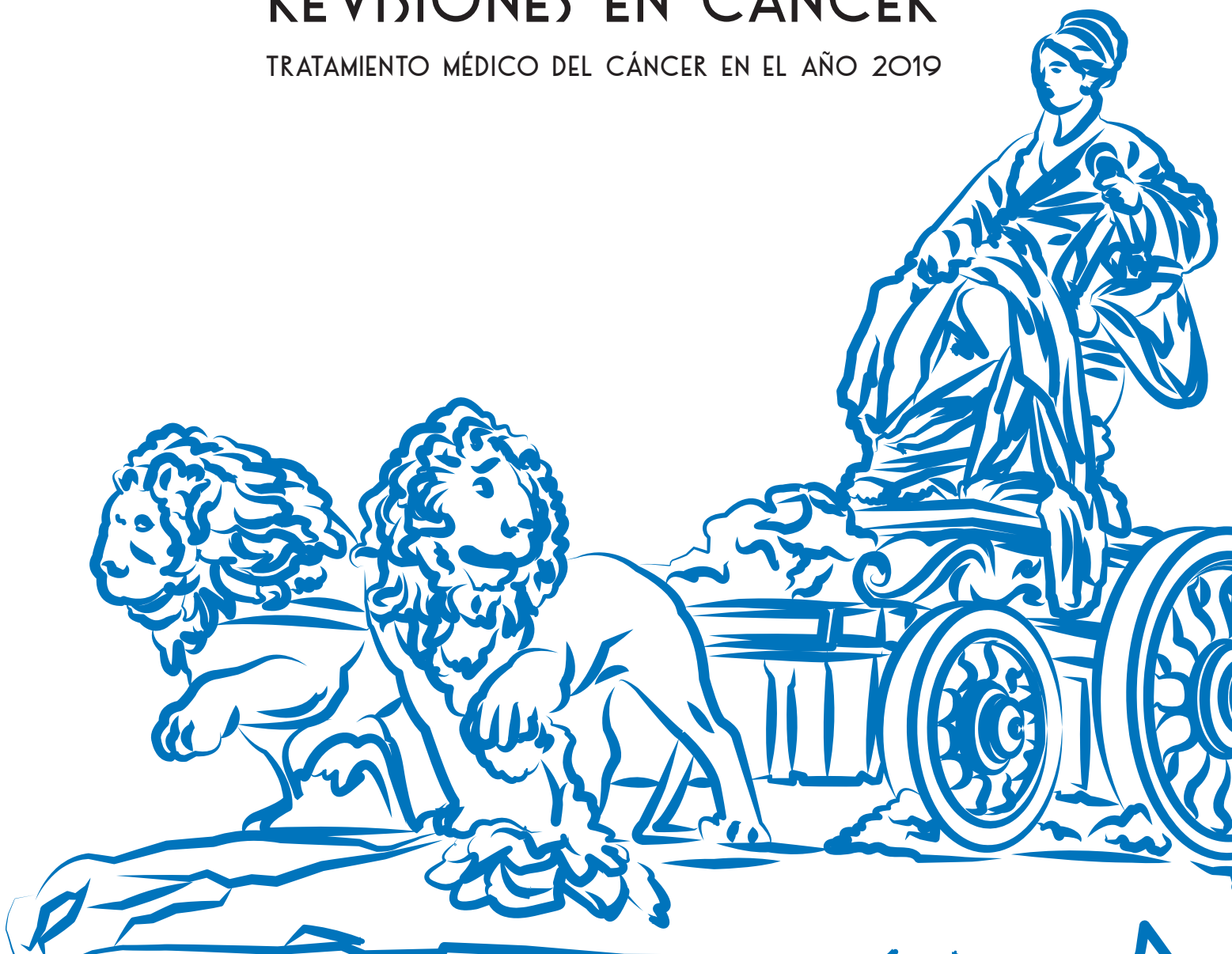


revisiones en

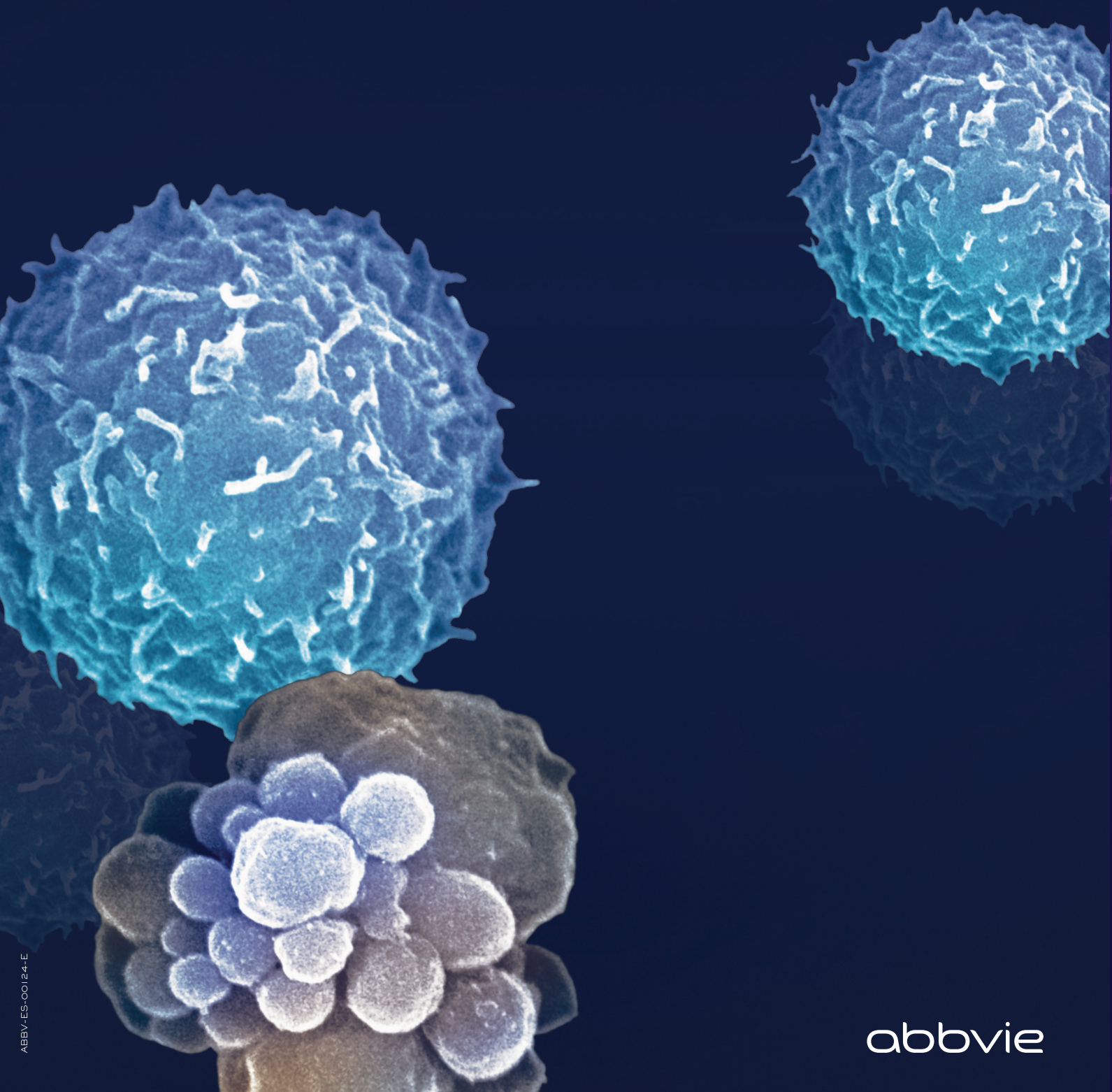
CÁNCER

XXI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EN EL AÑO 2019

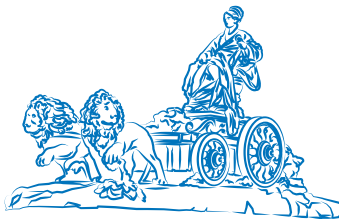


COMPROMETIDOS CON LA ONCOLOGÍA



XXI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EN EL AÑO 2019



ARÁN

© Copyright 2019. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex.

ARÁN EDICIONES, S.L.
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



SUMARIO

■ Carta de Bienvenida	5
<i>Eduardo Díaz-Rubio, Enrique Aranda Aguilar, Enrique Grande Pulido, Ana Lluch Hernández, Pedro Pérez Segura y Mariano Provencio Pulla</i>	
■ Entrevista	7
<i>Dr. Mariano Provencio Pulla</i>	
■ Entrevista	11
<i>Dr. Enrique Gallardo Díaz</i>	
■ Entrevista	15
<i>Dr. José Luis Alonso Romero</i>	
■ Entrevista	17
<i>Dr. Vicente Alonso Orduña</i>	
■ Entrevista	21
<i>Dr. Teresa Macarulla Mercadé</i>	
■ Entrevista	25
<i>Dr. César A. Rodríguez Sánchez</i>	
■ Entrevista	29
<i>Dra. Ana Vivancos Prellezo</i>	
■ Ocio en Madrid	32
■ ¿Te perdiste Revisiones en Cáncer 2018?	34
■ Bulos sobre el cáncer	41
■ Colgados del móvil por prescripción facultativa	43

Carta de Bienvenida



Eduardo Díaz-Rubio



Enrique Aranda Aguilar



Enrique Grande Pulido



Ana Lluch Hernández



Pedro Pérez Segura



Mariano Provencio Pulla

Querid@s amig@s:

Un año más, y ya van veintiuno, se celebra en Madrid el Simposio de Revisiones en Cáncer, cuyo objetivo principal se centra en establecer un foro de discusión para la Oncología Médica sobre el estado del arte del tratamiento médico de los tumores sólidos. En él, además de dar entrada a todas las novedades terapéuticas, se pretende marcar la frontera de lo que puede considerarse asistencia estándar y lo que es investigación clínica, situación que en nuestra especialidad no siempre está del todo clara.

Los avances producidos en el conocimiento de la biología molecular se han traducido en los últimos años en un espectacular desarrollo de la oncofarmacogenómica y de la oncofarmacogenética, en un fenómeno que podemos considerar único en la Medicina Clínica. De esta manera, desde el año 2000 se han introducido en la clínica más de 30 nuevos fármacos basados en dianas moleculares, y en muchos casos con la existencia de biomarcadores. Más recientemente, los nuevos hallazgos en la interacción de las células inmunes con las células tumorales están dando lugar al desarrollo de los inhibidores de los *checkpoints* inmunológicos, con un desarrollo de



fármacos que están revolucionando la Oncología. También en el campo de la quimioterapia se han producido avances trascendentales, ya mediante la incorporación de nuevos agentes o gracias a un mejor conocimiento de su utilización. Por último, los nuevos conocimientos de la hormonoterapia están dando lugar a fármacos que en algunos tumores están cambiando su historia natural de manera dramática.

Todo lo anterior se ha traducido en un cambio drástico en el escenario de los resultados de los tumores sólidos, tanto en lo que se refiere al tratamiento adyuvante como al tratamiento de la enfermedad avanzada, y, en muchos casos, el cáncer se ha transformado en una enfermedad crónica. Ninguna otra especialidad ha tenido un desarrollo terapéutico tan espectacular como la Oncología. Sin embargo, es evidente que estos nuevos fármacos, aunque tengan un perfil de seguridad diferente a la quimioterapia clásica, también presentan una determinada toxicidad que es preciso enfocar adecuadamente, además de un impacto económico que debemos conocer. En el Simposio de Revisiones en Cáncer de este año 2019 se presentan una gran cantidad de novedades terapéuticas que hay que saber digerir, para poder trasladarlas de manera adecuada y eficiente a la clínica del día a día.

Para nosotros es un gran placer y un gran honor poder coordinar este simposio en el que participan 104 ponentes y en el que se van a desarrollar 21 sesiones durante dos días y medio. Como otros años, estamos seguros de que el Simposio se convertirá en un lugar de encuentro de los oncólogos médicos de toda España. En definitiva, nuestro fin es conseguir la máxima formación y calificación de nuestros médicos, orientando siempre los resultados al mayor beneficio de los pacientes.

Este Simposio presenta además como gran novedad la ampliación del Comité Organizador y Científico con un elenco de profesionales de un altísimo nivel que recoge el sentir de la Oncología y representa lo más granado de una especialidad que en el momento actual está liderando la medicina del futuro.

Por todo lo anterior, les queremos dar la bienvenida a este Simposio, con el deseo de que su contenido les resulte del máximo interés.

Finalmente, quisiéramos dar las gracias a cuantas personas y entidades han intervenido para hacerlo posible y garantizar el éxito de estas jornadas.

Eduardo Díaz-Rubio, Enrique Aranda Aguilar, Enrique Grande Pulido, Ana LLuch Hernández,
Pedro Pérez Segura y Mariano Provencio Pulla
Coordinadores Científicos del Simposio



Mariano Provencio Pulla

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda.
Majadahonda, Madrid

“Los resultados de la inmunoterapia en cáncer de pulmón en vida real son exactamente los mismos que los obtenidos en los ensayos clínicos de registro y ello da mucha tranquilidad para su empleo fuera de ensayos clínicos”



P. ¿Que ha supuesto el uso de la inmunoterapia en segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico? ¿Cómo valora su implantación desde la perspectiva actual?

R. La inmunoterapia ha supuesto una auténtica revolución. Tanto desde un punto de vista clínico, y aquí hay que recordar los más de 20 años sin cambios en la supervivencia de estos pacientes,

con múltiples ensayos clínicos y fármacos distintas y, como mucho, nos contentábamos con mejoras en la calidad de vida. Por otra parte, la inmunoterapia en segunda línea proporciona una prueba de concepto que da robustez al tratamiento: también hay largos superviventes.

P. ¿Cree relevante la diferenciación por histologías en el tratamiento y manejo



de la segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico?

R. Yo creo que es obvio que no es lo mismo un cáncer escamoso que un adenocarcinoma. No tienen las mismas características clínicas, ni localización, ni inmunohistoquímica, ni las mismas mutaciones, etc., por ello, no me parece que sea ninguna aberración considerar de forma diferente estos tumores. Por otra parte, los ensayos en segunda línea de tratamiento, como en el caso de nivolumab, tienen un diseño basado en histología como otros tienen en primera línea este tipo de investigación.

P. ¿Cómo valora la publicación de los datos de experiencia clínica real de uso de inmunoterapia en España y cómo los sitúa en el contexto de los ensayos de registro?

R. Lo que se observa con estos estudios, el caso del Registro Español dentro del GECP, es que los resultados en vida real son exactamente los mismos que los obtenidos en los ensayos clínicos de registro y ello da mucha tranquilidad para su empleo fuera de ensayos clínicos.

P. ¿Cuál es su opinión del valor clínico de los niveles de expresión de PD-L1 en la práctica clínica de los oncólogos en cáncer de pulmón?

R. PD-L1 es un marcador imperfecto y no es lo mismo que las mutaciones *driver*. Es verdad que a mayor expresión más tasa de respuesta, y esto es uniforme; por otra parte, en largos supervivientes no está clara esta relación y probablemente debemos buscar otros parámetros que nos ayuden a utilizar la inmunoterapia con más precisión que la actual, quizás el TMB nos ayude.

“No es lo mismo un cáncer escamoso que un adenocarcinoma. No tienen las mismas características clínicas, ni localización, ni inmunohistoquímica, ni las mismas mutaciones, por ello, no me parece que sea ninguna aberración considerar de forma diferente estos tumores”

P. ¿Cómo ve el desarrollo de la inmunoterapia en el futuro, más específicamente en las primeras líneas de cáncer de pulmón no microcítico?

R. Estamos asistiendo al descubrimiento de una gran arma contra el cáncer, que sabemos que es útil, pero cuyo desarrollo no es completo y tenemos elementos limitados para su uso preciso. Dicho esto, yo creo que las primeras líneas de tratamiento de cáncer de pulmón van a cambiar año a año, pues hay muchos estudios en marcha y alguno finalizado aunque falta más seguimiento. Falta saber si algún paciente se beneficiará solo de quimioterapia, quiénes solo con inmunoterapia doble o monoterapia, quiénes con quimioinmunoterapia y, luego, qué elementos utilizaremos para su selección.



P. ¿Y en otros tipos de cáncer de pulmón?

R. En cáncer microcítico ha demostrado ser capaz de modificar la supervivencia, quizás con un menor desarrollo que el que lleva en no microcítico. Habrá que ver en otros como mesotelioma, estudiar asociaciones, etc., queda mucho por mejorar.

P. Por último, ¿nos puede adelantar algo sobre el uso de inmunoterapia en estadios tempranos de cáncer de pulmón?

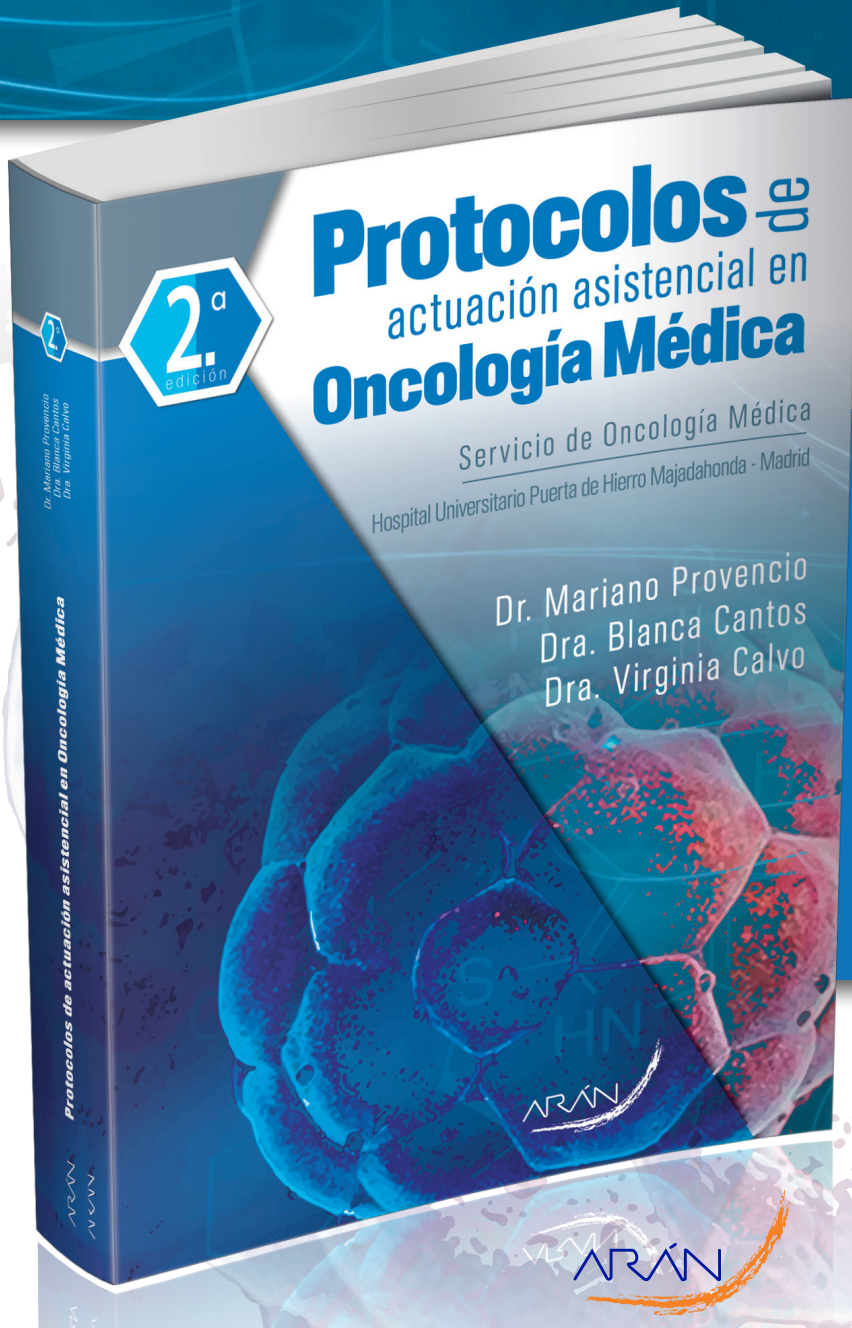
R. En Oncología, desde siempre la demostración de la utilidad de un tratamiento en estadios avanzados lleva a su estudio en estadios iniciales. Eso ocurre también con la inmunoterapia. Especialmente relevante me parece en estadios intermedios, aquellos que son potencialmente curables, donde un buen tratamiento de inducción sabemos que puede modificar el pronóstico del paciente de una forma radical. Ahí está, por ejemplo, el estudio NADIM, estudio con quimioterapia y nivolumab, pionero a nivel mundial, con resultados realmente

espectaculares en cuanto a respuestas completas (> del 70 %) y tasa de *downstaging* de más del 90 %, ambos parámetros de mayor significación pronóstica y nunca vistos antes.

"Me parece relevante el uso de inmunoterapia en estadios intermedios, aquellos que son potencialmente curables, donde un buen tratamiento de inducción sabemos que puede modificar el pronóstico del paciente de una forma radical"

2.ª edición del libro

Protocolos de actuación asistencial en **Oncología Médica**



Coordinadores:

Dr. Mariano Provencio
Dra. Blanca Cantos
Dra. Virginia Calvo

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Puerta
de Hierro Majadahonda - Madrid

www.grupoaran.com

Enrique Gallardo Díaz

Servicio de Oncología Médica.
Parc Taulí Hospital Universitari.
Sabadell, Barcelona

“La validación de factores moleculares supondría una herramienta fundamental en el manejo individualizado de los pacientes con cáncer de próstata avanzado”



P. ¿Qué parámetros/indicadores tiene el oncólogo clínico para escoger entre los diferentes fármacos para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado?

R. A partir de la presencia de diversos factores clínicos, se pueden identificar dos fenotipos de cáncer de próstata con diferentes riesgos de progresión. Un grupo de pacientes presenta factores de mejor pronóstico, como son niveles más bajos del antígeno prostático específico (PSA), velocidad baja

de progresión del PSA, grado de Gleason 6-7 en la biopsia del tumor y presentación con metástasis ganglionares y/o óseas, generalmente blásticas, entre otros. Por otra parte, el segundo grupo presenta mayor riesgo de progresión, con factores descritos ya por la Dra. Ana Aparicio, como niveles altos del PSA, velocidad alta de progresión del PSA, grado de Gleason 8-10, presencia de histología indiferenciada, neuroendocrina o de célula pequeña o presencia de metástasis óseas líticas o viscerales.



Además de ello, se intenta incorporar factores moleculares, entre los que se puede mencionar el estatus de PTEN; genes de fusión como *TMPRSS-ERG*; variantes del receptor androgénico, como AR-V7; cantidad de células tumorales circulantes, y presencia de alteraciones en los genes de reparación del ADN. La validación de dichos factores supondría una herramienta fundamental en el manejo individualizado de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

P. ¿Cómo se podría identificar precozmente a los pacientes que no responden al tratamiento?

R. La principal herramienta de seguimiento de la respuesta al tratamiento es el comportamiento de los niveles del PSA. Dado que existe el denominado efecto *flare*—que consiste en un aparente empeoramiento inicial de la enfermedad, incluso con elevación del PSA y aumento del número de lesiones óseas en algunos casos— asociado a algunos fármacos, como abiraterona y taxanos, en ocasiones la evaluación de la respuesta puede ser complicada. En trabajos del grupo francés y del Royal Marsden se ha descrito la velocidad de disminución del PSA como un posible factor predictor de la respuesta. Incluso en aquellos casos con disminución del PSA, si el descenso es más lento del valor dintel, el pronóstico en cuanto a duración de respuesta y supervivencia libre de progresión es peor.

“La disponibilidad de varios agentes hace posible tratar a los pacientes no candidatos a recibir alguno de ellos. No hay duda de que la abundancia de posibilidades es un hecho positivo”

Otro elemento que podría permitir la identificación precoz de la respuesta es la detección de células tumorales circulantes. En trabajos conocidos de autores como Scher y De Bono, la disminución de la cantidad de células tumorales circulantes se asoció a mayor beneficio del tratamiento. Sin embargo, no existe suficiente validación para incorporar estas estrategias a la práctica clínica.

P. ¿Cómo repercuten los comités de tumores y los equipos multidisciplinarios en el abordaje de los pacientes con neoplasias genitourinarias?

R. La complejidad adquirida en el manejo de los pacientes con tumores genitourinarios, que en muchas ocasiones precisa de diversas modalidades terapéuticas, obliga a un abordaje por parte de las diferentes disciplinas médicas involucradas. En ese sentido, la creación de comités de tumores y la integración en equipos multidisciplinarios, con habilidades y capacidades complementarias, se traduce en el beneficio y la mejoría de los resultados en los pacientes. Desde mi punto de vista, no se trata de una orquesta, con un director como figura prominente, sino como un grupo de cámara, donde todos los instrumentos desempeñan un papel complementario y, en ocasiones, alguno de ellos resalta por su rol específico.

P. ¿Cree que los equipos multidisciplinarios deben incluir al farmacéutico hospitalario? ¿Su conocimiento afecta a la toma de decisiones terapéuticas?

R. En la experiencia diaria en mi hospital, donde funcionamos como Unidad Funcional, los farmacéuticos hospitalarios dedicados a la atención del paciente oncológico se encuentran completamente integrados en ella. Su visión es de gran relevancia, no solo por el manejo diario de los fármacos—por ejemplo, las interacciones, el tratamiento de soporte, etc.—, sino por la visión transversal y específica en otros aspectos im-



portantes como los farmacoeconómicos, legislativos y de evidencia científica, todo lo que por supuesto influye en la toma de decisiones terapéuticas.

P. La investigación farmacológica en cáncer de próstata se encuentra en un momento de gran actividad. ¿Se esperan novedades terapéuticas a corto plazo? ¿Para qué tipo de pacientes?

R. Podemos destacar algunos aspectos:

- En la próxima reunión de ASCO GU se espera la comunicación de resultados del estudio ARCHES en primera línea de tratamiento en cáncer de próstata metastásico hormonosensible con enzalutamida en combinación con la privación androgénica.
- Recientemente se ha aprobado la indicación de enzalutamida y apalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico tras la publicación de los resultados de los estudios PROSPER y SPARTAN.
- En primera línea de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), el estudio PEACE-3, que compara enzalutamida sola o en combinación con radio-223, se encuentra en fase de reclutamiento. Dicho estudio es de gran interés por la posible utilidad de la combinación, sobre todo tras los resultados negativos por la mayor incidencia de fracturas comunicadas en otro ensayo previo realizado con abiraterona y radio-223.
- Los inhibidores de PARP, una enzima involucrada en la reparación del ADN, presentan actividad en pacientes con defectos en ella. Olaparib, un inhibidor de PARP, se halla en fase de evaluación para su aprobación por la FDA en pacientes con CPRCm con mutaciones en *BRCA-1*, *BRCA-2* o *ATM* tras progresión a quimioterapia y al menos un agente hormonal. Otros inhibidores de PARP se encuentran en fase de estudio en primera o sucesivas líneas de CPRCm con las mutaciones previamente mencionadas.

- Ipatasertib es un inhibidor de la vía PI3K/Akt (relacionada con la resistencia al tratamiento hormonal) que ha mostrado actividad en combinación con abiraterona, especialmente en pacientes con pérdida de expresión de *PTEN*, y está en marcha un estudio de fase III.

P. ¿Cómo influye un entorno terapéutico más complejo en el manejo del enfermo?

R. La existencia de un mayor número de opciones terapéuticas amplía las perspectivas de los pacientes con cáncer de próstata sin ninguna duda. Algunos estudios retrospectivos muestran el aumento de la supervivencia tras la incorporación de los nuevos fármacos respecto a los años en los que estos no se hallaban disponibles. La adición de diversas modalidades de tratamiento y la secuenciación de los fármacos permite ampliar el tiempo de beneficio de los tratamientos y rescatar aquellos pacientes resistentes a alguno de los tratamientos. Asimismo, la disponibilidad de varios agentes hace posible tratar a los pacientes no candidatos a recibir alguno de ellos. No hay duda de que la abundancia de posibilidades es un hecho positivo desde todos los puntos de vista.

P. ¿Qué retos plantea para el oncólogo la aparición de nuevas moléculas?

R. El cada vez más complejo panorama molecular, que se traduce en el desarrollo e introducción de nuevos fármacos basados en su conocimiento, hace que en la actualidad el oncólogo no pueda poseer únicamente un perfil clínico, sino que debe disponer de conocimientos en oncología traslacional. Desde el punto de vista clínico, el principal reto con la aparición de nuevas moléculas es seleccionar perfiles de pacientes y elegir tratamientos. Parece evidente la necesidad de identificar biomarcadores predictores que nos permitan realizar dicha selección.

KERN PHARMA BIOLOGICS.

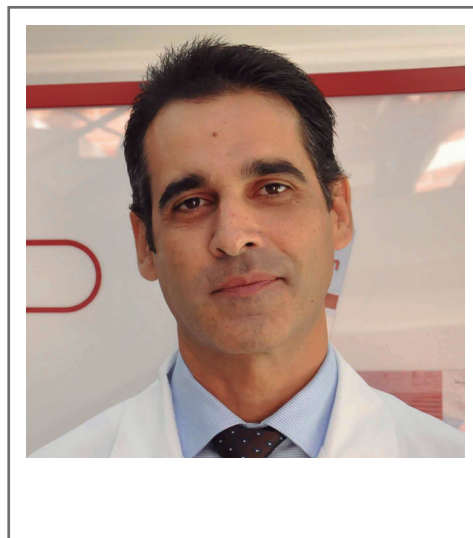
Juntos seguimos
avanzando con
paso firme hacia
el futuro



José Luis Alonso Romero

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario Virgen
de la Arrixaca. Instituto Murciano
de Investigación Biomédica.
Murcia

“Tenemos que ser conscientes de que el grueso del conocimiento de los biosimilares proviene de estudios preclínicos y lo importante es demostrar que son moléculas similares a las originales”



P. ¿Cuáles son los aspectos más valorados en los estudios clínicos de los biosimilares?

R. Como en cualquier otra situación, lo que más valoramos los clínicos es su solidez, con preguntas adecuadas y respuestas fiables, y, sobre todo, que cubran las áreas de interés para el tratamiento de nuestros pacientes. Los datos más importantes que deben aportar giran en torno a su actividad y a su seguridad.

Sin lugar a dudas, hay pocos estudios clínicos con fármacos biosimilares en comparación con los que existen de las moléculas originales, pero debemos ser conscientes de que el grueso del conocimiento de estos fármacos proviene de estudios preclínicos, ya que lo importante es demostrar que son moléculas similares a las originales y a partir de entonces asumir que su actividad y seguridad es similar. Quizás la mayor tranquilidad procede del respaldo de las agencias reguladoras (la europea EMA y la FDA



estadounidense) y del conocimiento del complejo programa de desarrollo preclínico exigido para su comercialización.

P. ¿Cómo ve la introducción de los anticuerpos monoclonales biosimilares en oncología?

R. La introducción está siendo lenta, ya que se está realizando en función de las pérdidas de patentes de las moléculas originales. En un primer momento, y quizás todavía, existe cierto retraso y prudencia por parte de muchos profesionales hacia los tratamientos con biosimilares por desconfianza acerca de su uso, generalmente debido a que el desarrollo clínico de estos es pequeño y a que no ha habido suficiente información sobre los diferentes requerimientos necesarios para su empleo con respecto a las moléculas originales.

Una reciente encuesta de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) pone de relieve la necesidad de mejorar la información al profesional acerca

“Una reciente encuesta de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) pone de relieve la necesidad de mejorar la información al profesional acerca del desarrollo, actividad y seguridad de los biosimilares en el tratamiento del cáncer”

del desarrollo, actividad y seguridad de los biosimilares en el tratamiento del cáncer.

P. En su opinión, ¿qué aspecto es el que genera más debate en la comunidad médica sobre los biosimilares?

R. Como previamente he comentado, la escasez de ensayos clínicos lleva a los profesionales a desconfiar, dado que nos hemos basado siempre en esta forma de conocimiento.

Hasta ahora, la mayoría de los biosimilares introducidos en otras especialidades (como digestivo, reumatología y dermatología) estaban indicados para enfermedades que comprometían básicamente la calidad de vida, pero no influían en general en la mortalidad. La introducción de fármacos biosimilares en oncología se ha realizado con moléculas con intención curativa en algunas neoplasias (linfoma, cáncer de mama, etc.) en las que las moléculas originales supusieron un hito en el cambio de la historia natural de estas y que, además, tienen en general muy buena imagen entre los profesionales que las emplean, tanto por su actividad como por la seguridad y facilidad de su uso. Así pues, debemos entender que con estos fármacos, la fuente de conocimiento viene fundamentalmente de los estudios preclínicos.

P. ¿Cómo ve el futuro de los biosimilares en cáncer de mama?

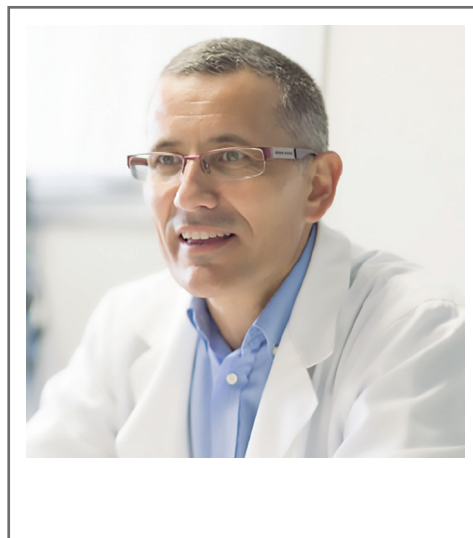
R. Sin lugar a duda los biosimilares en cáncer de mama van a formar parte del tratamiento habitual de esta enfermedad de la misma manera que lo hace la molécula original.

Tenemos que tener presente que, efectivamente, no suponen una mejora en el control de la neoplasia o en la seguridad de la paciente, y que el objetivo de su introducción es la sostenibilidad del sistema y los profesionales debemos ser conscientes de la necesidad de nuestro compromiso con dicha sostenibilidad.

Vicente Alonso Orduña

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza

“La aprobación por parte de la EMA del tratamiento con lutecio en TNE ha modificado el manejo de estos pacientes de una forma relevante, haciendo todavía más necesario el abordaje multidisciplinar de estos tumores”



P. En su ponencia habla del tratamiento con radionúclidos de TNE, ¿todos los pacientes se pueden beneficiar? ¿Cuál es el perfil de paciente más adecuado para este tipo de tratamiento?

R. El tratamiento con radionúclidos en pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) no beneficia a todos los pacientes. Este tratamiento está indicado en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos que

se encuentran en progresión a un tratamiento previo, aunque existen datos de estudios retrospectivos en TNE de otras localizaciones (pulmón, origen desconocido, etc.) que avalan su uso.

El perfil del paciente con un TNE que se beneficia del tratamiento con radionúclidos es el de un tumor de bajo grado (bien o moderadamente diferenciado), con un índice de proliferación Ki67 < 20 %, que expresa receptores de somatostatina (a mayor captación en gammagrafía con octreótido o PET-TC



con galio, más posibilidades de beneficio). No parecen existir grandes diferencias en la actividad tumoral, en la función de la carga tumoral hepática ni en la funcionalidad del tumor.

P. ¿Cómo es la selección de este paciente? ¿Existe alguna prueba diagnóstica que permita esta selección?

R. El paciente es seleccionado basándose en diversos criterios. Es necesario que haya progresado a una terapia estándar previa, que mantenga buen estado general y adecuada función medular, hepática y renal, y que exprese receptores de somatostatina en todas las localizaciones metastásicas. La expresión de receptores de somatostatina se detecta bien en la gammagrafía de receptores de somatostatina realizada con ^{111}In o ^{99}Tc (la más frecuentemente realizada por su experiencia y disponibilidad), o mediante la realización de una PET-TC con ^{68}Ga (prueba que presenta mayor sensibilidad en la detección de metástasis que la gammagrafía convencional). Aquellos pacientes que más se benefician son los que presentan mayor densidad o expresión de receptores de somatostatina; así, en la gammagrafía convencional, los pacientes que presentan mayor captación medida con la escala de Krenning son los que presentan mayor tasa de respuestas (hasta el 60 % en los pacientes con captación Krenning 4). Con respecto a la PET-TC con ^{68}Ga , los pacientes que con un SUV max > 26 presentan mayor tasa de respuestas.

P. ¿Cómo ha variado el manejo terapéutico del paciente con TNE con la presencia del tratamiento con radionúclidos?

R. La aprobación por parte de la EMA del tratamiento con lutecio en TNE ha modificado el manejo de estos pacientes de una forma relevante, haciendo todavía más necesario el abordaje multidisciplinar de estos tumores.

Se trata de una herramienta más para el tratamiento de estos pacientes, pero no de una herramienta cualquiera, ya que hasta ahora es el tratamiento que ha demostrado en un estudio aleatorizado mayor tasa de respuestas en pacientes con TNE de origen intestinal (18 %), a expensas de una muy leve toxicidad, lo que le puede posicionar como un tratamiento de segunda línea en este subgrupo de pacientes. Aunque carecemos de estudios aleatorizados en otras localizaciones, los datos de estudios retrospectivos parecen demostrar una eficacia similar o mayor en TNE de localización pancreática.

No obstante, está por definir cuál es la mejor secuencia de tratamiento en estos tumores, tanto en los de

El perfil del paciente con un tumor neuroendocrino (TNE) que se beneficia del tratamiento con radionúclidos es el de un tumor de bajo grado (bien o moderadamente diferenciado), con un índice de proliferación $\text{Ki67} < 20\%$, que expresa receptores de somatostatina (a mayor captación en gammagrafía con octreótido o PET-TC con galio, más posibilidades de beneficio).



Advanced
Accelerator
Applications

A Novartis Company

Theragnostic





origen intestinal como en los pancreáticos, por lo que en el momento actual es difícil posicionarlo en el arsenal terapéutico. De hecho, las guías clínicas ENETS y NCCN ofrecen el tratamiento con radionúclidos como una alternativa más tras la progresión a análogos de somatostatina.

P. Además de la eficacia demostrada sobre la enfermedad, ¿qué impacto tiene sobre la calidad de vida del paciente?

R. Recientemente se han publicado los datos de calidad de vida del estudio NETTER-1. A los pacientes incluidos en el estudio se les pidió que contestaran a dos test diferentes de calidad de vida, EORTC QLQ C-30 y el test GI NET-21 para determinar el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida. Estos cuestionarios fueron completados antes de iniciar el tratamiento y cada 12 semanas hasta la progresión tumoral.

El tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida fue significativamente mayor en los pacientes tratados con lutecio que en aquellos tratados con dosis altas de octreótido para la mayor parte de los ítems, espe-

cialmente para el estado global de salud (28,8 frente a 6,1 meses), la funcionalidad física (25,2 frente a 11,5 meses), la astenia, el dolor, la diarrea, las preocupaciones relacionadas con su enfermedad y la imagen corporal.

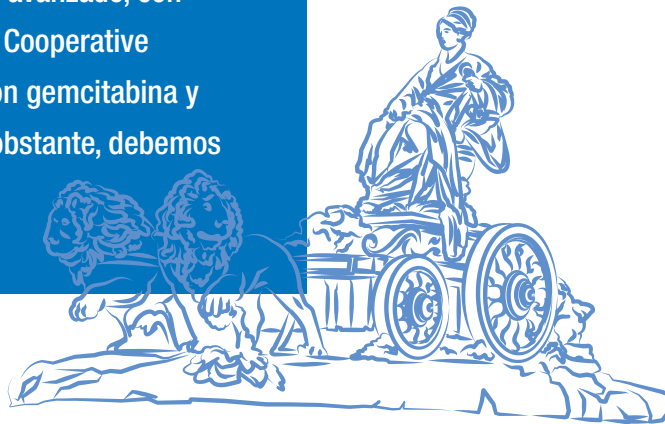
P. En función de su propia experiencia, ¿cuál es la opinión sobre esta terapia?

R. Mi experiencia con esta terapia en pacientes con TNE es muy satisfactoria. Ya hace algunos años que veníamos usando el tratamiento con radionúclidos, itrio-90, en pacientes refractarios a otras terapias, y se ha objetivado un incremento notable de la supervivencia, con escasa toxicidad y mantenimiento de una buena calidad de vida. Desde la aprobación por parte de la EMA del tratamiento con lutecio, hemos cambiado nuestra práctica clínica, utilizando lutecio en vez de itrio. En la serie de pacientes que hemos tratado, hemos objetivado una buena eficacia, sin toxicidad relevante, y con una mejoría de la calidad de vida (en opinión de los pacientes) frente a otras alternativas previas de tratamiento.

Teresa Macarulla Mercadé

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona

“En población frágil, el estudio Frangace refuerza la recomendación de tratar a los pacientes con un cáncer de páncreas avanzado, con un ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group), con gemcitabina y nab-paclitaxel. No obstante, debemos individualizar el tratamiento”



P. En su opinión, ¿cómo cree que está evolucionando la patología del cáncer de páncreas?

R. En los últimos años hemos sido testigos de la modesta mejoría de la supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado gracias a la introducción de nuevos esquemas de tratamiento. En primera línea se han introducido dos nuevos esquemas de tratamiento que han desplazado a la gemci-

tabina en monoterapia: FOLFIRINOX y gemcitabina y nab-paclitaxel. En segunda línea, la introducción de nal-IRI en combinación con 5-fluorouracilo ha permitido disponer de un tratamiento estándar.

A pesar de la introducción de estos nuevos tratamientos, el pronóstico del cáncer de páncreas avanzado sigue siendo pobre.

Las nuevas estrategias, como la terapia dirigida o la inmunoterapia, no han sido exitosas hasta el momento actual.



P. A través de su experiencia con los pacientes y el estado en el que se encuentran, ¿es idóneo que todos los pacientes reciban quimioterapia? ¿Hay datos con pacientes más frágiles?

R. El estudio Fragance es un estudio en fase Ib/II que ha evaluado el tratamiento con gemcitabina y nab-paclitaxel en pacientes frágiles (estadio que se ha traducido como ECOG 2 –Eastern Cooperative Oncology Group–).

En él se ha demostrado que este tratamiento se puede aplicar de forma segura y eficaz en esta población. Son pocos los estudios en cáncer de páncreas que testan tratamientos oncológicos en esta población frágil. Es importante, por tanto, el resultado del estudio Fragance, dado que refuerza la recomendación de tratar a los pacientes con un cáncer de páncreas avanzado, con un ECOG 2, con gemcitabina y nab-paclitaxel.

No obstante, dada la fragilidad de esta población, debemos individualizar cada tratamiento.

Desafortunadamente, los pacientes con un cáncer de páncreas y un ECOG 3 ya no van a ser candidatos a tratamiento oncológico activo.

P. ¿Cuáles son las pautas de tratamiento en los pacientes operables (resecables) y en los que tienen cáncer más avanzado?

R. Actualmente el tratamiento recomendado en pacientes con un cáncer de páncreas resecable es la cirugía de entrada. Si el paciente se recupera de la cirugía adecuadamente, debe ser considerado para quimioterapia adyuvante durante las 12 primeras semanas tras la cirugía.

Disponemos de diferentes opciones de tratamiento adyuvante como FOLFIRINOX, gemcitabina, o bien gemcitabina en combinación con capecitabina. Debemos individualizar el tratamiento para la decisión terapéutica en cada caso.

Un tumor de páncreas se considera *borderline* cuando es resecable, pero la afectación vascular dificulta una cirugía radical con márgenes libres de tumor. En este caso, las guías recomiendan realizar la cirugía tras un periodo de quimioterapia con o sin radioterapia posterior. No existen estudios aleatorizados al respecto.

En cuanto a los tumores de páncreas localmente avanzados, son tumores irresecables, y el tratamiento de inducción deber ser la quimioterapia (idealmente gemcitabina y nab-paclitaxel o FOLFIRINOX), y posteriormente, revalorar la opción quirúrgica en caso de respuesta tumoral.

P. ¿Cuáles son las perspectivas de futuro más inmediato en páncreas localizado y avanzado?

R. En cuanto al cáncer de páncreas localizado, la tendencia es a intentar incluir los pacientes en estudios clínicos que demuestren el beneficio de realizar la quimioterapia antes de la cirugía con el objetivo de tratar las posibles micrometástasis cuanto antes.

Respecto al tratamiento adyuvante, seguimos pendientes de resultados de estudios que mejoren los resultados actuales; por ejemplo, el estudio AFACT que testaba la eficacia de gemcitabina y nab-paclitaxel tras la cirugía de un cáncer de páncreas. En el cáncer de páncreas avanzado es necesario profundizar en el conocimiento de la biología tumoral con el objetivo de diseñar los estudios clínicos. La inmunoterapia todavía no ha demostrado un beneficio en el cáncer de páncreas, y la estrategia actual es la combinación de diferentes tratamientos para potenciar la eficacia de la inmunoterapia. Se están probando diferentes moléculas en estudios clínicos, como inhibidores de STAT3, inhibidores de ácido hialurónico o inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).



Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial

Gunter von Minckwitz, Marco Colleoni, Hans-Christian Kolberg, Serafin Morales, Patricia Santi, Zorica Tomasevic, Nan Zhang, Vladimir Hanes

Summary

Background ABP 980 (Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA) is a biosimilar of trastuzumab, with analytical, functional, and pharmacokinetic similarities. We compared the clinical safety and efficacy of ABP 980 with that of trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer.

Methods We did a randomised, multicentre, double-blind, active-controlled equivalence trial at 97 study centres in 20 countries, mainly in Europe and South America. Eligible women were aged 18 years or older, had histologically confirmed HER2-positive invasive early breast cancer, an Eastern Cooperative Oncology Group performance status score of 0 or 1, and were planning to have surgical resection of the breast tumour with sentinel or axillary lymph node dissection and neoadjuvant chemotherapy. After four cycles of run-in anthracycline-based chemotherapy, patients were assigned 1:1 to receive ABP 980 or trastuzumab with a permuted block design (blocks of four) computer-generated randomisation schedule. Patients received neoadjuvant therapy with a loading dose (8 mg/kg) of ABP 980 or trastuzumab plus paclitaxel 175 mg/m² in a 90 min intravenous infusion, followed by three cycles of 6 mg/kg intravenous ABP 980 or trastuzumab plus paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks in 30 min intravenous infusions for 80 mg/m² paclitaxel once per week for 12 cycles if that was the local standard of care. Randomisation was stratified by stage, node status, hormone receptor status, planned paclitaxel dosing schedule, and geographical region. Primary endpoint was overall survival at 3–7 weeks after the last dose of neoadjuvant treatment, after which adjuvant treatment with ABP 980 or trastuzumab was given every 3 weeks for up to 1 year after the first dose in the study. Patients had been only assigned at baseline to continue ABP 980, continue trastuzumab, or switch from trastuzumab to ABP 980 for adjuvant treatment. The co-primary efficacy endpoints were risk difference and risk ratio (RR) of pathological complete response in breast tissue and axillary lymph nodes assessed at a local laboratory in all patients who were only assigned and received any amount of neoadjuvant investigational product and underwent surgery. We assessed safety in all patients who were randomly assigned and received any amount of investigational product. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01901146 and Eudra, number CT 2012-004319-29.

Results Of 827 patients enrolled, 725 were randomly assigned to receive ABP 980 (n=364) or trastuzumab (n=361). Primary endpoint was assessable in 696 patients (358 who received ABP 980 and 338 who received trastuzumab).

Lancet Oncol 2018; 19: 987–98

Published Online
June 4, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045\(18\)30241-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045(18)30241-9)
See Comment page 861

German Breast Group, Neu-Isenburg, Germany (Prof G von Minckwitz MD); Division of Senologia Medica, Division of Medical Senology, Milan, Italy (M Colleoni MD); Marienhospital Bottrop, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bottrop, Germany (H-C Kolberg MD); Hospital Universitario Arnao de Vilaverde, Lleida, Spain (S Morales MD); Centro de Estudios de Hematología e Oncología, São Paulo, Brazil (P Santi MD); Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia (Z Tomasevic MD) and Amgen, Thousand Oaks, CA, USA (N Zhang PhD, V Hanes MD)
Correspondence to: Prof Gunter von Minckwitz, c/o GBC Forschung, Köln (G.vonminckwitz@amgen.com)



SI QUIERE VER EL ARTÍCULO COMPLETO ESCANEE EL CÓDIGO Y CONSULTE EL ESTUDIO CLÍNICO DE FASE III, MULTICÉNTRICO, DOBLE CIEGO, RANDOMIZADO Y CON CONTROL

ACTIVO que compara la eficacia y seguridad de ABP 980 (biosimilar de trastuzumab) frente a trastuzumab de referencia en mujeres adultas con cáncer de mama precoz HER2-positivo.

Von Minckwitz G, et al. Lancet Oncol 2018; 19: 987–98

TAMBIÉN LE PUEDE INTERESAR CONSULTAR

la guía de la EMA sobre los biosimilares en la UE



César A. Rodríguez Sánchez

Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL.
Salamanca

“Los recelos para la incorporación de biosimilares en diferentes escenarios suelen venir dados por su desconocimiento. Conocer adecuadamente los conceptos de extrapolación, intercambio y cuándo pueden aplicarse con garantías es una necesidad que debe ser cubierta mediante una adecuada divulgación”



P. ¿Qué supone la llegada de los medicamentos biosimilares de anticuerpos monoclonales para los profesionales de la oncología y para los pacientes?

La llegada de los biosimilares de anticuerpos monoclonales al tratamiento de los tumores sólidos en oncología constituye, en primer lugar, una oportunidad única para favorecer la sostenibilidad del sistema. Las garantías de calidad de los biosimilares, con

un desarrollo acorde con los estándares de calidad exigidos por las agencias reguladoras, pero con un menor coste, pueden permitir un mejor reparto de los recursos disponibles para el tratamiento oncológico. De manera adicional, los nuevos biosimilares aportan innovación, competitividad y, en muchos casos, mejora de los estándares de calidad. Los pacientes, de la mano de los clínicos, deben percibir esta oportunidad para la sostenibilidad y la



innovación con garantías de seguridad y eficacia, que redundará en mejoras para el global de los usuarios.

P. ¿Cuáles son los principales retos actuales para la introducción de los biosimilares en la oncología y cómo cree que va a evolucionar en el futuro?

La formación de los profesionales implicados es esencial. El conocimiento adecuado de los procesos de producción, desarrollo preclínico y clínico y la posterior trazabilidad y farmacovigilancia son imprescindibles. Los recelos para la incorporación de biosimilares en diferentes escenarios suelen venir dados por su desconocimiento. Conocer adecuadamente los conceptos de extrapolación, intercambio, etc. y cuándo pueden aplicarse con garantías es, por ejemplo, una necesidad que debe ser cubierta mediante una adecuada divulgación. Sin duda alguna, a medida que aumente el conocimiento sobre biosimilares, disminuirán las incertidumbres y aumentará su incorporación a la práctica clínica.

P. Desde el punto de vista regulatorio, ¿cuáles son las fases más relevante del desarrollo de un biosimilar?

Sin lugar a dudas, las etapas iniciales, en las que se comparan las características biológicas con el fármaco de referencia, son el pilar fundamental. Los estudios de farmacocinética, inmunogenicidad y seguridad son claves. Si en esta fase un biosimilar muestra su similitud con el original, un estudio de fase III en una población lo más sensible posible, representativa de su empleo en clínica y con *endpoints* adecuados y relevantes, será suficiente. No obstante, es interesante contar con estudios que consoliden los resultados de un primer estudio de fase III y contar con *endpoints* secundarios que reafirmen la comparabilidad (por ejemplo, SLE, SG, etc).

P. ¿Qué criterios considera que son relevantes a la hora de seleccionar un biosimilar en oncología?

Que cuente con estudios de comparabilidad en fases iniciales sólidos (farmacocinética, inmunogenicidad y toxicidad). Que los estudios de fase III se realicen en un escenario clínico representativo de la población en la que se tratarán los pacientes (en el caso del cáncer de mama y trastuzumab, por ejemplo, se prefieren ensayos en neoadyuvancia, con una población más sensible, que aquellos en enfermedad metastásica, aunque estos sean válidos igualmente); que los objetivos primarios de los estudios de fase III sean también sensibles (siguiendo con el ejemplo de neoadyuvancia, se considera óptima la comparación de la respuesta completa patológica, en lugar de la clínica); que se definan objetivos secundarios relevantes (intercambiabilidad, seguimiento de supervivencia, inmunogenicidad, etc.), y, por supuesto, que existan garantías de trazabilidad y farmacovigilancia.

“Las garantías de calidad de los biosimilares, con un desarrollo acorde con los estándares de calidad exigidos por las agencias reguladoras, pero con un menor coste, pueden permitir un mejor reparto de los recursos disponibles para el tratamiento oncológico”

PROTOCOLOS MULTIDISCIPLINARIOS en oncología



2.^a edición

120 capítulos

Más de 300 autores

16 secciones

Más de 1.000 páginas

ARÁN

COORDINADOR GENERAL DE LA OBRA
Javier Espinosa Arranz

COEDITORES

Ana María García Vicente, José Carlos Villa Guzmán, Mercedes Estaire Gómez, Ramón José Galán Hernández

www.grupoaran.com

Sysmex Inostics

Tests **OncoBEAM™**

Detectando mutaciones clínicamente recurrentes
con una simple extracción de sangre



KRAS

EGFR

BRAF

PIK3CA

NRAS

BRAF

KRAS

Visite nuestra web www.sysmex.es
para conocer más sobre nuestros
tests OncoBEAM™

Ana Vivancos Prellezo

Cancer Genomics Lab.
Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO).
Barcelona

“El futuro de la biopsia líquida está en el NGS, con una sensibilidad mejorada y utilizando unos paneles muy enfocados que tengan un coste asumible para la rutina”



P. ¿Qué uso hacen actualmente los oncólogos médicos y los investigadores de la biopsia líquida en la monitorización de la enfermedad del paciente?

R. Los oncólogos recurren cada vez más a la biopsia líquida, en mayor medida en el contexto de progresión a líneas previas de tratamientos dirigidos (en las que se sabe que existen mecanismos de adquisición de resistencias a través de ciertas mutaciones u otras

alteraciones). En nuestro centro, los tipos tumorales para los que hay mayor demanda son en el contexto metastásico de cáncer colorrectal, pulmón, mama y GIST (tumores del estroma gastrointestinal). La monitorización es, por tanto, el número uno en la demanda que recibimos de los clínicos.

P. En la práctica clínica, tanto para decisión terapéutica como para monitorización de la enfermedad ¿qué papel y relevancia tiene



la sensibilidad de la técnica utilizada para análisis de la biopsia líquida?

R. La sensibilidad de las técnicas es una cuestión esencial en biopsia líquida, en cualquier aplicación clínica. Hemos visto que en ciertos tipos tumorales, como pulmón o GIST, la fracción alélica mutada promedio es aproximadamente del 1 %.

P. Actualmente, para estas aplicaciones clínicas que hemos comentado, ¿qué se utiliza más, la secuenciación NGS o la detección puntual de mutaciones como sería la técnica BEAMing? ¿Por qué?

R. En la actualidad conviven ambas tecnologías, NGS (*next generation sequencing*) y PCR (*Polymerase Chain Reaction*) digital (como BEAMing o ddPCR). La razón es que NGS todavía no ofrece la suficiente sensibilidad analítica como para utilizarla de forma rutinaria, aparte de que supone un coste superior a la PCR digital. La ventaja del uso de NGS es, evidentemente, la posibilidad de interrogar muchas posiciones genómicas en un único test. La PCR digital ofrece, por otra parte, la mejor sensibilidad del mercado, pero está limitada en el número de mutaciones que uno puede incluir por test. En ocasiones combinamos la NGS para identificar mutaciones clonales y la PCR digital para monitorizar.

P. ¿El futuro de la biopsia líquida está enfocado a tener un resultado con alta sensibilidad y que proporcione el MAF, como sería el caso del BEAMing?

El futuro de la biopsia líquida está en el NGS, con una sensibilidad mejorada y utilizando unos paneles muy enfocados (probablemente diseñados para cubrir específicamente las necesidades de cada tipo

“La ventaja del uso de NGS es la posibilidad de interrogar muchas posiciones genómicas en un único test.

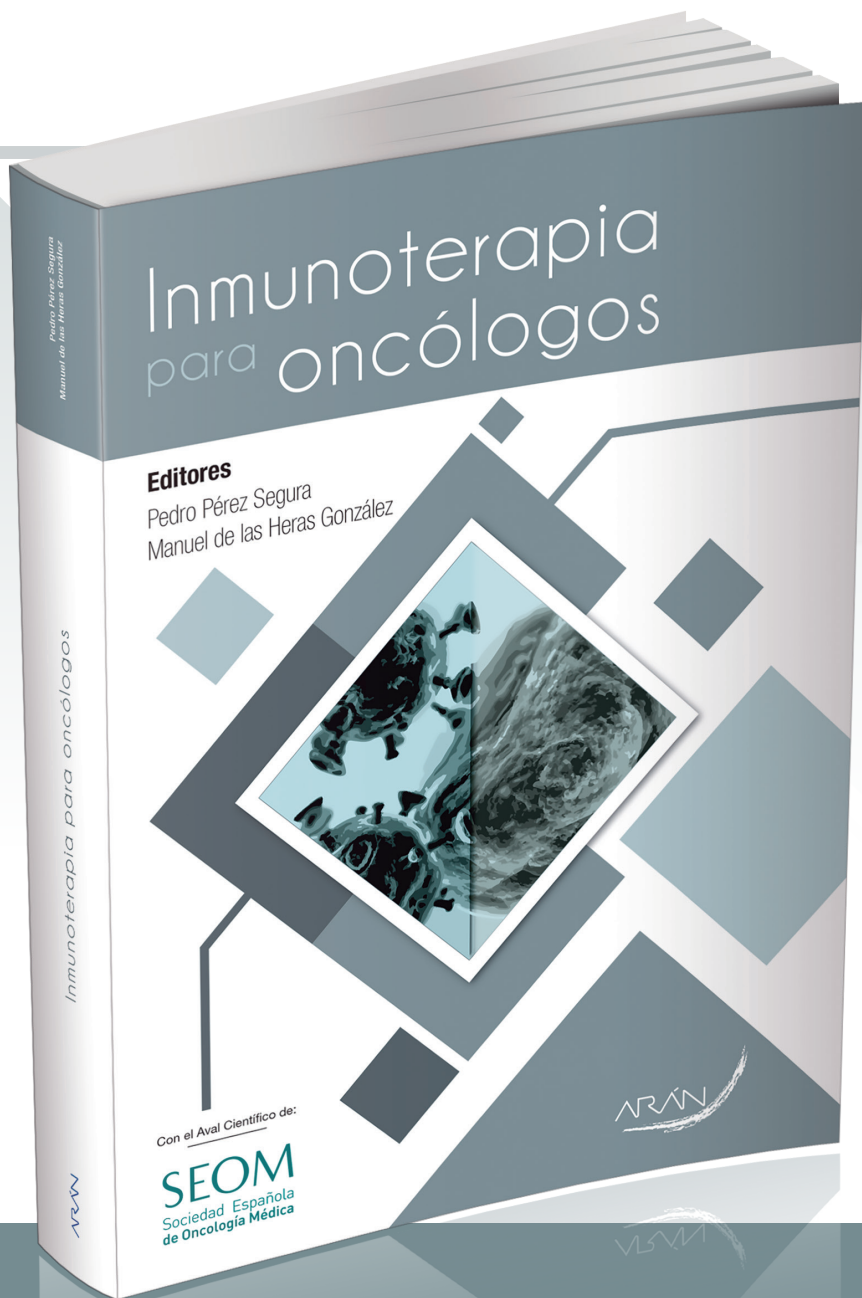
Por su parte, la PCR digital ofrece la mejor sensibilidad del mercado, pero está limitada en el número de mutaciones que podemos incluir por test”

tumoral en concreto) que tengan un coste asumible para la rutina. No solo querremos conocer el MAF, sino también los equivalentes genómicos (número de moléculas de ctDNA) en la muestra de partida.

P. ¿Habrà tendencia a la secuenciación o la detección de mutaciones puntuales también será de relevancia y utilidad?

R. Como he comentado en la pregunta anterior, la tendencia será la secuenciación, pero en la rutina con paneles muy enfocados a los genes más relevantes para cada tipo tumoral. Por ejemplo, en colon, miraremos una serie de genes, incluyendo principalmente *APC*, *KRAS/NRAS/BRAF*, dominio extracelular de *EGFR*, *TP53* y lugares inestables en caso de *MSI*. Esto no tendría sentido en pulmón, donde debemos concentrarnos en identificar, de forma prioritaria, mutaciones y amplificaciones en *EGFR* y *MET*, *ERBB2*, *KRAS*, etc.

Inmunoterapia para oncólogos



Editores

Pedro Pérez Segura
Manuel de las Heras González

Ocio en MADRID

Si todavía no conoces las actividades que la ciudad de Madrid tiene preparadas para que disfrutes de la cultura y los eventos más especiales, ha llegado el momento de que te pongas al día y visites alguno de los lugares que te ofrecemos en este artículo



Van Gogh alive

El viernes día 8 de febrero puedes ir a conocer la exposición multimedia más visitada del mundo. Van Gogh Alive llega a la ciudad de Madrid tras haber recorrido 40 ciudades de cuatro continentes diferentes. Lejos de las clásicas exposiciones de arte, aquí los visitantes pueden interactuar con las piezas del artista a través de los diferentes sentidos. Luces, colores, sonidos, proyecciones y más de 3.000 imágenes a gran escala sumergen al espectador en un auténtico montaje multisensorial pensado para todos los públicos. Si te apetece sumergirte en este mundo en el que las sensaciones estarán a flor de piel, solo tienes que acercarte al Círculo de Bellas Artes (calle Alcalá, 42), una de las zonas más turísticas de la capital.

Las Noches de la Suite

Además, este mismo día puedes acudir a una experiencia gastroescénica donde se combinan la alta cocina con el teatro. *Las Noches de la Suite* es un evento que organiza el hotel NH Collection Eurobulding en la gran *suite* presidencial. Se trata de una comedia dirigida por Fran Perea que protagonizan Marta Torné, Andrea Duro, Verónica Perona y Canco Rodríguez, actores reconocidos en la pequeña y en la gran pantalla por éxitos como *La Catedral del Mar*, *Aida* o *Velvet Collection*. Participan en esta experiencia global para tan solo 50 espectadores, los cuales podréis disfrutar del realismo que le otorga, pues el guion ha sido creado única y exclusivamente para el espacio en el que se desarrollará la función. El precio de la entrada es de 16 euros.



La entrada incluye una experiencia gastronómica de la mano del chef Luis Bartolomé, que elaborará unos canapés especialmente para la ocasión, además de una barra libre de vinos, espumosos y cócteles de fantasía que ofrecerán antes de la función. La duración del espectáculo es de 60 minutos y el precio de la entrada es de 36 euros.

Yuvisney Aguilar & Afro Cuban Jazz Quartet

Se trata de un grupo de música nominado a los Premios Grammy Latinos 2017 por su disco *Piango, piango* (que significa "Paso a paso"), en su música despliegan todo el abanico rítmico y folclórico de las culturas yoruba, arará, iyésá y bantú, así como los ritmos más contemporáneos del tango congo, la rumba, la timba y el jazz, acompañados de coros vocales que aportan riqueza melódica y provocan, en sus directos, una interacción constante con el público. De modo que, durante la noche del viernes, puedes disfrutar de su música afro a las 21:30 horas en el Círculo de Bellas Artes.

Paseo por El Retiro

El sábado se puede disfrutar de los jardines y las actividades que se organizan en el parque de El Retiro. Debes visitar la exposición *Invisible* en el Palacio de Cristal, de Jaume Plensa. La instalación descubre un grupo escultórico conformado por mallas de acero que dibujan en el espacio los rostros inacabados de figuras suspendidas en el aire, atravesadas por la luz y detenidas en el tiempo. Además, el estanque es lo primero que verás si accedes al parque desde la calle Alcalá, puedes alquilar una barca con remos y pasar un rato muy agradable.

Arte contemporáneo

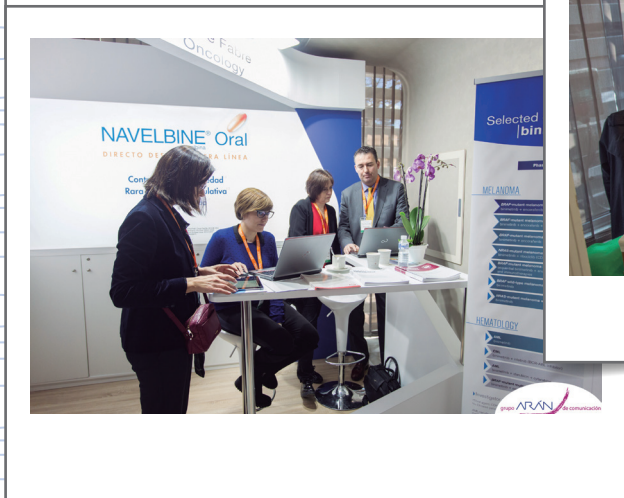
El domingo es un día perfecto para nutrirte del arte contemporáneo de la ciudad. Durante la visita al Museo de Arte Contemporáneo de Madrid serás partícipe de una selección de obras sobre paisajes e "interiores" de Madrid convertidos en una crónica casi periodística de los diversos aspectos que la conforman como ciudad; a partir de circunstancias sociales, antropológicas, urbanísticas, arquitectónicas y, en definitiva, de naturaleza vital que se producen durante los años ochenta y noventa.

Paseo por el Templo de Debod

Detrás de la Plaza de España podrás encontrar uno de los lugares más especiales de la ciudad de Madrid. El templo de Debod es un edificio del antiguo Egipto del siglo II a. de C., fue donado a España por el Gobierno egipcio para evitar que quedara inundado tras la construcción de la gran presa de Asuán. Además, está situado en uno de los miradores más bonitos de Madrid, en el que cuando la luz del sol se va, deja ver una imagen impresionante. ¡No te pierdas la oportunidad de vivir un gran fin de semana en la ciudad que nunca duerme!



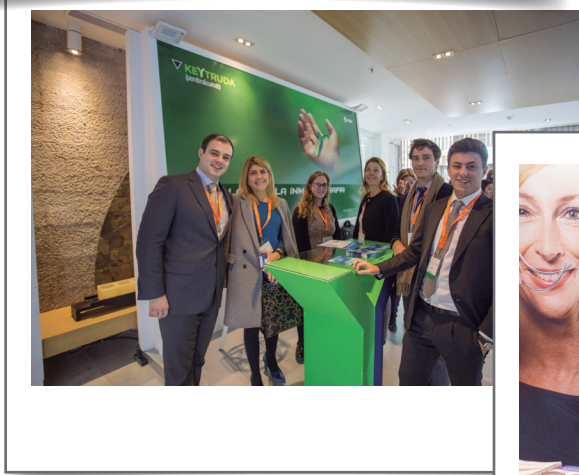
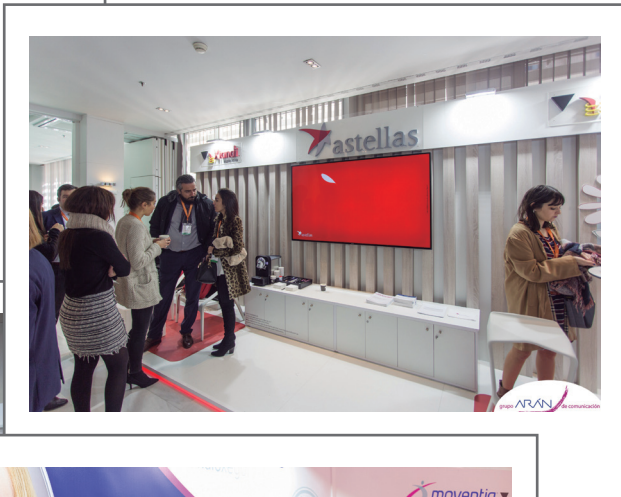
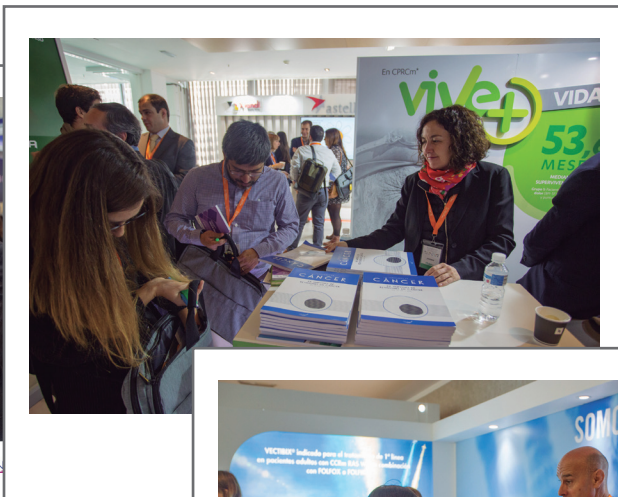
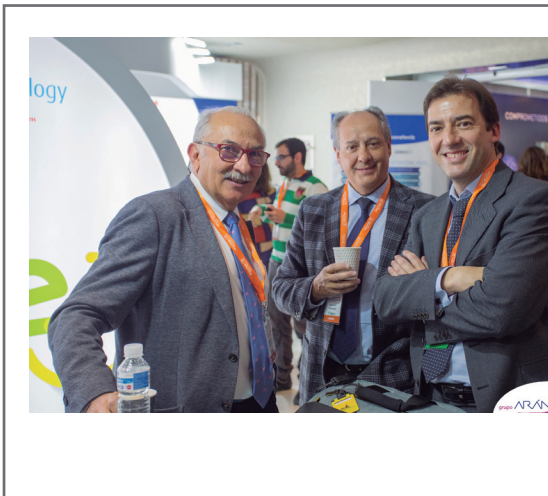
¿Te perdiste Revisiones en Cáncer 2018?





Tratami

el cáncer en el año 2019





XXI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2019”

Tratamiento médico del cáncer en el año 2019





Tratamiento médico del cáncer en

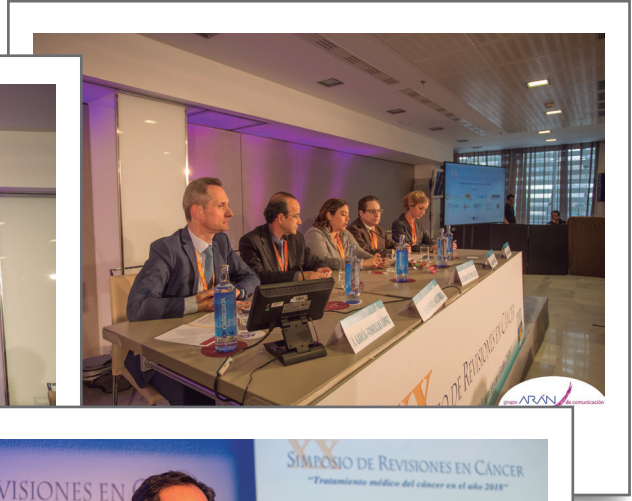




XXI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2019”

Tratamiento médico del cáncer en el año 2019





Tratamiento médico del cáncer en



XXI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2019”

año 2019



Tratamiento médico

Bulos sobre el cáncer

El cáncer acapara gran parte de los bulos de salud

Dos de cada tres (69 %) médicos han atendido en su consulta a pacientes preocupados por lo que ha resultado ser un bulo de salud en el último año. Esta es la principal conclusión del *I Estudio sobre bulos en salud*, elaborado por la iniciativa #SaludsinBulos (www.saludsinbulos.com) en colaboración con Doctoralia y presentado en su primer congreso, celebrado en el Hospital de La Princesa (Madrid) y organizado por la Asociación de Investigadores en eSalud (AIES) y la agencia de comunicación COM Salud. “La penetración de los bulos de salud está muy extendida en nuestra sociedad y, como nos revela este estudio, los pacientes llegan a las consultas con muchas inquietudes generadas por informaciones falsas”, explica Carlos Mateos, coordinador de #SaludsinBulos.

El 59 % de los 300 médicos encuestados ha detectado un incremento en los bulos de salud que circulan entre los pacientes. Las redes sociales y los servicios de mensajería instantánea como WhatsApp son para el 77 % de los cuestionados las principales causas del aumento de los bulos. Solo el 19 % de los participantes en la encuesta cree que son los medios de comunicación tradicionales los que contribuyen a la difusión de estos bulos por no contrastar su veracidad con anterioridad.

En cuanto al contenido más habitual de los bulos, las pseudoterapias suponen el 71 %, la alimentación (54 %) y el cáncer (41 %) completan el podio de los bulos más compartidos. Los responsables de la iniciativa han identificado tres grandes áreas temáticas en los bulos de cáncer: los llamados “superalimentos”, las emociones y



los objetos cotidianos a los que se les atribuye capacidad cancerígena. “Desde el Instituto #SaludsinBulos nos llegan muchas informaciones falsas que exageran los beneficios preventivos de algún alimento, como es el caso del limón, como en su día fue la papaya, que muchas personas han incorporado en su dieta con esa convicción. También hemos detectado teorías peligrosas sobre cómo un conflicto emocional no resuelto es la causa de esta enfermedad, lo que permite a sus instigadores enriquecerse a cuenta de ello. Y, por último, abundan los bulos sobre sustancias de nuestro alrededor a las que, de repente, se les atribuyen propiedades cancerígenas, como los pintalabios o el aire acondicionado del coche”, añade Mateos.

Los bulos sobre cáncer pueden tener consecuencias funestas: “En España ha aumentado la morbimortalidad en pacientes que abandonan el tratamiento farmacológico y apuestan por alguna pseudoterapia sin fundamento

científico”, comenta el doctor Julio Zarco, director del Área de Personalización de la Asistencia Sanitaria y Responsabilidad Social Corporativa del Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid), quien destaca la labor de #SaludsinBulos para identificar y desmontar las llamadas *fake news* sobre salud, en colaboración con profesionales sanitarios, pacientes y comunicadores.

En la misma línea se expresa el doctor Pedro Pérez Segura, jefe del Servicio de Oncología del Hospital Clínico San Carlos: “El cáncer es una enfermedad que sigue provocando mucho miedo, por lo que muchos pacientes buscan soluciones mágicas a las que aferrarse, sobre todo cuando el pronóstico no es bueno. Y ninguna sustancia evita un cáncer por sí sola, y mucho menos porque la tomemos con espíritu positivo, como algunos falsos gurús quieren hacernos creer”, explica. Por ello, recomienda que los profesionales sanitarios orienten a los pacientes sobre cómo buscar información fiable en internet.

Manifiesto de Comunicación Responsable en Cáncer

El pasado mes de septiembre se organizó el *I Simposio #CáncersinBulos*, organizado por el Instituto #SaludsinBulos y el Comité de Pacientes del Hospital Clínico San Carlos. En él se presentó el Decálogo de la Comunicación Responsable en Cáncer, con el respaldo de las entidades participantes: las sociedades científicas y grupos de investigación SEOM, GEICAM, SEHH, Fundación ECO y Asociación Española Contra el Cáncer (AECC); las asociaciones de pacientes GEPAC y #FFPaciente; el Consejo General de Enfermería y las organizaciones de comunicación científica ANIS, AECC y Comunica Biotecnología.

Decálogo:

1. Entender las bases del proceso de investigación médico-científica del cáncer.
2. Buscar fuentes acreditadas a la hora de informar sobre cáncer y citarlas.
3. No difundir informaciones basadas en una única fuente.
4. Huir del sensacionalismo.
5. Ser transparentes en la información y señalar si hay conflicto de intereses.
6. Informar con rapidez sin comprometer el rigor.
7. Contextualizar las informaciones (fase de los ensayos, evidencia acumulada, fechas de publicación, etc.).
8. Buscar la originalidad en el enfoque sin comprometer el rigor.
9. Exigir de las instituciones su corresponsabilidad en la divulgación sobre oncología.
10. Favorecer la formación científica y divulgativa de los informadores.

Colgados del móvil por prescripción facultativa

Las aplicaciones de salud y bienestar son populares y tienen buena aceptación entre los ciudadanos, pero no todas son fiables ni útiles para los pacientes y para los médicos. Hay unas pistas para distinguir qué app merece la pena instalar en el móvil



¿De verdad había vida antes de la invasión de los teléfonos inteligentes? Es una pregunta que casi todas las personas nos hemos hecho en algún momento, porque parece increíble que se pueda esperar un autobús, sacar unas entradas de cine o trabajar sin tirar de Smartphone. Los móviles son asistentes personales preparados para satisfacer nuestras exigencias, incluidas las relacionadas con la salud, como confirman las más de 325.000 aplicaciones (app) de salud y bienestar que hay en todo el mundo. Pero cantidad no es sinónimo de calidad y, por ello, de esa cifra apenas 200 reúnen los criterios de calidad exigidos, aseguran los expertos en mHealth.

Para controlar el contenido de las aplicaciones de salud y velar por la seguridad de los pacientes, la Unión Europea está ultimando la normativa que regulará las app, y que entrará en vigor en 2020. Según aclara Inma Grau, responsable del observatorio de salud (mHealth) del Hospital Clínic de Barcelona y presidenta de la Fundación iSYS, “el objetivo es garantizar la seguridad de los productos que se marcan con el distintivo CE y que se utilizan con finalidad médica”.

Tienen consideración de producto sanitario las aplicaciones diagnósticas (por ejemplo, las orientadas a la detección del melanoma) o terapéuticas, por lo que “deben cumplir unos requisitos muy estrictos, que incluyen una investigación y un fichero técnico –entre otros elementos– que respalden que todo lo que dice la app es cierto y seguro”, añade Grau. Además, para “reproducir los requisitos exigidos a los medicamentos”, las aplicaciones contarán con el correspondiente ISO y el control de la versión para detectar posibles errores. No obstante, si las app se limitan al seguimiento y a ofrecer consejos generales, se salen de la consideración de producto sanitario y se rebajan las condiciones.

Otras características que respaldan la calidad de la aplicación son que sean sostenibles en el tiempo, que indiquen quiénes son sus responsables y que estén vinculadas a sociedades científicas e instituciones científicas y sanitarias. También suman puntos la popularidad (que estén disponibles en plataformas IOS y Android, que tengan el respaldo de asociaciones de pacientes y más de 500 descargas), la confianza y la utilidad.

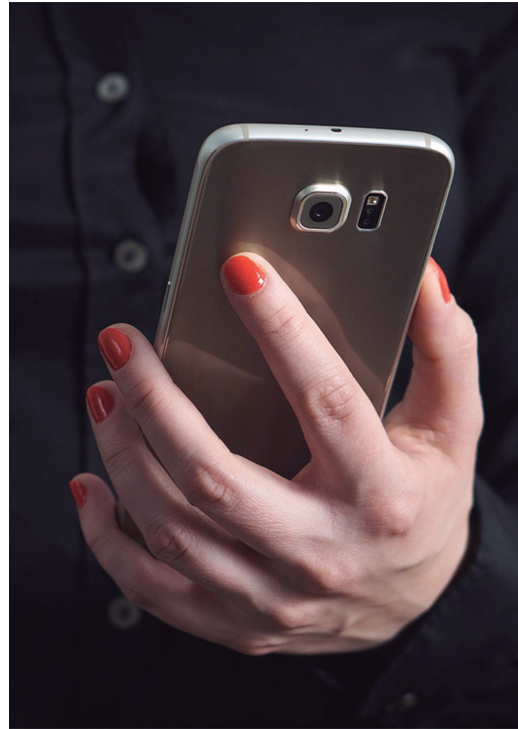


Pero cuando las aplicaciones se orientan hacia enfermedades graves, como es el cáncer, el control ha de ser mucho más estrecho. La prueba del interés por las aplicaciones sobre tumores es que *Cáncer.net Mobile* es la cuarta app en la clasificación de iSYS de las 20 mejores app de salud. Dirigida a médicos y pacientes, la ha desarrollado la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), e incluye guías actualizadas sobre 120 tipos de cáncer, con información acerca de los tratamientos y el manejo de efectos secundarios, el control del coste de la atención y la convivencia con cáncer. También ofrece herramientas interactivas para llevar un registro de preguntas a los médicos o guardar información sobre medicamentos. “Es una aplicación muy completa, pero la gran cantidad de información que incluye hace su manejo complejo en algunas ocasiones”, opina la experta.

Inma Grau, que es ingeniera de telecomunicaciones y afectada por cáncer de mama, apunta que “la mayoría de las app están pensadas para pacientes, pero también hay otras muy exhaustivas para médicos”. La diferencia entre ellas es que “cuando se enfoca al profesional incluye mucha metodología y es el doctor el que está en posición dominante respecto al enfermo”. En cualquier caso, subraya la fuerza que tienen los afectados, a los que se dirigen más de la mitad de las aplicaciones, como sucede en el cáncer de mama, en el que el 75 % de las app están destinadas a las enfermas, apunta un estudio publicado en el *International Journal of Medical Informatics*.

Ella misma está inmersa en el desarrollo de *Xemio*, un ambicioso proyecto en el que colaboran el Hospital Clínic de Barcelona y pacientes de larga supervivencia, y prevé involucrar a la Atención Primaria (sobre todo para intercambiar información).

Sin embargo, no todos los tumores cuentan con aplicaciones para ayudar a los afectados o a los médicos. La responsable de mHealth del Clínic de



Barcelona alerta de la escasez de app para neoplasias poco frecuentes, un hecho que es comparable al escaso desarrollo de fármacos para enfermedades poco frecuentes, y cree que se podría fomentar la investigación en estas aplicaciones aprovechando los puntos en común con los cánceres más habituales, como son algunos tratamientos y los síntomas que provocan.

Desde 2013, la mHealth se encuentra en pleno proceso expansivo, pero ya ha llegado el momento de poner orden en el sector y establecer alianzas entre pacientes, médicos e industria para desarrollar herramientas verdaderamente útiles y fiables. “Se abre un futuro apasionante, que permitirá disponer de una cantidad ingente de datos sobre diferentes aspectos de muchas enfermedades (efectividad de los tratamientos, síntomas, etc.) que servirán para hacer estudios de investigación. “Pero tenemos que conseguir que pacientes y médicos se instalen las aplicaciones”, remata Inma Grau.

FITCáncer-5



©Spheres Of Influence (Con permiso de: Regina Valluzzi/oiwets.com) - Prohibida la reproducción no autorizada
©Spheres Of Influence (Licensed Image: Regina Valluzzi/oiwets.com) - Unauthorized reproduction prohibited

R. VALLUZZI

V FORO DE
Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA
DEL CÁNCER

Descárgate
el programa



Madrid, 7-9 de marzo de 2019
Real Fábrica de Tapices de Madrid

Organizado por/Organized by



Con la colaboración especial de/
With the special collaboration of



Society for Immunotherapy of Cancer

REFERENCIAS: 1. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591-7. 2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(19):1814-23. 3. Escudier B, Loughheed JC, Albiges L. Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(18):2499-504. 4. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(7):917-27. 5. Ficha técnica CABOMETYX.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 20 mg de cabozantinib. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 15,54 mg de lactosa. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 40 mg de cabozantinib. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 31,07 mg de lactosa. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene (S)-malato de cabozantinib, equivalente a 60 mg de cabozantinib. **Excipientes con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película contiene 46,61 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son amarillos, de forma redonda sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 20 » en la otra. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son amarillos, de forma triangular sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 40 » en la otra. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos son amarillos, de forma ovalada sin ranura, y con la inscripción « XL » en una cara del comprimido y « 60 » en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Carcinoma de células renales (CCR).** CABOMETYX está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado: en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado. En adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). **Carcinoma hepatocelular (CHC).** CABOMETYX está indicado como monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con CABOMETYX se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos. **Posología.** CABOMETYX (cabozantinib) comprimidos y COMETRIQ (cabozantinib) cápsulas no son bioequivalentes y no se deben utilizar de manera intercambiable (ver propiedades farmacocinéticas). En caso de que un paciente deba cambiar de cabozantinib cápsulas a cabozantinib comprimidos, el paciente debe continuar con una dosis de CABOMETYX que no exceda de 60 mg o la dosis de COMETRIQ actual (la que sea menor). Para el CCR y el CHC, la dosis recomendada de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables. El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETYX (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de acontecimientos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables. Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX según las reacciones adversas.

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Añadir medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo.	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤1. Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤1. Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤1, reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETYX.

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4). **Medicamentos concomitantes.** Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4. Se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada.** No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). **Raza.** No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia. **Pacientes con insuficiencia renal.** Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población. **Pacientes con insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis. Dado que sólo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes. **Pacientes con insuficiencia cardíaca.** Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardíaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto. **Forma de administración.** CABOMETYX es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar CABOMETYX y una hora después de hacerlo. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Lista de excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Dado que la mayoría de las reacciones adversas se manifiestan en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodismetasia palmo-plantar (SEPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos). En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días. En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN). En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, se produjeron reducciones de dosis e interrupciones de la dosis en el 62% y el 84%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CELESTIAL). Se requirieron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de la dosis fue de 28 días. Se recomienda un control más estrecho en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. **Efectos hepáticos.** En pacientes tratados con cabozantinib, con frecuencia se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática (aumentos en alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina). Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y vigilar de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considera relacionado con el tratamiento con cabozantinib (cuando no hay una causa alternativa evidente), se deben seguir las pautas de modificación de dosis de la Tabla 1. Cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda una supervisión más estrecha de la seguridad global en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Un mayor porcentaje relativo de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. No se recomienda el uso de Cabometyx en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que cabozantinib no se ha estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes. **Encefalopatía hepática.** En el estudio de CHC (CELESTIAL), la encefalopatía hepática se notificó con mayor frecuencia en el grupo de cabozantinib que en el de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, apetito disminuido y anomalías electrolíticas. En pacientes con CHC con hígado comprometido, estos efectos no hepáticos pueden ser factores desencadenantes del desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática. **Perforaciones y fistulas.** Se han observado perforaciones y fistulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fistulas. **Trastornos gastrointestinales (GI).** Diarrea, náuseas/vómitos, apetito disminuido y estomatitis/dolor oral fueron algunas de las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia. Se debe implementar un tratamiento médico inmediato, que incluya tratamiento de apoyo con antieméticos, antiácidicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. En caso de reacciones adversas GI significativas persistentes o recurrentes se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la interrupción permanente de cabozantinib (ver Tabla 1), incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fistula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fistula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada. **Acontecimientos tromboembólicos.** Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa. **Hemorragia.** Se han observado casos de hemorragia grave, algunas veces mortales, con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten o estén en riesgo de sufrir una hemorragia considerable. **Complicaciones de cicatrización.** En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron acontecimientos hemorrágicos letales con una mayor incidencia con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a la hemorragia grave en la

población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los vasos sanguíneos principales y la presencia de cirrosis hepática subyacente que provoca varices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. El estudio CELESTIAL excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante anticoagulante o antiagregantes plaquetarios. También se excluyeron de este estudio los sujetos con varices no tratadas o tratadas de forma incompleta, varices con sangrado o alto riesgo de sangrado. **Trombocitopenia.** En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó trombocitopenia y disminución de plaquetas. Durante el tratamiento con cabozantinib se deben controlar los niveles de plaquetas y la dosis se debe modificar en función de la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1). Se han observado complicaciones de cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica. **Hipertensión.** Se han observado casos de hipertensión con la utilización de cabozantinib. La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva. **Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (SEPP).** Se han observado casos de síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado I. **Proteinuria.** Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico. **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.** Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR. **Prolongación del intervalo QT.** Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos) **Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio.** Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1). **Inductores e inhibidores de CYP3A4.** Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib. **Sustratos de la glucoproteína P.** Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib. **Inhibidores de MRP2.** La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina). Advertencias sobre excipientes. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib, inhibidores e inductores de CYP3A4.** La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29 %) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución. La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77 %. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib. **Agentes modificadores del pH gástrico.** La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBPs, antagonistas de los receptores H2, y antiácidos) con cabozantinib. **Inhibidores de MRP2.** Los datos de estudios *in vitro* demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. **Quelantes de las sales biliares.** Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesvelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales. **Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos.** No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera. A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR. **Sustratos de la glucoproteína P.** Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los sujetos acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskireno, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedarse embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse "métodos anticonceptivos eficaces", deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera. **Embarazo.** No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos. Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib. **Lactancia.** Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. **Fertilidad.** No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos. Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se aseoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas graves asociadas con el medicamento más frecuentes en la población con CCR (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, hipertensión, deshidratación, hiponatremia, náuseas, apetito disminuido, embolismo, fatiga, hipomagnesemia, síndrome de eritrodismestesia plamoplantar (SEPP). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, hipertensión, fatiga, AST elevada, ALT elevada, náuseas, apetito disminuido, SEPP, disgeusia, recuento de plaquetas disminuido, estomatitis, anemia, vómitos, peso disminuido, dispepsia, y estreñimiento. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%). Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, astenia y diarrea. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, fatiga, apetito disminuido, hipertensión y náuseas. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.


Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos en pacientes tratados con cabozantinib.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones		absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	anemia	trombocitopenia neutropenia	linfopenia	
Trastornos endocrinos	hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia	deshidratación hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia hiperglucemia, hipoglucemia		

Trastornos del sistema nervioso	disgeusia, cefalea, mareos	neuropatía periférica sensitiva	convulsiones	accidente cerebrovascular
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus		
Trastornos cardíacos				infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia	trombosis venosa, trombosis arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos	embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen	perforación gastrointestinal, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca	pancreatitis, glosodinia	
Trastornos hepatobiliares		encefalopatía hepática	hepatitis colestática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad	espasmos musculares, artralgia	osteonecrosis de la mandíbula	
Trastornos renales y urinarios		proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico			
Exploraciones complementarias	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, disminución del recuento de leucocitos en sangre	aumento de triglicéridos en sangre	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			herida complicada	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg una vez al día por vía oral en los estudios pivotales en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo.

Perforación gastrointestinal (GI). En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib. **Encefalopatía hepática.** En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR y CABOSUN). **Diarrea.** En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y suspensiones en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente. **Fístulas.** En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas. En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales. **Hemorragia.** En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado \geq 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (7/331). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas. En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado \geq 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib. En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado \geq 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas. En el programa clínico de cabozantinib ha habido incidencias de hemorragias letales. **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).** No se notificó ningún caso de SLPR en los estudios METEOR o CABOSUN o CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SLPR en otros estudios clínicos (en 2/4872 sujetos; 0,04%). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **Sobredosis.** No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis. En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido del comprimido. Celulosa microcristalina; Lactosa anhidra; Hidroxipropilcelulosa; Croscarmelosa sódica; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio **Cubierta pelicular:** Hipromelosa 2910; Dióxido de titanio (E171); Triacetina; Óxido de hierro amarillo (E172). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister de PVC/PCTFE con parte posterior de papel de aluminio de apertura por presión, que contiene 7 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene 4 blísteres con 28 comprimidos recubiertos con película. Frasco de HDPE con cierre de polipropileno de seguridad a prueba de niños y tres cartuchos de desecante de gel de sílice. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Ipsen Pharma. 65 quai Georges Gorse. 92100 Boulogne-Billancourt. Francia. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** CABOMETYX 20 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1136/001; EU/1/16/1136/002. CABOMETYX 40 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1136/003; EU/1/16/1136/004. CABOMETYX 60 mg comprimidos recubiertos con película: EU/1/16/1136/005; EU/1/16/1136/006. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: septiembre 2016. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Fecha de la revisión del texto: noviembre 2018. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. **PRESENTACIONES Y PRECIO.** Cabometyx 20 mg, 40 y 60 comprimidos recubiertos con película, frasco de 30 comprimidos. PVL: 6.400 €. PVP IVA: 6.714,15 €. **Pendiente de precio y reembolso en pacientes adultos de riesgo intermedio y elevado sin tratamiento previo y en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.



**UNIENDO
FUERZAS,
CAMBIANDO
PERSPECTIVAS
EN CMm**

DOBLE INDICACIÓN: IBRANCE + IA e IBRANCE + fulvestrant^{1*}

IBRANCE[®]+letrozol: Primer tratamiento en primera línea de CMm RH+/HER2- que ha demostrado una **SLP > 2 años²**

IBRANCE[®]+fulvestrant: **Duplica la SLP** en líneas posteriores tras tratamiento hormonal previo³

En mujeres pre- o perimenopáusicas, la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la LHRH¹

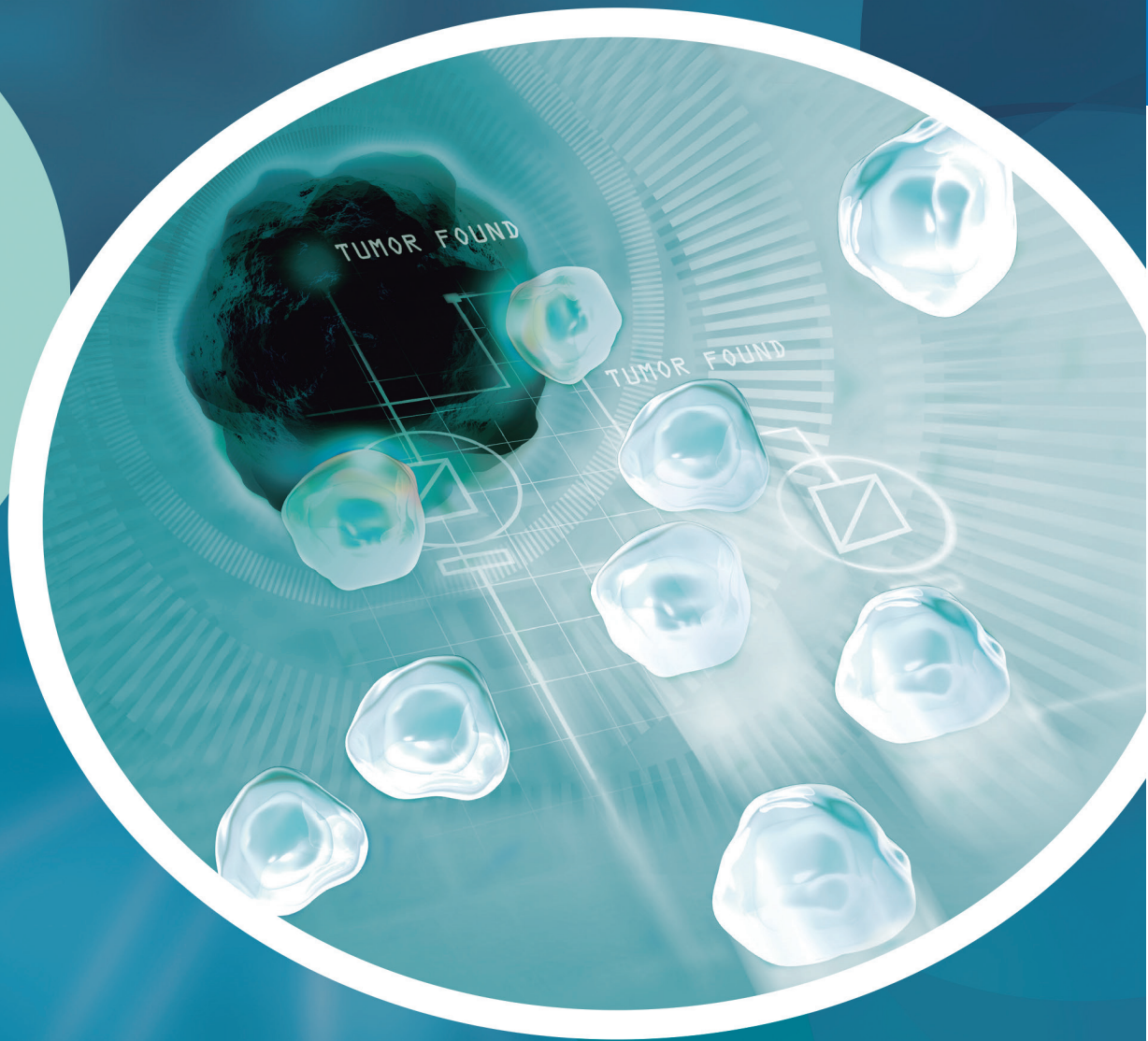
BENEFICIOS CLÍNICOS SIGNIFICATIVOS EN UNA AMPLIA POBLACIÓN DE PACIENTES^{2,3}

PP-PLB-ESP-0084 ENE18

(∇) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ficha Técnica de Ibrance **2.** Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, N Engl J Med 2016;375(20):1925-1936
3. Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. * Fulvestrant, Laboratorio comercializador Astrazeneca. **CMm:** Cáncer de mama metastásico

Bristol-Myers Squibb liderando el camino de la Inmuno-Oncología



La fuerza más poderosa
para combatir el cáncer es
nuestro propio sistema inmunitario



Bristol-Myers Squibb



Immuno-Oncology