

ESMO 2020 busca el equilibrio para seguir avanzando en oncología

En esta edición virtual, la oncología de precisión ha seguido consolidándose con nuevas combinaciones que evidencian hacia dónde va el futuro del abordaje del cáncer

Cuadernillo

Especial **GACETA MÉDICA**



ACCESO A INNOVACIÓN



El acceso a medicamentos oncológicos y ensayos clínicos muestran grandes variaciones en Europa

Datos del estudio presentado en el Congreso virtual de la Sociedad Europea de Oncología Médica ESMO 2020

GM
Madrid

El acceso a los medicamentos oncológicos es muy desigual en toda Europa, tanto para los nuevos medicamentos en desarrollo por la desigualdad en el acceso a los ensayos clínicos como para los medicamentos ya aprobados, a causa de las enormes disparidades en el gasto sanitario de los diferentes países, según los resultados de los estudios presentados en ESMO 2020.

Los países de Europa Occidental realizan un mayor número de ensayos clínicos para nuevos tratamientos que los países de Europa del Este y Central, tal y como ha mostrado un análisis sobre el número de ensayos clínicos activos en diferentes países.

“Nuestro estudio confirma nuestras sospechas sobre la gran asimetría que existe en torno al número de ensayos clínicos para tratamientos contra el cáncer en diferentes países”, ha afirmado la coautora del estudio, Teresa Amaral, del Hospital Universitario de Tübingen, Alemania.

“Tener acceso a ensayos clínicos confiere varios beneficios a los pacientes con cáncer. Esto significa que, potencialmente,

durante la fase de prueba, pueden acceder antes a terapias innovadoras en lugar de tener que esperar a la autorización y acuerdo de reembolso”, ha explicado.

Los investigadores buscaron, en la base de datos Clinicaltrials.gov, ensayos clínicos de intervención en adultos que hubiesen tenido algún tumor entre 2009 y 2019. El análisis del número de ensayos en 34 países europeos reveló enormes diferencias. Albania tuvo el número más bajo de ensayos clínicos activos en Oncología (0,14 ensayos clínicos por 100.000 habitantes), mientras que Bélgica tuvo el número más alto (11,06 por 100.000 habitantes).

Otros resultados mostraron que el número total de ensayos clínicos oncológicos realizados en los países europeos aumentó en un 33% entre 2010 y 2018, con un aumento más pronunciado en los ensayos de fase temprana (aumento del 61% en los ensayos de fase I-II) que en los ensayos de fase tardía (aumento del 7% en los ensayos de fase II-III).

Amaral ha sugerido que esto podría deberse a un cambio en el diseño de los ensayos clínicos: “Ya no existe una progresión lineal de los primeros estudios en humanos a los ensayos de fase I

y II y luego a estudios fase III con mayor número de participantes. En cambio, sí se observa que hay más ensayos en fases iniciales, por ejemplo, fase II, que tienden a progresar hacia fases posteriores”.

“Un mayor número de ensayos de fase I es una señal de que se está llevando a cabo una investigación más activa en un país en particular, con la infraestructura adecuada y los incentivos necesarios para realizar dichos ensayos clínicos”, ha dicho Thomas Cerny, profesor de Oncología Médica en la Universidad de Berna, Suiza, y miembro del comité de ESMO dedicado a los ensayos clínicos (Principles of Clinical Trials and Systemic Therapy Faculty), según su denominación en inglés. “Y la única forma de desarrollar nuevos medicamentos contra el cáncer es conseguir que los pacientes participen en ensayos clínicos”, ha añadido.

Por otra parte, “los estudios clínicos requieren una infraestructura sólida en términos de personal y equipamiento, y esto depende de la situación financiera de cada país. Estos requisitos están aumentando, por lo que no es probable que la brecha en la capacidad de llevar a cabo ensayos clínicos se reduzca pronto”, ha añadido Cerny.

Gasto en fármacos

En este sentido, otro análisis presentado ha mostrado que, en 2018, los países europeos más desarrollados gastaron en medicamentos oncológicos 10 veces más por habitante que los estados menos desarrollados, siguiendo un patrón similar al observado en el caso de los EE.CC..

“Hubo una gran diferencia en el gasto en medicamentos contra el cáncer”, ha destacado el autor principal, Nils Wilking, del Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia. “Descubrimos que las desigualdades están relacionadas principalmente con la fortaleza económica de los países y no con la carga de morbilidad del cáncer”.

Los investigadores calcularon el gasto sanitario específico en Oncología en 31 países (los 27 países miembros de la UE más Islandia, Noruega, Suiza y Reino Unido), utilizando cifras nacionales correspondientes al año 2018. Los resultados mostraron que los países con mayor gasto en fármacos oncológicos fueron Austria, Alemania y Suiza (90 a 108 euros per cápita), mientras que los de un gasto menor fueron la República Checa, Letonia y Polonia (13 a 16 euros). Las mayores diferencias en se observaron en inmuno-oncológicos.

Teresa Amaral, del Hospital Universitario de Tübingen, Alemania
“Nuestro estudio confirma nuestras sospechas sobre la gran asimetría que existe en torno al número de ensayos clínicos para tratamientos contra el cáncer en diferentes países”

ENTREVISTA

“El estudio que evalúa enfortumab vedotin-ejfv, es muy potente; es muy factible que la terapia se apruebe en los próximos meses”

DANIEL CASTELLANO, oncólogo en el Hospital 12 de octubre de Madrid

NIEVES SEBASTIÁN
Madrid

Las compañías Astellas Pharma y Seattle Genetics han anunciado la detención del ensayo EV-301, en Fase III, que evalúa la eficacia y supervivencia de enfortumab vedotin-ejfv frente al tratamiento con quimioterapia en pacientes adultos con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que han recibido previamente quimioterapia basada en platinos y un inhibidor de PD-1/L1. Daniel Castellano, oncólogo en Hospital 12 de octubre de Madrid, explica qué ventajas puede aportar a los pacientes este fármaco respecto a otros similares para esta indicación.

Pregunta. ¿Qué datos del estudio con enfortumab vedotin han motivado la detención del mismo?

Respuesta. Es un estudio en Fase III randomizado que compara este fármaco nuevo en pacientes con cáncer de vejiga avanzado que han fallado a una línea previa con quimio y al menos inmunoterapia. Tiene a favor cosas que hoy en día no tenemos un tratamiento estandarizado en este escenario y evidentemente eso estimula mucho que tengamos nuevos fármacos para ofrecer a estos pacientes.

Respecto al objetivo primario que es la supervivencia global (SG) hay una reducción del 30 por ciento del riesgo de muerte respecto a líneas terapéuticas anteriores, que en este caso eran la quimioterapia administrada de acuerdo a la selección por el investigador, que podía ser Vinflumina o Taxano, dependiendo de lo que esté aprobado en cada centro.

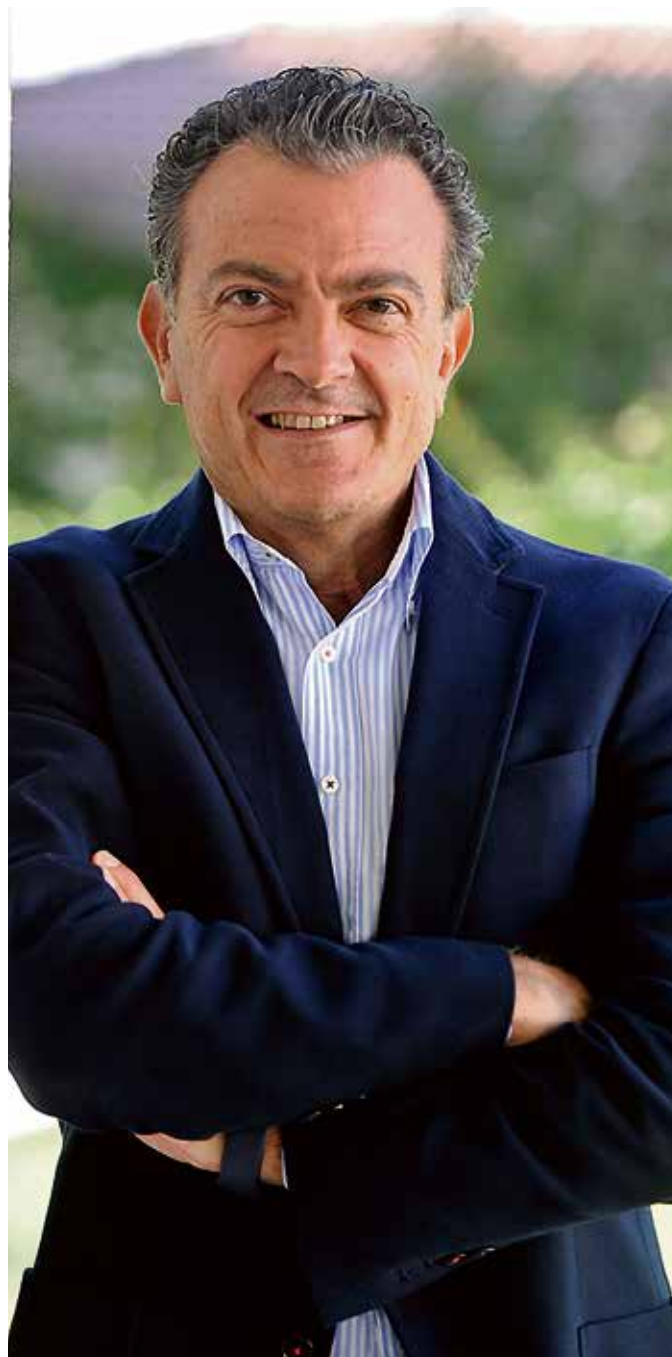
P. ¿Cuáles son las ventajas que aporta este tratamiento respecto a los anteriores que había a los pacientes con cáncer urotelial metastásico o localmente avanzado que han recibido tratamiento previo?

“En cuanto a supervivencia global, este fármaco reduce el riesgo de muerte en un 30 por ciento”

R. Tiene una tasa de respuesta mayor respecto a la quimioterapia estándar del 30 por ciento, lo que es bastante más alto que el tratamiento de quimioterapia estándar. También reporta una supervivencia libre de progresión mayor, con casi un 40 por ciento menos del riesgo de progresión a favor del nuevo fármaco. Entre las ventajas también se encuentran que es un fármaco de una nueva línea terapéutica, de los denominados anticuerpos monoclonales conjugados; existe una línea en desarrollo de varios de estos anticuerpos, algunos ya aprobados en otros tumores, y este el primero que llega hasta el cáncer de vejiga. Tiene la ventaja que al ser un anticuerpo conjugado, una de las partes de este va dirigida contra un receptor de la membrana que se llama nectina-4, el cual está muy estresado o altamente estresado en cáncer de vejiga. Así, este actúa casi como un fármaco dirigido.

P. ¿Cuáles son los datos relativos a los efectos adversos de esta terapia?

R. Obviamente no hay que olvidar que es un fármaco en el que la otra parte de la molécula que lleva pegada al anticuerpo es casi un quimioterápico, por lo que evidentemente se le asocian efectos adversos. Dentro de estos, hay que controlar las hiperglucemias y algunas alteraciones de los niveles de azúcar. También se ha reportado un poco de pérdida de apetito, pero dentro de lo establecido para



estos fármacos, y en algún caso también se han registrado alteraciones como neuropatías periféricas que ya se habían visto con otros fármacos.

Hay que estar atentos a estos efectos adversos, pero el estudio de los efectos adversos complicados, los de grados 3-4 es bajo, de alrededor del 5 por ciento. De todas formas, tendremos que verlo cuando se co-

munique concretamente el porcentaje de cada uno en función del riesgo.

P. ¿Hay algún grupo poblacional o alguna enfermedad previa de los pacientes que pueda repercutir en la eficacia y seguridad de enfortumab vedotin?

R. Sí, se hacen controles en los estudios randomizados con grupos en los que hay que tener cuidado. Estos, se registran es-

“El fármaco se dirige contra la nectina-4, muy estresada en este tumor; actúa casi como un fármaco dirigido”

pecíficamente respecto a este fármaco y para pacientes con antecedentes previos se hacen ciertas recomendaciones, como puede ser en este caso para mujeres embarazadas. Pero tampoco es una condición sine qua non que se tenga para restringir la administración de este tratamiento.

P. Una vez se cuenta con estos datos positivos sobre el fármaco, ¿cuáles son los siguientes pasos a dar?

R. El fármaco ya cuenta una aprobación temprana por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, que en general ha establecido una política muy reciente de hacer aprobaciones aceleradas. Esto se aplica a algunos fármacos nuevos que tienen estudios de Fase II muy potentes, u otros datos que lo impulsan. Así ha ocurrido también con enfortumab vedotin. Por ello, con los datos obtenidos en Fase III se realiza una solicitud de aprobación por la FDA y se espera que también para la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés).

El estudio EV-301 en base al que se han obtenido estos datos, es muy potente, así que evidentemente es muy factible que la terapia tenga su aprobación en los próximos meses. También incluso que en poco tiempo la Agencia Española del Medicamento y el Producto Sanitario (Aemps) y nosotros comencemos a hacer los trámites correspondientes para su aprobación en España.

PULMÓN

Sotorasib muestra actividad anticancerígena en CPCNP

La reducción del tumor se observó en el 71,2% de los pacientes tras las primeras seis semanas de tratamiento

SANDRA PULIDO
Madrid

El estudio fase 1 del Programa de Desarrollo CodeBreak 100 que evalúa Sotorasib (AMG 510, AMGEN) en 129 pacientes con múltiples tumores sólidos avanzados ha presentado datos que confirman una tasa de respuesta objetiva (RO) del 35,3% y una tasa del control de la enfermedad de 91,2% (TCE) en 34 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) altamente pretratados. Los resultados, que han sido publicados en *New England Journal of Medicine*, observaron actividad antitumoral en todos los niveles de dosis de los pacientes con CPCNP, con RO del 32,2% y TCE de 88,1% y una mediana de

La mediana de la supervivencia libre de progresión (mSLP) fue de 6,3 meses

duración de la respuesta de 10,9 meses, con 10 de 19 pacientes todavía en respuesta en la fecha de corte. La reducción del tumor se observó en el 71,2% de los pacientes tras las primeras seis semanas de tratamiento y la mediana de la supervivencia libre de progresión (mSLP) fue de 6,3 meses. No se observó toxicidad limitante de dosis y no se recogieron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AARTs) fatales

Inhibidor del gen KRAS G12C

Las investigaciones han descubierto más de 500 mutaciones genéticas que desempeñan un importante papel en el desarrollo y crecimiento de algunos tipos de cáncer. La familia del gen RAS contiene algunos de los on-

cogenes más comunes presentes en los tumores sólidos. Las mutaciones del gen KRAS se han observado en el 30% de los nuevos diagnósticos de CPCNP y la mutación más común es la que se conoce como KRAS G12C, presente en uno de cada ocho pacientes con CPCNP. Sotorasib es el primer inhibidor que actúa sobre el gen KRAS G12C y que ha conseguido entrar en fase clínica de investigación. Este inhibidor, administrado de forma oral, se une de manera irreversible a la cisteína 12 de la proteína KRAS mutada, manteniéndola inactiva.

CodeBreak 100

El Programa de Desarrollo Clínico CodeBreak para sotorasib, está diseñado para tratar a los

pacientes diagnosticados con un tumor sólido avanzado con la mutación KRAS G12C e intentar ofrecer una respuesta a una necesidad médica no cubierta para este tipo de tumores. CodeBreak 100 es un estudio abierto, multicéntrico de fase 1/2, y se trata del primero que se realiza en humanos que incluye a pacientes con tumores sólidos y mutación del KRAS G12C. Los pacientes elegibles deben haber recibido al menos una línea previa de tratamiento sistémico, según su tipo de tumor y etapa en la que se encuentre la enfermedad.

Los objetivos son la seguridad, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la progresión libre de enfermedad.



OPINIÓN

FINA LLADÓS, Directora General de Amgen para España y Portugal

La determinación de biomarcadores, esencial en la lucha contra el cáncer de pulmón



Se ha descubierto la composición molecular de un subtipo de mutación del gen KRAS

La investigación científica ha permitido descubrir más de 500 mutaciones genéticas que desempeñan un importante papel en la aparición y crecimiento de algunos tipos de cáncer. Es el caso de la familia del gen RAS que contiene algunos de los oncogenes más comunes presentes en los tumores sólidos (1,2).

Como parte del tratamiento oncológico, cada vez es más habitual incluir pruebas de determinación de biomarcadores para identificar estas mutaciones genéticas y poder determinar un tratamiento basado en las características individuales de cada paciente. Por ejemplo, en el cáncer de mama, es habitual identificar si se trata de un tumor BRCA o HER2 positivo antes de tomar la decisión terapéutica más adecuada.

Pero el desconocimiento de la fisiopatología de muchos ti-

pos de tumores ha hecho que no siempre se pueda llevar a cabo este tipo de estudio y, en consecuencia, no siempre se encuentren opciones de tratamiento específicas para cada tipo de mutación.

El cáncer de pulmón es uno de los tumores más frecuentes (3) y la primera causa de muerte por cáncer en Europa y en España, con 387.913 y 22.153 fallecimientos en 2018 respectivamente (4,5). Existen dos tipos de cáncer de pulmón, el de células no pequeñas (CPCNP), que representa hasta el 85% de los casos, y el de células pequeñas el 15% de casos restante (3).

Aunque ya han transcurrido casi cuatro décadas desde que los investigadores identificaron por primera vez la familia de genes RAS y, aunque los esfuerzos de investigación pudieron identificar y desarrollar tratamientos

para otras mutaciones del gen, no pasó lo mismo con el KRAS, la variante mutada con más frecuencia del RAS y presente en el 30% de los nuevos diagnósticos de CPCNP (6).

Ahora, los investigadores de Amgen han logrado descubrir la composición molecular de un subtipo de mutación del gen KRAS, presente en uno de cada ocho nuevos diagnósticos de CPCNP y cuyo descubrimiento podría suponer nuevas opciones de tratamiento específicas para este tipo de tumor.

Pero para que los profesionales sanitarios puedan tomar la mejor decisión para el manejo de la enfermedad y los pacientes puedan beneficiarse de este, y otros tipos de terapias dirigidas, la determinación de los biomarcadores en cáncer de pulmón deberá ser, igual que en otros tipos de cáncer, esencial.


REFERENCIAS:

1. Cox AD, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:828-851.
2. Fernandez-Medarde A, et al. *Genes Cancer*. 2011;2:344-358.
3. Epidemiología del cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=1> Acceso 19 de septiembre de 2020
4. Fallecidos por cáncer en España. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: https://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf Acceso 19 septiembre de 2020
5. WHO. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of deaths in 2018, Europe, both sexes all ages. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key-total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&do-not=0&population_group_globe_id=0 Acceso 19 septiembre de 2020
6. ClinicalTrials.gov. NCT04303780. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303780> Acceso 19 septiembre 2020

Ciencia para mejorar la vida

En **Amgen** llevamos **40 años, 30 en España, innovando** para desarrollar tratamientos que combatan enfermedades graves y mejoren la vida de nuestros pacientes.

A través de la biotecnología queremos crear una **medicina eficaz que desafíe los límites de nuestra naturaleza.**

 Amgen España

 AmgenSpain

www.amgen.es



Amgen España 30 años

ENTREVISTA

"Es muy importante, y así lo estamos haciendo, focalizarnos en resultados en vida real"

JOSÉ CABRERA, Director Médico de BMS España y Portugal

CARMEN M. LÓPEZ
Madrid

Durante el último Congreso de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO, por sus siglas en inglés), celebrado el pasado mes de junio, Bristol Myers Squibb (BMS) presentó novedades dirigidas a hacer frente a tumores sólidos y hematológicos en 28 tipos de cáncer.

Como resaltó en su momento el director médico de la compañía, José Cabrera, durante el encuentro se destacó el papel de la medicina de precisión en la selección de terapias óptimas para los pacientes de acuerdo a la biología de la enfermedad". Meses después, BMS sigue consolidándose, reforzando así la solidez de su pipeline, tras los datos presentados en ESMO 2020.

Pregunta. ¿Qué últimos avances presentados en el Congreso Europeo de Oncología destacarías?

Respuesta. Las investigaciones de Bristol Myers Squibb presentadas en el Congreso Virtual 2020 ESMO, destacan sobre todo en tumores con una gran necesidad médica. En concreto, hemos presentado datos en quince tipos de tumor diferentes, que refuerzan la solidez y amplitud de nuestro programa de desarrollo en oncología, el liderazgo en inmunooncología y el compromiso de aportar valor a los pacientes-

Destacaríamos, ante todo, los datos que muestran el potencial nivolumab como tratamiento adyuvante en distintos tumores, la combinación de nivolumab más ipilimumab como tratamiento de primera línea, y distintas combinaciones que incluyen nivolumab en varios tumores. En este sentido, hemos anunciado los últimos datos observados en el ensayo clínico CheckMate-214, donde hemos observado que más de la mitad de los pacientes con cáncer renal avanzado tratados con dicha combinación terapéutica, siguen vivos después de cuatro años.

También presentamos datos que exploran nuevas y diversas

dianas tumorales en estudios en fase precoz de desarrollo y nuevas combinaciones en tumores como linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido, linfoma difuso de células grandes B y glioblastoma.

P. BMS fue protagonista del Simposio Inaugural del Congreso, algo que pone de manifiesto el compromiso de la compañía en este campo... ¿Qué supone para Bristol Myers Squibb ?

R. Es realmente gratificante que nuestro trabajo como compañía sea reconocido en uno de los mayores congresos mundiales de oncología médica.

En BMS nuestro compromiso siempre ha estado vinculado al paciente oncológico, a aumentar su supervivencia y transformar su calidad de vida a través de la ciencia. Nos inspira y anima saber que, con nuestro trabajo y esfuerzo, podemos descubrir, desarrollar y poner a disposición de los pacientes medicamentos innovadores que les ayuden a superar graves enfermedades.

P.¿Cómo ha sido la evolución de la compañía en estos últimos encuentros?

R. La evolución de Bristol Myers Squibb a lo largo de los últimos encuentros en oncología ha sido constante, en línea con la compañía pionera que queremos ser, comprometida con hacer avanzar la medicina. En los últimos cinco años hemos ido cambiando el tratamiento estándar de algunos tumores, hemos cambiado la forma de medir la supervivencia, de meses a años, en cánceres de mal pronóstico y hemos presentado nuevos enfoques de tratamiento y avances en medicina de precisión, con datos robustos en áreas que tenían grandes necesidades médicas.

Además, también estamos introduciendo la Inmuno-Oncología en fases menos avanzadas del tumor. Creemos que esta es una de las vías más novedosas en las que Bristol Myers Squibb está apostando

En este sentido, y mirando



"La evolución de BMS a lo largo de los últimos encuentros en oncología ha sido constante"

"En los últimos cinco años hemos ido cambiando el tratamiento estándar de algunos tumores"

hacia el futuro, estamos trabajando en la terapia celular (CAR-T), un tipo de inmunoterapia donde se administran células T (un tipo de célula inmunitaria) al paciente para ayudarle a combatir la enfermedad. Estamos obteniendo buenos resultados en los ensayos y esperamos poder tener lo antes posible nuevas opciones de tratamiento eficaces.

P. Hace unos meses ponía sobre la mesa los objetivos de la compañía en el área de Oncología: aumentar la calidad de vida; explorar nuevas vías del sistema inmunitario, así como el papel de microambiente tumoral... En definitiva, la combinación de estrategias... ¿Se está consolidando este escenario? ¿Cómo se puede dar un paso más en este nuevo escenario?

R. Desde luego. De hecho, estamos en uno de los mejores momentos de la Ciencia. Contamos con uno de los pipelines más prometedores de la industria y estamos en una compañía con una clara apuesta por la investigación.

Creo que es muy importante, y así lo estamos haciendo, focalizarnos en resultados en vida real, en resultados de pacientes. Así podremos avanzar en una medicina más adaptada al paciente, más precisa.

Hablamos también del concepto de la medicina traslacional, donde somos líderes, para combinar diferentes disciplinas, recursos, conocimientos y técnicas, para promover mejoras en el tratamiento más adecuado para cada paciente.

P. No podemos concluir esta entrevista sin mirar al futuro... ¿Qué escenario se dibuja para BMS en el campo de la oncología?

R. La nueva Bristol Myers Squibb combina la agilidad de una compañía biotecnológica, con el alcance y los recursos de una empresa farmacéutica establecida. Nuestro futuro en el campo de la oncología pasa por continuar avanzando en el desarrollo de tratamientos innovadores y pioneros, que permitan ofrecer soluciones eficaces para los pacientes con cáncer.



Nos inspira una única visión:
Transformar la vida de los pacientes
a través de la ciencia



Visita bms.es y comprueba el toque humano que hay
detrás de todo lo que hacemos.

OVARIO

Dostarlimab alcanza actividad clínicamente significativa en paciente con cáncer de endometrio dMMR/ pMMR

El ensayo GARNET muestra tasa de control de la enfermedad notable con un buen perfil de seguridad

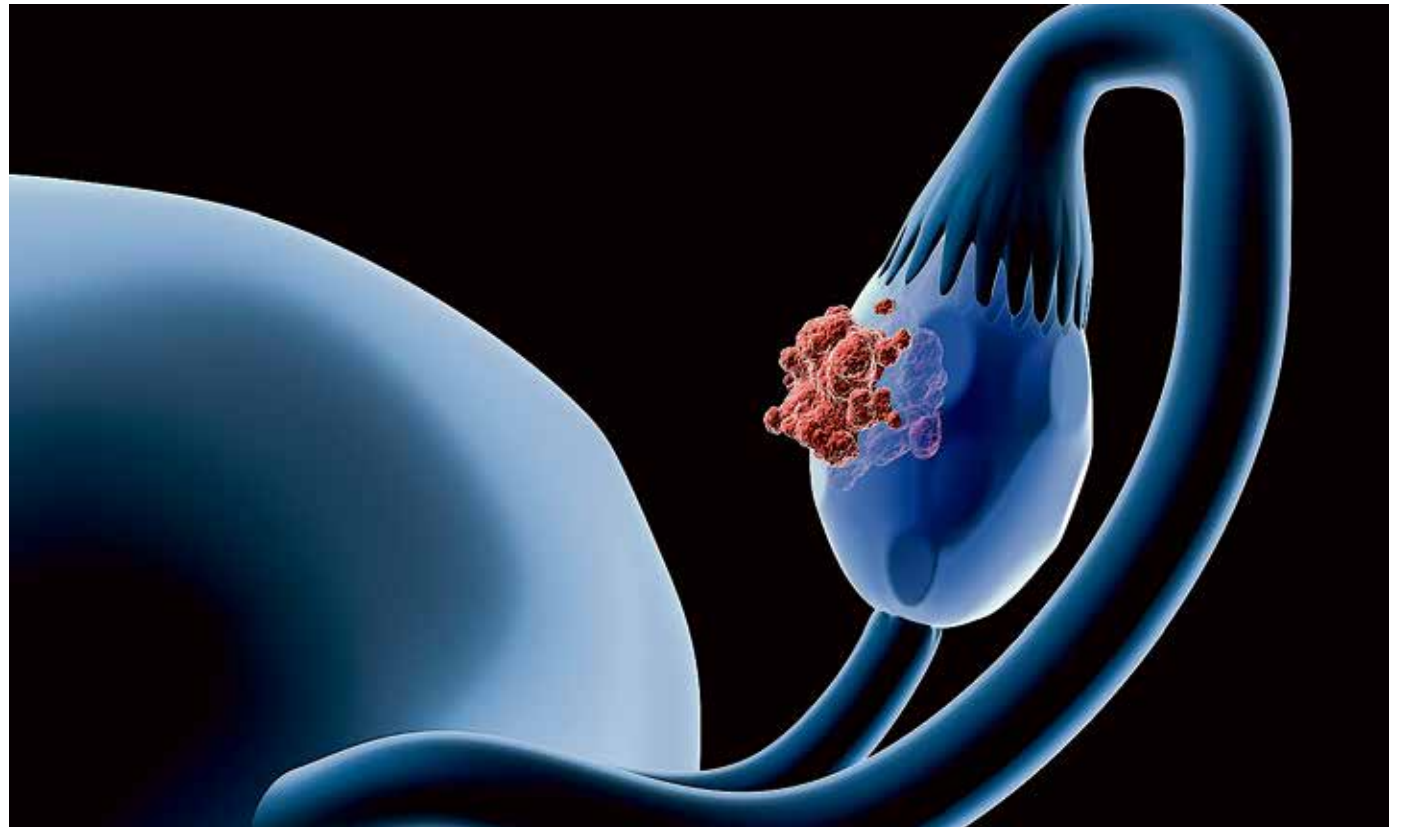
MARTA RIESGO
Madrid

El tratamiento con el anticuerpo monoclonal dostarlimab, desarrollado por GSK, indujo una actividad antitumoral duradera en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente y déficits en los mecanismos de reparación de emparejamiento de ADN (dMMR) y aquellas pacientes sin déficit en dichos mecanismos. (MMRp). Así se desprende de los resultados actualizados del ensayo de fase 1 GARNET (NCT02715284) que se presentaron durante el Congreso Virtual ESMO 2020. Además, según el estudio GARNET, dostarlimab mostró una tasa de control de la enfermedad notable y un buen perfil de seguridad.

Los resultados mostraron que el anticuerpo PD-1 en investigación alcanzó una tasa de respuesta objetiva del 44,7% en pacientes con enfermedad dMMR y del 13,4% en aquellos con enfermedad MMRp. Además, en la cohorte dMMR (n = 103), se observaron 11 respuestas completas, junto con 35 respuestas parciales. Trece pacientes lograron una enfermedad estable, mientras que 39 pacientes experimentaron progresión de la enfermedad. En la cohorte de MMRp (n = 142), 3 pacientes tuvieron respuesta completa, 16 respuestas parciales, 31 lograron enfermedad estable y 77 pacientes experimentaron enfermedad progresiva.

Además, la duración media de la respuesta no se alcanzó en la cohorte dMMR ni en la cohorte MMRp. Por otro lado, las tasas de control de la enfermedad con dostarlimab en la cohorte dMMR y las cohortes MMRp fueron 57,3 por ciento y 35,2 por ciento, respectivamente.

Tal y como asegura Ana Oaknin, responsable de la Unidad de Tumores Ginecológico en el Hospital Universitario Vall d'Hebron e investigadora Clínica del programa de Cáncer Ginecológico en Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), en Barcelona, los datos del ensayo



GARNET, "muestran como dostarlimab alcanza una actividad clínicamente significativa en paciente con cáncer de endometrio metastásico y/o recurrente que han progresado al tratamiento previo con platino". Además, señala, "si bien la actividad en términos de respuestas objetivas, beneficio clínico y duración de la respuesta es más acentuada en las pacientes con tumores de endometrio dMMR, las pacientes con tumores pMMR también se benefician del tratamiento con dostarlimab".

De este modo, Oaknin asegura que dostarlimab "tiene el potencial de cambiar el pronóstico de las pacientes con cáncer de endometrio, dado el porcentaje de respuestas que se puede alcanzar con su administración (hasta un 44 por ciento) y, algo muy relevante, la duración de la respuesta obtenida; que es muy prolongada en el tiempo (hasta un 89 por ciento de las respondedoras estaban aun en respuesta en el momento del aná-

lisis de los datos)". Un beneficio que, señala, "es mayor en las pacientes dMMR/MSI-H".

Hasta ahora, tal y como confirma la responsable de la Unidad de Tumores Ginecológicos del VHIO, en Europa no hay ninguna segunda línea de tratamiento estándar para las pacientes con cáncer de endometrio que hayan progresado al platino independientemente de su estatus de MMR. Es decir, puntualiza, "estas pacientes recibirán tratamiento con una segunda línea de quimioterapia u hormonoterapia a criterio de su médico tratante".

Pero, afortunadamente en estos momentos, explica, "tenemos estudios de Fase 3 en primera línea, que están analizando la incorporación de fármacos Anti-PD1 al régimen estándar de quimioterapia, Paclitaxel/Carboplatino". En este sentido destaca el estudio RUBY, que analiza el papel de dostarlimab en pacientes con recién diagnóstico de cáncer de endometrio avanzado.

El anticuerpo PD-1 alcanzó una tasa de respuesta objetiva del 44,7% en pacientes con dMMR

La duración de la respuesta obtenida en el presente estudio resulta muy prolongada en el tiempo

Nos tomamos la oncología como algo personal



Porque no sabemos lo que descubriremos en nombre de la oncología



pero sí cómo actuar en nombre de quienes más lo necesitan

ENTREVISTA



Pulmón, vejiga y próstata centran los ejes oncológicos de Janssen en ESMO 2020

JOAQUÍN CASARIEGO, Director del Área Terapéutica de Oncología en Europa, Oriente Medio y África de Janssen

CARMEN M. LÓPEZ
Madrid

El cáncer de pulmón, el de vejiga y el de próstata son las tres áreas oncológicas en las que Janssen ha avanzado en ESMO 2020. Una edición que, para la compañía, ha supuesto un hito. Así lo explica a GM Joaquín Casariego, director del Área Terapéutica de Oncología, en Europa, Oriente Medio y África de Janssen.

Uno de esos hitos son los resultados del ensayo Chrysalis en cáncer de pulmón no microcítico avanzado, que analiza la combinación de amivantamab con lazertinib en pacientes con mutaciones de EGFR, que tienen delección en el exón 19 y la mutación L858R. Como explica Casariego este estudio de diversas cohortes estudia esta combinación en pacientes que han progresado con el estándar, y otra de ellas a pacientes naive. "Se ha observado desde el punto de vista de eficacia y de seguridad en pacientes en recaída, una supervivencia global de 36 por ciento, que en este tipo de pacientes que ya han progresado es un dato muy importante. Es decir, todavía pueden responder en este caso a la combinación de amivantamab y lazertinib. Además, en los pacientes de primera línea ha habido un cien por cien de supervivencia global". Como resume este experto, resultados "extraordinariamente prometedores" para los pacien-

tes con este tipo de alteraciones.

Aparte de los resultados de eficacia hay que tener en cuenta el de seguridad. "La combinación de dos fármacos diferentes con mecanismos de acción distintos siempre genera un poco de precaución por la aparición de acontecimientos adversos resultantes de la sinergia entre los dos fármacos. En este sentido estamos esperanzados porque el perfil riesgo beneficio es francamente prometedor".

Como apunta este experto, desde el punto de vista de innovación, no sólo es la combinación de dos fármacos con diferentes mecanismos de acción sino que "el propio amivantamab es un anticuerpo biespecífico cuyo target es el gen EGFR y la prevención de aparición de resistencias". Resistencias que, habitualmente, vienen vehiculizadas a través del factor mesenquimal del MET. "Esta acción dual, haciendo un target de ambas mutaciones unido además al empleo de lazertinib estamos cubriendo un universo grande de mutaciones vinculadas al cáncer no microcítico y previniendo el desarrollo de resistencias o retrasándolo".

Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga es un área donde Janssen está desembarcando como compañía. Casariego se centra en los datos del estudio NORSE, con un fármaco enfocado a los pacientes con una alteración del gen del re-



"Con la IA y con la combinación de datos se podrán conocer factores predictivos de respuesta"

ceptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR). Se trata de erdafitinib, un inhibidor de esta mutación aprobado por la FDA hace años para el tratamiento de vejiga localmente avanzado o metastásico. Otro estudio que destaca es el RAGNAR, además lo hace por lo innovador del diseño del estudio, centrando en esta terapia para indicación de tumor agnóstico. "Se está explorando el empleo de erdafitinib en múltiples tumores", adelanta. Este ensayo cuenta con 280 pacientes adultos y jóvenes; casi 160 centros de investigación; y en todos los tumores sólidos en estadio avanzado y que hayan

avanzado a múltiples líneas de terapias".

Cáncer de próstata

En esta misma línea, Janssen sigue consolidándose en cáncer de próstata. En ESMO 2020 han presentado estudios que evalúa el impacto en la calidad de vida. Así, el estudio Spartan sigue arrojando datos de apalutamida en pacientes con cáncer de próstata no microcítico resistente a la castración. Ya hace tiempo la molécula demostró superioridad en todos los endpoint (supervivencia libre de metástasis), y ahora faltaban los endpoints secundarios como la calidad de vida. "Apalutamida es el único fármaco que existe ahora mismo que ha demostrado prolongar la supervivencia hasta tener más de 6 años de supervivencia y más de un año de diferencia hasta el standar of care, frente al grupo control", asegura.

Como remarca este experto, los nuevos datos de ESMO vienen a cerrar el círculo. "Hemos demostrado de algún modo que todas las variables estaban correlacionadas, de modo que la prolongación y la reducción del riesgo de desarrollo de metástasis o el retraso en el desarrollo de metástasis lleva aparejado un incremento en la supervivencia con lo cual conectamos metástasis con supervivencia". Además, se ha demostrado también, apunta, que los parámetros de calidad de vida se mantienen mientras están tomando apalu-

tamida frente al grupo placebo. "Es un fin de fiesta para este ensayo clínico que conecta todas estas variables".

El poder de los datos

Otro de los estudios que Casariego destaca es el Oraculum. Un estudio de mucha trascendencia en España, puesto que ha nacido en nuestro país, y que se ha derivado en un ensayo Pan Europeo donde participarán países de la región EMEA y de América Latina. Con este trabajo se pone en valor la importancia del big data y de la inteligencia artificial. "Queremos evaluar todas las características de la población de cáncer de próstata localizado. Además, vamos a categorizar las distintas subpoblaciones, identificar las distintas tipos de respuesta que tengan los pacientes dependiendo los distintos tipos de intervenciones, así como identificar nuevos factores pronóstico para las distintas subpoblaciones de pacientes y los factores de riesgo". Estos resultados, resalta el experto, ayudarán a tratar a los pacientes de un modo diferente, identificando con mayor precisión la evolución de los pacientes. A través de la inteligencia artificial y gracias a la combinación de miles de datos de pacientes y de miles de variables será posible conocer factores predictivos de respuesta. "Este tipo de aproximación sería absolutamente imposible conocer buceando solo en los ensayos clínicos" concluye.

La imagen mostrada contiene modelos y se utiliza exclusivamente para fines ilustrativos. Janssen-Cilag, S.A. © J.C. 2019



EW-11157 - Mayo 2019

Creando un futuro en el que las enfermedades sean cosa del pasado

Somos Janssen, Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. Nuestro compromiso es proporcionar grandes descubrimientos e innovaciones médicas significativas. Colaboramos con pacientes, cuidadores y profesionales de la salud para que algún día las enfermedades más temidas solo se encuentren en los libros de historia.



GÁSTRICO Y ESÓFAGO

Nuevos resultados de inmunoterapia en cáncer gástrico y de esófago

Tres estudios proporcionan resultados positivos del uso de inmunoterapia como terapia de primera línea

SANDRA PULIDO
Madrid

Los nuevos datos presentados en ESMO 2020 han demostrado que la inmunoterapia es beneficiosa para los pacientes con cánceres gástrico y de esófago. La inmunoterapia supondría un cambio en el estándar de tratamiento de estas enfermedades cuyo pronóstico de supervivencia bajo, ya que los inhibidores de los puntos de control inmunitarios aún no están aprobados para la intervención temprana en los países occidentales. Los tres estudios presentados proporcionan resultados positivos del uso de inmunoterapia como terapia de primera línea.

Nivolumab y quimioterapia

El ensayo CheckMate 649 evaluó nivolumab más quimioterapia vs quimioterapia sola como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer gástrico

avanzado no HER-2 positivo, cáncer de la unión gastroesofágica o cáncer de esófago, todos con histología de adenocarcinoma. Los resultados muestran que nivolumab más quimioterapia mejoraron la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión.

Salah-Eddin Al-Batran, director del Instituto de Investigación Clínica del Cáncer y director de Oncología GI, Krankenhaus Nordwest-University Cancer Center (Frankfurt, Alemania), ha explicado que estos resultados "son clínicamente muy relevantes". Según este ensayo, la adición de nivolumab a la quimioterapia "se convertirá en el estándar de atención para el tratamiento de primera línea".

El otro estudio presentado, Attraction 4, se realizó solo en pacientes asiáticos y los criterios de valoración principales se diseñaron para todos los participantes, en lugar de un valor es-



Los 3 estudios presentados fueron CheckMate 649, Attraction 4 y Keynote 590

pecífico de CPS. El tratamiento de primera línea con nivolumab más quimioterapia mejoró el criterio de valoración coprimario de supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia general.

Pembrolizumab y quimioterapia

Keynote 590 examinó la quimioterapia de primera línea, con o sin pembrolizumab, en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago, adenocarcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica tipo 1 de Siewert.

Demostró que pembrolizumab más quimioterapia mejoró la supervivencia general en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago con tumores PD-L1 CPS > 10, en todos los carcinomas de células escamosas, en todos los pacientes con CPS > 10 y en la población del estudio en su conjunto.

CAMBIO EN EL ABORDAJE

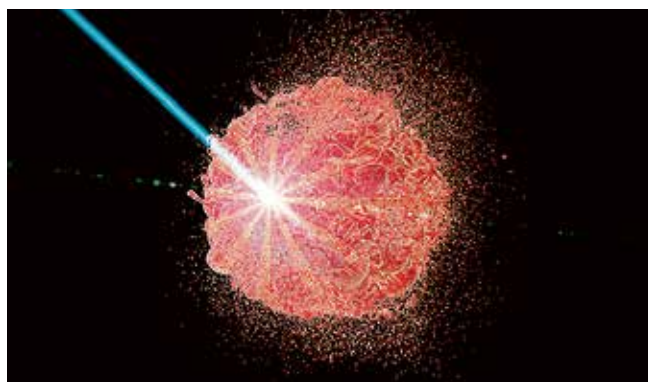
Sin beneficios de la radioterapia post operatoria en el cáncer de pulmón de células no pequeñas

C.M.LÓPEZ
Madrid

La radioterapia post operatoria utilizada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) después de la resección completa y después de la quimioterapia (neo) adyuvante muestra una diferencia no estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión a tres años. Así lo reflejan los datos presentados en ESMO 2020. Unos resultados que dan respuesta a la comunidad oncológica.

La radioterapia post operatoria en estos casos ha sido un tema de debate durante muchos años en pacientes con afectación ganglionar mediastínica. Ya un metaanálisis en 1998 arrojó algunas dudas sobre los beneficios asociados.

Como tal, existía una clara necesidad de un gran ensayo ale-



"Esta intervención no se puede recomendar para todos los pacientes con este CPCNP"

torizado para evaluar su papel. Así, este estudio proporciona datos más sólidos que pueden ayudar a los clínicos en su toma de decisiones.

Este ensayo controlado y aleatorio exploró el papel de 501 pacientes hospitalizados. La supervivencia libre de progresión fue del 47,1 por ciento en el grupo que recibió radioterapia post operatoria y del 43,8 por ciento en el grupo de control, por lo que no fue estadísticamente significativo. Asimismo, la supervivencia global a los tres años fue del 66,5 por ciento de los pacientes del grupo que recibió esta radioterapia en comparación con el 68,5 por ciento del brazo de control.

La autora del estudio, Cécile Le Pechoux, señala que esta intervención no se puede recomendar para todos los pacientes con CPCNP en estadio II y III con la afectación en el ganglio mediastínico. Sin embargo, posiblemente

te, para algunos pacientes podría ser útil porque disminuye la tasa de recaída en un 50 por ciento. Esto, dice, debe equilibrarse con el riesgo de toxicidad cardiopulmonar añadida. "Necesitamos hacer más análisis para determinar si ciertos pacientes podrían beneficiarse", agrega.

Rafal Dziadziuszko, oncólogo de la Universidad Médica de Gdansk en Polonia, asegura que "la radioterapia después de la cirugía, y tras la quimioterapia adyuvante no debe recomendarse como tratamiento estándar. Esto cambiará la práctica de muchas instituciones. Podemos decir con seguridad que no hay un beneficio neto de dicho tratamiento, pero también hay un daño potencial, que vemos en este estudio, por lo que cualquier beneficio potencial en algunos los pacientes se ven compensados por el riesgo predominantemente mayor de toxicidad cardiopulmonar".



Mejorar la salud y el bienestar de los pacientes implica coraje, dedicación y pasión como el que nos lleva a dedicarnos a ayudar a los profesionales de la salud.

En Kyowa Kirin Life encontrarás gran cantidad de recursos de calidad, pensados para que la salud de los pacientes dé un paso hacia adelante; un reflejo fiel de nuestro compromiso.

Es nuestro compromiso con la vida.

Casos Clínicos

Revisión Experta del Estudio KYONAL

Formación Médica Continuada

Áreas Terapéuticas

Descubra nuestra oferta de recursos a medida en el área terapéutica de su interés:

Dolor Oncológico

Estreñimiento Inducido por Opioides (EIO)



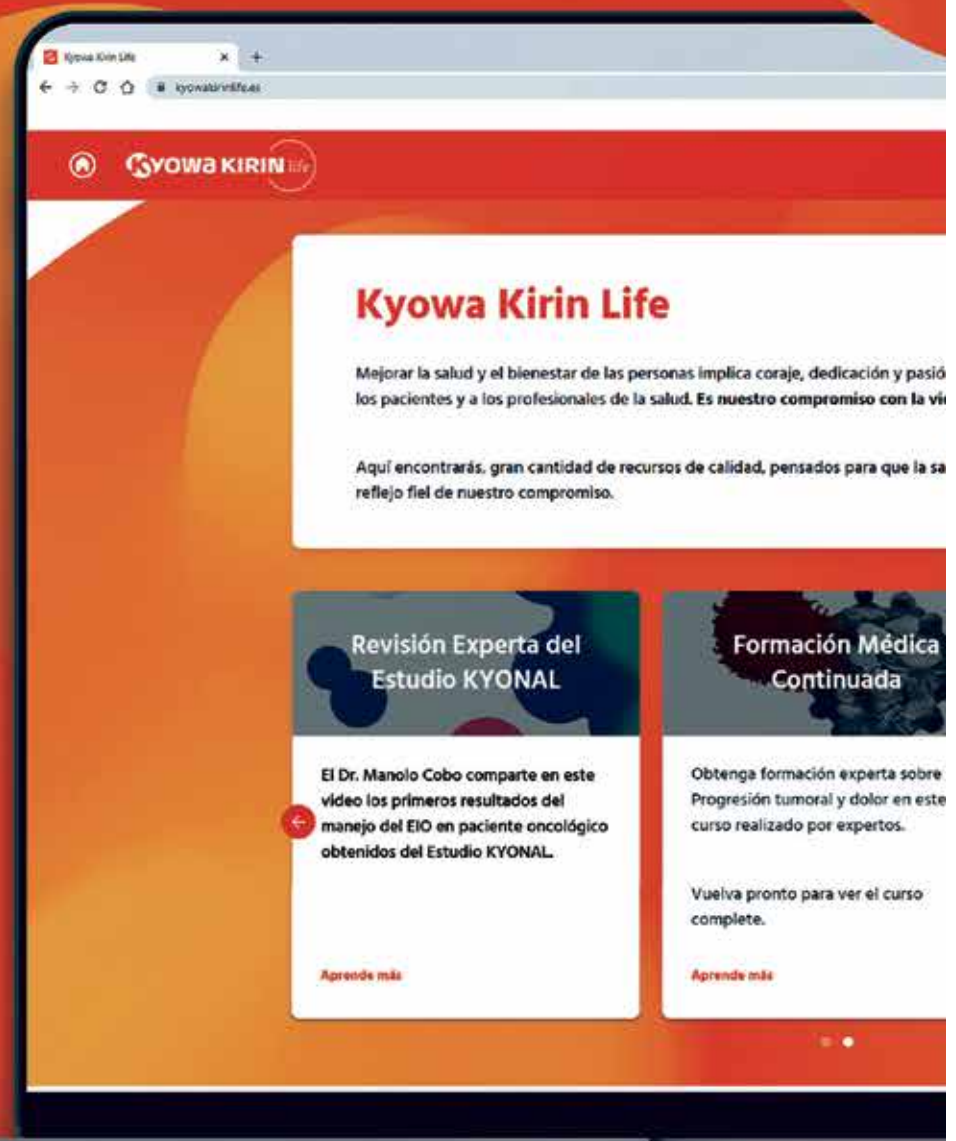
Casos Clínicos



Recursos Científicos



Formación



Visite kyowakirinlife.es
o escanee este código QR.

KYOWA KIRIN

KKI/ES/ABS/0031

www.kyowakirinlife.es

ENTREVISTA



“La radioterapia con protones representa una alternativa avanzada, segura y efectiva”

RAYMOND MIRALBELL, Director médico del Centro de Protonterapia Quirónsalud

CARMEN M. LÓPEZ
Madrid

El Centro de Protonterapia Quirónsalud inició su programa clínico el 26 de diciembre de 2019. Desde entonces hasta la actualidad han finalizado o están en curso de tratamiento más de 50 pacientes. El sistema nervioso central, sarcomas, tumores primarios de la base del cráneo o tumores del área ORL que la infiltran han sido las patologías tratadas. Después de iniciar el tratamiento del primer paciente pediátrico en febrero de este año, pueden decir que actualmente el 60 por ciento son pacientes pediátricos, y más de la mitad de ellos son menores de cinco años.

Pregunta. Hace unos meses, Quirónsalud trató al primer paciente en España con terapia de protones... ¿Qué supone esta tecnología?

Respuesta. La terapia con protones ha supuesto un avance muy importante en el tratamiento de ciertos tumores muy difíciles de curar por otros medios o con radioterapia clásica, ya sea por las elevadas dosis de irradiación necesarias (por ejemplo,

tumores de la base de cráneo, tumores del sistema nervioso central), o para poder reducir la dosis en órganos sanos cercanos al tumor (por ejemplo, tumores infantiles). La radioterapia con protones representa, pues, una alternativa avanzada, segura y efectiva en la lucha contra algunos tipos de cáncer dado que permite "esculpir" la dosis de radiación alrededor del tumor, reduciendo el riesgo de dañar los tejidos sanos circundantes.

P. ¿Cuál es la principal diferencia con respecto a las técnicas convencionales?

R. Con los protones conseguimos un haz que permanece enfocado al tumor y el tejido circundante recibe una dosis mínima de radiación. En el caso de la radioterapia convencional esto es imposible y afectan a todo el tejido irradiado. En cambio, cuando utilizamos haces de protones, gracias a una característica física conocida como pico de Bragg, la energía se concentra en un punto en concreto sin dosis de salida ya que la mayor parte de la energía se deposita donde está el tumor.

P. Además, esta terapia tiene múltiples indicaciones...

La protonterapia usa haces de protones para irradiar el tejido afectado por un tumor

Durante la pandemia el centro ha conseguido mantener la actividad de forma ininterrumpida

R. Actualmente hay ya numerosas indicaciones, siendo especialmente útil en los tumores situados en la base de cráneo, difíciles de extirpar y resistentes a las dosis administrables con radioterapia convencional. También en el caso de los tumores pediátricos es prioritario reducir a toda costa los efectos secundarios inducidos por las radiaciones en los órganos en crecimiento, evitando alteraciones del desarrollo integral y la inducción de cánceres radioinducidos en la vida adulta. Otra indicación son los tumores intraoculares. Además, un sinfín de indicaciones están siendo investigadas hoy en día como, por ejemplo, la posibilidad de proteger el corazón en pacientes con cáncer en la mama izquierda en las que la radioterapia sea necesaria. Podríamos decir que todo paciente, en el que sea necesario un incremento de dosis de radiación al tumor o una reducción de la dosis a los órganos críticos circundantes es potencialmente candidato a un tratamiento con protones.

P. ¿Cómo es el funcionamiento del Centro de Protonterapia?

R. Recibimos solicitudes de médicos especialistas, nacionales y extranjeros, y de los propios

pacientes. Todos los casos son evaluados inicialmente con la documentación clínica pertinente en una reunión multidisciplinaria. El proceso de planificación para definir los volúmenes diana de tratamiento y los órganos y estructuras a proteger, así como el cálculo del plan de tratamiento, es un trabajo en equipo entre los radio-oncólogos y los radio-físicos. Todos nuestros pacientes son controlados durante todas las sesiones de tratamiento para evaluar la necesidad de adaptar los planes de tratamiento en caso de cambios anatómicos.

P. ¿Cómo ha afectado la pandemia a este centro?

R. Hemos conseguido mantener la actividad de forma ininterrumpida gracias a unos rigurosos protocolos de seguridad y control para reducir al mínimo el riesgo de contagio en nuestras instalaciones. En ese sentido, ha jugado un papel crucial el hecho de que seamos un centro monográfico de alta especialización, al que no acuden pacientes por otras patologías como podría ser el Covid-19. Estamos certificados como 'Hospital Seguro Covid-19'. Hasta la fecha no hemos tenido ningún caso declarado.

GANÁNDONOS TU CONFIANZA DÍA A DÍA

En Quirónsalud te
acompañaremos siempre
para cuidar tu salud
y la de los tuyos.
No hay mayor confianza,
no hay mayor compromiso.



HOSPITAL
Protocolo
Seguro
COVID - 19

AENOR
PROTOCOLO
FRENTE AL COVID-19



merco | **quirónsalud**

RANKING EMPRESAS CON MAYOR COMPROMISO / RESPONSABILIDAD SOCIAL DURANTE LA PANDEMIA

quirónsalud
La salud persona a persona

UROTELIAL

Nuevos datos positivos de avelumab como tratamiento de mantenimiento en 1ª línea

Merck presentó nuevos resultados de su pipeline y portfolio en oncología durante ESMO 2020

GACETA MÉDICA
Madrid

Durante la celebración del congreso virtual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la compañía Merck anunció nuevos datos sobre algunos de sus tratamientos oncológicos, así como el foco de su investigación para los próximos años en esta área. Para comunicarlos impulsaron el encuentro 'Illuminating Transformational Pathways in Oncology' en el que diversos expertos explicaron algunos proyectos de I+D en los que está inmersa la compañía.

Así, Luciano Rossetti, director global de Investigación y Desarrollo de Merck, indicó que la misión principal de Merck es que el paciente esté en el centro de la estrategia de I+D para lograr, basándose en la ciencia y los datos, nuevas terapias que den respuesta a tumores difíciles de tratar. A esto añadió que el progreso científico en Oncología es cada vez más evidente y que la compañía puede marcar la diferencia en el tratamiento de las personas con cáncer. Además, dentro de los segmentos en los que están investigando, Rossetti apuntó que las principales áreas de interés en este momento son la oncología, la inmunología y la inmunooncología. En la misma línea, añadió que Merck cuenta con un portfolio 'sinérgico' y que su campo de investigación se amplía cada vez más hacia nuevas perspectivas, como los tumores de indicación agnóstica.

Avances en cáncer urotelial

Durante este encuentro, Thomas Powles, profesor de Oncología Genitourinaria, líder de la investigación de tumores sólidos en el Barts Cancer Institute de la Universidad Queen Mary de Londres y director del Barts Cancer Centre de Londres, comentó los datos relativos al estudio JAVELIN Bladder 100 en el que se evalúa la eficacia y seguridad de avelumab (Bavencio) para el tratamiento de mantenimiento en primera línea en varios subgrupos de pacientes con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico. Además de ser comunicados durante el



congreso, estos resultados se publicaron simultáneamente en el New England Journal of Medicine. Asimismo, guías clínicas como la de ESMO y el NCCN, han incluido el tratamiento de avelumab en mantenimiento como evidencia clínica 1a.

Powles definió los datos del estudio Fase III como "muy estimulantes" y "exitosos". Algunas de sus conclusiones fueron que la administración de avelumab junto con el mejor tratamiento de soporte, denominado BSC por sus siglas en inglés, mejoró la mediana de supervivencia global (SG) que fue de 21,4 meses, en comparación con el BSC en monoterapia. Estos datos se aplican a las dos poblaciones primarias de entre todos los pacientes aleatorizados, así como a los pacientes cuyos tumores eran positivos en expresión de PD-L1. Cabe destacar que, al cabo de un año estaban vivos un número mayor de pacientes que

Avelumab junto con BSC mejoró la mediana de supervivencia respecto a BSC en monoterapia

El programa de desarrollo en DDR cuenta con fármacos que inducen la muerte de las células a las que se dirigen

(CCM) y que, tres años después, ya está autorizado en 50 países para esta indicación. Además, su desarrollo clínico continúa en otras líneas de tratamiento como el carcinoma de células renales (CCR) avanzado y, el ejemplo más reciente, la aprobación este año por parte de la Agencia Americana del Medicamento (FDA) para el tratamiento en mantenimiento de pacientes con CU localmente avanzado.

Potencial en Oncología

Además, los expertos abordaron el objetivo de la compañía de dar respuesta a tumores con necesidades insatisfechas. Así, Paul Lyne, director del Programa de Liderazgo en Oncología de Merck, explicó que una de las nuevas estrategias oncológicas por las que están apostando es el programa de desarrollo en DDR (DNA Damage Response). Estos fármacos actúan de tal manera que inducen la muerte de las células a las que se dirigen, desarmando a las células cancerosas.

Para ello, Merck cuenta con un portfolio de inhibidores de reparación del ADN. Uno de los más prometedores es berzosertib, un inhibidor de ATR que se está evaluando en 13 estudios diferentes; hasta el momento, ha mostrado datos positivos en cáncer de pulmón microcítico y cáncer de ovario; también están investigando con otros inhibidores de ATR para comprobar en qué otros tumores sólidos podrían ser beneficiosos.

Asimismo, los ponentes indicaron el gran potencial de peposertib, un inhibidor DNA-PK, también en combinación con otros fármacos para diversas indicaciones. En concreto, la compañía detalla que la combinación de peposertib con otras terapias de su cartera como avelumab o bintrafusp alfa podría extrapolarse a muchos tipos de tumores.

Por último, se destacó el valor de los inhibidores MET o ATM, de los cuales se está explorando su uso tanto en monoterapia como en combinación con otras terapias del programa DDR, inmunooncológicos e incluso quimioterapéuticos.

recibieron avelumab como tratamiento de mantenimiento en primera línea. En este punto hizo hincapié el experto, asegurando que los pacientes, además de vivir más tiempo, lo hacen sin que la administración del fármaco afecte a su calidad de vida. En cuanto al perfil de seguridad de avelumab, explicó que no se identificaron nuevas señales de seguridad, confirmando los datos positivos con estudios previos que evaluaban el fármaco en monoterapia.

Por su parte, Klaus Edvardsen, director global de Desarrollo de Oncología de Merck, resaltó la fuerte presencia de la compañía en Oncología a nivel global gracias a tratamientos como avelumab. Sobre este, destacó la expansión que ha tenido durante los últimos años, aprobándose en Estados Unidos en marzo de 2017 para tratar a pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel metastásico

MERCK

**SOMOS
EXPERIENCIA,
SOMOS
FUTURO**



Nuestra ambición en Oncología es descubrir terapias innovadoras con resultados transformadores. Nos impulsa la curiosidad, la innovación y, lo más importante, las personas.

www.merck.es

ESTUDIOS



¿Cómo impacta la COVID-19 en el pronóstico de los pacientes con cáncer?

Los datos del mayor estudio prospectivo de Europa revelan un pronóstico negativo en estos casos

CARMEN M. LÓPEZ
Madrid

Desde que empezara la pandemia, mucho se ha estudiado sobre el impacto del virus en el pronóstico de los pacientes más vulnerables. En el caso de los pacientes oncológicos esto ha sido una realidad desde el inicio. Al comienzo de la pandemia de COVID-19, los hallazgos de pequeños subconjuntos de pacientes con cáncer infectados con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) parecían mostrar un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general. El Congreso ESMO 2020 ha seguido avanzando en este sentido con tres presentaciones que analizan los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer y COVID-19.

Así, los resultados del estudio prospectivo más grande de Europa de pacientes con cáncer y COVID-19 relevan un impacto negativo en el pronóstico. Los datos de 5.346 pacientes con antecedentes de cáncer y 1.680 pacientes en tratamiento activo por cáncer

ingresados en el hospital con COVID-19 fueron analizados por el Protocolo de Caracterización Clínica de la OMS. Se trata de un Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas y Emergentes que recopila información clínica detallada y resultados para miles de pacientes. En los pacientes hospitalizados con cáncer y COVID-19, la tasa de mortalidad fue alta, del 44,3 por ciento en los que tenían antecedentes de cáncer y del 42,3 por ciento en los que estaban en tratamiento activo por cáncer.

Neoplasias torácicas

Según el registro de la Thoracic Cancer International COVID-19 (TERAVOLT), sobre las neoplasias malignas torácicas, ha analizado datos de 1.012 pacientes de 20 países hasta mediados de julio de este año. Este estudio reveló que el 72 por ciento de los pacientes fueron hospitalizados, el 47 por ciento desarrolló neumonía como una complicación, y alrededor de un tercio (32 por ciento) murió mientras estaba infectado con COVID-19. Los expertos consideran que los

Al comienzo de la pandemia, algunos hallazgos parecían mostrar un mayor riesgo de mortalidad

La actualización de los registros en curso ayudarán a evaluar y a perfeccionar estrategias

pacientes con neoplasias malignas torácicas son particularmente susceptibles a COVID-19 dada su edad avanzada, el hábito de fumar y las comorbilidades cardiopulmonares preexistentes, además de los tratamientos contra el cáncer. Cabe destacar que la mediana de retraso para reiniciar el tratamiento oncológico después de recuperarse de la infección por COVID-19 fue de 21 días.

Además, según datos de un análisis que analizó a pacientes mayores de 65 años, con tabaquismo activo, con un estadio avanzado de cáncer, ECOG PS ≥ 2 , con esteroides antes del diagnóstico de COVID se asociaron a un mayor riesgo de muerte. Asimismo, la quimioterapia y el uso de inhibidores de la tirosina quinasa no se asociaron con un aumento de la mortalidad y, curiosamente, los pacientes que recibieron inmunoterapia parecían tener un menor riesgo de mortalidad.

Con respecto a otros factores pronósticos que pueden ser útiles para la evaluación de los pacientes, los expertos confirman que la edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo y dos

o más comorbilidades parecen estar asociados con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19.

Los factores de riesgo

Según los resultados presentados, estos factores de riesgo se asociaron a una peor mortalidad a los 30 días en una gran cohorte de pacientes con cáncer activo o previo y COVID-19. En el análisis actual de 3.899 pacientes, la mortalidad a 30 días fue del 15 por ciento en general y del 25 por ciento en los pacientes hospitalizados. Entre los pacientes hospitalizados, los parámetros de laboratorio de recuento absoluto de linfocitos alto o bajo, recuento absoluto de neutrófilos, plaquetas bajas y niveles anormales de creatinina, dímero D, troponina de alta sensibilidad o proteína C reactiva se asociaron con un peor pronóstico.

Los expertos apuntan a que las actualizaciones adicionales de los registros, que aún están en curso, ayudarán a evaluar mejor a los pacientes con cáncer y perfeccionar las estrategias para administrar los tratamientos en la era del COVID-19.

En la lucha frente al cáncer

Tú eres la energía
que nos mueve

#Tú cuentas
MSD ONCOLOGÍA



En MSD inventamos para la vida y compartimos contigo el
compromiso de mejorar la salud y bienestar de los pacientes.
Porque para MSD, **#Tú cuentas**



Conoce nuestro compromiso en
www.tucuentasfrentealcancer.com



Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 · 28027 Madrid. www.msd.es
Copyright © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.,
Kenilworth, NJ, USA. Todos los derechos reservados.
ES-KEY-00456 (Creado: Mayo 2020)

PULMÓN

Quimio-inmunoterapia antes de cirugía duplica los resultados respecto al estándar

El estudio NADIM abre paso a un cambio de abordaje que vuelve 'curables' tumores en su mayoría 'letales'

GM
Madrid

Las perspectivas de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón en estadios intermedios (que pueden ser operados, pero en los que el tumor ya se ha diseminado a ganglios circundantes) han dado un vuelco gracias a un estudio español pionero a nivel mundial y cuyos resultados publica recientemente la revista *The Lancet Oncology*.

Y es que los investigadores del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) han constatado en su estudio NADIM que administrar quimio-inmunoterapia antes de la cirugía en este grupo de pacientes duplica los resultados con respecto al tratamiento tradicional que es el estándar actual (quimioterapia tras cirugía).

"Estamos hablando de volver curables tumores potencial y mayoritariamente letales", afirma Mariano Provencio, presidente del Grupo e investigador principal de este estudio. Para Provencio, con estos resultados "se abre la puerta a un cambio en el abordaje terapéutico a nivel global que permitiría aumentar el número de pacientes que finalmente pueden curarse".



Resultados en supervivencia

El 89,9 por ciento de los pacientes incluidos en el estudio sobrevivió a los dos años y un 77 por ciento no tuvo progresión de la enfermedad en este periodo. Además, un 63,4 por ciento de los pacientes incluidos tuvo una respuesta patológica completa del tumor cuando se realizó la cirugía (ausencia del tumor). "Estas tasas suponen casi el doble de supervivencia de lo registrado hasta ahora con el abordaje tradicional. Esto es importante porque sólo un 30% de los pacientes sobrevivía a los tres años", detalla el presidente del GECP.

El Estudio NADIM también ha evaluado la seguridad de este esquema de tratamiento, que según los investigadores del GECP es seguro. "El efecto secundario del tratamiento (eventos adversos) sólo se dio en el

Un 63,4% de los pacientes incluidos tuvo una respuesta patológica completa del tumor tras la cirugía

30 por ciento de los pacientes y no interfirió en la cirugía posterior", explica el presidente de este grupo..

Además, los investigadores del GECP creen que esta estrategia confiere protección al paciente ya que la presencia de la masa tumoral completa al inicio de la inmunoterapia permite la inducción de una respuesta antitumoral adaptativa más fuerte, al igual que el desarrollo temprano de la memoria inmune que puede proporcionar protección a largo plazo a estos pacientes.

El primer avance en dos décadas

Hasta ahora, el cáncer de pulmón, pese a diagnosticarse en estadios localmente avanzados, era una enfermedad terminal, con pocas perspectivas de supervivencia a largo plazo. Tal y como asegura Mariano

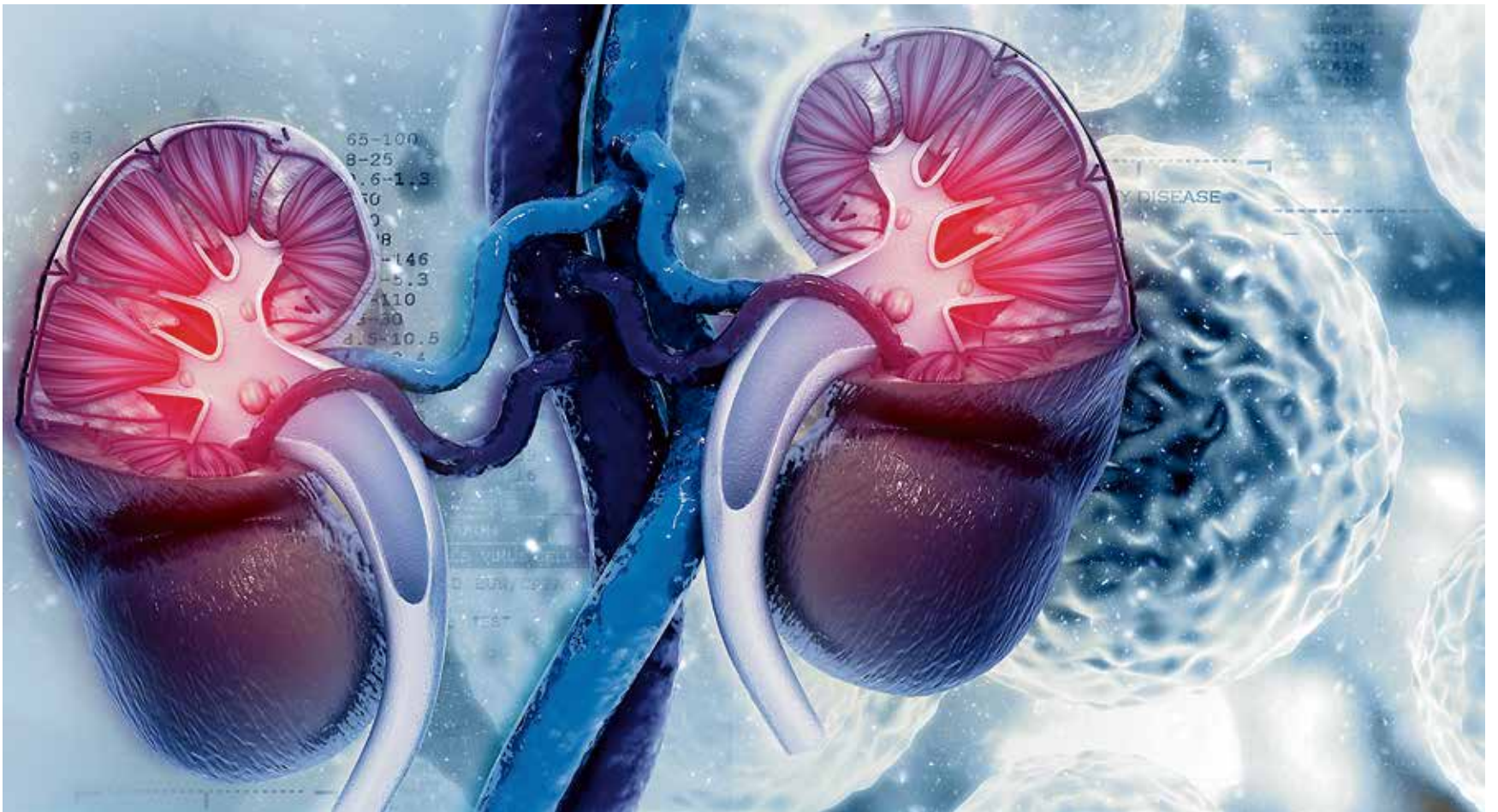
Provencio, "las investigaciones hasta ahora se habían focalizado en fases avanzadas del tumor, por lo que en los últimos 20 años no había habido ningún avance hasta la llegada de NADIM".

"El estudio NADIM del GECP es la primera investigación a nivel mundial que ha analizado los beneficios (viabilidad, seguridad, eficacia y supervivencia) de administrar quimio-inmunoterapia antes de cirugía a pacientes con cáncer de pulmón en estadios iniciales o localmente avanzados", tal y como asegura el especialista.

"Hasta ahora, la eficacia de este tratamiento no se había testado y los pronósticos de supervivencia y curación en este grupo de pacientes (el 20 por ciento de todos los casos) eran muy pobres", concluye Mariano Provencio.

Los estudios hasta ahora se habían focalizado en las fases avanzadas del tumor, explica Provencio

RENAL



La terapia combinada en primera línea se posiciona como el estándar terapéutico en CCRa

Cabozantinib en combinación con nivolumab ha demostrado mejoras significativas en todas las variables de eficacia

SANDRA PULIDO
Madrid

Los resultados del ensayo fase III CheckMate -9ER presentados por Ipsen en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) han demostrado que cabozantinib (Cabometyx) en combinación con nivolumab (Opdivo) muestra mejoras significativas en todas las variables de eficacia, incluyendo la supervivencia global (SG), en el carcinoma de células renales avanzado (CCRa) no tratado previamente.

El ensayo analizó dos fármacos utilizados como monoterapias en segunda línea, nivolumab y cabozantinib, y los combinó para su uso como tratamiento de primera línea frente al estándar terapéutico actual sunitinib.

Tal y como destaca a GACETA MÉDICA, Cristina Suárez, oncóloga del Hospital Vall D'Hebrón de Barcelona, la combinación redujo el riesgo de muerte en un 40% respecto a sunitinib y la

mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) -objetivo primario del ensayo- se duplicó en comparación con los que recibieron sólo sunitinib: 16,6 meses frente a 8,3 meses respectivamente. "Es un estudio positivo en todo lo que analiza y compara, y solo un 5% mostró progresión de la enfermedad. Asimismo, también demostró buenos resultados en los test de calidad de vida, mejorándola en comparación con sunitinib", continúa la especialista.

Cabozantinib en combinación con nivolumab demostró una tasa de respuesta objetiva superior, con el doble de pacientes que respondieron en comparación con sunitinib, y el 8% logró una respuesta completa frente al 5%. Por otro lado, la combinación se asoció con una mayor duración de la respuesta que sunitinib, con una mediana de 20,2 meses frente a 11,5 meses. Además, los pacientes tratados con la combinación tuvieron una tasa más baja de discontinuaciones del tratamiento

El ensayo analizó dos fármacos utilizados como monoterapias en segunda línea, nivolumab y cabozantinib

Se suman a la evidencia que muestra las ventajas de la terapia combinada sobre la monoterapia

en comparación con sunitinib (44,4% frente a 71,3%), y una tasa significativamente menor de discontinuaciones debido a la progresión de la enfermedad en comparación con sunitinib (27,8% frente a 48,1%).

Las ventajas de la terapia combinada

Estos hallazgos se suman a la creciente evidencia que muestra las ventajas de la terapia combinada sobre los fármacos en monoterapia. Al igual que en el ensayo CheckMate 9ER, los ensayos KEYNOTE-426 y JAVELIN Renal 101 combinaron un inhibidor del punto de control inmunológico con un fármaco antiangiogénico, mientras que CheckMate 214 combinó dos inhibidores del punto de control inmunológico.

"La primera combinación que demostró estos resultados fue nivolumab con ipilimumab (Yervoy), y a continuación, axitinib (Inlyta) y pembrolizumab (Keytruda). Por su parte, avelumab (Bavencio) y axitinib de-

mostró que es mejor que sunitinib pero no consiguió demostrar un beneficio en supervivencia global (SG). Con lo cual, en mi opinión, es una combinación que queda fuera de la competición", señala la oncóloga quien incide en que "las combinaciones en primera línea debe ser el tratamiento en cáncer renal", añadió.

Reto: más biomarcadores

Los estudios en marcha en cáncer renal están demostrando grandes tasas de respuesta en los pacientes. Sin embargo, una de las trabas con las que se encuentran los oncólogos es la falta de biomarcadores fiables

"Ahora vamos a tener tres combinaciones en primera línea: nivolumab-ipilimumab, axitinib-pembrolizumab y nivolumab-cabozantinib, pero no disponemos de ningún biomarcador claro para seleccionar a que paciente hay que administrarle cada terapia. Considero que es nuestro punto débil y en el que estamos trabajando", concluye.

INDICACIÓN TUMOR AGNÓSTICO



Nuevos datos refuerzan el perfil clínico de larotrectinib en tumores con fusión TNRK

Buenos datos en pacientes de todas las edades, incluidos cáncer de pulmón y tiroides

C.M.L.

Madrid

ESMO ha seguido arrojando luz sobre larotrectinib (desarrollado por Bayer como Vitakvi), confirmando así el perfil de eficacia a largo plazo y la buena tolerabilidad en pacientes adultos y pediátricos que presentan la fusión del gen NTRK.

"Las respuestas significativas y duraderas y el perfil de seguridad de larotrectinib son importantes para definir la opción de tratamiento adecuada para los pacientes con cáncer de fusión NTRK", asegura el profesor Ray McDermott, Hospital Universitario St. Vincent y Hospital Tallaght, Irlanda. Unas respuestas que, en su opinión, subrayan la importancia de ampliar las pruebas de fusión de NTRK para ayudar a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con esta terapia.

Para Scott Z. Fields, MD, vicepresidente Senior y Jefe de Desarrollo Oncológico de la División

Farmacéutica de Bayer, Vitakvi es un avance significativo en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con cáncer de fusión TRK. Algo que, asegura, representa un verdadero cambio de paradigma en la atención del cáncer, donde el tratamiento se basa en el impulsor oncogénico y no en la ubicación del tumor. "Estos datos afirman el sólido perfil clínico de Vitakvi con el mayor conjunto de datos y el seguimiento más prolongado de cualquier inhibidor de TRK y refuerzan nuestro compromiso con el desarrollo de tratamientos innovadores para los pacientes", indica Fields.

Cánceres de pulmón y tiroides

En un subanálisis de 14 pacientes adultos tratados previamente con cáncer de pulmón metastásico que albergaba una quinasa receptora de tirosina neurotrófica (NTRK) fusión de genes, la tasa de respuesta se mantuvo en 71 por ciento en comparación con análisis anteriores con un año adicional de seguimiento, con

una respuesta completa, nueve respuestas parciales, tres con enfermedades estables y una enfermedad progresiva.

Para los pacientes con metástasis cerebrales, la respuesta global fue del 57 por ciento. Con una mediana de seguimiento de 12,9 meses, la mediana de duración de respuesta no fue estimable. Esta mediana de respuesta a los 12 meses fue del 88 por ciento. Con una mediana de seguimiento de 14,6 meses, no se había alcanzado la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa estimada de SLP a los 12 meses o más era del 69 por ciento. Además, no se alcanzó la mediana de SG, con una mediana de seguimiento de 12,6 meses y el 91 por ciento de los pacientes estaban vivos a los 12 meses.

La tolerabilidad durante la duración del tratamiento fue buena con tres de siete pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) todavía en tratamiento en el momento del corte de datos. Los efectos adversos

emergentes del tratamiento fueron principalmente de grado 1 y 2, lo que respalda el perfil de seguridad favorable a largo plazo de Vitakvi.

En cuanto al cáncer de tiroides, en un análisis separado de 28 adultos y niños con cáncer de tiroides por fusión TRK localmente avanzado o metastásico, la respuesta general fue del 75 por ciento. La respuesta fue del 29 por ciento para los pacientes con enfermedad anaplásica, un subtipo poco común y agresivo de cáncer de tiroides. Para los pacientes con histología diferenciada, la tasa de respuesta fue del 90 por ciento. Los cuatro pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio tuvieron una respuesta parcial, tres de los cuales continúan el tratamiento. La SLP estimada fue del 81 por ciento a los 12 meses y del 70 por ciento a los 18 meses. La mediana de SG fue de 27,8 meses con una SG estimada a los 12 meses del 92 por ciento. Asimismo, los efectos adversos fueron en su mayoría de grado 1 y 2.

Los datos suponen un "verdadero cambio de paradigma" en la atención del cáncer

Los expertos remarcan la importancia de ampliar las pruebas de fusión NTRK para identificar pacientes

Más GACETA MÉDICA



38 millones de lectores

El rigor de Gaceta Médica para todos los públicos en



MAMA

Abemaciclib reduce el riesgo de recaída en mama temprano HR+, HER2- de alto riesgo

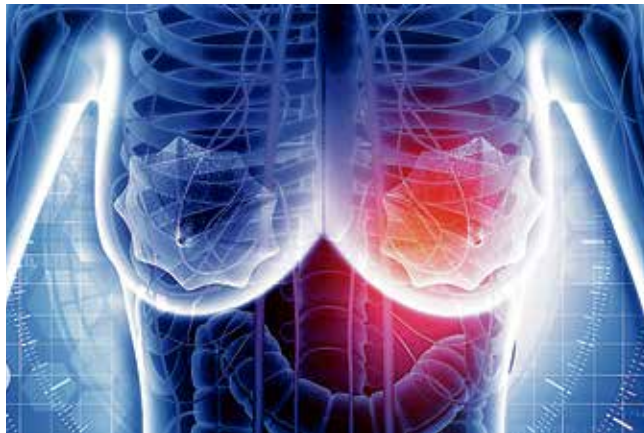
En combinación con la terapia endocrina mejora la supervivencia libre de enfermedad invasiva

SANDRA PULIDO
Madrid

Abemaciclib (Verzenio, Lilly) en combinación con la terapia endocrina adyuvante estándar reduce significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 25 por ciento, en comparación con la terapia endocrina adyuvante estándar sola, para personas con cáncer de mama temprano con receptores de hormonas positivos (HR +) y receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2).

Eli Lilly and Company ha presentado estos resultados en el Congreso Virtual 2020 de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y publicado simultáneamente en la revista *Journal of Clinical Oncology*.

Los datos han arrojado que la combinación de abemaciclib con la terapia endocrina también dio lugar a una mejora en la



El tratamiento combinado reduce el riesgo de desarrollar una enfermedad metastásica en un 28%

supervivencia sin recaídas de la enfermedad a distancia, o en el tiempo de desarrollo de un cáncer que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

La combinación reduce el riesgo de desarrollar una enfermedad metastásica en un 28%, principalmente en la metástasis en el hígado y huesos. Este beneficio del tratamiento ha sido consistente en todos los subgrupos pre-especificados. Las tasas de supervivencia sin recaídas a dos años han sido del 93,6 por ciento en el grupo de abemaciclib y del 90,3 por ciento en el grupo control.

El estudio MonarchE

El estudio MonarchE de fase 3 incluyó de forma aleatorizada a 5.637 pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2- con alto riesgo de recurrencia en más de 600 centros en 38 países.

El alto riesgo se definió por la diseminación a los ganglios linfáticos, un gran tamaño del tumor o una alta proliferación celular (determinada por el grado del tumor o el índice Ki-67). Los pacientes fueron tratados durante dos años o hasta que se cumplieran criterios para la suspensión. Después de este período, todos los pacientes continuarán con terapia endocrina de cinco a diez años, siguiendo las indicaciones clínicas.

Asimismo, el comunicado enviado por la compañía puntualiza que los resultados de supervivencia global son aún prematuros y MonarchE continuará hasta la fecha de su finalización, estimada para junio de 2027. En el momento del análisis intermedio, los resultados de supervivencia libre de enfermedad invasiva se consideran definitivos. Se hará un seguimiento de todos los pacientes hasta el análisis primario.

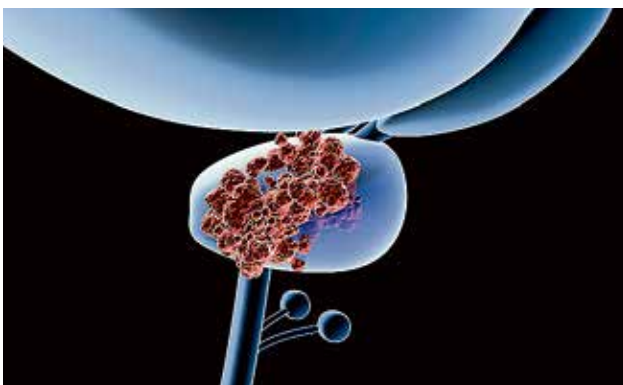
PRÓSTATA

El ensayo Fase III PROfound confirma que olaparib mejora la supervivencia en cáncer de próstata metastásico

MÓNICA GAIL
Madrid

Los resultados finales del ensayo en fase III PROfound mostraron que olaparib (desarrollado por AstraZeneca y MSD) mejoró de forma significativa y clínicamente relevante la supervivencia global (SG) frente a enzalutamida o abiraterona en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) con mutaciones en los genes BRCA1/2 o ATM, un subgrupo de mutaciones en los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR). Estos resultados se presentaron el pasado 20 de septiembre durante el Simposio Presidencial en el congreso virtual ESMO 2020.

Los pacientes habían progresado a un tratamiento previo con nuevos agentes hormonales (NHA) por ejemplo, enzalutamida o abiraterona.



Los resultados finales de la supervivencia global refuerzan su potencial para cambiar el estándar

En el criterio de valoración secundario clave de SG, olaparib redujo el riesgo de muerte un 31 por ciento frente a enzalutamida o abiraterona (basada en un hazard ratio [HR] de 0,69; 95 por ciento intervalo de confianza [IC] 0,50-0,97; p=0,0175). La mediana de SG fue de 19,1 meses para olaparib frente a 14,7 meses para enzalutamida o abiraterona, a pesar de que el 66 por ciento de los hombres que habían recibido tratamiento con NHA pasaron a recibir tratamiento con olaparib después de la progresión de la enfermedad.

Un análisis exploratorio también mostró una mejora no estadísticamente significativa de la SG en la población global del ensayo de hombres con mutaciones en los genes de HRR (BRCA1/2, ATM, CDK12 y otras 11 mutaciones en genes de HRR), reduciendo el riesgo de muerte un 21 por ciento con

olaparib frente a enzalutamida o abiraterona. La media de SG fue de 17,3 meses frente a 14,0 meses para enzalutamida o abiraterona.

Uno de los investigadores principales de este estudio, Johann de Bono, jefe de Desarrollo Farmacológico en The Institute for Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, indicó que "olaparib demostró un beneficio clínico significativo en todos los criterios principales del ensayo PROfound y los resultados finales de la supervivencia global refuerzan su potencial para cambiar el estándar de tratamiento" en estos pacientes.

En su opinión, el ensayo "muestra que olaparib puede jugar un importante papel en esta nueva era en cáncer de próstata, ofreciendo una terapia dirigida a nivel molecular a pacientes con mal un pronóstico y con pocas opciones de tratamiento".