



¿Ensayos clínicos o tratamiento estándar?
Opciones para el cáncer de la sangre

algún día es hoy  LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY™
fighting blood cancers

Bienvenida y presentaciones

¿Ensayos clínicos o tratamiento estándar?
Opciones para el cáncer de la sangre

algún día es hoy  LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY™
fighting blood cancers

John P. Leonard, MD

Decano Asociado de Investigación Clínica
Weill Cornell Medical College
Nueva York, NY

18 de marzo de 2015

Divulgación



- Asesoría
 - Celgene Corporation
 - Genentech, Inc.
 - Gilead Sciences, Inc.
 - Pharmacylics, Inc.
 - Seattle Genetics, Inc.
 - Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

3

Cómo se desarrolla un medicamento para el cáncer de la sangre

- Base preclínica: estudios de laboratorio
- Farmacología y fabricación
- Estudios en animales: toxicidad y eficacia
- **Estudios en seres humanos**
 - Fase I
 - Fase II
 - Fase III
 - Fase IV

4

Desarrollo de medicamentos para el cáncer de la sangre: desafíos únicos

- Muchas enfermedades distintas
 - Los enfoques de tratamiento varían desde la observación hasta el trasplante de médula ósea
- ¿Por qué necesitamos tratamientos nuevos?
 - Aumentar la tasa de curación
 - Mejorar la supervivencia
 - Reducir la toxicidad y los efectos secundarios
- Enfermedades relativamente raras
 - Se requieren colaboraciones multicéntricas o incluso internacionales
- Muchos fármacos existentes tienen una actividad importante

El costo del desarrollo de un medicamento puede exceder varios cientos de millones de dólares
Interés creciente en “enfermedades poco comunes” a medida que se pueden lograr avances

Ensayos de Fase I

- Reseña
 - Primera administración en seres humanos
 - Meta: determinar la dosis máxima tolerada de fármacos potencialmente activos
 - CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN: TOXICIDAD
 - Generalmente son estudios de grupo único en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento
 - A menudo alrededor de 20 pacientes
- Aspectos relacionados con el cáncer de la sangre
 - Es poco común que los estudios de primera administración en seres humanos se realicen en pacientes con cáncer de la sangre
 - Son más comunes los estudios de fase I “específicos para una enfermedad”
 - Los fármacos biológicos novedosos requieren nuevos diseños de ensayos
 - La dosis “biológicamente activa” es más adecuada que la dosis máxima tolerada
 - Criterio principal de valoración: sigue siendo la toxicidad

Ensayos de Fase II

- Muy comunes en oncología
 - Pueden estudiar varias dosis y horarios de administración
 - Meta: determinar la actividad sobre la enfermedad
 - CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN: EFICACIA
 - Es común tener muchos estudios científicos correlativos
 - A menudo son estudios de grupo único en pacientes recién diagnosticados o con enfermedad resistente al tratamiento
 - Normalmente de 20 a 80 pacientes
- Ensayo aleatorizado de Fase II
 - Se está volviendo más y más común
 - Necesario cuando no existe un grupo de “control histórico”
 - Puede estudiar distintos fármacos o combinaciones para determinar regímenes terapéuticos óptimos para el ensayo de fase III
 - Criterio principal de valoración: eficacia, pero no hay una comparación directa entre los dos grupos

7

Ensayos de Fase III

- Ensayos aleatorizados para evaluar definitivamente la eficacia
 - Dosis única y horario de administración determinados en la fase II
 - Grandes (más de 100 pacientes), con poder estadístico considerable
 - CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN: EFICACIA
 - Muy pocos estudios científicos correlativos
- Los placebos se usan rara vez en oncología
 - El grupo de control generalmente recibe el tratamiento estándar
 - Numerosos ejemplos de la importancia de ensayos aleatorizados de fase III en linfomas
 - La FDA tal vez permita un ensayo de grupo único si no hay un tratamiento estándar evidente (pertinente particularmente en el caso de enfermedades raras)

8

FDA: siglas en inglés de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Lecciones aprendidas sobre el cáncer de la sangre mediante los ensayos de fase III

- CHOP es el tratamiento estándar para el linfoma no Hodgkin agresivo
 - Estudio de alta prioridad sobre el linfoma
 - CHOP vs. MACOP-B vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM
 - Resultados equivalentes a excepción de la toxicidad
- ABVD es el tratamiento estándar para el linfoma de Hodgkin en una etapa avanzada
- Tratamiento CHOP abreviado más radioterapia es adecuado para el linfoma no Hodgkin agresivo localizado
 - CHOP x 3 + radioterapia vs. CHOP x 8
 - Mejores resultados en grupos de modalidad combinada

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; **CHOP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; **MACOP-B:** metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina; **m-BACOD:** bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, metotrexato, leucovorina; **NHL: ProMACE-CytaBOM:** ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, citarabina, bleomicina, vincristina, metotrexato y prednisona.

Lecciones aprendidas sobre la oncología mediante los ensayos de fase III

- Papel de la quimioterapia en dosis altas y del alotrasplante de células madre en el cáncer de seno de alto riesgo

R-CHOP para el linfoma difuso de células B grandes

Resumen de 4 ensayos aleatorizados grandes

- En comparación con CHOP, R-CHOP dio como resultado una mejoría estadística y clínicamente significativa en la remisión y supervivencia
- Se observaron beneficios en grupos con linfoma no Hodgkin de todas las edades y riesgos; es posible que los pacientes de bajo riesgo obtengan los mayores beneficios
- Si se administra R-CHOP como tratamiento inicial, no es necesario administrar rituximab para el “mantenimiento” después de la quimioterapia

R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

11

Ensayos recientes de fase III sobre el linfoma en Estados Unidos

- Linfoma de Hodgkin
 - ABVD vs. Stanford V
- Linfoma agresivo
 - EPOCH-R vs. CHOP-R
 - Autotrasplante de células madre en las primeras etapas vs. en una etapa avanzada
- Linfoma folicular
 - Ensayo RESORT
 - R-CHOP vs. CHOP + tositumomab I-131
 - Vacunación idiotípica (placebo)

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona
EPOCH-R: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, rituximab; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

12

Ensayos de Fase IV

- Ensayos “postcomercialización”
 - Grupos más grandes de pacientes para determinar características tóxicas adicionales (requeridos por la FDA para la aprobación)
 - Nuevas indicaciones
 - Nuevos horarios de administración
 - Nuevas vías de administración

FDA: siglas en inglés de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

13

Proyectos de laboratorio correlativos

- “Bancos” de suero y tumores
 - Están adquiriendo más importancia
 - Nuevas regulaciones exigen consentimientos exhaustivos
 - Importantes en la evaluación de “terapias dirigidas”

Tan importante para el futuro de la investigación del cáncer de la sangre como participar en ensayos clínicos grandes

14

¿Quién realiza los ensayos clínicos?

- Patrocinador (organizador)
 - Instituto Nacional del Cáncer
 - Grupos cooperativos (CALGB/Alianza, SWOG, ECOG)
 - Compañías farmacéuticas
 - Grupos de centros académicos y de tratamiento
 - Centros académicos y de tratamiento individuales
- Investigador (centro local)
 - Centros académicos/facultades universitarias de medicina
 - Hospitales grandes
 - Hospitales pequeños y clínicas
 - Consultorios clínicos pequeños
- Prácticamente todos los médicos “expertos en cáncer de la sangre” están llevando a cabo ensayos

15

Ventajas de la investigación

- Acceso a fármacos novedosos
- Atención médica “de vanguardia”
- Estandarización de la estadificación y el seguimiento médico
- Atención médica con enfoque de equipo
 - Enfermero encargado de ensayos; gestor de datos; otros médicos
 - Atención a los detalles
- Altruismo
- Expectativas razonables
 - Comprensión total del motivo y las metas del ensayo
 - Confianza de que se puede dejar de participar en el ensayo si se dispone de información nueva
 - Resultados de la investigación clínica
 - Paciencia...

16

Mitos sobre la investigación clínica

- Todas las investigaciones clínicas se llevan a cabo en centros médicos académicos grandes
- Uso de placebo y desvío del tratamiento estándar
- La investigación clínica aumenta el costo de la atención médica
- Todos los tratamientos de los ensayos clínicos son gratis

17

Ensayos clínicos sobre el cáncer

- Aproximadamente del 1 al 2 % de todos los pacientes se inscriben en ensayos clínicos
- Ensayos clínicos del grupo cooperativo del NCI de 1998 a 1999
 - 35 % de los pacientes tuvieron 60 años o más
 - 17 % de los pacientes tuvieron 70 años o más

NCI: siglas en inglés de Instituto Nacional del Cáncer.

18

¿Por qué no se inscriben los pacientes en los ensayos clínicos?

- Posibilidades
 - Falta de conocimiento (paciente y médico)
 - Naturaleza del tratamiento
 - Sensación de que no están en la última etapa y no necesitan participar en un ensayo
 - Temor a tratamientos que no han sido comprobados
 - Exclusión por enfermedades concomitantes
 - Complejidad del diseño del estudio y necesidad de someterse a procedimientos
 - Preocupaciones relacionadas con la percepción del beneficio
 - Insuficiente apoyo económico, logístico, social
 - Distancia
 - Incentivos financieros/factores desmotivadores para los médicos

19

La baja participación en los ensayos clínicos sobre el cáncer ocasiona la muerte innecesaria de pacientes

- Estudio sobre el linfoma difuso de células B grandes en Estados Unidos para comparar CHOP vs. CHOP-R
 - 600 pacientes inscritos a nivel nacional en más de 3 años
 - Para completarlo 1 año antes, se hubiera necesitado 100 pacientes más por año en todo el país
 - Esto es aproximadamente 1-2 pacientes por centro
- 20 % de mejoría en las tasas de curación
 - Durante 1 año, se diagnosticó esta enfermedad a 20,000 pacientes en los Estados Unidos
 - Completar el estudio 1 año antes hubiera salvado aproximadamente 4000 vidas

CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; CHOP-R: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

20

¿Un ensayo clínico es adecuado para usted?

- Hable con su médico para determinar:
 - Si participa como médico en los ensayos clínicos
 - Si no, ¿pueden remitirlo a un médico o centro participante para obtener información sobre el los ensayos clínicos?
 - La mayoría de los centros que se especializan en cáncer de la sangre participan en los ensayos
- Busque información y ayuda
 - LLS (www.LLS.org/espanol), otras organizaciones
 - Internet (p. ej., clinicaltrials.gov)
 - Sitios web de compañías
- Los ensayos clínicos son opciones que deberían por lo menos considerarse para cada situación

21

¿Ensayos clínicos o tratamiento estándar?

Opciones para el cáncer de la sangre

Sesión de preguntas y respuestas

Las diapositivas del orador se pueden descargar en www.LLS.org/programas

22

¿Ensayos clínicos o tratamiento estándar?

Opciones para el cáncer de la sangre

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) ofrece:

- Sesiones de conversación (chats) semanales en directo por Internet, moderadas por un trabajador social especializado en oncología, que ofrecen un foro agradable para compartir experiencias con otras personas.

➤ **PÁGINA WEB:** www.LLS.org/chat (los chats están en inglés)

- El Programa de Asistencia para Copagos ofrece ayuda económica a los pacientes con cáncer que reúnen los requisitos para ayudarlos con los gastos relacionados con el tratamiento y las primas de seguro médico. Los pacientes pueden presentar una solicitud de inscripción por Internet, o llamando a un especialista del programa por teléfono.

➤ **PÁGINA WEB:** www.LLS.org/copagos

➤ **TELÉFONO DE LLAMADA GRATUITA:** (877) 557-2672

- Para obtener más información sobre los tipos de cáncer de la sangre y otros programas de LLS, comuníquese con un Especialista en Información de LLS.

➤ **CORREO ELECTRÓNICO:** infocenter@LLS.org

➤ **TELÉFONO DE LLAMADA GRATUITA:** (800) 955-4572 (se habla español)

23