

*D. Alfredo Carrato Mena, Catedrático del Departamento de
Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid*

CERTIFICA:

*Que el trabajo titulado “**INTERACCIONES EN LA RUTA DE METABOLIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTI-DIANA ONCOLÓGICOS, COMO ESTRATEGIA PARA REDUCIR SU DOSIS Y COSTE TOTAL: SUNITINIB Y KETOCONAZOL**”, realizado por **D ENRIQUE GRANDE PULIDO**, ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el tribunal correspondiente, en la Universidad de Alcalá de Madrid.*

Lo que firmo, a los efectos oportunos, en Madrid a trece de septiembre de dos mil doce.

*Fdo: Prof. Alfredo Carrato
Director de la Tesis Doctoral*

Interacciones en la ruta de metabolización de los fármacos anti-diana oncológicos, como estrategia para reducir su dosis y coste total: sunitinib y ketoconazol

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**INTERACCIONES EN LA RUTA DE METABOLIZACIÓN DE LOS
FÁRMACOS ANTI-DIANA ONCOLÓGICOS, COMO
ESTRATEGIA PARA REDUCIR SU DOSIS Y COSTE TOTAL:
SUNITINIB Y KETOCONAZOL.**

TESIS DOCTORAL

ENRIQUE GRANDE PULIDO

Madrid, 2012

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA



**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**

 **Comunidad de Madrid**

**INTERACCIONES EN LA RUTA DE METABOLIZACIÓN DE LOS
FÁRMACOS ANTI-DIANA ONCOLÓGICOS, COMO
ESTRATEGIA PARA REDUCIR SU DOSIS Y COSTE TOTAL:
SUNITINIB Y KETOCONAZOL.**

Director de Tesis:

Prof. Alfredo Carrato Mena

Agradecimientos

Hay muchas personas que, de un modo u otro, han participado en este trabajo. Quisiera con estas breves líneas expresarles mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar a mi director de tesis, el Profesor Alfredo Carrato, por su apoyo incondicional, su ejemplo diario, su ímpetu y, sobretodo, por haberme dado la oportunidad de desarrollar mi trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Médica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid quienes me han animado a la realización de esta tesis.

A las personas que forman el equipo de la Plataforma de Ensayos Clínicos (CAIBER) en el Hospital Ramón y Cajal, especialmente a Mónica, May, Amaya y Marisa.

Al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, por la confianza y el soporte económico del proyecto.

A mi familia, por preocuparse o alegrarse conmigo, por compartir este y otros muchos más deseos.

A mi padre, por su tesón.

A Sara, su hija Flor y su hermano Friki, que siempre están para darle un beso o recibir un mimo.

A Helena, la base en la que se cimenta todo y que hace que la rueda gire.

**INTERACCIONES EN LA RUTA DE METABOLIZACIÓN DE LOS
FÁRMACOS ANTI-DIANA ONCOLÓGICOS, COMO
ESTRATEGIA PARA REDUCIR SU DOSIS Y COSTE TOTAL:
SUNITINIB Y KETOCONAZOL.**

Abreviaturas

AEM = Agencia Española del Medicamento

AUC = área bajo la curva concentración-tiempo

AUC 0- ∞ = área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 a infinito.

AUC 0-t = área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última concentración medida (t).

AUC t- ∞ = AUC desde la última concentración medida a tiempo t hasta infinito.

CEIC = Comité Ético de Investigación Clínica.

Cl = aclaramiento plasmático

cm = centímetros

Cmax = concentración máxima o pico

Cmin = concentración mínima

CRD = Cuaderno de Recogida de Datos

dl = decilitro

DS = desviación estándar

EMA = Europea Medicines Agency

ECG = electrocardiograma

F = biodisponibilidad

FC = frecuencia cardiaca

FDA = Food and Drug Administration

g = gramos

h = horas

ICER = Incremental Cost Effectiveness Ratio

kg = kilogramos

kl = kilolitros

l = litros

mg = miligramos (10^{-3} g)

min = minutos

ml = mililitros

mm = milímetros

mm Hg = milímetros de mercurio

MRT = tiempo medio de residencia

ms = milisegundos

mg = microgramos (10^{-6} g)

ng = nanogramos (10^{-9} g)

Nº = número

pg = picogramos (10^{-12} g)

PR = intervalo comprendido entre la onda P y el complejo QRS del ECG

QALY = Quality Adjusted Life Year

QT = intervalo comprendido entre el comienzo del complejo QRS del ECG hasta el final de la onda T.

QTc = intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RR = intervalo comprendido entre dos ondas R de dos complejos QRS consecutivos del electrocardiograma

s = segundos

Tª = temperatura

TA = tensión arterial

TA s = tensión arterial sistólica

TA d = tensión arterial diastólica

Interacciones en la ruta de metabolización de los fármacos anti-diana oncológicos, como estrategia para reducir su dosis y coste total: sunitinib y ketoconazol

T_{max} = tiempo en el que se alcanza la C_{max} .

T_{min} = tiempo en el que se alcanza la C_{min}

$T_{1/2}$ = vida media de eliminación

U = unidad

UEC = unidad de ensayos clínicos

V_d = volumen de distribución aparente

Vol = voluntario

Resumen en castellano

Título

Interacciones en la ruta de metabolización de los fármacos anti-diana oncológicos, como estrategia para reducir su dosis y coste total: sunitinib y ketoconazol.

Objetivo

Evaluar la farmacocinética (PK) y seguridad de diferentes dosis de sunitinib (25mg y 37,5mg) cuando se administran en combinación con ketoconazol (200mg y 400mg) y seleccionar la pauta cuyos parámetros PK sean similares a los obtenidos tras la administración de sunitinib 50mg en dosis única.

Material y Métodos

Ensayo clínico en fase I, piloto, abierto, aleatorizado, paralelo y cruzado posteriormente, de interacción. Se reclutaron 12 voluntarios sanos varones que fueron divididos en dos grupos. Los voluntarios del grupo 1 recibieron de manera aleatoria, con un periodo de lavado de 28 días, sunitinib 50mg, sunitinib 37,5mg + ketoconazol 200mg ó sunitinib 37,5mg + ketoconazol 400mg. Los voluntarios del grupo 2 recibieron los mismos tratamientos pero la dosis de sunitinib fue de 25mg en vez de 37,5mg. Las concentraciones plasmáticas de sunitinib fueron determinadas de forma ciega mediante cromatografía líquida con detección espectrofotométrica de masas en tándem. Para el análisis estadístico se empleó el análisis de la varianza de los parámetros cinéticos AUC_{0-72} y C_{max} transformados logarítmicamente y la aplicación de los intervalos de confianza (IC) para el 90%.

Resultados

En el grupo 1 para la pauta de sunitinib 37,5mg + ketoconazol 200mg vs sunitinib 50mg el ratio para AUC_{0-72} fue 113,89 IC90 (105,66-122,76) y para C_{max} fue 101,13 IC90

(93,33- 109,58) y con ketoconazol 400mg vs sunitinib 50mg el ratio para C_{max} fué 104,12 IC90 (96.09- 112.83) pero para AUC_{0-72} fue 124,87 IC90 (115,85-134,60). En el grupo 2 tanto las concentraciones plasmáticas como los parámetros cinéticos obtenidos con las pautas de combinación fueron inferiores respecto sunitinib 50mg. Al comparar en cada grupo los resultados obtenidos con ketoconazol 200mg y ketoconazol 400mg, los límites del IC90 para AUC_{0-72} y C_{max} siempre estuvieron comprendidos entre 80-125. No se observaron efectos adversos graves.

Conclusiones

De todas las pautas de combinación estudiadas, sólo con sunitinib 37,5mg + ketoconazol 200mg se obtuvieron resultados bioequivalentes, que deben confirmarse en un estudio con un mínimo de 12 voluntarios según las guías de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ambas dosis de ketoconazol inhibieron el citocromo p450 de forma similar. La coadministración de Sunitinib y Ketoconazol fue bien tolerada

Resumen en Inglés

Title

Interactions on the route of drug metabolism of anti-cancer targets, as a strategy to reduce the dose and total cost: sunitinib and ketoconazole.

Objectives

To evaluate the pharmacokinetics (PK) and safety of different doses of sunitinib (25 mg and 37.5 mg) when administered in combination with ketoconazole (200mg and 400mg) and select the pattern whose PK parameters are similar to those obtained after administration of a single dose of sunitinib 50mg.

Material and Methods

Phase I clinical trial, pilot, open, randomized, parallel, crossover with later interaction. We recruited 12 healthy male volunteers who were divided into two groups. Volunteers in group 1 received at random, with a washout period of 28 days, 50mg sunitinib, sunitinib 37.5 mg + 200mg ketoconazole or sunitinib 37.5 mg + 400mg ketoconazole. The volunteers in Group 2 received the same treatment but sunitinib dose was 25 mg instead of 37.5 mg. Sunitinib plasma concentrations were determined in a blinded fashion by liquid chromatography with mass tandem spectrophotometric detection. For statistical analysis was used for analysis of variance kinetic parameters AUC_{0-72} and C_{max} transformed logarithmically, and the application of the confidence intervals (CI) for 90%.

Results

In group 1 for the schedule of sunitinib 37.5 mg sunitinib + 200mg ketoconazole vs 50mg sunitinib, the ratio for AUC_{0-72} was 113.89 CI90 (105.66 to 122.76) and C_{max} was 101.13 CI90 (93.33 - 109.58), and the ratio for ketoconazole 400mg vs 50mg sunitinib was C_{max} CI90 104.12 (96.09-112.83) but for AUC_{0-72} was 124.87 CI90 (115.85 to

134.60). In group 2, both plasma concentrations and kinetic parameters obtained with the combination regimens were lower compared sunitinib 50mg. By comparing in each group the results with ketoconazole 200mg and 400mg, the limits of CI90 for AUC_{0-72} and C_{max} ranged between 80-125. No severe adverse effects were observed.

Conclusions

Among the different studied combination regimens, only sunitinib 37.5 mg + 200mg ketoconazole results were bioequivalent to 50 mg sunitinib. These data need to be confirmed in a study with a minimum of 12 volunteers according to the guidelines of the European Medicines Agency (EMA). Both doses of ketoconazole inhibit cytochrome p450 similarly. Coadministration of Ketoconazole and Sunitinib was well tolerated.

1. ÍNDICE

Agradecimientos	4
Abreviaturas	6
Resumen en Castellano	9
Resumen en Inglés	11
1. ÍNDICE	13
2. INTRODUCCIÓN	19
2.1. Inhibidores de la tirosina cinasa de utilización más frecuente en la práctica clínica habitual, en el tratamiento de pacientes con cáncer	20
2.1.1. Sorafenib	23
2.1.2. Imatinib	27
2.1.3. Pazopanib	32
2.1.4. Vandetanib	35
2.1.5. Lapatinib	37
2.2. Sunitinib como agente inhibidor de múltiples dianas en cáncer	39
2.2.1. Mecanismo de acción	39
2.2.2. Estudios preclínicos	41
2.2.3. Estudios farmacocinéticos	42
2.2.4. Sunitinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de células renales avanzado	44
2.2.5. Sunitinib en el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST)	47
2.2.6. Sunitinib en el tratamiento de pacientes con	48

tumor neuroendocrino de páncreas (pNET)	
2.2.7. Estudios farmacoeconómicos de sunitinib bajo el prisma del Sistema Nacional de Salud de España	48
2.3. El complejo enzimático CYP3A4 como principal ruta de metabolización de los inhibidores de tirosina cinasa	49
2.4. El coste económico para el Sistema Nacional de Salud de los inhibidores de tirosina cinasa	53
2.5. Estrategias para interferir en las rutas de metabolización del Citocromo P450	56
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	60
4. OBJETIVOS	62
4.1. Objetivo Principal	63
4.2. Objetivos Secundarios	63
5. MATERIAL Y MÉTODOS	64
5.1. Diseño del estudio	65
5.2. Investigadores	65
5.3. Promotor	65
5.4. Monitor del estudio	65
5.5. Compromisos éticos	66
5.6. Sistemas de control de calidad del estudio	66
5.7. Criterios de selección de los participantes	67
5.7.1. Criterios de inclusión	67
5.7.2. Criterios de exclusión	68
5.8. Abandonos	69
5.9. Tratamiento	69

5.9.1. Medicación del estudio	69
5.9.2. Relación entre la administración del fármaco y la ingesta	70
5.9.3. Administración de líquidos	71
5.9.4. Actividad física	71
5.10. Cumplimiento del tratamiento	71
5.11. Medicación previa y concomitante	71
5.12. Procedimientos del estudio	72
5.12.1. Procedimientos	72
5.12.2. Selección de los participantes	72
5.12.3. Control de seguridad	74
5.12.4. Fase de tratamiento	75
5.12.5. Determinaciones de laboratorio	77
5.12.6. Procedimientos de recogida de datos clínicos (PA, FC y ECG)	78
5.12.7. Periodo de lavado	78
5.12.8. Causas de retirada del estudio.	78
5.13. Enmascaramiento de las determinaciones	78
5.14. Recogida e interpretación de acontecimientos adversos	79
5.15. Análisis cinético	82
5.15.1. Tiempos de muestreo	82
5.15.2. Preparación de las muestras	83
5.15.3. Método analítico	83
5.15.4. Análisis farmacocinético	84
5.16. Análisis estadístico	85

5.16.1. Determinación del tamaño de la muestra	85
5.16.2. Método de aleatorización	85
5.16.3. Evaluación de los datos	86
5.16.4. Método estadístico	87
5.17. Modificaciones al protocolo	88
6. RESULTADOS	89
6.1. Población del estudio	90
6.1.1. Fechas del estudio	90
6.1.2. Inclusión y calendario de los participantes en el estudio	90
6.1.3. Características de los voluntarios incluidos	91
6.1.4. Tratamientos farmacológicos previos y concomitantes	92
6.1.5. Cumplimiento del tratamiento	93
6.1.6. Desviaciones del protocolo	93
6.2. Análisis farmacocinético	94
6.2.1. Niveles plasmáticos y parámetros farmacocinéticos para sunitinib	94
6.3. Análisis de bioequivalencia	99
6.3.1. Concentraciones de sunitinib	99
6.4. Análisis de la dosis de Ketoconazol necesaria para inhibir el citocromo p450	100
6.5. Tolerabilidad y Seguridad	103
6.5.1 Acontecimientos adversos	103
6.5.2. Análisis de seguridad	104

6.5.3. Evaluación de la prolongación del QTc	105
6.5.4. Análisis del perfil hepático	111
7. DISCUSIÓN	113
7.1. Farmacocinética	115
7.2. Seguridad	118
7.3. Limitaciones del estudio	120
8. CONCLUSIONES	123
9. BIBLIOGRAFÍA	125
10. ANEXOS	151
10.1. Protocolo clínico del estudio	152
10.2. Carta de aprobación del CEIC	202
10.3. Carta de concesión de beca del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad	204
10.4. Memoria Económica del proyecto	207
10.5. Declaración de Helsinki	208

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Inhibidores de la tirosina cinasa de utilización más frecuente en la práctica clínica habitual en el tratamiento de pacientes con cáncer

Se estima que cada año en Europa, si se excluyen los tumores cutáneos no melanoma, se diagnostican 3,2 millones de nuevos casos de tumores sólidos y que 1,7 millones de europeos mueren al año por esta enfermedad.¹ Las tasas de mortalidad asociadas a la mayoría de tumores han descendido en los últimos 20 años.^{2,3,4} En esta línea, se ha observado en las dos últimas décadas un aumento en la supervivencia global de los pacientes diagnosticados de cáncer.⁵ Este aumento en la supervivencia se debe en parte a la prevención primaria, a la detección precoz de los tumores más frecuentes,⁶ al desarrollo de comités multidisciplinares de tumores⁷ y, sobretudo, a la sucesiva aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes con tumores sólidos diseminados incluyendo el cáncer de mama,^{8,9,10} el cáncer de colon^{11,12,13} y el cáncer de pulmón.^{14,15,16}

La quimioterapia convencional presenta limitaciones tanto en su eficacia como en su toxicidad.¹⁷ En la pasada década, los avances en la comprensión de la biología de la señalización celular han llevado al diseño y a la introducción en el armamentario contra el cáncer de nuevos fármacos dirigidos contra dianas específicas implicadas en el crecimiento de los tumores.¹⁸ En teoría, al actuar de una manera más selectiva contra las células tumorales que contra las células sanas adyacentes, los agentes dirigidos contra dianas moleculares podrían ofrecer una mejor eficacia antitumoral junto a una menor toxicidad en los pacientes respecto a la quimioterapia clásica.^{19,20,21} Los tratamientos dirigidos contra dianas moleculares han revolucionado el manejo de

muchas neoplasias y han contribuido recientemente a la mejoría en las tasas de supervivencia de distintos tumores y de subgrupos de pacientes dentro de los tumores sólidos más frecuentes.^{22,23,24,25,26}

Los factores de crecimiento y sus receptores son componentes fundamentales de las rutas de transducción de señales en la célula tumoral.²⁷ La mayoría de los factores de crecimiento están constituidos de una porción extracelular, otra transmembrana y otra intracitoplasmática que contiene los dominios de tirosina cinasa.²⁸ La unión del factor de crecimiento al dominio extracelular conlleva generalmente un cambio en la estructura tridimensional del receptor que finaliza bien directamente o bien mediante dimerización con otro receptor de membrana en la activación de la función tirosina cinasa intracitoplasmática.²⁹ La activación de los receptores de tirosina cinasa regula muchos de los procesos clave implicados en la proliferación, crecimiento y supervivencia de la célula, en el proceso de organogénesis, neovascularización, y reparación y/o regeneración de tejidos. En las células normales, la actividad de los receptores de tirosina cinasa se encuentra estrictamente regulada por la propia célula. La alteración en su regulación se encuentra presente en mayor o menor medida en la mayoría de tumores sólidos a través de mutaciones de tipo ‘ganancia de función’, o por la presencia de reordenamientos génicos, amplificación de genes, sobreexpresión del receptor o por estimulación autocrina, paracrina o endocrina tanto del receptor como de sus ligandos.^{30,31} En muchos casos, la activación anómala del receptor está involucrada no sólo en el desarrollo inicial de estos tumores sólidos sino en su progresión y resistencia a distintos tratamientos. Su implicación en distintas etapas de la enfermedad convierten a los receptores de tirosina cinasa una prometedora diana en el tratamiento de los tumores sólidos.³²

Cuanto mayor sea la implicación del receptor de tirosina cinasa sobre el que se

hace diana en la proliferación celular, mayor será la posibilidad de éxito del tratamiento.

³³ Este es el concepto que se conoce como ‘adicción al oncogén’ y es lo que investigadores de todo el mundo persiguen encontrar en cada tipo de tumor. ^{34,35,36,37}

Desafortunadamente, no es tan sencilla la biología molecular de los tumores, de manera que numerosos procesos genéticos y epigenéticos influyen en la expresión y funcionalidad de los distintos receptores de tirosina cinasa y sus vías de señalización intracelulares. ^{38,39,40}

Existen dos tipos principales de terapias dirigidas contra los receptores de factores de crecimiento tumoral que se aplican en la clínica diaria para el tratamiento de pacientes con cáncer; los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de tirosina cinasa. ^{41,42,43}

Los anticuerpos monoclonales se desarrollaron gracias a la tecnología de los hibridomas descubierta por Köhler y Milstein en 1975. ⁴⁴ Los primeros anticuerpos monoclonales murinos empleados en la clínica tuvieron poco éxito debido a su corta vida media y a la inmunogenicidad que ocasionaban. ⁴⁵ La mejoría en la tecnología permitió el desarrollo de nuevos anticuerpos quiméricos y humanizados que vencieron estas desventajas y mejoraron su perfil clínico. ⁴⁶ Se postulan distintos mecanismos de acción antitumoral de los anticuerpos monoclonales ya que parece que algunos no sólo actúan bloqueando la unión del factor de crecimiento/ligando a la porción extracelular del receptor de la tirosina cinasa sino que actuarían también sirviendo de marcador de la célula tumoral al fijarse a los receptores de superficie de las mismas y desencadenando la citotoxicidad dependiente de anticuerpo y la citotoxicidad dependiente del complemento, regulando, por tanto, la actuación del sistema inmune sobre el tumor. ^{47,48}

Por su parte, los inhibidores de tirosina cinasa son moléculas pequeñas, de bajo peso molecular, que son eficaces tanto para bloquear proteínas cinasas de receptores

unidos a la membrana celular como para bloquear otras proteínas cinasas que participan en las rutas de señalización intracelulares.⁴⁹ Los inhibidores de tirosina cinasa pueden disponer de una estructura química muy diversa, clasificándose principalmente en aquellos que son análogos del ATP (adenosin tri-fosfato), los de unión al dominio catalítico, los de unión al dominio no-catalítico, los productos naturales y los ligandos de unión a cinasa que derivan en una conformación inactiva de la proteína. La mayoría de los inhibidores de tirosina cinasa que se emplean en clínica se unen al dominio tirosina cinasa de la porción intracelular del receptor de membrana impidiendo de manera competitiva la unión del ATP, y por tanto, bloqueando la activación de la cascada de señalización intracelular resultante.^{50,51} Muchos de estos inhibidores de tirosina cinasa, como es el caso de sunitinib, pueden inhibir a múltiples tirosinas cinasas debido a su homología estructural dentro de las mismas familias de proteínas cinasas.⁵²

En Oncología, esta capacidad para inhibir distintas proteínas intracelulares proporciona un amplio abanico de posibilidades a la hora de tratar a los pacientes, pero añade toxicidad y pierde especificidad y capacidad de seleccionar molecularmente a qué paciente tratar con un determinado fármaco.^{53,54,55}

2.1.1 Sorafenib

Mecanismo de acción

Aunque inicialmente diseñado para inhibir la serín-treonín cinasa intracelular RAF, sorafenib es además un inhibidor de bajo peso molecular de los dominios de tirosina cinasa de los receptores de factores de crecimiento del factor del endotelio vascular (VEGFR), del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), del recetor de membrana FMS-like tirosina cinasa-3 (Flt-3), de c-Kit y del

receptor RET.⁵⁶

Metabolismo y Farmacocinética

Tras la administración oral de sorafenib, se alcanza un pico plasmático a las 3 horas aproximadamente, con una vida media de eliminación que oscila entre las 25 y las 48 horas.⁵⁷ El equilibrio estacionario de sorafenib se alcanza tras la administración repetida de la dosis de 400 mg dos veces al día durante 7 días. La biodisponibilidad de sorafenib es relativamente baja, oscilando entre el 38 y el 49% y se reduce hasta el 29% si se acompaña de la ingesta rica en grasas. La dosis de 400 mg dos veces al día proporciona una exposición plasmática mayor que la dosis única de 800 mg.⁵⁸ Sorafenib se une en un 99,5% a proteínas plasmáticas. El fármaco se distribuye ampliamente por los tejidos, debido principalmente a sus propiedades lipofílicas. El 77% de la dosis de sorafenib se excreta en las heces, mientras que el 19% se elimina por la orina en forma del metabolito derivado de la glucoronización.⁵⁹

El metabolismo de sorafenib tiene lugar en primera instancia en el hígado por el sistema del citocromo CYP3A4 y por glucoronización mediada por UGT1A9.⁶⁰ El empleo concomitante de inductores del CYP3A4 parece resultar en niveles plasmáticos menores de sorafenib, pero no queda claro que estos niveles se vean influenciados por inhibidores de la misma enzima metabólica.⁶¹ La administración concomitante de sorafenib con agentes quimioterápicos que son conjugados por UGT1A1, como lo son irinotecán, docetaxel y doxorubicina, pueden resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de estos agentes.^{62,63,64,65} Sorafenib se administra a una dosis de 400 mg dos veces al día, sin requerir ajuste de dosis según la edad, sexo, peso o función renal.^{66,67} Sin embargo, aún no está claramente establecida la dosis que se debe administrar a los pacientes con disfunción hepática.⁶⁸

Los efectos adversos de sorafenib son similares a la mayoría de los de sunitinib, aunque no en la misma intensidad, siendo los habitualmente encontrados la astenia, diarrea, náuseas, síndrome mano-pie, alopecia, sangrado e hipertensión arterial.⁶⁹

Por su parte, la alteración en la función tiroidea, ocurre con menor frecuencia que con sunitinib.^{70,71} La reducción temporal de la dosis a 400 mg al día o a la misma dosis administrada cada 48 horas suele ser suficiente para el control de los efectos adversos de sorafenib.⁷²

Actividad Clínica

Sorafenib cuenta con la aprobación para el tratamiento de los pacientes con tumores de células renales avanzados o metastásicos.⁷³ Sorafenib fue comparado frente a placebo en un estudio fase III denominado TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial)⁷⁴ llevado a cabo en pacientes con cáncer renal de células claras metastásico que habían fracasado o que no toleraron un tratamiento previo con citoquinas. La mediana de supervivencia libre de progresión resultó superior en los pacientes que recibieron el tratamiento con sorafenib frente a los que recibieron el placebo (24 frente a 12 semanas; $p < 0.0001$). Los resultados del estudio TARGET se actualizaron posteriormente, mostrándose una ventaja en términos de mediana de supervivencia global a favor de sorafenib cuando se censuraron los datos de aquellos pacientes que una vez asignados al brazo de placebo se cruzaron a recibir sorafenib a la progresión (17,8 frente a 14,3 meses).⁷⁵

También se han llevado a cabo estudios con sorafenib como tratamiento de inicio de pacientes con cáncer renal metastásico. La supervivencia libre de progresión fue similar entre los pacientes que recibieron sorafenib frente a los que recibieron interferón como agente único, pero los pacientes que recibieron sorafenib presentaron mejores tasa

de reducción del tamaño tumoral así como unas mejores tasas en las escalas de calidad de vida.⁷⁶ La combinación de sorafenib con interferón no parece alcanzar una eficacia sinérgica, probablemente debido al solapamiento de toxicidades entre ambos fármacos.^{77,78,79} Es de destacar un claro beneficio clínico en aquellos pacientes tratados con sorafenib a dosis de 400 mg dos veces al día que al progresar recibieron una dosis superior de 600 mg induciendo a pensar que quizás, la dosis óptima de sorafenib pudiera ser más elevada que la aprobada en ficha técnica.⁸⁰

Sorafenib se ha administrado también en combinación con bevacizumab en pacientes con cáncer renal avanzado, demostrando una tasa de respuesta prometedora en el 48% de los pacientes, pero a costa de una toxicidad elevada en forma de hipertensión arterial y síndrome mano-pie difícilmente tolerable en la práctica diaria.⁸¹

En histologías de cáncer renal distintas a las del tumor de células claras, sorafenib también ha demostrado actividad clínica significativa, principalmente en carcinomas de los ductos colectores, en papilares y en carcinomas cromóforos de células renales.^{82,83,84,85}

El empleo de sorafenib en el tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer renal está siendo investigado en el estudio ASSURE (Adjuvant Sorafenib and Sunitinib in Unfavorable Renal Cell Carcinoma) así como en el estudio SORCE (Sorafenib with placebo in patients with Resected primary renal Cell carcinoma), en el que se comparan 1 ó 3 años de sorafenib adyuvante frente a placebo tras la cirugía inicial en pacientes con cáncer de células renales con riesgo alto o intermedio de recaída.⁸⁶

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma se ha considerado clásicamente como un tumor resistente a la quimioterapia.⁸⁷ En su etiopatogenia, las alteraciones de la vía de señalización de RAS/RAF/MAPK parecen jugar un papel clave y ésta fue la base racional para la administración de sorafenib en este tumor. Actualmente, sorafenib

es el tratamiento sistémico estándar para aquellos hepatocarcinomas no subsidiarios de tratamiento locorregional con intención curativa.^{88,89} El estudio SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) fue el estudio pivotal de fase III que dio la aprobación a sorafenib en este tipo de pacientes.⁹⁰ Un total de 602 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado que no habían recibido terapia previa sistémica para su enfermedad fueron aleatorizados a recibir placebo o sorafenib. Los pacientes que recibieron el tratamiento con el inhibidor de cinasas presentaron, de manera significativa, una mayor mediana de supervivencia global (10,7 meses) frente a los 7,9 meses que alcanzaron los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión radiológica fue también superior para el brazo de los pacientes que recibieron tratamiento con sorafenib (5,5 meses frente a 2,8 meses, $p < 0.0012$). A pesar de estos resultados en las variables de supervivencia, la tasa de respuestas objetivas radiológicas medidas en términos de criterios RECIST fue sólo del 2% para los pacientes tratados con sorafenib.⁹¹

2.1.2 Imatinib

Mecanismo de acción

La principal indicación del mesilato de imatinib es la leucemia mieloide crónica, enfermedad ocasionada por la presencia de una proteína de fusión BCR-ABL con capacidad oncogénica y contra la que este fármaco fue inicialmente diseñado.⁹² El tratamiento en monoterapia con imatinib demostró ser superior al que hasta entonces era considerado el tratamiento estándar para este tipo de leucemias, el interferón, alcanzando una mayor tasa de respuestas hematológicas y citogenéticas, junto a una mayor supervivencia libre de progresión y menor toxicidad.⁹³ Posteriormente, se

observó que imatinib era capaz de inhibir in vitro el crecimiento de líneas celulares de tumor del estroma gastrointestinal (GIST), a través del bloqueo de la actividad cinasa de los receptores de membrana c-KIT y PDGFR que se hallan implicados en la etiopatogenia de esta enfermedad.⁹⁴

Metabolismo y Farmacocinética

Imatinib se administra en forma de cápsulas o comprimidos alcanzando una biodisponibilidad del 98%.⁹⁵ La ingesta no tiene un impacto significativo en la absorción del fármaco.⁹⁶ Tras la administración oral, la concentración máxima plasmática se alcanza en 1,5 a 6 horas.⁹⁷ Una vez alcanzado el estado estacionario, el pico de concentración plasmática (C_{max}) y el área de concentración bajo la curva (AUC) son de 2,9 µg/mL y 61,9 µg. h/mL, respectivamente.⁹⁸ La variabilidad interindividual de la farmacocinética en el estado estacionario es considerable, alcanzando diferencias de hasta el 40% de AUC.⁹⁹

Imatinib se distribuye ampliamente por todos los tejidos pero no atraviesa la barrera hematoencefálica en concentración suficiente.¹⁰⁰ Se estima que más del 95% del imatinib en suero se encuentra unido a albúmina o a glicoproteína ácida-α1 (AAG).¹⁰¹ Sólo la porción no unida a albúmina es biológicamente activa. Debido a que la AAG es un reactante de fase aguda y que éste puede fluctuar a lo largo del curso de la enfermedad, se ha intentado utilizar como explicación para la gran variabilidad interindividual del aclaramiento y de la toxicidad de imatinib.¹⁰²

Imatinib se metaboliza principalmente por el complejo enzimático CYP3A4 del citocromo P450 del hígado, y con menor contribución por el CYP1A2, CYP2D6 y el CYP2C9.^{103,104} El principal metabolito derivado es el CGP74588, que cuenta con una potencia biológica similar a la de imatinib y representa aproximadamente el 20-25% del

total de fármaco en suero en el equilibrio estacionario.¹⁰⁵ Los inhibidores del CYP3A4 como el ketoconazol, la eritromicina o el jugo de pomelo aumentan los niveles plasmáticos de imatinib.¹⁰⁶ Por el contrario, los inductores de la enzima del citocromo como la dexametasona, la fenitoína o la rifampicina, disminuyen los niveles plasmáticos del fármaco.^{107,108}

La vida media de imatinib es de 19 horas con un rango que oscila entre las 14 y las 23 horas.¹⁰⁹ El 67% de la dosis se excreta por las heces y el 13% por la orina.¹¹⁰ En los pacientes con leucemia mieloide crónica se ha observado que el aclaramiento del fármaco aumenta al aumentar el índice de masa corporal.¹¹¹

Actividad Clínica

El primer paciente con GIST metastásico en el que se demostró la actividad de imatinib se comunicó en el año 2001 por el grupo Finlandés.¹¹² Menos de dos años después, el estudio finés-americano B2222 comunicó los datos de imatinib administrado a dosis de 400 mg ó de 600 mg al día como agente único en 147 pacientes con GIST metastásico.¹¹³ Los pacientes que recibieron la dosis de 400 mg (n=73) pudieron aumentar la misma a 600 u 800 mg al día tras la progresión de su enfermedad. Tras 63 meses de seguimiento, las tasas de respuestas radiológicas objetivas fueron del 68,5% y del 67,6% para las dosis de 400 y 600 mg respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 20 y 26 meses para cada uno de los grupos con una tasa de supervivencia global a los 12 meses del 88% para todos los pacientes. En la última actualización del estudio, tras 9,4 años de seguimiento, el 17,7% (n=26) de los pacientes continúa en tratamiento y la tasa de supervivencia global a 9 años es del 35%.¹¹⁴ La masa tumoral basal, dividida en cuartiles, resultó ser predictor de supervivencia a largo plazo. De este modo, la tasa de supervivencia global a 9 años de los pacientes que

presentaban una carga tumoral en el menor de los cuartiles era del 53% mientras que sólo alcanzó el 23% en aquellos pacientes con una mayor carga tumoral al inicio. Resultó de gran interés traslacional el estudio retrospectivo del devenir clínico de los 127 pacientes de los cuáles se pudo analizar el genotipo en muestra biopsia.¹¹⁵ Un total de 112 pacientes de los 127 analizados presentaron mutación en c-KIT (85 en el exón 11 y 23 el exón 9), 6 pacientes presentaron mutación en PDGFR y en 9 de los pacientes no se encontró mutación causal de la enfermedad (wild-type o nativo).¹¹⁶ Los pacientes con mutación en el exón 11 presentaron mayor posibilidad de alcanzar una respuesta parcial con imatinib que aquellos con mutación en el exón 9, o aquellos con mutación en PDGFR o fenotipo wild-type (83,5%, 47,8%, y 0% respectivamente).

Basados en los datos del estudio B2222, la Agencia americana reguladora FDA, aprobó el uso de imatinib para los pacientes con GIST metastásico.¹¹⁷

Debido a la incertidumbre generada alrededor de cuál debía ser la dosis óptima de imatinib, dos estudios de fase III se comenzaron de manera simultánea. Por un lado, el estudio americano y canadiense, denominado US-CDN, cuyo objetivo principal fue la supervivencia global y que reclutó un total de 746 pacientes con GIST metastásico o irreseccable en 9 meses.¹¹⁸ Tras una mediana de seguimiento de 4 años y medio, no se objetivaron diferencias significativas en términos de tasas objetivas de respuestas radiológicas alcanzadas entre los brazos de 400 mg o de 600 mg al día (45% de tasas de repuestas radiológicas objetivas pro criterios RECIST en ambos brazos), ni en medianas de supervivencia libre de progresión (18 y 20 meses respectivamente para los brazos de 400 y 600 mg), o en medianas de supervivencia global (55 meses para los pacientes que recibieron inicialmente la dosis de 400 y 51 meses para los que recibieron la dosis de 600 mg). Tras la progresión al tratamiento estándar de imatinib a dosis de 400 mg, un 33% de los pacientes que recibieron altas dosis del fármaco alcanzaron bien una tasa de

repuesta radiológica o una estabilización prolongada de su enfermedad.¹¹⁹ Por otro lado, un consorcio de países europeos, junto a la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y Australia, llevó a cabo un segundo estudio con un diseño idéntico al US-CDN y que se denominó EU-AUS.¹²⁰ Tras 25 meses de seguimiento, la mediana de supervivencia libre de progresión resultó ser ligeramente superior en el brazo de pacientes tratados con imatinib a dosis de 400 mg que aquellos tratados con la dosis de 600 mg al día (56% frente a 50% con $p = 0.026$). Sin embargo, tras un seguimiento mayor de 40 meses, la supervivencia libre de progresión perdió la significación estadística.¹²¹ De los 247 pacientes con progresión a la dosis estándar de imatinib, 133 pacientes recibieron una dosis superior de imatinib. De estos pacientes, hasta el 29% de ellos alcanzaron beneficio clínico, permaneciendo libres de progresión el 18% de los pacientes.¹²²

A pesar de una completa resección macroscópica del GIST primario, la supervivencia global a 5 años tras la resección es del 54% y la tasa de supervivencia libre de enfermedad tras la cirugía es de apenas el 45%.¹²³ Estos datos llevaron a la realización de un estudio fase II por el grupo ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group). El estudio se Z9001 evaluó las diferencias en supervivencia libre de recaída entre dos brazos de pacientes con GIST primario completamente resecado, sin evidencia de enfermedad a distancia, y con un tamaño del tumor de más de 3 centímetros, a recibir imatinib adyuvante por un año a la dosis de 400 mg al día (N = 359) o placebo (N = 354).¹²⁴ Con una mediana de seguimiento de 19,7 meses, la supervivencia libre de recaída a un año fue del 98% en los pacientes tratados con imatinib por el 83% en los pacientes tratados con placebo, con una razón de probabilidad global de 0.35 (IC95% 0,22-0,53) con un valor estadísticamente significativo con $p < 0.0001$. En el momento del reporte inicial, no se habían alcanzado

diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (razón de probabilidad 0,66 con IC95% 0,22-2,03).¹²⁵

Basado en estos hallazgos, la FDA aprobó el uso de imatinib adyuvante para el tratamiento de aquellos pacientes con GIST reseccionado con riesgo importante de recaída.¹²⁶

Otra de las preguntas que el estudio ACOSOG Z9001 dejó sin contestar fue el de la duración óptima del tratamiento adyuvante.¹²⁷ El grupo escandinavo de sarcomas (SSG) llevó a cabo el ensayo fase III SSG XVIII/AIO en pacientes con GIST de alto riesgo de recaída tras resección quirúrgica.¹²⁸ En este estudio se comparó administrar tras la cirugía un tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg al día por un año o por 3 años de tratamiento. Un total de 400 pacientes fueron reclutados para el estudio. La tasa de supervivencia libre de recaída a 5 años fue del 65,3% en el grupo de pacientes tratados con imatinib por 3 años frente al 47,9% en los pacientes tratados únicamente por un año. De manera importante, la supervivencia global resultó ser del mismo modo significativa a favor del brazo tratado con el mayor periodo de tiempo; tasa de pacientes vivos a 3 años del 92% frente al 81,7% en el brazo de un único año de tratamiento adyuvante.¹²⁹

2.1.3 Pazopanib

Mecanismo de acción

Pazopanib es una indazolipirimidina que compite con el ATP para unirse a la porción intracelular del dominio de tirosina cinasa de varios receptores de factores de crecimiento tumorales e implicados en angiogénesis.¹³⁰ Su efecto antiangiogénico se encuentra mediado por su capacidad para inhibir los tres receptores conocidos del

VEGFR (VEGFR-1, -2, y -3) así como el PDGFR- β implicado en el crecimiento y proliferación de los pericitos.¹³¹ Al bloquear la actividad de estos receptores, pazopanib es capaz de inhibir la neoangiogénesis tumoral induciendo una disminución de la proliferación de las células endoteliales, de su supervivencia, de la permeabilidad vascular y de la migración celular.¹³² Pazopanib es capaz, así mismo, de inhibir a una amplia variedad de otros receptores de tirosina cinasa entre los que se incluyen c-Kit, el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR-1 y -3), el receptor de la interleucina-2 y el receptor inducible de la cinasa de células T (Lck).¹³³

Metabolismo y Farmacocinética

Con una dosis oral de 800 mg al día, la mediana de área bajo la curva de concentración plasmática es de 1.037 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, y la mediana de concentración plasmática máxima (C_{max}) es de 58,1 $\mu\text{g/mL}$. Las concentraciones pico máximas se alcanzan tras 2-4 horas de la administración.¹³⁴ Dosis mayores de 800 mg al día no aumentan de manera significativa ni el área bajo la curva ni la C_{max}.¹³⁵

La absorción de pazopanib se afecta por dos factores; cuando pazopanib se administra aplastando los comprimidos, el área bajo la curva se incrementa un 46% y la C_{max} se multiplica por 2 veces comparado con la administración de los comprimidos completos con la misma dosis; y cuando pazopanib se administra junto a la comida, independientemente del contenido en grasas de ésta, el área bajo la curva y la C_{max} se incrementa igualmente por 2 veces.¹³⁶

En el plasma, pazopanib se une a proteínas en más del 99% y presenta un metabolismo hepático a través del complejo enzimático CYP3A4 del citocromo P450 y en menor medida de los complejos enzimáticos CYP1A2 y CYP2C8.¹³⁷ La eliminación del fármaco se produce principalmente por las heces y sólo un 4% del fármaco se

excreta vía urinaria.¹³⁸ Tras la administración de una dosis de 800 mg, la vida media del fármaco es de 30,9 horas. Una dosis de 800 mg administrados una vez al día, resulta en una concentración plasmática en equilibrio estacionario equivalente a la administración de la dosis de 400 mg dos veces al día.¹³⁹ La farmacocinética de pazopanib es similar a la de sunitinib y sorafenib, pero cuenta con alguna diferencia.¹⁴⁰ Los 3 inhibidores de tirosina cinasa se encuentran en plasma altamente unidos a proteínas y se metabolizan por el citocromo P450, concretamente por la isoenzima CYP3A4, lo cual requiere una valoración cuidadosa de las medicaciones concomitantes. Pazopanib y sunitinib son capaces de poder ser administrados una vez al día, mientras que sorafenib requiere una administración cada 12 horas. Los tres inhibidores cuentan con un metabolismo hepático fundamental y una escasa eliminación renal. No obstante, aunque tienen todos una mínima eliminación por la orina, sorafenib y sunitinib (19% y 16%, respectivamente) cuentan con una mayor eliminación por esta vía que pazopanib. La ingesta afecta a la absorción de sorafenib y de pazopanib y no así ocurre con sunitinib que puede ser administrado tanto con o sin la presencia de comida.¹⁴¹

Actividad clínica

La aprobación que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha facilitado a Pazopanib es la del tratamiento de los pacientes con cáncer de células renales avanzado o metastásico.¹⁴² La aprobación se consiguió en base a los resultados del estudio pivotal de fase III, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo (Estudio VEG105192).¹⁴³ En este estudio, los pacientes con cáncer de células renales metastásicos que pudieron haber recibido tratamiento previo basado en citoquinas, se aleatorizaron 2:1 a recibir pazopanib a dosis de 800 mg al día o placebo hasta la progresión o intolerancia. Del total de 435 pacientes tratados, el 54% resultaron ser pacientes *naive* para

tratamiento previo y el 46% habían recibido tratamiento con citoquinas.¹⁴⁴ En aquellos pacientes que no habían recibido un tratamiento previo para su enfermedad avanzada, pazopanib prolongó la supervivencia libre de progresión frente a placebo de manera clínica y estadísticamente significativa (11,1 frente a 2,8 meses; con una razón de probabilidad de 0,40 y un IC95% 0,27-0,60). Entre los pacientes tratados con citoquinas previas, la supervivencia libre de progresión fue del mismo modo superior a los pacientes que fueron tratados con pazopanib (7,4 frente a 4,2 meses, con una razón de probabilidad de 0,54 y un IC95% 0,35—0,84). Las tasas de respuestas radiológicas objetivas por criterios RECIST fueron del 32% y del 29% en el subgrupo de pacientes *naive* a tratamiento previo y tras citoquinas respectivamente. Las tasas de respuestas radiológicas obtenidas por los pacientes tratados con placebo fueron inferiores al 5% en ambos subgrupos.^{145, 146}

2.1.4 Vandetanib

Mecanismo de acción

Vandetanib, antes conocido como ZD6474, es un inhibidor de bajo peso molecular de los dominios de tirosina cinasa intracelulares de los receptores de crecimiento del VEGF (VEGFR-2), del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del receptor reorganizado en la transfección (RET).¹⁴⁷ La actividad mostrada por vandetanib en el laboratorio tanto como agente antiangiogénico como antitumoral intrínseco hizo que se desarrollase en la clínica en múltiples indicaciones, aunque la aprobación final se ha limitado a los pacientes con cáncer medular de tiroides a través de la acción del fármaco sobre el receptor de membrana RET.^{148,149,150}

Metabolismo y farmacocinética

Los estudios *in vitro* han demostrado que la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 es la principal enzima involucrada en el metabolismo del fármaco.¹⁵¹ Vandetanib es convertido por la CYP3A4 a N-desmetilvandetanib y por las mono-oxigenasas continentales de flavina en el riñón (FMO1) y en el hígado (FMO3) a N-óxido vandetanib.¹⁵²

Administrado a la dosis aprobada de 300 mg una vez al día, la concentración máxima tras la administración del fármaco se alcanza a las 4-7,5 horas alcanzando una vida media en plasma de 120 horas. El equilibrio estacionario se alcanza tras un mínimo de 28 días de administración continua de la medicación. El volumen de distribución del fármaco es amplio y cuenta con una absorción intestinal lenta.¹⁵³ Las principales toxicidades limitantes de dosis asociadas con vandetanib son diarrea, hipertensión y rash cutáneo.

Actividad clínica

Vandetanib acaba de ser aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de los pacientes con carcinoma medular de tiroides avanzado o metastásico.¹⁵⁴

El estudio que ha proporcionado la aprobación para el tratamiento de este tipo histológico de pacientes con cáncer de tiroides ha sido el estudio ZETA.¹⁵⁵ Entre Diciembre y Noviembre de 2007, un total de 331 pacientes con carcinoma medular de tiroides avanzado se aleatorizaron con una proporción 2:1 a recibir vandetanib a la dosis de 300 mg al día o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 24 meses, se objetivó que vandetanib prolongó de manera clínica y estadísticamente significativa la supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados en el estudio (19,3 frente a 30,5 meses; razón de probabilidad de 0,46 con un IC95% de 0,31 a 0,69; $p < 0.001$). Así

mismo, se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tasa de respuestas (45% frente a 13%; $p < 0.001$), tasa de control de la enfermedad ($p < 0.001$), y respuesta bioquímica según los niveles de calcitonina y del antígeno carcinoembrionario (CEA) ($p < 0.001$).

2.1.5 Lapatinib

Mecanismo de acción

Lapatinib es una 4-anilinoquinazolina de bajo peso molecular que actúa a modo de inhibidor competitivo de los dominios intracelulares de tirosina cinasa de los receptores del de la familia del factor de crecimiento epidérmico EGFR o HER-1 y del HER-2 ó erb-B2-Neu.¹⁵⁶

Metabolismo y Farmacocinética

Tras la administración oral, concentraciones plasmáticas del fármaco se objetivan a los 15 minutos, y las concentraciones pico aparecen alrededor de las 4 horas tras la toma del medicamento.¹⁵⁷ La vida media en plasma de lapatinib parece aumentarse según la dosis, de manera que puede oscilar entre las 6 y las 14 horas según aumentamos la dosis desde 10 hasta los 250 mg.¹⁵⁸ El equilibrio estacionario con lapatinib se alcanza a los 6-7 días de la administración continuada.¹⁵⁹ La biodisponibilidad de lapatinib se aumenta de tres a cuatro veces cuando se administra con comida, y, por tanto, se recomienda su toma en condiciones de ayuno.^{160,161,162} Lapatinib se une a proteínas plasmáticas, tanto albúmina como la glicoproteína ácida- α 1 en más del 99%.^{163,164}

Los estudios *in vitro* demuestran que lapatinib se metaboliza de manera principal

por el hígado a través del complejo enzimático P450, principalmente, al igual que el resto de inhibidores de tirosina cinasa, a través del CYP3A4.¹⁶⁵ Lapatinib se sabe que es uno de los sustratos del transportador de salida ABCB1 (Pgp), así como del CYP2C8.^{166,167} Se conoce así mismo, que inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol no tienen efecto sobre la absorción del fármaco, pero sí que son capaces de alterar su metabolismo, produciendo la administración simultánea un aumento significativo en el área bajo la curva (aumento de 3,57 veces la media con un IC95% de 3,07 a 4,15), la concentración máxima plasmática (con un aumento medio de 2,14 veces, con un IC95% de 1,74 a 2,64) y la vida media de lapatinib en el plasma (con un aumento medio de 1,66 veces, con un IC95% de 1,50 a 1,84 veces). Por su parte, inductores del CYP3A4 tienen influencia no sólo en las concentraciones plasmáticas, que descienden de manera significativa en todos sus parámetros, sino también en la tasa de absorción del fármaco que desciende un 72%. Por tanto, se debería tener en cuenta en la práctica clínica el empleo de inductores o inhibidores del complejo enzimático CYP3A4 a la hora de plantear el tratamiento con una dosis determinada de lapatinib.^{168,169,170}

Actividad Clínica

Lapatinib se encuentra aprobado para su uso en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico con presencia del receptor HER-2 que hayan fracasado a tratamiento previo con antraciclinas, taxanos y trastuzumab.¹⁷¹

En estudios preclínicos en líneas celulares de cáncer de mama refractarias a trastuzumab, lapatinib demostró que era capaz de disminuir la tasa de proliferación celular así como de disminuir la fosforilación de AKT intracelular.¹⁷² Lo mismo ocurrió cuando se trataron líneas celulares y xenoinjertos de modelos murinos de cáncer de mama HER-2 positivas con expresión de la mutación resistente a trastuzumab p95-

HER-2. ^{173,174}

El beneficio de lapatinib en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivas que habían fracasado a un tratamiento previo basado en trastuzumab se demostró en un estudio fase III que aleatorizó a 399 pacientes a recibir capecitabina en monoterapia a la dosis de 2.500 mg/m² en los días 1 a 14 cada 21 días o la combinación de capecitabina a la dosis de 2.000 mg/m² junto a lapatinib a la dosis de 1.250 mg al día. ^{175,176} Se demostró que el brazo de combinación de lapatinib y capecitabina era superior en términos de reducción del riesgo de progresión frente al brazo de la monoterapia (razón de probabilidad de 0,49, con IC95% de 2,34 a 0,71; p < 0.001), doblándose el tiempo hasta la progresión de la enfermedad de esta manera. Debido a una tasa de eventos cardíacos del 4% en los pacientes que recibían trastuzumab, la seguridad cardíaca de lapatinib se evaluó en un conjunto de 3.689 pacientes tratados dentro de ensayo clínico con este fármaco. Sólo un 0,2% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca a lo largo de la administración de lapatinib, y hasta un 1,4% de los pacientes presentaron efectos adversos cardíacos asintomáticos que se recuperaron parcial o totalmente tras la suspensión de la medicación en la mayoría de los pacientes. ^{177,178} En el análisis final de la supervivencia en el estudio de registro, que se ha comunicado recientemente, se demostró que lapatinib en combinación con quimioterapia presentaba una fuerte tendencia a aumentar la supervivencia global aunque no alcanzó la significación estadística (64,7 semanas frente a 75 semanas, con una razón de probabilidad de 0,87, IC95% 0,71 a 1,08; p = 0.21). ¹⁷⁹

2.2 Sunitinib como agente inhibidor de múltiples dianas en cáncer

2.2.1 Mecanismo de acción

El malato de sunitinib (Sutent ®; Pfizer Inc), anteriormente conocido como SU11248, es un potente inhibidor competitivo del ATP que se une a la subunidad catalítica de tirosina cinasa de la porción intracelular de un amplio grupo de receptores de tirosina cinasa entre los que se encuentran el del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, -2, y -3), el del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α , y - β), el receptor del factor de crecimiento de células madre (KIT), el receptor del factor de crecimiento de colonias de macrófagos (CSF-1R), el receptor de tirosina cinasa Fms-like-3 (FLT-3), y el receptor de tirosina cinasa de reordenamiento durante las transfección (RET).^{180,181,182,183,184,185}

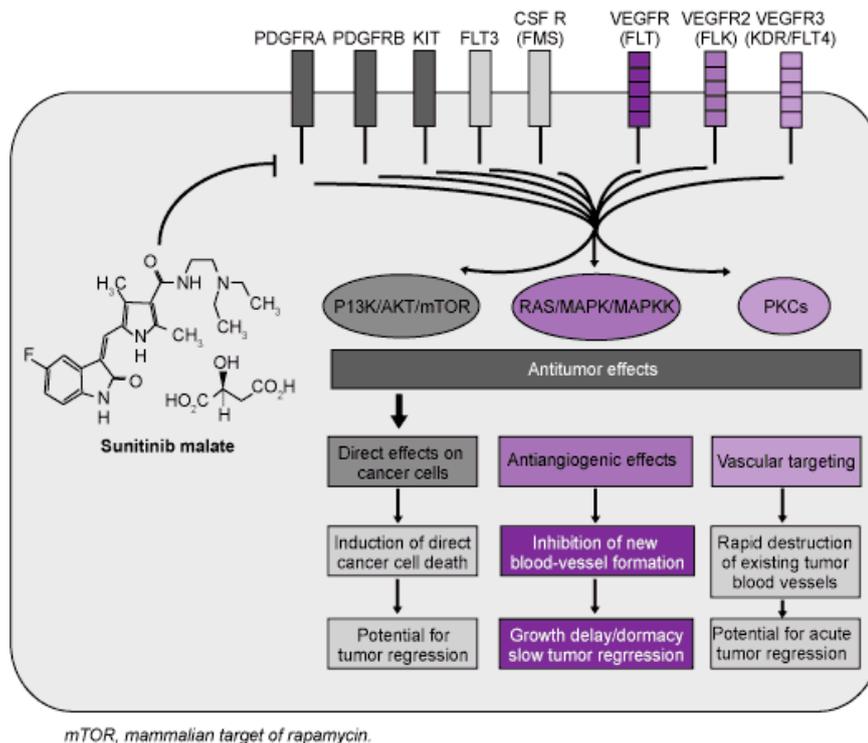


Figura 1. Mecanismo de acción de sunitinib. Figura extraída del website

http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Treatment%20Updates/GIST%202009/Module/Current_and_Future_Therapies/Pages/Page%205.aspx

Cada uno de los receptores de tirosina cinasa que inhibe sunitinib se encuentra implicado en procesos críticos del desarrollo tumoral. La alteración de la regulación de

la función del VEGFR y su secreción excesiva por parte del tumor, es clave en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que nutren y oxigenan al tumor facilitando su crecimiento y expansión.^{186,187,188,189,190} La angiogénesis es imprescindible para el crecimiento y la metastatización de la mayoría, si no todos, los tumores sólidos.^{191,192,193} Además del VEGFR, el PDGFR- β que se encuentra expresado principalmente en los pericitos, así como sus ligandos, también se ha visto implicado en la neoangiogénesis tumoral regulando el correcto funcionamiento de los nuevos vasos formados.^{194,195,196,197} El reclutamiento de pericitos a los neovasos que se están formando en respuesta al estímulo proangiogénico producido por los tumores sólidos, origina vasos con mayor maduración y estabilidad que aseguran un adecuado flujo sanguíneo a la neoplasia.^{198,199,200} Otros receptores de tirosina cinasa que son inhibidos por sunitinib se encuentran directamente implicados en el desarrollo inicial del tumor al sufrir mutaciones activadoras, como es el caso de KIT y PDGFR- α que juegan un papel fundamental en la patogénesis de los GIST.^{201,202,203} Así mismo, la mutación o el reordenamiento del FLT-3 o RET se encuentra implicado en la patogénesis de la leucemia mieloide aguda y en cáncer de tiroides respectivamente.^{204,205,206,207,208}

Por último, se ha objetivado que VEGFR-3 se encuentra involucrado en la linfangiogénesis tumoral y en la metastatización de varios tumores sólidos y CSF-1R se encuentra implicado en la diseminación de la enfermedad en las pacientes con cáncer de mama.^{209,210,211,212,213,214}

Este amplio espectro de actividad es lo que ha permitido el desarrollo clínico de sunitinib en una amplia variedad de tumores sólidos con un mayor o menor éxito.

2.2.2 Estudios preclínicos

La capacidad de sunitinib de inhibir receptores de tirosina cinasa críticos en el

desarrollo de distintos tumores sólidos ha sido investigada en distintos modelos murinos de xenoinjertos.^{215,216} La inhibición de los distintos receptores de tirosina cinasa inducida por sunitinib se demostró que resultaba dependiente de la dosis y el tiempo de administración.²¹⁷ Así mismo, la eficacia antitumoral de sunitinib demostró ser dependiente de la dosis en distintos modelos de xenoinjertos murinos, modelos transgénicos y modelos de tumores inducidos por carcinógenos.^{218,219} También sunitinib demostró en modelos animales de experimentación impedir la diseminación de la enfermedad, que pudiera ser eficaz para evitar la metastatización a distancia de tumores primarios de alto riesgo.²²⁰

Numerosos estudios han demostrado cómo sunitinib puede inhibir la angiogénesis tumoral *in vivo*.^{221,222,223} En estos estudios se demostró que sunitinib no sólo era capaz de impedir el crecimiento de las células endoteliales, sino que también retrasaba el crecimiento de líneas celulares de distintos tumores incluyendo tumores de tiroides, GIST, gliomas y de leucemia mieloide aguda.^{224,225,226,227} Estos datos demuestran la capacidad antitumoral de sunitinib por sí mismo y de manera independiente a su acción antiangiogénica.

En modelos de xenoinjertos llevados a cabo con distintos tumores sólidos se ha observado sinergia en la combinación de sunitinib con distintos agentes quimioterápicos como taxanos, doxorubicina, cisplatino o fluropirimidinas.^{228,229,230,231,232}

Sunitinib también demostró una actividad sinérgica en combinación con radioterapia cuando se administró a modelos como el del carcinoma de pulmón de Lewis, sarcomas, tumores de cabeza y cuello, o el glioblastoma multiforme entre otros.^{233,234,235,236}

2.2.3 Estudios farmacocinéticos

Basado en los estudios iniciales de fase I, la dosis recomendada de sunitinib para los estudios clínicos posteriores fue de 50 mg al día administrados durante 4 semanas de manera consecutiva seguidas de dos semanas de descanso (esquema 4/2). El perfil de seguridad que se objetivó con esta dosis y esquema fue bien tolerado con una toxicidad manejable y predecible.^{237,238,239} Los esquemas de administración continua de 37,5 mg al día se postula que son al menos tan eficaces como los esquemas discontinuos a la vez que se alcanzan unas concentraciones plasmáticas muy similares y el perfil de efectos adversos pudiera ser diferente.

La principal toxicidad limitante de dosis asociada a sunitinib en los estudios iniciales fue la astenia, que suele aparecer a las 2 semanas del comienzo del tratamiento.²⁴⁰ Ya en menor medida, otras toxicidades frecuentes que se observaron con el fármaco fueron las náuseas y vómitos, diarrea, neutropenia, trombopenia, y decoloración de la piel y del pelo.^{241,242} La frecuencia y severidad de los efectos adversos se asoció a la mayor exposición al fármaco.

La farmacocinética de sunitinib resultó ser similar entre los pacientes con tumores sólidos tratados y los voluntarios sanos que recibieron la medicación.^{243,244} La vida media de sunitinib en el plasma oscila entre las 40 y las 60 horas y las de su metabolito activo, el SU12662 entre las 80 y las 110 horas con una concentración máxima que se alcanza a las 6-12 horas. El equilibrio estacionario de sunitinib y de SU12662 se alcanza típicamente a los 10-14 días.²⁴⁵ La farmacocinética de sunitinib y de su principal metabolito apenas se alteraba de manera significativa con la administración diaria repetida a los regímenes de dosis probados.^{246,247,248}

Los estudios con microsomas hepáticos humanos indican que sunitinib se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP3A4 perteneciente al complejo enzimático del citocromo P450.²⁴⁹ A través del CYP3A4, sunitinib se metaboliza a

SU12662, su metabolito activo, que posteriormente es metabolizado de nuevo por el CYP3A4 a un segundo metabolito ya con menor actividad.²⁵⁰ El SU12662 supone aproximadamente el 30% del total de fármaco en plasma. Sunitinib se elimina principalmente a través de la heces, concretamente en un 61%, mientras que por orina se excreta a penas el 16%.²⁵¹ El empleo de sunitinib junto a inductores del CYP3A4 como la rifampicina en voluntarios sanos resultó en una disminución de la dosis total en plasma de sunitinib y SU12662 en un 23 y 46% respectivamente.²⁵²

La biodisponibilidad de sunitinib no se afecta con la ingesta, aunque ésta sea rica en grasas, por lo que sunitinib puede ser ingerido tanto con la comida como en ayunas sin que se afecte de manera significativa su farmacocinética.²⁵³

Un análisis muy interesante de los datos farmacocinéticos de sunitinib fue elaborado por Houk et al.²⁵⁴ Se analizaron los datos de los niveles plasmáticos de 443 de los 639 pacientes tratados bajo ensayo clínico con el fármaco hasta ese momento y se correlacionaron con los parámetros de seguridad y eficacia. De manera estadísticamente significativa a mayor nivel de exposición plasmática de sunitinib medida en términos de área bajo la curva, mayor resultaba el tiempo hasta la progresión, la tasa de respuestas radiológicas y la supervivencia global de los pacientes, independientemente del tumor para el cuál se hubiese empleado el fármaco. Así mismo, a mayor exposición al fármaco mayores eran los efectos adversos en términos de incidencia pero no así de severidad. Esto tiene una amplia transcendencia en el manejo clínico del fármaco, ya que un buen control de los eventos adversos conlleva una mejor optimización de la dosis y, por tanto, un mayor beneficio clínico para los pacientes.²⁵⁵

2.2.4 Sunitinib en el tratamiento de pacientes con cáncer de células renales avanzado

El cáncer renal supone el 3% del total de tumores sólidos en los adultos y tras la nefrectomía, apenas se disponían de fármacos eficaces para su tratamiento hasta la llegada de los inhibidores de tirosina cinasa a mediados de la década pasada.²⁵⁶

Dos estudios fase II consecutivos demostraron la eficacia de sunitinib a dosis de 50 mg al día administrado en esquema 4/2 en los pacientes con cáncer renal avanzado que habían fracasado a un tratamiento previo con citocinas.^{257,258} En el primero de los estudios, un total de 63 pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo basado en citocinas o que no lo habían tolerado de manera adecuada, recibieron sunitinib como agente único. El objetivo principal del estudio resultó ser la tasa de respuestas radiológicas objetivas por criterios RECIST. El 87% (N = 55) de los pacientes que se reclutaron para el estudio presentaron histología de célula clara y la mediana de duración del tratamiento con sunitinib fue de 9 meses. De los 63 pacientes del estudio, 25 (40%) alcanzaron una respuesta objetiva parcial con sunitinib y otros 17 (27%) alcanzaron una estabilización de su enfermedad mayor de 3 meses con el tratamiento. Las localizaciones de las respuestas incluyeron el tumor primario, los ganglios linfáticos, el hígado, el pulmón, hueso y las metástasis de localización adrenal. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 8,7 meses (IC95% 5,7-10,7 meses). La mediana de supervivencia fue de 16,4 meses. La mayoría de efectos adversos que ocurrieron lo hicieron en grado 1 ó 2. La mayoría de efectos adversos de grado 3 reportados fueron astenia (11%), náuseas (3%), diarrea (3%), y vómitos (3%). Las principales toxicidades hematológicas de grado 3 ó 4 fueron linfopenia (32%), hiperlipasemia (21%), neutropenia (13%), y anemia (10%). Se requirió reducir la dosis de 50 a 37,5 mg al día en 22 (35%) pacientes, y dos pacientes requirieron una segunda reducción de la dosis hasta 25 mg al día. El segundo estudio de fase II se llevó a cabo en 106 pacientes con unas características idénticas a las del estudio previo con la

excepción de que en esta ocasión todos los pacientes debían haber sido sometidos a nefrectomía previa. La tasa global de respuestas radiológicas por criterios RECIST fue del 40% (N= 40), objetivándose dentro de este grupo un paciente que alcanzó una respuesta completa radiológica. Así mismo, otros 24 (23%) pacientes alcanzaron una estabilización prolongada de su enfermedad. La toxicidad encontrada en el segundo estudio resultó ser muy similar a la del primer estudio fase II llevado a cabo.

La solidez de los datos de ambos estudios fase II llevó a la aprobación del fármaco para el tratamiento de los pacientes con cáncer de células renales avanzados que hubiesen fracasado a tratamiento previo con citocinas.²⁵⁹

Posteriormente se llevó a cabo el estudio pivotal, en primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico y que dio la aprobación para el tratamiento inicial de este tipo de pacientes para sunitinib.²⁶⁰ Un total de 750 pacientes se aleatorizaron a recibir sunitinib a la dosis estándar de 50 mg al día siguiendo el esquema de administración de 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso (4/2), o un tratamiento con interferón-alfa a la dosis de 9 millones de unidades subcutáneas administrado 3 veces a la semana. El objetivo principal del estudio, la supervivencia libre de progresión, resultó ser estadística y clínicamente significativa a favor del tratamiento con sunitinib frente al de interferón (11 meses frente a 5 meses de mediana) con una razón de probabilidad de 0,42 (IC95% de 0,32 a 0,54; $P < 0.001$). Sunitinib, del mismo modo, también alcanzó una mayor tasa de respuestas objetivas radiológicas por criterios RECIST (31% frente a 6%; $P < 0.001$). La proporción de efectos adversos de grado 3 ó 4 fue mayor en el brazo de tratamiento basado en citocinas, por lo que la calidad de vida de los pacientes tratados con sunitinib fue significativamente superior en los pacientes que recibieron el tratamiento con sunitinib de acuerdo a los test de calidad de vida rellenos por los pacientes del estudio. Una actualización posterior del estudio,

mostró una fuerte tendencia, favorable al tratamiento con sunitinib, a una mayor supervivencia global respecto a interferón (26,4 meses frente a 21,8 meses respectivamente) no significativa, con una razón de probabilidad de 0,82 (IC95% 0,673 a 1,001; P = 0.051).²⁶¹

2.2.5 Sunitinib en el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

A pesar de ser los tumores no epiteliales más frecuentes del tracto gastrointestinal, los GIST apenas suponen el 3% de los tumores digestivos y se asocian en su etiopatogenia a mutaciones en KIT (85%) o en PDGFR- α (7%), ambos receptores de tirosina cinasa diana de la actividad de sunitinib.^{262,263,264}

Sunitinib demostró su eficacia en el tratamiento de los pacientes con GIST metastásico que habían fracasado o que eran intolerantes a imatinib en un estudio de fase III, , doble ciego, en el que los pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir sunitinib a dosis de 50 mg al día siguiendo el esquema 4/2 (N = 207), o bien a recibir placebo (N = 105). La mediana de tiempo hasta la progresión, que fue considerado el objetivo principal del estudio, fue 4 veces superior en el brazo de los pacientes tratados con sunitinib (6,3 frente a 1,5 meses) con una razón de probabilidad de 0,335 y una P < 0.00001.²⁶⁵ La mediana de supervivencia global inicialmente estimada en el estudio también resultó ser favorable a sunitinib (razón de probabilidad de 0,49 con P = 0.00674), aunque posteriormente se perdería la significación estadística por el cruzamiento de los pacientes. Del grupo de pacientes aleatorizados a placebo inicialmente, un total de 59 pacientes se cruzaron a la progresión a recibir sunitinib, objetivándose una tasa de respuesta radiológica en estos pacientes del 10%. Los efectos adversos encontrados fueron muy similares a los hallados en los estudios de cáncer

renal.

Este estudio pivotal fue suficiente para alcanzar la indicación de sunitinib para el tratamiento de pacientes con GIST avanzado o metastásico refractarios o intolerantes a imatinib.²⁶⁶

2.2.6 Sunitinib en el tratamiento de pacientes con tumor neuroendocrino de páncreas (pNET)

La última indicación clínica de sunitinib acaba de ser obtenida gracias a un estudio fase III en pacientes con tumores neuroendocrinos de los islotes pancreáticos (Estudio SUN1111). Un total de 171 pacientes de los 350 que se pensaron reclutar inicialmente, fueron aleatorizados a recibir sunitinib o placebo. Los pacientes pudieron haber recibido tratamiento previo con análogos de somatostatina, quimioterapia o interferón. La mediana de supervivencia libre de progresión fue clínica y estadísticamente superior en el brazo de pacientes tratados con sunitinib frente a placebo, 11,4 frente a 5,5 meses con una razón de probabilidad de 0,42 (IC95% de 0,26 a 0,66; $P < 0.001$). Así mismo, en ese primer análisis interino, se objetivó un mayor número de muertes en el brazo control, por lo que el comité asesor del estudio decidió recomendar la finalización del mismo al considerar no ético continuarlo. Nueve (10%) de muertes en el brazo de sunitinib frente a 21 (25%) en el brazo de placebo. La tasa de respuestas objetivas radiológicas también favoreció al brazo de tratamiento con sunitinib (9,3% frente a 0%). Los eventos adversos más frecuentes sufridos por los pacientes tratados con sunitinib incluyeron diarrea, náuseas, vómitos y astenia.²⁶⁷

2.2.7 Estudios farmacoeconómicos de sunitinib bajo el prisma del Sistema Nacional de Salud de España

Un estudio farmacoeconómico de coste-eficacia empleando para su análisis un modelo de Markov, comparó sunitinib frente al mejor tratamiento de soporte en el tratamiento de pacientes con cáncer renal avanzado que habían fracasado a citocinas previas. Para elaborar el modelo de Markov se tuvieron en cuenta el coste de los fármacos, las visitas al hospital, los análisis de laboratorio, las pruebas diagnósticas, el tratamiento de los efectos adversos y el coste de los cuidados paliativos todo ello según los costes asociados en el Sistema Nacional Español de Salud. El ratio de coste-eficacia incremental mensual (ICER) para el tratamiento con sunitinib fue de 6.073 € por mes de supervivencia libre de progresión, de 25.199 € por año de vida, y de 34.196 € por calidad de vida ajustada a los años (QALY). En la mayoría de los casos, el índice ICER y el QALY fueron inferiores al umbral de 30.000 € por QALY internacionalmente aceptado.²⁶⁸

Por otro lado, también se evaluaron los costes relacionados con la eficacia bajo el prisma del Sistema Nacional de Salud de sunitinib en pacientes con GIST refractario a imatinib frente a los costes asociados al mejor tratamiento de soporte. De nuevo se empleó un modelo de Markov con los mismos parámetros de medición del coste y de la eficacia que en el estudio previo. Sunitinib, respecto al mejor tratamiento de soporte, presentó unos mejores índices de año libre de progresión, años de vida y calidad de vida ajustada a los años (QALY); 0,50, 0,24 y 1,59 frente a 0,88, 1,00 y 0,55 respectivamente. La mediana de coste por paciente resultó de 23.259 € con sunitinib y de 1.622 € con el mejor tratamiento de soporte. Los datos de coste-eficacia incremental mensual (ICERs) fueron de; 4.090 €/mes de supervivencia libre de progresión, 30.242 € por año de vida, y de 49.090 € por QALY.²⁶⁹

2.3 El complejo enzimático CYP3A4 como principal ruta de metabolización

de los inhibidores de tirosina cinasa

El citocromo P450 es el principal responsable del metabolismo oxidativo de la mayoría de fármacos, incluyendo a los inhibidores de la tirosina cinasa.^{270,271,272} No se trata de un único enzima, sino que en realidad es una familia de proteínas presentes en numerosas especies, desde bacterias a mamíferos, y de las que ya se han identificado más de 2.000 isoformas diferentes.²⁷³

Una de las características más significativas del citocromo P450 es su baja especificidad para metabolizar xenobióticos, lo que permite que sean capaces de metabolizar un número casi ilimitado de sustratos, principalmente a través de reacciones de oxidación, pero también de reducción e hidrólisis.²⁷⁴ Las oxidaciones catalizadas por el citocromo P450 son reacciones de monooxigenación dependientes de NADPH y para las que utiliza oxígeno molecular. Como consecuencia de estas reacciones el citocromo P450 acelera la eliminación del organismo de gran número de fármacos y compuestos tóxicos, pero también es el responsable de la activación de toxinas o precarcinógenos.^{275,276}

La expresión del citocromo P450 está regulada por factores genéticos (polimorfismos), fisiopatológicos (regulación hormonal) o ambientales (factores nutricionales).²⁷⁷ Por esta causa, sus niveles hepáticos varían extraordinariamente entre diferentes individuos, lo que justifica las notables diferencias que, en ocasiones, se observan en el metabolismo de fármacos y, en última instancia, la variabilidad en la respuesta farmacológica o la diferente susceptibilidad a la acción de tóxicos o carcinógenos.^{278,279}

Al conjunto de procesos enzimáticos a los que se ven sometidos los fármacos en el organismo tendentes, en general, a su neutralización y eliminación se les conoce como reacciones de biotransformación o de metabolización de xenobióticos.²⁸⁰ En una

primera fase, los fármacos son modificados mediante reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis y convertidos en productos más hidrosolubles gracias a la aparición de nuevos grupos funcionales de carácter polar (hidroxilo, amino, carboxilo). En una etapa posterior, los fármacos, o los metabolitos generados por las reacciones de la primera fase, se combinan con moléculas endógenas de carácter polar para formar productos de conjugación que son rápidamente excretados. En general, los enzimas iniciales del proceso son capaces de transformar múltiples sustratos y catalizar reacciones diferentes. Se trata de proteínas catalíticas de naturaleza muy diversa entre los que se incluyen enzimas con actividad monooxigenasa, como el citocromo P450 o la flavin monooxigenasa, diversas oxidasas (alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, amino oxidasas, aromatasas), la epóxido hidrolasa o esterasas y amidasas hepáticas y plasmáticas. El citocromo P450 es, sin duda, el miembro más destacado de este grupo de enzimas y el que ha sido más ampliamente estudiado.²⁸¹

El sistema del citocromo P450 presenta una enorme versatilidad funcional que se refleja tanto en la gran variedad de procesos que puede catalizar, como en el elevado número de sustratos que es capaz de metabolizar.^{282,283} Se trata de reacciones de monooxigenación en las que sólo uno de los átomos de oxígeno es incorporado en la molécula del sustrato, mientras que el otro es reducido hasta agua.

El centro catalítico del citocromo P450 es el átomo de hierro hexacoordinado (con los 4 anillos de la protoporfirina IX, con el grupo -tiol de un residuo de cisteína de la cadena polipeptídica y con el solvente, normalmente agua).²⁸⁴ El primer paso del proceso catalítico consiste en la unión del sustrato, en el caso que nos concierne sería el fármaco, y el desplazamiento del solvente en la sexta posición de coordinación del átomo de hierro. Como consecuencia de ello se originan cambios en el estado de spin, en el potencial redox y en el máximo de absorbancia de la hemoproteína. En el segundo

paso se produce la reducción del complejo hemoproteína-substrato al estado ferroso (el Fe^{3+} del grupo hemo pasa a Fe^{2+}) gracias al aporte de un electrón y al aumento en el potencial redox originado en el paso anterior. El tercer paso es la unión del oxígeno molecular para formar un complejo superóxido y en el cuarto paso se produce el aporte de un segundo electrón con la formación de una especie activada de oxígeno. El resultado final sería la liberación de uno de los átomos de oxígeno en forma de una molécula de agua y la incorporación del otro en el substrato/fármaco. El resultado de la actividad enzimática del citocromo P450 no siempre es la inserción de oxígeno en la molécula del substrato, pudiendo catalizar también reacciones de deshidratación, deshidrogenación, isomerización, dimerización, e incluso reducción.²⁸⁵

Las distintas isoenzimas del citocromo P450 se identifican con las siglas CYP seguidas de un número que designa la familia, una letra que identifica la subfamilia y otro número que se corresponde con el gen que codifica a cada una de las proteínas.²⁸⁶

El CYP3A4 es el citocromo P450 más abundante en el hígado (constituye un 30-40% del total) y se expresa también en la mucosa intestinal.²⁸⁷ Se estima que la mitad de los fármacos con rutas metabólicas conocidas son metabolizados por el CYP3A4 y en esta larga lista se incluyen agentes terapéuticos de notable importancia como la eritromicina, midazolam, ciclosporina A, lidocaina o nifedipina, y los inhibidores de la tirosina cinasa.²⁸⁸ La administración simultánea de dos o más fármacos es una práctica terapéutica frecuente y cabe la posibilidad de que dichos fármacos sean metabolizados por el mismo enzima, probablemente el CYP3A4. Este hecho origina la aparición de interferencias metabólicas motivadas por la competencia de dos fármacos por el enzima, lo que puede dar lugar a variaciones importantes, y no esperadas, en los niveles plasmáticos de los fármacos. Estas interacciones pueden ser especialmente peligrosas en el caso de fármacos con índices terapéuticos muy estrechos. Se conoce la existencia de

más de 20 variantes del CYP3A4, sin embargo se estima que su contribución a la variabilidad interindividual del enzima es escasa, aunque no se descarta que pueda jugar un papel importante en la respuesta atípica a algunos fármacos o la sensibilidad a ciertos carcinógenos.^{289,290,291}

2.4 El coste económico para el Sistema Nacional de Salud de los inhibidores de tirosina cinasa

El cáncer, en general, es una enfermedad con una incidencia elevada, lo cual implica unos elevados costes al Sistema Nacional de Salud. En España, en el año 2004, se diagnosticaron 162.000 casos nuevos de cáncer y se registraron 100.485 fallecimientos por esta misma causa. A partir de 2006 se considera que en España el cáncer supone la primera causa de muerte, siendo responsable del 29% de las mismas.²⁹² Estos datos sitúan al cáncer como uno de los retos más importantes que debe afrontar el actual Sistema Nacional de Salud.²⁹³

El cáncer tiene un alto impacto tanto en costes directos como indirectos a las arcas del Estado. Se conoce que hasta el 40% de las muertes por cáncer tiene lugar en pacientes menores de 65 años y, por tanto, acontece durante su vida laboral, representando una pérdida importante de productividad para la sociedad y un factor agravante en la carga económica del Sistema Nacional de Salud.²⁹⁴

Es cierto que los recursos destinados a Salud son limitados y, por el contrario, las necesidades y las demandas no tienen límite en este campo. Se estima que el coste asociado al tratamiento del cáncer en Europa es de 57 billones de Euros, que representa un 6,4% del coste total de la salud.²⁹⁵ El coste de los fármacos contra el cáncer se estima que supone el 5% del total de la factura destinada al coste de medicamentos. En Francia, el tratamiento del cáncer supone la segunda partida más importante en cuanto a

gasto farmacéutico para el Sistema Francés de Salud con 14 billones de Euros, sólo superada por el gasto dedicado al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (17 billones de Euros).²⁹⁶ En comparación, el cáncer supone la tercera causa de discapacidad ajustada a años de vida en la Unión Europea tras las enfermedades mentales y las enfermedades cardiovasculares.

Desde 2004 hasta 2007, la mediana anual del coste del cuidado del paciente con cáncer se incrementó un 23,2% hasta alcanzar los 10.557€. Este incremento proporcional fue similar al observado en otras áreas de salud como el de las enfermedades cardiovasculares (27,8%), la diabetes (20,4%), y las enfermedades respiratorias (28,5%). La principal razón por la que se ha elevado el coste del tratamiento de los pacientes con cáncer es el acceso al mercado de nuevas terapias dirigidas. De nuevo, datos franceses nos indican que en 2008 el gasto en terapias moleculares de cáncer fue de 0,97 billones de euros. Esto supone aproximadamente la mitad del gasto farmacéutico en todas las terapias innovadoras (1,7 billones de Euros) y el 0,6% del total de 154 billones de euros de gasto farmacéutico de nuestro país vecino en 2008.²⁹⁷

A pesar de todo esto, debemos tener presente que hasta el 70% de los costes directos del tratamiento de pacientes con cáncer se debe a los costes de hospitalización. Los medicamentos suponen únicamente el 12% de los costes totales del cuidado del paciente oncológico aunque este porcentaje puede variar entre los distintos países. Por tanto, el incremento en los costes de los medicamentos antineoplásicos debido a la mayor utilización de las nuevas terapias dirigidas molecularmente tiene un efecto limitado hasta la fecha en el coste del manejo de los pacientes con cáncer.

El coste total del Sistema Nacional Español de Salud supone 42.626 millones de euros, o lo que es lo mismo, el 5,72% del producto interior bruto (PIB). El incremento

anual del coste del Sistema fue del 8,6% entre los años 1999 y 2003.^{298,299}

En el informe del Instituto Karolinska del año 2005, se establecía que el coste total de medicamentos antineoplásicos en España fue de 453 millones de Euros. Sin embargo, sólo 11 de cada 309 euros dedicados a Salud por cada español se destinaban al gasto en estos fármacos antitumorales en nuestro país. Esta proporción per cápita supone el 3,5% del total del gasto farmacéutico.³⁰⁰ Con estas cifras, España se situaría aproximadamente en la media de la Unión Europea en cuanto a gasto destinado a medicamentos contra el cáncer per cápita. No obstante, en los últimos años la tendencia no es optimista en cuanto al gasto farmacéutico en nuestro país, ya que mientras los Estados Unidos han aumentado su gasto en Salud hasta el 15% de su Producto Interior Bruto, la mediana del gasto en la Unión Europea se sitúa en el 8,6% mientras que en España apenas alcanzamos el 7,6%. En términos de gasto per cápita, esto supone un coste de 1.700 \$ por habitante en España por los 3.000 \$ que se pagarían en Francia o los 5.000 \$ en los Estados Unidos.^{301,302}

A pesar de todo, la sostenibilidad del Sistema Nacional actual de Salud requiere la racionalización de los gastos, dándose prioridad a la asignación de recursos que sean más eficientes para el sistema, teniendo en cuenta los mejores resultados clínicos para un determinado coste. Existen unos retos en el Sistema de Salud en relación con el gasto farmacéutico, que serían; una mayor transparencia en los mecanismos que fijan el precio de los fármacos, aumentar la credibilidad de los elementos de decisión, entrenar a los médicos, farmacéuticos y gerentes en los ámbitos de la farmacoeconomía, desarrollar estudios en España con pacientes “reales” del Sistema de Salud Público, y llevar a cabo un esfuerzo de estandarización de la metodología que nos lleve a determinar qué fármaco es coste-eficaz y cuál no de una manera clara y homogénea y en la que todos los actores intervinientes estuviesen de acuerdo.

Todos los esfuerzos encaminados a una mayor racionalización en los costes asociados al gasto en el Sistema de Salud, incluyendo el gasto asociado a los costes de los fármacos, que sean llevados a término sin menoscabar el beneficio clínico secundario del paciente permitirá una optimización de los recursos.

2.5 Estrategias para interferir en las rutas de metabolización del Citocromo

P450

Como antes se ha mencionado, el citocromo P450 agrupa a un gran número de distintas proteínas contenedoras de un grupo -hemo que catalizan el metabolismo de múltiples sustratos tanto endógenos como exógenos, incluyendo la mayoría de los inhibidores de la tirosina cinasa.^{303,304} Hasta hace aproximadamente una década, el citocromo P450 había pasado desapercibido como potencial diana terapéutica en el tratamiento del cáncer a excepción de su actividad como metabolizador de fármacos, en los estudios iniciales de fase I.³⁰⁵

La primera estrategia terapéutica en la que se utilizó el propio citocromo como diana terapéutica fue el desarrollo de los inhibidores de la enzima aromatasa empleados para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama hormonodependiente. La enzima aromatasa no es más que el CYP19, que se encarga del metabolismo de las grasas y de la producción a partir de ellas de estrógenos en tejidos periféricos al ovario como las glándulas adrenales.³⁰⁶ Posteriormente, se han desarrollado inhibidores para bloquear el CYP17 implicado en la producción periférica de andrógenos y que se emplean en el tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente.³⁰⁷

Estudios farmacológicos actuales están valorando la implicación que el citocromo P450 puede tener en la inactivación de metabolitos antitumorales como la Vitamina D3 o la Vitamina A.³⁰⁸ Así mismo, nuevas líneas de investigación han puesto al

descubierto como algunas líneas celulares sobreexpresan CYP1B1, lo cual convierte a esta isoenzima en una diana potencial antitumoral.^{309,310}

No obstante, una de las mayores aplicaciones a la práctica clínica diaria que puede aportar el citocromo P450 para el tratamiento de los pacientes de cáncer viene determinado con el bloqueo de la actividad de la isoforma CYP3A4 que se encarga del metabolismo de los fármacos, en especial del metabolismo de los inhibidores de la tirosina cinasa, entre otros antineoplásicos. A través de la inhibición de la capacidad de eliminar los fármacos, éstos se acumulan en plasma durante más tiempo, permitiendo una duración mayor de los efectos con una dosis más reducida.³¹¹ Esta reducción de la dosis necesaria de los fármacos antineoplásicos conllevaría una eficacia y toxicidad equivalente pero asociada a un menor coste. Los principales fármacos que son capaces de competir por el CYP3A4 y, por tanto, bloquear su actividad son fluconazol, ritonavir, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, nefazodona, bergamotina, aprepitant, quercetina, amiodarona, cimetidina, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, equinacea, enoxacina, ergotamina, metronidazol, mifepristona, tofisopam, efavirenz, nevirapina, gestodene, mibefradil, saquinavir, indinavir, fluoxetina, piperina, y verapamilo, entre otros.³¹²

Así mismo, existen productos naturales que también pueden actuar como inhibidores de la acción del citocromo P450.³¹³ De este modo, el pomelo contiene una serie de bioflavonoides que afectan los sistemas enzimáticos del citocromo P450, en particular las isoenzimas CYP3A4 Y CYP1A2. Estos bioflavonoides actúan como sustrato de estas enzimas inactivándolas o inhibiéndolas. Es suficiente un vaso de 250 ml de zumo de pomelo para que se desarrolle una actividad antienzimática significativa.

314

La inhibición de las isoenzimas del citocromo P450, principalmente de CYP3A4,

induce a la presencia de mayores niveles de fármaco original en plasma, prolongación de los efectos intrínsecos y una mayor incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco. La competencia entre dos o más fármacos por la unión al sitio activo de la misma enzima puede disminuir el metabolismo de uno de ellos, en base a las concentraciones relativas de cada sustrato y sus afinidades por la enzima.³¹⁵

Los inhibidores del citocromo P450 difieren en su selectividad hacia las diferentes isoformas de la enzima y se clasifican según sus mecanismos de acción:³¹⁶

- *Inhibición competitiva*; algunos fármacos compiten por el lugar activo, pero no son sustratos por sí mismos. Por ejemplo, la glibenclamida ejerce una potente inhibición del CYP2C9 y débil inhibición del CYP3A4. Inhibe fuertemente el metabolismo de la warfarina y de la fenitoína (catalizadas ambas por el CYP2C9) de forma competitiva, respectivamente, así como la 1-hidroxilación del imidazolam catalizada por el CYP3A4.
- *Inhibición no competitiva reversible*; este mecanismo requiere la oxidación de los inhibidores por medio de una enzima P-450. El ketoconazol inhibe el metabolismo oxidativo al formar un complejo con el hierro (Fe³⁺) del grupo -hemo del CYP3A4, produciendo una inhibición reversible. El ketoconazol incrementa la biodisponibilidad del tacrolimus (inhibidor de calcineurina) mediante la inhibición del CYP3A4 y la glicoproteína P. Esta propiedad se aprovecha para administrar una menor cantidad de fármaco obteniendo el mismo efecto. Y así, por ejemplo, la coadministración de tacrolimus y ketoconazol a pacientes con transplante renal lo que da lugar a una sustancial disminución de la dosis y consecuente reducción del coste

sin que se detecten efectos adversos metabólicos con esta combinación. En el caso de antibióticos macrólidos, como la eritromicina y la troleandomicina, la especie que se liga al grupo -hemo es un metabolito de dichos compuestos.

- *Inactivación "suicida"*; los inactivadores "suicidas" de las enzimas del citocromo P450 forman un enlace covalente con la enzima que posteriormente se destruye. Entre estos inactivadores se encuentran el secobarbital y esteroides sintéticos (noretindrona, etinilestradiol).

La gran variabilidad interindividual en el metabolismo de los fármacos debida a varios motivos (presencia de polimorfismos, edad, raza, sexo, enfermedad de base, medicaciones concomitantes, función renal y hepática, etc.) hace necesaria una dosificación basada en los niveles plasmáticos alcanzados por el fármaco más que en la dosis unitaria para los pacientes independiente de todos los motivos de intervariabilidad anteriores.³¹⁷

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En la ficha técnica de sunitinib se advierte que en voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del combinado sunitinib + SU12662 respectivamente y que en el caso de tener que administrar conjuntamente ambos fármacos se reduzca la dosis de sunitinib hasta un máximo de 37.5mg. En este sentido, un estudio farmacocinético llevado a cabo en 12 voluntarios sanos de origen caucásico y en 14 asiáticos, se demostró que la combinación de sunitinib con ketoconazol resultaba en un aumento de la C_{max} y $AUC_{0-\infty}$. El aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del combinado sunitinib + SU12662 respectivamente, hace que nos planteemos si sería posible conseguir parámetros farmacocinéticos similares a los obtenidos con la dosis habitual de sunitinib cuando éste se administre a la mitad de la dosis con ketoconazol.

En el presente estudio, se pretende determinar la pauta de combinación de una dosis única de sunitinib (25mg o 37.5mg) y de ketoconazol (200mg o 400mg), con la que se obtendrían parámetros farmacocinéticos similares a los obtenidos con la pauta habitual de sunitinib (50mg) para posteriormente plantear un estudio que demostrase bioequivalencia entre ambas pautas terapéuticas. Una vez demostrada la bioequivalencia se tendrían que plantear estudios aleatorizados comparativos en pacientes oncológicos para estudiar la equivalencia de las dos pautas terapéuticas.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Evaluar la farmacocinética de sunitinib administrado en dosis única y en combinación con dos dosis de ketoconazol, de la siguiente forma:

- GRUPO 1: Periodo 1) Sunitinib 50 mg, Periodo 2) sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, Periodo 3) sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg

- GRUPO 2: Periodo 1) sunitinib 50 mg, Periodo 2) sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg, Periodo 3) sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg

De este modo, se evalúa la farmacocinética (PK) de dos dosis diferentes de sunitinib cuando se administran con dos dosis diferentes de ketoconazol, para seleccionar la pauta de la combinación con la que se obtengan parámetros PK similares a la administración de sunitinib en dosis única de 50 mg al. día.

4.2 Objetivos Secundarios

- la seguridad de sunitinib cuando se administra con ketoconazol
- el coeficiente de variación real del área bajo la curva de las concentraciones plasmática (AUC) y concentración plasmática máxima (Cmax) de sunitinib cuando se administra solo y en combinación con ketoconazol en nuestro medio.
- los tiempos de extracción más adecuados para obtener una curva dosis-respuesta de sunitinib en combinación con ketoconazol

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Ensayo clínico en fase I, piloto, abierto, aleatorizado, paralelo y cruzado posteriormente, de interacción, con tres niveles de dosis de sunitinib y dos niveles de dosis de ketoconazol.

5.2. Investigadores

Investigador principal: Dr. Enrique Grande Pulido*

Investigadores colaboradores: Dr. Alfredo Carrato Mena*, Dra. María Eugenia Olmedo*, Dr. Federico Longo*, Dra. Itziar de Pablo López de Avechucho** y Dra. Mónica Aguilar Jiménez**.

*Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal

5.3. Promotor

Beca del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (exp nº EC10-102) a través de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal (Ctra. Colmenar Viejo Km 9,100 28034 Madrid). El estudio fue registrado en la base de datos clinicaltrials.gov con el identificador NCT01548170.

5.4. Monitor del estudio

M^a Luisa Serrano Olmeda

Unidad de investigación Clínica-CAIBER

5.5. Compromisos éticos

El estudio se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki, sucesivamente modificada en las distintas asambleas médicas mundiales, y la legislación española en materia de Ensayos Clínicos en seres humanos. El protocolo del ensayo fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal el 14 de Diciembre de 2010 y por la Agencia Española del Medicamento (AEM) el 27 de Enero de 2011. Los sujetos participantes dieron su consentimiento por escrito antes de comenzar los procedimientos previstos para su inclusión en el estudio. Los sujetos fueron informados de su derecho a abandonar el estudio en cualquier momento.

5.6. Sistemas de control de calidad del estudio

Durante el estudio se llevaron a cabo los siguientes controles de calidad:

- Monitorización: Durante el desarrollo de este ensayo clínico se realizó una visita de inicio con el Equipo Investigador y en el Servicio de Farmacia del centro, 3 visitas de monitorización, la última tras la visita de seguridad de los 12 voluntarios, el 03/08/2011, y finalmente una visita de cierre el 12 de diciembre de 2011, donde se verificó que no quedaban hallazgos ni acontecimientos adversos pendientes de resolver ni documentación pendiente de obtener y archivar. Dicha visita se realizó también en el Servicio de Farmacia y se verificó la correcta contabilidad del producto en investigación (certificado con el documento de destrucción firmado en Agosto 2011). El archivo de farmacia queda custodiado por el propio servicio de farmacia durante el tiempo establecido por la legislación vigente. El archivo del investigador y promotor quedará custodiado bajo la responsabilidad del Investigador Principal durante el tiempo establecido por la legislación vigente.

- Documento en el que se anotaba el personal (médico y enfermera) responsable de los procedimientos realizados cada día del estudio, así como los voluntarios que ingresaban cada día.

- Registro de incidencias con las muestras. Las incidencias con las muestras se anotaban en la hoja de registro de incidencias que se archivaban con la documentación fuente propia de cada paciente.

- Registro de almacenamiento de las muestras. El almacenamiento de las muestras se anotaba en las hojas de almacenamiento de las muestras (1 por periodo). Ésta última hoja era firmada por la persona que se encargaba del almacenamiento.

- Control diario de temperatura del congelador donde se almacenaron las muestras del estudio.

- Hoja de registro de firmas de todas las personas que colaboraron en el ensayo.

- Revisión sistemática (comprobación por duplicado) de la existencia de correspondencia entre el tratamiento a administrar a cada voluntario y la hoja de aleatorización.

- Revisión sistemática por dos investigadores distintos de todos los datos registrados en la base de datos del estudio.

- Revisión sistemática por dos investigadores distintos de la mecanización de los resultados de las concentraciones de sunitinib para su análisis cinético y estadístico.

5.7. Criterios de selección de los participantes

A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión tal y como se especificaban en el protocolo del estudio:

5.7.1. Criterios de inclusión

- Individuos sanos varones que otorguen por escrito su consentimiento para participar en el estudio, después de haber recibido información sobre el diseño, los fines del proyecto, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración.

- Edad comprendida entre 18 y 35 años.
- Sujetos libres de patología orgánica o psíquica.
- Historia clínica y exploración física dentro de la normalidad.
- No presentar anomalías clínicamente relevantes en los análisis de hematología, bioquímica, virología y orina.
- Signos vitales y registro electrocardiográfico dentro de la normalidad

5.7.2. Criterios de exclusión

- Sujetos afectados de patología orgánica o psíquica. Previamente a la inclusión de cualquier voluntario se considerarán todos los parámetros de seguridad referidos en el protocolo. Serán excluidos aquellos que presenten alteraciones analíticas clínicamente significativas, o en los que los marcadores bioquímicos de daño renal y/o hepático, estén fuera del rango de normalidad marcado por el laboratorio.

- Sujetos que hayan recibido tratamiento farmacológico de prescripción en los últimos 15 días o algún tipo de medicamento en las 48 horas antes de recibir la medicación en estudio.

- Sujetos con IMC que no esté comprendido entre 19 y 28.
- Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier fármaco
- Sospecha de consumo de drogas de abuso.
- Consumidores diarios de alcohol y/o intoxicación etílica aguda en la última semana.

- Sujetos fumadores.

5.8 Abandonos

No hubo ningún abandono.

El voluntario 4 previo a comenzar el periodo 2 sufrió un esguince de tobillo motivo por el cual no pudo ingresar en la fecha que le correspondía y se decidió retrasar dicho ingreso hasta que el paciente se recuperara. Finalmente el paciente ingresó en la fecha correspondiente al periodo 3 para realizar el periodo 2 y un mes mas tarde (coincidiendo con el ingreso del tercer periodo del Grupo 2) ingresó para realizar el periodo 3, completando, por tanto, el estudio.

5.9. Tratamiento

5.9.1. Medicación del estudio

Sunitinib: cápsulas duras de 12,5 mg y 25 mg, para administración por vía oral, comercializadas por Pfizer, Sutent ®

Ketoconazol: comprimidos de 200 mg EFG, para administración por vía oral, comercializadas por Ratiopharm.

Los fármacos se administraron de la siguiente forma:

- Sunitinib: 50 mg (2 capsulas de 25 mg), 37,5 mg (1 cápsulas de 25 mg+ 1 cápsula de 12,5 mg) y 25 mg, vía oral, en dosis única.

- Ketoconazol 200 mg ó 400 mg (2 comprimidos de 200) via oral, una vez al día durante 6 días. La combinación con sunitinib se realizó en el día 4. En este caso, el sujeto acudió a la UEC los correspondientes días para que el equipo investigador garantizara la correcta toma de la medicación.

Vía de administración: se administró por vía oral, sin haber ingerido ningún alimento en al menos las 10 horas previas, con 200 ml de agua, permaneciendo sin comer ni beber nada en las 5 horas posteriores.

En la tabla 1 se recoge el número de lote y la fecha de caducidad de los fármacos en estudio.

El período de lavado entre la administración de cada formulación fue de 28 días.

FÁRMACO	FORMULACIÓN	DOSIS	LOTE	CADUCIDAD
Sutent 25 mg®	cápsulas	25 mg	M591A	08-2012
Sutent 12.5 mg®	cápsulas	12.5 mg	M592H	11-2012
Ketoconazol 200mg®	comprimidos	200 mg	102004	07-2015
Ketoconazol 200mg®	comprimidos	200 mg	C-01	03-2014

Tabla 1. Formulación, dosis, fecha de caducidad y lote de los fármacos en estudio

5.9.2. Relación entre la administración del fármaco y la ingesta

Con el fin de disminuir en lo posible la variabilidad inter e intraindividual en la absorción del fármaco, se establecieron restricciones en la dieta de los voluntarios, prohibiéndoles el consumo de bebidas alcohólicas durante todo el ensayo, y de café, té, chocolate y refrescos con cafeína, desde 48 horas previas a cada uno de los días de ingreso y hasta la última extracción de sangre. Por la misma razón, la dieta durante el ingreso fue la misma para todos los voluntarios en las tres fases de ingreso. Los participantes mantuvieron el ayuno desde las diez horas previas (22:00 h del día anterior) y hasta las cinco horas siguientes a la administración de la medicación, momento en el que recibieron la comida (14:00-15:00 h del día del estudio), que consistió en un primer plato de pasta, segundo plato de carne (filete con patatas), y de postre manzana. La merienda (leche con galletas) se administró a las nueve horas de la toma de la medicación (entre las 18:00 y las 19:00 h). La cena que consistió en un primer plato de puré de verduras, segundo plato de tortilla francesa con lechuga y postre

yogurt, se administró a las 12 horas de la toma de la medicación (21:00-22:00 h del día del estudio).

5.9.3. Administración de líquidos

Restringido durante la mañana: 200 ml de agua coincidiendo con la toma de la medicación. Sin limitación a partir de la hora de la comida (14:00 h).

5.9.4. Actividad física

La actividad física se restringió al mínimo imprescindible, manteniéndose el reposo en cama en decúbito supino durante las cinco horas posteriores a la administración de la medicación, es decir, hasta la hora de la comida y permitiendo que se levantaran por la tarde. No se permitió realizar esfuerzo físico intenso durante el desarrollo del estudio.

5.10. Cumplimiento del tratamiento

La medicación se administró en presencia de uno de los investigadores del estudio, asegurando de este modo el correcto cumplimiento terapéutico.

5.11. Medicación previa y concomitante

No se permitió la toma de ninguna medicación durante el desarrollo del estudio sin el consentimiento de algún miembro del equipo investigador. En lo que se refiere a la medicación previa, se excluyó a los voluntarios que hubieran tomado algún tratamiento de prescripción médica en los 15 días previos al estudio o cualquier tipo de medicación 48 horas antes de recibir los fármacos del estudio.

Los voluntarios que durante el curso del ensayo clínico necesitaron cualquier tipo de tratamiento concomitante lo notificaron al médico investigador, anotando éste en la

Interacciones en la ruta de metabolización de los fármacos anti-diana oncológicos, como estrategia para reducir su dosis y coste total: sunitinib y ketoconazol

hoja de seguimiento individual, la dosis, la razón, la vía de administración y la duración del tratamiento.

5.12. Procedimientos del estudio

5.12.1. Procedimientos

En la Tabla 2 se detallan los procedimientos del estudio.

Día	Basal	Día 1 de ingreso	Día 2 de ingreso	Día 3 de ingreso	Visita de seguridad
Consentimiento informado	X				
Historia clínica	X	X	X	X	X
Exploración física¹	X	X	X	X	X
Criterios de inclusión/exclusión	X				
Determinaciones de laboratorio²	X		X	X	X
Administración de fármacos³		X	X	X	
Extracción de muestras para PK⁴		X	X	X	
ECG⁵	X	X	X	X	
Evaluación efectos adversos	X	X	X	X	X

¹ Incluye frecuencia cardíaca y tensión arterial.

² Incluye la monitorización hematológica, bioquímica. El día 2 y 3 solo se realizará el perfil hepático (podrá hacerse en un intervalo de 24 h antes de la administración del fármaco)

³ Los días en que la medicación administrada sea la combinación, el ketoconazol se tomará vía oral, una vez al día durante 6 días. (la combinación con sunitinib se realizará en el día 4) y el sujeto deberá acudir a la UEC los días correspondientes para que el equipo investigador garantice la correcta toma de la medicación

⁴ Además de las muestras que se obtengan el día de ingreso, los voluntarios acudirán de nuevo de nuevo a la UEC a las 36h, 48h y 72 h para realizar las últimas extracciones de sangre

⁵ Coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas a las 6h, 8h, 10h, 12h se realizará un ECG para valoración del intervalo QTC

Tabla 2. Procedimientos del estudio

5.12.2. Selección de los participantes

La fase de reclutamiento se desarrolló durante tres semanas, desde el 14 de marzo de 2011 hasta el 04 de abril de 2011. El personal de la Unidad de Ensayos Clínicos (UEC) entrevistó a los posibles voluntarios, que recibieron información oral y por

escrito, sobre la naturaleza, objetivos, sistemática y riesgos del ensayo y posteriormente firmaron el consentimiento informado.

A los voluntarios que firmaron el consentimiento informado se les realizaron los siguientes procedimientos antes de decidir su inclusión en el estudio:

- Historia clínica que incluía antecedentes personales y anamnesis por aparatos.
- Exploración física completa que incluía talla, peso corporal y temperatura.
- Frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA) sistólica y diastólica.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones estándar, registrado tras 5 minutos de reposo en decúbito supino.
- Determinaciones de hematología, bioquímica, serología y análisis de orina.

Todos los voluntarios se abstuvieron de realizar esfuerzos físicos intensos y de ingerir bebidas alcohólicas o estimulantes (café, té, chocolate, coca-cola o derivados) o zumo de pomelo desde las 48 horas antes del inicio de cada uno de los días de ingreso y hasta la última extracción de sangre. Los voluntarios no podían fumar en ningún momento del estudio porque ser fumador era un criterio de exclusión.

Tras su inclusión, los pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos del estudio que recibieron los siguientes tratamientos de forma aleatorizada:

Grupo 1: A) sunitinib 50 mg, B) sunitinib 37.5+ ketoconazol 200 mg, C) sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg (Valora poner la tabla 3 antes para una mejor comprensión del texto).

Grupo 2: A) sunitinib 50 mg, B) sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, C) sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg

		FASE DE TRATAMIENTO: GRUPO 1 Y GRUPO 2					
		Periodo 1	Lavado	Periodo 2	Lavado	Periodo 3	
1 ^{er} día	Adm. Medicación	Keto*		Keto*		Keto*	
2 ^{do} día	Adm. Medicación	Keto*		Keto*		Keto*	
3 ^{er} día	Adm. Medicación	Keto*		Keto*		Keto*	
4 ^o día	Extracción basal	8:15-9:00		8:15-9:00		8:15-9:00	
	Adm. Medicación	S+K** 9:00-9:25		S+K** 9:00-9:25		S+K** 9:00-9:25	
	Extracciones de sangre (tiempo tras la administración del fármaco)	2h			2h		2h
		4h			4h		4h
		5h			5h		5h
		6h			6h		6h
		7h			7h		7h
		8h			8h		8h
		9h			9h		9h
		10h			10h		10h
		11h			11h		11h
		12h			12h		12h
14h				14h		14h	
16h			16h		16h		
5 ^o día	Adm medicación	Keto*		Keto*		Keto*	
		24h		24h		24h	
		36h		36h		36h	
6 ^o día	Adm. Medicación	Keto*		Keto*		Keto*	
		48h		48h		48h	
7 ^o día		72h		72h		72h	

Keto*: Administración de la dosis correspondiente de Keto cuando proceda, de acuerdo con la tabla de aleatorización.

S+K**: Administración de la dosis correspondiente de sunitinib y la de ketoconazol cuando proceda, de acuerdo con la tabla de aleatorización.

Tabla 3. Plan general de las extracciones de sangre.

5.12.3. Control de seguridad

La semana siguiente tras finalizar el tercer periodo, los voluntarios acudieron a la UEC para realizar la visita de seguridad, se les realizó una exploración física completa con registro de PA, FC y ECG. Además se extrajo sangre para el análisis de seguridad (hemograma y bioquímica), y orina para un análisis rutinario.

Como control de seguridad se realizó una exploración física y toma de constantes vitales en el periodo de reclutamiento, al inicio del estudio, cada uno de los días de ingreso y en la visita de seguridad. En el periodo de reclutamiento, previo a cada uno de los ingresos, coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas a las 6h, 8h, 10h, 12h y 72 h de la toma del fármaco y en la visita de seguridad se realizó a los sujetos un

electrocardiograma, recogiendo y registrándose en el CRD la duración, en mseg, de los intervalos QRS, PR y QTc. El intervalo QTc fue obtenido manualmente con reglas milimetradas, en dos ocasiones, por un observador experimentado independiente. Aquellos QTc>450 mseg, se compararon con el intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca con la formula de Bazze y Friedericia obtenido automáticamente del electrocardiógrafo y el obtenido de forma manual aplicando las correspondientes fórmulas.

Se extrajeron analíticas para evaluar el perfil hepático previo a cada periodo. Además, se realizaron análisis de sangre (hematología, bioquímica) y de orina en la fase de reclutamiento de los voluntarios y al final del estudio, en la visita de seguridad. También se realizaron serologías de hepatitis B, hepatitis C y VIH en el periodo de reclutamiento.

5.12.4. Fase de tratamiento

Los tres días previos al ingreso, aquellos voluntarios asignados a cualquiera de las ramas de tratamiento en la que se combinan sunitinib + ketoconazol, acudieron a la UEC a primera hora de la mañana en ayunas para recibir la dosis de ketoconazol correspondiente.

Cada uno de los días de ingreso, los voluntarios acudieron a la UEC a las 8:00 de la mañana, en ayunas de al menos 10 horas, permaneciendo ingresados durante 24 horas aproximadamente. Cada día ingresaron 6 voluntarios en la UEC, excepto el ingreso correspondiente al Grupo 1 Periodo 2 en el que ingresaron 5 voluntarios y el ingreso correspondiente al Grupo 2 Periodo 3 en el que ingresaron 7 voluntarios (el voluntario 4 no pudo ingresar en la fecha correspondiente a su segundo periodo, el paciente ingresó

en la fecha correspondiente al periodo 3 para realizar el periodo 2 y junto al grupo 2 en su último día de ingreso para realizar el periodo 3).

El registro de la tensión arterial y frecuencia cardiaca, la exploración física, el ECG y temperatura axilar, se realizaron antes de la administración de la medicación del estudio. El registro de la presión arterial, la frecuencia cardiaca y el ECG se repitieron coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas a las 6h, 8h, 10h, 12h y 72 h después de la administración del fármaco.

El primer voluntario recibió la medicación a las 9:00 horas; el segundo, a los cinco minutos del primero; el tercero, a los cinco minutos del segundo y así sucesivamente los 6 voluntarios. La hora de administración se anotó en el lugar correspondiente del Cuaderno de Recogida de Datos. Durante el ingreso en la UEC los sujetos permanecieron en ayunas, en posición de decúbito, hasta 5 horas después de la administración de la medicación.

En el día de ingreso, a cada voluntario se le extrajeron 14 muestras de sangre de unos 8 ml, correspondientes a los siguientes tiempos: basal (antes de recibir el fármaco), 2h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 14h, 16h y 24h tras la administración de la medicación de estudio. Durante su estancia en la UEC se encontraron bajo la supervisión de un miembro del equipo investigador, un médico y una enfermera. Después de la extracción de sangre de las 24 h, el médico responsable autorizó a los sujetos a abandonar la UEC. Los sujetos acudieron de nuevo a la UEC para realizar las extracciones de sangre correspondientes a las 36h, 48h y 72h. Estos días además se realizó un registro de la presión arterial y frecuencia cardiaca y se les preguntó acerca de la posible aparición de efectos adversos.

Los mismos procedimientos se repitieron en los siguientes periodos de tratamiento (segundo y tercer ingreso) que comenzaron tras 4 y 8 semanas, respectivamente, después del primer ingreso.

Antes de comenzar el segundo y tercer periodo de ingreso (día -3) se realizó a cada participante una bioquímica para evaluar perfil hepático, en ningún caso se observaron alteraciones analíticas significativas que hicieran valorar la retirada del estudio del sujeto participante.

Para cada voluntario la duración global del estudio fue de unos 85-90 días, desde el reclutamiento hasta la última exploración y se llevó a cabo de acuerdo con los esquemas que figuran en las Tablas 2 y 3.

Ante la complejidad del estudio cada voluntario recibió un calendario personalizado en el que se especificaban los días que debía acudir a la UEC, la hora, y la razón (toma de medicación, ingreso o extracción).

5.12.5. Determinaciones de laboratorio

Hematología clínica: hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, plaquetas, leucocitos, fórmula leucocitaria y actividad de protrombina.

Bioquímica clínica: SGOT, SGPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina total, ácido úrico, creatinina, urea, calcio, fósforo, glucemia, colesterol, triglicéridos y albúmina.

Serología: VIH Ac; Hepatitis C Ac; Hepatitis B Ag de superficie.

Análisis de orina: elemental y sedimento.

Esta batería de pruebas compuso el análisis de laboratorio de las fases de reclutamiento, y seguimiento.

Estos análisis se realizaron en el laboratorio de bioquímica y microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

5.12.6. Procedimientos de recogida de datos clínicos (PA, FC y ECG)

Presión arterial y frecuencia cardiaca: en las visitas de selección y seguimiento se determinó la presión arterial y frecuencia cardiaca; durante los días de ingreso (basal, 6h, 8h, 10h, 12h y 72 h después de la administración del fármaco) conforme a los protocolos establecidos en la unidad.

Electrocardiograma: se realizó en la visita de selección, en los días de ingreso (antes de la toma de medicación, y a las 6h, 8h, 10h, 12h y 72 h después de la administración del fármaco) y en la visita de seguimiento.

5.12.7. Periodo de lavado

Se estableció un periodo de lavado de al menos 28 días entre los distintos periodos de tratamiento, tiempo suficiente para la eliminación completa de sunitinib.

5.12.8. Causas de retirada del estudio.

No hubo ninguna retirada del estudio.

5.13. Enmascaramiento de las determinaciones

La determinación de las concentraciones plasmáticas de sunitinib se realizó por cromatografía líquida con detección espectrofotométrica de masas en tándem por Laboratorios Dr. Echevarne. Las muestras se enviaron etiquetadas con el número de voluntario, periodo de ingreso y tiempo de la extracción de la muestra, manteniéndose ciega la medicación de estudio que había correspondido en cada periodo.

5.14. Recogida e interpretación de acontecimientos adversos

Se considera acontecimiento adverso a todo aquel suceso médico indeseable que ocurre en un paciente o en un sujeto en investigación clínica al que se le ha administrado un producto farmacéutico, aunque el suceso no tenga necesariamente que tener una relación causal con el tratamiento. Un Acontecimiento Adverso (AA) puede ser un signo, síntoma, hallazgo de laboratorio o resultado de una prueba anormal.

Tal y como se especificaba en el protocolo, el equipo investigador ha realizado un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos a la medicación que surgieron a lo largo del estudio, recogiendo el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento. El período de comunicación de un acontecimiento adverso comienza tras la firma del consentimiento informado y continúa hasta el último seguimiento del sujeto.

Al inicio de cada visita y coincidiendo con todas las extracciones de sangre se preguntó a los participantes sobre la posible aparición de cualquier acontecimiento adverso mediante una pregunta genérica del tipo “¿ha notado algo no habitual desde la toma de la medicación?”. Del mismo modo, se interrogó a los voluntarios del estudio de manera directa sobre la aparición de los síntomas más frecuentemente asociados a sunitinib tales como la astenia/fatiga, el síndrome mano-pie, la aparición de aftas bucales, la diarrea o la presencia de náuseas. También se recogieron los acontecimientos adversos descritos espontáneamente por los voluntarios. Cada acontecimiento adverso se describió temporalmente.

Los acontecimientos adversos se clasificaron en base a su relación de causalidad con el fármaco, de acuerdo con el Algoritmo de Karch y Lasagna (10), como:

- Definitiva: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo y reaparece tras su readministración.

- Probable: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y no puede ser explicado por otras alternativas.

- Posible: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco pero puede ser explicado por causas alternativas.

- Condicional o Improbable: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

- No Relacionada: No existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

El acontecimiento adverso se clasificó también en base a su intensidad como:

Leve: No causa limitación alguna para las actividades habituales. No requiere tratamiento adicional.

Moderado: Causa cierta limitación de las actividades cotidianas y puede o no obligar a tomar una actitud terapéutica adicional.

Severo: Produce incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obliga a tomar una actitud terapéutica adicional.

Cuando resultaba complicado incluir un AA en alguna categoría se adoptó el criterio del investigador.

Se consideró como Acontecimiento Adverso Grave (AAG) todos aquellos AA que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- causara el fallecimiento
- amenazara la vida
- requiriera hospitalización o prolongación de la hospitalización ya existente
- causara invalidez o incapacidad permanente o significativa
- sobredosis accidental o voluntaria
- pusiera en evidencia una anomalía congénita o una malformación de nacimiento

y los procesos malignos

- se considerara a juicio del investigador como un acontecimiento médico importante, entendiendo como tal todo acontecimiento que precise de un tratamiento intensivo urgente

Se consideró un acontecimiento adverso inesperado aquella experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del producto que en este caso fue la Ficha técnica vigente de Sunitinib y Ketoconazol.

La aparición de cualquier sospecha de acontecimiento adverso grave e inesperado que pudiera estar relacionado con el medicamento en investigación se habría comunicado inmediatamente por teléfono al promotor o monitor del estudio a la mayor brevedad posible. En los tres días siguientes al informe telefónico se habría enviado confirmación por escrito del suceso al promotor, siguiendo el modelo recogido en el “Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España”

recogido en el documento de “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de Mayo de 2004 (versión nº 6 Mayo de 2008)”.

El promotor era el encargado de notificar a la AEMPS, CEIC implicado (CEIC del Hospital Ramón y Cajal) y órgano competente de la Comunidad Autónoma dónde se realiza el ensayo clínico (Comunidad Autónoma de Madrid), las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación según lo establecido en la normativa vigente. El plazo máximo de notificación era de 15 días, excepto cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, que se comunicaría en los 7 días naturales después de su conocimiento, pudiendo completar la información en los 8 días siguientes.

Los acontecimientos adversos no graves y aquellos que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio no tenían que ser notificados pero si incluidos de forma tabulada en el cuaderno de recogida de datos y en el informe final del ensayo clínico.

5.15. Análisis cinético

5.15.1. Tiempos de muestreo

En el día de ingreso, a cada voluntario se le extrajeron 14 muestras de sangre de unos 8 ml, correspondientes a los siguientes tiempos: basal (antes de recibir el fármaco), 2h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 14h, 16h y 24h tras la administración de la medicación de estudio. Durante su estancia en la UEC se encontraron bajo la supervisión de un miembro del equipo investigador, un médico y una enfermera. Después de la extracción de sangre de las 24 h, el médico responsable autorizó a los

sujetos a abandonar la UEC. Los sujetos acudieron de nuevo a la UEC para realizar las extracciones de sangre correspondientes a las 36h, 48h y 72h (Tabla 3).

5.15.2. Preparación de las muestras

En cada extracción de sangre se usaron por paciente dos tubos de 4 ml estériles con EDTA K2E.

Todas las extracciones se realizaron obteniendo la muestra de una vía venosa periférica empleando un sistema de vacío Vacutainer®.

Tras la extracción, la enfermera invirtió de 4-5 veces los tubos, para permitir la mezcla del contenido de sangre con el EDTA y lo depositó en una gradilla. Una vez obtenidas las doce muestras correspondientes a los voluntarios ingresados, el responsable de procesar las muestras las trasladó a una centrífuga.

Los tubos se centrifugaron durante 10 min a 3000 r.p.m. y a 4° C. Una vez centrifugados se recogió el plasma sobrenadante y se guardaron dos alícuotas, una de ellas de reserva, en criotubos debidamente etiquetados, que tenían al menos 1,5 ml de plasma. Las alícuotas se almacenaron en un congelador de -80° C. Diariamente se registraron las temperaturas del congelador durante el periodo de almacenamiento de las muestras. El envío de la mitad de las muestras se realizó en hielo seco a Laboratorio Echevarne, quedando las de reserva en la unidad para poder ser utilizadas en caso de haber algún problema con las primeras, en cuyo caso se enviarían también de la misma manera.

5.15.3. Método analítico

La determinación en plasma de sunitinib se realizó mediante cromatografía líquida con detección espectrofotométrica de masas en tándem por Laboratorios Dr. Echevarne.

5.15.4. Análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético se realizó en la Unidad de Farmacología del Hospital Universitario Ramón y Cajal empleando el programa WinNonlin (Scientific Consulting, Inc, Cary USA), Versión 2.0, según una aproximación independiente de modelo.

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los tiempos teóricos de extracción de las muestras, porque las desviaciones con respecto a los tiempos reales fueron mínimas (menores del 2%).

El AUC total ($AUC_{0-\infty}$) se calcula mediante la suma de dos AUC parciales: a) AUC_{0-t} , entre el tiempo anterior al primero con concentraciones detectables y el último con concentraciones detectables, calculada mediante la regla trapezoidal; y b) $AUC_{t-\infty}$, calculada como el cociente C/k , siendo C la última concentración detectable y k la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco. Para determinar el número de puntos utilizados en el cálculo de k , WinNonlin comienza la regresión a partir de los últimos tres puntos detectables, calculando R^2 ajustado al número de puntos añadiendo en cada paso un cuarto, quinto punto y así de manera sucesiva. Se estima entonces la pendiente de la recta de eliminación con los puntos que proporcionen el R^2 ajustado más alto, mediante una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones.

La concentración máxima (C_{max}) y el tiempo para alcanzarla (T_{max}) se obtienen directamente a partir de los datos de las concentraciones plasmáticas. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$), calculada con la fórmula $\ln 2/k$, y el tiempo de residencia medio

(MRT) se calcularon tras realizar el ajuste independiente del modelo. Mediante un modelo no compartimental se calcula el aclaramiento (Cl) ajustado a la biodisponibilidad (F) con la fórmula $Cl/F = \text{dosis}/AUC_{0-\infty}$, y el volumen de distribución (Vd), ajustado a la biodisponibilidad, con la fórmula $Vd/F = Cl/k$.

5.16. Análisis estadístico

5.16.1. Determinación del tamaño de la muestra

Se trata de un estudio piloto descriptivo para evaluar las curvas y parámetros cinéticos en los 4 grupos de combinación (sunitinib+ketoconazol) respecto de los grupos de sunitinib 50 mg. Los datos de estudios de farmacocinética publicados en la literatura científica muestran que no existe una variabilidad importante en la PK del sunitinib, los coeficientes de variación interindividual tanto para el AUC como para la Cmax son de un 30% aproximadamente. Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que el análisis cinético en 6 sujetos es suficiente para obtener una descripción de la PK de cada una de las pautas estudiadas y como aleatorizamos a dos grupos de tratamiento, decidimos incluir a 12 sujetos, 6 en cada grupo. En el caso de sunitinib 50 mg en administración única, lo recibieron un total de 12 sujetos, 6 en cada grupo de tratamiento con el objeto de obtener una valoración más precisa de la variabilidad intraindividual que luego va a ser útil para diseñar un estudio de bioequivalencia posterior.

5.16.2. Método de aleatorización

La asignación del tratamiento se ha realizado mediante una aleatorización en bloques utilizando el programa informático MAS Ver 2.1 (Glaxo Wellcome).

Por cuestiones logísticas y de seguridad se ha considerado necesario que cada día de ingreso se administraran los tres tratamientos de forma equitativa (es decir, que dos de los voluntarios tomen el tratamiento A, otros 2 el tratamiento B y otros dos el tratamiento C). Los tratamientos correspondientes a cada uno de los grupos fueron los siguientes:

- Grupo 1: A) sunitinib 50 mg, B) sunitinib 37.5+ ketoconazol 200 mg, C) sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg

- Grupo 2: A) sunitinib 50 mg, B) sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, C) sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg

Por ello, en el programa se introdujeron las secuencias necesarias para cumplir con dicha condición: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA y se procedió a randomizar el orden de las secuencias que fueron asignadas a los voluntarios de cada grupo en orden riguroso de firma del consentimiento informado (Ver tabla 4).

5.16.3. Evaluación de los datos

Parámetros farmacocinéticos:

Los parámetros calculados fueron: área bajo la curva entre el tiempo anterior al primero con concentraciones detectables y el correspondiente a las 72 horas tras la administración del tratamiento (AUC_{0-72}) y el área bajo la curva total, extrapolada hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), la concentración máxima (C_{max}) y tiempo para alcanzarla (T_{max}), la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), el volumen de distribución (V_d) ajustado a la biodisponibilidad, el aclaramiento (Cl) ajustado a la biodisponibilidad y el tiempo medio de residencia (MRT). Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar.

Estos parámetros se han calculado para sunitinib.

Evaluación de la seguridad:

Se realizó una estadística descriptiva de los parámetros empleados para el análisis de seguridad.

N° de Randomización	Secuencia asignada GRUPO 1		
	P1	P2	P3
01	C	A	B
02	A	B	C
03	B	C	A
04	B	A	C
05	C	B	A
06	A	C	B

N° de Randomización	Secuencia asignada GRUPO 2		
	P1	P2	P3
07	B	A	C
08	A	B	C
09	B	C	A
10	C	B	A
11	C	A	B
12	A	C	B

Tabla 4. Asignación aleatoria del tratamiento

5.16.4. Método estadístico

El análisis estadístico de los datos del ensayo clínico ha sido realizado por los miembros de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Universitario del Ramón y Cajal. No se ha realizado ningún análisis intermedio, todos los datos se analizaron al final del estudio. Los datos demográficos y analíticos de los voluntarios fueron analizados de forma descriptiva. En el caso de existir diferencias clínicamente relevantes en alguno de los datos entre los resultados finales del estudio y los basales se aplicaría la prueba de Chi cuadrado, la “t” de Student o análisis de la varianza (ANOVA), según proceda.

La valoración de la hipótesis de bioequivalencia se basa en los datos experimentales del AUC₀₋₇₂, y C_{max} de sunitinib obtenidos para ambos grupos. También se analizó el AUC_{0-∞} y la T_{max}, de sunitinib como variable secundaria.

Para el análisis de los datos farmacocinéticos de sunitinib se ha usado el paquete estadístico integrado en el programa "Winnonlin Profesional Edition" versión 2.0 (Scientific Consulting, Inc, Cary USA), empleándose el análisis de la varianza (ANOVA) de los parámetros cinéticos AUC y C_{max} transformados logarítmicamente y la aplicación de los intervalos de confianza para el 90%. En este ANOVA se han tenido en cuenta 3 factores (niveles): los sujetos (12), la pauta de tratamiento (3) y el periodo de tratamiento (3). En el caso en el que hubiese aparecido efecto periodo para el AUC o la C_{max} se hubiera realizado un análisis no paramétrico según el método de Hauschke y col (12), que corrige la existencia de este efecto, con el programa BIOEQUIVALENCE versión 6.21.

Siguiendo los criterios de la FDA (8) y de la EMEA (9), las dos formulaciones se considerarían bioequivalentes si los intervalos de confianza estándar del 90% de los parámetros farmacocinéticos con transformación logarítmica están comprendidos para el AUC_{0-72h} y para la C_{max} entre 80 y 125.

Los parámetros de seguridad se analizaron de forma descriptiva, indicándose aquellos valores que se salían de los rangos de normalidad y tenían significación clínica.

5.17. Modificaciones al protocolo

No ha habido modificaciones al protocolo.

6. RESULTADOS

6.1. Población del estudio

6.1.1. Fechas del estudio

Los primeros voluntarios firmaron el consentimiento informado el 14/03/2011. En la Tabla 5 se indica las fechas en las que ingresaron los voluntarios en la UEC (día 4 de estudio):

	PERIODO 1	PERIODO 2	PERIODO 3
GRUPO 1	05/04/2011	03/05/2011	31/05/2011
GRUPO 2	10/05/2011	07/06/2011	05/07/2011

Tabla 5. Fechas de ingreso en la UEC

Hay que tener en cuenta que aquellos voluntarios asignados a tomar la pauta de combinación de sunitinib y ketoconazol acudieron a la UEC los tres días previos al ingreso para tomar la dosis correspondiente de ketoconazol y que todos ellos tras abandonar la UEC el día de ingreso, acudieron de nuevo a las 21:00h de ese mismo día y a las 9:00h de los dos días siguientes para realizar las extracciones correspondientes a las 36h, 48h y 72h tras la administración de sunitinib respectivamente y tomar, cuando correspondiera, la dosis correspondiente de ketoconazol. La última visita de seguridad se realizó el 13/07/2011.

La analítica de seguridad del voluntario 10 mostró un descenso del valor de neutrófilos que se recogió como acontecimiento adverso. Se citó de nuevo al paciente el 27/07/2011 para hacer seguimiento de dicho AA y se le repitió la analítica que mostró valores de neutrófilos normales dándose por cerrado el AA.

6.1.2. Inclusión y calendario de los participantes en el estudio

De los 56 voluntarios que acudieron a la entrevista de selección, 23 firmaron el consentimiento informado y todos ellos acudieron a la visita de reclutamiento. Se excluyeron 7 voluntarios por alteraciones analíticas, 1 voluntario decidió abandonar el estudio antes de recibir el tratamiento y 3 voluntarios fueron excluidos por alteraciones patológicas. Finalmente, se incluyeron en el estudio 12 voluntarios (6 en cada grupo de tratamiento), todos hombres como estaba previsto, que recibieron las tres pautas de tratamiento correspondientes y completaron el estudio. Los 12 voluntarios que completaron el estudio se han incluido en el análisis farmacocinético correspondiente y en el análisis de seguridad. En la Tabla 6 se indica el calendario seguido por los voluntarios incluidos en el estudio.

Voluntario	Firma CI	Reclutamiento	Periodo I (Día de ingreso)	Periodo II (Día de ingreso)	Periodo III (Día de ingreso)	Seguimiento
01	15/03/2011	30/03/2011	05/04/2011	03/05/2011	31/05/2011	13/06/2011
02	15/03/2011	30/03/2011	05/04/2011	03/05/2011	31/05/2011	13/06/2011
03	25/03/2011	30/03/2011	05/04/2011	03/05/2011	31/05/2011	13/06/2011
04	25/03/2011	30/03/2011	05/04/2011	31/05/2011	05/07/2011	11/07/2011
05	25/03/2011	30/03/2011	05/04/2011	03/05/2011	31/05/2011	13/06/2011
06	28/03/2011	30/03/2011	05/04/2011	03/05/2011	31/05/2011	13/06/2011
07	28/03/2011	12/04/2011	10/05/2011	07/06/2011	05/07/2011	11/07/2011
08	23/03/2011	12/04/2011	10/05/2011	07/06/2011	05/07/2011	11/07/2011
09	23/03/2011	12/04/2011	10/05/2011	07/06/2011	05/07/2011	11/07/2011
10	25/03/2011	12/04/2011	10/05/2011	07/06/2011	05/07/2011	12/07/2011
11	29/03/2011	12/04/2011	10/05/2011	07/06/2011	05/07/2011	13/07/2011
12	01/04/2011	29/04/2011	10/05/2011	07/06/2011	05/07/2011	11/07/2011

Tabla 6. Calendario del estudio

6.1.3. Características de los voluntarios incluidos

En las siguientes tablas se detallan las características de los voluntarios incluidos en el estudio: características demográficas, antecedentes personales, antecedentes familiares. En la Tabla 7 se detallan las características demográficas de todos los voluntarios incluidos y se puede ver las medias para cada grupo. No se aprecian diferencias en los parámetros demográficos entre los dos grupos de tratamiento.

Los datos de exploración física, constantes vitales (frecuencia cardiaca y tensión arterial), electrocardiograma y análisis obtenidos en la visita de reclutamiento, así como su estadística descriptiva.

Voluntario	Sexo	Secuencia	Raza	Edad	Peso (Kg)	Talla (m)	IMC (peso/talla ²)
01	Hombre	CAB	Caucásica	19	70.5	165.9	25.9
02	Hombre	ABC	Caucásica	26	62.4	167.8	22.4
03	Hombre	BCA	Caucásica	24	78.7	179.5	24.6
04	Hombre	BAC	Caucásica	20	72.1	179.1	22.5
05	Hombre	CBA	Caucásica	33	58.7	166.2	21.3
06	Hombre	ACB	Caucásica	22	78.4	181	23.9
07	Hombre	BAC	Caucásica	22	76.3	179.7	23.8
08	Hombre	ABC	Caucásica	19	73.1	171.5	25
09	Hombre	BCA	Caucásica	21	64.3	168.4	22.8
10	Hombre	CBA	Caucásica	26	71.5	177.1	22.8
11	Hombre	CAB	Caucásica	21	56.8	165	20.9
12	Hombre	ACB	Caucásica	27	64.9	165.7	23.8
Media				23.33	68.98	172.24	23.31
Desviación estándar				4.10	7.43	6.49	1.47

Tabla 7. Características demográficas de los participantes

6.1.4. Tratamientos farmacológicos previos y concomitantes

En la tabla 8 se detallan los tratamientos que tomaron los voluntarios durante el desarrollo de este ensayo clínico por la aparición de enfermedades concurrentes. Ninguno de estos fármacos presenta interacciones con la medicación del estudio.

Tabla 8. Tratamientos farmacológicos durante el desarrollo del estudio.

VOL	TRATAMIENTO	DOSIS ÚNICA	POSOLOGÍA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	MOTIVO DEL TRATAMIENTO
04	IBUPROFENO	SI	600 MG	21/04/2011	21/04/2011	CEFALEA
04	CLEXANE	NO	40 MG /12 H	01/05/2011	24/05/2011	ESGUINCE GRADO II
04	IBUPROFENO	NO	600 MG / 8 H	01/05/2011	24/05/2011	ESGUINCE GRADO II
04	AIRTAL	NO	100 MG 7 12H	01/05/2011	24/05/2011	ESGUINCE GRADO II
05	IBUPROFENO	SI	400 MG	10/06/2011	10/06/2011	CEFALEA
06	LIZIPAÍNA	SI	1 COMP	21/04/2011	21/04/2011	CATARRO
07	IBUPROFENO	SI	600 MG	22/05/2011	22/05/2011	CEFALEA TENSIONAL
10	IBUPROFENO	SI	600 MG	12/05/2011	12/05/2011	CONGESTIÓN NASAL
10	COULDINA	SI	1 COMP (500 MG AAS)	12/05/2011	12/05/2011	CONGESTIÓN NASAL
11	IBUPROFENO	SI	600 MG	10/06/2011	10/06/2011	FIEBRE Y MEG
12	ILVICO	SI	1 COMP	09/05/2011	09/05/2011	MEG
12	IBUPROFENO	SI	600 MG	10/05/2011	10/05/2011	FEBRÍCULA E HIPEREMIA FARÍGEA
12	AMOXICILINA	NO	500 MG/8 H	12/05/2011	19/05/2011	SINUSITIS
12	EBASTEL FORTE	NO	20 MG	21/05/2011	21/05/2011	SÍNTOMAS ALÉRGICOS

6.1.5. Cumplimiento del tratamiento

Los 12 voluntarios recibieron la medicación correspondiente a los tres periodos de tratamiento y completaron el estudio.

6.1.6. Desviaciones del protocolo

No se observaron desviaciones al protocolo durante la realización del estudio.

6.2. Análisis farmacocinético

6.2.1. Niveles plasmáticos y parámetros farmacocinéticos para sunitinib

A continuación se muestra una figura con los valores medios de las concentraciones, en cada uno de los tiempos de muestreo, en los 6 voluntarios de cada uno de los grupos de tratamiento que completaron el estudio y con cada una de las pautas de tratamiento (Figura 2).

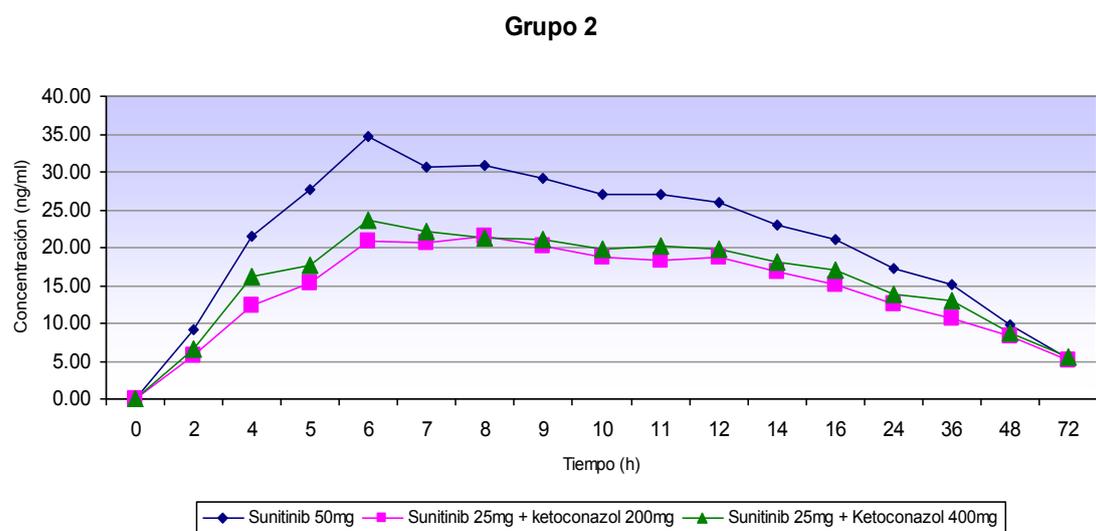
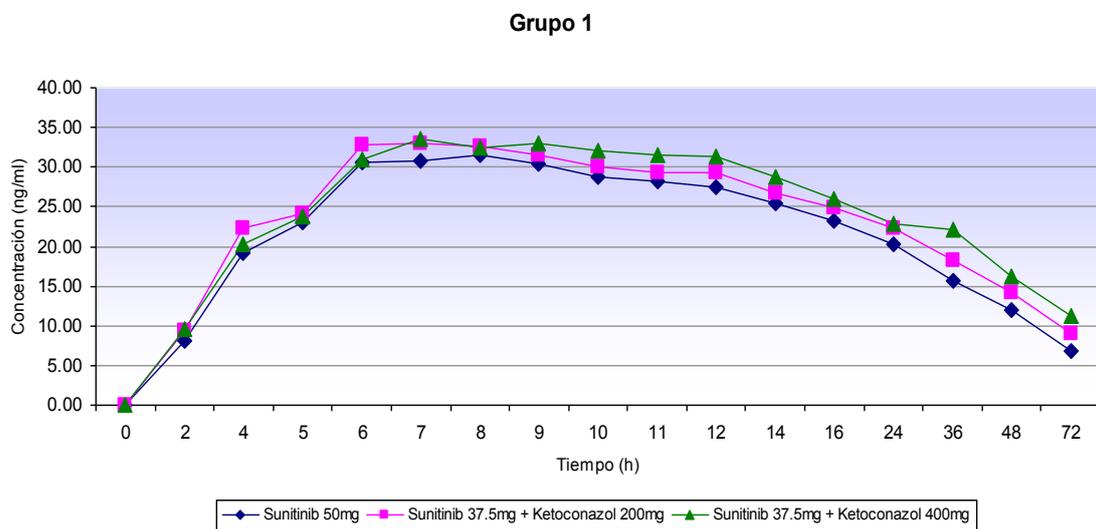


Figura 2. Gráficos de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de sunitinib con cada una de las pautas de tratamiento a los diferentes tiempos de extracción para el grupo 1 y 2 respectivamente

En las Tablas 9, 10, 11 y 12 se recoge el cálculo individualizado de los siguientes parámetros cinéticos calculados para cada uno de los 6 voluntarios de cada grupo de tratamiento que completaron el estudio y para cada formulación: AUC_{0-∞}, AUC₀₋₇₂, % de AUC extrapolado, C_{max}, T_{max}, t_{1/2}, MRT, V_d y Cl. Además se incluye la estadística descriptiva de estos parámetros.

Número voluntario	Pauta de tto	Periodo de tto	AUC ₀₋₇₂ (pg*h/ml)	AUC _{0-∞} (pg*h/ml)	AUC % Extrapolada	C _{max} (pg/ml)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	Cl (l/h)	V _d (l)
01	A	2	1103.12	1454.17	24.14	33.86	8	34.27	28.71	34.4	1700.1
02	A	1	1429.40	1954.42	26.86	40.92	7	37.06	28.95	22.4	1265.6
03	A	3	629.93	730.66	13.79	23.49	6	24.00	26.35	16.4	1046.2
04	A	2	1424.17	1721.61	17.28	37.28	6	27.90	27.56	25.6	1367.8
05	A	3	1446.06	1911.38	24.35	37.73	8	32.09	30.95	15.2	857.6
06	A	1	851.59	988.72	13.87	28.19	6	23.30	27.50	16.5	905.6
01	B	3	1164.70	1677.67	30.58	27.32	7	39.25	30.18	68.4	2368.9
02	B	2	1739.72	2471.73	29.62	46.31	6	39.18	29.78	38.4	1543.6
03	B	1	789.71	976.15	19.10	24.2	6	27.85	28.56	39.8	1527.2
04	B	1	1503.09	1951.40	22.97	41.09	7	33.38	29.66	29	1168.9
05	B	2	1544.12	2302.78	32.95	37.27	12	42.86	31.30	19.2	925.4
06	B	3	1023.63	1250.09	18.12	29.45	8	28.39	27.76	16.8	675.4
01	C	1	1420.09	2280.18	37.72	29.16	10	44.10	33.80	26.2	1211.2
02	C	3	1601.07	2270.53	29.48	43.3	6	38.00	30.58	16.3	1006.9
03	C	2	769.62	942.78	18.37	23.87	7	26.61	27.65	12	995.2
04	C	3	1776.39	2233.86	20.48	44.21	7	27.89	29.54	50.6	1699.7

Interacciones en la ruta de metabolización de los fármacos anti-diana oncológicos, como estrategia para reducir su dosis y coste total: sunitinib y ketoconazol

05	C	1	1752.73	3132.80	44.05	38.51	10	57.63	32.84	30	1228.5
06	C	2	1212.49	1686.04	28.09	32.06	7	37.60	29.97	22.2	1206.5

Tabla 9. Parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 1

Variable	Tratamiento	Media	DS	Min	Mediana	Max	Coefficiente variación	Media geométrica
Tmax	A	6.83	0.98	6.00	6.50	8.00	14.39	6.78
Tmax	B	7.67	2.25	6.00	7.00	12.00	29.36	7.44
Tmax	C	7.83	1.72	6.00	7.00	10.00	21.99	7.68
Cmax	A	33.58	6.57	23.49	35.57	40.92	19.56	33.00
Cmax	B	34.27	8.64	24.20	33.36	46.31	25.21	33.37
Cmax	C	35.19	8.15	23.87	35.29	44.21	23.18	34.36
Aclaramiento	A	40	20	30	30	70	43.86	40
Aclaramiento	B	20	10	20	20	40	38.22	20
Aclaramiento	C	20	10	10	20	40	48.17	20
Vd	A	1590	450	1170	1530	2370	28.21	1540
Vd	B	1140	260	860	1120	1540	22.58	1110
Vd	C	1060	290	680	1020	1530	27.23	1030
AUCINF	A	1460.16	504.12	730.66	1587.89	1954.42	34.53	1374.94
AUCINF	B	1771.64	586.21	976.15	1814.54	2471.73	33.09	1683.17
AUCINF	C	2091.03	728.86	942.78	2252.20	3132.80	34.86	1965.14
AUC0-72	A	1147.38	347.15	629.93	1263.64	1446.06	30.26	1096.92
AUC0-72	B	1294.16	360.30	789.71	1333.89	1739.72	27.84	1249.28
AUC0-72	C	1422.06	383.81	769.62	1510.58	1776.39	26.99	1369.79
MRT0-72	A	28.34	1.59	26.35	28.13	30.95	5.60	28.30
MRT0-72	B	29.54	1.24	27.76	29.72	31.30	4.20	29.52
MRT0-72	C	30.73	2.25	27.65	30.28	33.80	7.34	30.66
AUC%extrapolada	A	20.05	5.77	13.79	20.71	26.86	28.80	19.33
AUC%extrapolada	B	25.55	6.32	18.12	26.29	32.95	24.75	24.88
AUC%extrapolada	C	29.70	9.86	18.37	28.79	44.05	33.21	28.34
t1/2	A	29.77	5.61	23.30	30.00	37.06	18.86	29.32
t1/2	B	35.15	6.24	27.85	36.28	42.86	17.75	34.68
t1/2	C	38.64	11.42	26.61	37.80	57.63	29.55	37.30

Tabla 10. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 1

Número voluntario	Pauta de tto	Periodo de tto	AUC ₀₋₇₂ (pg*h/ml)	AUC _{0-∞} (pg*h/ml)	AUC % Extrapolada	Cmax (pg/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	Cl (l/h)	Vd (l)
07	A	2	825.89	918.95	10.13	33.47	6	19.59	26.27	54.4	1537.6
08	A	1	601.34	820.98	26.75	18.70	8	36.51	30.34	39.7	1463.1
09	A	3	675.15	868.84	22.29	17.77	7	28.90	30.66	36.7	1362.7
10	A	3	1068.86	1258.21	15.05	39.01	6	25.52	26.37	38.2	1403.5
11	A	2	793.67	1021.92	22.34	25.57	6	32.24	27.70	44.5	1636.1
12	A	1	826.11	1050.10	21.33	23.95	6	30.46	28.48	35.3	1303.9
07	B	1	1160.05	1363.11	14.90	38.99	4	25.75	26.14	30.5	1603.9
08	B	2	830.33	1054.67	21.27	21.32	8	29.99	28.80	24.5	1137.7
09	B	1	999.97	1336.11	25.16	25.83	6	34.19	28.53	23.7	1025.6
10	B	2	1071.29	1307.78	18.08	30.84	8	25.45	29.74	23.2	1274.6
11	B	3	773.71	1075.90	28.09	22.13	6	38.02	29.66	22.3	883.7
12	B	3	901.05	1162.90	22.52	24.18	8	34.56	29.60	24.6	1458.4
07	C	3	948.63	1123.00	15.53	35.32	6	25.47	26.13	28.8	1199.8
08	C	3	907.24	1121.72	19.12	25.99	8	27.49	29.23	23.8	1046.2
09	C	2	797.00	971.42	17.96	26.47	6	27.02	27.40	18.7	922.9
10	C	1	1177.01	1417.86	16.99	35.26	6	25.63	28.00	21.5	1071.8
11	C	1	700.71	1017.66	31.15	23.06	7	41.15	30.22	25.7	1003.1
12	C	2	904.31	1277.53	29.21	26.05	7	36.94	30.00	19.6	1042.8

Tabla 11. Parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 2

Variable	Tratamiento	Media	DS	Min	Mediana	Max	Coefficiente variación	Media geométrica
Tmax	A	6.00	1.26	4.00	6.00	8.00	21.08	5.88
Tmax	B	7.17	0.98	6.00	7.50	8.00	13.72	7.11
Tmax	C	6.67	0.82	6.00	6.50	8.00	12.25	6.63
Cmax	A	35.48	3.18	30.84	35.29	39.01	8.95	35.36
Cmax	B	22.79	2.73	18.70	22.59	25.99	11.99	22.65
Cmax	C	24.04	3.24	17.77	25.00	26.47	13.48	23.83
Aclaramiento	A	40	10	40	40	50	17.11	40
Aclaramiento	B	20	0	20	20	30	11.7	20
Aclaramiento	C	20	0	20	20	30	16.7	20
Vd	A	1450	120	1300	1430	1640	8.36	1450
Vd	B	1230	270	880	1210	1600	21.93	1210
Vd	C	1050	90	920	1040	1200	8.68	1040
AUCINF	A	1231.49	183.33	918.95	1282.99	1417.86	14.89	1219.05
AUCINF	B	1018.81	104.19	820.98	1038.29	1121.72	10.23	1013.96
AUCINF	C	1111.15	180.52	868.84	1106.50	1336.11	16.25	1098.73
AUC0-72	A	1041.96	133.54	825.89	1070.08	1177.01	12.82	1034.39
AUC0-72	B	767.83	106.08	601.34	783.69	907.24	13.82	761.45
AUC0-72	C	850.60	111.35	675.15	863.58	999.97	13.09	844.29
MRT0-72	A	27.11	1.47	26.13	26.32	29.74	5.44	27.08
MRT0-72	B	29.32	0.99	27.70	29.44	30.34	3.36	29.31
MRT0-72	C	29.11	1.19	27.40	29.07	30.66	4.08	29.09
AUC%extrapolada	A	14.97	2.69	10.13	14.99	18.07	17.95	14.75
AUC%extrapolada	B	24.70	4.63	19.17	24.48	31.04	18.73	24.34
AUC%extrapolada	C	22.74	3.59	17.22	23.09	27.73	15.81	22.49
t1/2	A	24.57	2.44	19.59	25.50	25.75	9.94	24.45
t1/2	B	34.23	5.19	27.49	34.37	41.15	15.17	33.90
t1/2	C	32.01	3.81	27.02	32.32	36.94	11.89	31.82

Tabla 12. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 2

Siguiendo las recomendaciones de la EMA, dado que Sunitinib presenta una larga vida media de eliminación (aproximadamente 40-60 horas), se decidió establecer para los tiempos de extracción un intervalo comprendido entre 0 y 72 horas tras la administración del fármaco, por lo tanto la última concentración plasmática de Sunitinib disponible para el análisis cinético es la correspondiente a las 72 horas. Esta circunstancia explica porque se observan %AUC extrapoladas superiores al 20%.

6.3. Análisis de bioequivalencia

6.3.1. Concentraciones de sunitinib

En las Tablas 13 y 14 se resume el análisis estadístico de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib, mostrando el intervalo de confianza (IC) clásico para una significación estadística del 90% (formulación test/formulación de referencia). Este intervalo de confianza se ha calculado mediante una aproximación paramétrica, usando los datos transformados logarítmicamente para AUC_{0-72 h} y C_{max}. Todos los cálculos estadísticos realizados, ANOVA y estimación de los intervalos, se encuentran detallados en el informe estadístico del estudio.

Respecto al grupo 1 el intervalo de confianza para las variables principales AUC₀₋₇₂ y C_{max} se encuentra dentro del límite recomendado para demostrar bioequivalencia (80-125 %) excepto el intervalo del AUC₀₋₇₂ para la pauta de tratamiento que recibe 400mg de ketoconazol que excede ligeramente el límite superior. Respecto al grupo 2, ninguno de los intervalos de confianza para las variables

Interacciones en la ruta de metabolización de los fármacos anti-diana oncológicos, como estrategia para reducir su dosis y coste total: sunitinib y ketoconazol

principales AUC₀₋₇₂ y C_{max} se encuentra dentro del límite recomendado para demostrar bioequivalencia (80-125 %).

Teniendo en cuenta estos resultados, la pauta de tratamiento con la que se han obtenido niveles plasmáticos similares a los observados con sunitinib 50 mg es la pauta de sunitinib 37.5mg + ketoconazol 200mg

<i>Parámetro farmacocinético</i>	<i>Pauta experimental</i>	<i>Ratio (Test/Referencia)</i>	<i>Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)</i>
ln (AUC₀₋₇₂)	Suni 37,5 mg + keto 200	113.89	105.66-122.76
ln (AUC₀₋₇₂)	Suni 37,5 mg + keto 400	124.87	115.85-134.60
ln (C_{max})	Suni 37,5 mg + keto 200	101.13	93.33-109.58
ln (C_{max})	Suni 37,5 mg + keto 400	104.12	96.09-112.83

Tabla 13. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib en el Grupo 1

<i>Parámetro farmacocinético</i>	<i>Pauta experimental</i>	<i>Ratio (Test/Referencia)</i>	<i>Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)</i>
ln (AUC₀₋₇₂)	Suni 25 mg + keto 200	73.61	66.47-81.52
ln (AUC₀₋₇₂)	Suni 25 mg + keto 400	81.62	73.71-90.39
ln (C_{max})	Suni 25 mg + keto 200	64.07	58.10 -70.65
ln (C_{max})	Suni 25 mg + keto 400	67.39	61.12 -74.32

Tabla 14. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib en el Grupo 2

6.4. Análisis de la dosis de Ketoconazol necesaria para inhibir el citocromo p450

En ambos grupos de tratamiento se administraron dos dosis diferentes de ketoconazol, 200 y 400 mg asociadas a la misma dosis de sunitinib, 37,5 mg en el grupo 1 y 25 mg en el grupo 2, con el fin de determinar la dosis mínima de ketoconazol

necesaria para inhibir el citocromo p450. En el informe estadístico del estudio se indican todos los valores de concentraciones de sunitinib calculados en todos los tiempos a cada uno de los voluntarios y para las diferentes dosis y combinaciones con ketoconazol administradas. En las Figuras 3 y 4 se muestran las concentraciones plasmáticas medias de sunitinib en cada uno de los tiempos de muestreo correspondientes a estas ramas de tratamiento para cada uno de los grupos de tratamiento.

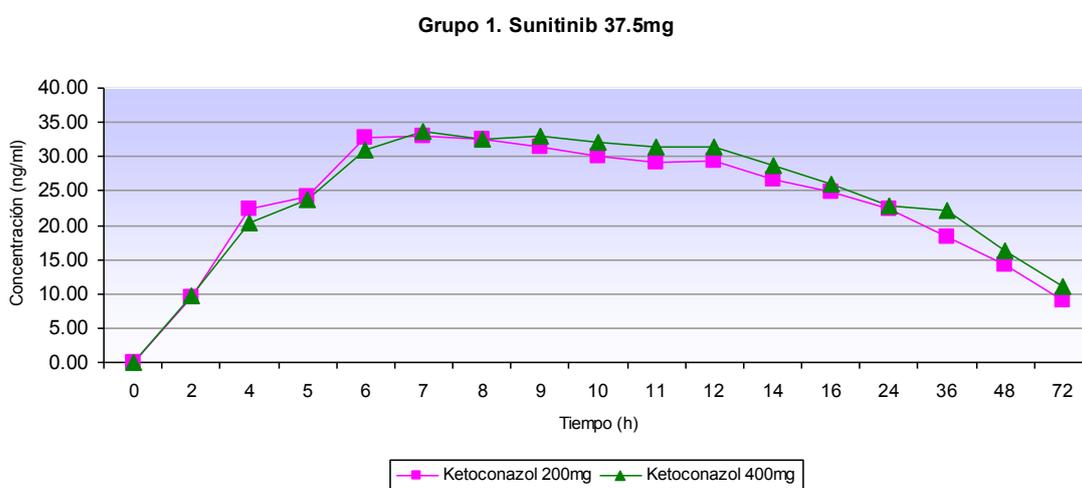


Figura 3. Gráfico de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de sunitinib en los diferentes tiempos de extracción correspondientes a las pautas de tratamiento que combinan sunitinib 37,5 mg con diferente dosis de ketoconazol para el Grupo 1

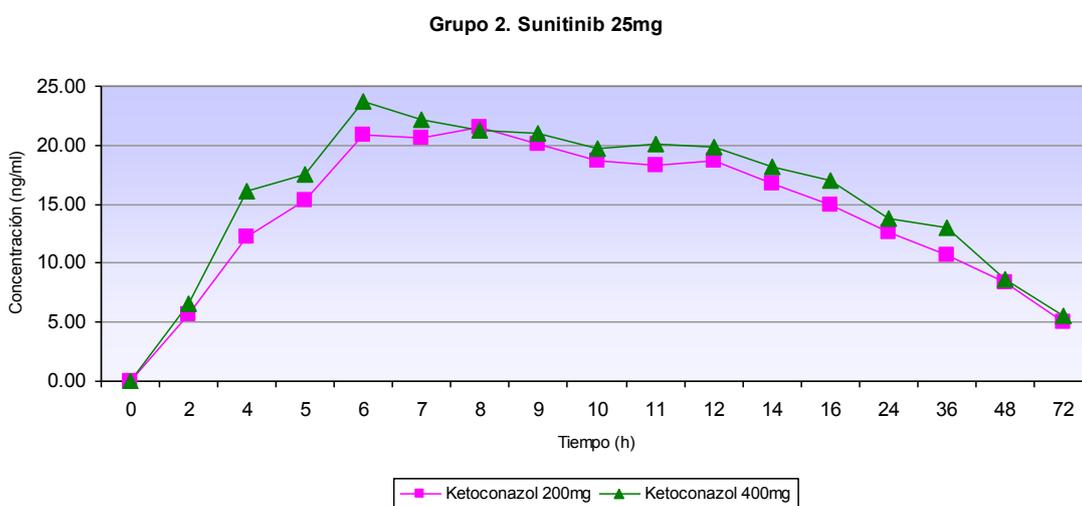


Figura 4. Gráfico de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de sunitinib en los diferentes tiempos de extracción correspondientes a las pautas de tratamiento que combinan sunitinib 25 mg con diferente dosis de ketoconazol para el Grupo 2

Tomando como referencia en cada grupo la pauta de tratamiento que asocia una dosis mayor de ketoconazol (400mg) que es la utilizada en la mayoría de los estudios publicados y como test aquella que asocia una dosis menor (200mg), se realizó un análisis estadístico de bioequivalencia para las concentraciones correspondientes de sunitinib. En las Tablas 15 y 16 se resume dicho análisis para cada uno de los grupos de tratamiento, mostrando el intervalo de confianza (IC) clásico para una significación estadística del 90% (formulación test/formulación de referencia). Este intervalo de confianza se ha calculado mediante una aproximación paramétrica, usando los datos transformados logarítmicamente para AUC₀₋₇₂ h y C_{max}.

El intervalo de confianza para las variables principales AUC₀₋₇₂ y C_{max} se encuentra dentro del límite recomendado para demostrar bioequivalencia (80-125 %) en ambos grupos, lo que sugiere que ambas dosis de ketoconazol inhiben el citocromo p450 de forma similar.

<i>Parámetro farmacocinético</i>	<i>Pauta experimental</i>	<i>Ratio (Test/Referencia)</i>	<i>Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)</i>
ln (AUC₀₋₇₂)	Suni 37.5 mg + keto 200mg	91.20	84.61-98.30
ln (C_{max})	Suni 37,5 mg + keto 200mg	97.12	89.63-105.24

Tabla 15. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib correspondientes a las pautas de tratamiento que asocian ketoconazol 200 mg en el Grupo 1

<i>Parámetro farmacocinético</i>	<i>Pauta experimental</i>	<i>Ratio (Test/Referencia)</i>	<i>Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)</i>
ln (AUC₀₋₇₂)	Suni 25 mg + keto 200mg	90.18	81.44-99.87
ln (C_{max})	Suni 25 mg + keto 200mg	95.05	86.20-104.82

Tabla 16. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib correspondientes a las pautas de tratamiento que asocian ketoconazol 200 mg en el Grupo2

6.5. Tolerabilidad y Seguridad

6.5.1. Acontecimientos adversos

Durante el estudio se produjeron 26 acontecimientos adversos (AA), que se documentaron con arreglo a las normas establecidas en el protocolo del ensayo. De los 26 AA, 17 se consideraron como enfermedades intercurrentes sin relación causal con la medicación del estudio (improbable o no relacionado) y 9 se consideraron probable o posiblemente relacionados con la medicación (reacciones adversas): 6 después de recibir el tratamiento con Sutent® 37.5 mg + ketoconazol E.F.G.400 mg, 2 después de recibir Sutent® 25 mg + ketoconazol E.F.G. 200 mg y 1 después de recibir Sutent® 50mg. De acuerdo a la intensidad, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves (24), 2 se clasificaron como moderados (1 caso de astenia y 1 caso de esguince de tobillo grado II tras tratamiento con Sutent® 37.5 mg + ketoconazol 200mg, ninguno de ellos relacionados con la medicación de estudio), ninguno se clasificó como severo. No se documentó ninguna reacción adversa grave. En la tabla 17 se resumen las reacciones adversas notificadas durante el estudio, todas ellas cedieron espontáneamente, fueron de intensidad leve, esperadas según la ficha técnica y ninguna fue clasificada como grave. La reacción adversa más frecuente fue cefalea.

VOL	ACONTECIMIENTO ADVERSO	FECHA DE INICIO	FECHA FIN	RELACIÓN CAUSAL	ACTITUD
01	CEFALEA	02/04/2011	02/04/2011	POSIBLE	NINGUNA
01	CEFALEA	05/04/2011	05/04/2011	POSIBLE	NINGUNA
02	NAUSEAS	29/05/2011	29/05/2011	POSIBLE	NINGUNA
05	ACIDEZ	02/04/2011	02/04/2011	POSIBLE	NINGUNA
05	EPIGASTRALGIA	05/04/2011	05/04/2011	POSIBLE	NINGUNA
05	PIROSIS	05/04/2011	05/04/2011	POSIBLE	NINGUNA
08	CEFALEA	04/06/2011	04/06/2011	POSIBLE	NINGUNA
08	CEFALEA	05/06/2011	05/06/2011	POSIBLE	NINGUNA
10	NEUTROPENIA	12/07/2011	27/07/2011	POSIBLE	NINGUNA

Tabla 17. Reacciones adversas notificadas durante el estudio.

6.5.2. Análisis de seguridad

Para el análisis de seguridad, a cada voluntario se le realizaron los siguientes procedimientos: exploración física, toma de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura), ECG y análisis de sangre (hemograma y bioquímica sérica), análisis de orina y serología de virus VIH, hepatitis B y hepatitis C tanto en la fase de selección como en el control final. Al principio de cada día de ingreso se realizó una exploración física, toma de constantes vitales. Se realizaron registros de la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y ECG previos a cada día de ingreso y coincidiendo con las extracciones de las 6h, 8h, 10, 12h y 72h tras la administración del fármaco.

No se detectaron alteraciones clínicas o analíticas relevantes excepto un descenso del valor de neutrófilos de grado 2 en el voluntario 10 que se recogió como un acontecimiento adverso posiblemente relacionado con sunitinib, al sujeto se le realizó una analítica de control a las dos semanas de objetivarse este descenso en la que se vió

un valor de neutrófilos dentro del límite de la normalidad. Se observó un descenso de 0,4 g/dl en las cifras medias de hemoglobina que es lo esperable después de las extracciones de sangre efectuadas durante el estudio.

Todas las serologías fueron negativas.

Los resultados de los análisis de reclutamiento y de seguridad y los registros de las constantes vitales y del ECG, se recogen de manera detallada en el informe estadístico del estudio.

6.5.3. Evaluación de la prolongación del QTc

Coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas de forma basal y a las 6h, 8h, 10h, 12h y 72 h de la toma del fármaco se realizó a los sujetos un electrocardiograma para la medición del intervalo PR, intervalo QRS, eje, intervalo QT e intervalo QTc. Los resultados de estas mediciones se recogen, para cada una de las ramas de tratamiento. El intervalo QTc fue obtenido manualmente con reglas milimetradas, en dos ocasiones, por un observador experimentado independiente. Aquellos QTc > 450 mseg, se compararon con el intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca con la fórmula de Bazett (QTcB auto) y Friedericia (QTcF auto) obtenido automáticamente del electrocardiógrafo y el obtenido de forma manual aplicando la fórmula de Bazett (QTcB manual) y Friedericia (QTcF manual).

Para cada rama de tratamiento se agruparon los valores de QTc obtenidos de forma manual (>450mseg, 450-480mseg, 480-500mseg y >500mseg) y se calculó la diferencia entre el QTc obtenido a las 6h, 8h, 10, 12h y 72h respecto al QTc basal (<30mseg, 30-60mseg y >60mseg). A continuación, en las Figuras 5 y 6 se muestran los resultados de los valores QTc obtenidos junto a una gráfica comparativa de los valores obtenidos al aplicar la fórmula de Bazett y Friedericia de forma automática y

manual para aquellos QTc mayores de 450mseg y en las Figuras 7 y 8 se muestran las diferencias del QTc respecto al basal para cada uno de los grupos de tratamiento.

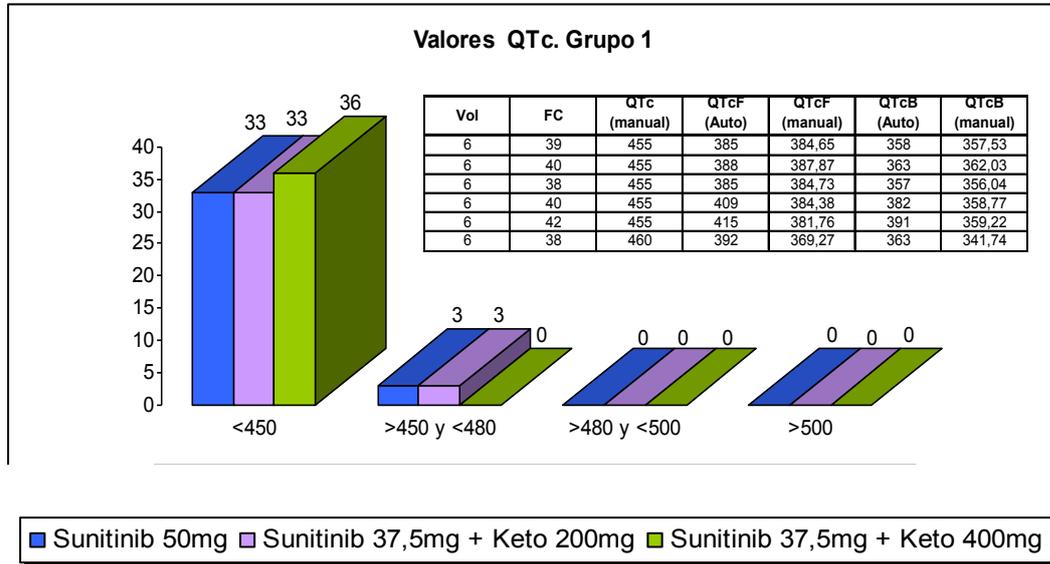


Figura 5. Gráficos de los valores de QTc obtenidos en el Grupo 1 No se daban conjuntamente 50 mg de sunitinib y ketoconazol.

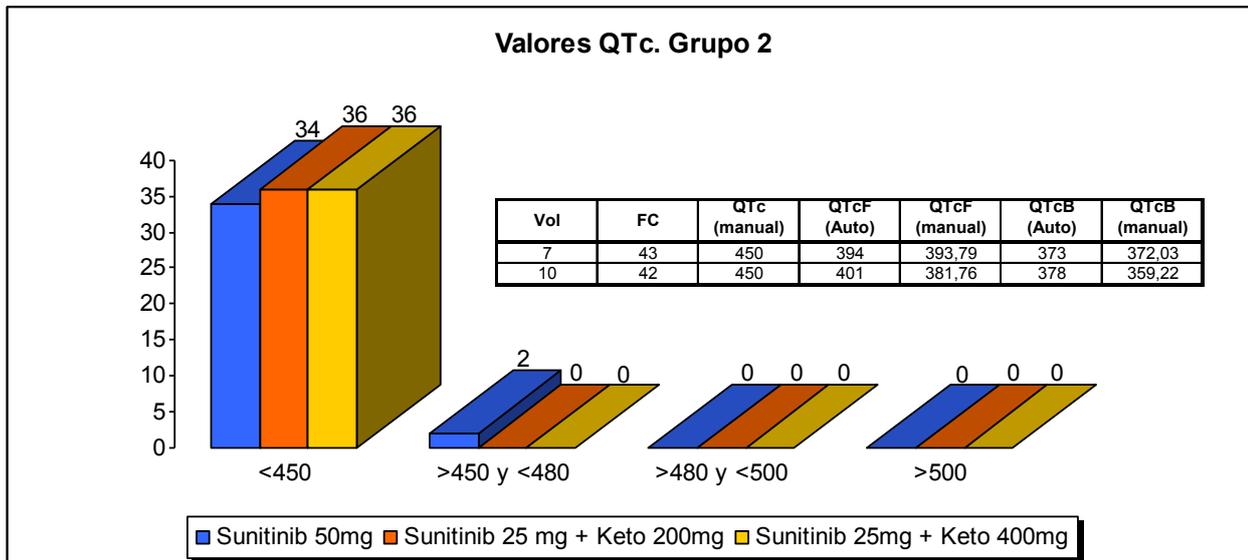


Figura 6. Gráficos de los valores de QTc obtenidos en el Grupo 2

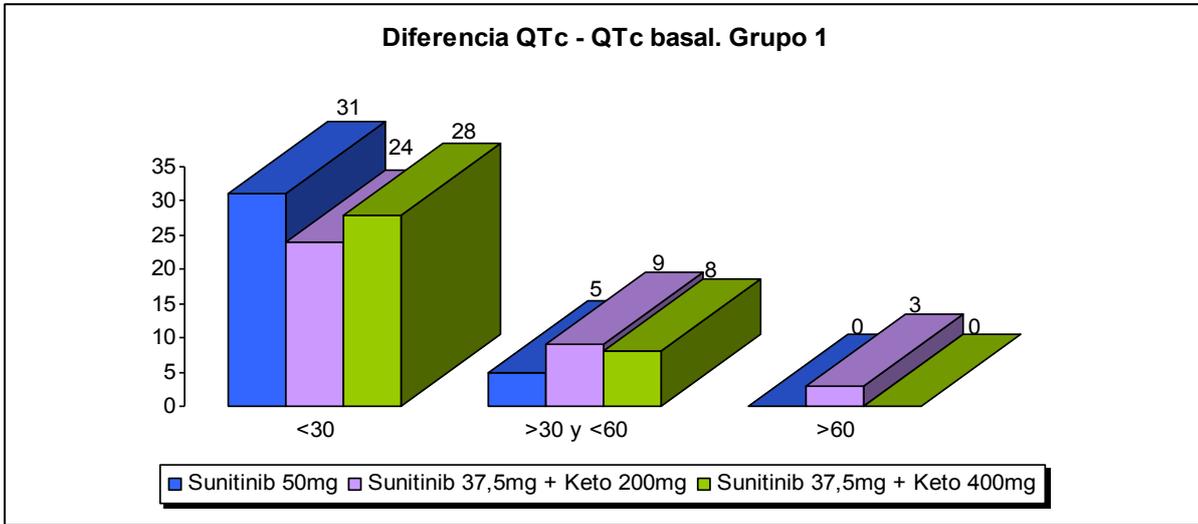


Figura 7. Gráficos de las diferencias obtenidas del QTc respecto al basal en el Grupo1

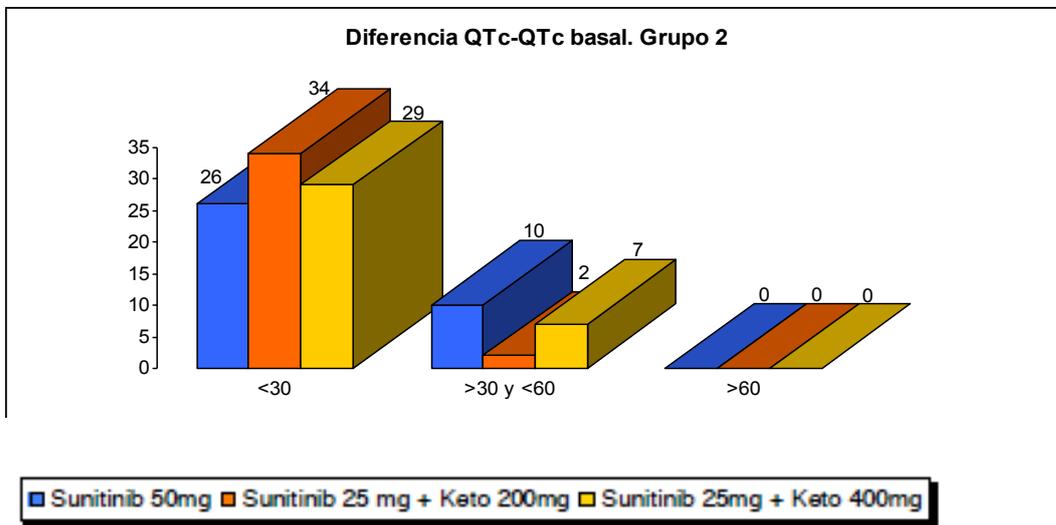


Figura 8. Gráficos de las diferencias obtenidas del QTc respecto al basal en el Grupo2 Igual que en la figura 4

En las figuras 9 y 10 se muestra el promedio calculado del valor del QTc en cada uno de los tiempos de extracción, para cada rama de tratamiento.

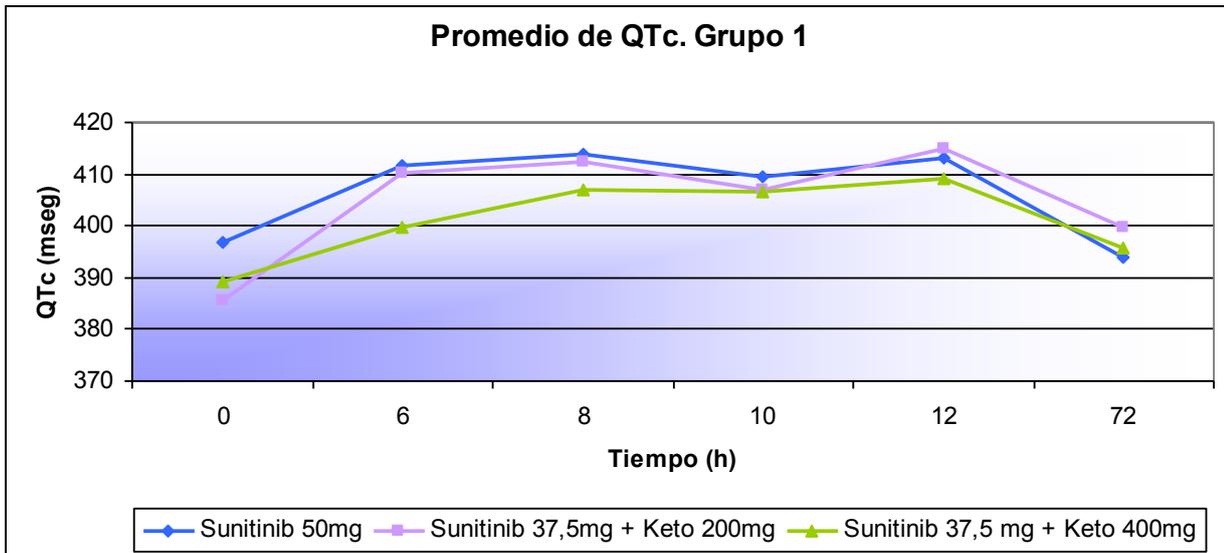


Figura 9. Promedio del valor del QTc en el Grupo1

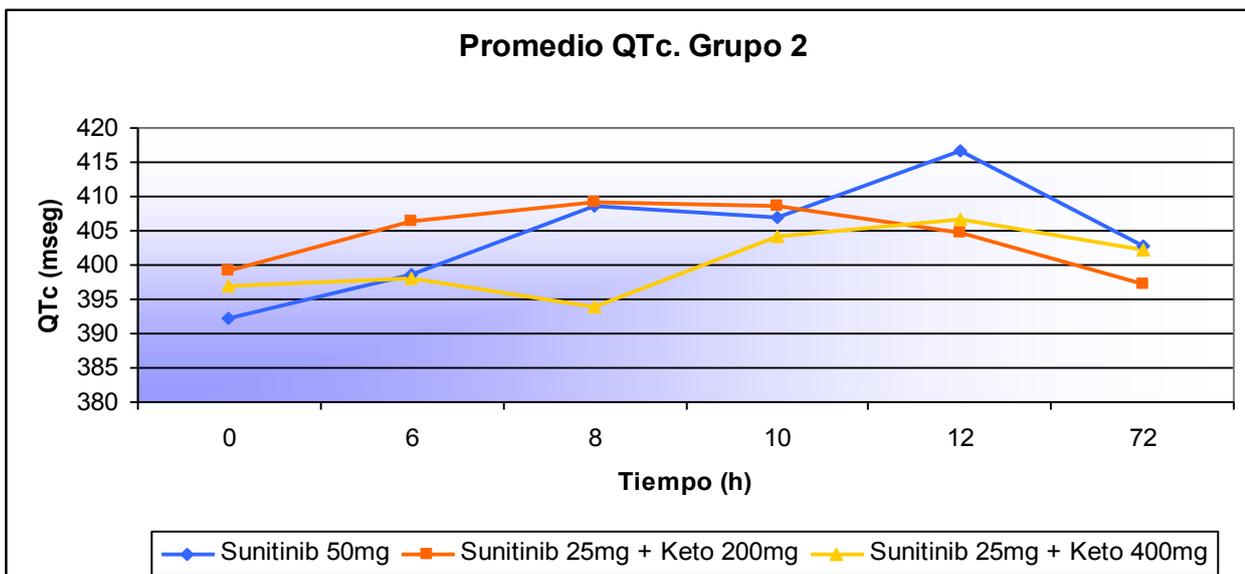


Figura 10. Promedio del valor del QTc en el Grupo2

En las Figuras 11 y 12 se muestra el promedio calculado de la diferencia del QTc respecto al QTc basal en cada uno de los tiempos de extracción, para cada rama de tratamiento.

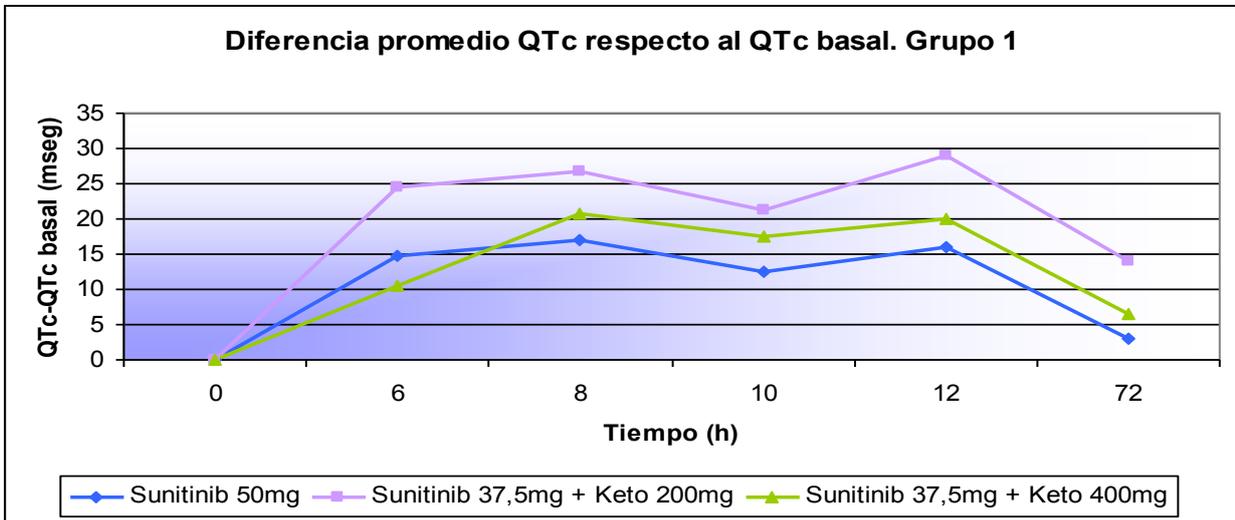


Figura 11. Diferencia promedio de QTc respecto al QTc basal en el Grupo 1

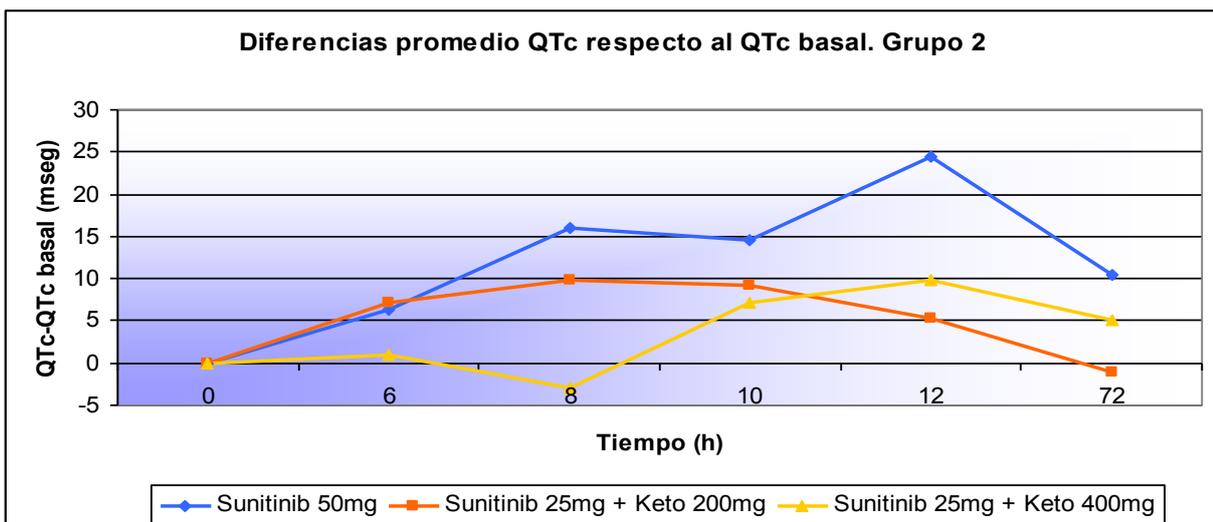


Figura 12. Diferencia promedio de QTc respecto al QTc basal en el Grupo2

Se calculó la diferencia entre el valor máximo del QTc (QTc max) con respecto al QTc basal para cada sujeto y tratamiento (Tablas 18 y 19) y se obtuvo el promedio de dicha diferencia para cada rama de tratamiento (Figuras 13 y 14). Los resultados se analizaron estadísticamente aplicando un análisis no paramétrico para pruebas relacionadas (Prueba de Friedman).

	Sunitinib 50 mg	Sunitinib 37,5mg + Keto 200mg	Sunitinib 37,5mg + Keto 400mg
Vol 1	25	20	22
Vol 2	38	43	47
Vol 3	0	32	12
Vol 4	24	27	21
Vol 5	40	46	0
Vol 6	25	65	49
Promedio	25.33	38.83	25.17
Desviación estándar	14.28	16.09	19.38

Tabla 18: Promedio de la diferencia del QTmax respecto al basal correspondiente al Grupo 1

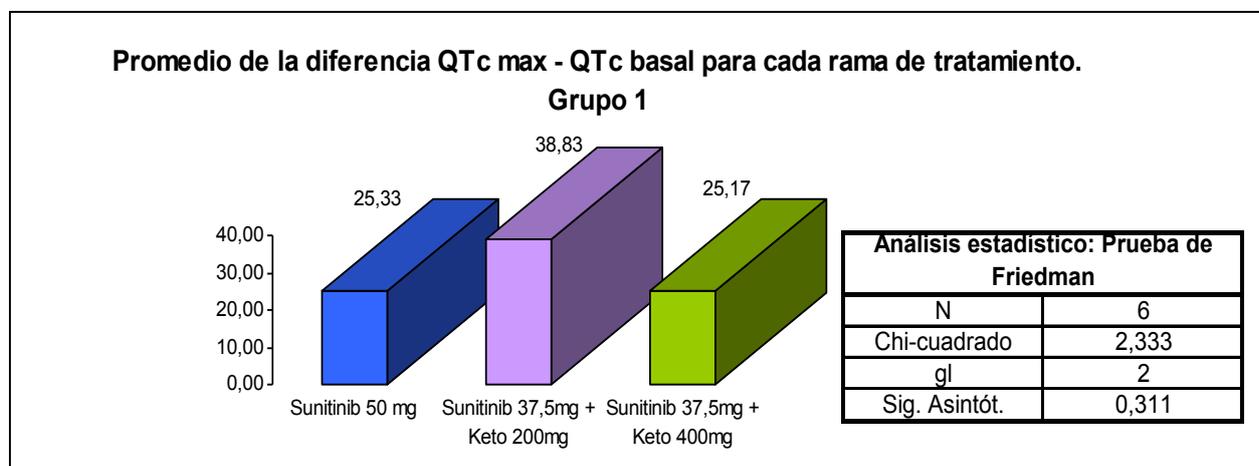


Figura 13. Promedio de la diferencia ente el QTc max y el basal en el Grupo 1 de

tratamiento

	Sunitinib 50 mg	Sunitinib 25mg + Keto 200mg	Sunitinib 25mg + Keto 400mg
Vol 7	55	27	41
Vol 8	51	0	35
Vol 9	18	53	20
Vol 10	35	10	9
Vol 11	20	30	0
Vol 12	0	0	0
Promedio	29.83	20	17.5
Desviación estándar	21.14	20.68	17.60

Tabla 19: Promedio de la diferencia del QTmax respecto al basal correspondiente al Grupo 2

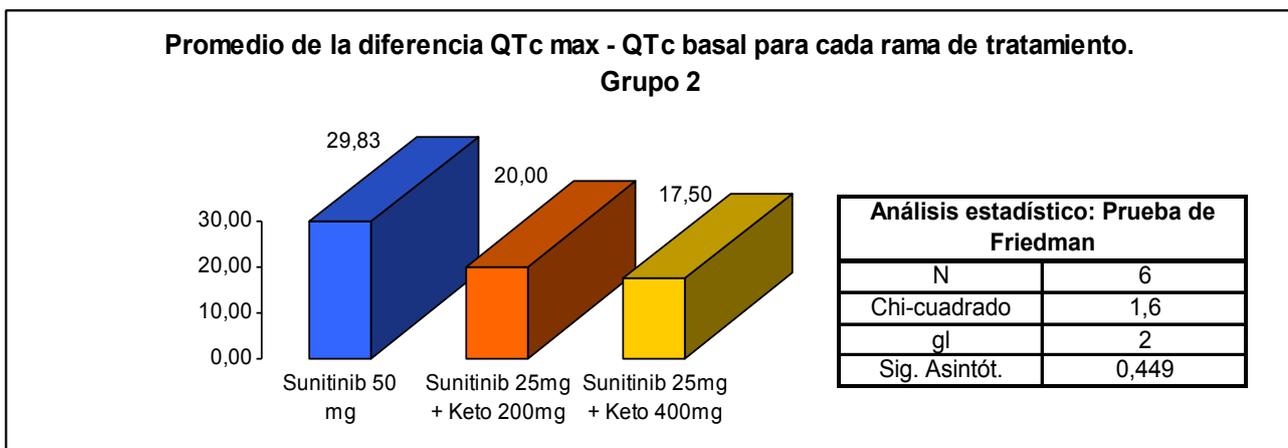


Figura 14. Promedio de la diferencia ente el QTc max y el basal en el Grupo 2 de tratamiento

6.5.4. Análisis del perfil hepático

A los sujetos participantes se les realizaron una serie de analíticas para valorar el perfil hepático previo a cada periodo y en la visita de seguridad, los resultados se recogen en el informe estadístico del estudio.

Todos los valores registrados se encontraban dentro de los límites de normalidad excepto 2 valores de bilirrubina correspondientes a la analítica realizada previa al periodo 3 del voluntario 2 y previa al periodo 2 del voluntario 3 y el valor de GOT y GPT del voluntario 4 en la analítica realizada previa al periodo 3. Respecto a la alteración correspondiente a los voluntarios 3 y 4, a los pocos días de objetivarse (siempre previo al comienzo del siguiente periodo) se les realizó una analítica de control en la que se observó una normalización de los valores. En el voluntario 2, la elevación era tan mínima que no se consideró necesario repetir la analítica. En la Tabla 20 se resumen las alteraciones del perfil hepático observados durante el estudio.

VOL	BILIRRUBINA (0.20-1.20) (mg/dl)	AST/GOT (4-50) (U/L)	ALT/GPT (5-40) (U/L)
02	1.21		
03	1.49		
04		92	41

Tabla 20. Alteraciones del perfil hepático

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El coste de los tratamientos antineoplásicos representa aproximadamente un 15% del total del gasto destinado al cuidado de los pacientes con cáncer y aproximadamente supone un 6% del total del presupuesto farmacéutico global. Existe la necesidad de reducir o de al menos intentar optimizar el gasto destinado a los fármacos oncológicos.

Sunitinib es un ejemplo de nuevo fármaco recién incorporado a nuestro arsenal terapéutico contra el cáncer que cuenta con un elevado coste que se traduce en un coste ajustado años de calidad de vida ganados (QUALY) por encima del umbral de 30.000 € considerado por las principales agencias reguladoras como límite de un fármaco para ser considerado coste-efectivo. El coste medio de sunitinib por paciente se estima en 42.949 € por año y se calcula que aproximadamente 9.000 pacientes recibirán tratamiento con sunitinib en España en el año 2012, lo cual supondría un coste aproximado para las arcas del Estado de aproximadamente 386.541.000 €.

El presente estudio pretendió determinar si la administración concurrente del inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, ketoconazol, permite la reducción de la dosis estándar de sunitinib de 50 mg/día a una dosis menor de 37,5 ó 25 mg al día sin modificarse de manera significativa sus niveles plasmáticos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que el añadir ketoconazol a dosis de 200 mg era suficiente para bloquear completamente la actividad del CYP3A4 y conseguir unos niveles plasmáticos con 37,5 mg de sunitinib similares a los correspondientes a 50 mg de sunitinib en monoterapia. El perfil de seguridad encontrado para la combinación fue óptima y, de manera específica, no se objetivaron anomalías en la función hepática ni prolongación del intervalo QTc.

7.1. Farmacocinética

En este estudio se han investigado las características farmacocinéticas de sunitinib 37,5 mg y 25 mg asociados a ketoconazol 200 y 400 mg en comparación con sunitinib 50 mg administrado en dosis única. Todos los tratamientos se administraron por vía oral. El sunitinib como dosis única en ayunas y el ketoconazol en dosis múltiple, 200 ó 400mg día durante 6 días. El diseño fue, abierto, aleatorizado, cruzado de tres periodos y unicéntrico

Se incluyeron 12 sujetos, que completaron el estudio de acuerdo con el protocolo y sus datos se han incluido en el análisis farmacocinético y de bioequivalencia. En el análisis de seguridad también se han incluido los 12 voluntarios.

El análisis farmacocinético de los datos se ha realizado con una aproximación independiente de modelo, como recomiendan las autoridades reguladoras europeas y americanas sobre la investigación de biodisponibilidad y bioequivalencia ^{19, 20, 22}.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos para la pauta de sunitinib 50 mg son muy similares a los publicados en la literatura^{12, 13}. El volumen aparente de distribución (Vd) para sunitinib 50 mg fue elevado de 1590 ± 450 , similar a lo que se describe en la ficha técnica para una dosis de 50-100 mg de sunitinib (2230 l), lo que indica que se distribuye y penetra de manera adecuada el fármaco en los tejidos. Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas tras la administración oral del fármaco. En nuestro estudio, la C_{max} se alcanzó a las 6.83 ± 0.98 horas en el grupo 1 y a las 6.00 ± 1.26 horas en el grupo 2. La vida media (T_{1/2}) es de alrededor de 29.77 ± 5.61 h para sunitinib 50 mg en los voluntarios del grupo 1 y 24.57 ± 2.44 h para el grupo 2. A pesar

de que la T1/2 descrita en la literatura para sunitinib es de 40 - 60 horas, nuestros resultados entran dentro de lo esperable ya que se ha administrado una única dosis de 50 mg y solo se han realizado extracciones hasta las 72 h. En la literatura se describe una variabilidad para la Cmax de un 40% y en nuestro estudio el coeficiente de variación es más bajo, de 18,8-29,5 % en el grupo 1 y 9.94-11.89 en el grupo 2. En cuanto al AUC 0-72, la variabilidad descrita en la literatura, superior a un 30%, también ha resultado menor en nuestro estudio siendo los coeficientes de variación de 26.9-30.2 en el grupo 1 y 12.8-13.8 en el grupo 2.

En el grupo 1 con las dos pautas de combinación con sunitinib 37.5mg se obtienen concentraciones plasmáticas algo superiores a las que se obtienen con sunitinib 50 mg (A), siendo la Cmax con la pauta que combina Ketoconazol 200mg (B) de 34.27 ± 8.64 y con ketoconazol 400mg (C) 35.19 ± 8.15 . En cuanto al AUC 0-72, también con la pauta B y C se obtienen valores superiores que con sunitinib 50 mg (1147.38 ± 347.15), siendo 1294.16 ± 360.30 con B y 1422.06 ± 383.81 con C. En la literatura el AUC descrito para la dosis de 50 mg en equilibrio estacionario es de 1.113 ng x hr/mL¹⁰. Además, también son más prolongados los valores de T_{máx} y T1/2 de las pautas que combinan Ketoconazol respecto a la dosis única de sunitinib 50 mg.

En este grupo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la pauta de tratamiento sunitinib 37.5 mg + ketoconazol 200 mg y sunitinib 50 mg, para el AUC 0-72 y la Cmax de sunitinib. Los intervalos de confianza se encuentran dentro de los límites aceptados (80-125%): el cociente es de 113.89% para AUC 0-72 y 101.13% para Cmax, con un intervalo de confianza de 105.66-122.76% y 93.33-109.58%, respectivamente. Por lo tanto, en este caso las dos pautas terapéuticas se consideran bioequivalentes. En este análisis no se detectó efecto periodo y el periodo de lavado entre las dos dosis fue suficiente ya que ningún sujeto presentó concentraciones

detectables de sunitinib al inicio del segundo y tercer periodo. La secuencia no fue incluida en el análisis ya que había 6 secuencias diferentes de tratamiento en cada uno de los grupos. Se debe tener en cuenta que en los estudios cruzados cada sujeto se compara consigo mismo, por lo que el efecto secuencia no debería restar validez al análisis de la bioequivalencia.

En el grupo 2 los resultados obtenidos con las pautas de combinación de sunitinib a una dosis inferior de 25 mg (A), con ketoconazol 200 (B) y 400 (C) son muy diferentes y menores a los obtenidos en el grupo 1. En este caso, tanto las concentraciones plasmáticas que se obtienen como los parámetros cinéticos, son inferiores con las pautas de combinación con ketoconazol. La C_{max} es de 35.48 ± 3.18 con sunitinib 50 mg, 22.79 ± 2.73 con B y 24.04 ± 3.24 con C. En cuanto al AUC_{0-72} , el valor es de 1041.96 ± 133.54 con sunitinib 50 mg, con B 767.83 ± 106.08 y con C 850.60 ± 111.35 . En el caso del grupo 2 ninguna pauta de combinación con ketoconazol resulta bioequivalente respecto de sunitinib 50 mg.

Es importante destacar que los coeficientes de variación para las dos variables observados en nuestro estudio, en general, son inferiores a los descritos en la literatura (alrededor del 30%). Estos resultados justifican que con un tamaño muestral pequeño, de 6 sujetos, se haya obtenido un resultado de bioequivalencia. Estos coeficientes de variación menores que los descritos se explican por el hecho de haber seleccionado una población muy homogénea.

Los resultados observados al administrar 200 mg de ketoconazol fueron similares a los obtenidos cuando se administró 400 mg en los dos grupos de tratamiento. Se decidió hacer un análisis de bioequivalencia en ambos grupos de tratamiento entre las dos pautas diferentes de ketoconazol y en ambos casos los valores obtenidos se encontraron dentro de los límites del intervalo de confianza recomendado, siendo el

cociente de 91.20% para AUC 0-72 y 97.12 % para Cmax, con un intervalo de confianza de 84.61-98.30% y 89.63-105.24%, respectivamente para el grupo 1 y de 90.18% para AUC 0-72 y 95.05% para Cmax, con un intervalo de confianza de 81.44-99.87% y 86.20-104.82% respectivamente para el grupo 2. Estos resultados avalan lo que ya se ha observado cuando se comparaban las dos pautas de combinación respecto de sunitinib en dosis única, que con ambas pautas se consigue inhibir el citocromo P450 de forma similar.

7.2. Seguridad

A la hora de evaluar la toxicidad encontrada en los voluntarios sanos tratados, debemos tener en cuenta que sólo se administró una única dosis de sunitinib, por lo que no es comparable con la toxicidad esperada en la administración continua de los esquemas aprobados por ficha técnica de 50 mg al día durante 4 semanas consecutivas seguidas de dos semanas de descanso. Durante el estudio se produjeron 26 acontecimientos adversos (AA), 17 se consideraron como enfermedades intercurrentes sin relación causal con la medicación del estudio (improbable o norelacionado) y 9 se consideraron probable o posiblemente relacionados con la medicación (reacciones adversas): De acuerdo a la intensidad, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves (24), 2 se clasificaron como moderados, ninguno de ellos relacionados con la medicación de estudio. No se documentó ninguna reacción adversa grave. La reacción adversa más frecuente fue cefalea.

No se detectaron alteraciones clínicas o analíticas relevantes excepto un descenso del valor de neutrófilos en el voluntario 10 que se recogió como un acontecimiento adverso posiblemente relacionado con sunitinib, al sujeto se le realizó una analítica de control a las dos semanas de objetivarse este descenso en la que se observó un valor de

neutrófilos dentro del límite de la normalidad. Se objetivó un descenso de 0,4 g/dl en las cifras medias de hemoglobina que es lo esperable después de las extracciones de sangre efectuadas durante el estudio

Si tenemos en cuenta el valor absoluto del intervalo QTc, de los 108 valores que se obtuvieron en cada uno de los dos grupos, todos ellos se encontraron por debajo de 450mseg excepto 6 valores en el grupo 1 (3 de ellos correspondientes al periodo en el que se administraba sunitinib 50mg y otros 3 cuando se administró sunitinib 37.5mg + 200mg de ketoconazol) y 2 valores en el grupo 2 (los dos correspondientes al periodo en el que se administró sunitinib 50mg) que fueron superiores a 450mseg pero inferiores a 480mseg. No se observó ningún valor del intervalo QTc por encima de 500mseg. En todos los casos en los que se obtuvo un intervalo QTc superior a 450mseg, la frecuencia cardiaca recogida se encontraba en un rango entre 38 a 43 lpm, es decir, se obtuvieron en pacientes con una marcada bradicardia. Para éstos valores de QTc > 450mseg medidos de forma repetida manualmente con regla de ECG, se observaron valores <430mseg cuando el QTc se recalculó manualmente y automáticamente aplicando la fórmula de Bazget y Friedericia. Se observó una gran variabilidad en el valor del intervalo QTc obtenido por los diferentes métodos utilizados para su cálculo.

También se ha evaluado la diferencia o incremento entre los valores del intervalo QTc obtenido a las 6, 8, 10, 12 y 72h tras la toma de la medicación respecto al intervalo QTc obtenido antes de la administración de la medicación. Aunque la mayoría de estas diferencias son inferiores a 30mseg, se observa que en 22 casos en el grupo 1 y 19 casos en el grupo 2, en el que están implicadas todas las ramas de tratamiento, la diferencia se encuentra entre un rango de 30 a 60 mseg y que en 3 casos, correspondientes a la rama de tratamiento de sunitinib 37.5mg + ketoconazol 200mg en el grupo 1, estas diferencias fueron superiores a 60 mseg.

Si nos fijamos en el promedio de los datos obtenidos en los diferentes voluntarios de cada uno de los grupos, para los tiempos determinados (basal, a las 6h, 8h, 10h, 12h y 72h tras la administración de la medicación) se observa una prolongación del intervalo QTc respecto al basal en todas las pautas de tratamiento, tal y como cabría esperar según la ficha técnica de sunitinib. Por lo general se observa una tendencia a presentar valores mayores a partir de las 6 horas tras la administración del fármaco que se mantienen coincidiendo con las concentraciones máxima de sunitinib (de 6 a 12 horas) tras las que tienden a volver a los valores basales, es decir, se observa una correlación entre la prolongación del intervalo QTc y la concentración de sunitinib. El análisis estadístico realizado demuestra que no existen diferencias significativas entre las diferentes ramas de tratamiento en cuanto a la prolongación del intervalo QTc.

7.3. Limitaciones del estudio

A pesar de intentar controlar todos los sesgos posibles, este estudio cuenta con una serie de limitaciones que dificultan su extrapolación a otros niveles y que hacen necesaria la realización de futuros estudios prospectivos.

Distintos aspectos del estudio merecen ser tenidos en cuenta a la hora de la interpretación de los datos y de los ensayos que se pudieran derivar a partir del presente. La primera limitación clara viene determinada por la población de pacientes elegida para el estudio, voluntarios sanos. A pesar de seguir un proceso estándar de aleatorización en los diseños de estudios con voluntarios sanos, la aplicación de los hallazgos encontrados en ellos a pacientes con cáncer puede no ser lineal en numerosas ocasiones. Esta falta de aplicabilidad de los resultados encontrados se puede deber a que los pacientes con cáncer suelen presentar alteración de la función hepática y tomar numerosas medicaciones concomitantes que puedan afectar al metabolismo de sunitinib

tanto aumentando como disminuyendo sus niveles plasmáticos. En segundo lugar, el estudio no evaluó los niveles plasmáticos del principal metabolito activo de sunitinib, el SU12668, que es igual o incluso más activo que el propio sunitinib. En tercer lugar, el estudio sólo analizó la administración de una única dosis de sunitinib y no disponemos de evidencia de extrapolar estos resultados a la administración repetida del fármaco con la consiguiente acumulación plasmática que puede llevar a toxicidades acumulativas. En cuarto lugar, ketoconazol no es farmacológicamente inerte y, de hecho, la suma de propiedades antifúngicas con el consiguiente bloqueo androgénico pudiera interferir con la actividad de sunitinib en determinados procesos oncológicos.

No haber alcanzado el equilibrio estacionario de sunitinib y de SU12662 que sucede a los 10-14 días, es una limitación clara del estudio ya que se relaciona de manera directa la concentración plasmática estacionario del fármaco con la eficacia y la toxicidad al mismo. Los resultados del estudio pueden sugerir únicamente, la posibilidad de una bioequivalencia real entre los distintos esquemas de tratamiento, pero no puede generalizarse esta aseveración en ningún momento.

Por último, existen otras enzimas del citocromo P450 distintas al CYP3A4, como es CYP3A5, en las que la existencia de determinados polimorfismos (rs776746) se asocian a un incremento en la toxicidad de sunitinib.

La aproximación terapéutica propuesta con dosis de 25 mg al día de sunitinib que es la que mayor margen de beneficio económico hubiese supuesto al sistema público, no alcanzó niveles plasmáticos equivalentes comparables a los de la dosis estándar de 50 mg al día a pesar de la utilización de ketoconazol a altas dosis.

El coste unitario (PVP con IVA) de cada cápsula de 12,5 mg de sunitinib es de 45,8€, el de la cápsula de 25 mg es de 90€, y el de la cápsula de 50 mg es de 178,4€ según los datos de precios que aparecen en la ficha técnica del fármaco. Según los datos de los

principales ensayos clínicos, la mediana de supervivencia libre de progresión con sunitinib en el caso de los pacientes con cáncer renal es de 11 meses, lo cual significa aproximadamente que cada paciente va a recibir una media de 8 ciclos según el esquema 4/2. Si consideramos que el paciente no necesita reducir dosis por efectos adversos ni sufrir retrasos en la administración del fármaco, tendríamos que el coste del tratamiento por paciente de cáncer renal con sunitinib a la dosis plena de 50mg/día con el esquema 4/2 sería de 42.816 € (178,4 € x 30 días x 8 ciclos). Si se llegase a la conclusión que la dosis de 37,5 mg al día de sunitinib junto a la administración de 200 mg de ketoconazol y hacemos el mismo ejercicio, se obtendría que el coste total del tratamiento del mismo paciente sería de 21.600 € (90 € x 30 días x 8 ciclos) más el coste del ketoconazol 200mg/día durante el mismo periodo de tiempo que es de 417,6 € (1,74 € x 30 días x 8 ciclos). Por tanto, el ahorro potencial para el Sistema Nacional de Salud sería de un coste actual por paciente en torno a los 42.816 € frente a un coste potencial estimado de 22.017,6 € en el caso de emplear sunitinib de 37.5 mg junto a ketoconazol como inhibidor del metabolismo. Por tanto, si se demostrase en estudios futuros la bioequivalencia de ambos esquemas de tratamiento junto a una no inferior eficacia y/o toxicidad, se estaría realizando un 48,5% de ahorro en el coste directo del tratamiento de estos pacientes.

En resumen, la administración concomitante de 200 mg de ketoconazol junto a sunitinib a dosis de 37,5 mg en una única toma, resultó alcanzar niveles plasmáticos similares a la administración de una dosis única de sunitinib de 50 mg. Esta estrategia de tratamiento puede resultar interesante a la hora de reducir los costes de medicaciones antineoplásicas de elevado coste.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- La pauta de tratamiento que combina sunitinib 37,5 mg con ketoconazol 200 mg es bioequivalente a sunitinib 50 mg en dosis única. Aunque es necesario realizar un EC con un número mayor de sujetos para garantizar la bioequivalencia de acuerdo a las recomendaciones de las autoridades sanitarias
- Los resultados obtenidos al administrar 200 mg de ketoconazol son similares a los obtenidos cuando se administraron 400 mg en todos los grupos de tratamiento, por lo que podemos concluir que la dosis de 200 mg es suficiente para inhibir el Citocromo P450, aspecto muy importante ya que a largo plazo es preferible, por motivos de seguridad, administrar una dosis inferior a los pacientes.
- No se objetivaron datos que hagan pensar que la administración conjunta de estos dos fármacos se traduzca en un mayor riesgo de producir alargamiento del QT o de alterar las pruebas de función hepática.
- La coadministración de Sunitinib y Ketoconazol fue bien tolerada en nuestro estudio. No se produjo ninguna reacción adversa grave y todas las RA recogidas fueron leves/moderados y se resolvieron espontáneamente siendo la más frecuente de ellas la cefalea.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.
- ² La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21(6):1323-60
- ³ Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011;60(1):1-15
- ⁴ Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). *Breast* 2011;2:567-8
- ⁵ Soria JC, Blay JY, Spano JP, et al. Added value of molecular targeted agents in oncology. *Ann Oncol* 2011;22(8):1703-16
- ⁶ Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2011;365(11):1025-32
- ⁷ Greer HO, Frederick PJ, Falls NM, et al. Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(8):1321-5
- ⁸ Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7081-8
- ⁹ Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43
- ¹⁰ Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76
- ¹¹ Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209-14
- ¹² Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2005;16(6):869-77

-
- ¹³ Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10(4):250-61
- ¹⁴ Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92
- ¹⁵ Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-103
- ¹⁶ Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97
- ¹⁷ DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68(21):8643-53
- ¹⁸ Hutchinson L, DeVita VT Jr. The era of personalized medicine: back to basics. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(11):623
- ¹⁹ Alymani NA, Smith MD, Williams DJ, Petty RD. Predictive biomarkers for personalised anti-cancer drug use: discovery to clinical implementation. *Eur J Cancer* 2010;46(5):869-79
- ²⁰ Jain KK. Personalised medicine for cancer: from drug development into clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(9):1463-76
- ²¹ de Jonge ME, Huitema AD, Schellens JH, et al. Individualised cancer chemotherapy: strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation: a review. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):147-73
- ²² Higgins MJ, Baselga J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest* 2011;121(10):3797-803
- ²³ Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011;108(10):1556-63
- ²⁴ Banerjee S, Kaye S. The role of targeted therapy in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S116-30
- ²⁵ Husain H, Rudin CM. ALK-targeted therapy for lung cancer: ready for prime time. *Oncology (Williston Park)* 2011;25(7):597-601
- ²⁶ Yim KL, Cunningham D. Targeted drug therapies and cancer. *Recent Results Cancer Res* 2011;185:159-71

- ²⁷ Takeuchi K, Ito F. Receptor tyrosine kinases and targeted cancer therapeutics. *Biol Pharm Bull* 2011;34(12):1774-80
- ²⁸ Zumkeller W, Schofield PN. Growth factors, cytokines and soluble forms of receptor molecules in cancer patients. *Anticancer Res* 1995;15(2):343-8
- ²⁹ Rowinsky EK. Signal events: Cell signal transduction and its inhibition in cancer. *Oncologist* 2003;8 Suppl 3:5-17
- ³⁰ Marmor MD, Skaria KB, Yarden Y. Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):903-13
- ³¹ Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411(6835):355-65
- ³² Prazeres H, Torres J, Rodrigues F, et al. How to Treat a Signal? Current Basis for RET-Genotype-Oriented Choice of Kinase Inhibitors for the Treatment of Medullary Thyroid Cancer. *J Thyroid Res*. 2011;2011:635-47
- ³³ Antonescu CR. The GIST paradigm: lessons for other kinase-driven cancers. *J Pathol* 2011;223(2):251-61
- ³⁴ Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):1658-63
- ³⁵ Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M, Biasco G. The role of mutational analysis of KIT and PDGFRA in gastrointestinal stromal tumors in a clinical setting. *J Transl Med* 2011;9:75
- ³⁶ Grande E, Bolós MV, Arriola E. Targeting oncogenic ALK: a promising strategy for cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 2011;10(4):569-79
- ³⁷ Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res* 2011;71(5):1515-9
- ³⁸ Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med* 2011;17(3):330-9
- ³⁹ Carmona FJ, Esteller M. Epigenomics of human colon cancer. *Mutat Res* 2010;693(1-2):53-60
- ⁴⁰ Ballestar E, Esteller M. Epigenetic gene regulation in cancer. *Adv Genet* 2008;61:247-67
- ⁴¹ Weiner LM. An overview of monoclonal antibody therapy of cancer. *Semin Oncol* 1999;26(4 Suppl 12):41-50
- ⁴² Grunicke HH. The cell membrane as a target for cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1991;27(3):281-4
- ⁴³ Klohs WD, Fry DW, Kraker AJ. Inhibitors of tyrosine kinase. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):562-8

-
- ⁴⁴ Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256(5517):495-7
- ⁴⁵ Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 2001;1(2):118-29
- ⁴⁶ Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5(5):341-54
- ⁴⁷ Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(9):714-27
- ⁴⁸ Weiner LM. Building better magic bullets--improving unconjugated monoclonal antibody therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(9):701-6
- ⁴⁹ Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer* 2008;8(6):473-80
- ⁵⁰ Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138(10):819-30
- ⁵¹ Zhang Z, Li M, Rayburn ER, et al. Oncogenes as novel targets for cancer therapy (part I): growth factors and protein tyrosine kinases. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5(3):173-90
- ⁵² Santoro M, Carlomagno F. Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(1):42-52
- ⁵³ Heinrich MC, Corless CL. Targeting mutant kinases in gastrointestinal stromal tumors: a paradigm for molecular therapy of other sarcomas. *Cancer Treat Res* 2004;120:129-50
- ⁵⁴ Berz D, Wanebo H. Targeting the growth factors and angiogenesis pathways: small molecules in solid tumors. *J Surg Oncol* 2011;103(6):574-86
- ⁵⁵ Pittoni P, Piconese S, Tripodo C, Colombo MP. Tumor-intrinsic and -extrinsic roles of c-Kit: mast cells as the primary off-target of tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2011;30(7):757-69
- ⁵⁶ Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(19):7099-109
- ⁵⁷ Iyer R, Fetterly G, Lugade A, Thanavala Y. Sorafenib: a clinical and pharmacologic review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(11):1943-55

- ⁵⁸ Awada A, Hendlisz A, Gil T, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer* 2005;92(10):1855-61
- ⁵⁹ Zhao M, Rudek MA, He P, et al. A rapid and sensitive method for determination of sorafenib in human plasma using a liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007;846(1-2):1-7
- ⁶⁰ Clark JW, Eder JP, Ryan D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5472-80
- ⁶¹ Lathia C, Lettieri J, Cihon F, et al. Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57(5):685-92
- ⁶² Richly H, Schultheis B, Adamietz IA, et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from a phase I extension trial. *Eur J Cancer* 2009;45(4):579-87
- ⁶³ Dal Lago L, D'Hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors. *Oncologist* 2008;13(8):845-58
- ⁶⁴ Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010;28(18):2947-51
- ⁶⁵ Mross K, Steinbild S, Baas F, et al. Drug-drug interaction pharmacokinetic study with the Raf kinase inhibitor (RKI) BAY 43-9006 administered in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41(12):618-9
- ⁶⁶ Jain L, Woo S, Gardner ER, et al. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(2):294-305
- ⁶⁷ Iyer R, Fetterly G, Lugade A, Thanavala Y. Sorafenib: a clinical and pharmacologic review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(11):1943-55
- ⁶⁸ Schütte K, Zimmermann L, Bornschein J, et al. Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis. *Digestion* 2011;83(4):275-82

-
- ⁶⁹ Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(5):965-72
- ⁷⁰ Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol* 2011;29(6):807-13
- ⁷¹ Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008;19(2):265-8
- ⁷² Pérez López G, Carrasco De La Fuente M, Menacho Román M, et al. Management of hypothyroidism secondary to tyrosine kinase inhibitors: description of treatment in three distinct clinical settings. *Endocrinol Nutr* 2011;58(2):94-6
- ⁷³ Escudier B. Sorafenib for the management of advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(6):825-36
- ⁷⁴ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34
- ⁷⁵ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312-8
- ⁷⁶ Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1280-9
- ⁷⁷ Takimoto CH, Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(4):535-48
- ⁷⁸ Egberts F, Gutzmer R, Ugurel S, et al. Sorafenib and pegylated interferon- α 2b in advanced metastatic melanoma: a multicenter phase II DeCOG trial. *Ann Oncol* 2011;22(7):1667-74
- ⁷⁹ Niwakawa M, Hashine K, Yamaguchi R, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with interferon-alpha in Japanese patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2011;6:785-93
- ⁸⁰ Wang X, Zhang L, Goldberg SN, et al. High dose intermittent sorafenib shows improved efficacy over conventional continuous dose in renal cell carcinoma. *J Transl Med* 2011;9(1):220

- ⁸¹ Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3709-14
- ⁸² Ansari J, Fatima A, Chaudhri S, et al. Sorafenib induces therapeutic response in a patient with metastatic collecting duct carcinoma of kidney. *Onkologie* 2009;32(1-2):44-6
- ⁸³ Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(1):127-31
- ⁸⁴ Procopio G, Verzoni E, Gevorgyan A, et al. Safety and activity of sorafenib in different histotypes of advanced renal cell carcinoma. *Oncology* 2007;73(3-4):204-9
- ⁸⁵ Bedke J, Pelzer AE. Words of wisdom. Re: efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;54(5):1200-1
- ⁸⁶ Sciarra A, Cattarino S, Salciccia S, et al. The emerging role of targeted therapy in renal cell carcinoma (RCC): Is it time for a neoadjuvant or an adjuvant approach? *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;7:569-574
- ⁸⁷ Villanueva A, Minguez B, Forner A, et al. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010;61:317-28
- ⁸⁸ Minguez B, Tovar V, Chiang D, et al. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma and molecular therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(3):186-94
- ⁸⁹ Villanueva A, Toffanin S, Llovet JM. Linking molecular classification of hepatocellular carcinoma and personalized medicine: preliminary steps. *Curr Opin Oncol* 2008;20(4):444-53
- ⁹⁰ Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90
- ⁹¹ Kim MJ, Choi JI, Lee JS, Park JW. Computed tomography findings of sorafenib-treated hepatic tumors in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(7):1201-6
- ⁹² Oetzel C, Jonuleit T, Götz A, et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP 57148 (STI 571) induces apoptosis in BCR-ABL-positive cells by down-regulating BCL-X. *Clin Cancer Res* 2000;6(5):1958-68
- ⁹³ Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408-17
- ⁹⁴ Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20(36):5054-8
- ⁹⁵ Ksienski D. Imatinib mesylate: past successes and future challenges in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:365-79

-
- ⁹⁶ Levêque D, Maloisel F. Clinical pharmacokinetics of imatinib mesylate. *In Vivo* 2005;19(1):77-84
- ⁹⁷ Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004;22(5):935-42
- ⁹⁸ van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009;35(8):692-706
- ⁹⁹ Delbaldo C, Chatelut E, Ré M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6073-8
- ¹⁰⁰ Senior K. Gleevec does not cross blood-brain barrier. *Lancet Oncol* 2003;4(4):198
- ¹⁰¹ Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(2):229-38
- ¹⁰² Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Zucchetti M, D'Incalci M. Binding of imatinib by alpha(1)-acid glycoprotein. *Blood* 2002;100(1):367-8
- ¹⁰³ Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(9):879-94
- ¹⁰⁴ van Erp NP, Gelderblom H, Karlsson MO, et al. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady-state pharmacokinetics of imatinib. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7394-400
- ¹⁰⁵ Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2005;33(10):1503-12
- ¹⁰⁶ Dutreix C, Peng B, Mehring G, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54(4):290-4
- ¹⁰⁷ O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2003;89(10):1855-9
- ¹⁰⁸ Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(9):879-94
- ¹⁰⁹ Parrillo-Campiglia S, Ercoli MC, Umpierrez O, et al. Bioequivalence of two film-coated tablets of imatinib mesylate 400 mg: a randomized, open-label, single-dose, fasting, two-period, two-sequence crossover comparison in healthy male South American volunteers. *Clin Ther* 2009;31(10):2224-32

- ¹¹⁰ Neville K, Parise RA, Thompson P, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of imatinib after administration to nonhuman primates. *Clin Cancer Res* 2004;10(7):2525-9
- ¹¹¹ Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(1):35-44
- ¹¹² Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344(14):1052-6
- ¹¹³ Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80
- ¹¹⁴ Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26(4):620-5
- ¹¹⁵ Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-9
- ¹¹⁶ Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4764-74
- ¹¹⁷ Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8(10):3034-8
- ¹¹⁸ Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626-32
- ¹¹⁹ Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1751-7
- ¹²⁰ Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-34
- ¹²¹ Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v98-102

-
- ¹²² Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1093-103
- ¹²³ Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002;3(11):655-64
- ¹²⁴ Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104
- ¹²⁵ Duffaud F, Salas S, Huyn T, Deville J. Imatinib as the first and only treatment in Europe for adult patients at significant risk of relapse following gastrointestinal stromal tumor removal. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:41-7
- ¹²⁶ Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: imatinib mesylate in the adjuvant treatment of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2010;15(3):300-7
- ¹²⁷ Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(10):890-6
- ¹²⁸ Joensuu H, Eriksson M, Hatrmann J, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr LBA1)
- ¹²⁹ Joensuu H, Dematteo RP. The Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Model for Targeted and Multidisciplinary Therapy of Malignancy. *Annu Rev Med* 2011;6:98-104
- ¹³⁰ Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr Oncol Rep* 2007;9(2):115-9
- ¹³¹ Podar K, Tonon G, Sattler M, et al. The small-molecule VEGF receptor inhibitor pazopanib (GW786034B) targets both tumor and endothelial cells in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(51):19478-83
- ¹³² Sloan B, Scheinfeld NS. Pazopanib, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor for cancer therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9(12):1324-35
- ¹³³ Harris PA, Bolor A, Cheung M, et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide (Pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *J Med Chem* 2008;51(15):4632-40

- ¹³⁴ Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(12):4220-7
- ¹³⁵ Hamberg P, Verweij J, Sleijfer S. (Pre-)clinical pharmacology and activity of pazopanib, a novel multikinase angiogenesis inhibitor. *Oncologist* 2010;15(6):539-47
- ¹³⁶ Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6(7):2012-21
- ¹³⁷ Goh BC, Reddy NJ, Dandamudi UB, et al. An evaluation of the drug interaction potential of pazopanib, an oral vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, using a modified Cooperstown 5+1 cocktail in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88(5):652-9
- ¹³⁸ Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011;71(4):443-54
- ¹³⁹ Heath EI, Forman K, Malburg L, et al. A phase I pharmacokinetic and safety evaluation of oral pazopanib dosing administered as crushed tablet or oral suspension in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2011;6:905-14
- ¹⁴⁰ Schmidinger M, Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2010;36(5):416-24
- ¹⁴¹ Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(9):551-603
- ¹⁴² Nieto M, Borregaard J, Ersbøll J, et al. The European Medicines Agency review of pazopanib for the treatment of advanced renal cell carcinoma: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Clin Cancer Res* 2011;17(21):6608-14
- ¹⁴³ Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-8
- ¹⁴⁴ Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6302S-3S
- ¹⁴⁵ Sternberg CN. Pazopanib in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8(4):232-3
- ¹⁴⁶ Sonpavde G, Choueiri TK, Escudier B, et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? *Eur Urol* 2012;61(2):307-16

-
- ¹⁴⁷ Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62(16):4645-55
- ¹⁴⁸ Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, et al. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2003;9(4):1546-56
- ¹⁴⁹ Ciardiello F, Bianco R, Caputo R, et al. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(2):784-93
- ¹⁵⁰ Bates D. ZD-6474. AstraZeneca. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(12):1468-72
- ¹⁵¹ Holden SN, Eckhardt SG, Bassler R, et al. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann Oncol* 2005;16(8):1391-7
- ¹⁵² Martin P, Oliver S, Robertson J, et al. Pharmacokinetic drug interactions with vandetanib during coadministration with rifampicin or itraconazole. *Drugs R D* 2011;11(1):37-51
- ¹⁵³ Martin P, Oliver S, Kennedy SJ, et al. Pharmacokinetics of Vandetanib: Three Phase I Studies in Healthy Subjects. *Clin Ther* 2011;8:256-62
- ¹⁵⁴ Commander H, Whiteside G, Perry C. Vandetanib: first global approval. *Drugs* 2011;71(10):1355-65
- ¹⁵⁵ Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011;6:2435-43
- ¹⁵⁶ Xia W, Mullin RJ, Keith BR, et al. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 2002;21(41):6255-63
- ¹⁵⁷ Bence AK, Anderson EB, Halepota MA, et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs* 2005;23(1):39-49
- ¹⁵⁸ Burris HA 3rd, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5305-13

- ¹⁵⁹ Bai F, Freeman BB 3rd, Fraga CH, et al. Determination of lapatinib (GW572016) in human plasma by liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;831(1-2):169-75
- ¹⁶⁰ Rahman A, Pazdur R, Wang Y, et al. The value meal: effect of food on lapatinib bioavailability. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5333-4
- ¹⁶¹ Messori A. Effect of food on lapatinib pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5332-3
- ¹⁶² Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, et al. Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1191-6
- ¹⁶³ Dhillon S, Wagstaff AJ. Lapatinib. *Drugs* 2007;67(14):2101-8
- ¹⁶⁴ Nakagawa K, Minami H, Kanezaki M, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic trial of lapatinib (GW572016), a selective oral dual inhibitor of ErbB-1 and -2 tyrosine kinases, in Japanese patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(2):116-23
- ¹⁶⁵ Brózik A, Hegedüs C, Erdei Z, et al. Tyrosine kinase inhibitors as modulators of ATP binding cassette multidrug transporters: substrates, chemosensitizers or inducers of acquired multidrug resistance? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(5):623-42
- ¹⁶⁶ Polli JW, Humphreys JE, Harmon KA, et al. The role of efflux and uptake transporters in [N-(3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl)-6-[5-({[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}methyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine (GW572016, lapatinib) disposition and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2008;36(4):695-701
- ¹⁶⁷ Dai CL, Tiwari AK, Wu CP, et al. Lapatinib (Tykerb, GW572016) reverses multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the activity of ATP-binding cassette subfamily B member 1 and G member 2. *Cancer Res* 2008;68(19):7905-14
- ¹⁶⁸ Smith DA, Koch KM, Arya N, et al. Effects of ketoconazole and carbamazepine on lapatinib pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(4):421-6
- ¹⁶⁹ Scheffler M, Di Gion P, Doroshenko O, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines. *Clin Pharmacokinet*.2011;50(6):371-403
- ¹⁷⁰ Burris HA 3rd, Taylor CW, Jones SF, et al. A phase I and pharmacokinetic study of oral lapatinib administered once or twice daily in patients with solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2009;15(21):6702-

-
- ¹⁷¹ Ryan Q, Ibrahim A, Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *Oncologist* 2008;13(10):1114-9
- ¹⁷² Xia W, Husain I, Liu L, et al. Lapatinib antitumor activity is not dependent upon phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 in ErbB2-overexpressing breast cancers. *Cancer Res* 2007; 67:1170–1175
- ¹⁷³ Xia W, Liu LH, Ho P, Spector NL. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004; 23:646–65
- ¹⁷⁴ Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:628–638
- ¹⁷⁵ Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43
- ¹⁷⁶ Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533-43
- ¹⁷⁷ Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6):679-86
- ¹⁷⁸ Azim H, Azim HA Jr, Escudier B. Trastuzumab versus lapatinib: the cardiac side of the story. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):633-8
- ¹⁷⁹ Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34
- ¹⁸⁰ O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101(9):3597-605
- ¹⁸¹ Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):471-8
- ¹⁸² Murray LJ, Abrams TJ, Long KR, et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis* 2003;20(8):757-

- ¹⁸³ Sakamoto KM. Su-11248 Sugen. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(12):1329-39
- ¹⁸⁴ Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(9):734-45
- ¹⁸⁵ Motzer RJ, Hoosen S, Bello CL, Christensen JG. Sunitinib malate for the treatment of solid tumours: a review of current clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(5):553-61
- ¹⁸⁶ Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989;84(5):1470-8
- ¹⁸⁷ Grunstein J, Roberts WG, Mathieu-Costello O, et al. Tumor-derived expression of vascular endothelial growth factor is a critical factor in tumor expansion and vascular function. *Cancer Res* 1999;59(7):1592-8
- ¹⁸⁸ Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362(6423):841-4
- ¹⁸⁹ Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 16):10-4
- ¹⁹⁰ Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2(10):795-803
- ¹⁹¹ Blouw B, Song H, Tihan T, et al. The hypoxic response of tumors is dependent on their microenvironment. *Cancer Cell* 2003;4(2):133-46
- ¹⁹² Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology* 2005;69 Suppl 3:11-6
- ¹⁹³ Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 2004;9 Suppl 1:2-10
- ¹⁹⁴ Franco M, Roswall P, Cortez E, et al. Pericytes promote endothelial cell survival through induction of autocrine VEGF-A signaling and Bcl-w expression. *Blood* 2011;118(10):2906-17
- ¹⁹⁵ Pietras K, Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose "chemo-switch" regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(5):939-52
- ¹⁹⁶ Pietras K, Pahler J, Bergers G, Hanahan D. Functions of paracrine PDGF signaling in the proangiogenic tumor stroma revealed by pharmacological targeting. *PLoS Med* 2008;5(1):e19
- ¹⁹⁷ Falcon BL, Pietras K, Chou J, et al. Increased vascular delivery and efficacy of chemotherapy after inhibition of platelet-derived growth factor-B. *Am J Pathol* 2011;178(6):2920-30.
- ¹⁹⁸ Ribatti D, Nico B, Crivellato E. The role of pericytes in angiogenesis. *Int J Dev Biol* 2011;55(3):261-8

-
- ¹⁹⁹ Hirschi KK, D'Amore PA. Control of angiogenesis by the pericyte: molecular mechanisms and significance. *EXS* 1997;79:419-28
- ²⁰⁰ Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003;314(1):15-23
- ²⁰¹ Sihto H, Sarlomo-Rikala M, Tynninen O, et al. KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(1):49-57
- ²⁰² Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3813-25
- ²⁰³ Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol* 2004;28(4):479-88
- ²⁰⁴ Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:80-97
- ²⁰⁵ Carow CE, Levenstein M, Kaufmann SH, et al. Expression of the hematopoietic growth factor receptor FLT3 (STK-1/Flk2) in human leukemias. *Blood* 1996;87(3):1089-96
- ²⁰⁶ Dehmel U, Zaborski M, Meierhoff G, et al. Effects of FLT3 ligand on human leukemia cells. I. Proliferative response of myeloid leukemia cells. *Leukemia* 1996;10(2):261-70
- ²⁰⁷ Jargin SV. On the RET Rearrangements in Chernobyl-Related Thyroid Cancer. *J Thyroid Res* 2012;2012:373879
- ²⁰⁸ Machens A, Frank-Raue K, Lorenz K, et al. Clinical Relevance of RET Variants G691S, L769L, S836S and S904S to Sporadic Medullary Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol* 2011;10:1365-2265
- ²⁰⁹ Mandriota SJ, Pepper MS. Lymphangiogenesis and biological activity of vascular endothelial growth factor-C. *J Soc Biol* 1999;193(2):159-63
- ²¹⁰ Achen MG, Roufail S, Domagala T, et al. Monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor-D block its interactions with both VEGF receptor-2 and VEGF receptor-3. *Eur J Biochem* 2000;267(9):2505-15
- ²¹¹ Kirkin V, Mazitschek R, Krishnan J, Characterization of indolinones which preferentially inhibit VEGF-C- and VEGF-D-induced activation of VEGFR-3 rather than VEGFR-2. *Eur J Biochem* 2001;268(21):5530-40

- ²¹² Morandi A, Barbetti V, Riverso M, et al. The colony-stimulating factor-1 (CSF-1) receptor sustains ERK1/2 activation and proliferation in breast cancer cell lines. *PLoS One* 2011;6(11):e27450
- ²¹³ Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, Pollard JW. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *J Exp Med* 2001;193(6):727-40
- ²¹⁴ Lee AW, Nambirajan S, Moffat JG. CSF-1 activates MAPK-dependent and p53-independent pathways to induce growth arrest of hormone-dependent human breast cancer cells. *Oncogene* 1999;18(52):7477-94
- ²¹⁵ Christensen JG. A preclinical review of sunitinib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor with anti-angiogenic and antitumour activities. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 10:x3-10
- ²¹⁶ Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):327-37
- ²¹⁷ Schueneman AJ, Himmelfarb E, Geng L, et al. SU11248 maintenance therapy prevents tumor regrowth after fractionated irradiation of murine tumor models. *Cancer Res* 2003;63(14):4009-16
- ²¹⁸ Abrams TJ, Murray LJ, Pesenti E, et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(10):1011-21
- ²¹⁹ Murray LJ, Abrams TJ, Long KR, et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis* 2003;20(8):757-66
- ²²⁰ Kapoor A, Gharajeh A, Sheikh A, Pinthus J. Adjuvant and neoadjuvant small-molecule targeted therapy in high-risk renal cell carcinoma. *Curr Oncol* 2009;16 Suppl 1:S60-6
- ²²¹ Patyna S, Laird AD, Mendel DB, et al. SU14813: a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor with potent antiangiogenic and antitumor activity. *Mol Cancer Ther* 2006;5(7):1774-82
- ²²² Marzola P, Degrassi A, Calderan L, et al. Early antiangiogenic activity of SU11248 evaluated in vivo by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in an experimental model of colon carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5827-32
- ²²³ Huang D, Ding Y, Li Y, et al. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010;70(3):1053-62
- ²²⁴ O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101(9):3597-605

-
- ²²⁵ Polyzos A. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma and various other solid tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108(3-5):261-6
- ²²⁶ Young E, Miele L, Tucker KB, et al. SU11248, a selective tyrosine kinases inhibitor suppresses breast tumor angiogenesis and growth via targeting both tumor vasculature and breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2010;10(7):703-11
- ²²⁷ Abouantoun TJ, Castellino RC, MacDonald TJ. Sunitinib induces PTEN expression and inhibits PDGFR signaling and migration of medulloblastoma cells. *J Neurooncol* 2011;101(2):215-26
- ²²⁸ Abrams TJ, Murray LJ, Pesenti E, et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2(10):1011-21
- ²²⁹ Cumashi A, Tinari N, Rossi C, et al. Sunitinib malate (SU-11248) alone or in combination with low-dose docetaxel inhibits the growth of DU-145 prostate cancer xenografts. *Cancer Lett* 2008;270(2):229-33
- ²³⁰ Castillo-Avila W, Piulats JM, Garcia Del Muro X, et al. Sunitinib inhibits tumor growth and synergizes with cisplatin in orthotopic models of cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant human testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(10):3384-95
- ²³¹ Hui EP, Lui VW, Wong CS, et al. Preclinical evaluation of sunitinib as single agent or in combination with chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Invest New Drugs* 2011;29(6):1123-31
- ²³² Yee KW, Schittenhelm M, O'Farrell AM, et al. Synergistic effect of SU11248 with cytarabine or daunorubicin on FLT3 ITD-positive leukemic cells. *Blood* 2004;104(13):4202-9
- ²³³ Schueneman AJ, Himmelfarb E, Geng L, et al. SU11248 maintenance therapy prevents tumor regrowth after fractionated irradiation of murine tumor models. *Cancer Res* 2003;63(14):4009-16
- ²³⁴ Newton HB. Small-molecule and antibody approaches to molecular chemotherapy of primary brain tumors. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(12):1009-21
- ²³⁵ Bozec A, Sudaka A, Toussan N, et al. Combination of sunitinib, cetuximab and irradiation in an orthotopic head and neck cancer model. *Ann Oncol* 2009;20(10):1703-7
- ²³⁶ Yoon SS, Stangenberg L, Lee YJ, et al. Efficacy of sunitinib and radiotherapy in genetically engineered mouse model of soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1207-16

- ²³⁷ Okamoto I, Shimizu T, Miyazaki M, et al. Feasibility study of two schedules of sunitinib in combination with pemetrexed in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2010;6:345-56
- ²³⁸ Schmidinger M, Arnold D, Szczylik C, et al. Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest* 2010;28(8):856-64
- ²³⁹ Escudier B, Roigas J, Gillessen S, et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4068-75
- ²⁴⁰ Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35
- ²⁴¹ Fiedler W, Serve H, Döhner H, et al. A phase I study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood* 2005;105(3):986-93
- ²⁴² O'Farrell AM, Foran JM, Fiedler W, et al. An innovative phase I clinical study demonstrates inhibition of FLT3 phosphorylation by SU11248 in acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2003;9(15):5465-76
- ²⁴³ Houk BE, Bello CL, Kang D, Amantea M. A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2497-506
- ²⁴⁴ Lindauer A, Di Gion P, Kanefendt F, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of biomarker response to sunitinib in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):601-8
- ²⁴⁵ Desar IM, Burger DM, Van Hoesel QG, et al. Pharmacokinetics of sunitinib in an obese patient with a GIST. *Ann Oncol* 2009;20(3):599-600
- ²⁴⁶ Barattè S, Sarati S, Frigerio E, et al. Quantitation of SU11248, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, and its metabolite in monkey tissues by liquid chromatograph with tandem mass spectrometry following semi-automated liquid-liquid extraction. *J Chromatogr A* 2004;1024(1-2):87-94
- ²⁴⁷ Britten CD, Kabbinavar F, Hecht JR, et al. A phase I and pharmacokinetic study of sunitinib administered daily for 2 weeks, followed by a 1-week off period. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(3):515-24
- ²⁴⁸ Izzedine H, Etienne-Grimaldi MC, Renée N, et al. Pharmacokinetics of sunitinib in hemodialysis. *Ann Oncol* 2009;20(1):190-2

-
- ²⁴⁹ Sugiyama M, Fujita K, Murayama N, et al. Sorafenib and sunitinib, two anticancer drugs, inhibit CYP3A4-mediated and activate CYP3A5-mediated midazolam 1'-hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 2011;39(5):757-62
- ²⁵⁰ Rodamer M, Elsinghorst PW, Kinzig M, et al. Development and validation of a liquid chromatography/tandem mass spectrometry procedure for the quantification of sunitinib (SU11248) and its active metabolite, N-desethyl sunitinib (SU12662), in human plasma: application to an explorative study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011;879(11-12):695-706
- ²⁵¹ Etienne-Grimaldi MC, Renée N, Izzedine H, Milano G. A routine feasible HPLC analysis for the anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, and its main metabolite, SU12662, in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877(29):3757-61
- ²⁵² Bello CL, Garrett M, Sherman L, et al. Pharmacokinetics of sunitinib malate in subjects with hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(4):699-707
- ²⁵³ Bello CL, Sherman L, Zhou J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248), a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor: results from a phase I study in healthy subjects. *Anticancer Drugs* 2006;17(3):353-8
- ²⁵⁴ Houk BE, Bello CL, Poland B, et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(2):357-71
- ²⁵⁵ Schmidinger M, Arnold D, Szczylik C, et al. Optimizing the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest.* 2010 Oct;28(8):856-64
- ²⁵⁶ Oudard S, George D, Medioni J, Motzer R. Treatment options in renal cell carcinoma: past, present and future. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 10:x25-31
- ²⁵⁷ Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16-24
- ²⁵⁸ Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516-24
- ²⁵⁹ Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007;12(1):107-13

- ²⁶⁰ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24
- ²⁶¹ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584-90
- ²⁶² Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007;38(5):679-87
- ²⁶³ von Mehren M. Beyond imatinib: second generation c-KIT inhibitors for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6 Suppl 1:S30-4
- ²⁶⁴ George S. Sunitinib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in the management of gastrointestinal stromal tumor. *Curr Oncol Rep* 2007;9(4):323-7
- ²⁶⁵ Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38
- ²⁶⁶ Goodman VL, Rock EP, Dagher R, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(5):1367-73
- ²⁶⁷ Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13
- ²⁶⁸ Paz-Ares L, del Muro JG, Grande E, Díaz S. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: perspective of the Spanish National Health System. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(4):429-38
- ²⁶⁹ Paz-Ares L, García del Muro X, Grande E, et al. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol* 2008;10(12):831-9
- ²⁷⁰ Roederer MW. Cytochrome P450 enzymes and genotype-guided drug therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11(6):632-40
- ²⁷¹ Quiñones SL, Rosero PM, Roco AA, et al. Role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of antineoplastic drugs. *Rev Med Chil* 2008;136(10):1327-35
- ²⁷² Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006;25(11):1679-91

-
- ²⁷³ Rodriguez-Antona C, Gomez A, Karlgren M, et al. Molecular genetics and epigenetics of the cytochrome P450 gene family and its relevance for cancer risk and treatment. *Hum Genet* 2010;127(1):1-17
- ²⁷⁴ Tamási V, Monostory K, Prough RA, Falus A. Role of xenobiotic metabolism in cancer: involvement of transcriptional and miRNA regulation of P450s. *Cell Mol Life Sci* 2011;68(7):1131-46
- ²⁷⁵ Kacevska M, Robertson GR, Clarke SJ, Liddle C. Inflammation and CYP3A4-mediated drug metabolism in advanced cancer: impact and implications for chemotherapeutic drug dosing. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(2):137-49
- ²⁷⁶ Haddad A, Davis M, Lagman R. The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. *Support Care Cancer* 2007;15(3):251-7
- ²⁷⁷ Phan VH, Moore MM, McLachlan AJ, et al. Ethnic differences in drug metabolism and toxicity from chemotherapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(3):243-57
- ²⁷⁸ Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116(3):496-526
- ²⁷⁹ Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. The role of drug-metabolising enzymes in clinical responses to chemotherapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2(1):17-25
- ²⁸⁰ Bosch TM. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in chemotherapy. *Methods Mol Biol* 2008;448:63-76
- ²⁸¹ Gonzalez FJ, Yu AM. Cytochrome P450 and xenobiotic receptor humanized mice. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:41-64
- ²⁸² Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;41(2):89-295
- ²⁸³ Rooney PH, Telfer C, McFadyen MC, et al. The role of cytochrome P450 in cytotoxic bioactivation: future therapeutic directions. *Curr Cancer Drug Targets* 2004;4(3):257-65
- ²⁸⁴ Kumar S. Engineering cytochrome P450 biocatalysts for biotechnology, medicine and bioremediation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6(2):115-31
- ²⁸⁵ Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol* 2008;21(1):70-83

-
- ²⁸⁶ Bozina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60(2):217-42
- ²⁸⁷ van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2008;11(3):77-98
- ²⁸⁸ Purnapatre K, Khattar SK, Saini KS. Cytochrome P450s in the development of target-based anticancer drugs. *Cancer Lett* 2008;259(1):1-15
- ²⁸⁹ Guengerich FP. Polymorphism of cytochrome P-450 in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10(3):107-9
- ²⁹⁰ Anttila S, Raunio H, Hakkola J. Cytochrome P450-mediated pulmonary metabolism of carcinogens: regulation and cross-talk in lung carcinogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44(5):583-90
- ²⁹¹ Nebert DW, Dalton TP. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2006;6(12):947-60
- ²⁹² Instituto Nacional de Estadística. Anuario estadístico de España 2005. Principales causas de fallecimientos según CIE 2002. 2005;INE, Madrid. http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario05/anu05_5salud.pdf (accessed June 2007)
- ²⁹³ Camps C, Caballero C, Sirera R, et al. Can the Spanish care system assume the new costs of medications against cancer? *Clin Transl Oncol* 2008;10(2):96-101
- ²⁹⁴ Cutler DM, Rosen AB, Vijan S. The value of medical spending in the United States, 1960–2000. *N Engl J Med* 2000;355:920–927
- ²⁹⁵ Jönsson B, Wilking N. The burden and cost of cancer. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 3):iii8–iii22
- ²⁹⁶ Zambrowski JJ. Cost of cancer in France: pharmaceutical expenditure as part of global patients' care. *Bull Cancer* 2008;95(5):535-41
- ²⁹⁷ Soria JC, Blay JY, Spano JP, et al. Added value of molecular targeted agents in oncology. *Ann Oncol* 2011;22(8):1703-16
- ²⁹⁸ Instituto de información sanitaria (2003) Barómetro Sanitario 2003. Resultados generales. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/barometro/presenta2003.htm> (accessed 19 November 2004)
- ²⁹⁹ Organisation for Economic Co-operation Development(OECD) (2005) Health database 2005 [database on the internet]. www.oecd.org (accessed August 2003)

-
- ³⁰⁰ Jonsson B, Lichtenberg F, Wilking N. Reply to ‘Not credible: a subversion of science by the pharmaceutical industry’. Commentary on a global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Ann Oncol* 2007;18:1585–1571
- ³⁰¹ Observatorio SNS. Informe anual del sistema nacional de salud 2003. 2004;Ministerio de sanidad y consumo, Madrid
- ³⁰² Rodriguez-Monguio R, Antonanzas VF. Healthcare rationing in Spain: framework, descriptive analysis and consequences. *Pharmacoeconomics* 2006;24:537–548.
- ³⁰³ Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2005;6(10):780-9
- ³⁰⁴ Scheffler M, Di Gion P, Doroshenko O, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(6):371-403
- ³⁰⁵ Bruno RD, Njar VC. Targeting cytochrome P450 enzymes: a new approach in anti-cancer drug development. *Bioorg Med Chem* 2007;15(15):5047-60
- ³⁰⁶ Narashimamurthy J, Rao AR, Sastry GN. Aromatase inhibitors: a new paradigm in breast cancer treatment. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004;4(6):523-34
- ³⁰⁷ Hartmann RW, Ehmer PB, Haidar S, et al. Inhibition of CYP 17, a new strategy for the treatment of prostate cancer. *Arch Pharm (Weinheim)* 2002;335(4):119-28
- ³⁰⁸ Murray GI. The role of cytochrome P450 in tumour development and progression and its potential in therapy. *J Pathol* 2000;192(4):419-26
- ³⁰⁹ Oyama T, Kagawa N, Kunugita N, et al. Expression of cytochrome P450 in tumor tissues and its association with cancer development. *Front Biosci* 2004;9:1967-76
- ³¹⁰ Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res* 1997;57(14):3026-31
- ³¹¹ Huttunen KM, Mähönen N, Raunio H, Rautio J. Cytochrome P450-activated prodrugs: targeted drug delivery. *Curr Med Chem* 2008;15(23):2346-65
- ³¹² Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6(7):546-58
- ³¹³ Arayne MS, Sultana N, Bibi Z. Grape fruit juice-drug interactions. *Pak J Pharm Sci* 2005;18(4):45-57
- ³¹⁴ Iriti M, Faoro F. Bioactivity of grape chemicals for human health. *Nat Prod Commun* 2009;4(5):611-

³¹⁵ Kivistö KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40(6):523-30

³¹⁶ Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, et al. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(12):779-92

³¹⁷ Baston E, Leroux FR. Inhibitors of steroidal cytochrome p450 enzymes as targets for drug development. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2007;2(1):31-58

10. ANEXOS

10. ANEXOS

10.1 Protocolo Clínico del Estudio

PROTOCOLO

CÓDIGO: KS-ONCOFARMA-01

Versión: 1 de 15 de octubre de 2010

Eudra CT: 2010-023739-41

Ensayo clínico piloto, fase I, de interacción y búsqueda de dosis de la combinación de sunitinib y ketoconazol para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS.

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

- Acepto Asumir la responsabilidad de que se lleve a cabo correctamente el estudio en este Centro
- Acepto realizar el estudio de conformidad con el presente protocolo Versión 1 de 15 de octubre de 2010
- No introduciré ningún cambio en el protocolo sin el consentimiento previo del promotor y la autorización por escrito del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), excepto cuando sea preciso para contrarrestar cualquier peligro inminente que puedan correr los pacientes o en cuanto se refiera a los aspectos administrativos del estudio (y cuando esté permitido por la normativa legal vigente a este efecto)
- Conozco y cumpliré las normas de buena práctica clínica (BPC) y los demás requisitos legales pertinentes

Fdo:

Fecha:

Investigador principal del estudio

RESUMEN

Ensayo clínico piloto, fase I, de interacción y búsqueda de dosis de la combinación de sunitinib y ketoconazol para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS

0. Tipo de solicitud

Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso.

1. Promotor

Fundación par la Investigación Biomédica del Hospital ramón y Cajal

Persona de contacto:

Itziar de Pablo López de Abechucu

2. Título del ensayo clínico

Ensayo clínico piloto, fase I, de interacción y búsqueda de dosis de la combinación de sunitinib y ketoconazol para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS.

3. Código del protocolo

KS-ONCOFARMA-01 versión 1, 15 de octubre de 2010

Nº EudraCT: 2010-023739-41

4. Investigador principal y dirección de su centro de trabajo

Enrique Grande Pulido

Servicio de Oncología Médica

Hospital Ramón y Cajal

Ctra. de Colmenar Km 9,100

28034 Madrid.

Tel: 696892012/ Fax : 913368825 , e-mail: egrande@oncologiahrc.com

5. Centros en los que se prevé realizar el ensayo

Hospital ramón y Cajal

6. Comité Ético de Investigación Clínica que evalúa el ensayo

CEIC del Hospital Ramón y Cajal.

7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización

M^a Luisa Serrano Olmeda

Unidad de investigación Clínica-CAIBER

Planta 7 Dcha Hospital Ramón y Cajal

Tel/Fax 91 336 8825

e-mail: marisa.monitoracaiber@gmail.com

8. Fármaco experimental y control

Fármaco en estudio:

Sunitinib: cápsulas duras de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg, para administración por vía oral, comercializadas por Pfizer, Sutent ®

Ketoconazol: comprimidos de 200 mg EFG, para administración por vía oral, comercializadas por Ratiopharm.

Fármaco control: No procede.

9. Fase del ensayo clínico

Ensayo clínico en fase I

10. Objetivo principal

Evaluar la PK de diferentes dosis de sunitinib cuando se administran con diferentes dosis de ketoconazol para seleccionar la pauta de la combinación con la que se obtienen parámetros PK similares a la administración de sunitinib en dosis única.

11. Diseño

Ensayo clínico en fase I, piloto, abierto, aleatorizado, paralelo y cruzado posteriormente, de interacción, con tres niveles de dosis de sunitinib y dos niveles de dosis de ketoconazol

12. Enfermedad o trastorno en estudio

Se trata de un estudio en voluntarios sanos

13. Variable principal de valoración

La variable principal será el área bajo la curva AUC_{0-72h} calculada a partir de las concentraciones plasmáticas del sunitinib y la concentración máxima (C_{máx}).

14. Población en estudio y número total de pacientes

12 sujetos sanos, 6 por cada rama

15. Duración del tratamiento

3 meses

16. Calendario y fecha prevista de realización

Tras la aprobación por el Comité Ético y otros organismos reguladores:

- Inclusión de pacientes: enero-febrero de 2011
- Duración del tratamiento y seguimiento: marzo, abril y mayo de 2011

En total se estima terminar el estudio 9 meses después de la aprobación.

INFORMACIÓN GENERAL

Identificación del ensayo

Título: Ensayo clínico piloto, fase I, de interacción y búsqueda de dosis de la combinación de sunitinib y ketoconazol para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS.

Código del protocolo: KS-ONCOFRMA-01

Fecha: 15 de octubre de 2010

Nº EudraCT: 2010-023739-41

Tipo de ensayo clínico

Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso.

Datos relativos al promotor

Fundación para la investigación Biomédica Hospital Universitario Ramón y Cajal

Carretera de Colmenar Viejo Km 9.100

28034 Madrid

Identificación del monitor

M^a Luisa Serrano Olmeda

Unidad de investigación Clínica-CAIBER

Planta 7 Dcha Hospital Ramón y Cajal

Tel/Fax 91 336 8825

e-mail: marisa.monitoracaiber@gmail.com

2.5. Persona de contacto autorizada por el promotor:

Persona de contacto:

Itziar de Pablo López de Abechucu

Farmacóloga Clínica

Planta 7 Dcha Unidad de investigación Clínica

Tel/Fax: 91 336 88 25 e-mail: ipablo.hrc@salud.madrid.org

Investigador principal y colaboradores:

Investigador Principal: Enrique Grande Pulido, Servicio de Oncología Médica

Investigadores Colaboradores: Alfredo Carrato y Carmen Guillén (Servicio de Oncología Médica). M^a Ángeles Gálvez, Itziar de Pablo, Mónica Aguilar (Servicio de Farmacología Clínica).

Hospital Ramón y Cajal

Ctra. de Colmenar Km 9,100

28034 Madrid.

Tel y Fax: 913368825, 913368825

e-mail: egrande@oncologiahrc.com

<mailto:smoreno.hrc@salud.madrid.org>

Centro(s) de investigación:

Hospital Ramón y Cajal

Médico responsable de las decisiones médicas:

Enrique Grande Pulido, Servicio de Oncología Médica

Laboratorios clínicos:

Laboratorio Anapharm Europe, Encuny 22, 2º, 08038 Barcelona. España tf: 932238636, fax: 932238616.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Identificación del problema: antecedentes y estado actual

Sunitinib es un inhibidor competitivo del ATP que evita la unión de éste al dominio catalítico tirosina kinasa de varios receptores de membrana tales como los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-1, -2 y -3), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- α y - β), el receptor del factor de células madre (KIT), el receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1R), el receptor tirosina kinasa del fms-like-3 (FLT-3) o el receptor codificado por el proto-oncogen ret para el factor neurotrófico de células gliales (RET). Mediante este mecanismo de acción molecular, sunitinib es capaz de impedir la neo-angiogénesis así como la proliferación tumoral.

Sunitinib se encuentra aprobado por la FDA, la EMEA y la AEMPS para el tratamiento de los pacientes con Cáncer de Células Renales metastásicos así como a la progresión o intolerancia a imatinib en los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En ambos casos, sunitinib supone el estándar de tratamiento más utilizado en la práctica clínica diaria, alcanzando una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,1 meses en el caso de los pacientes con cáncer renal y de 6,5 meses en el caso de pacientes con GIST. Es de resaltar que sunitinib se mantiene como tratamiento hasta progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.

Recientemente, se han comunicado datos de sunitinib procedentes de un estudio aleatorizado llevado a cabo en 151 pacientes con tumores neuroendocrinos de origen pancreático avanzado en el que se comparaba la administración de sunitinib a dosis de 37,5 mg/día continuo junto al mejor tratamiento de soporte frente a placebo con el mejor tratamiento de soporte. Sunitinib demostró, en un análisis preliminar de la eficacia, superioridad frente a placebo para el objetivo principal del estudio de

supervivencia libre de progresión (11.4 vs. 5,5 meses; HR 0.41). El comité de seguimiento del estudio decidió suspender el reclutamiento dada la eficacia clínica y estadísticamente significativa alcanzada en el análisis preliminar, por lo que no se pudo alcanzar el tamaño muestral definitivo preplaneado. A pesar de ello, la proyección estadística de la supervivencia global resultó en un aumento de la probabilidad de muerte del 66% en el brazo de placebo frente al de sunitinib. Actualmente, la EMEA evalúa la futura aprobación del fármaco que se prevé para finales de este año 2010.

El desarrollo clínico de sunitinib no se detiene aquí, sino que ya ha finalizado el reclutamiento de un estudio fase 3 de registro en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractarios y resistentes a taxanos que compara sunitinib frente a placebo y cuyos resultados se esperan a corto plazo.

Los elevados costes asociados al tratamiento con sunitinib junto al previsible aumento en su utilización por las próximas aprobaciones regulatorias en nuevas indicaciones, convierten a este fármaco en el agente multidiana con mayor proyección dentro del campo de los tumores sólidos y por ende, representa uno de los agentes que contará con mayor impacto en los recursos sanitarios dedicados al tratamiento oncológico a medio y largo plazo.

Sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, el enzima citocromo P450, que produce su metabolito activo principal denominado SU12662, el cual es también metabolizado por el CYP3A4. La eliminación del fármaco se produce principalmente a través de las heces y sólo el 16% se elimina vía renal.

Los estudios farmacocinéticos realizados tanto en voluntarios sanos como en pacientes con cáncer han demostrado que tras una única dosis de sunitinib se alcanza un pico plasmático entre las 6 y las 12 horas tras la toma. Así mismo, tanto sunitinib como SU12662 muestran una farmacocinética lineal y presentan vidas medias prolongadas de 40-60h y 80-110 horas respectivamente. La absorción oral de sunitinib no se ve afectada por la ingesta y no se han observado cambios significativos en relación a la farmacocinética entre la exposición única o repetida al fármaco. Así mismo, no se objetivaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de los voluntarios sanos frente a los de los pacientes con cáncer en estudios individuales.

En un metaanálisis recientemente publicado por Houk et al. se observó que el área bajo la curva, es decir, la cantidad de sunitinib y de su metabolito activo que se

alcanzaba en el plasma de los pacientes se correlacionaba directamente con la tasa de respuestas, beneficio clínico, supervivencia libre de progresión y supervivencia global de manera estadísticamente significativa en los pacientes con cáncer renal y GIST que recibieron el tratamiento en los distintos estudios clínicos de fase II y fase III evaluados.

Ketoconazol es un fármaco antifúngico que es capaz de inhibir el CYP3A4 de manera que da lugar a elevación de la concentración plasmática de otros fármacos que se administren simultáneamente y que se metabolizan por esta vía, potenciando su acción farmacológica y/o incrementando los posibles efectos adversos.

En la ficha técnica de sunitinib se advierte que en voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado sunitinib + SU12662 respectivamente y que en el caso de tener que administrar conjuntamente ambos fármacos se reduzca la dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37.5mg. En este sentido, un estudio farmacocinético llevado a cabo en 12 voluntarios sanos de origen caucásico y en 14 asiáticos, se demostró que la combinación de sunitinib con ketoconazol resultaba en un aumento de la C_{max} y AUC_{0-∞}. El aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado sunitinib + SU12662 respectivamente, hace que nos planteemos si sería posible conseguir parámetros farmacocinéticos similares a los obtenidos con la dosis habitual de sunitinib cuando éste se administre a la mitad de la dosis con ketoconazol.

Por lo general, aquellos estudios que evalúan la posible interacción con inhibidores del citocromo p450 utilizan en su diseño dosis únicas de Ketoconazol a 400 mg diarios, sin embargo se ha publicado algún estudio que determina que 200 mg diarios son suficientes para inhibir la vía metabólica del citocromo. Teniendo en cuenta que el objetivo a conseguir es poder administrar menor dosis de sunitinib al combinar este con ketoconazol para obtener la misma eficacia y seguridad, nos interesa que la dosis de ketoconazol administrada sea la más baja posible.

En el presente estudio que se plantea, se pretende determinar la pauta de combinación de sunitinib (25mg o 37.5mg) y ketoconazol (200mg o 400mg), con la que se obtendrían parámetros farmacocinéticos similares a los obtenidos con la pauta habitual de sunitinib (50mg) para posteriormente plantear un estudio que demostrase bioequivalencia entre ambas pautas terapéuticas. Una vez demostrada la bioequivalencia se tendrían que plantear estudios aleatorizados comparativos en pacientes oncológicos para estudiar la equivalencia de las dos pautas terapéuticas.

Relevancia científico-sanitaria del proyecto. Potencial impacto en el SNS tras la finalización del proyecto.

El coste de los fármacos para el cáncer representa alrededor del 15% del gasto sanitario total para el cáncer y aproximadamente el 6% de los costes farmacéuticos totales. Existe una clara necesidad de abordar los costes y el impacto sobre los presupuestos de los fármacos oncológicos. Sunitinib representa un ejemplo de fármaco oncológico con un alto coste y una eficacia ajustada a años de vida y calidad de vida en el rango superior a 30.000 euros anuales. El coste estimado del tratamiento de sunitinib por paciente es de 42.949 € al año. Se estima que el gasto farmacéutico en España durante 2009 dedicado a sunitinib fue en torno a los 40 M de €.

Si se consiguiese demostrar que la administración concomitante de ketoconazol logra disminuir la dosis diaria requerida de sunitinib con una misma eficacia y con similares efectos adversos, pudiera suponer un impacto en torno al 25-50% en el gasto farmacéutico relacionado con este fármaco y abriría la puerta a estudios similares con fármacos con mecanismo de acción de características parecidas tales como sorafenib, pazopanib, imatinib, etc.

Justificación de la necesidad del proyecto. Identificación de la población que se beneficia

El estudio farmacocinético inicial propuesto se va a llevar a cabo en voluntarios sanos, pero la aplicación futura va orientada a pacientes con Cáncer Renal y GIST metastásico, así como a todos aquellos pacientes oncológicos en los que, por sus características moleculares, pueden ser subsidiarios de tratamiento con sunitinib.

Previo a la realización de un estudio que demuestre bioequivalencia entre la dosis bajas de sunitinib con ketoconazol y la pauta habitual de sunitinib es necesario realizar un estudio piloto que evalúe cual es la pauta de sunitinib+ketoconazol más adecuada para obtener un perfil PK similar a sunitinib solo. Además, es necesario determinar la variabilidad inter e intraindividual del AUC y la Cmax para poder determinar el número correcto de sujetos a incluir en el estudio de bioequivalencia así como cuales serían los tiempos de extracción a realizar. Una vez demostrada la bioequivalencia se tendrían que plantear estudios aleatorizados comparativos en pacientes oncológicos para estudiar la equivalencia de las dos pautas terapéuticas.

Justificación de la vía de administración, dosis, pauta y periodo de tratamiento

Los fármacos de estudio se van a administrar por vía oral tal y como se describe en la ficha técnica. El sunitinib se administra en dosis única de 50 mg, 37,5 mg o 25 mg y el ketoconazol en dos pautas diferentes, 200 mg/día o 400 mg/día durante 6 días que son las pautas recomendadas en la ficha técnica del producto, aunque lo que se pretende no es un efecto terapéutico, sino producir la inhibición del citocromo.

Beneficios y riesgos para los seres humanos

Los beneficios y riesgos son los que figuran en la ficha técnica que se adjunta. Los riesgos asociados al sunitinib han sido descritos en pacientes que han recibido el tratamiento a largo plazo, los más frecuentes (> 10%) son decoloración de la piel y el pelo, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, trastornos digestivos, mucositis, fatiga, HTA, anemia y cefalea, frecuentes (1-10%): neutropenia, trombopenia, anemia, hipotiroidismo, tromboembolismo, anorexia, artromialgias, elevaciones de CK, amilasa y lipasa; y otros graves poco frecuentes: hemorragia tumoral, prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca, neutropenia febril, pancreatitis, perforación intestinal y leucoencefalopatía reversible posterior. No se han descrito efectos adversos graves tras la administración de dosis únicas. Los efectos adversos más frecuentes asociados con la toma de ketoconazol son alteraciones gastrointestinales y prurito, poco frecuentes: cefalea y mareo, raros: trombocitopenia, impotencia y parestesias y muy raros: hepatotoxicidad y aumento de la presión intracraneal. Al administrar los dos fármacos de forma conjunta se debe vigilar la aparición de efectos adversos, de hecho en la ficha técnica de sunitinib se recomienda reducir la dosis cuando se administra junto con fármacos inhibidores del CYP3A4. En el presente estudio se va monitorizar de forma estrecha la función hepática para prevenir hepatotoxicidad y la función cardíaca mediante la realización de ECG frecuentes para evitar el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias.

Bibliografía

.Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. Clin Cancer Res 2003;9(1):327-37

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115-24

Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38

P. Niccoli, J. Raoul, Y. Bang, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, et al. Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4000)

Houk BE, Bello CL, Kang D, Amantea M. A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2497-506

Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(2):357-71

Lindauer A, Di Gion P, Kanefendt F, Tomalik-Scharte D, Kinzig M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of biomarker response to sunitinib in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):601-8

Van Erp NP, Baker SD, Zandvliet AS, Ploeger BA, den Hollander M, et al. Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 May 29. [Epub ahead of print]

Paz-Ares L, Del Muro JG, Grande E, Díaz S. A cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma intolerant to or experiencing disease progression on immunotherapy: perspective of the Spanish National Health System. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(4):429-38

Paz-Ares L, García del Muro X, Grande E, González P, Brosa M, Díaz S. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma

tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. Clin Transl Oncol 2008;10(12):831-9

Yong WP, Wang LZ, Tham LS, Wong CI, Lee SC, et al. A phase I study of docetaxel with ketoconazole modulation in patients with advanced cancers. Cancer Chemother Pharmacol 2008;62(2):243-51

Venkatakrishnan K, Rader M, Ramanathan RK, Ramalingam S, Chen E, et al. Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib in patients with advanced solid tumors: a prospective, multicenter, open-label, randomized, two-way crossover drug-drug interaction study. Clin Ther. 2009;31 Pt 2:2444-58

Descripción de los medicamentos en estudio.

Fármacos en estudio:

Se va a evaluar la farmacocinética de sunitinib administrado en dosis única y cuando se administra en combinación con dos dosis de ketoconazol de la siguiente forma:

PAUTA A: Periodo 1) Sunitinib 50 mg, **Periodo 2)** sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, **Periodo 3)** sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg

PAUTA B: Periodo 1) 1) sunitinib 50 mg, **Periodo 2)** sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg, **Periodo 3)** sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg

Sunitinib: cápsulas duras de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg, para administración por vía oral, comercializadas por Pfizer, Sutent ®

Ketoconazol: comprimidos de 200 mg EFG, para administración por vía oral, comercializadas por Ratiopharm.

Descripción de la población a estudiar.

Se incluirán sujetos sanos varones de edades comprendidas entre 18 y 35 años

Objetivo principal.

- Evaluar la farmacocinética (PK) de dos dosis diferentes de sunitinib cuando se administran con dos dosis diferentes de ketoconazol, para seleccionar la pauta de la combinación con la que se obtienen parámetros PK similares a la administración de sunitinib en dosis única.

Objetivos secundarios.

- Evaluar la seguridad de sunitinib cuando se administra con ketoconazol
- Estimar el coeficiente de variación real del Área bajo la curva de las concentraciones plasmática (AUC) y concentración plasmática máxima (C_{max}) de sunitinib cuando se administra solo y en combinación con ketoconazol en nuestro medio.
- Estimar los tiempos de extracción más adecuados para obtener una curva dosis-respuesta de sunitinib en combinación con ketoconazol

TIPO DE ENSAYO Y DISEÑO

Fase del ensayo clínico.

Ensayo clínico fase I

Variables principales y secundarias.

- **Variables principales:** la variable principal será el área bajo la curva AUC_{0-72h} calculada a partir de las concentraciones plasmáticas del sunitinib y la concentración máxima (C_{máx}).
-
- **Variables secundarias:**
 - o variables PK: Se calculará el AUC_{0-∞} (AUC extrapolada hasta el infinito) y la T_{máx} (tiempo en alcanzar la C_{máx})
 - o variables de seguridad: acontecimientos adversos, anormalidades analíticas (pruebas de función hepática) y cambios en el intervalo QTc.

Diseño.

Ensayo clínico en fase I, piloto, abierto, aleatorizado, paralelo y cruzado posteriormente, de interacción, con tres niveles de dosis de sunitinib y dos niveles de dosis de ketoconazol.

En el estudio se pretende incluir a 12 voluntarios sanos que se aleatorizarán en proporción 1:1 .

A cada voluntario se le asignará a un brazo de tratamiento, siendo:

A: periodo 1) sunitinib 50 mg, **periodo 2)** sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, **periodo 3)** sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg

B: periodo 1) sunitinib 50 mg, **periodo 2)** sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, **periodo 3)** sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg

Medidas para evitar sesgos.

La asignación del tratamiento se realizará mediante una aleatorización en bloques balanceados de 6 individuos, con una tabla de números aleatorios.

Dentro de cada brazo se aleatorizará la secuencia (el orden en que recibirán las tres posibilidades de tratamiento). En total habrá 6 secuencias por brazo de tratamiento.

Técnicas de enmascaramiento: se trata de un estudio abierto (no ciego), por lo que no se va a utilizar ninguna técnica de enmascaramiento, excepto el análisis de las muestras de plasma para la determinación de sunitinib que se realizará de forma ciega, de modo que cada muestra estará etiquetada con el número de voluntario, el periodo de tratamiento y el tiempo de extracción. Por lo tanto, el técnico que realice la medición no conocerá a que rama de tratamiento corresponde cada muestra.

Tratamiento.

Sunitinib: cápsulas duras de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg, para administración por vía oral, comercializadas por Pfizer, Sutent ®

Ketoconazol: comprimidos de 200 mg EFG, para administración por vía oral, comercializadas por Ratiopharm.

Los tratamientos se administrarán con un período de lavado entre ellas de 28 días. Los fármacos se administrarán de la siguiente forma:

- Sunitinib: 50 mg (1 capsula de 50 mg), 37,5 mg (1 cápsulas de 25 mg+ 1 cápsula de 12,5 mg) y 25 mg, vía oral, en dosis única.
- Ketoconazol 200 mg ó 400 mg (2 comprimidos de 200) via oral, una vez al día durante 6 días. La combinación con sunitinib se realizará en el día 4. En este caso, el sujeto deberá acudir a la UEC los correspondientes días para que el equipo investigador garantice la correcta toma de la medicación.

Duración.

1. Fase de selección de los sujetos (mes y medio, 15 de enero a 28 de febrero de 2011).

-
2. Fase de tratamiento (tres meses: marzo, abril y mayo 2011): Una vez firmado el consentimiento informado, los sujetos serán aleatorizados a las dos ramas del estudio con tres periodos cada una. Teniendo en cuenta que los tratamientos se administrarán con un período de lavado entre ellos de 28 días, cada sujeto permanece en el estudio 3 meses.
 3. Seguimiento de seguridad (junio de 2011): pasado 1 mes desde el último ingreso los pacientes acudirán a la UEC para realizar la visita de seguridad que consistirá en exploración física, realización de ECG y constantes vitales y análisis de sangre con hematología y bioquímica.

Criterios de finalización.

Cada sujeto finalizará el estudio cuando complete la visita de seguridad. Los investigadores del estudio podrán suspender la participación de los sujetos por motivos de seguridad o por incumplimiento de lo especificado en el protocolo por parte de los mismos. El estudio finalizará cuando el último sujeto incluido realice la visita de seguridad, por lo que la duración estimada de estudio será de 6 meses

Contabilización del medicamento.

La medicación se le dará al sujeto en presencia de un miembro del equipo de investigación que garantizará que la toma correctamente. Un miembro del equipo de investigador será responsable de revisar y contar la medicación no utilizada.

Códigos de aleatorización/ciego.

No procede. Se trata de un estudio abierto.

Datos fuente.

Los datos fuente serán los contenidos en Historia Clínica, los registros electrocardiográficos y los

Definición de final de ensayo clínico.

El estudio finalizará cuando el último paciente incluido realice la visita de seguridad, por lo que la duración estimada de estudio será de 6 meses

SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

Criterios de inclusión

- Individuos sanos varones que otorguen por escrito su consentimiento para participar en el estudio, después de haber recibido información sobre el diseño, los fines del proyecto, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración.
- Edad comprendida entre 18 y 35 años.
- Sujetos libres de patología orgánica o psíquica.
- Historia clínica y exploración física dentro de la normalidad.
- No presentar anomalías clínicamente relevantes en los análisis de hematología, bioquímica, virología y orina.

Signos vitales y registro electrocardiográfico dentro de la normalidad

Criterios de exclusión

- Sujetos afectados de patología orgánica o psíquica. Previamente a la inclusión de cualquier voluntario se considerarán todos los parámetros de seguridad referidos en el protocolo. Serán excluidos aquellos que presenten alteraciones analíticas clínicamente significativas, o en los que los marcadores bioquímicos de daño renal y/o hepático, estén fuera del rango de normalidad marcado por el laboratorio.
- Sujetos que hayan recibido tratamiento farmacológico de prescripción en los últimos 15 días o algún tipo de medicamento en las 48 horas antes de recibir la medicación en estudio.
- Sujetos con IMC que no esté comprendido entre 19 y 28.
- Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier fármaco
- Sospecha de consumo de drogas de abuso.
- Consumidores diarios de alcohol y/o intoxicación etílica aguda en la última semana.
- Sujetos fumadores.

Número de sujetos previsto y justificación

Se trata de un estudio piloto descriptivo para evaluar las curvas y parámetros cinéticos en los 4 grupos de combinación (sunitinib+ketoconazol) respecto de los grupos de sunitinib 50 mg. Los datos de estudios de farmacocinética publicados en la literatura científica revelan que no existe una variabilidad importante en la PK del sunitinib, los

coeficientes de variación interindividual tanto para el AUC como para la C_{max} son de un 30% aproximadamente. Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que el análisis cinético en 6 sujetos es suficiente para obtener una descripción de la Pk de cada una de las pautas estudiadas y como aleatorizamos a dos ramas de tratamiento, hemos decidido incluir a 12 sujetos, 6 por cada rama. En el caso de sunitinib 50 mg en administración única, lo recibirán un total de 12 sujetos, 6 en cada brazo con el objeto de obtener una valoración más precisa de la variabilidad intraindividual que luego va a ser útil para diseñar un estudio de bioequivalencia posterior.

La evaluación de las curvas y parámetros cinéticos en los 4 grupos de combinación (sunitinib+ketoconazol) respecto de los grupos de sunitinib 50 mg nos permitirá seleccionar las dosis de ambos fármacos para evaluar en un estudio de bioequivalencia posterior así como una estimación de los tiempos de extracción para la obtención de adecuadas curvas cinéticas.

El análisis estadístico de los datos del ensayo clínico se llevará a cabo por la Unidad de Farmacología Clínica. Todos los datos demográficos y analíticos de los voluntarios serán analizados de forma descriptiva. Se realizará también un análisis descriptivo de los datos cinéticos AUC₀₋₇₂, AUC_{0-∞}, C_{máx} y T_{máx} de sunitinib obtenidos para las 4 combinaciones y para el fármaco en dosis única.

Crterios de retirada y análisis

El paciente podrá suspender su participación en el estudio en cualquier momento que lo desee. A su juicio y criterio, el médico investigador podrá también decidir la retirada de un paciente del ensayo si éste no cumple las normas del protocolo así como por motivos clínicos o de seguridad. Serán también razón de abandono la toxicidad a alguno de los fármacos en investigación.

Los sujetos retirados serán sustituidos por otros para asegurar el número de 12 sujetos evaluados. Se anotará en el CRD el motivo de la retirada y se analizarán todas las retiradas. A los sujetos que hayan recibido al menos una dosis del fármaco se les citará para realizar la visita de seguridad.

Duración aproximada del periodo de reclutamiento.

El periodo de reclutamiento se estima que dure aproximadamente un mes y medio.

DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Definición del tratamiento.

Sunitinib: cápsulas duras de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg, para administración por vía oral, comercializadas por Pfizer, Sutent ®

Ketoconazol: comprimidos de 200 mg EFG, para administración por vía oral, comercializadas por Ratiopharm.

Los tratamientos se administrarán con un período de lavado entre ellas de 28 días.

Los fármacos se administrarán de la siguiente forma:

- Sunitinib: 50 mg (2 capsulas de 25 mg), 37,5 mg (1 cápsulas de 25 mg+ 1 cápsula de 12,5 mg) y 25 mg, vía oral, en dosis única.
- Ketoconazol 200 mg ó 400 mg (2 comprimidos de 200) via oral, una vez al día durante 6 días. La combinación con sunitinib se realizará en el día 4. En este caso, el sujeto deberá acudir a la UEC los correspondientes días para que el equipo investigador garantice la correcta toma de la medicación.

Tratamientos concomitantes.

Permitidos: Solo se permiten tratamientos para procesos agudos con medicamentos que se metabolicen por una vía diferente del CYP3A4. Todos los medicamentos deben quedar registrados en el CRD así como la duración de los mismos. En caso de necesitar tratamiento antiinflamatorio, analgésico o antipirético se recomienda ibuprofeno u otro AINE diferente de paracetamol.

Prohibidos: medicamentos que se metabolicen por el CYP3A4, el enzima citocromo P450, algunos ejemplos son: amiodarona, cimetidina, eritromicina, fluconazol, itraconazol, carbamacepina, rifampicina, astemizol, amodipino, atorvastatina, cisaprida, esteroides, paracetamol, simvastatina....

Cumplimiento.

Todos los sujetos recibirán la medicación en presencia de un miembro del equipo investigador que garantizará que la toma se hace correctamente.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Criterios de valoración de eficacia.

Para el análisis de eficacia se tendrán en cuenta los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los valores de las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Las variables evaluadas serán:

- Variables principales: la variable principal será el área bajo la curva hasta 72h AUC_{0-72h} (requisito de la EMA cuando la vida media del fármaco es muy prolongada) y la concentración máxima (C_{máx}).
- Variables secundarias:
 - o variables PK: Se calculará el AUC_{0-∞} (AUC extrapolada hasta el infinito) y la T_{máx} (tiempo en alcanzar la C_{máx})
 - o variables de seguridad: acontecimientos adversos, anormalidades analíticas (pruebas de función hepática) y cambios en el intervalo QTc.

Desarrollo del estudio.

Una vez firmado el consentimiento informado, a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión se les realizará los siguientes procedimientos:

Historia clínica

Exploración física completa que incluirá talla, peso corporal y temperatura.

Frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA) sistólica y diastólica.

Determinaciones de hematología, bioquímica y análisis de orina descritos en el apartado 7.3.1 de este protocolo. A las mujeres además se les realizará un test de embarazo.

Las muestras de sangre se extraerán mediante flebotomía convencional en las fechas previstas en el cronograma del estudio. Las determinaciones se realizarán en la Unidad de Ensayos Clínicos y se procesarán en los laboratorios de Hematología y Bioquímica del hospital.

Tras su inclusión, los pacientes serán a las dos ramas del estudio descritas previamente, teniendo en cuenta que los tratamientos se administrarán con un período de lavado entre ellas de 28 días. Los fármacos se administrarán de la siguiente forma:

- Sunitinib vía oral, en dosis única.

- Ketoconazol via oral, una vez al día durante 6 días. (la combinación con sunitinib se realizará en el día 4). En este caso, el sujeto deberá acudir a la UEC los correspondientes días para que el equipo investigador garantice la correcta toma de la medicación.

Los tres días de ingreso los sujetos acudirán a la UEC a las 8:00 horas de la mañana, en ayunas, permaneciendo ingresados aproximadamente durante 24 horas. Antes de la administración de cada uno de los preparados se realizará toma de constantes, exploración física y electrocardiograma. Coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas a las 6h, 8h, 10h, 12h y 72 h de la toma del fármaco, se realizará a los sujetos un electrocardiograma para la medición del QTc. Durante el ingreso en la UEC se extraerán muestras de unos 10 ml de sangre, correspondientes a los siguientes tiempos tras la administración de cada uno de los tratamientos: basal, 2h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 14h, 16h y 24h. Tras la extracción correspondiente a las 24h, los voluntarios podrán abandonar la UEC, acudiendo de nuevo a las 36h, 48h y 72 h para realizar las últimas extracciones de sangre. Durante su estancia en la Unidad se encontrarán bajo la supervisión de un médico del equipo investigador y de una enfermera.

Antes de comenzar el segundo y tercer periodo de ingreso se realizará a cada voluntario una bioquímica para evaluar perfil hepático.

<i>Día</i>	<i>Basal</i>	<i>Día 1 de ingreso</i>	<i>Día 2 de ingreso</i>	<i>Día 3 ingreso</i>	<i>Visita de seguridad</i>
Consentimiento informado	X				
Historia clínica	X	X	X	X	X
Exploración física¹	X	X	X	X	X
Criterios de inclusión/exclusión	X				
Determinaciones de laboratorio²	X		X	X	X
Administración de fármacos³		X	X	X	
Extracción de muestras para PK⁴		X	X	X	
ECG⁵	X	X	X	X	
Evaluación efectos adversos	X	X	X	X	X

¹ Incluye frecuencia cardíaca y tensión arterial.

² Incluye la monitorización hematológica, bioquímica. El día 2 y 3 solo se realizará el perfil hepático (podrá hacerse en un intervalo de 24 h antes de la administración del fármaco)

³ Los días en que la medicación administrada sea la combinación, el ketoconazol se tomará via oral, una vez al día durante 6 días. (la combinación con sunitinib se realizará en el día 4) y el sujeto deberá acudir a la UEC los días correspondientes para que el equipo investigador garantice la correcta toma de la medicación

⁴ Además de las muestras que se obtengan el día de ingreso, los voluntarios acudirán de nuevo de nuevo a la UEC a las 36h, 48h y 72 h para realizar las últimas extracciones de sangre

⁵ Coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas a las 6h, 8h, 10h, 12h se realizará un ECG para valoración del intervalo QTC

Descripción de los métodos para la valoración de la eficacia.

Se obtendrán las muestra de sangre para analizar la concentración de sunitinib a los tiempos descritos en el apartado anterior. Las concentraciones plasmáticas de sunitinib serán medidas en laboratorios Anapharm. A cada voluntario se le extraerán en total 51 extracciones. El análisis de las concentraciones será ciego ya que las muestras irán identificadas mediante un código.

Determinaciones de laboratorio.

Hematología clínica: hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria.

Bioquímica clínica: SGOT, SGPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina total, ácido úrico, creatinina, urea, calcio, fósforo, glucemia, colesterol, triglicéridos y albúmina.

Estos análisis se realizarán en los laboratorios de hematología y bioquímica del Hospital Ramón y Cajal,

SEGURIDAD

Información mínima a especificar.

El equipo investigador realizará un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que pudieran surgir a lo largo del estudio, recogiendo el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento.

La recogida de los acontecimientos adversos se realizará mediante una pregunta genérica del tipo: ¿ha notado algo desde la toma de la medicación?, o la notificación espontánea del paciente.

Parámetros de seguridad.

Durante el estudio se realizan análisis de la función hepática así como ECG en varias ocasiones para monitorizar de forma estrecha la posible toxicidad hepática y cardíaca de sunitinib y ketoconazol. Se valorarán enzimas de función hepática: AST, ALT, fosfatasa alcalina GGT y bilirrubina.

En el ECG se analizará la duración del intervalo QTc, se tendrán en cuenta los valores absolutos y los incrementos respecto el valor basal.

Además se recogerán en el CRD todos los acontecimientos adversos que ocurran durante el desarrollo del estudio, incluyendo descripción, duración y desenlace. Entre estos AA se incluyen las alteraciones analíticas.

Criterios de imputabilidad.

Los acontecimientos adversos se clasificarán en base a su relación de causalidad con el fármaco, de acuerdo con el Algoritmo de Karch y Lasagna (1977), como:

- *Definitiva*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo y reaparece tras su readministración.
- *Probable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y no puede ser explicado por otras alternativas.

-
- *Posible*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco pero puede ser explicado por causas alternativas.
 - *Condicional o Improbable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

-*No Relacionada*: No existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

A efectos de notificación expeditiva se considerarán como **relacionado** las categorías: definitiva, probable y posible del algoritmo de Karch y Lasagna (1977) y como **no relacionado** la categoría condicional o improbable de dicho algoritmo.

El acontecimiento adverso se clasificará también en base a su intensidad como:

- *Leve*: No causa limitación alguna para las actividades habituales. No requiere tratamiento adicional.
- *Moderado*: Causa cierta limitación de las actividades cotidianas y puede o no obligar a tomar una actitud terapéutica adicional.
- *Severo*: Produce incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obliga a tomar una actitud terapéutica adicional.

En general deberán considerarse **acontecimientos adversas graves** todos aquellos acontecimientos adversos con una relación posible o probable con la medicación y que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- ◆ un acontecimiento que cause el fallecimiento del voluntario o paciente
- ◆ un acontecimiento que amenaza la vida del voluntario o paciente
- ◆ un acontecimiento que requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- ◆ un acontecimiento que cause invalidez o incapacidad permanente o significativa
- ◆ una sobredosis accidental o voluntaria

- ◆ un acontecimiento que ponga en evidencia una anomalía congénita o una malformación de nacimiento y los procesos malignos
- ◆ un acontecimiento médico importante, entendiendo como tal todo acontecimiento que precise de un tratamiento intensivo urgente

Se considera un **acontecimiento adverso inesperado** aquella experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del producto que en este caso es la Ficha técnica vigente

Procedimientos de notificación de acontecimientos adversos

La aparición de cualquier sospecha de acontecimiento adverso grave e inesperado y posiblemente relacionado con el fármaco (reacción adversa), será comunicada inmediatamente por teléfono al promotor o monitor del estudio a la mayor brevedad posible. Antes de los tres días siguientes al informe telefónico, se enviará una confirmación por escrito, pormenorizada y adecuadamente evaluada del suceso al promotor, siguiendo el modelo recogido en el anexo D "Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España" recogido en el documento de "Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de Mayo de 2004 (versión nº6 Mayo de 2008)" (apéndice D del protocolo).

En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

El promotor mantendrá un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la AEMPS y al CEIC cuando éstos así lo soliciten.

El periodo de notificación comprenderá desde la firma del consentimiento informado hasta el día 28. Pasado este periodo, si el investigador tuviera conocimiento de algún acontecimiento adverso grave relacionado con la medicación del estudio, debe ponerlo en conocimiento del promotor inmediatamente.

Procedimientos de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.

El promotor notificará a la AEMPS, CEIC implicado (CEIC del Hospital Ramón y Cajal) y órgano competente de la Comunidad Autónoma dónde se realiza el ensayo clínico (Comunidad Autónoma de Madrid), todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación según lo establecido en la normativa vigente.

El plazo máximo de notificación será de 15 días, excepto cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, que será comunicada en los 7 días naturales después de su conocimiento, pudiendo completar la información en los 8 días siguientes.

La comunicación a la AEMPS, Área de Ensayos Clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, se realizará a través del número de fax 91 822 50 76 o mediante correo postal o entrega personal en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (Parque Empresarial Las Mercedes, edificio 8, C/ Campezo, 1. 28022 Madrid). Al CEIC del Hospital Ramón y Cajal a través del fax 91 336 88 25 / 91 336 90 16, en la dirección de correo electrónico ceic.hrc@salud.madrid.org o bien directamente en la planta -2Dcha Secretaría del CEIC. La comunicación a la CAM se realizará a través de la persona de contacto en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad y Consumo de la CAM. Área de Investigación clínica y EPAs. Paseo de Recoletos nº 14 2º. 28071 Madrid. Teléfono(s): 914269203 Fax(s): 914269216 E-mail: carmen.aguado@salud.madrid.org.

Plan de seguimiento.

Cuando aparezca un AA en un paciente del estudio, independientemente del tipo que sea: esperado, inesperado, grave e inesperado, etc. éste se registrará convenientemente en el CRD y se mantendrá al paciente en seguimiento hasta que el acontecimiento se considere resuelto. Incluso si perdura más allá del día de la última visita programada en el protocolo.

ESTADÍSTICA

Cálculo del tamaño muestral.

Se trata de un estudio piloto descriptivo para evaluar las curvas y parámetros cinéticos en los 4 grupos de combinación (sunitinib+ketoconazol) respecto de los grupos de sunitinib 50 mg. Los datos de estudios de farmacocinética publicados en la literatura

científica revelan que no existe una variabilidad importante en la PK del sunitinib, los coeficientes de variación interindividual tanto para el AUC como para la C_{max} son de un 30% aproximadamente. Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que el análisis cinético en 6 sujetos es suficiente para obtener una descripción de la PK de cada una de las pautas estudiadas y como aleatorizamos a dos ramas de tratamiento, hemos decidido incluir a 12 sujetos, 6 por cada rama. En el caso de sunitinib 50 mg en administración única, lo recibirán un total de 12 sujetos, 6 en cada brazo con el objeto de obtener una valoración más precisa de la variabilidad intraindividual que luego va a ser útil para diseñar un estudio de bioequivalencia posterior.

Métodos estadísticos.

La evaluación de las curvas y parámetros cinéticos en los 4 grupos de combinación (sunitinib+ketoconazol) respecto de los grupos de sunitinib 50 mg nos permitirá seleccionar las dosis de ambos fármacos para evaluar en un estudio de bioequivalencia posterior así como una estimación de los tiempos de extracción para la obtención de adecuadas curvas cinéticas.

El análisis estadístico de los datos del ensayo clínico se llevará a cabo por la Unidad de Farmacología Clínica. Todos los datos demográficos y analíticos de los voluntarios serán analizados de forma descriptiva. Se realizará también un análisis descriptivo de los datos cinéticos AUC₀₋₀₋₇₂, AUC_{0-∞}, C_{máx} y T_{máx} de sunitinib obtenidos para las 4 combinaciones y para el fármaco en dosis única

Criterios para la finalización del ensayo.

Se considera que finalizará el ensayo cuando se hayan obtenido los datos correspondientes a los 3 periodos de los 12 sujetos incluidos en el estudio

Pérdida de datos.

El monitor del estudio garantizará que los datos incluidos en el análisis son correctos, se intentará reemplazar un sujeto por otro y si no es posible se analizarán los datos de los sujetos que abandonen siempre que se cuente con un periodo completo

Desviaciones del plan estadístico.

Las desviaciones del plan estadístico serán comunicadas al CEIC y solo se producirán tras consulta con expertos en estadística, para garantizar la calidad del análisis de los datos

Selección de sujetos para el análisis.

Para el análisis de los resultados se utilizarán los datos de los 12 sujetos que hayan completado el estudio. En el caso de que no se pueda sustituir alguna perdida, al tratarse de un estudio meramente descriptivo se tendrán en cuenta los datos recogidos de los sujetos que hayan abandonado si se dispone de periodos completos.

ACCESO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE

Todos los datos recogidos para la realización del estudio, tanto para la elaboración de su *Historia clínica*, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en los Servicios participantes, en soporte papel y en formato informático. Las Historias clínicas se archivarán según normativa o procedimientos establecidos en el centro.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

Los datos serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo, la transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R.D. 994/99. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico.

El acceso a esta información quedará restringido al promotor, médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Tampoco se revelará la identidad del sujeto si se publican los resultados del estudio.

CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

Visitas de monitorización al centro:

Durante el estudio se realizarán al menos 2 visitas de monitorización para asegurar que se siguen todos los aspectos del protocolo. Se revisarán los documentos fuente para verificar la información registrada en los CRDs. Los documentos fuentes son, por definición, los documentos, datos y registros originales. El investigador y el centro garantizarán el acceso del promotor o su representante y del CEIC a los documentos originales.

Documentación y aspectos del estudio que pueden ser revisados: archivo del investigador, medicación del estudio, la historia clínica de los sujetos, la documentación del consentimiento informado, los CRDs y los documentos fuentes asociados. Es importante que el investigador y el personal del estudio se encuentren disponibles durante las visitas de supervisión y que se dedique tiempo suficiente al proceso.

Auditorias por Autoridades Sanitarias

Este estudio podrá ser inspeccionado por las autoridades sanitarias, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Si una autoridad sanitaria se pone en contacto con el centro de estudio para una inspección, deberá informarse inmediatamente al promotor. El investigador y el centro, deberán garantizar a los auditores el acceso a todos los documentos del estudio para la garantía de calidad.

ASPECTOS ÉTICOS

Normas generales y particulares para los investigadores

Los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en este protocolo, cumplimentando totalmente las hojas de recogida de datos, que se enviarán a su debido tiempo al promotor o a la entidad colaboradora que éste designe para analizar los datos.

El ensayo se llevará a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki (apéndice A), revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo y Seúl (2.008) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

Consentimiento informado

Todos los sujetos participantes antes de iniciar el estudio serán informados y darán su consentimiento por escrito. La hoja de consentimiento informado aparece en el apéndice D. Al voluntario se le entregará una copia de esta hoja de información para que se la lleve consigo.

Dispositivos de seguridad y confidencialidad

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificarán sólo con su código de sujeto en el estudio. Tanto los investigadores responsables del ensayo clínico, como un representante del promotor o de las Autoridades Sanitarias tendrán acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los voluntarios.

Contenido del presupuesto del ensayo

Este es un ensayo clínico de promoción independiente. Para su realización se ha solicitado ayuda a la convocatoria de investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad del año 2010.

En la memoria económica, apéndice B del protocolo, se detallan los gastos que supone para el hospital la realización del ensayo. Los investigadores del ensayo no van a percibir remuneración económica alguna.

Asimismo, se ha solicitado en la convocatoria presupuesto para sufragar el coste de los medicamentos y la contratación del seguro de responsabilidad civil.

Seguro

La Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal dispone de una póliza de responsabilidad civil por seguro ajustado a Real Decreto 223/2004, que proporcionará la **compensación e indemnización** a los sujetos participantes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse.

Además esta póliza cubre las responsabilidades del promotor, equipo investigador y Hospital Ramón y Cajal (anexo IV).

La contratación de la póliza se realizará con la ayuda solicitada a la Convocatoria de investigación clínica independiente 2010 del Ministerio de Sanidad.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Responsabilidades de los participantes del ensayo clínico

Los investigadores se atenderán a las normas de Buena Práctica Clínica y conocerán y seguirán los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio .

Toda la información recogida durante la realización del ensayo se anotará directamente en el cuaderno de recogida de datos, que se adjunta como anexo I. Cuando se haga una corrección se deberá anotar la fecha y las iniciales de la persona que la realiza.

El personal auxiliar seguirá las instrucciones dadas por el investigador en cuanto a las extracciones de muestras de sangre, su manejo y demás exploraciones complementarias.

Previo al estudio, los pacientes deberán recibir información oral y escrita con respecto al diseño, fines del estudio y posibles riesgos que de él puedan derivarse (apéndice D). Si posteriormente acceden a participar en el mismo, deberán firmar su consentimiento, sin que ello impida que en cualquier momento y por cualquier razón puedan revocarlo y abandonar el estudio.

Los sujetos recibirán instrucciones respecto a la necesidad de respetar estrictamente las instrucciones de los investigadores. En este estudio los sujetos deberán abstenerse de tomar café, y otras xantinas, zumo de pomelo y cualquier producto de herbolario sin consultarlo con el equipo investigador. Por supuesto deben ser no fumadores y no est´pertmotido fumar.

Se informará de la necesidad de ponerse en contacto con los investigadores si durante el estudio surgiera alguna incidencia, facilitándoles la forma de hacerlo durante el periodo ambulatorio del estudio.

Desviaciones del protocolo

Los investigadores presentes en tales circunstancias documentarán de forma completa la desviación y la razón en el CRD. En el caso de que la desviación tenga que ver con los criterios de inclusión/exclusión, los investigadores contactarán con el monitor clínico por teléfono a fin de informarle de tal desviación.

Archivo de la documentación

Existirá un archivo de documentación para todos los datos, que se conservarán íntegros en papel y en soporte informático durante 15 años tras la finalización del estudio. Este archivo deberá contener los siguientes elementos:

1. Aprobación por el CEIC del protocolo y de la hoja de consentimiento informado.
2. Copia del impreso de consentimiento por escrito, y del protocolo aprobados con cualquier enmienda si procede.
3. Cualquier correspondencia relativa al estudio con el promotor, durante el transcurso del mismo.
4. Cualquier correspondencia con el CEIC.
5. Lista de miembros del CEIC que aprobó el protocolo del estudio.
6. Aceptación firmada del protocolo.
7. *Curriculum vitae* del investigador principal y de los otros investigadores que formen el equipo investigador.
8. Registro de firmas de los miembros del equipo investigador.
9. Comunicaciones de AA graves.
10. Contrato entre el promotor y el equipo investigador.
11. Lista de identidad de los pacientes.
12. Copias de los CRD.

La documentación será archivada siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo del La Unidad de ensayos Clínicos UCICEC-CAIBER .

Identificación de las muestras

Los dos medicamentos en investigación están comercializados en nuestro país y serán adquiridos por el promotor a través del Servicio de Farmacia del Hospital que será la responsable del reetiquetado y distribución de acuerdo a las recomendaciones del Real Decreto 223/2004.

Enmiendas al protocolo

Ni el investigador ni el monitor ni el promotor modificarán este protocolo sin obtener previamente el consentimiento de las otras partes. La modificación debe documentarse por escrito. Cualquier cambio en la actividad de investigación, excepto

los necesarios para eliminar un riesgo aparente inmediato para el paciente debe ser revisado y aprobado por el CEIC antes de su implantación. El promotor debe enviar las enmiendas al protocolo a las autoridades sanitarias, y las modificaciones pueden precisar la revisión y aprobación del CEIC.

Aceptación del investigador

El compromiso de investigador está incluido en el apéndice C.

Condiciones de publicación

Los resultados derivados del presente estudio serán publicados, se requerirá la aprobación de los investigadores y de la entidad promotora. El monitor y el promotor deberán disponer de una copia del manuscrito que se desea publicar 15 días antes de que éste se envíe al editor. Asimismo, se respetará siempre la confidencialidad de la identidad de los pacientes.

APÉNDICES

Apéndice A. Declaración de Helsinki

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su

participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las

que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos

y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Apéndice D. Hoja de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION DE VOLUNTARIOS

Ensayo clínico piloto, fase I, de interacción y búsqueda de dosis de la combinación de sunitinib y ketoconazol para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el Sistema Nacional de Salud.

PROMOTOR:

FUNDACION PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMEDICA DEL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Código de protocolo: KS-ONCOFARMA-01

Versión: 1 de 15 de octubre de 2010

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del ensayo clínico en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quién crea necesario y pregunte cualquier duda.

Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

Este estudio se realiza para evaluar diferentes dosis de dos fármacos, sunitinib 25 mg o 37.5 mg y ketoconazol 200 mg o 400 mg (todos son comprimidos para administración por vía oral) para utilizar en combinación. Se trata de seleccionar la pauta con la que se consiguen concentraciones de sunitinib en sangre similares a las obtenidas con la dosis habitual de sunitinib (50mg), con el fin último de seleccionar una pauta de tratamiento que implique una dosis menor de sunitinib y que por tanto sea menos costosa para el sistema nacional de salud y más segura, pero con la misma eficacia.

Sunitinib es un fármaco que disminuye el crecimiento tumoral, está autorizado desde 2006 para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado o metastásico así como para el tratamiento de tumores malignos no resecables o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) que han progresado o son intolerantes a imatinib. Las dosis habituales recomendadas en adultos son 50 mg/día, 4 semanas consecutivas, seguido de 2 semanas de descanso (ciclo de 6 semanas) que serán ajustadas en función de la eficacia y tolerabilidad del paciente.

El ketoconazol es un fármaco que bloquea la vía metabólica que utiliza el sunitinib para su eliminación. La administración conjunta de los dos fármacos daría lugar a una interacción con la consecuencia del incremento en los niveles en sangre del sunitinib, permitiendo reducir su dosis y por tanto el coste e incluso la toxicidad asociada al tratamiento.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

Cuando Sunitinib se ha administrado a voluntarios sanos en una sola dosis, como en este estudio, no se han detectado efectos secundarios.

Los efectos adversos más comunes de sunitinib (observados en más de un 20% de los pacientes) asociados al tratamiento continuado son fatiga (cansancio), trastornos gastrointestinales (como diarrea, sensación de malestar, inflamación de la mucosa de la boca, indigestión y vómitos), decoloración de la piel, disgeusia (alteraciones del gusto) y pérdida de apetito. Otros efectos adversos que se asocian frecuentemente con sunitinib incluyen: sangrado de la nariz, dolor de cabeza, anemia (disminución del número de glóbulos rojos en la sangre), hipotiroidismo (disminución de la actividad de la glándula tiroidea), hipertensión (aumento de la presión arterial), erupción cutánea en las palmas de las manos y las plantas de los pies, ampollas, erupción, sequedad de la piel, cambio de coloración en el pelo, dolor en brazos y piernas y edema.

Las reacciones adversas graves más importantes relacionadas con sunitinib son embolismo pulmonar (coágulo de sangre que llega a los pulmones), trombocitopenia (disminución del número de plaquetas), hemorragia tumoral, neutropenia febril (afección caracterizada por fiebre y un número de neutrófilos, tipo de glóbulo blanco, en la sangre más bajo que el normal) e hipertensión (aumento de la tensión arterial). Otros acontecimientos muy graves que pueden asociarse con el tratamiento prolongado con sunitinib aunque con muy baja frecuencia incluyen fallo multiorgánico (fallo en el funcionamiento de los órganos), coagulación intravascular diseminada (producción de una excesiva cantidad de diminutos coágulos dentro de los vasos, hemorragia peritoneal (sangrado en la cavidad abdominal), rabdomiolisis (rotura anormal del músculo que puede conducir a problemas en el riñón), accidente cerebrovascular (enfermedad vascular que afecta a las arterias del cerebro o que llegan al cerebro), deshidratación (condición que resulta de una pérdida excesiva del agua del cuerpo), insuficiencia adrenal (condición clínica que ocurre cuando las glándulas adrenales dejan de producir sus hormonas como es debido), insuficiencia renal (disminución en la función del riñón), insuficiencia respiratoria (disminución en la función de los pulmones), derrame pleural (retención de líquidos incluido alrededor de los pulmones), neumotórax (presencia de aire en la cavidad pleural), shock y muerte súbita.

Tras la administración de ketoconazol en tratamiento prolongado han sido comunicados, con escasa frecuencia, molestias gastrointestinales, fiebres, diarreas, náuseas, dolor de cabeza, mareos, fotofobia (sensibilidad a la luz fuerte), sensación de hormigueo, trombocitopenia (disminución del número de plaquetas), exantema y picores. Otros efectos adversos comunicados con una extremadamente baja incidencia son erupción, urticaria y caída del cabello. En algunos pacientes se han comunicado reacciones alérgicas y un descenso transitorio de los niveles plasmáticos de testosterona e impotencia. Muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave.

En todo caso para que conozca con mayor detalle las características de uso y los efectos adversos descritos para sunitinib y ketoconazol, le adjuntamos al final de este documento el prospecto de cada uno de ellos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Para que usted pueda participar en el estudio deberá cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo del ensayo. Usted está recibiendo información por escrito pero también recibirá información adicional oral, momento en el que podrá aclarar todas sus dudas referentes a cualquier aspecto del estudio, y así, estando de acuerdo, firmar la hoja de consentimiento que le adjuntamos.

En el estudio van a participar 12 varones voluntarios sanos y será desarrollado en la Unidad de Ensayos Clínicos, en la planta 7ª derecha, del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

En el estudio no pueden participar fumadores ni consumidores de drogas de abuso, tampoco las personas que hayan recibido tratamiento farmacológico de prescripción en los últimos 15 días o algún tipo de medicamento en las 48 horas antes de recibir la medicación en estudio. Durante el estudio tampoco podrán realizar esfuerzos físicos intensos ni consumir zumo de pomelo ni bebidas que contengan té, café, cacao, cola o alcohol desde 48h antes de cada día de ingreso. Tampoco se puede participar si se ha donado sangre, participado en otro estudio con fármacos en investigación en los 3 meses previos o se tiene antecedentes de alergias a medicamentos.

Los sujetos que participen en este estudio serán asignados al azar a un brazo del tratamiento, siendo:

A: 1) sunitinib 50 mg, 2) sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, 3) sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg

B: 1) sunitinib 50 mg, 2) sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg, 3) sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg.

Los participantes recibirán 3 tratamientos (el orden también será definido al azar) con un período de descanso entre ellos de 28 días, por lo que cada uno de los sujetos participantes deberá ingresar en la Unidad del Hospital Ramón y Cajal en 3 ocasiones con una separación entre ingresos de 4 semanas.

Los fármacos se administrarán de la siguiente forma:

Sunitinib: comprimido vía oral, en dosis única (que se tomará el día del ingreso)

Ketoconazol comprimido vía oral, una vez al día durante 6 días (la combinación con sunitinib se realizará en el día 4). En este caso, el sujeto deberá acudir a la UEC a las 09:00h en ayunas los 3 días previos al ingreso y los dos días posteriores al ingreso para que el equipo investigador pueda garantizar la correcta toma de la medicación.

La participación en el estudio, cuya duración es de aproximadamente 4 meses, se llevará a cabo de la siguiente manera:

Antes de comenzar se realizará una historia clínica, una exploración física, electrocardiograma y un control analítico que incluye un análisis rutinario de sangre (hemograma y bioquímica), y de orina y los marcadores serológicos de detección del virus de la inmunodeficiencia humana (Virus del SIDA, VIH) y los virus de la hepatitis B y C.

Pasados unos días, si todas estas pruebas son normales y se reúnen los criterios de inclusión especificados en el protocolo del estudio, podrá ser elegido como voluntario participante en el estudio y será asignado al azar a una de las dos ramas del estudio antes descritas.

En caso de ser elegido cada uno de los tres días de ingreso acudirá a las 8:00 en ayunas desde las 22 horas del día previo, a la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Ramón y Cajal (tenga en cuenta que cuando reciba ketoconazol además deberá venir 3 días antes a la

UEC en ayunas). El día del ingreso se le administrará por vía oral una de las tres pautas terapéuticas que usted recibirá a lo largo del ensayo y donde quedará ingresado durante 24 horas para observación y extracción de muestras de sangre. Antes de la administración de cada uno de los preparados se realizará toma de constantes (frecuencia cardiaca y tensión arterial), exploración física y electrocardiograma y se le colocará una vía intravenosa (cateter en la vena) a través de la que se extraerán todas las muestras de sangre, en ese momento se obtendrá la primera (basal). Durante el ingreso se extraerán más muestras de sangre de unos 10 ml cada una correspondientes a los siguientes tiempos tras la administración de cada uno de los tratamientos: 2 horas, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 14h, 16h y 24h. Tras la extracción correspondiente a las 24h, los voluntarios podrán abandonar la UEC, acudiendo de nuevo a las 36h, 48h y 72 h para realizar las últimas extracciones de sangre. En total son 17 muestras lo que supone 170 ml, por lo que en todo el ensayo se saca una cantidad de sangre similar a lo que supone una donación. Coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas a las 6h, 8h, 10h, 12h y 72 h de la toma del fármaco, se realizará también un electrocardiograma. Durante su estancia en la Unidad se encontrarán bajo la supervisión de un médico del equipo investigador y de una enfermera.

Durante cada uno de estos dos días de ingreso se preguntará en distintas ocasiones al respecto de los posibles efectos adversos que pudieran aparecer.

Al día 28 y 56 tras el primer ingreso se repetirá de nuevo el esquema anterior para recibir la dosis de la siguiente pauta terapéutica. Por último, una semana después se repetirán las pruebas analíticas iniciales y la exploración.

Antes de comenzar el segundo y tercer periodo de ingreso (día -3) se realizará a cada participante una bioquímica para evaluar perfil hepático, en el caso de que la analítica estuviera alterada se valorará la retirada del estudio del sujeto participante.

PREGUNTAS E INFORMACIÓN

Cualquier nueva información referente a la medicación recibida que se descubra mientras dure la participación, será debidamente comunicada y se dará la oportunidad de interrumpir el estudio.

En caso de dudas sobre el estudio o sus derechos, podrá contactar con el Dr Enrique Grande, la Dra Aguilar o cualquiera de los médicos del equipo de investigación en el teléfono 913368825.

COMPENSACIÓN POR PARTICIPACIÓN

La participación en este estudio tiene una compensación de 795€ que se abonarán mediante un cheque nominativo una vez finalizado. Se abonará una cantidad proporcional a la participación en el estudio en caso de que no se completara.

SEGURO Y COMPENSACIONES POR LESIONES

Si fuera necesario, durante el estudio y en su fase ambulatoria, se proporcionará asistencia médica inmediata en el Servicio de Urgencias del Hospital Ramón y Cajal.

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004), que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse.

OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, así mismo, abandonarlo en cualquier momento. También debe saber que puede ser (será) excluido del ensayo si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos, ya que usted al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Entre los procedimientos que debe cumplir, además de las visitas debe cumplir con las instrucciones, como abstenerse de tomar café o té, chocolate y productos de herbolario (sin previa consulta al investigador), si tiene que tomar algún medicamento debe comunicárselo al investigador. Por supuesto para participar en el estudio no puede ser fumador ni consumidor de tóxicos (alcohol y drogas) y así mismo se compromete a no hacerlo durante el estudio.

Todos los datos que usted nos facilitará, tanto para la elaboración de su Historia clínica, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Los datos serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Usted tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento.

A los datos sólo podrán acceder los miembros del Servicio de Oncología y del Servicio de Farmacología Clínica, que gestionan la base y que están obligados a mantener la confidencialidad de la información en ella recogida. Podrán tener acceso a los datos del ensayo, identificados mediante un código numérico para mantener el anonimato, un representante de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal y/o de las Autoridades Sanitarias. Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

En caso de duda respecto a sus derechos debe dirigirse al Comité Ético de Investigación Clínica o al Servicio de Atención al Paciente del Hospital.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada.

El protocolo del Ensayo ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital “Ramón y Cajal”.

Firma del Voluntario

Nombre

Fecha:

Por el Equipo Investigador

Dr/a.

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Ensayo: **Ensayo clínico piloto, fase I, de interacción y búsqueda de dosis de la combinación de sunitinib y ketoconazol para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el Sistema Nacional de Salud.**

Promotor : **FUNDACION PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMEDICA DEL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL**

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con:

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1º Cuando quiera
2º Sin tener que dar explicaciones.
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA :

FECHA :

Apéndice E. Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación. Se considera medicamento en investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
2. Las sospechas de reacciones adversas mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

1. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
7. Se describirá la reacción adversa en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)	Nº NOTIFICACION (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

I. INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1ª. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN			
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER				DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE			
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN			

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN?		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS?		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN?		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR	24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR

24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEM)	25a. TIPO DE INFORME Y INICIAL Y SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

10.2 Carta de Aprobación del CEIC



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dra. **SONSOLES SANCHO GARCIA**, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica ha evaluado la propuesta del Promotor: **FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL** para que sea realizado en este Hospital el Ensayo Clínico con código de Protocolo: **KS-ONCOFARMA-01**, N° Eudract: **2010-023739-41**, titulado:

ENSAYO CLÍNICO PILOTO, FASE I, DE INTERACCIÓN Y BÚSQUEDA DE DOSIS DE LA COMBINACIÓN DE SUNITINIB Y KETOCONAZOL PARA REDUCIR LA DOSIS HABITUAL Y EL IMPACTO DEL SUNITINIB EN EL SNS.

Versión 1, de 15/Octubre/10

Hoja de Información al Paciente/ Consentimiento Informado, Versión 1, de 15/Octubre/10

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

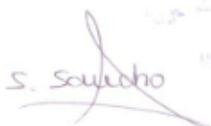
La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado y la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo Clínico sea realizado en este Hospital por el Dr. **ENRIQUE GRANDE PULIDO** como investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid a 14 de Diciembre de 2010


S. Sancho

Fdo: Sonsoles Sancho García
Presidenta del CEIC



CÓDIGO: **KS-ONCOFARMA-01**
 VERSIÓN: **1, de 15/Octubre/10**
 HIP/CI: **1, de 15/Octubre/10**
 TÍTULO:

Nº EUDRACT: 2010-023739-41

ENSAYO CLÍNICO PILOTO, FASE I, DE INTERACCIÓN Y BÚSQUEDA DE DOSIS DE LA COMBINACIÓN DE SUNITINIB Y KETOCONAZOL PARA REDUCIR LA DOSIS HABITUAL Y EL IMPACTO DEL SUNITINIB EN EL SNS.

PROMOTOR: **FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL**

Dra. **Sonsoles Sancho García**, Presidenta del Comité Ético (CEIC) de Investigación Clínica del **HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL**,

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **29/Noviembre/10** correspondiente al Acta nº **236**, se evaluó el Estudio de referencia y decide su **APROBACIÓN. (*)**

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid – para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC del Hospital Ramón y Cajal, tanto en su composición, como en sus PNTs cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC del Hospital Ramón y Cajal en la citada fecha, era la siguiente:

- Dra. Mª Jesús Blanchard Rodríguez (Hematología).
- Dr. Ramón Colomer Bosch (Oncología MD Anderson).
- Dr. Alejandro Del Río Busto (Cardiología).
- Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco. (Farmacóloga Clínica).
- Dra. Guadalupe Fraile Rodríguez (Medicina Interna / Ap. Respiratorio).
- Dra. María de los Ángeles Gálvez Múgica. (Farmacóloga Clínica).
- Dr. José Manuel Garrido Jiménez (Cirugía Cardiovascular).
- Dra. Mª Luisa García de Paredes (Oncología Médica).
- Dr. Guillermo García Ribas (Neurología).
- Dra. Elena Molina Martín (Servicio de Farmacia Área 4 A. Primaria).
- Dr. José Antonio Pérez Molina (Medicina Tropical)
- Dra. Cristina Pueyo López. (Licenciada en Farmacia y Master de Bioética).
- D. Cristóbal Francisco Rodríguez Martín. (DUE Psiquiatría).
- Dña. Carmen Ruiz Ballesteros. (Licenciada en Derecho. No vinculada laboralmente al Hospital).
- D. Javier Sánchez Casajús (Licenciado en Económicas. No vinculado laboralmente al Hospital)
- Dra. Sonsoles Sancho García. (Oncología Radioterápica).
- Dr. José Luis San Millán López (Genética Molecular).
- Dra. Sonia Soto Díaz (Médico de Familia, Atención Primaria).
- Dr. Javier Zamora Romero. (Doctor en Biología, experto en Bioestadística).

(*) **Condicionado a la contratación de la póliza del seguro.**

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Madrid 14 de Diciembre de 2010



Fdo. Dra. Sonsoles Sancho García
 Presidenta del CEIC

Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2Dcha)
 Tlfº: 91 336 8322

E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org

10.3 Carta de Concesión de Beca del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad



**MINISTERIO DE
SANIDAD,
POLÍTICA
SOCIAL E
IGUALDAD**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

FECHA: 31 de enero de 2011

ASUNTO: Orden SAS/2377/2010, de 7 de septiembre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2010 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente

REMITENTE:

JEFE DE AREA DE LA UNIDAD DE SUBVENCIONES PARA LA INVESTIGACION

DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

DESTINATARIO: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal

Carretera de Colmenar km 9,100

28034 Madrid

CC: Enrique Grande Pulido

TÍTULO: EC10-102 Ensayo clínico piloto, fase I, de interacción y búsqueda de dosis de la combinación de sunitinib y ketoconazol para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS.

Como continuación de la resolución del Ministerio de Sanidad y Política Social por la que se ha aprobado la relación definitiva de resultados de la convocatoria 2010 de acuerdo con lo establecido por la Orden SAS/2377/2010, de 7 de septiembre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2010 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente le comunicamos lo siguiente:

- El plazo de ejecución de las ayudas es de un año de duración y comprenderá desde el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2011.
- Las partidas presupuestarias concedidas para este proyecto son las siguientes:

Gastos de personal	0
--------------------	---



**MINISTERIO DE
SANIDAD,
POLITICA
SOCIAL E
IGUALDAD**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Gastos de equipamiento	0
Gastos de material inventariable	0
Gastos de material fungible	1000
Subcontratación (CRO)	0
Seguro	6000
Adquisición/fabricación MI	12243,68
Gastos autorizaciones administrativas	107,92
Gastos de publicación/difusión	3000
Otros gastos	8720
Viajes y dietas	3000
Subcontrataciones derivadas	30864
Gastos generales	12793,11
Costes indirectos	1586,3
Total concedido	79315,01

- La documentación justificativa final del proyecto se llevará a cabo a través de la presentación de cuenta justificativa con aportación de informe de auditor, que los beneficiarios deberán remitir en un plazo no superior a SEIS meses desde la finalización del plazo de ejecución. Las memorias finales científicas y económicas se presentarán a la Unidad de Subvenciones para la Investigación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Paseo del Prado 18-20 28014 Madrid. El incumplimiento de las obligaciones de reembolso dará lugar a la revocación del préstamo y al reintegro del importe percibido más los correspondientes intereses de demora.

LA JEFE DE AREA DE LA
UNIDAD DE SUBVENCIONES
PARA LA INVESTIGACIÓN



**MINISTERIO DE
SANIDAD,
POLITICA
SOCIAL E
IGUALDAD**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Fdo. Natividad Calvente Cestafe

10.4 Memoria económica del proyecto

	A	B	C	D	G	H
1	CONCEPTO	SOLICITAD	ASIGNADO	PRESUPUESTO AJUSTADO		
2	Personal	0	0	0	Igual	
3	Gastos de equipamiento	0	0	0	Igual	
4	Gastos de material inventariable	0	0	0	Igual	
5	Gastos de material fungible	1000	1000	1000	Igual	
6	Subcontratación (CRO) (monitoriz	6000	0	0	Igual	
7	Seguro	6000	6000	6000	Igual	
8	Adquisición/fabricación MI	12243,68	12243,68	9456,69	-2786,99	
9	Gastos autorizaciones administrati	107,92	107,92	107,92	Igual	
10	Gastos de publicación/difusión	3000	3000	3000	Igual	
11	Viajes y dietas	3000	3000	3000	Igual	
12	Otros gastos	15720	8720	11640	2920	
13	Subcontrataciones derivadas	30864	30864	23436	-7428	
14	Gastos generales (analítica, estan	19432,16	12793,11	16746,12	3953,01	
15	Costes indirectos	1947,35	1586,3	1586,3		
16						
17		99315,11	79315,01	75973,03		
18						
19						
20						
21						
22	Solicitado en la memoria			Presupuesto HRC	Fundación	Real
23	Gastos de ejecución (fungible, MI, tasas, seguro y gastos de publicación)	22351,6		Medicación	12243,68	9456,69
24	Otros gastos generales (pago de voluntarios, CRD, imprevistos, mensajería)	15720		Bienes y servicios (subcontrataciones derivadas)	30864	23436
25	Subcontrataciones (evaluación de ECG, análisis cinético)	36864		Gastos generales (re	34621,03	41494,04
26	Viajes y dietas	3000		Gastos indirectos	1586,3	1586,3
27	Pruebas analíticas (HG, BQ, Orina, serología, drogas)	7832,16		TOTAL	79315,01	75973,03
28	Estancia en la UEC (enfermería, medico, comida)	11592				
29						
30		97359,76				
31						
32	Costes indirectos	1947,35				
33						
34	TOTAL	99307,11				

10.5 Declaración de Helsinki

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

-
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
 4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
 5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
 6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
 7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
 8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
 9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el

consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre

financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.
19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.
22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en

la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

