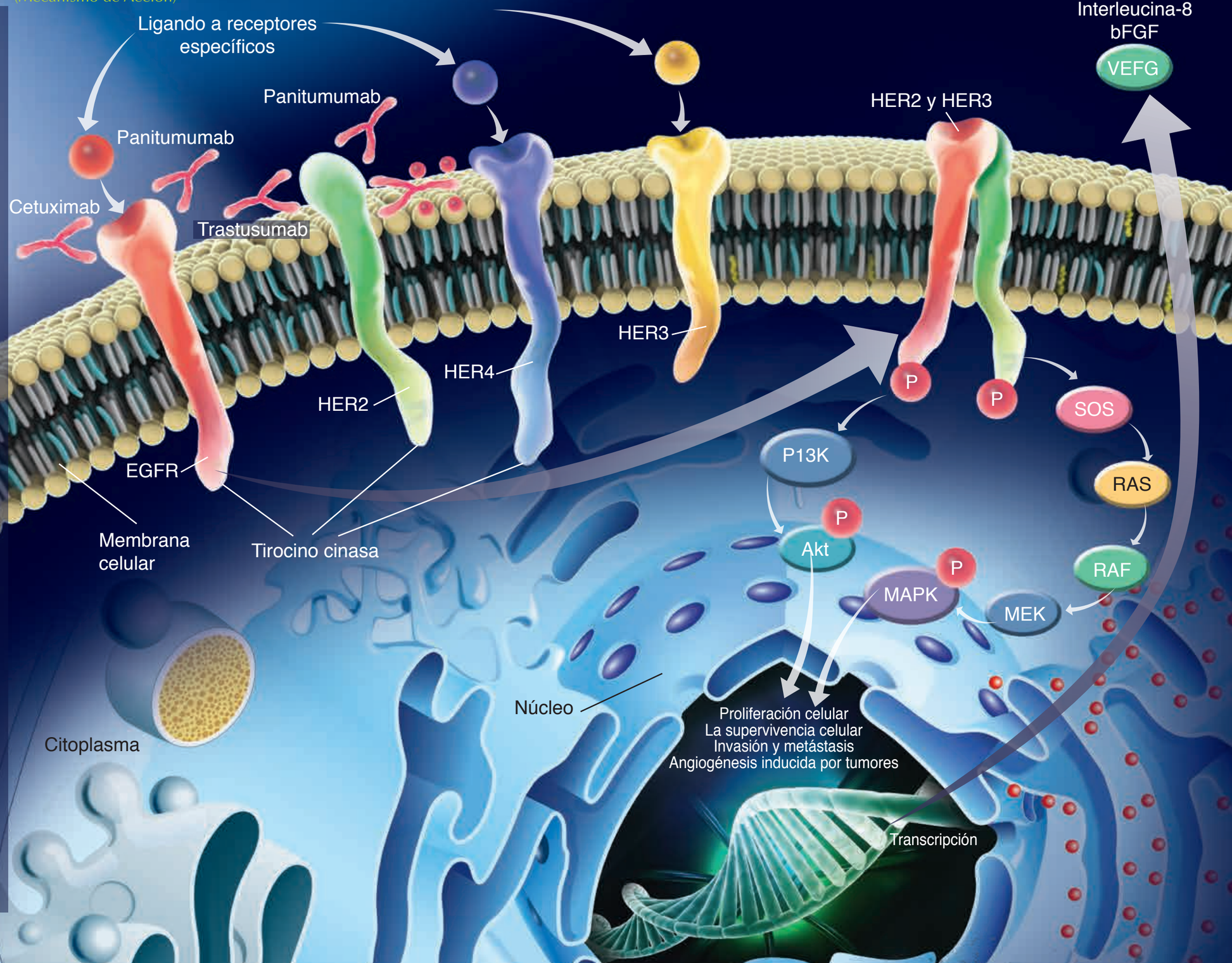
Las moléculas desarrolladas revelaron ser decepcionantes para el tema de su actividad clínica y de toxicidad.

Un inhibidor de RAF, el Sorafenib, fue identificado. Este compuesto reveló ser también un potente inhibidor de receptores del VEGF. Otros inhibidores del RAF están en desarrollo.

Varios inhibidores de MEK también se encuentran en evaluación en pruebas clínicas.

Aunque los diversos factores de transcripción constituyen el resultado de la vía MAP cinasas son, asimismo, blancos potenciales; mientras que el desarrollo farmacológico de inhibidores se mantiene como preliminar.

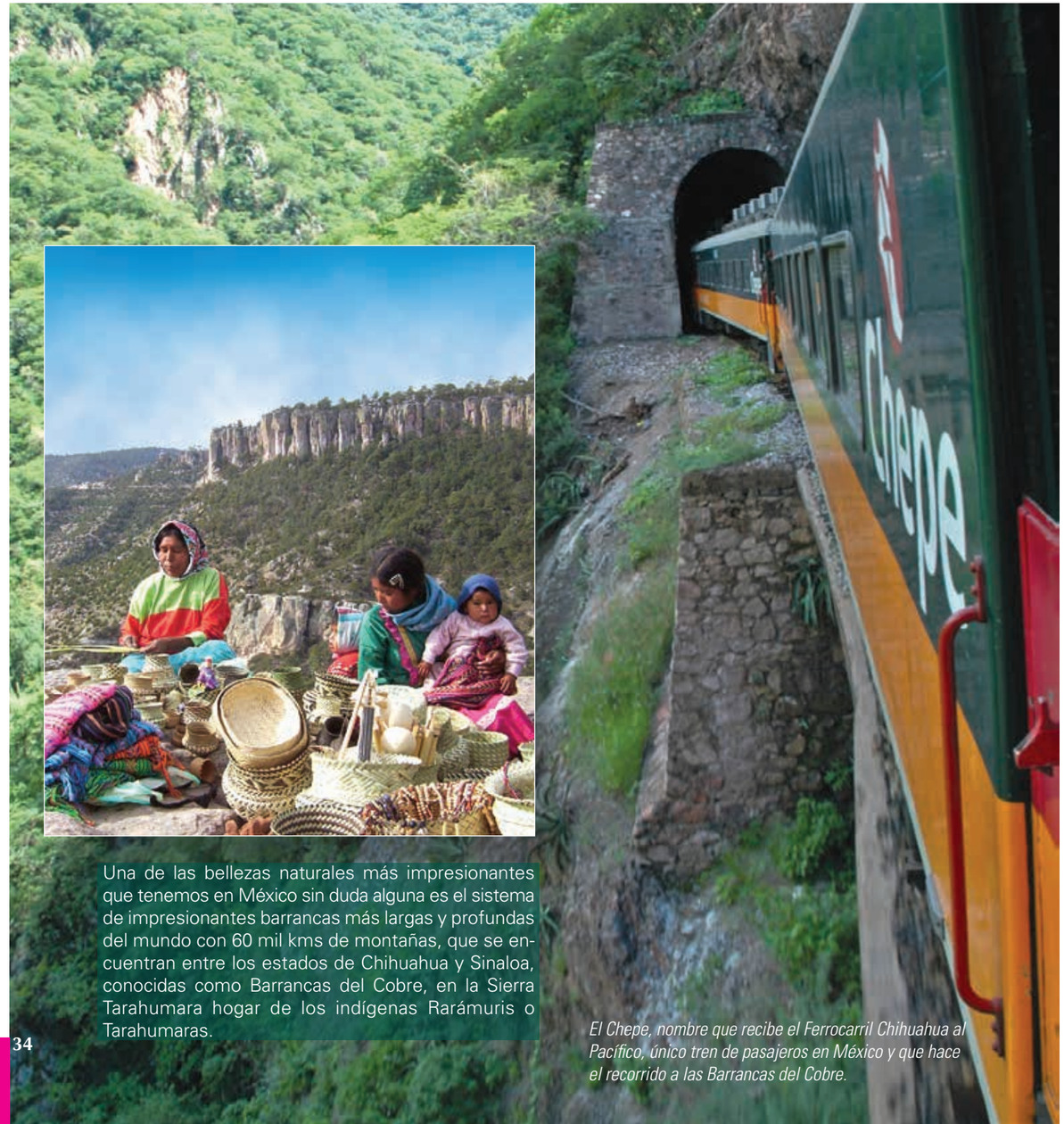
Realizado bajo el consejo científico del Dr. Juan Antonio Matus Santos, Oncólogo Médico; INCan.



Fuente: Artículo publicado en la revista AIO Vol 6 diciembre de 2010; texto original Dra. Sophie Carrillo
Referencias:
1. Dhillon AS, et al. MAP kinase signalling pathways in cancer. Oncogene 2007 ; 26 : 3 279-90.
2. Leicht DT, et al. Raf kinases : function, regulation and role in human cancer. Bioch Biophys Acta 2007 ; 1773 : 1 196-212.
3. Roberts DJ, Der CJ. Targeting Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. Oncogene 2007 ; 26 : 3 291-310.
4. Escudier B, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 ; 356 :125-34.
5. S. Vignot, J-C Soria. Thérapies moléculaires ciblées, de la biologie aux applications cliniques. Éditions John Libbey Eurotext. 265 p.

Maravillas Naturales de México:
Barrancas del Cobre, Chihuahua

México se encuentra situado en el segundo lugar en el mundo debido a su gran número de ecosistemas, es primer lugar en especies de reptiles, tercer lugar en variedad de mamíferos y quinto en especies de plantas y anfibios, todo esto gracias a su maravillosa y basta biodiversidad.



Una de las bellezas naturales más impresionantes que tenemos en México sin duda alguna es el sistema de impresionantes barrancas más largas y profundas del mundo con 60 mil kms de montañas, que se encuentran entre los estados de Chihuahua y Sinaloa, conocidas como Barrancas del Cobre, en la Sierra Tarahumara hogar de los indígenas Rarámuris o Tarahumaras.

El Chepe, nombre que recibe el Ferrocarril Chihuahua al Pacífico, único tren de pasajeros en México y que hace el recorrido a las Barrancas del Cobre.

Estación Divisadero, se encuentra a 50 km al sureste de Creel en el recorrido del Ferrocarril Chihuahua al Pacífico y desde dónde se pueden apreciar los Miradores de Urique con 1,300 metros de profundidad.

La forma más tradicional de llegar a este increíble lugar es mediante el Ferrocarril Chihuahua-Pacífico, alías "El Chepe", como se le conoce de forma más común. Durante la travesía, se observa la majestuosidad de los paisajes de la Sierra Tarahumara; sin duda, uno de los recorridos más espectaculares del mundo. Esta ruta está considerada como una de las obras maestras de la Ingeniería Mexicana, con sus 37 espectaculares puentes y 86 impresionantes túneles. Otra forma de llegar es por carretera desde la ciudad de Chihuahua, con un recorrido de aproximadamente cinco horas pasando por Creel y la zona boscosa que conduce a las barrancas.

Uno de los miradores más espectaculares de las Barrancas del Cobre es el Cerro del Gallego, para acceder a él se debe descender del Ferrocarril Chepe en la Estación Bahuichivo, y hospedarse en la comunidad de Cerocahui localizada a 18 kilómetros de la estación del tren. En Cerocahui se dispone de todos los servicios turísticos tales como hoteles, cabañas, restaurantes y paseos guiados que se pueden contratar para visitar el Cerro del Gallego o bien descender hasta el poblado del Urique asentado al fondo de la barranca, éste recorrido suele durar dos días y para quienes gustan del campismo, es una inmejorable oportunidad de disfrutar la naturaleza. Descender al fondo de las barrancas requiere de buena condición física así como ropa adecuada al clima.

Para los amantes del turismo de aventura, está el río Urique, el cual se puede recorrer en balsas, siempre y cuando sea un especialista en este deporte. Para los menos intrépidos, existe la renta de caballos.

En los miradores no hay restricciones de horario así que los fanáticos de la fotografía pueden esperar las mejores horas para conseguir excelentes impresiones del espectacular y bello paisaje, un amanecer o el ocaso del día.

Para observar la barranca desde los miradores, cualquier temporada es buena, aunque se recomiendan en especial los meses de verano y otoño, por los coloridos propios de estas temporadas.

Fuentes: http://www.chihuahua.gob.mx/TURISMOWEB/Contenido/plantilla3.asp?cve_canal=316&Portal=turismoweb
http://www.chepe.com.mx/grales/promo.htm

Próximos Congresos

04 al 06 de febrero
18th Annual Symposium on Anti-Angiogenesis and Immune Therapies for Cancer
San Diego, California, USA

05 al 06 de febrero
ESSO Course on the Management of High Risk Patients for Breast Cancer. A Multidisciplinary Approach
Berlín, Alemania

11 al 13 de febrero
XXXIII Reunión Anual Instituto Nacional de Cancerología
Querétaro, México

25 al 27 de febrero
Congreso Internacional de Oncología para estudiantes- COE
Pamplona, España

9 al 11 de marzo
10th European Breast Cancer Conference (EBCC-10)
Amsterdam, Países Bajos

11 al 12 de marzo
1er Simposio Internacional de cáncer/SAC en cáncer de próstata
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

11 de marzo
Changing Prospects for Cancer 'A Good Survival'
Manchester, Reino Unido

7 al 9 de abril
XI Congreso Internacional Terapias Biológicas
Querétaro, México

7 al 9 de abril
II Simposio Internacional de Terapias Biológicas en Hematología
Querétaro, México

16 al 20 de abril
AACR Annual Meeting 2016
New Orleans, Louisiana, USA

19 al 21 de Mayo
XXVII CONGRESO SLAOP
Lima, Perú

Referencias

http://congresos-medicos.com/congresos-medicina.php?espID=34
http://www.cuandopasa.com/index.php?v=n199d
http://www.ecco-org.eu/Events
http://www.aacr.org/Meetings/Pages/MeetingDetail.aspx?EventItemID=63#?AM2016
http://www.slaop.org/xxvii-congreso-slaop/
http://www.incan.salud.gob.mx/

Para mayor información:
con el **Comité Editorial**

Journal of
Cancerology
Reviews, Cases & Hot Topics

Director: Abelardo Meneses
Editor in Chief: Jaime G. de la Garza
Executive Editor: José Luis Aguilar

Journal of Cancerology incluye:
Artículos de Revisión y Casos Clínicos

Journal of Cancerology ha sido registrado en PubMed para futura indexación

INVITACIÓN PARA AUTORES
http://www.journalofcancerology.com/instructions.asp

Pueden mandar sus manuscritos en español o en inglés a:
www.journalofcancerology.com

Contabilidad Electrónica

Somos su mejor opción para cumplir con el SAT

A partir de este año, la Contabilidad Electrónica es obligatoria para todas las Personas Morales y Físicas con Actividad Empresarial y Profesional.*

Evite pagar multas con el mejor y más sencillo sistema de
CONTABILIDAD ELECTRÓNICA

a sólo **$2,960.00**
Costo anual, IVA incuído

*Código Fiscal de la Federación, Arts. 82 y 83 fracc. III y art. 84 fracc. II

- **Activación inmediata** (incluye capacitación)
- **Acceso en cualquier dispositivo móvil o fijo conectado a internet**
- **Paquetes de Factura y Nómina Electrónica**

10% de descuento a Médicos y lectores generales de la revista AIO[1]

[1]Para aplicar el descuento avise que lo leyó en la Revista AIO

Conzca más detalles acerca de las ventajas de nuestra **Contabilidad Electrónica** en

www.efika-taf.com
revistaAIO@comexfarma.com

éfika
éfika TAF

Mayores informes:
01 (55) 5524 7791
01 (55) 6386 7029

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

HALAVEN®, Mesilato de eribulina, Solución 1mg/2mL (0.5 mg/mL) Inyectable. **1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA** Halaven®. **2. DENOMINACIÓN GENÉRICA** Mesilato de eribulina **3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** Forma Farmacéutica: Solución. Formulación, Cada frasco ámpula contiene: Mesilato de eribulina 1mg Vehículo cbp 2 mL. **4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Tercera línea en el tratamiento para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, posterior al tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia que incluyan una antraciclina y un taxano. **5. CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula. **6. PRECAUCIONES GENERALES**

Hematología. La mielosupresión depende de la dosis y se manifiesta principalmente como neutropenia. Se presentó neutropenia febril en pacientes tratados con mesilato de eribulina. Se debe realizar un monitoreo del conteo sanguíneo completo antes de cada dosis en todos los pacientes que reciban Halaven. Los pacientes con neutropenia febril, neutropenia severa o trombocitopenia deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones. Los pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 3 x ULN (límite superior al normal) tuvieron una mayor incidencia de neutropenia Grado 4 y neutropenia febril. Aunque los datos son limitados, los pacientes con bilirrubina > 1.5 x ULN también tienen una mayor incidencia de neutropenia Grado 4 y neutropenia febril. **Neuropatía periférica.** Monitorear de cerca a los pacientes para detectar signos de neuropatía motora periférica y sensorial. La neuropatía periférica debe tratarse retrasando y ajustando la dosis de acuerdo con las recomendaciones. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Mesilato de eribulina puede causar efectos secundarios, como cansancio y mareos que pueden provocar una influencia leve a moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir ni operar máquinas si se sienten cansados o mareados. **Prolongación del intervalo QT.** En un estudio ECG abierto no controlado en 26 pacientes, se observó prolongación QT en el día 8, independiente de la concentración de eribulina, con prolongación QT no observada en el día 1. Monitoreo de ECG es recomendado si la terapia es iniciada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, medicamentos conocidos para prolongar el intervalo QT, incluyendo Clase Ia y III antiarrítmicos, y alteraciones electrolíticas. Hipopotasemia o hipomagnesemia correcta antes de iniciar Halaven y monitorear estos electrolitos periódicamente durante la terapia. Evitar Halaven en pacientes con síndrome de QT largo congénito. **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas, estén recibiendo Halaven y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante y hasta por 3 meses, después del tratamiento. **Embarazo.** No existe información sobre el uso de Halaven en mujeres embarazadas. El mesilato de eribulina es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratas. Halaven no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto. **Lactancia.** No existe información sobre la excreción de mesilato de eribulina o sus metabolitos en la lecha materna humana o de animales. Sin embargo no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o infantes por lo que no debe utilizarse Halaven durante la lactancia. **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.** La tabla siguiente muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente contra reacciones adversas de tratamiento emergente observadas en 827 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada en Estudios Fase 2 y 3 de cáncer de mama. La información entre paréntesis demuestra la tasa de incidencia de eventos adversos en 503 pacientes tratados con Halaven en el estudio pivotal de cáncer de mama sólo para el estudio 305. Todos los eventos adversos ocurrieron a una velocidad mayor o igual a 5% se incluyen en la Tabla. Los eventos adicionales que ocurrieron a una velocidad menor a 5% están incluidos, basados en una evaluación de la farmacología conocida de eribulina y toma en consideración la ocurrencia de línea base del evento en pacientes con cáncer de mama en ausencia de tratamiento con medicamentos.

Tabla 2, Eventos adversos de Tratamiento Emergente (%) y Reacciones Adversas (%) reportadas para Halaven en los estudios 201, 211 & 305

Clase Órgano Sistema MedDRA Términos Preferidos	TODOS LOS GRADOS N=827 (n=503)		GRADOS 3 & 4 N=827 (n=503)	
	Eventos adverso	Reacciones adversas	Eventos adverso	Reacciones adversas
Trastornos Sanguineos y del Sistema Linfático[a]				
Neutropenia	55.3% (51.7%)	54.5%	48.9% (45.2%)	48.3%
Leucopenia	22.5% (23.3%)	22.1%	14.1% (13.9%)	14.0%
Anemia	22.6% (61.2%)	20.3%	2% (2%)	1.4%
Neutropenia febril	4.7% (4.6 %)	4.7%d	4.7%d (4.4%)d	4.6%d
Linfopenia	2.3% (2.4 %)	2.3%	0.8% (1.2%)	0.8%
Trombocitopenia	2.9% (2.6 %)	2.8%	0.9% (0.8%)	0.9%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía Periférica b	34.9% (34.6%)	32%	7.6%(8.2%)	6.9%
Dolor de Cabeza	20.4% (19.3%)	11%	0.7% (0.4%)	0.1%
Disgeusia	9.9% (7.8%)	9.6%	0	0
Mareo	8.8% (7.6%)	4.5%c	0.4% (0.6%)	0.1%c
Trastornos Psiquiátricos				
Ansiedad	6.7% (5.4%)	0.7%	0.6 (0.6%)	0
Depresión	5.3% (5.0%)	1.2%	0.7 (0.6%)	0
Insomnio	8.8% (7.6%)	2.5%	0.1%(0%)	0
Trastornos del Ojo				
Aumento de lagrimeo	8.2% (7.2%)	7.3%	0	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Astenia/Fatiga	59.9% (53.5%)	52.8%	10.4% (8.8%)	8.4%
Inflamación de la Mucosa	10.5% (8.3%)	9.8%c	1.6% (1.2%)	1.3%c
Pirexia	23.9% (20.9%)	16.6%	0.6% (0.2%)	0.2%c
Edema Periférico	10.9% (9.1%)	5.0%c	0.5% (0.4%)	0
Dolor	7.4% (4.8%)	2.7%	1.5% (0.4%)	0
Trastornos Gastrointestinales				
Constipación	27.7% (24.7%)	16.3% c	1% (0.6%)	0.4%c
Diarrea	20.0% (18.3%)	15.0% c	0.7% c (0%)	0.5%c
Nausea	39.8% (34.6%)	35.1% c	1.9%c (1.2%)	1.1%c
Vómito	20.6% (18.1%)	14.5% c	1.3% (1%)	0.5%c
Estomatitis	9.1% (7.8%)	8.3%c	0.7 % (0.4%)	0.7%c
Boca seca	7.0% (5.6%)	5.7%	0	0
Dispepsia	8.7% (8.3%)	5.3%	0.2%	0.2%
Dolor Abdominal	9.8% (7.8%)	9.4%c,h	1.6% 0.6%)	0.6%c
Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato Aminotransferasa	4.0% (4.2 %)	2.3%c	1.2% (1.2%)c	0.6%c
Incremento de Alanina Aminotransferasa	4.4% (5.2%)	3.0% c	1.3% (1.6%)c	1.1%c
Incremento Gama Glutamil transferasa	0.2% (0.2 %)	0.1%	0.2% (0.2%)	0.1%
Hiperbilirubinemia	1.3% (1.8 %)	0.4%	0.2% (0.4 %)	0
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia	23.2% (21.9%)	12.7%c	1.2% (0.4%)	0.4%c
Dolor de Espalda	15.2% (15.5%)	1.9%	1.8% (0.8%)	0
Dolor de Huesos	10.6% (11.9%)	1.7%c	1.8% (1.8%)	0.1%c
Dolor de Extremidades	11.7% (11.3%)	4.7%c	1.1% (1%)	0
Espasmo Muscular	6.5% (7.2%)	4.1%c	0.2% (0)	0.2%c
Debilidad Muscular	5.4% (5.4%)	2.5%	0.8 (0.6%)	0.4%
Investigaciones				
Disminución de Peso	16.6% (21.3%)	9.7 c	0.5% (0.6%)	0.1%c
Trastorno del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	24.9% (22.5%)	18.5% c	0.7% (0.4%)	0.4% c
Hipocalemia	8.0 % (7.2%)	3.5%	2.5% (2.6%)	0.7%
Hipomagnesemia	4.4% (4.4%)	2.8%	0.2% (0.4 %)	0.1%
Deshidratación	3.3% (2.4%)	1.8%c	0.6% (0.6%)	0.2%c
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinicos				
Tos	16.4% (14.3%)	4.8%c	0.5% (0)	0
Disnea	17.4% (15.7%)	5.7% c,e,i	4.1%d (3.6%)	0.5%c,d
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	50.4% (44.5%)	49.7%	N/A	N/A
Erupción	5.9 % (6.2%)	4.1%	0.1% (0%)	0.1%
Prurito	4.2% (4.4%)	2.8%c,k	0.1% (0.2%)	0.1%c
Infecciones e Infestaciones	42.7% (42.1%)	15.1%	5.8% (4.4%)	2.7%
Sepsis	0.4% (0.2 %)	0.1%	0.4%d (0.2%)d	0.1%
Neumonía	1.3% (1.2%)	0.5%	0.9% (0.8%)	0.2%
Infección de Tracto Respiratorio Superior	5.6 (5.2%)	1.3%	0.1% (0.2%)	0.1%
Infección de Tracto Urinario	10.8% (9.7%)	5.0%c,l	0.6% (0.8%)	0.2% c

Nota: La tasa de incidencia (%) de eventos adversos reportados para mesilato de eribulina en el estudio de cáncer de mama pivote 305 es n=503.

a. Basado en datos de laboratorio.
b. Incluye neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía motora periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensitivo-motora periférica, polineuropatía desmielinizante y parestesia.
c. No hubo eventos Grado 4.
d. Hubo eventos Grado 5: disnea 0.2%, neutropenia febril 0.1 %, sepsis 0.1 %.
e. No aplica (Sistema de clasificación no especificado > Grado 2 para alopecia).
f. Incluye todo tipo de infecciones
g. Reacciones adversas como base del investigador en la evaluación del evento como posible o probable relacionadas con el fármaco estudiado.
h. incluye términos combinados 'dolor abdominal' + 'dolor abdominal superior'.
i. Incluye términos combinados 'tos' + 'tos productiva' +.
j. Incluye términos combinados 'disnea' + 'de esfuerzo disnea'.
k. Incluye términos combinados 'prurito' + 'prurito generalizado".
l. Incluye términos combinados 'infección del tracto urinario "+" cistitis "+" Infección del tracto urinario por E. Coli '

La Tabla 3 muestra las tasas de incidencia de eventos adversos de tratamiento emergente contra las reacciones adversas de tratamiento emergente observados en 1503 pacientes con cáncer de mama que recibieron la dosis recomendada de cada cinco Fase 2 y dos Estudios Fase 3 con cáncer de mama. Todos los eventos adversos que ocurren a una velocidad mayor o igual al 5% se incluyen en la Tabla. Los eventos adicionales que se producen a una velocidad menor al 5% están incluidos basados en una evaluación de la farmacología conocida de eribulina y toma en consideración la ocurrencia de línea base del evento en pacientes con cáncer de mama en ausencia de tratamiento con medicamentos.

Tabla 3, Eventos adversos de Tratamiento Emergente (%) y Reacciones Adversas (%) reportadas para mesilato de eribulina en los estudios 201, 209, 211, 221, 224, 301 & 305

Clase Órgano Sistema MedDRA Términos Preferidos	TODOS LOS GRADOS N=1503		GRADOS 3 & 4 N=1503	
	Eventos adverso	Reacciones adversas	Eventos adverso	Reacciones adversas
Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático [a]				
Neutropenia	57.0%	56.4%	49.7%	49.0%
Leucopenia	29.3%	28.9%	17.3%	17.1%
Anemia	20.6%	18.3%	2.0%	1.5%
Neutropenia Febril	4.7%	4.6%[d]	4.5%[d]	4.5%[d]
Linfopenia	4.9%	4.9%	1.4%	1.4%
Trombocitopenia	4.3%	4.0%	0.7%	0.7%
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatía Periférica b	35.6%	31.1%	7.6%	6.9%
Dolor de Cabeza	17.2%	8.8%	0.8%	0.2%
Disgeusia	8.8%	8.5%	0	0
Mareo	7.9%	3.4%	0.5%[c]	0.1% [c]
Trastornos del Ojo				
Aumento de lagrimeo	6.0%	5.3%	0.1%[c]	0.1% [c]
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Astenia/Fatiga	47.9%	41.2%	7.8%	6.2%
Inflamación de la Mucosa	8.3%	7.6%	1.1%	1.0%
Pirexia	20.4%	13.6%	0.6%	0.3% [c]
Edema Periférico	8.6%	3.4%	0.3% [c]	0
Dolor	5.2%	1.6%	0.9%	0
Trastornos Gastrointestinales				
Constipación	19.6%	11.2%	0.6% [c]	0.3%
Diarrea	17.9%	13.1%	0.8% [c]	0.6% [c]
Nausea	33.8%	29.5%	1.1% [c]	0.6% [c]
Vómito	17.6%	12.2%	0.9%	0.3% [c]
Estomatitis	9.3%	8.8%	0.8% [c]	0.8% [c]
Boca seca	5.3%	4.3%	0	0
Dispepsia	5.9%	3.7%	0.2% [c]	0.1% [c]
Dolor Abdominal	8.0%	3.9%	1.1%	0.4%
Eventos Hepatobiliares				
Incremento de Aspartato aminotransferasa	7.4%	5.3%	1.5% [c]	1.0% [c]
Incremento de Alanina aminotransferasa	7.6%	5.7%	2.1% [c]	1.7% [c]
Incremento Gama glutamil transferasa	1.8%	1.2%	0.9% [c]	0.5% [c]
Hiperbilirubinemia	1.5%	0.7%	0.3% [c]	0.1% [c]
Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia/Mialgia	19.4%	9.6%	1.1%	0.3% [c]
Dolor de Espalda	13.0%	2.0%	1.5%	0.1% [c]
Dolor de Huesos	9.6%	1.6%	1.7%	0.1% [c]
Dolor de Extremidades	10.0%	3.7%	0.7% [c]	0
Espasmo Muscular	5.1%	3.0%	0.1% [c]	0.1% [c]
Investigaciones				
Disminución de Peso	11.3%	6.6%	0.3% [c]	0.1% [c]
Trastorno del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	21.9%	17.0%	0.7% [c]	0.4% [c]
Hipocalemia	6.1%	2.9%	1.7%	0.6%
Hipomagnesemia	2.9%	1.7%	0.2%	0.1%
Deshidratación	2.8%	1.6%	0.5% [c]	0.3% [c]
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	13.6%	3.5%	0.6% [c]	0.1% [c]
Disnea	13.9%	3.7%	3.1%[d]	0.7%
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Alopecia	44.6%	43.6%	N/A [e]	N/A [e]
Erupción	5.1%	3.3%	0%	0%
Prurito	3.9%	2.0%	0.1% [c]	0.1% [c]
Infecciones e Infestaciones	37.7%	11.7%	4.8%	2.1%
Sepsis / Sepsis neutropenica	0.6%	0.4%	0.6%[d]	0.4%[d]
Neumonía	1.2%	0.3%	0.8% [c]	0.2% [c]
Infección de Tracto Urinario	8.0%	2.3%	0.5%	0.1% [c]

Nota: La tasa de incidencia (%) de eventos adversos reportados para mesilato de eribulina en el estudio de cáncer de mama pivote 305 es n=503.

a. Basado en datos de laboratorio.
b. Incluye todos los términos en el más amplio Sistema Estándar MedDRA de consulta
c. No hubo eventos Grado 4.
d. Hubo eventos Grado 5: disnea 0.6%, neutropenia febril 0.1 %, sepsis 0.2 %, infestaciones e infecciones 0.1%.
e. No aplica (Sistema de clasificación no especificado > Grado 2 para alopecia).
f. Incluye todo tipo de infecciones

Reacciones Adversas Post-comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Trastornos del Sistema Inmunológico: Hipersensibilidad al medicamento. Trastornos Hepatobiliares: Hepatitis. Trastornos Gastrointestinales: Pancreatitis. Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Enfermedad pulmonar intersticial. **Poblaciones especiales.** Población de edad avanzada: El perfil de seguridad del Halaven en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad) fue similar al de los pacientes ≤ 65 años de edad. No se recomienda hacer ajustes a la dosis con base en la edad de pacientes de edad avanzada. **9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.** No se espera que haya interacciones medicamentosas con los inhibidores de CYP3A4, inductores de CYP3A4 o inhibidores de P-glicoproteina (P-gp). No hay efecto en la exposición a eribulina (área bajo la curva {AUC}) y la concentración máxima {Cmax} cuando eibulina fue administrada con o sin ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4 o cuando es administrado con rifampin un potente inductor de CYP34. Eribulina no inhibe a las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 ni induce a las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes. **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** Fertilidad. Se ha observado toxicidad testicular en ratas y perros. Un estudio de fertilidad no se llevó a cabo con eribulina, pero en base a los hallazgos preclínicos en estudios de dosis repetidas que muestran toxicidad testicular en ratas y perros la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con eribulina. Eribulina no fue mutagénica in vitro en un estudio de mutación reversa bacteriana (prueba Ames). Eribulina fue positiva en la prueba de mutagénesis de linfoma en ratones y fue clastogénica en el estudio de micronúcleos de rata in vivo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eribulina. Un estudio de desarrollo embriofetal en ratas confirmó la toxicidad desarrollada y el potencial teratogénico de mesilato de eribulina. Ratas embarazadas fueron tratadas con 0.01, 0.03, 0.1 y 0.15 mg/kg en los días de gestación 8, 10 y 12. Se observó incremento en el número de resorciones y reducción de peso fetal, relacionados con la dosis a ≥ 0.1 mg/kg e incremento en la incidencia de malformaciones (ausencia de mandíbula, lengua, estómago y bazo) registradas con dosis de 0.15 mg/kg. **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Halaven debe ser administrado únicamente bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de medicamentos citotóxicos. La dosis recomendada de Halaven en solución lista para utilizarse es de 1.4 mg/m2, debe ser administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Retrasos en la dosis durante la terapia:

No administrar Halaven el día 1 o el día 8 por cualquiera de las siguientes razones:

- Cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) < 1x109/L
- Plaquetas < 75 x 109/L
- Toxicidades no hematológicas Grado 3 o 4

Ajustes en la dosis durante la terapia: Los pacientes deben ser evaluados clínicamente durante el tratamiento mediante un examen físico y pruebas de laboratorio, incluyendo conteo de sangre completo. Si se observa la presencia de toxicidades grado 3/4, el tratamiento tendrá que retrasarse para permitir la recuperación. Los pacientes únicamente deberán ser tratados si el conteo absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) sea ≥ 1 x 109/L y las plaquetas son ≥ 75 x 109/L y cuando se haya recuperado completamente de la toxicidad grado 2 o menor de un ciclo previo. Las recomendaciones para la reducción de la dosis para el retratamiento se presentan en la siguiente tabla. Si las toxicidades vuelven a aparecer, se debe hacer una reducción adicional de la dosis.

Tabla 4 Recomendaciones para la reducción de la dosis

Reacción adversa	Dosis recomendada
Hematológica:	
Neutropenia grado 4 que dura más de 7 días Neutropenia grado 3 o 4 complicada por fiebre o infección Trombocitopenia grado 4 Trombocitopenia grado 3 complicada por hemorragia o que requiere transfusión de sangre o plaquetas	1.1 mg/m2
No hematológicas:	
Cualquier grado 3 o 4 en el ciclo previo	
Recurrencia de reacción adversa	
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 1.1 mg/m2	0.7 mg/m2
Cualquier grado 3 o 4 independiente de la reducción a 0.7 mg/m2	Considerar descontinuación

Pacientes con insuficiencia hepática: La dosis recomendada de Halaven en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 1.1 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis recomendada de Halaven en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) es de 0.7 mg/m2 administrada por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. *Pacientes con insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se debe considerar la reducción de la dosis inicial. *Pacientes pediátricos:* La seguridad y la efectividad de Halaven en pacientes pediátricos menores a 18 años de edad no han sido establecidas. *Pacientes de edad avanzada:* En pacientes de más de 65 años de edad no se recomiendan los ajustes específicos en la dosis. **Vía de administración.** Intravenosa. **Método de administración.** La dosis puede ser diluida en hasta 100 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg / mL (0.9%). **Precauciones especiales para la eliminación y otros manejos.** Mesilato de eribulina es un medicamento anticancerígeno citotóxico y al igual otros compuestos tóxico, deben tomarse precauciones durante su manipulación. Se recomienda el uso de guantes, lentes de seguridad y ropa de protección. Si la piel se pone en contacto con la solución, deberá lavarse inmediata y perfectamente con agua y jabón. Si se pone en contacto con las membranas mucosas, se deben enjuagar perfectamente con agua. Mesilato de eribulina debe ser preparado y administrado únicamente por personal capacitado en el manejo de agentes citotóxicos. Las mujeres que estén embarazadas no deben manipular Halaven. Para ver las instrucciones sobre la dilución del producto antes de su administración. Utilizando una técnica aséptica, Halaven puede ser diluido hasta 100 mL con una solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%). Cualquier producto sin usar o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo los requerimientos locales. **Incompatibilidades.** Mesilato de eribulina solución no debe ser diluido en solución para infusión de glucosa al 5%. Halaven no debe ser mezclado con otros medicamentos. **Vida útil en uso.** Desde el punto de vista microbiológico, Halaven debe ser utilizado inmediatamente. El producto no está diseñado para ser almacenado después de abrirse o después de diluirse, a menos que se realice bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento una vez abierto son responsabilidad del usuario.Dependiendo de los controles microbiológicos apropiados, si no se usa inmediatamente la solución no diluida en una jeringa, Halaven no debe almacenarse más de 4 horas a 25°C con luz ambiental o 24 horas a 2 – 8°C. Dependiendo de los controles microbiológicos apropiados, las soluciones diluidas de Halaven (0.02 mg 7 mL a 0.2 mg /mL en cloruro de sodio 9 mg / mL (0.9%) solución inyectable no se debe almacenar más de 24 horas entre 2 y 8°C. **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL.** Se han reportado casos de sobredosis de mesilato de eribulina con aproximadamente 4 veces la dosis recomendada que provoco neutropenia grado 3 que duró siete días y una reacción de hipersensibilidad grado 3 que duró un día. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de Halaven.

13. PRESENTACIÓN. Caja con 1 frasco ámpula de 2mL (0.5mg/mL).

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo o la lactancia
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
Literatura exclusiva para el médico

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Eisai Inc. 900 Davis Drive, Research Triangle Park,
North Carolina (NC) 27709, USA

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 237M2014 SSA IV,
Eribulin-CCDS-06
Abril 2014

Eisai

hhc Human Health Care

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

1. EMEND® IV

EMEND[1]* IV (dimeglumina de fosaprepitant vía intravenosa, MSD, al que en lo sucesivo se denominará fosaprepitant, MSD) es un profármaco de aprepitant.

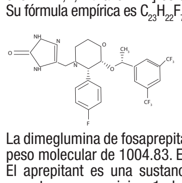
2. NOMBRE GENÉRICO

Dimeglumina de fosaprepitant, MSD.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

La dimeglumina de fosaprepitant es un profármaco de aprepitant. 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]etoxi]-3-(4-fluorofenilo)-4-morfolinil]metil]-2,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfonato (2:1).

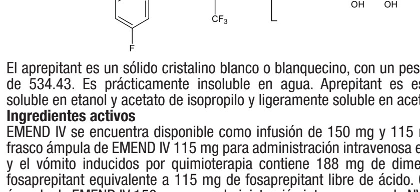
Su fórmula empírica es $C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \times 2(C_7H_{17}NO_5)$ y su fórmula estructural es:



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

El aprepitant es una sustancia estructuralmente novedosa, antagonista de los receptores neurocinina 1 de la sustancia P (NK_1) , cuya descripción química es: 5-[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona.

Su fórmula empírica es $C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$ y su fórmula estructural es:



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

Ingredientes activos

EMEND IV se encuentra disponible como infusión de 150 mg y 115 mg IV. Cada frasco ámpula 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 ámpula de EMEND IV 150 mg para administración intravenosa en la NVIQ contiene 245.3 mg de dimeglumina de fosaprepitant equivalente a 150 mg de fosaprepitant libre de ácido.

Ingredientes inactivos

Cada frasco ámpula 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 clorhídrico (para ajustar el pH). Cada frasco ámpula 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 clorhídrico (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 inicial y subsecuentes 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 aprepitant, a polisorbato 80 o a cualquiera otro de los componentes del producto. EMEND IV no debe usarse simultáneamente con pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant 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 aprepitant (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 aprepitant 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 aprepitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía oral es más grande que el efecto de aprepitant 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 aprepitant 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 periodo 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 aprepitant 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 aprepitant por vía oral y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant por vía oral y durante un mes después de la última dosis (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Uso pediátrico

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

Uso en pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de aprepitant en los pacientes de edad avanzada (³65 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 aprepitant.

El aprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant, es de esperarse que las reacciones adversas asociadas con aprepitant también se presenten con EMEND IV.

La seguridad total de fosaprepitant se evaluó en aproximadamente 1,100 personas, y la seguridad general de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6,500 personas.

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

Aprepitant por vía oral

Quimioterapia altamente emetogénica (QAE)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (QAE), 544 pacientes fueron tratados con aprepitant 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 aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) 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 aprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant y QAE, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros estudios de QAE con aprepitant.

Quimioterapia moderadamente emetogénica (QME)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (QME), 868 pacientes fueron tratados con aprepitant 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 aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) 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 aprepitant en comparación con aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. El tratamiento se descontinuó debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 0.7% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant con una mayor incidencia que con el tratamiento control:

[Comunes (≥1/100, <1/10) Poco comunes (≥1/1000, <1/100), Raros (>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 cardiacos:

Poco comunes: palpitaciones

Raro: bradicardia, transtorno 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 fotosensibilidad, 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: polaquiuria

Trastornos generales y del sitio de administración:

Comunes: astenia/ fatiga

Poco comunes: astenia, malestar general

Raros: edema, malestar en el pecho, transtornos 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 sangre, 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 (NVIQ), se reportó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa grave en un paciente que recibió aprepitant con la quimioterapia anticancerosa.

<u>Fosaprepitant</u>

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 (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en estudios anteriores de QAE con aprepitant.

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 aprepitant por vía oral (régimen de 3 días) como se describen a continuación.

[Comunes (≥1/100, <1/10) Poco comunes (≥1/1000, <1/100) Raros (≥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 (NVPQ)

En estudios clínicos bien controlados de pacientes que recibieron anestesia general balanceada, 564 pacientes recibieron 40 mg de aprepitant por vía oral y 538 pacientes recibieron 4 mg de ondansetrón IV. Aprepitant fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como de intensidad leve a moderada.

Se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con 40 mg de aprepitant 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 aprepitant con una mayor incidencia que con ondasentrón fue aumento de ALT (1.1%).

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

[Comunes (≥1/100, <1/10) Poco comunes (≥1/1000, <1/100) Raros (≥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 cardiacos:

Poco comunes: bradicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco comunes: disnea, sibilancias

Trastornos gastrointestinales:

Poco 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 (NVPQ) en pacientes que tomaron una dosis más alta de aprepitant se reportaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de íleo paralítico.

Otros estudios

Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas graves en un paciente que recibió aprepitant en un estudio no relacionado con NVIQ ni NVPQ.

<u>Experiencia Postcomercialización:</u>

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 la infusión 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 aprepitant. La siguiente información se derivó a partir de datos de estudios conducidos con aprepitant por vía oral y de estudios realizados con fosaprepitant administrado al mismo tiempo que dexametasona, midazolam o diltiazem.

Aprepitant actúa como sustrato, inhibidor de débil a moderado e inductor de la isoenzima CYP3A4. Aprepitant 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 aprepitant por vía oral.

<u>EFECTOS DE FOSAPREPITANT/APREPITANT SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE OTROS FÁRMACOS</u>

Aprepitant, 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 administren al mismo tiempo.

Fosaprepitant no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 6. CONTRAINDICACIONES).

Se ha demostrado que aprepitant induce el metabolismo de la S(-) warfarina y de la tolbutamida, que se metabolizan por la isoenzima CYP2C9. La coadministración de fosaprepitant o aprepitant 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 aprepitant interactúen con los fármacos que son sustratos del transportador de P-glucoproteínas, como lo demostró la nula interacción de aprepitant por vía oral con digoxina en un estudio clínico sobre interacciones medicamentosas.

Antagonistas de la 5-HT_3: En los estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas, aprepitant no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetrón o hidrodolasetrón (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_{0-24hr} 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 fosaprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 8 mg de dexametasona por vía oral los Días 2 al 5, aprepitant 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 coadministra con un régimen de fosaprepitant 115 mg seguido por aprepitant, para lograr exposiciones de la dexametasona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant. En los estudios clínicos para tratamiento de náusea y vómito inducidos por quimioterapia con aprepitant 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 aprepitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1, y aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa los Días 2 y 3, aprepitant 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 aprepitant, para lograr exposiciones de la metilprednisolona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant.

Fármacos quimioterapéuticos*:* En los estudios clínicos, se administró el régimen de aprepitant con los siguientes fármacos quimioterapéuticos, que son metabolizados principalmente o en parte por la isoenzima CYP3A4: etopósido, 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, aprepitant por vía oral (en un régimen para NVIQ) no influyó en la farmacocinética de docetaxel.

Vinorelbina: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant por vía oral (en un régimen para NVIQ) no influyó en la farmacocinética de vinorelbina.

Warfarina: Se administró una dosis única de 125 mg de aprepitant por vía oral el Día 1 y 80 mg/día los Días 2 y 3 a sujetos sanos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque aprepitant por vía oral no tuvo ningún efecto sobre el ABC de la warfarina R(+) o S(-) medida el Día 3, cinco días después de terminar la administración de aprepitant por vía oral se observó una disminución del 34% en la concentración mínima de warfarina S(-) (un sustrato de la CYP2C9), acompañada de una reducción del 14% en el tiempo de protrombina (reportado como Rango Internacional Normalizado o INR). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el tiempo de protrombina (INR) durante el periodo de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: La administración de aprepitant por vía oral en dosis de 125 mg el Día 1 y de 80 mg/día los Días 2 y 3 redujo 23% el ABC de la tolbutamida (un sustrato de la isoenzima CYP2C9) el Día 4, 28% el Día 8 y 15% el Día 15, cuando se administró una dosis de 500 mg de tolbutamida por vía oral antes de administrar el régimen de tres días de aprepitant por vía oral y los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos por vía oral: La administración de una cápsula de 100 mg de aprepitant por vía oral una vez al día durante 14 días junto con un anticonceptivo por vía oral con 35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona disminuyó 43% el ABC de etinilestradiol y 8% el ABC de noretindrona.

En otro estudio, se administró un anticonceptivo por vía oral que contenía etinilestradiol y noretindrona en dosis única los Días 1 al 21 junto con aprepitant por vía oral, administrado en un régimen de 125 mg el Día 8 y 80 mg/día los Días 9 y 10 combinado con 32 mg de ondansetrón IV el Día 8 y dexametasona por vía oral, 12 mg el Día 8 y 8 mg/día los Días 9, 10 y 11. En el estudio, el ABC de etinilestradiol disminuyó 19% el Día 10, y las concentraciones mínimas de etinilestradiol se redujeron hasta 64% durante los Días 9 al 21. Si bien aprepitant por vía oral no tuvo efecto alguno sobre el ABC de la noretindrona el Día 10, hubo una reducción de hasta 60% en las concentraciones mínimas de noretindrona durante los Días 9 al 21.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o aprepitant y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant y durante un mes después de la última dosis.

Midazolam: Fosaprepitant 150 mg administrado como una dosis única por vía intravenosa en el Día 1 aumentó el $ABC_{0-\infty}$ de midazolam aproximadamente 1.8 veces en el Día 1 y no tuvo ningún efecto (1.0 veces) en el Día 4 cuando midazolam se administró al mismo tiempo que una dosis única por vía oral de 2 mg en los Días 1 y 4. Fosaprepitant 150 mg IV es un inhibidor débil de CYP3A4 como dosis única en el Día 1 sin evidencia de inhibición o inducción de CYP3A4 observada en el Día 4. En resumen cuando fosaprepitant se administró como una dosis única de 100 mg durante 15 minutos, junto con una dosis única de 2 mg de midazolam el ABC plasmático de midazolam aumentó 1.6 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

El ABC de midazolam aumentó 2.3 veces el Día 1 y 3.3 veces el Día 5, cuando se coadministró una dosis por vía oral única de 2 mg de midazolam los Días 1 y 5 de un régimen de 125 mg de aprepitant por vía oral el Día 1 y 80 mg/día los Días 2 al 5. Se deben considerar los efectos potenciales del aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam o de otras benzodiacepinas que son metabolizadas por la CYP3A4 (alprazolam, triazolam) cuando se coadministren estos medicamentos con fosaprepitant o aprepitant.

En otro estudio en el que se administró midazolam por vía intravenosa, se administró aprepitant por vía oral en dosis de 125 mg el Día 1 y de 80 mg/día los Días 2 y 3, y se administraron 2 mg IV de midazolam antes de la administración del régimen de 3 días de aprepitant por vía oral y los Días 4, 8 y 15. Aprepitant por vía oral aumentó 25% el ABC de midazolam el Día 4 y disminuyó 19% el ABC de midazolam el Día 8 en relación con la administración de aprepitant por vía oral los Días 1 al 3. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes. El ABC de midazolam el día 15 fue similar a la observada al inicio.

Se llevó a cabo un estudio adicional en el que se administró midazolam por vía intravenosa y aprepitant por vía oral. Se administraron 2 mg de midazolam por vía intravenosa 1 hora después de la administración por vía oral de una sola dosis de 125 mg de aprepitant. El ABC de midazolam en plasma aumentó 1.5 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

<u>EFECTOS DE OTROS FÁRMACOS SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE APREPITANT</u>

El aprepitant es un sustrato de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aprepitant. Por lo que, se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant o aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de aprepitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem) no ocasiona cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

El aprepitant es un sustrato de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inducen potentemente la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de aprepitant y, en consecuencia, la eficacia.

Ketoconazol: Cuando se administró una sola dosis de 125 mg de aprepitant por vía oral el Día 5 de un régimen de diez días con 400 mg/día de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant aumentó aproximadamente 5 veces, y su semivida terminal media aumentó aproximadamente tres veces. Se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant o aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Rifampicina: Cuando se administró una sola dosis de 375 mg de aprepitant por vía oral el Día 9 de un régimen de 14 días con 600 mg/día de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant se redujo aproximadamente 11 veces, y su semivida terminal media disminuyó aproximadamente 3 veces. La coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inducen la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, la eficacia.

OTRAS INTERACCIONES

Diltiazem: En pacientes con hipertensión de leve a moderada, la infusión de 100 mg de fosaprepitant en el curso de 15 minutos, simultánea con la administración de 120 mg de diltiazem tres veces al día, aumentó 1.5 veces el ABC de aprepitant y 1.4 veces el ABC de diltiazem. Los efectos farmacocinéticos ocasionaron una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial diastólica (reducción de 16.8 mmHg con fosaprepitant, comparada con 10.5 mmHg sin fosaprepitant), y pueden ocasionar una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial sistólica (reducción de 24.4 mmHg con fosaprepitant, comparada con 18.8 mmHg sin fosaprepitant), pero no hubo cambios clínicamente importantes en la frecuencia cardiaca ni en el intervalo PR, más allá de los cambios inducidos por diltiazem solo.

En el mismo estudio, la administración de aprepitant una vez al día (en una presentación en tableta comparable con 230 mg de la presentación en cápsula), simultánea con la administración de 120 mg de diltiazem tres veces al día durante 5 días, aumentó al doble el ABC de aprepitant y 1.7 veces el ABC de diltiazem. Estos efectos farmacocinéticos no causaron cambios importantes en el electrocardiograma, la frecuencia cardiaca ni la presión arterial mayores que los inducidos por diltiazem solo.

Paroxetina: La coadministración de dosis únicas diarias de aprepitant (en una presentación en tableta comparable con 85 mg o 170 mg de la presentación en cápsula), con 20 mg de paroxetina una vez al día, redujo el ABC aproximadamente 25% y la C_{max} aproximadamente 20%, tanto de aprepitant como de paroxetina.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

TOXICOLOGÍA EN ANIMALES

Toxicidad aguda

La dosis letal 50 (DL_{50}) después de una dosis por vía oral de aprepitant fue >2000 mg/kg en ratones y ratas hembras. La DL_{50} aproximada de fosaprepitant tras la administración intravenosa fue >500 mg/kg en ratones hembra y >200 mg/kg en ratas hembra.

Toxicidad crónica

El fosaprepitant, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant.

La toxicidad potencial de aprepitant se evaluó en una serie de estudios de toxicidad por vía oral de dosis repetidas en ratas y en perros hasta por un año.

En las ratas, la administración por vía oral de aprepitant durante 6 meses, en dosis hasta la máxima factible de 1,000 mg/kg dos veces al día (aproximadamente equivalente [en las hembras] o más baja [en los machos] a la dosis para personas adultas basada en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) produjo un aumento en el peso del hígado que se correlacionó con hipertrofia hepatocelular, un aumento en el peso de la tiroides que se correlacionó con hipertrofia o hiperplasia (o ambas) de las células foliculares tiroideas, y vacuolización de las células hipofisiarias. Estos efectos son una consecuencia de la inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450 en la rata, específica de la especie, y concuerdan con los cambios observados en las ratas con otros compuestos, disímiles en términos estructurales y farmacológicos, que han demostrado inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450.

En los perros que recibieron aprepitant por vía oral durante nueve meses en dosis ³5 mg/kg o más dos veces al día (mayores o equivalentes a 13 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg), la toxicidad se caracterizó por ligeros aumentos de la fosfatasa alcalina en el suero y disminuciones en la relación albúmina/globulinas. Se observó una notable reducción en el aumento de peso corporal, degeneración testicular y atrofia prostática con dosis ³25 mg/kg dos veces al día (mayores o equivalentes a 31 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg). Se observó un incremento ligero en el peso del hígado, sin correlaciones histológicas, con dosis de 500 mg/kg dos veces al día (70 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después aprepitant por vía oral de 125 mg). No se observó toxicidad alguna en los perros que recibieron dosis de 32 mg/kg/día (6 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) durante un año.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas durante dos años con aprepitant por vía oral. Los ratones hembras desarrollaron adenomas hepatocelulares y/o carcinomas con dosis de 500 a 2,000 mg/kg/día y los ratones macho carcinomas hepatocelulares con dosis de 1,000 a 2,000 mg/kg/día. Con esas dosis, la exposición sistémica fue aproximadamente 2.5 a 3.6 veces la exposición en humanos con las dosis recomendadas. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares con dosis de 5 a 1,000 mg/kg dos veces al día (en las hembras) y de 125 mg/kg dos veces al día (en los machos); carcinomas hepatocelulares con dosis de 125 a 1,000 mg/kg dos veces al día (hembras), adenomas foliculares tiroideos con dosis de 125 a 1,000 mg/kg dos veces al día (en las hembras y en los machos); y carcinomas foliculares tiroideos con dosis de 125 a 1,000 mg/kg dos veces al día (en los machos). Con esas dosis, las exposición sistémica en las ratas fue menor a o hasta aproximadamente dos veces la exposición en humanos con las dosis recomendadas. Los tumores tiroideos o hepáticos de estos tipos son una consecuencia de la inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450 en la rata, y concuerdan con los cambios observados en las ratas con otros compuestos, disímiles en términos estructurales y farmacológicos, que han demostrado inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450. No se realizaron estudios de carcinogenicidad con fosaprepitant.

Mutagénesis

Ni fosaprepitant ni aprepitant fueron mutagénicos ni genotóxicos en las pruebas realizadas para detectar mutagenicidad, roturas del filamento de ADN y aberraciones cromosómicas. Aprepitant no tuvo efecto alguno en las pruebas *in vitro* de mutagénesis microbiana y de las células linfoblastoides humanas TK6, de rotura del filamento de ADN en hepatocitos de rata en elución alcalina y de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, y en la prueba *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Reproducción

El fosaprepitant, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant. En los estudios de fertilidad realizados con fosaprepitant y con aprepitant, las exposiciones sistémicas más elevadas con aprepitant se lograron después de la administración por vía oral de aprepitant.

El aprepitant administrado a ratas hembra en dosis de hasta la máxima factible de 1,000 mg/kg dos veces al día (aproximadamente equivalente a la dosis para personas adultas con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) no tuvo efecto alguno sobre el apareamiento, la fertilidad ni la supervivencia de los embriones y los fetos.

El aprepitant administrado a ratas macho en dosis de hasta la máxima factible de 1,000 mg/kg dos veces al día (menor que la dosis para personas adultas con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) no tuvo efecto alguno sobre el apareamiento, la fertilidad, la supervivencia de los embriones y los fetos, el número y la movilidad de los espermatozoides, el peso de los testículos, ni el aspecto microscópico de los testículos y los epidídimos.

Desarrollo

El fosaprepitant, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant. En los estudios de teratología realizados con fosaprepitant y con aprepitant, las exposiciones sistémicas más elevadas con aprepitant se lograron después de la administración por vía oral de aprepitant.

En ratas y conejos que recibieron dosis por vía oral de aprepitant de hasta 1,000 mg/kg dos veces al día y 25 mg/kg/día, respectivamente (hasta 1.5 veces la exposición sistémica con la dosis para personas adultas después de aprepitant por vía oral de 125 mg), no hubo evidencia alguna de toxicidad del desarrollo, evaluada por la supervivencia de los embriones y los fetos, el peso corporal fetal y la morfología externa, visceral y esquelética de los fetos. Con esas dosis, aprepitant atravesó la placenta en las ratas y las conejas. Las concentraciones de aprepitant en el plasma fetal fueron cercanas al 27% y 56% de las concentraciones en el plasma materno en las ratas y las conejas, respectivamente.

Se observaron concentraciones significativas de aprepitant en la leche materna de las ratas que recibieron 1,000 mg/kg dos veces al día. Con esa dosis, la concentración media del medicamento en la leche fue del 90% de la concentración media en el plasma materno.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

EMEND IV (fosaprepitant) para administración intravenosa es un profármaco liofilizado del aprepitant, que contiene polisorbato 80 (PS80). EMEND IV está disponible en 150 mg y 115 mg IV para infusión.

EMEND IV 150 mg

EMEND IV 150 mg se administra solamente en el Día 1 como una infusión **durante 20-30 minutos,** iniciando aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. No se administran cápsulas de EMEND en los Días 2 y 3. EMEND IV debe administrarse al mismo tiempo que un corticoesteroide y un antagonista 5-HT_3, como se especifica en las tablas de abajo. La dosis recomendada de dexametasona con EMEND IV 150 mg difiere de la dosificación recomendada de dexametasona con EMEND IV 115 mg en los Días 3 y 4.

Dosis recomendada para la prevención de náusea y vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND IV	150 mg IV	ninguna	ninguna	ninguna
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	**8 mg por vía oral dos veces al día**	**8 mg por vía oral dos veces al día**
Ondansetrón†	32 mg IV	ninguna	ninguna	ninguna

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes del tratamiento con quimioterapia en el Día 1 y por la mañana del Día 2 al 4. La dexametasona también debe administrarse por la noche en los Días 3 y 4. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†Ondansetrón debe administrarse 30 minutos antes del tratamiento de quimioterapia en el Día 1.

Dosis recomendada para la prevención de náusea y vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica.

	Sólo el Día 1
EMEND IV	150 mg IV
Dexametasona**	12 mg por vía oral
Ondansetrón†	2 x 8 mg por vía oral

** La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes del tratamiento con quimioterapia en el Día 1. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†La cápsula de ondansetrón de 8 mg debe administrarse entre 30 y 60 minutos antes del tratamiento de quimioterapia y una cápsula de 8 mg debe administrarse 8 horas después de la primera dosis en el Día 1.

Preparación de EMEND IV 150 mg para inyección

1. Inyectar 5 ml de solución salina en el frasco ámpula. Cuide que la solución salina escurra despacio por las paredes del frasco ámpula, para evitar la formación de espuma. Gire el frasco ámpula suavemente. No sacuda ni agite la solución salina dentro del frasco ámpula.
2. Prepare una bolsa de infusión con **145 ml** de solución salina.
3. Extraiga todo el volumen del frasco ámpula e inyéctelo en la bolsa de infusión que contiene 145 ml de solución salina para obtener **un volumen total de 150 ml**. Invierta la bolsa suavemente dos o tres veces.

Una vez preparada, la solución con el medicamento se mantiene estable durante 24 horas a temperatura ambiente (a 25°C o menos).

Los productos farmacéuticos parenterales deben someterse a inspección visual en busca de partículas flotantes y cambios de coloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

EMEND IV 115 mg

EMEND IV 115 mg se administra en el Día 1 sólo como una infusión **durante 15 minutos,** iniciando aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. Las cápsulas de EMEND de 80 mg deben administrarse en los Días 2 y 3. EMEND IV 115 mg debe administrarse al mismo tiempo que un corticoesteroide y un antagonista 5-HT_3, como se especifica en las siguientes tablas. La dosis recomendada de dexametasona con EMEND IV 115 mg difiere de la dosis recomendada de dexametasona con EMEND IV 150 mg en los Días 3 y 4.

Las cápsulas de EMEND de 125 mg pueden sustituirse por EMEND IV 115 mg en el Día 1.

Dosis recomendada para la prevención de la náusea y el vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND IV/ EMEND	115 mg IV	80 mg por vía oral	80 mg por vía oral	no
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	**8 mg por vía oral**	**8 mg por vía oral**
Ondansetrón†	32 mg IV	ninguna	ninguna	ninguna

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1, y por la mañana del Día 2 al Día 4. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†Ondansetrón debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1.

Dosis recomendada para la prevención de la náusea y el vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3
EMEND IV/EMEND	115 mg IV	80 mg por vía oral	80 mg por vía oral
Dexametasona**	12 mg por vía oral	ninguna	ninguna
Ondansetrón†	2 X 8 mg por vía oral	ninguna	ninguna

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†Ondansetrón 8 mg debe administrarse entre 30 y 60 minutos antes de la quimioterapia, y una cápsula de 8 mg debe administrarse 8 horas después de la primera dosis el Día 1.

Preparación de EMEND IV 115 mg para inyección

1. Introduzca 5 ml de solución salina en el frasco ámpula. Cuide que la solución salina escurra despacio por las paredes del frasco ámpula, para evitar la formación de espuma. Gire el frasco ámpula suavemente. No sacuda ni agite la solución salina en el frasco ámpula.
2. Prepare una bolsa de infusión con **110 ml** de solución salina.
3. Extraiga todo el volumen del frasco ámpula e inyéctelo en la bolsa de infusión que contiene 110 ml de solución salina, para obtener un **volumen total de 115 ml**. Invierta la bolsa suavemente dos o tres veces.

Una vez preparada, la solución con el medicamento se mantiene estable durante 24 horas a temperatura ambiente (a 25°C o menos).

Los productos farmacéuticos parenterales deben someterse a inspección visual en busca de partículas flotantes y cambios de coloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

EMEND IV es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (por ej., Ca2+, Mg2+), tales como la solución de Hartman y la solución de Ringer con lactato. EMEND IV no debe reconstituirse ni mezclarse con soluciones con las cuales no se haya demostrado su compatibilidad física y química.

INFORMACIÓN GENERAL

Véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, para mayor información sobre la administración de EMEND IV con corticosteroides.

Consulte la información para prescribir completa para obtener información sobre la coadministración de fármacos antieméticos.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosificación según el sexo del paciente.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos relativos a los pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

No hay información específica sobre el tratamiento de las sobredosis. Las dosis únicas de hasta 200 mg de fosaprepitant IV y 600 mg de aprepitant fueron generalmente bien toleradas en los sujetos sanos. Tres de 33 sujetos que recibieron 200 mg de fosaprepitant presentaron trombosis leve en el sitio de la inyección. Aprepitant fue generalmente bien tolerado cuando se administró en dosis de 375 mg una vez al día al paciente en estudios no relacionados con náusea y vómito inducidos por quimioterapia. En 33 pacientes con cáncer, la administración de una dosis única de 375 mg de aprepitant el Día 1 y de 250 mg una vez al día los Días 2 al 5 fue generalmente bien tolerada.

En un paciente que ingirió 1,440 mg de aprepitant se reportaron somnolencia y cefalea.

En caso de sobredosis, debe suspenderse el empleo de EMEND IV, dar tratamiento general de sostén y mantener al paciente bajo observación. Debido al efecto antiemético de aprepitant, el vómito inducido por medicamentos puede no ser efectivo.

El aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

13. PRESENTACIÓN

Caja con 1 ó 10 frascos ámpula cada uno con 115 mg y 150 mg de fosaprepitant.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en embarazo y lactancia.

Repórtese las sospechas de reacción adversa al correo: <u>farmacovigilancia@cofepris.gob.mx</u>

Literatura exclusiva para médicos.

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Schering Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Delegación Xochimilco, D.F., México.

16. NÚMERO DE REGISTRO E IPP

Reg. No. 140M2010 SSA IV

IPP No:

1 D.R. Ó 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A. Todos los derechos reservados.

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.

Objetivos

- Tratamiento basado en evidencia científica
- Fomento de actividades académicas y capacitación del personal
- Fomento de investigación clínica y básica

Ventajas

- Costo competitivo en medicamentos utilizados
- Disponibilidad de consultorios en el área de oncología
- Seguridad que sus pacientes están bajo vigilancia por oncólogos médicos durante su infusión
- Instalaciones cómodas, seguras y de fácil acceso
- Trato con respeto y equitativo
- Atención integral de sus pacientes, a petición expresa

Atención integral a pacientes del hospital HMG

- Atención humana y ética
- Atención integral mediante evaluación multidisciplinaria en todos nuestros pacientes:
  - Evaluación psicológica
  - Evaluación nutricional
  - Evaluación genética
  - Evaluación por farmacovigilancia
- Trabajo en equipo
- Fomento de la prevención y el diagnóstico temprano
- Contar con tecnología de vanguardia
- Equipo de especialistas en Oncología Médica
- Área de quimioterapia y terapia de infusión
- Adecuada coordinación de servicios de apoyo

Estricto control del proceso de medicación:

• Prescripción • Transcripción • Preparación bajo estándares (centro de mezclas) • Dispensación • Administración • Procesos de verificación.

Nueva Especialidad

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA INTEGRAL

Especialidades

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

HMG
HOSPITAL COYOACÁN
ONCOLOGÍA

Centro Oncológico: 5338 0570 Ext. 3333 Llámenos: 5338 0700 / 01800 831 5038

Dirección: Suchil 152. Col. El Rosario, Del. Coyoacán. CP: 04380