



## Nuevos registros sanitarios en oncología en Colombia durante la pandemia COVID-19. Parte 1: antineoplásicos orales, agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales excluyendo inhibidores de punto de control inmunológico

New approved uses of antineoplastic agents during the COVID-19 pandemic in Colombia- Part 1: Oral antineoplastic agents, cytotoxic agents, and monoclonal antibodies excluding immune checkpoint inhibitors.

- » Mauricio Lema Medina MD. Esp.<sup>1</sup>
- » Néstor Llinás MD. Esp.<sup>2</sup>
- » Andrés Bravo MD.<sup>2</sup>
- » Juan Camilo Hernández.<sup>3</sup>



<sup>1</sup> Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Clínica VIDA, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 21 de septiembre de 2022; aceptado el 6 de junio de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.407>

### Resumen

Durante la pandemia por COVID-19 se obtuvo aprobación regulatoria o expansión de indicación para varios agentes antineoplásicos en Colombia. Simultáneamente, por diversos motivos, la comunidad médica en ejercicio tuvo dificultades para el acceso a información actualizada de estas nuevas indicaciones. **Objetivo:** realizar una revisión de las nuevas aprobaciones por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) para agentes antineoplásicos originales con aprobación expedida entre marzo de 2020 y mayo de 2022. **Métodos:** se realiza búsqueda de nuevas indicaciones de medicamentos originales orales (incluyendo terapia dirigida y terapia endocrina), agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales antineoplásicos (excluyendo inhibidores de punto de control inmunológico que se abordan en la Parte 2. Además, se solicita el registro de las nuevas aprobaciones Invima a las diez empresas farmacéuticas con representación en Colombia, y en la plataforma electrónica del Invima mientras estuvo disponible. Para información de costos se consulta la Circular 12 para medicamentos regulados o los precios de referencia del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para medicamentos no regulados. Se realiza una breve revisión de la literatura acerca de cada indicación con énfasis en diseño, desenlaces primarios

\* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema. Médico Especialista en Hemato-Oncología. Clínica de Oncología Astorga.

**Correo electrónico:** mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.407>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

y toxicidades grado 3 o mayor, junto con su costo estimado en Colombia. **Resultados:** se documenta la aprobación regulatoria o expansión en su indicación en Colombia de 13 medicamentos basados en estudios fase 3, que mostraron beneficio en supervivencia libre de progresión (o supervivencia libre de enfermedad para enfermedad no metastásica) o supervivencia global. Se incluyen antagonistas de receptor androgénico apalutamida y darolutamida; medicamentos inhibidores de kinasas y terapia dirigida como abemaciclib, cabozantinib, ixazomib, lenvatinib, osimertinib, regorafenib, larotrectinib, olaparib, pertuzumab, venetoclax, así como eribulina, un agente citotóxico. Las aprobaciones expanden las opciones terapéuticas en Colombia para cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de tiroides, carcinoma hepatocelular y cáncer renal. La mayoría de indicaciones nuevas fueron en el contexto de cáncer avanzado, pero también hubo estudios en estadios tempranos. **Conclusión:** la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de agentes antineoplásicos en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

**Palabras clave:** Oncología médica; antineoplásicos; anticuerpos monoclonales; pandemia; COVID-19.

## Abstract

During the COVID-19 pandemic, regulatory approval or indication expansion was obtained for several antineoplastic agents in Colombia. Simultaneously, due to various reasons, the practicing medical community faced difficulties in accessing updated information on these new indications. Therefore, this review aims to examine the new approvals by the National Institute for Surveillance of Drugs and Food (INVIMA) for original antineoplastic agents with approval issued between March 2020 and May 2022. **Methods:** A search was conducted for new indications of original oral medications (including targeted therapy and endocrine therapy), cytotoxic agents, and monoclonal antibody antineoplastics (excluding immune checkpoint inhibitors addressed in part 2), by requesting INVIMA's records of new approvals from the 10 pharmaceutical companies represented in Colombia and through the INVIMA electronic platform while it was available. For cost information, Circular 12 for regulated medications or the reference prices from the Drug Price Information System (SIS-MED) for non-regulated medications were consulted. A brief literature review was performed for each indication, emphasizing study design, primary outcomes, grade 3 or higher toxicities, along with estimated costs in Colombia. **Results:** Regulatory approval or indication expansion in Colombia was documented for 13 medications based on phase 3 studies that demonstrated benefits in progression-free survival (or disease-free survival for non-metastatic disease) or overall survival. These include androgen receptor antagonists such as apalutamide and darolutamide; kinase inhibitors and targeted therapy such as abemaciclib, cabozantinib, ixazomib, lenvatinib, osimertinib, regorafenib, larotrectinib, olaparib, pertuzumab, venetoclax, as well as the cytotoxic agent eribulin. The approvals expand therapeutic options in Colombia for prostate cancer, breast cancer, thyroid cancer, hepatocellular carcinoma, and renal cancer. Most of the new indications were in the context of advanced cancer, but there were also studies in early stages. **Conclusion:** The expansion of regulatory approvals for antineoplastic agents in Colombia represents an additional opportunity for the benefit of cancer patients.

**Keywords:** Medical oncology; antineoplastic agents; monoclonal antibodies; health; pandemic; COVID-19

## Introducción

La pandemia de COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido importantes efectos en múltiples esferas en la vida diaria de los colombianos. Uno de ellos fue la interrupción en Colombia de todas las actividades presenciales evitables en la mayor parte de 2020 y 2021. Se vivió una transformación súbita a la virtualidad y de esta forma se vieron afectados eventos académicos, científicos y de promoción médica, que pasaron de ser actividades presenciales a virtuales, un cambio que tiene impacto desconocido en la diseminación de información para el profesional sanitario. En todo caso, es de esperar que algunos profesionales estén más preparados que otros para este cambio paradigmático en la forma de comunicación médica. Mientras tanto, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) autoridad regulatoria para los medicamentos en Colombia, continuó el proceso de emisión de registros sanitarios que expanden el arsenal terapéutico oncológico en el país. En condiciones normales, el sitio web del Invima podría ser consultado en forma específica sobre un medicamento particular. Sin embargo, no existe un repositorio de nuevas aprobaciones por parte del ente gubernamental. Además, el Invima ha sufrido múltiples ataques cibernéticos que han afectado el funcionamiento de su portal web durante los meses de febrero, abril y octubre de 2022 limitando en forma importante su consulta.<sup>1,2</sup> Por todos estos motivos, se considera que hay una necesidad insatisfecha para el adecuado acceso a la información sobre registros sanitarios para nuevos medicamentos en Colombia, así como de la ampliación de indicaciones de medicamentos previamente aprobados.

En este artículo, Parte 1 de la serie, se hace una revisión de las nuevas aprobaciones regulatorias en oncología emitidas por el Invima

entre marzo de 2020 y mayo de 2022, con el fin de suministrar una referencia de las nuevas indicaciones de medicamentos originales antineoplásicos orales, agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales excluyendo los inhibidores de punto de control inmunológico que son abordados en la Parte 2 del texto.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda no sistemática en la que se contactó por correo electrónico a las diferentes empresas de industria farmacéutica que tuvieran nuevos registros sanitarios de medicamentos oncológicos originales por parte del Invima con resoluciones emitidas entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Las empresas contactadas fueron: Janssen, Bayer, Eli Lilly, Ipsen, Baxalta, Biotoscana, Astra Zeneca, Abbvie y MSD. Se hace una breve revisión de la evidencia que sustenta cada nueva indicación, con énfasis en los criterios de inclusión y exclusión más importantes. También se resumen los desenlaces principales más relevantes, con su respectivo cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) y se realiza un resumen de las toxicidades más importantes para los medicamentos que no tenían aprobación previa en Colombia. Se enuncia con claridad la indicación exacta para el uso del medicamento en la indicación particular. Se estipula también el costo del medicamento consignado en las bases de datos estatales.

Salvo que se estipule lo contrario, todos los estudios fueron: estudios fase 3 en pacientes mayores de 18 años, nivel 0 o 1 de escala de desempeño de la escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, por sus siglas en inglés), expectativa de vida de al menos tres meses, así como parámetros hematológicos, renales y de otros órganos suficientes para la administración de la terapia propuesta.

## Resultados

### Análisis de costos

Los datos de los precios por unidad de cada medicamento se basaron en la Circular número 12 de 2021 que publicó un listado de los medicamentos con control de precios, la cual determinó el precio máximo por unidad de regulación de los medicamentos. Se estableció además una perspectiva desde la Empresa Prestadora de Salud (EPS) como pagador final, la cual asume además del valor máximo de regulación un costo de intermediación o margen adicional que reconoce a las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) por la cadena de distribución de los medicamentos. Este porcentaje de intermediación está descrito en el Artículo 7 de la Circular 12 de 2021 que notifica que las IPS podrán ajustar el precio que es de hasta 7 % para medicamentos con precio menor o igual COP \$ 1.000.000 y hasta 3.5 % para medicamentos de mayor valor.

Los medicamentos que no se encuentran relacionados en ningún artículo de la Circular 12 de 2021, se buscaron en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) con el fin de encontrar un costo mediano para realizar los costeos.

Para calcular el costo tiempo mediano de tratamiento se calculó la cantidad de ciclos totales promedio, según el tiempo mediano de intervención que se publicó en cada uno de los estudios relacionados por molécula; estos ciclos se multiplicaron por el número de unidades que se requieren por dosis por el costo final de cada medicamento.

Se realizó el cálculo del costeo con un peso supuesto de 70 kg para calcular las dosis de los medicamentos que por su posología requieren este valor (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Costo estimado de medicamento (en COP\$, mayo de 2022, para un individuo de 70 kg, se toma como costo tiempo mediano de tratamiento para los estudios descritos – ver texto)

Tratamiento	Dosis	Tiempo mediano de intervención (meses) o SLM	Precio dosis (COP\$)	Costo tiempo mediano de tratamiento
Apalutamida	240 miligramos	40.5	\$ 9.320.107,10	\$ 404.426.076
Darolutamida	1200 miligramos	40.4	\$ 11.388.840,00	\$ 460.109.136
Cabozantinib	60 miligramos	8.3	\$ 21.991.200,00	\$ 182.526.960
Abemaciclib	150 miligramos	27	\$ 15.240.000,00	\$ 411.480.000
Ixazomib	4 miligramos	20.5	\$ 18.844.260,00	\$ 413.900.711
Lenvatinib	4 miligramos	13.8	\$ 6.594.516,00	\$ 91.004.321
Lenvatinib	10 miligramos	5.6	\$ 10.488.420,00	\$ 58.735.152
Regorafenib	160 miligramos	1.7	\$ 19.314.223,61	\$ 46.905.972
Larotrectinib	100 miligramos	12,9	\$ 44.000.000,00	\$ 608.142.857
Olaparib	600 miligramos	36	\$ 20.188.337,40	\$ 778.693.014
Osimertinib	80 miligramos	36	\$ 27.015.785,28	\$ 972.568.270
Venetoclax	400 miligramos	14.7	\$ 22.464.000,00	\$ 330.220.800
Pertuzumab	420 miligramos	45.4	\$ 8.323.726,10	\$ 548.176.819
Eribulina	0.88 miligramos	3.9	\$ 3.288.000,00	\$ 21.606.857

**Tabla 2.** Listado de medicamentos con nuevas indicaciones por Invima con estudio pivotal y fecha de aprobación de FDA

Fármaco	Estudio pivotal	Aprobación FDA	Aprobación Invima	Indicación Invima *
<b>Antagonistas androgénicos</b>				
Apalutamida	SPARTAN, 2018	14/02/2018	23/05/2019	Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo.
Darolutamida	ARAMIS, 2019	30/07/2019	21/06/2021	Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo.
<b>Inhibidores de tirosina kinasa y terapia dirigida</b>				
Abemaciclib	MONARCH-3, 2017	12/10/2021	6/05/2021	En combinación con un inhibidor de aromatasa para el manejo de cáncer de mama avanzado o metastásico, HR+, HER2-.
Cabozantinib	METEOR, 2016	25/04/2016	21/09/2021	Carcinoma de células renales avanzado luego de terapia dirigida anti VEGF.
Ixazomib	TOURMALINE-MM1, 2016	20/11/2015	30/04/2020	En combinación con lenalidomida y dexametasona para adultos con mieloma múltiple de alto riesgo, que han recibido por lo menos dos terapias y entre ellas bortezomib.
Lenvatinib	SELECT, 2015	13/02/2015	18/06/2020	Cáncer diferenciado de tiroides progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
	REFLECT, 2018	16/08/2018	6/10/2021	Carcinoma hepatocelular irresecable con clasificación B o C en BCLC.
Osimertinib	ADAURA, 2020	18/12/2020	14/01/2020	En adyuvancia posterior a resección completa en NSCLC con delección del exón 19 o sustitución del exón 21(L858R) del EGFR.

Regorafenib	CORRECT, 2013	27/09/2012	6/06/2019	Cáncer colorrectal metastásico con previo tratamiento o que no puedan recibir quimioterapia con fluoropirimidina, oxaplatino e irinotecán, o terapias anti VEGF o anti EGFR si presentan mutación contra este.
Larotrectinib	NCT02122913 NCT02637687 NCT02576431	26/11/2018	17/01/2022	Monoterapia para adultos y pacientes pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor del NRTK, en ausencia de otras opciones de terapia.
	SOLO-1, 2018	19/12/2018	10/05/2018	Monoterapia de mantenimiento para cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta completa o parcial, a quimioterapia basada en platino.
Olaparib	OLYMPIAD, 2017	12/01/2018	25/04/2018	Cáncer de mama metastásico con mutación germinal BRCA1/2, HER2-, que haya sido tratado previamente con antraciclina y taxano.
	PRO-found, 2020	19/05/2020	22/09/2020	Cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, con mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga, que han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Venetoclax	VIALE-A, 2020	16/10/2020	12/08/2021	Venetoclax en combinación con azacitidina para leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en mayores de 75 años, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción.
Pertuzumab	NeoSphere, 2012	1/10/2013	26/01/2014	En combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzada, inflamatoria, o en estado temprano con alto riesgo de recaída
	APHINITY, 2017	20/12/2017	20/10/2020	Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída.
Eribulina	EMBRACE, 2011	16/11/2010	8/11/2021	Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de después de al menos dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada que contengan antraciclinas.
	NCT01327885, 2017	28/01/2016	8/11/2021	Tratamiento de pacientes con liposarcoma irresecable ECOG 0, que han recibido tratamiento con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica.

**Nota:** FDA=Food and Drug Administration; Invima=Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos; HR=Receptores hormonales; HER2=Receptor de factor de crecimiento epidérmico 2; VEGF=Factor de crecimiento endotelial vascular; BCLC= sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de Barcelona; NSCLC=Cáncer de pulmón de células no pequeñas; EGFR=Receptor del factor de crecimiento epidérmico; NRTK= receptor tirosina cinasa neurotrófico; BRCA= gen de cáncer de mama.

\* Todas las indicaciones aplican para mayores de 18 años con escala ECOG 0-1 (Grupo Cooperativo Oncológico del Este) a menos que se mencione lo contrario.

† Puntuación positiva combinada (CPS) > = 10, según lo determinado por una prueba validada.

## Antiandrógenos de última generación

**Apalutamida en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.** La apalutamida (nombre comercial Erleda®) es un antagonista oral del receptor de andrógeno producido por Janssen que obtuvo expansión de su aprobación regulatoria en Colombia para pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo. La aprobación de apalutamida se basa en los resultados del estudio SPARTAN que incluyó 1207 pacientes con adenocarcinoma de próstata resistente a la castración, un nivel inicial de PSA de al menos 2 ng por mililitro, un tiempo de duplicación de PSA de 10 meses o menos.<sup>3</sup>

Se excluyeron pacientes con evidencia o antecedentes de enfermedad metastásica, aunque se permitió la presencia de ganglios linfáticos pélvicos (por debajo de la bifurcación aórtica) menores de 2 cm de diámetro en el eje corto. En el SPARTAN se evaluó apalutamida 240 miligramos cada día, junto con terapia de deprivación androgénica, comparado con deprivación androgénica más placebo.

El desenlace principal de SPARTAN fue la supervivencia libre de metástasis (SLM). La incorporación de apalutamida mejoró la SLM en 72.0 %, con un incremento en la mediana de la SLM de 16.2 a 40.5 meses; el 60.9 % continuaba recibiendo apalutamida a los 20.3 meses de seguimiento mediano.

En el estudio de registro el brazo de la apalutamida exhibió toxicidades grado 3/4 en 45.3 %, que incluyeron: hipertensión (14.3 %), exantema (5.2 %), fracturas (2.7 %) y caídas (1.7 %). Se suspendió la apalutamida por toxicidad en

el 8.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen fatiga (30.4 %), diarrea (20.3 %), náuseas (18.1 %), pérdida de peso (16.1 %) y artralgia (15.9 %). En el SPARTAN no se reportaron muertes atribuibles a apalutamida.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 3 o 4 consisten en suspender el medicamento hasta que la toxicidad sea grado  $\leq 1$  y reiniciar a la misma dosis o a dosis atenuada de 180 mg o 120 mg. La apalutamida viene en tabletas de 60 mg.

La aprobación expandida expedida por el Invima adiciona la indicación de apalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico <10 meses. Tanto la darolutamida como la enzalutamida tienen aprobación regulatoria para la misma indicación en Colombia.

**Darolutamida en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo.** La darolutamida (nombre comercial Nubeqa®) es otro antagonista del receptor de andrógeno de última generación producido por Bayer, que también obtuvo aprobación regulatoria en Colombia para cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo. La aprobación de darolutamida se basa en los resultados del estudio ARAMIS que incluyó 1509 pacientes con adenocarcinoma de próstata resistente a la castración, con criterios de inclusión esencialmente idénticos a los del estudio SPARTAN previamente mencionado.<sup>4</sup>



Dado que la darolutamida exhibe una menor penetración al sistema nervioso central, no se excluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que predisponen a convulsiones. En ARAMIS se continuó deprivación androgénica a todos los pacientes y se evaluó darolutamida 600 miligramos vía oral cada 12 horas, comparado con placebo.

El desenlace principal de ARAMIS fue también la SLM. La incorporación de darolutamida incrementó la SLM en 59 %, con un incremento en la mediana de la SLM de 18.4 a 40.4 meses. Con una mediana de seguimiento de 17.9 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron darolutamida por una mediana de 14.8 meses. El 64 % continuaba recibiendo darolutamida al momento del corte para el análisis publicado.

En el estudio de registro, el brazo de darolutamida exhibió toxicidades grado 3/4 en 24.7 %, que incluyó hipertensión (3.1 %), y anemia (0.8 %). Se suspendió darolutamida por toxicidad en 8.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen fatiga (12.1 %), dolor de espalda (8.8 %), artralgia (8.1 %) y diarrea (6.9 %). Las fatalidades atribuidas a darolutamida en el ARAMIS ocurrieron en un 0.1 %.

Para la toxicidad grado 3 o 4 se recomienda reducción de dosis a 300 mg cada 12 horas hasta resolver toxicidad, y reiniciar con dosis de 600 mg cada 12 horas. La darolutamida viene en tabletas de 300 mg.

La aprobación expedida por el Invima indica que la “darolutamida está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo

de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico <10 meses”.

### **Inhibidores de tirosina kinasa y terapia dirigida**

**Abemaciclib en cáncer de mama luminal avanzado, en primera línea.** El abemaciclib (nombre comercial Verzenio®) es un inhibidor de las kinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (cdk4/6) producido por Ely Lilly, que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria junto con letrozol en Colombia para cáncer de mama luminal metastásico en primera línea. La aprobación de abemaciclib se basa en los resultados del estudio MONARCH-3 que incluyó mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recidivante locorregional HER2-negativo con receptores hormonales positivo probado localmente, que no era susceptible de resección quirúrgica o radioterapia con intención curativa o enfermedad metastásica.<sup>5,6</sup>

Las pacientes tenían enfermedad medible o una enfermedad ósea no medible (blástica, lítica o mixta) y no habían recibido terapia sistémica para la enfermedad avanzada. Se permitió la terapia endocrina en el entorno neoadyuvante o adyuvante si la paciente tenía un intervalo libre de enfermedad >12 meses desde la finalización de la terapia endocrina. Se excluyeron pacientes con presencia de crisis visceral, diseminación linfagítica o carcinomatosis leptomeníngea, cáncer de mama inflamatorio, evidencia o antecedentes de metástasis en el SNC o tratamiento previo con everolimus o con un inhibidor de CDK 4 y CDK 6. En el MONARCH-3 se evaluó abemaciclib a la dosis 150 mg cada 12 horas, junto con letrozol 2.5 mg cada día, comparado con letrozol.

El desenlace principal de MONARCH-3 fue supervivencia libre de progresión (SLP). La incorporación de abemaciclib incrementó SLP en 46 %, con un incremento en la mediana de

SLP de 14.7 a 28.1 meses. Con una mediana de seguimiento de 26.7 meses; el 45.5 % de las pacientes asignadas al brazo experimental continuaban recibiendo abemaciclib al corte de dos años.

En el estudio de registro, el brazo de abemaciclib exhibió toxicidades grado 3/4 en 58.4 %; se incluyen: neutropenia, diarrea, anemia y aumento de la ALT. Se suspende algún componente del tratamiento experimental por toxicidad en el 25.1 % de las pacientes. Otros efectos adversos observados con abemaciclib incluyen fatiga, náuseas, hiporexia, trombosis venosa profunda (6.1 %), entre otras. Las fatalidades en el brazo experimental ocurrieron en un 3.4 %.

En caso de toxicidad se recomienda la reducción de dosis de abemaciclib a 100 mg cada 12 horas, 50 mg cada 12 horas o suspender en los peldaños 2, 3 y 4, respectivamente. El abemaciclib viene en tabletas de 50 mg, 100 mg y 150 mg.

La ampliación de la aprobación expedida por el Invima de abemaciclib indica también su uso “en combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano”. En Colombia tienen aprobación regulatoria para la misma indicación palbociclib y ribociclib.

**Cabozantinib en cáncer de riñón metastásico después de terapia antiangiogénica.** El cabozantinib (nombre comercial Cabometyx®) es un inhibidor oral de múltiples tirosina kinasas incluyendo los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), MET y AXL, comercializado por Ipsen Pharma. Obtuvo aprobación regulatoria en Colombia para cáncer de células renales avanzado luego de recibir

tratamiento con agente antiangiogénico. La aprobación de cabozantinib se basa en los resultados del estudio METEOR que incluyó 658 pacientes con carcinoma de células renales avanzadas o metastásicas con enfermedad medible que habían recibido al menos un inhibidor de tirosina kinasa anti VEGFR y con enfermedad progresiva.<sup>7</sup> Se incluyeron pacientes con desempeño de Karnofsky de al menos el 70 % y función adecuada de los órganos. Se permitió a los pacientes con metástasis cerebrales siempre que estos se mantuvieran estables y asintomáticos. En el estudio METEOR se excluyeron pacientes con terapia previa con inhibidores de mTOR, hipertensión arterial no controlada, enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, herida no cicatrizada o infección activa.

En el METEOR se evaluó cabozantinib 60 mg vía oral cada día comparado con everolimus a la dosis estándar. El desenlace principal de METEOR fue SLP previamente reportado. Se analiza en este documento como desenlace secundario importante la supervivencia global (SG).<sup>8</sup> La incorporación de cabozantinib incrementó la SG en 34 %, lo que se traduce en un incremento en la mediana de la SG de 16.5 meses a 21.4 meses. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron cabozantinib por una mediana de 8.3 meses.

El cabozantinib es un medicamento con una proporción de toxicidades grado 3/4 del 39 %, representados principalmente en hipertensión (15%), diarrea (13%), fatiga (11%) y eritrodisestesia palmoplantar (7%). Se suspendió el cabozantinib por toxicidad en el 12 % de los pacientes. La dosis mediana de cabozantinib fue de 43 mg. Otros efectos adversos observados incluyen hiporexia, vómito, disgeusia, constipación y disfonía. Hubo una fatalidad no explicada en el grupo de cabozantinib.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes

consiste en ir a los peldaños de 40 mg y 20 mg por día. El cabozantinib viene en tabletas de 20 mg, 40 mg y 60 mg.

La aprobación expedida por el Invima indica a cabozantinib “para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado, en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular”. Con aprobación regulatoria en Colombia para la misma indicación se encuentran everolimus y nivolumab.

**Ixazomib en mieloma refractario.** El ixazomib (nombre comercial Ninlaro®) es un inhibidor oral de proteasoma producido por Takeda que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para mieloma múltiple refractario o en recaída. La aprobación de ixazomib se basa en los resultados del estudio TOURMALINE-MM1 que incluyó pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, con enfermedad medible (incluso si solo se podían medir mediante cuantificación de cadenas ligeras libres en suero), estado funcional ECOG 0 a 2, luego de haber recibido de una a tres terapias previas y con función hematológica y hepática adecuada.<sup>9</sup> Fueron elegibles los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina >30 mL/min).

Se excluyeron pacientes con neuropatía periférica de grado 1 con dolor o de grado 2 o superior o si tenían una enfermedad refractaria al tratamiento previo con lenalidomida o al tratamiento basado en inhibidores de proteasoma. Sin embargo, los pacientes con enfermedad refractaria primaria (definida como sin respuesta a la terapia previa) fueron elegibles.

En el TOURMALINE-MM1 se evaluó ixazomib 4 mg vía oral los días 1, 8 y 15, junto con lenalidomida vía oral 25 mg cada día, días 1-21 (10

mg, si depuración de creatinina  $\leq 60$  mL/min), dexametasona oral 40 mg, día 1, 8, 15 y 22. Los ciclos se repetían cada 28 días. El brazo control consistió en lenalidomida y dexametasona.

El desenlace principal de TOURMALINE-MM1 fue la SLP. La incorporación de ixazomib incrementó la SLP en 26 % con un aumento en la mediana de SLP de 14.7 a 20.6 meses. Con una mediana de seguimiento de 23 meses los pacientes asignados al brazo experimental recibieron ixazomib por una mediana de 20.5 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG, con medianas de 56.6 meses y 53.6 meses en los brazos ixazomib y control, respectivamente.<sup>10</sup>

En el estudio de registro, el brazo de ixazomib exhibió toxicidades grado 3/4 en un 74 %; se resalta la trombocitopenia. Las toxicidades grado 3/4 en el brazo control ocurrieron en un 67 %. Se suspende algún componente del tratamiento experimental por toxicidad en el 17 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen neuropatía periférica, exantema, síntomas gastrointestinales, entre otras. Las fatalidades en el brazo experimental ocurrieron en el 4 %. El ixazomib viene en cápsula de 2.3 mg, 3 mg o 4 mg.

La aprobación expedida por el Invima de ixazomib estipula su indicación “en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas, una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo”.

**Lenvatinib en cáncer de tiroides.** El lenvatinib (nombre comercial Lenvima®) comercializado por Biotoscana Farma, es un inhibidor de múltiples tirosina kinasas incluyendo el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) 1, 2 y 3, receptores de crecimiento fibroblástico 1 a 4, factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa, RET y KIT que obtuvo aprobación regulatoria en

Colombia para cáncer diferenciado de tiroides progresivo refractario a yodo radiactivo.

La aprobación de lenvatinib se basa en los resultados del estudio SELECT que incluyó 292 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado confirmado patológicamente con evidencia de enfermedad refractaria a yodo-131 (de acuerdo con al menos uno de los siguientes criterios: al menos una lesión medible sin captación de yodo en cualquier gammagrafía con yodo-131, al menos una lesión medible que haya progresado de acuerdo dentro de los 12 meses posteriores a la terapia con yodo-131 a pesar de la avidéz de yodo-131 en el momento del tratamiento, o actividad acumulada de yodo-131  $>600$  mCi) y con evidencia de progresión radiológica en los 13 meses anteriores.<sup>11</sup> Se permitió la inclusión de pacientes que habían recibido previamente tratamiento con un inhibidor de tirosina kinasa.

En el estudio SELECT se excluyeron pacientes con carcinoma anaplásico o medular de tiroides, tratamiento previo con más de un inhibidor de tirosina kinasa, proteinuria de más de 1 gramo/24 horas, disfunción miocárdica, sangrado activo, uso concomitante de anticoagulante, depuración de creatinina de menos de 30 mL/min, entre otras.

En el SELECT se evaluó lenvatinib 24 mg vía oral cada día comparado con placebo. El desenlace principal de SELECT fue la SLP. La incorporación de lenvatinib incrementó la SLP en el 79%, lo que se traduce en un incremento en la mediana de la SLP de 3.6 meses a 18.3 meses. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron lenvatinib por una mediana de 13.8 meses.

El lenvatinib es un medicamento con una proporción de toxicidades grado 3/4 de 75.9 %, representados principalmente en hipertensión (42.9 %), proteinuria (10.0 %) pérdida de peso (9.6 %), fatiga (9.4 %) y diarrea (8.0 %). El 14.2 % suspende el medicamento por toxicidad.

Otros efectos adversos observados incluyen hipotiroidismo, náuseas, eritrodisestesia palmoplantar. Las fatalidades atribuidas a lenvatinib en el SELECT ocurrieron en 2.3 %.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes consiste en reducir a 20 mg, 14 mg o 10 mg por día, en los peldaños 2, 3 y 4, respectivamente. El lenvatinib viene en cápsulas de 4 mg.

La aprobación expedida por el Invima indica que “lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo”. Con aprobación regulatoria en Colombia con la misma indicación está sorafenib, otro inhibidor de tirosina kinasas.

#### **Lenvatinib en cáncer hepatocelular.**

El lenvatinib también obtuvo aprobación regulatoria en Colombia para cáncer hepatocelular no resecable. La aprobación de lenvatinib se basa en los resultados del estudio REFLECT, un estudio de no inferioridad comparado con sorafenib que incluyó pacientes con categorías B o C de *Barcelona Clinic Liver Cancer*; Child-Pugh clase A; y desempeño ECOG 0 o 1.<sup>12</sup> Para ser incluidos, los pacientes debían tener la presión arterial controlada ( $\leq 150/90$  mm Hg), función hepática adecuada definida como albúmina  $\geq 2.8$  g/dl, bilirrubina  $\leq 3.0$  mg/dL y aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y alanina aminotransferasa  $\leq 5$  veces el límite superior de lo normal. Además de parámetros suficientes de función hematológica (hemoglobina  $\geq 8.5$  g/dL, recuento de plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$  y proporción internacional normalizada  $\leq 2.3$ ), así como función renal y pancreática adecuadas.

En el estudio REFLECT se excluyeron pacientes con ocupación tumoral hepática  $\geq 50$  %, invasión evidente de la vía biliar o invasión de la vena porta principal. Los pacientes también fueron excluidos si habían recibido terapia

sistémica previa para carcinoma hepatocelular.

En el REFLECT se evaluó lenvatinib a las dosis 12 mg cada día (para peso  $\geq 60$  kg) u 8 mg por día (para peso  $< 60$  kg) comparado con sorafenib a la dosis estándar. El desenlace principal de REFLECT fue la SG. Luego de seguimiento mediano de 27.5 meses, la SG fue de 13.6 meses, comparado con 12.3 meses del brazo control. El intervalo superior de coeficiente de riesgo para la SG fue 1.06 y satisface la cláusula de no inferioridad estipulada en el protocolo. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron lenvatinib por una mediana de 5.7 meses.

Como ya se mencionó, las toxicidades más frecuentes de lenvatinib son síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hipertensión, disminución del apetito y proteinuria.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes consiste en reducir en 4 miligramos cada día (de 12 mg a 8 mg, o de 8 mg a 4 mg), hasta una dosis mínima de 4 mg cada día. Si la toxicidad persiste se suspende el agente.

La aprobación expedida por el Invima estipula con respecto a esta indicación: “Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable clasificados en la etapa B o C con base al sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de Barcelona ECOG 0-1 Child-Pugh A”. Con aprobación regulatoria en Colombia para la misma indicación se encuentra con sorafenib, así como la combinación de atezolizumab y bevacizumab, como se discute más adelante.

**Osimertinib adyuvante en NSCLC con mutación de EGFR.** El osimertinib (nombre comercial Tagrisso®), es un inhibidor oral de tercera generación de la tirosina kinasa de EGFR comercializado por AstraZeneca que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en

Colombia para tratamiento adyuvante después de la resección completa de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cuyos tumores tienen mutaciones comunes del EGFR (deleciones en el exón 19 o la mutación L858R). La aprobación de osimertinib se basa en los resultados del estudio ADAURA que incluyó pacientes con NSCLC primario no escamoso con estadio patológico posquirúrgico IB ( $> 3$  cm en la clasificación que se utilizó para el estudio), II o IIIA y una mutación de EGFR confirmada centralmente (Ex19del o L858R, ya sea sola o en combinación con otras mutaciones de EGFR) en el examen de tejido.<sup>13</sup> La resección completa del NSCLC primario era obligatoria. Se permitió la administración de quimioterapia adyuvante posoperatoria estándar antes de la aleatorización, pero no fue obligatoria.

En el estudio ADAURA se excluyeron pacientes con radioterapia preoperatoria o posoperatoria. Se evaluó osimertinib 80 miligramos vía oral cada día por tres años, comparado con el placebo. El desenlace principal de ADAURA fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

La incorporación de osimertinib incrementó la SLE en 83 %. A los 24 meses la SLE fue del 90 %, comparada con un 44 %. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron osimertinib por una mediana de 22.5 meses. El 50 % continuaba recibiendo osimertinib al corte de 24 meses.

El osimertinib exhibió una proporción de toxicidad grado 3/4 de 20 %, representados principalmente en diarrea (2 %), estomatitis (2 %) y paroniquia (1 %). El 11 % suspende el medicamento por toxicidad. En ADAURA no se reportaron muertes atribuibles a osimertinib. Otros efectos adversos observados incluyen piel seca, prurito y tos.

Las estrategias de reducción de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes

incluyen la reducción a 60 miligramos cada día, hasta una dosis mínima de 40 mg cada día.

La aprobación del osimertinib expedida por el Invima amplía la indicación de osimertinib al “tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas cuyos tumores tienen *deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico* o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R)”.

#### **Regorafenib en cáncer de colon metastásico.**

El regorafenib (nombre comercial Stivarga®) es un inhibidor oral de múltiples kinasas de tirosina comercializado por Bayer, que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para cáncer de colon y recto metastásico no candidatos a terapia adicional con quimioterapia, terapia antiangiogénica o terapia anti EGFR.

La aprobación de regorafenib se basa en los resultados del estudio CORRECT comparado con placebo que incluyó pacientes con cáncer colorrectal metastásico documentado y progresión durante o en los tres meses posteriores a la última terapia estándar.<sup>14</sup> En el CORRECT se evaluó regorafenib 160 miligramos cada día por 21 días, en ciclos de 28 días.

El desenlace principal de CORRECT fue la SG. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron regorafenib por una mediana de 1.7 meses. La incorporación de regorafenib incrementó la SG en 23 %, con un incremento en la mediana de la SG de 5.0 a 6.4 meses.

En CORRECT el brazo de regorafenib exhibió toxicidades grado 3/4 en 54 %, incluidas: reacción cutánea de manos y pies (17 %), fatiga (9 %), diarrea (7 %) e hipertensión (7 %). Se suspendió por toxicidad en el 8.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen anorexia (30 %), cambios en la voz (29 %), mucositis (27 %) y exantema o descamación (26 %). El 2 % de

las muertes en el brazo de regorafenib (y un 1 % en el grupo placebo) no se explicaron por progresión de la enfermedad. En los análisis de calidad de vida y deterioro de estado de salud se observó un comportamiento similar entre los dos grupos.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 2 a 4 consiste en interrupción por siete días para reacción cutánea de manos y pies grado 2 y reiniciar a la dosis que estaba recibiendo. Para otras toxicidades grados 3 y 4 (excepto hepatotoxicidad) se recomienda atenuar la dosis a 120 mg u 80 mg por día y suspender el agente si no tolera 80 mg por día, aumento de AST o ALT x20 veces el valor normal superior o aumento de ambas, AST/ALT x3 veces el valor normal superior con bilirrubina x2 veces el valor normal superior, o con recurrencia de aumento de AST o ALT x5 veces el valor normal superior con dosis de 120 mg por día o recurrencia de toxicidad grado 4. El regorafenib viene en tableta de 40 mg.

La aprobación expandida de regorafenib agrega su indicación para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que previamente recibieron o que no sean candidatos para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecán o terapias moleculares contra el factor de crecimiento endotelial vascular ni con agentes contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

#### **Larotrectinib para tumores sólidos con fusión del TRK.**

Larotrectinib (nombre comercial Vitakvi®) es un inhibidor selectivo de fusión de receptores tipo TRK A, B y C, producido por Bayer y aprobado por el Invima “en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina kinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]*), con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya

resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias”. Para la aprobación se basaron en los resultados de un ensayo clínico de fase 1 en adultos (NCT02122913), un ensayo clínico de fase 1/2 en población pediátrica (NCT02637687) y un ensayo clínico de fase 2 en adultos y adolescentes (NCT02576431).<sup>15</sup>

Hubo criterios de inclusión distintos, pero para el análisis conjunto se incluyeron pacientes mayores de un mes con tumores sólidos fuera de SNC localmente avanzados o metastásicos con fusión del *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* que hubieran fracasado a terapia estándar. Se administró un ciclo continuo de 28 días de una tableta de 100 mg dos veces al día o 100 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en formulación líquida para niños con un máximo de 100 mg al día. El desenlace primario fue la respuesta objetiva determinada por el equipo local de investigadores y se hizo un análisis por intención a tratar.

Se trataron con larotrectinib 159 pacientes con tumores positivos para fusión de TRK y se alcanzó una respuesta objetiva por el grupo de investigadores en 121 pacientes (79 % CI 72-85) con 24 (16 %) de estos presentando una respuesta completa. Se logró un seguimiento promedio de 12.9 meses. Se reportaron 13 eventos adversos grado 3 (13 %) y 2 grado 4 (<1 %) y los más frecuentes fueron elevación de ALT (3 %), anemia (2 %) y neutropenia (2 %). El manejo de toxicidades grado 2 a 4 se hizo mediante la reducción de dosis en un nivel permitido con terapia de soporte en la institución. Si el evento ocurría tres veces siendo grado 2, dos veces siendo grado 3 o por primera vez siendo grado 4 se indicaba la suspensión del medicamento.

**Olaparib de mantenimiento en cáncer de ovario con mutación de *BRCA1/2*.** El olaparib (nombre comercial Lynpraza®) es un inhibidor oral de las enzimas Poli-ADP-ribosa-polimerasa 1, 2 y 3 también llamadas PARP1, PARP2 y PARP3 respectivamente, es producido por

AstraZeneca. Recibió aprobación regulatoria en Colombia para el tratamiento de mantenimiento de mujeres adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios III y IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia o FIGO), de trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación *BCRA1/2* (germinal o somática) que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

La aprobación para Colombia se basa en los resultados del estudio SOLO1, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia del olaparib en pacientes con reciente diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer seroso de alto grado o endometroide de ovario, peritoneal primario o de trompa de Falopio en estadio avanzado clasificado como FIGO III o IV, con mutación patogénica germinal o somática de *BRCA1* o *BRCA2*. Debían haber pasado por cirugía citoreductora, así como quimioterapia basada en platinos sin bevacizumab y con respuesta completa clínica y serológica al momento de la inclusión en el estudio.<sup>16</sup>

En el estudio se administró olaparib 300 mg o placebo, dos veces al día. La intervención se continuó hasta evidencia de pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable. Se suspende la intervención a los dos años en pacientes que permanecieron en respuesta completa. El desenlace principal fue SLP; se encontró que la SLP a tres años para el grupo de olaparib fue de 60 % mientras que en el grupo placebo fue de 27 % ( $p < 0.001$ ).

Los efectos adversos atribuidos al olaparib fueron en un 39 % de grado 3 o 4 entre los cuales se encuentran anemia (22 %) neutropenia (9 %), fatiga (4 %) diarrea (3 %), nuevos cánceres primarios (2 %) y leucemia mieloide aguda (1 %). Sin embargo, la mayoría de estos efectos adversos fueron manejados con interrupción

del medicamento (para los efectos grado 3 o 4) o reducción de dosis (efectos grado 1 y 2), en vez de discontinuación de la intervención. Las interrupciones eran ilimitadas, pero por un máximo de 14 días cada una y luego se debía hacer una reducción a 250 mg como primer paso y a 200 mg como segundo paso, si el médico tratante consideraba que era un efecto relacionado con la dosis. No se permitían mayores reducciones en la dosis.

La aprobación expedida por el Invima estipula la ampliación de la indicación de olaparib “en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con mutación *BRCA*, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino”. Otros medicamentos indicados para terapia de mantenimiento de cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con *BRCA* mutado son rucaparib o niraparib, pero aún no han recibido aprobación por parte del Invima.

**Olaparib en tratamiento de cáncer de mama metastásico con mutación germinal *BRCA1/2*.** El olaparib recibió ampliación de la aprobación por Invima para “El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal *BRCA1/2* *HER2*-negativo con ECOG-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano”.

La aprobación se basa en los resultados del estudio OlympiAD, un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 en el que se comparó la monoterapia con olaparib contra terapia estándar en pacientes con cáncer de mama metastásico con mutación germinal *BRCA1/2* y *HER2* negativo sin haber recibido más de dos esquemas de quimioterapia para enfermedad metastásica.<sup>17</sup> En el estudio se aleatorizaron en una relación 2:1 para recibir tabletas de olaparib

de 300 mg dos veces al día contra la terapia estándar que consistía en un solo medicamento por elección del médico. Se estableció como desenlace principal la SLP y se analizó por intención a tratar.

Participaron 302 pacientes y se encontró una SLP mayor en el grupo de olaparib (7 meses vs. 4.2 meses) con un HR de 0.58 con  $p < 0.001$ . Sin embargo, para la SG el HR fue de 0.90 con  $p = 0.57$ . La tasa de eventos adversos de grado 3 o 4 fue de 36.6 % en el grupo de olaparib y de 50.5 % en el grupo de terapia estándar y la discontinuación de terapia por toxicidad fue de 4.9 % y 7.7 % respectivamente. Entre los eventos reportados para olaparib los más frecuentes fueron anemia (16.1 %), neutropenia (9.3 %) y leucopenia (3.4 %). El manejo en casos de toxicidad fue similar al estudio SOLO1.

**Olaparib para cáncer de próstata metastásico resistente a castración.** El olaparib fue aprobado por el Invima para “el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a castración y con mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después de tratamiento con agentes hormonales de nueva generación”.

La aprobación se basa en los resultados del estudio PROfound, un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia del olaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, quienes hayan tenido progresión mientras recibían un nuevo agente hormonal (enzalutamida o abiraterona) y que tuvieran mutación en genes de reparación de recombinación homóloga preespecificados.<sup>18</sup> En la cohorte A, 245 pacientes tenían mutación en al menos uno de los siguientes: *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM*. En la cohorte B, 142 pacientes tenían mutación en al menos uno de los otros 12 genes (*BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*



y RAD54L) directamente de tejido tumoral. Los pacientes fueron aleatorizados en relación 2:1 para recibir una tableta de olaparib de 300 mg dos veces al día o la elección del médico entre enzalutamida o abiraterona. Se estableció como desenlace primario la SLP evaluada por imagen.

La SLP para la cohorte A fue de 7.4 meses para el grupo de olaparib y de 3.6 meses para el grupo control con un HR de 0.34 con  $p < 0.001$ . Para ambas cohortes la SLP fue de 5.8 meses para el grupo de olaparib y de 3.5 meses para el grupo control con HR de 0.49 con  $p < 0.001$ . La tasa de eventos adversos de grado 3 o mayores fue del 51 % en el grupo de olaparib y de 38 % en el grupo control. Entre los eventos reportados para el olaparib, los más frecuentes fueron: anemia (21 %), fatiga (3 %), vómito, disnea e infección urinaria (2 %). La toxicidad por olaparib fue manejada de forma similar al estudio SOLO1 pero se permitieron interrupciones por un máximo de cuatro semanas.

**Venetoclax más azacitidina en leucemia mieloide aguda.** El venetoclax (nombre comercial Venclaxta®) es un inhibidor de la molécula antiapoptótica BCL-2 que estimula la activación de la vía de muerte celular programada o apoptosis. El venetoclax es producido por Abbvie y fue aprobado en Colombia como terapia combinada con azacitidina (un agente hipometilante) para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensiva de inducción.

La aprobación se basa en el estudio VIALE-A, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, donde se comparó la eficacia y seguridad del venetoclax (400 mg vía oral diariamente durante días 1 a 28) combinado con azacitidina (75 mg/m<sup>2</sup> subcutáneo o intravenoso, diariamente durante días 1 a 7) versus placebo con azacitidina.<sup>19</sup> En VIALE-A se aleatorizaron 431 pacientes en relación 2:1 respectivamente. El desenlace principal fue la SG. Luego de

un seguimiento mediano de 20.5 meses, se encontró una SG de 14.7 meses en el grupo de venetoclax más azacitidina, comparado con 9.6 meses en el grupo de azacitidina, con una reducción del riesgo del 44 %. El desenlace secundario fue la remisión completa con o sin recuperación hematológica completa. Un 66.4 % de los pacientes en el grupo de intervención lograron remisión completa mientras que en el grupo control fue del 28.3 %.

Todos los pacientes del estudio tuvieron algún evento adverso y el 99 % de los pacientes en el grupo de intervención presentó eventos de grado 3 o más; los más frecuentes fueron: trombocitopenia (45 %), neutropenia (42 %), neutropenia febril (42 %) anemia (26 %), neumonía (20 %) y sepsis (6 %). Los otros eventos adversos de menor grado más frecuentes fueron: náuseas (44 %), constipación (43 %) y diarrea (41 %). Para manejar las toxicidades, en caso de conteo absoluto de neutrófilos  $< 500$ /microL, se suspendió el tratamiento de ambos medicamentos por máximo 14 días, y si en este día no había subido un 25 % se modificaba la dosis de la azacitidina.

El Invima amplía la indicación así: “venetoclax en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción”.

**Pertuzumab en neoadyuvancia para cáncer de mama HER2 positivo.** Pertuzumab (nombre comercial Perjeta) producido por ROCHE es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante específico contra el dominio de dimerización extracelular del HER2 que bloquea la heterodimerización de HER2 con otros miembros de la familia HER, inhibiendo la señalización intracelular a través de las vías del MAP y PI3K, que ocasiona la detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, induce citotoxicidad

celular mediada por anticuerpos.

Se amplió la indicación de pertuzumab en Colombia en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estado temprano con alto riesgo de recaída. La aprobación se basa en el estudio NeoSphere, un ensayo clínico aleatorizado de fase 2 multicéntrico donde se aleatorizaron (1:1:1:1) en cuatro grupos según el régimen de tratamiento y se estratificaron según si eran operables, localmente avanzados o tumores inflamatorios y según la expresión de receptores hormonales. Recibieron 4 ciclos en neoadyuvancia de trastuzumab (8 mg/kg en dosis de carga seguido por 6 mg/kg cada tres semanas) más docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, escalando, si es tolerado, a 100mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas; grupo A) o pertuzumab (dosis de carga de 840 mg seguido por 420 mg cada tres semanas) y trastuzumab más docetaxel (grupo B) o pertuzumab y trastuzumab (grupo C) o pertuzumab y docetaxel (grupo D). El desenlace principal fue pCR (respuesta patológica completa, por sus siglas en inglés) y fue analizado por intención a tratar.<sup>20</sup>

La pCR fue de 29 % en el grupo A, 45.8 % en el grupo B, 16.8 % en el grupo C y 24 % en el grupo D. La respuesta del grupo B fue significativamente mayor ( $p= 0.014$ ) a la del grupo A lo cual refleja la ventaja de la adición del pertuzumab al régimen de trastuzumab con docetaxel, siendo el tratamiento con mejor respuesta en el estudio. Los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia y no tuvieron diferencias significativas entre los grupos exceptuando al C, pues este presentó significativamente menor frecuencia de toxicidades. Durante el análisis a cinco años del estudio NeoSphere se encontró que, de todos los grupos, la SLP a cinco años de los pacientes con pCR (85 % [76-91]) fue significativamente mayor a los pacientes que no

la obtuvieron (76 % [71-81]) con un HR de 0.54 [IC 95 % 0.29-1.00].<sup>21</sup>

TRYPHAENA es un ensayo clínico aleatorizado de fase 2 que estudia la seguridad cardíaca del manejo neoadyuvante del cáncer de mama con trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia. Se aleatorizaron 225 pacientes en relación 1:1:1 para recibir tres esquemas distintos. El grupo A recibió 5FU, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) con trastuzumab y pertuzumab por 3 ciclos y luego se cambió el FEC por docetaxel durante otros 3 ciclos. El grupo B recibió 3 ciclos de FEC y luego 3 ciclos de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab. El grupo C recibió un taxano, carboplatino con trastuzumab y pertuzumab durante los 6 ciclos.<sup>22</sup> Solo dos pacientes presentaron disfunción sistólica izquierda sintomática pertenecientes al grupo de FEC y bloqueo dual anti HER2 concomitante. En 11 pacientes (4 en el grupo A, 4 en el B, 3 en el C) se presentó reducción asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) significativa, es decir, mayor al 10 % desde la línea de base confirmada y con una fracción resultante menor del 50 %. El manejo de los efectos adversos grado 3 o 4 y de la reducción significativa de la FEVI fue con la discontinuación del pertuzumab. La pCR para el TRYPHAENA fue del 61.6 % en el A, 57.3 en el B y 66.2 en el C. Este estudio encontró una baja frecuencia de eventos adversos cardíacos en el manejo neoadyuvante con bloqueo doble HER2 para cáncer de mama.

#### **En adyuvancia para cáncer de mama precoz HER2 positivo con alto riesgo de recaída.**

Pertuzumab también fue aprobado por el Invima para “el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída” gracias al estudio APHINITY, un ensayo clínico fase 3, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, placebo-controlado que incluyó 4805 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico operados con tumor >1 cm, ganglio

positivo o negativo. Asignados aleatoriamente 1:1 a uno de dos grupos de tratamiento para recibir quimioterapia y un año de pertuzumab o placebo (840 mg como dosis de carga, seguido de 420 mg IV cada tres semanas) y trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga, seguido por 6 mg/kg IV cada tres semanas), ambos comenzando con el primer ciclo taxanos por un máximo de 18 ciclos en un año. El tratamiento anti HER2 se administró en combinación con cualquiera de los siguientes esquemas de quimioterapia: 3 o 4 ciclos de 5 fluorouracilo más epirrubicina o doxorubicina más ciclofosfamida cada tres semanas, seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel cada tres semanas o paclitaxel por 12 semanas; 4 ciclos de ciclofosfamida más doxorubicina o epirrubicina cada dos o tres semanas, seguido por 4 ciclos de docetaxel cada tres semanas o paclitaxel por 12 semanas; o 6 ciclos de docetaxel más carboplatino cada tres semanas. La quimioterapia fue iniciada dentro de las ocho semanas postquirúrgicas, con una FEVI de por lo menos 55 %. Las pacientes con receptor hormonal positivo recibieron terapia endocrina planeada durante al menos cinco años. Las pacientes recibieron radioterapia según indicación clínica al finalizar la quimioterapia y en concomitancia con la terapia anti HER2.<sup>23</sup>

El desenlace principal fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) y los desenlaces secundarios, la SG y la SLE. La mediana de seguimiento en el grupo por intención de tratamiento fue de 45.4 meses. La tasa de SLEI a tres años fue de 94.1 % con pertuzumab vs. 93.2 % con placebo, con un HR 0.81 (IC 95 %, 0.66 a 1.00;  $p=0.045$ ) a favor de pertuzumab. El perfil de eventos adversos estuvo equilibrado entre los dos grupos; se produjeron eventos cardíacos primarios en 17 pacientes (0.7 %) con pertuzumab vs. 8 pacientes (0.3 %) con placebo. Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  más comunes (>5 % de los pacientes) fueron la diarrea y la neutropenia. La mayor diferencia absoluta fue para la diarrea (9.8 % con pertuzumab vs. 3.7 % con placebo). Se presentaron 18 (0.8 %) eventos

adversos fatales con pertuzumab vs. 20 (0.8 %) con placebo.

Se realizó un segundo análisis interino preplaneado para SG y SLEI, con una mediana de seguimiento de 74 meses. La SG a seis años fue del 95 % pertuzumab vs. 94 % placebo, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.17$  con HR 0.85), con una SLEI a seis años del 91 % pertuzumab vs. 88 % placebo, con un HR 0.76, IC 95 %, 0.64-0.91, derivando un claro beneficio de la cohorte con ganglio positivo, independientemente del estado del receptor hormonal y sin observar nuevas señales de seguridad.<sup>24</sup>

### Agentes citotóxicos

**Eribulina en cáncer de mama avanzado.** La eribulina (denominación común internacional: mesilato de eribulina), con el nombre comercial de Halaven y comercializado por Biotoscana, es un agente antimicrotúbulos que inhibe la fase de crecimiento sin afectar la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos, lo cual genera un bloqueo mitótico prolongado e irreversible, ocasionando una parada del ciclo celular en G2/M y disrupción de los husos mitóticos causando apoptosis.

La eribulina recibió aprobación del Invima para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ECOG 0-1 con progresión de la enfermedad después de al menos dos regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para las pacientes. Para pacientes con triples receptores negativos (hormonales y HER2) Halaven está indicado después de al menos un régimen de quimioterapia.

La aprobación se basó en el estudio clínico

abierto aleatorizado de fase III EMBRACE, que incluyó pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente con al menos dos y máximo cinco líneas de terapias previas para enfermedad avanzada, entre ellas una antraciclina y un taxano (a menos que estuviese contraindicado), con progresión en los seis meses siguientes al último esquema, con ECOG 0 – 2. Las pacientes fueron aleatorizadas 2:1 a mesilato de eribulina (1.4 mg/m<sup>2</sup> IV en 2 a 5 minutos, días 1 y 8 cada 21 días) o la terapia que el médico escogiera. Un total de 503 pacientes recibieron eribulina y 247 pacientes del grupo de control recibieron terapia que consistió en quimioterapia (total 97 % [antraciclinas 10 %, capecitabina 18 %, gemcitabina 19 %, taxanos 15 %, vinorelbina 25 %, otras quimioterapias 10 %]) u hormonoterapia (3 %). La duración media del tratamiento con eribulina fue 3.9 meses vs. 2.1 meses con quimioterapia. El 59% de las pacientes recibió 5 o más ciclos de eribulina. Se reportaron interrupción, retraso y reducción de dosis en 6 %, 49 % y 29 % de 503 pacientes, respectivamente, en el grupo de eribulina, y en 21 %, 41 % y 26 % de 238 pacientes, respectivamente, en el grupo de quimioterapia. La supervivencia mejoró significativamente en las mujeres asignadas a eribulina (mediana 13.1 meses, IC 95 %, 11.8-14.3) comparado con la quimioterapia (10.6 meses, 9.3-12.5; HR 0.81, IC 95 %, 0.66-0.99; p= 0.041).<sup>25</sup>

Los eventos adversos más comunes en ambos grupos fueron astenia o fatiga en todos los grados (paciente con eribulina 54 % vs. 40 % pacientes con quimioterapia) y neutropenia en todos los grados (paciente con eribulina 52 % vs. 30 % pacientes con quimioterapia). El 28 % (143/503) de las pacientes que recibieron eribulina presentó neutropenia grado 3 y 29 % (144/503) de las pacientes presentaron neutropenia grado 4. Se produjo neutropenia febril en 5 % (23/503) de las pacientes. Dos pacientes (0.4 %) murieron a raíz de complicaciones de la neutropenia febril. El evento adverso más común que ocasionó discontinuación de la terapia fue la neuropatía periférica en 5 % de las pacientes de eribulina.

La duración mediana de la exposición fue de 118 días para las pacientes que recibieron eribulina y de 63 días para las que recibieron terapia de control.

Se recomienda reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal, así: 1.1 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8, cada 21 días, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] de 15-49 mL/min) y 0.7 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8, cada 21 días en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

Es importante tener en cuenta que en Colombia solo se incluye el principio activo en el registro. Por lo anterior, la dosis equivalente a 1.4 mg de mesilato de eribulina es 1.23 mg de eribulina. El cálculo de la dosificación en Colombia es 1.23 mg/m<sup>2</sup>, 0.97 mg/m<sup>2</sup> y 0.62/m<sup>2</sup> mg para los peldaños 1, 2 y 3, respectivamente.

**Eribulina en liposarcoma avanzado.** La eribulina también recibe aprobación para el tratamiento de pacientes con liposarcoma irreseccable ECOG 0 en pacientes que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica.

La indicación se basa en un estudio clínico abierto, aleatorizado de fase III que incluyó pacientes con liposarcoma (LPS) indiferenciado, mixoide/células redondas o pleomórfico avanzado, con ECOG 0 – 2 y dos o más líneas de terapia previa, incluida antraciclinas, asignados 1:1 a mesilato de eribulina (1.4 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8) o dacarbazina (850, 1000 o 1200 mg/m<sup>2</sup> IV día 1) cada 21 días hasta progresión de enfermedad. Se analizaron la SG, SLP y seguridad. Fueron incluidos un total de 143 pacientes con LPS aleatorizados a recibir eribulina (71) o dacarbazina (72); 65

pacientes con LPS desdiferenciado (45.5 %), 55 pacientes con LPS mixoide/células redondas (38.5 %) y 23 pacientes con LPS pleomórfico (16.1 %). El tratamiento con eribulina mejoró significativamente la SG en comparación con dacarbazina (HR, 0.51; IC 95 %, 0.35-0.75,  $p < 0.001$ ), independientemente del subtipo histológico y la región geográfica. La mediana de SG fue de 15.6 meses para eribulina (IC 95 %, 10.2-18.6 meses) y 8.4 meses para dacarbazina (IC 95 %, 5.2-10.1 meses). La mediana de SLP para eribulina fue de 2.9 vs. 1.7 meses para dacarbazina (HR, 0.52; IC 95 %, 0.35-0.78  $p = 0.0015$ ).<sup>26</sup>

Los eventos adversos grado  $\geq 3$  fueron mayores con eribulina vs. dacarbazina (62.9 % vs. 51.4 respectivamente). Se presentó neutropenia grado  $\geq 3$  en 27.1 % vs. 15.3 % y la neuropatía sensorial periférica grado  $\geq 2$  en 8.6 vs. 0 %, para eribulina y dacarbazina, respectivamente. Los eventos adversos que llevaron a retirar el fármaco 7.1 % vs. 5.6 %, reducción de dosis 21.4 % vs. 9.7 %, interrupción de dosis en 30.0 % vs. 29.2 % para eribulina y dacarbazina, respectivamente. Se presentaron tres eventos grado V (fallecimientos) en el grupo de eribulina.

## Discusión

En este artículo se revisan las nuevas indicaciones para medicamentos oncológicos originales, excluyendo inhibidores de retén inmunológico, emitidas por el Invima entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Se realizó una revisión de la literatura de los principales estudios que originaron la aprobación inicial por la FDA en Estados Unidos y posteriormente por el Invima en Colombia.

El avance fue muy diverso y el tratamiento de muchos tipos de cáncer se vio transformado en cierta medida. Se resaltan áreas de notable progreso como en cáncer de mama avanzado o metastásico que recibió aprobaciones con

abemaciclib y olaparib. El cáncer de mama no metastásico HER2 positivo con la incorporación del doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab más pertuzumab. El cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo recibió nuevas opciones de terapia antiandrogénica con darolutamida y apalutamida. En cáncer de próstata metastásico se incorpora terapia dirigida con olaparib en pacientes con mutación del *BRCA1/2*. Otros tumores sólidos que recibieron aprobaciones con inhibidores de tirosina kinasa fueron el cáncer renal avanzado, el cáncer de tiroides resistente a yodo radioactivo, el carcinoma hepatocelular avanzado y el cáncer colorrectal metastásico. En el campo de la hematología también se obtuvieron aprobaciones de nuevos agentes en mieloma múltiple y en leucemia mieloide aguda.

Los inhibidores de tirosina kinasa, agentes anti HER2 y terapia antiandrogénica de última generación constituyen la mayoría de los agentes aprobados entre marzo 2020 y mayo 2022 en Colombia. Sin embargo, existen otros medicamentos con mecanismos de acción más novedosos que van perfilando por su efectividad en los ensayos clínicos como el venetoclax que inhibe la molécula antiapoptótica BCL-2 o el ixazomib que inhibe el proteasoma acumulando proteínas mal plegadas, para finalmente llevar a la apoptosis de la célula tumoral. Se aprobaron avances importantes en pacientes con mutaciones del gen *BRCA* con el constante crecimiento del olaparib, un inhibidor de las moléculas PARP que se encargan de realizar reparación del ADN de cadena simple. La eribulina fue el único medicamento citotóxico que se incluyó en esta revisión.

En cuanto a las toxicidades de grado 3 o mayores inducidas por medicamentos, las más frecuentes entre los inhibidores e tirosina kinasa son la neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga y diarrea, y cabe mencionar que los medicamentos que bloquean el VEGF sí tienen la

tendencia a generar hipertensión y deterioro de la función renal, como se evidencia en el estudio METEOR o en el SELECT. El ixazomib se encontró relacionado con otros efectos adversos como neuropatía periférica y exantema. Se encontró que las estrategias de atenuación de dosis en caso de toxicidades grado 3 o 4 eran distintas para cada molécula, pero el principio general era hacer reducciones de dosis como primera línea y observación, seguido por la suspensión del fármaco si la toxicidad no mejoraba.

En conclusión, la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de agentes antineoplásicos en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

### Colaboraciones

Mauricio Lema Medina contribuyó en el diseño del estudio, la interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Néstor Llinás contribuyó en el diseño del estudio, la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Andrés Bravo contribuyó en la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Juan Camilo Hernández contribuyó en la escritura del manuscrito.

### Biografía de autores

Mauricio Lema Medina. Médico, Especialista en Hemato-Oncología

Néstor Llinás. Médico, Especialista en Oncología Clínica.

Andrés Bravo. Médico.

Juan Camilo Hernández. Químico Farmacéutico.

## Referencias

1. Consultor Salud. [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25]. El Invima es objeto de nuevo ataque cibernético. Disponible en: <https://consultorsalud.com/Invima-objeto-ataque-cibernetico/>
2. Revista Semana. [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25]. Invima informó que su página web ya se encuentra habilitada después de inconvenientes técnicos. Disponible en: <https://www.semana.com/salud/articulo/Invima-informo-que-su-pagina-web-ya-se-encuentra-habilitada-despues-de-inconvenientes-tecnicos/202353/>
3. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>.
4. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001342>.
5. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
6. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer.* 2019;5(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.

7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3).
8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1814-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510016>.
9. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>.
10. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2430-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00972>.
11. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>.
12. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10126):1163-73. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
13. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
14. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2013;381(9863):303-12. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).
15. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-40. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
16. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-505. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.
17. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
18. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.
19. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>.
20. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
21. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory,

- or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(9):2278–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
  23. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>.
  24. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(13):1448–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204>.
  25. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet Lond Engl.* 2011;377(9769):914–23. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6).
  26. Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, Blay J-Y, Maki RG, Van Tine BA, et al. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(30):3433–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6605>.