

El segundo tumor maligno más mortal en la Argentina

## Se aprobó una nueva indicación para el uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

- Es como **terapia de segunda línea** en quienes la enfermedad ha progresado luego de un régimen inicial conteniendo bevacizumab (Avastin, de Roche). Hasta ahora, los pacientes cuyo tumor avanzaba tras haber sido tratados en primera línea con este anticuerpo monoclonal de Roche no podían seguir recibiéndolo en combinación con una nueva quimioterapia.
- Se tomó la decisión a raíz de los **datos positivos obtenidos en el estudio clínico ML18147**, según el cual **el riesgo de muerte se redujo un 19% en quienes recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia estándar** tanto en primera como en segunda línea, en comparación con quienes sólo recibieron quimioterapia.
- Además, **el riesgo de muerte o de empeoramiento del cáncer (sobrevida libre de progresión de la enfermedad) disminuyó un 32 %**.

**Buenos Aires, XXXX de mayo de 2013.**- El cáncer colorrectal es el cuarto tipo de cáncer más común en hombres y el tercero más frecuente en las mujeres de América latina<sup>1</sup>. Sin embargo, las pruebas de detección temprana de este tipo de tumor maligno son poco frecuentes en la región, razón por la cual la enfermedad se suele detectar en estadios avanzados, cuando el pronóstico de supervivencia para los pacientes ya es pobre.<sup>2</sup> En la Argentina, es responsable del 11,7% del total de las muertes por cáncer, lo que lo coloca en el segundo lugar de letalidad, detrás del cáncer de pulmón.<sup>3</sup>

En este sentido, en la actualidad el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) –cuando las células tumorales se han expandido a otros órganos– es un gran desafío, aunque la posibilidad de mejorar la supervivencia de estos pacientes hasta ahora es escasa, a diferencia de lo que ocurre con otros tipos de tumores como el de mama o el de piel. Pero la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) acaba de aprobar un nuevo tratamiento de segunda línea para aquellas personas cuyo tumor metastásico avanzó luego de la terapia inicial. Esta nueva indicación permitirá que quienes reciben

---

<sup>1</sup> La planificación del control del cáncer en América latina y el Caribe, The Lancet Oncology Comisión, Vol. 14, abril 2013. Disponible en: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology). Pág. 27, párrafo 3.

<sup>2</sup> La planificación del control del cáncer en América latina y el Caribe, The Lancet Oncology Comisión, Vol. 14, abril 2013. Disponible en: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology). Pág. 27, párrafo 4.

<sup>3</sup> Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/inc/ciudadanos\\_ccol.php](http://www.msal.gov.ar/inc/ciudadanos_ccol.php), párrafo 6.

*bevacizumab* más una quimioterapia que contiene irinotecán u oxiplatino como primer tratamiento para el CCRm (primera línea estándar) continúen recibiendo *bevacizumab* más una quimioterapia diferente a base de irinotecán u oxiplatino tras el empeoramiento de su enfermedad (o sea, como tratamiento de segunda línea).

“La mayoría de la gente con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico recibe *bevacizumab* más quimioterapia sólo como tratamiento inicial. Ahora tiene la opción de continuar con *bevacizumab* más una nueva quimioterapia luego de que su cáncer empeore, algo que puede ayudarla a vivir más tiempo que si solamente cambia de quimioterapia”, explicó Hal Barron, Director General de Salud de Roche y jefe de Desarrollo Global de Productos. La aprobación se basa en los resultados positivos del estudio clínico de Fase III ML18147, que fueron presentados en la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en 2012 y mostraron que quienes continuaron recibiendo un régimen a base de *bevacizumab* tras el empeoramiento de su enfermedad vivían más tiempo que quienes sólo recibían una nueva quimioterapia.

“Esta es la primera evidencia a partir de un ensayo aleatorizado llevado a cabo en cualquier tipo de tumor que demuestra que continuar con la terapia antiangiogénica puede derivar en un mejor resultado y, por lo tanto, tendrá un impacto en la terapia estándar que reciben los pacientes con cáncer colorrectal que fracasaron en primera línea con *bevacizumab*-quimioterapia, pero también servirá como modelo para otros tipos de tumores”, señaló Dirk Arnold, director del Tumor Biology Center en la Universidad Albert Ludwigs, en Freiburg, Alemania.

## **Nueva esperanza**

Con el objetivo de mejorar su sobrevida, los pacientes a los que se les diagnostica cáncer colorrectal avanzado o metastásico (CCRm) suelen ser tratados inicialmente con quimioterapia, por lo general en combinación con terapias biológicas. El régimen de quimioterapia se realiza combinando una a base de fluoropirimidina(5-FU) con leucovorina (ácido folínico o LV) y oxaliplatino; o irinotecán.<sup>4</sup> Mucha gente responde inicialmente a este tratamiento pero hasta en el 50% de los casos, el cáncer regresa (es lo que se llama “relapso”, “recurrencia”, o “progresión”).<sup>5</sup> Cuando esto ocurre, el paciente recibirá otra ronda de tratamiento conocido como “de segunda línea”, en la que se cambia la quimioterapia. Las terapias biológicas como *bevacizumab* se usan en combinación con quimioterapia en primera o segunda línea y han demostrado

---

<sup>4</sup> Labianca R, Nordlinger B, Beretta G.D, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v70–v77

<sup>5</sup> Labianca R, Nordlinger B, Beretta G.D, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v70–v77.

prolongar la supervivencia de los pacientes en comparación con la quimioterapia sola.<sup>6,7</sup> Ahora, podrán continuar con *bevacizumab* en combinación con quimioterapia en segunda línea, aunque ya lo hayan estado recibiendo como terapia inicial y su cáncer haya progresado.

*Bevacizumab* es el único medicamento biológico aprobado por la FDA de EE.UU. para tratar pacientes con CCRm en combinación con quimioterapia intravenosa a base de 5FU como tratamiento inicial; como tratamiento de personas cuyo cáncer empeoró luego de haber recibido quimioterapia sola; y ahora como terapia para aquellos en quienes el cáncer avanzó luego de un tratamiento inicial con un régimen a base de *bevacizumab*. Esta es la tercera aprobación que consigue en CCRm, gracias a la mejoría que logra en la supervivencia global.

“Poniendo en contexto lo que es el cáncer colorrectal, podemos decir que 1 de cada 4 casos se presenta en etapa avanzada, lo que quiere decir que es un cáncer localizado en el colon y en el recto pero cuyas células tumorales se propagaron al hígado, pulmón o peritoneo, órganos que están alejados y, por lo tanto, no son curables con una extirpación quirúrgica”, explica el Dr. Mario Barugel, médico de planta de la sección de oncología del Hospital de Gastroenterología Udaondo, quien agrega: “En esa gente, históricamente la mediana de supervivencia –el tiempo que vive el 50% de los pacientes– rondaba los 6 meses y prácticamente nadie se curaba. Con el avance de los tratamientos, este tiempo se ha corrido un promedio de dos años e incluso hay quienes pueden llegar a curarse, aún estando en etapas avanzadas del cáncer. Con todo, hay un grupo grande de pacientes metastásicos que tiene que ser tratado en forma continua con quimioterapia y agentes biológicos”.

Por su parte, el Dr. Arnold añade: “Los avances en las combinaciones de los tratamientos de primera línea, el mejor uso de los medicamentos en función de la duración del tratamiento, la suma de nuevas líneas de tratamientos, así como el creciente uso de resección de la metástasis o también de las técnicas de ablación cuando la enfermedad metastásica es irresecable pero todavía localizada, han mejorado notablemente la supervivencia global. Con supervivencias globales promedio de 24 a 30 meses reportadas en los ensayos clínicos estamos en el rango de los tiempos de supervivencia de otras enfermedades ‘crónicas’. Sin embargo, aún queda mucho por hacer”, reflexionó y destacó: “En enfermedad metastásica hay poco conocimiento acerca de las opciones terapéuticas y sobre sus aspectos ‘crónicos’. La mayor parte de la información debe ser distribuida, y es de esperar que esto tenga impacto en el importante campo del diagnóstico precoz. El cáncer

---

<sup>6</sup> Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer N Engl J Med 2004; 350:2335–42

<sup>7</sup> Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44

colorrectal es una enfermedad curable, este es el mensaje más importante”.

### **Sobre el estudio ML18147**

ML18147 fue un ensayo de Fase III abierto, aleatorizado, multicéntrico y multinacional para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de *bevacizumab* más una quimioterapia estándar de segunda línea. Se llevó a cabo en 820 pacientes con CCRm cuya enfermedad progresó tras haber recibido *bevacizumab* más una quimioterapia estándar de primera línea (a base de irinotecán u oxaliplatino). En el momento de la progresión los pacientes se asignaron al azar a alguno de los dos brazos del tratamiento:

- Brazo A: quimioterapia\* más *bevacizumab* (equivalente a 2,5 mg/kg i.v. por semana)
- Brazo B: quimioterapia\* sola

\* Para escoger a qué quimioterapia cambiar en segunda línea se tuvo en cuenta la quimioterapia que se recibió en primera línea (a base de fluoropirimidina/irinotecán o de fluoropirimidina/oxaliplatino).

- El riesgo de muerte se redujo un 19% en aquellas personas que recibieron *bevacizumab* en combinación con quimioterapia estándar tanto en primera como en segunda línea, en comparación con quienes sólo recibieron quimioterapia (HR=0,81, p= 0,0057). La sobrevida media global fue de 11,2 meses comparado con 9,8 meses.
- El riesgo de muerte o de empeoramiento del cáncer (sobrevida libre de progresión de la enfermedad; PFS) se redujo un 32 % (HR=0,68, p<0,0001). La PFS media fue de 5,7 meses vs. 4,1 meses.
- No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta entre las dos ramas del tratamiento.
- La sobrevida global y la PFS se calcularon desde el momento en el que los pacientes fueron elegidos al azar para el tratamiento de segunda línea.
- Los eventos adversos (AEs, por sus siglas en inglés) en ML18147 fueron consistentes con aquellos observados en los ensayos pivotaes anteriores de *bevacizumab* en CCRm.

“Aunque en los números que se obtuvieron la diferencia de sobrevida es de uno o dos meses, lo importante en medicina es si el resultado es estadísticamente significativo o no, porque así se descarta que se haya tratado de una cuestión de suerte. Y el estudio ML18147 tiene un muy buen análisis estadístico, muy sólido, que demuestra que esos meses de sobrevida que logra son estadísticamente significativos. Y que se le está dando a la persona la chance de beneficiarse a largo plazo”, señala el Dr. Gustavo Jankilevich, Jefe del

Servicio de Oncología del Hospital Durán . Y compara: “Que prolongue la sobrevida, es un poco más de terreno que se le está ganando al mar. Conseguir mostrar un aumento en la sobrevida es un punto bastante duro en los estudios clínicos. En oncología son muy pocos los ensayos que lo consiguen. Por otra parte, lo que tiene de fuerte el ML18147 es que se basa en observaciones de estudios anteriores que ya mostraban que en ciertos pacientes con una buena respuesta, a pesar de la progresión sus médicos les seguían dando el bevacizumab y cambiaban la quimioterapia. Esa fue la base para hacer este estudio. Entonces, trasladado a la tierra es una nueva estrategia muy importante y de alto impacto”, concluye.

### **Sobre el cáncer colorrectal**

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo, con más de 1,2 millones de nuevos casos diagnosticados cada año y continúa siendo uno de los más mortales, responsable de más de 600.000 muertes anuales globalmente.<sup>8</sup>

“En la Argentina, mientras en cáncer de mama, de pulmón y otros tipos de tumores malignos se está bajando la tasa de mortalidad, en cáncer de colon y recto esto no ocurre”, informa Jankilevich, quien aclara, de todas formas, que las estadísticas no pueden ser generalizadas. “Si uno trabaja en equipo y tiene su gastroenterólogo y su cirujano, detecta muchos más pacientes con tumores tempranos operables que metastásicos. Pero también es cierto que si uno trabaja en un medio donde la gente tiene otras prioridades antes que ir al médico, como poder darle de comer a su familia, los casos en su mayoría son avanzados. Por ejemplo, en el Hospital Durand diría que tenemos un 60% de tumores tempranos versus 40% de avanzados, pero sé que en otros lugares con equipos médicos excelentes de colon y recto, es la inversa, con 20% a 80% de metastásicos”.

Otra situación que atenta contra la detección precoz del cáncer colorrectal tiene que ver con la representación social tanto de la enfermedad como de los estudios necesarios para hacer el diagnóstico temprano. “Existe miedo, pero más que el miedo el problema es la estigmatización del cáncer de colon: mientras que la imagen social del cáncer de mama, tumores pediátricos, linfoma o leucemia está asociada a darles pelea y ganarles, el cáncer de colon se relaciona con algo que da vergüenza”, asegura Jankilevich.

### **Sobre bevacizumab – más de 8 años transformando el cuidado del cáncer**

Con la aprobación inicial en los EE.UU. para el cáncer colorrectal avanzado en 2004, *bevacizumab* se convirtió en la primera terapia anti-angiogénica ampliamente disponible para el tratamiento de pacientes con un cáncer avanzado. Hoy, *bevacizumab* continúa transformando el tratamiento del cáncer a través de su probado beneficio en cuanto a sobrevida (sobrevida global y/o sobrevida libre de progresión) en diversos

---

<sup>8</sup> WHO, IARC GLOBOCAN, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>

tipos de cáncer. Está aprobado en Europa para el tratamiento de estadios avanzados de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de riñón y de ovario, y en los EE.UU. está disponible para el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas y de riñón. Además, está aprobado en los EE.UU. y otros 40 países para el tratamiento de pacientes con glioblastoma que progresó luego de la terapia previa y en Japón, como terapia para estadios avanzados de cáncer colorrectal, de pulmón de células no pequeñas y de mama. *bevacizumab* es la única terapia anti-angiogénica disponible para el tratamiento de estos numerosos tipos de cáncer avanzado, que entre todos causan más de 2,5 millones de muertes por año.

A partir de *bevacizumab*, la terapia anti-angiogénica se ha convertido en un pilar fundamental para el actual tratamiento del cáncer. Más de un millón de pacientes ya fueron tratados con este anticuerpo monoclonal y ahora un programa clínico global con más de 500 ensayos que se están realizando investiga su uso en más de 50 clases de tumores.

### ***Bevacizumab* – mecanismo de acción**

Un suministro independiente de sangre es clave para que un tumor crezca más allá de cierto tamaño (2mm) y se disemine (haga metástasis) a otras partes del organismo. Los tumores desarrollan sus propios suministros de sangre al liberar factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) en un proceso denominado angiogénesis. *Bevacizumab* es un anticuerpo que ataca con precisión y evita el control continuo del VEGF sobre el tumor. Así, la precisa inhibición del VEGF que consigue permite que se lo pueda combinar efectivamente con una amplia gama de quimioterapias y otros tratamientos anti-cáncer con un impacto adicional sobre los efectos adversos de estas terapias.

### **Acerca de Roche**

Roche, cuya sede central se encuentra en Basilea (Suiza), es una compañía internacional líder del sector de la salud que trabaja para transformar positivamente la vida de los pacientes. Mediante su estrategia de medicina personalizada, tiene como objetivo proporcionar medicamentos y herramientas de diagnóstico precisos, que mejoren tangiblemente la salud, la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. Para lograrlo, combina su fortaleza en dos líneas de negocio: Diagnóstica y Farmacéutica; y focaliza sus esfuerzos en investigación y desarrollo. Con más de 82.000 empleados en todo el mundo y más de 8 millones de dólares invertidos en investigación y desarrollo durante el 2012, Roche es la mayor empresa biotecnológica del mundo: desarrolla y produce medicamentos claramente diferenciados en oncología, virología, artritis reumatoidea, trastornos metabólicos y enfermedades del sistema nervioso central. Además, es líder mundial

en diagnóstico in vitro, diagnóstico histológico del cáncer y pionera en el control de la diabetes. Más información en [www.roche.com](http://www.roche.com)

### **Roche en Argentina**

Presente desde 1930, Roche emplea alrededor de 400 personas en el país. En los últimos años, el lanzamiento de productos innovadores posicionó a Roche como la primera compañía farmacéutica de investigación y desarrollo en Argentina. Roche continúa con su compromiso de lograr una mejora tangible en la salud de las personas a través de productos y servicios de vanguardia.

[www.roche.com.ar](http://www.roche.com.ar)

Todas las marcas comercializadas usadas o mencionadas en este comunicado están protegidas por la ley.

### **Información adicional**

- Roche en oncología: [www.roche.com/media/media\\_backgroundunder/media\\_oncology.htm](http://www.roche.com/media/media_backgroundunder/media_oncology.htm)