

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
<a href="#">normas</a>	<a href="#">cartas</a>	<a href="#">enlaces</a>	<a href="#">sefc</a>	<a href="#">inicio</a>

## contenido

### artículos originales

Publicamos en este número de *ICB Digital* dos artículos originales.

El primero está firmado por Eva Montané, Anna López y Joan Costa, titulado [Características y diseño de los estudios que evalúan interacciones farmacológicas](#).

El segundo artículo está firmado por Alba Dalmases, Federico Rojo, Ana Rovira y Joan Albanell, titulado [Uso de tratamientos contra diana en Oncología y su impacto en el diseño de estudios clínicos: los receptores del factor de crecimiento epidérmico 1 y 2 como paradigma](#).

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología y bioética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

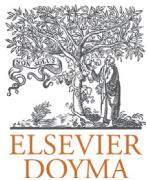
### noticias

[Nueva versión de la Declaración de Helsinki](#).

[Iniciativa AllTrials a favor de la transparencia en los ensayos clínicos](#).

### próximo número

nº 87 - enero-febrero de 2014.



## Investigación clínica y bioética

# Características y diseño de los estudios que evalúan interacciones farmacológicas

## Characteristics and design of the studies evaluating pharmacological interactions

Eva Montané <sup>a,b,\*</sup>, Anna López <sup>c</sup> y Joan Costa <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Fundació Institut per a la Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### *Historia del artículo:*

Recibido el 26 de marzo de 2013

Aceptado el 4 de abril de 2013

On-line el 22 de mayo de 2013

## Introducción

Las interacciones farmacológicas son un problema relevante y frecuente en la práctica clínica, ya que cada vez hay más pacientes polimedicados<sup>1</sup>. Si bien la posibilidad de que ocurra una interacción es a menudo teórica, la presencia de factores de riesgo específicos, como la edad, la polimedición, la comorbilidad y los polimorfismos genéticos, puede contribuir a que se manifieste clínicamente<sup>2</sup>. Las interacciones farmacológicas comportan un aumento de la morbilidad de los pacientes, ya que producen un aumento de la toxicidad o bien una disminución de la eficacia y, como consecuencia, una progresión de la enfermedad. Se ha cuantificado que hasta el 20-30% de las reacciones adversas están producidas por interacciones<sup>3</sup>. En los últimos 15 años, las repercusiones clínicas de las interacciones farmacológicas han propiciado acciones reguladoras como son: emisión de alertas (por ejemplo: la posible ineficacia de boceprevir producida por la disminución de sus concentraciones plasmáticas por los inhibidores de la proteasa<sup>4</sup>), modificaciones en la ficha técnica (como la de la brivudina, por la interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas<sup>5</sup>), e incluso retiradas del mercado de fármacos, algunos con gran repercusión mediática, como la de cerivastatina por los casos de rhabdomiolisis tras su administración con fibratos<sup>6</sup>. Cabe destacar que las interacciones pueden tener consecuencias favorables o desfavorables para el paciente, siendo estas últimas las más importantes clínicamente, y en general, la mayoría pueden predecirse, y algunas, evitarse<sup>7</sup>. Debido a los grandes progresos en el conocimiento de las vías metabólicas de los fármacos se han identificado nuevas

interacciones farmacológicas, algunas con resultados positivos como son los efectos sinérgicos antivíricos de los inhibidores de la proteasa cuando se administran conjuntamente (por ejemplo, el ritonavir aumenta el área bajo la curva [ABC] de otros inhibidores de la proteasa por inhibición del CYP3A4, lo cual permite disminuir las dosis e incrementar los intervalos de administración)<sup>8</sup>.

A finales de los años noventa, las autoridades reguladoras europea (*European Medicines Agency* [EMA, «Agencia Europea del Medicamento»]) y estadounidense (*Food and Drug Administration* [FDA]) publicaron sus primeras guías de farmacología clínica para los estudios de interacciones farmacológicas, que han sido actualizadas recientemente<sup>9,10</sup>. Ambas guías son muy similares entre sí, cubren áreas importantes de la farmacocinética (FC), como son las poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática), los estudios de dosis-efecto y las interacciones farmacológicas<sup>11</sup>.

Actualmente, el número de estudios en curso que evalúan las interacciones entre distintos fármacos no es despreciable y va creciendo. En el registro de ensayos clínicos de EE. UU. (*Clinical Trials.gov*) constan 750 estudios en curso (buscando con el término «*drug interaction*» a fecha de 14-03-2013).

Esta revisión pretende destacar los tipos de estudios de interacciones farmacológicas realizados durante el desarrollo de un nuevo fármaco y las características que deben cumplir. A pesar de que las interacciones entre fármacos y determinados alimentos o productos de herboristería son notables, nos hemos centrado en las interacciones FC entre fármacos, ya que son las más relevantes en la práctica clínica y las mejor conocidas. Cabe destacar que el resultado de las interacciones de tipo farmacodinámico (FD) en determinados casos también puede ser clínicamente relevante, como por ejemplo la prolongación del intervalo QT cuando se administran fármacos antiarrítmicos (como amiodarona) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como citalopram)<sup>12</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [emontane.germanstrias@gencat.cat](mailto:emontane.germanstrias@gencat.cat) (E. Montané).

## Consideraciones generales

El objetivo principal de los estudios de interacciones farmacológicas durante el desarrollo de un nuevo fármaco es establecer la necesidad del ajuste de dosis del propio fármaco o de los fármacos concomitantes. Los estudios que evalúan las interacciones potenciales deben ser planificados en el proceso de desarrollo de un fármaco, primero con estudios *in vitro* y posteriormente con estudios *in vivo* en humanos, ya que permite tomar decisiones sobre la continuación del desarrollo.

Conceptos importantes a tener en cuenta:

- Los efectos terapéuticos y los efectos adversos se relacionan generalmente con la concentración del fármaco en el lugar de acción, que, a su vez, se relaciona con la dosis administrada y los procesos de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción. Todos estos procesos se pueden alterar por otros fármacos, alimentos y plantas medicinales.
- Las interacciones FC son las más frecuentes y se pueden producir en todos los procesos de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción. En general, las interacciones FD no suelen formar parte del programa de desarrollo de un fármaco<sup>13</sup>, sin embargo, deben sospecharse cuando los medicamentos tengan similar diana terapéutica, o bien, mecanismos de acción similares u opuestos.
- El fármaco en estudio puede actuar como precipitante de la interacción (produce alteraciones FC o FD a otros fármacos), o bien como fármaco sustrato de la interacción (sufre cambios en sus parámetros FC o FD). Se deben investigar las interacciones potenciales del fármaco en estudio respecto a otros medicamentos y viceversa, los efectos de otros fármacos sobre el fármaco en estudio.
- Cuando se trate de un fármaco cuyos metabolitos activos contribuyan en gran medida a su eficacia y seguridad, también debe evaluarse su potencial de interacciones.
- Los estudios *in vitro* se realizan con enzimas y transportadores humanos, y los estudios *in vivo* se realizan en humanos.
- Los estudios preclínicos en animales pueden ser útiles, pero, debido a las grandes diferencias entre especies, resulta difícil extrapolar los resultados a los humanos.
- En ocasiones, puede ser de interés estudiar las interacciones en poblaciones especiales, como sujetos con polimorfismos genéticos para una determinada enzima o proteína transportadora, pacientes con insuficiencia renal o niños menores de 2 años.

Tipos de estudios o modelos útiles para la evaluación de las interacciones farmacológicas:

- Los *physiologically based pharmacokinetic modeling* (PBPK, «modelos de farmacocinética basada en la fisiología») sirven para predecir los efectos de las interacciones en humanos. Se aplican modelos matemáticos a partir de los resultados FC obtenidos de estudios *in vitro*. Suelen realizarse antes de iniciar la fase I, aunque también se utilizan en fases finales del desarrollo de un fármaco. Son útiles para evaluar dosis e intervalos de administración, interacciones y poblaciones especiales virtuales según edad, peso, genética y enfermedad de base (renal y/o hepática)<sup>14</sup>.
- Los *population pharmacokinetic analysis* («modelos farmacocinéticos poblacionales») se realizan a partir de muestras de pacientes obtenidas de estudios de fase II/III, y correlacionan la variabilidad de la concentración del fármaco entre individuos con características poblacionales distintas (demográficas, patológicas o terapéuticas). Pueden ser útiles para evaluar el impacto clínico de una interacción conocida o no previamente, así como para detectar los efectos de otros fármacos sobre el que está en estudio.

- Los *mass-balance studies* («estudios de balance de masa») sirven para identificar las principales vías de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción. Se realizan en animales o humanos (6-8 sujetos) y se basan en la administración de una dosis única de un fármaco habitualmente marcado con elementos radiactivos<sup>15</sup>.

## Estudios *in vitro* y estudios *in vivo*

Preferiblemente, los resultados de los estudios *in vitro* deberían estar disponibles en fases iniciales del desarrollo (antes de la fase II). A menudo, los estudios *in vitro* podrían ser útiles como cribado para descartar la importancia de una vía metabólica o de un transportador en una interacción potencial, por lo que los consiguientes estudios *in vivo* serían innecesarios. Sin embargo, todavía se desconoce la relación cuantitativa entre los hallazgos *in vitro* y los resultados *in vivo* sobre el metabolismo, los transportadores y las interacciones farmacológicas.

La selección del tipo de estudio *in vivo* depende de factores relacionados con el fármaco sustrato y con el precipitante, como el uso crónico o agudo, el margen terapéutico, las características FC/FD y los resultados *in vitro* de la inducción y de la inhibición.

## Tipos de interacciones según los procesos de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción

### Interacciones en la absorción

Afectan principalmente a fármacos administrados por vía oral. Los factores que pueden producir interacciones incluyen los posibles cambios en el pH del ácido gástrico (se evalúan con antisecretores y antiácidos), las alteraciones de la motilidad gastrointestinal (con fármacos procinéticos o que retardan el vaciado gástrico), la relación con la ingesta de alimentos (estudios en ayunas o tras ingesta rica en grasa) y la implicación de transportadores activos en la absorción. Si el transportador está condicionado por polimorfismo genético, se estudiará *in vivo* en sujetos con distintos genotipos y, por tanto, expresiones distintas de la actividad del transportador.

### Interacciones en la distribución

Incluyen aspectos cuyo conocimiento es todavía limitado, como las alteraciones en el transporte de los fármacos para su distribución y las interacciones por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. Estas interacciones suelen tener poca relevancia clínica, pero deben tenerse en cuenta en fármacos muy unidos a proteínas plasmáticas, con margen terapéutico estrecho y una alta fracción de excreción hepática o renal. Cuando se sospechen estos tipos de interacciones deben medirse las concentraciones de fármaco libre o no unido a proteínas en los estudios *in vivo*.

### Interacciones metabólicas

Cabe destacar el papel del citocromo P450 en el metabolismo de los fármacos, por inhibición o inducción, que puede provocar cambios clínicamente importantes en las concentraciones del fármaco en sangre y tejidos, y alterar así su perfil de eficacia y seguridad. Se debe tener en cuenta la variabilidad interindividual, es decir, las diferencias metabólicas entre individuos en cuanto al polimorfismo genético, la edad, el sexo y la raza, que provocan sobredosificación o infradosificación relativa tras la administración de dosis adecuadas. Este efecto también es más esperable en los fármacos con margen terapéutico estrecho.

Antes de iniciar la fase I, se deben realizar estudios *in vitro* para identificar los principales metabolitos del fármaco en estudio. En general, se deberían identificar las enzimas implicadas en la vía

**Tabla 1**

Principales sustratos, inhibidores e inductores del citocromo P450

Citocromo P450	Sustrato	Inhibidor	Inductor
1A2	Teofilina, cafeína	Fluvoxamina	Tabaco
2B6	Efavirenz		Rifampicina
2C8	Repaglinida	Gemfibrozilo	Rifampicina
2C9	Acenocumarol, diclofenaco	Fluconazol, amiodarona	Rifampicina
2C19	Omeprazol, diazepam	Omeprazol, fluvoxamina	Rifampicina
2D6	Desipramina	Paroxetina, quinidina, fluoxetina	
2E1	Cafeína, dapsona	Disulfiram	Eanol
3A4	Midazolam, buspirona, lovastatina, simvastatina	Atazanavir, indinavir, claritromicina, itraconazol, ketoconazol	Rifampicina
3A5	Sildenafil, simvastatina	Ritonavir	Carbamacepina

metabólica que contribuyan a la eliminación de  $\geq 25\%$  del fármaco, ya sea a través del citocromo P450 o de las enzimas no-CYP. Para identificar las principales vías metabólicas del fármaco y su vía de eliminación pueden ser útiles los estudios de balance de masa.

#### Fármaco en estudio precipitante: inhibidor o inductor del citocromo P450

Los estudios *in vitro* deben investigar si el fármaco en observación inhibe o induce las enzimas del citocromo P450 (inhibición de: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4; e inducción de: CYP3A4, CYP1A2 y CYP2B6). Si los resultados son positivos, opcionalmente podrán realizarse estudios que estimen la magnitud del efecto o simulaciones PBPK, cuando no se requiera una alta precisión en el efecto estimado. Si el estudio inicial es negativo para los sustratos más sensibles, es decir, con mayor probabilidad para interaccionar, se puede asumir que no afectará a los menos sensibles. Por otro lado, sería útil realizar estudios con sustratos con alta probabilidad de que sean administrados conjuntamente. Por ejemplo, para los nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C debe estudiarse la posibilidad de interacción con los antirretrovirales más habituales, dada la elevada incidencia de coinfección por el VHC y el VIH<sup>16</sup>.

La selección de los sustratos de los estudios *in vivo* dependerá de la enzima del P450 afectada (los sustratos habitualmente seleccionados se describen en la tabla 1). Los fármacos inductores e inhibidores del CYP se clasifican en función de su potencia en potentes, moderados y leves (tabla 2).

Si los resultados de los estudios con inhibidores potentes muestran un efecto importante en el fármaco en estudio se deberán realizar estudios adicionales con inhibidores enzimáticos moderados.

Los fármacos en investigación que son potencialmente teratógenos, y están dirigidos a mujeres en edad fértil, requieren estudios *in vivo* que evalúen los efectos en los contraceptivos hormonales, independientemente de los resultados obtenidos en estudios *in vitro*.

El *cocktail approach* es la administración simultánea de sustratos para distintas enzimas CYP en un único estudio (*in vivo* o *in vitro*), sin que interactúen entre ellos. Los sustratos más frecuentemente utilizados son midazolam o simvastatina (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), omeprazol (CYP2C19), diclofenaco o tolbutamida (CYP2C9) y dextrometorfano (CYP2D6). Resultados

negativos evitan estudios posteriores para enzimas CYP específicas, mientras que resultados positivos *in vitro* indican la necesidad de evaluaciones *in vivo* que cuantifiquen los cambios FC tras la exposición (como la C<sub>máx</sub> y el ABC), si la evaluación inicial solo evaluó los cambios en la proporción de fármaco urinario y metabolitos.

Cuando no se puedan realizar los estudios de interacciones convencionales en humanos, se puede usar el modelo FC poblacional.

#### Fármaco en estudio sustrato del citocromo P450

La selección del fármaco precipitante (inductor e inhibidor) dependerá de la enzima del P450 por el que se metaboliza el fármaco en estudio. Inicialmente se escogen los que tienen una acción enzimática potente (si, por ejemplo, el fármaco en estudio es un sustrato del CYP3A4, se seleccionará ketoconazol como inhibidor y rifampicina como inductor [fig. 1]) y si los resultados son positivos, se deben evaluar posteriormente otros precipitantes menos potentes.

Para el estudio de interacciones con fármacos inhibidores, el sustrato se considera que es «sensible» si se produce un incremento de  $\geq 5$  veces el ABC en plasma, por lo que se deberá tener precaución cuando se use concomitantemente con un inhibidor moderado o potente, sobre todo si el margen terapéutico del fármaco es estrecho. Si el fármaco en estudio es metabolizado por una enzima polimórfica (como CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19), la comparación de parámetros FC en sujetos metabolizadores lentos frente a metabolizadores rápidos indicaría el grado de la interacción de este fármaco con potentes inhibidores de estas enzimas.

Para el estudio con fármacos inductores se debe evaluar el tiempo necesario para que tenga lugar la inducción de la enzima, que usualmente se presenta al cabo de días-semanas tras la administración conjunta de los fármacos.

#### Interacciones en la excreción

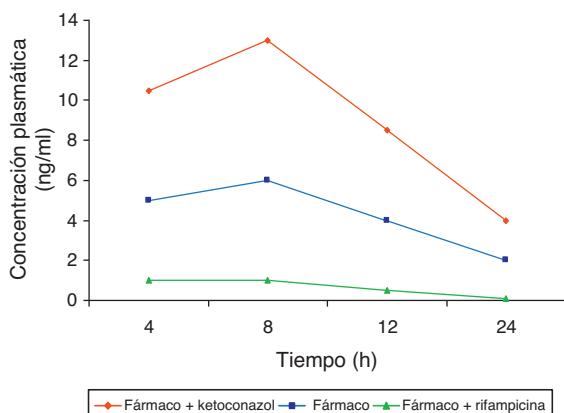
Cuando se estima que la secreción renal o la secreción biliar/intestinal es  $> 25\%$  de la eliminación del fármaco, deben identificarse los transportadores implicados en la secreción activa, y de igual modo cuando el metabolito activo sea responsable de  $\geq 50\%$  del efecto farmacológico total y se elimine mayoritariamente por

**Tabla 2**

Clasificación de los inhibidores e inductores del citocromo P450 según su potencia

	Potentes	Moderados	Leves
<b>Inhibidores</b>			
Aumento del ABC del sustrato	$\geq 5$ veces	$\geq 2$ y $< 5$ veces	$\geq 1,25$ y $< 2$ veces
<b>Inductores</b>			
Reducción del ABC del sustrato	$\leq 50\%$	$> 50$ y $\leq 80\%$	$> 80\%$

ABC: área bajo la curva de la concentración plasmática/tiempo.



**Figura 1.** Curva de concentraciones plasmáticas del fármaco en función del tiempo cuando se administra solo, concomitantemente con un inhibidor enzimático (ketoconazol) o con un inductor enzimático (rifampicina).

secreción activa. Si se elimina una alta proporción del fármaco no modificado por las heces, pueden ser útiles estudios de biodisponibilidad y de balance de masa.

#### Interacciones mediadas por transportadores

Los transportadores son proteínas de membrana que facilitan la entrada o salida de fármacos a las células. Participan en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción. El interés por este tipo de interacciones está en auge debido a que pueden ser clínicamente relevantes. Uno de los transportadores mejor estudiados es la glucoproteína P (GpP), aunque existen otros como la familia de aniones orgánicos, que por su gran variabilidad interindividual hace que resulte difícil predecir la relevancia clínica de sus efectos<sup>17</sup>.

La GpP contribuye a la eliminación hepática y renal de los fármacos, por lo que su inhibición aumenta la concentración plasmática del sustrato. Para la evaluación *in vivo* del fármaco en estudio como inhibidor o inductor de la GpP, se debe usar digoxina o dabigatran como sustratos, y para la evaluación de la GpP como sustrato, debe usarse un inhibidor potente de la GpP como amiodarona.

#### Diseño de los estudios *in vivo* de interacciones

El objetivo fundamental de los ensayos clínicos de interacciones suele ser comparar la FC del sustrato en presencia o ausencia del fármaco precipitante. Habitualmente se basan en diseños experimentales sencillos: de grupos paralelos o cruzados con períodos de lavado entre 4-5 semividas de eliminación<sup>18</sup>. Los estudios de grupos paralelos no están recomendados por los efectos derivados de la variabilidad interindividual, excepto cuando la semivida de eliminación del fármaco sea muy prolongada. Dado que los parámetros FC son poco influyentes por el sujeto, se consideran aceptables los estudios abiertos; sin embargo, para las evaluaciones FD se recomienda el cegado.

En este tipo de estudios debe restringirse el uso de productos de herboristería (como la hierba de San Juan, que es un inductor del CYP3A4), alcohol, medicamentos de libre dispensación, zumos de fruta (como el pomelo, que es un inhibidor del CYP3A4), así como otros alimentos o bebidas que afecten a enzimas metabólicas y transportadores<sup>19</sup>.

#### Población del estudio y tamaño de la muestra

Típicamente, estos ensayos se realizan con voluntarios sanos de ambos性, por tratarse de ensayos clínicos iniciales en el

desarrollo del fármaco. No obstante, en aquellos casos en los que se espera un beneficio clínico de la interacción, o cuando lo que se investiga es una interacción FD, pueden llevarse a cabo en pacientes. La selección del número de individuos dependerá de la magnitud del efecto y de su importancia clínica para ser detectado o descartado, de la variabilidad interindividual e intraindividual en parámetros FC y de la implicación de otros factores no bien conocidos en la variabilidad. Los estudios clásicos en voluntarios sanos no resultan adecuados cuando la interacción solo ocurre en un número escaso de individuos susceptibles<sup>20</sup>. En estos casos, la determinación de los genes implicados en enzimas y transportadores puede ser de utilidad. Los estudios de FC/FD también suelen requerir un mayor número de pacientes que los estudios clásicos de FC.

El poder estadístico es importante si lo que se pretende demostrar es la ausencia de interacción, ya que un tamaño muestral demasiado pequeño puede favorecer que no se detecte el efecto. En general, para los estudios de diseño sencillo cruzados o paralelos se recomienda una muestra mínima de 12 individuos por grupo (24 en total en el caso de los estudios paralelos)<sup>13</sup>.

#### Selección de dosis

En estos estudios se pretende maximizar la posibilidad de hallar una interacción. Por ello, se debe utilizar la máxima dosis aprobada o utilizada en clínica y el menor intervalo de administración del fármaco precipitante (inhibidor o inductor), y una dosis única del fármaco sustrato. Cuando se prevean administraciones crónicas, el fármaco precipitante debe estar en fase de equilibrio estable (*o steady state*); cuando el perfil de seguridad lo permita, se podrá usar una dosis de carga para disminuir el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio estable. Cuando el fármaco tenga una semivida de eliminación larga, se podrán evaluar dosis únicas. Cuando se espere una interacción mutua (*2-way*), se recomienda que ambos fármacos se administren hasta el equilibrio estable. La selección de la dosis será más compleja cuando se trate de un fármaco con margen terapéutico estrecho, principalmente por el mayor riesgo de toxicidad.

#### Variables principales de evaluación o end points

Dado que el objetivo principal de un estudio de interacción es determinar si existe un aumento de la exposición al sustrato en presencia del fármaco precipitante, se deben evaluar los cambios en los parámetros FC tanto del fármaco como de sus metabolitos (principalmente cambios en el ABC y la  $C_{\text{máx}}$ , pero también en el aclaramiento, el volumen de distribución y la semivida de eliminación, o incluso en las concentraciones plasmáticas de fármaco libre). La interpretación de la relevancia clínica de estos cambios dependerá del conocimiento sobre las relaciones dosis/concentración y concentración/efecto (tanto para los efectos deseables como indeseables), en la población general o específica. Adicionalmente, puede ser útil evaluar parámetros FD, como la relación normalizada internacional o el intervalo QT.

#### Ánalisis de datos

Los resultados de los estudios de interacciones farmacológicas deben presentarse con intervalos de confianza (IC) del 90% de la media geométrica de los parámetros FC. Resulta útil cuando se especifican los límites de los cambios de los parámetros FC que se consideran clínicamente relevantes. Un criterio comúnmente utilizado (y aceptado por agencias reguladoras como la FDA) para declarar la ausencia de interacción es que los límites del IC del 90% estén contenidos dentro del intervalo 80-125%. Si uno de los límites se encuentra fuera de dicho rango puede concluirse la

existencia de diferencias clínicamente significativas y valorarse la necesidad de ajustar la dosis<sup>13</sup>.

Cuando se detecta una interacción potencialmente importante, deben darse recomendaciones y alertar de las posibles consecuencias en la ficha técnica.

#### Otros tipos de interacciones relevantes: con alimentos y plantas medicinales

Los alimentos pueden variar la cantidad y el grado de absorción de los medicamentos administrados por vía oral y provocar efectos indeseables o ausencia de eficacia<sup>21</sup>. Estos efectos deben ser estudiados en fases iniciales del desarrollo del fármaco para optimizar la dosis y recomendar pautas de administración en relación con los alimentos. Se evalúa el efecto en el peor de los escenarios: alimentos ricos en grasa. Son preferibles los estudios en dosis múltiples tras la comida y en ayunas. Si se observan efectos clínicamente relevantes con los alimentos, se recomienda realizar nuevos estudios que evalúen, por ejemplo, el tiempo entre la administración del fármaco y el alimento. En algunos casos será necesario evaluar la interacción con alimentos ricos en calcio, las interacciones con alcohol, tabaco y cafeína.

La información sobre interacciones entre fármacos y hierbas medicinales (como la hierba de San Juan) o alimentos específicos (como el jugo de pomelo) se suele basar en datos de la literatura científica y se extrapolan a las recomendaciones generales. Se requiere de estudios que evalúen los efectos de estas interacciones ya que, a menudo, no se dispone de datos FC sobre los componentes de estas sustancias o preparaciones, por lo que no pueden evaluarse en estudios *in vitro*.

#### Conclusiones

El estudio de las interacciones farmacológicas debe comenzar en las fases iniciales del desarrollo de un fármaco, con estudios *in vitro*, y debe completarse con ensayos clínicos en humanos. La mayoría de los ensayos clínicos se llevan a cabo en voluntarios sanos. Las principales variables a estudiar son los cambios en los parámetros FC, por lo que la relevancia clínica de las interacciones detectadas solo podrá inferirse en aquellos casos con buena relación entre exposición y efecto. Tanto la guía de la EMA como la de la FDA dedican la mayor parte de su contenido al diseño de estudios de interacciones metabólicas con las isoenzimas del citocromo P450. No obstante, cada vez se dispone de mayores evidencias sobre la importancia de estudiar las interacciones entre fármacos y transportadores como la GpP. Cuando se detecte una interacción potencialmente importante, deben darse recomendaciones y alertar de sus posibles consecuencias en la ficha técnica.

#### Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España ([www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)). Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal

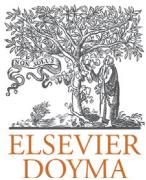
España, Gilead Sciences, Bayer Healthcare, Pharmamar, Roche Farma y Astra Zeneca.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Hovstadius B, Petersson G. The impact of increasing polypharmacy on prescribed drug expenditure-A register-based study in Sweden 2005-2009. *Health Policy*. 2013;109:166-74.
2. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11: 83-94.
3. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54:959-63.
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Victrelis® (boceprevir): interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir, darunavir y lopinavir. Nota informativa 17/02/2012. [consultado 15 Feb 2013]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_02-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_02-2012.htm)
5. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®): interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas. Nota informativa 01/06/2012 [consultado 15 Feb 2013]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_07-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_07-2012.htm)
6. Tomlinson B, Lan IV. Combination therapy with cerivastatin and gemfibrozil causing rhabdomyolysis: Is the interaction predictable? *Am J Med*. 2001;110:669-70.
7. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:269-75.
8. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35: 275-91.
9. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-Drug Interaction Working Group. Drug interaction studies – Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. February 2012 [consultado 12 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>
10. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, 21 June 2012 [consultado 12 Mar 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf)
11. Huang SM, Temple R, Throckmorton DC, Lesko LJ. Drug interaction studies: Study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:298-304.
12. Faysoil A, Issi J, Guerba M, Raynaud JC, Herouelle V. Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2011;60:165-8.
13. Charnick SB. Drug-drug interactions. En: Bonate PL, Howard DR, editors. *Pharmacokinetics in drug development. Clinical study design and analysis (Volume 1)*. Arlington, VA: American Association of Pharmaceutical Scientists; 2004. p. 31.
14. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:45-73.
15. Roffey SJ, Obach RS, Gedge JI, Smith DA. What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabeled drugs. *Drug Metab Rev*. 2007;39: 17-43.
16. Van Heeswijk RP, Beumont M, Kauffman RS, Garg V. Review of drug interactions with telaprevir and antiretrovirals. *Antivir Ther*. 2013 [Epub ahead of print].
17. Organic anion or cation transport and drug interactions. *Prescribe Int*. 2012;21:296-7.
18. Kuhlmann J, Mück W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug Saf*. 2001;24:715-25.
19. Sinz M, Wallace G, Sahi J. Current industrial practices in assessing CYP450 enzyme induction: Preclinical and clinical. *AAPS J*. 2008;10:391-400.
20. Lewis LD. Drug-drug interactions: Is there an optimal way to study them? *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:781-3.
21. MacDonald L, Foster BC, Akhtar H. Food and therapeutic product interactions - a therapeutic perspective. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12:367-77.



## Investigación clínica y bioética

# Uso de tratamientos contra diana en Oncología y su impacto en el diseño de estudios clínicos: los receptores del factor de crecimiento epidérmico 1 y 2 como paradigma

The use of targeted therapies in Oncology and their impact in the design of clinical trials: Epidermal growth factor receptors 1 and 2 as a paradigm

Alba Dalmases <sup>a,b</sup>, Federico Rojo <sup>b,c</sup>, Ana Rovira <sup>a,b</sup> y Joan Albanell <sup>a,b,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Oncología Médica, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Programa de Investigación en Cáncer, Instituto de Investigación del Hospital del Mar (IMIM), Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Patología, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>d</sup> Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo de 2013

Aceptado el 11 de abril de 2013

On-line el 27 de junio de 2013

## Tratamientos dirigidos: una nueva generación de fármacos contra el cáncer

Aunque la quimioterapia citotóxica tradicional sigue siendo el procedimiento de elección, los tratamientos dirigidos forman ya parte del proceso terapéutico de muchos tumores (<http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/>). Los tratamientos dirigidos están diseñados para el bloqueo específico de la proliferación de las células tumorales, al interferir con moléculas determinadas que son relevantes en el cáncer y que, a pesar de poder estar presentes en los tejidos normales, a menudo están mutadas o sobreexpresadas en los tumores.

Estos tratamientos han supuesto un cambio de paradigma en el desarrollo de los nuevos fármacos para tratar el cáncer: la selección del tipo de tratamiento para los pacientes, el diseño de los ensayos clínicos, y la evaluación de los resultados y coste del tratamiento. El coste de estos nuevos procedimientos es muy elevado, y se requieren nuevos enfoques de la experimentación clínica para determinar su dosificación óptima, el grado de adhesión a los regímenes de tratamiento por parte de los pacientes, y también para medir su eficacia. Básicamente, la implementación clínica de estos tratamientos requiere un desarrollo de biomarcadores predictivos consistentes, identificar nuevas variables de respuesta que reflejen el grado de beneficio clínico, un diseño de ensayos

clínicos eficiente que permita determinar el beneficio real de un tratamiento en un tiempo prudencial, y también comprender y gestionar eficazmente la aparición, a menudo rápida, de resistencias.

Existen 2 tipos principales de tratamientos dirigidos con distintos mecanismos de acción y toxicidades: los anticuerpos monoclonales y las moléculas químicas pequeñas inhibidoras de actividad tirosina-cinasa. Estos agentes van ligados al concepto de medicina personalizada, conocida también como medicina individualizada o estratificada, que ofrece el potencial de optimizar el tratamiento de un paciente dado en base a la capacidad de predecir con precisión el pronóstico, la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al mismo. Este concepto está orientado a adaptar el tratamiento o tratamientos de una forma individualizada a cada paciente o cada tumor, en base a sus características moleculares<sup>1</sup>.

### Selección de tratamientos dirigidos en base a la composición genética del tumor de un paciente

Los tratamientos dirigidos han supuesto un avance importísimo en la Oncología, aunque sabemos todavía muy poco sobre su funcionamiento. Debido a este hecho, y con el fin de mejorar la eficacia de estos tratamientos, las líneas prioritarias de investigación deben orientarse en primer lugar a la identificación de los grupos de pacientes con mayor probabilidad de éxito en su tratamiento, determinando los mecanismos moleculares que determinan resistencia primaria frente a estos agentes; y en segundo lugar, a tratar de comprender el motivo por el cual

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jalbanell@hospitaldelmar.cat](mailto:jalbanell@hospitaldelmar.cat) (J. Albanell).

aquellos tumores que inicialmente son sensibles al tratamiento acaban desarrollando una resistencia. Comprender el origen genético del cáncer ha facilitado el desarrollo de estos nuevos tratamientos dirigidos<sup>2</sup>. Lo que se conoce como perfil mutacional de un tumor, se considera un indicador clave para seleccionar el tratamiento más adecuado para cada caso<sup>3</sup>, pero existen evidencias que sugieren que la detección de una mutación puede no ser suficiente para seleccionar un tratamiento, dado que sus efectos pueden ser diferentes dependiendo del contexto biológico de la célula tumoral. Un ejemplo reciente es el uso de vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>), un inhibidor potente y eficaz de la mutación V600E BRAF, que ha demostrado actividad en el melanoma avanzado que presenta esta mutación, pero que resulta ineficaz contra la misma mutación en cáncer colorrectal (CCR).

Por otro lado, la expresión génica y el perfil mutacional de las células tumorales varían entre diferentes regiones de un tumor, y en los pacientes, los tumores evolucionan en el tiempo, a menudo en respuesta a una presión selectiva ejercida por el tratamiento<sup>4</sup>. Estas observaciones plantean cuestiones sobre la mejor manera de aplicar los tratamientos dirigidos: ¿es necesaria una biopsia cada vez que deba tomarse una decisión clínica?; ¿es realmente relevante una biopsia para la toma de decisiones clínicas dada la enorme heterogeneidad que probablemente existe en cada tumor? Además, conocemos que los tumores presentan activación aberrante no solo en una vía de señalización, sino en redes complejas de señalización, lo que nos plantea la cuestión de si debemos aplicar combinaciones de agentes, y, en caso afirmativo, en qué dosis y en qué secuencia, y dirigida frente a qué nodos de la red.

Las vías de señalización de la familia de receptores del *human epidermal growth factor receptor* (HER, «receptor del factor de crecimiento epidérmico humano») tienen una activación aberrante en tumores y muchos de sus componentes son dianas para tratamientos dirigidos<sup>5</sup>. En este artículo nos centraremos en 2 tratamientos autorizados que tienen como diana HER2 o el *epidermal growth factor receptor* (EGFR, «receptor del factor de crecimiento epidérmico»): trastuzumab y cetuximab, comentando las perspectivas históricas y actuales de ambos fármacos. En ambos casos se dispone de biomarcadores validados consistentes que permiten identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de estos tratamientos.

### Tratamientos dirigidos contra la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano

Los receptores de factores de crecimiento de la familia HER son 4 receptores de membrana con actividad tirosina-cinasa: el EGFR, o HER1, y sus homólogos HER2, HER3 y HER4. Todos están constituidos por un dominio extracelular de unión al ligando, un segmento transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina-cinasa, y regulan la proliferación celular, la supervivencia, la angiogénesis y la invasión. Los fármacos que actúan sobre la familia HER aprobados por la Agencia Gubernamental de Fármacos y Alimentos de EE. UU. (la *Food and Drug Administration* [FDA]) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) incluyen anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra el dominio extracelular de EGFR (cetuximab [Erbitux<sup>®</sup>]; panitumumab [Vectibix<sup>®</sup>]) o HER2 (trastuzumab [Herceptin<sup>®</sup>]), y pequeñas moléculas químicas que inhiben la actividad tirosina-cinasa del dominio citoplasmático, específicos de EGFR (erlotinib [Tarceva<sup>®</sup>]; gefitinib [Iressa<sup>®</sup>]) o la de EGFR y HER2 simultáneamente (lapatinib [Tykerb<sup>®</sup>]). Trastuzumab ha sido el primer tratamiento dirigido implementado en la clínica, en cáncer. A continuación se describe el éxito en el desarrollo traslacional de trastuzumab y cetuximab, desde su generación hasta la aprobación de su aplicación clínica en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+ y en pacientes con CCR, respectivamente. También se

describen aquellos factores moleculares de sensibilidad y resistencia primaria a estos tratamientos, y que son la base de lo que se denomina la medicina personalizada, orientada a seleccionar a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de su uso, así como los avances en la comprensión de las resistencias adquiridas a estos fármacos, que son clave para el desarrollo racional posterior de tratamientos combinados destinados a revertir estas resistencias en la clínica.

### Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>)

El descubrimiento en una minoría de pacientes con cáncer de mama de la sobreexpresión de HER2 (alrededor de un 20% de las pacientes) y su correlación con un pronóstico adverso indujo a los investigadores a desarrollar agentes que actuaran sobre HER2 como diana terapéutica. Se generó un panel de anticuerpos monoclonales murinos dirigidos contra el dominio extracelular de HER2. El anticuerpo denominado 4D5 fue el que dio mejores resultados, y los trabajos demostraron que inhibía de forma marcada la proliferación *in vitro* de líneas celulares tumorales con alta expresión de HER2 (HER2+), mientras que las células con niveles normales de HER2 no se vieron afectadas. También potenciaba sinérgicamente el efecto de cisplatino e inhibía potenteamente el crecimiento de xenoinjertos de cáncer de mama HER2+<sup>6</sup>. Por todo lo expuesto, el anticuerpo 4D5 se seleccionó para su desarrollo clínico y se humanizó para reducir su potencial de generar una respuesta inmunológica. El anticuerpo resultante se denominó trastuzumab y mantuvo las propiedades de 4D5. Los efectos de potenciación sinérgica de trastuzumab y quimioterapia en modelos de xenoinjertos de cáncer de mama<sup>7</sup> condujeron al inicio de ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión/amplificación de HER2 (HER2+). En paralelo al desarrollo clínico se realizó un desarrollo de biomarcador predictivo para identificar aquellos cánceres de mama HER2+ basado en un test inmunohistoquímico (IHC), que se verificó posteriormente que era concordante con la amplificación del gen HER2 evaluada por técnicas de *fluorescence in situ hybridization* (FISH, «hibridación *in situ* fluorescente»). Trastuzumab fue aprobado en 1999 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2+ y, posteriormente, para fases iniciales de la enfermedad<sup>8</sup>.

Varios ensayos han sido comercializados y aprobados por las agencias reguladoras (FDA y EMA) para determinar el estado de HER2 en pacientes con cáncer de mama basados en técnicas de IHC (HercepTest<sup>®</sup>, Dako; Pathway<sup>®</sup>, Ventana Medical Systems), de FISH (FISH HER2 pharmDx<sup>®</sup>, Dako; PathVysion<sup>®</sup>, Abbott Molecular), de hibridación *in situ* cromogénica (SPoT-Light<sup>®</sup>, Invitrogen), y de hibridación *in situ* con tinción de plata (Inform<sup>®</sup>, Ventana Medical Systems).

### Resistencia a trastuzumab

El mecanismo de acción de trastuzumab no se conoce completamente, y aunque se seleccionen adecuadamente las pacientes con alteración de HER2 mediante las pruebas antes discutidas, existe un porcentaje importante de casos que presenta una resistencia primaria a trastuzumab. Por otro lado, las pacientes con enfermedad metastásica que inicialmente responden a trastuzumab acaban progresando en un porcentaje importante (resistencia adquirida).

Se han identificado algunos de los marcadores de resistencia a trastuzumab: a) la interacción de HER2 con otros receptores de la familia HER, fundamentalmente EGFR y HER3; b) la dimerización de HER2 con otros receptores, como IGF1R o c-MET; c) el aumento de expresión de ligandos de la familia EGF; d) la activación constitutiva de vías de señalización como PI3K/AKT, secundaria a

mutaciones activadoras de PI3K o por inactivación de PTEN (pérdida, mutación o metilación del promotor); e) la amplificación/sobreexpresión de ciclina E; f) la reducción en la expresión de p27, o g) la presencia de formas truncadas del receptor, denominadas genéricamente como p95HER2, con capacidad tirosina-cinasa<sup>9</sup>.

Hasta la fecha, el análisis de estos mecanismos de resistencia ha sido casi en su totalidad a través de modelos de laboratorio y en pequeñas series de pacientes de forma retrospectiva. Un objetivo importante de este campo es determinar cuáles de los mecanismos descritos son clínicamente relevantes y es probable que la resistencia clínica sea multifactorial. La verdadera incidencia y el papel de cada uno de estos posibles mecanismos de resistencia a trastuzumab requieren el análisis de muestras secuenciales de tumor antes y después del tratamiento y la validación de ensayos reproducibles para el estudio de los biomarcadores de resistencia. La mayoría de estos ensayos están actualmente en proceso de validación. Por otra parte, la plena confirmación de la relevancia de los determinantes moleculares específicos de resistencia deberá realizarse sobre la base de una actuación terapéutica contra estos factores que resulte en un beneficio clínico significativo para los pacientes seleccionados.

Los pacientes HER2+ que progresan durante el tratamiento con trastuzumab no son necesariamente refractarios a otros agentes dirigidos contra HER2. El inhibidor tirosina-cinasa dual de EGFR/HER2, lapatinib, y un anticuerpo que pertenece a una nueva generación de fármacos denominados inhibidores de la dimerización del HER2<sup>10</sup>, pertuzumab, han sido aprobados para su uso en esta indicación. En este contexto, son de especial interés los resultados clínicos observados con un nuevo anticuerpo experimental dirigido contra HER2, T-DM1, que probablemente tenga indicación clínica en un futuro próximo en el tratamiento del cáncer de mama HER2+. T-DM1 es un conjugado del propio trastuzumab con el quimioterápico emtansina (DM1, derivado de mantasina; T-DM1), un inhibidor de polimerización de microtúbulos, que garantiza la liberación de DM1 en el interior de las células tumorales HER2<sup>11</sup>.

#### *Receptor del factor de crecimiento epidérmico y cetuximab (Erbitux®) y panitumumab (Vectibix®)*

La estrategia de inhibir EGFR con anticuerpos monoclonales ha demostrado eficacia clínica en pacientes con CCR<sup>12</sup>. EGFR forma parte de la familia de receptores HER, está expresado en el 80% de los pacientes con CCR, y se ha asociado a mal pronóstico en esta enfermedad. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR, cetuximab y panitumumab, se han aprobado para su uso en el tratamiento del CCR metastásico<sup>12</sup>. Ambos se unen con alta afinidad al dominio extracelular de EGFR y evitan la unión del ligando por competencia, bloqueando así la vía de transducción de señales intracelulares dependientes de este receptor<sup>13</sup>.

El desarrollo preclínico de cetuximab se inició en 1982 a partir de la caracterización de 4 hibridomas que secretaban anticuerpos contra EGFR. Uno de ellos, moAb 225, que es el progenitor de cetuximab, demostró ser capaz de disminuir la proliferación de líneas celulares de CCR, escamoso de cabeza y cuello y de cáncer de próstata, modelos que expresan EGFR. Además, moAb 225 también disminuía la angiogénesis y las metástasis en modelos *in vivo*<sup>14</sup>, además de potenciar los efectos antitumorales de la quimioterapia y la radioterapia. La eficacia de cetuximab en modelos preclínicos promovió el inicio de ensayos clínicos en pacientes con tumores que expresaban EGFR.

#### *Resistencia primaria a cetuximab*

A pesar del notable avance que cetuximab supone en el tratamiento del CCR, un porcentaje notable de pacientes presentan resistencia primaria al fármaco. Se están realizando grandes

esfuerzos para determinar los factores moleculares de sensibilidad y resistencia primaria a cetuximab que permitan seleccionar los enfermos que puedan beneficiarse de su uso. Durante su desarrollo clínico inicial, en los ensayos fase II y III, se valoró si los niveles de expresión de EGFR determinaban algún papel en la capacidad de respuesta de los pacientes. En función de los niveles de expresión de EGFR mediante un estudio de IHC, los pacientes fueron seleccionados con el fin de enriquecer una población con alta expresión de EGFR. Con base en los resultados clínicos de estos ensayos, cetuximab fue aprobado por la FDA y EMA en CCR EGFR IHC positivo. En paralelo, el ensayo del test de IHC para la medida de EGFR (pharmDx® EGFR IHC, Dako) para seleccionar a los pacientes también fue autorizado por las autoridades sanitarias. Sin embargo, en estos ensayos clínicos iniciales no se pudieron detectar diferencias en las tasas de respuesta o de supervivencia entre los diferentes niveles de expresión de EGFR (1+, 2+ o 3+) de los tumores. Una cuestión sin resolver en los estudios iniciales fue la tasa de respuesta en los pacientes sin expresión detectable de EGFR, no incluidos para su tratamiento. Sin embargo, estudios retrospectivos independientes posteriores han demostrado que aquellos pacientes cuyos tumores se calificaron como EGFR negativos por IHC presentaban unas tasas de beneficio a cetuximab similares a los EGFR positivos<sup>15</sup>. Actualmente se considera que el test de EGFR por IHC no demuestra ningún valor predictivo, y por ello no se recomienda su uso para la selección de pacientes. Una pregunta que surge de forma inmediata es por qué las pruebas para la expresión de la molécula diana de un anticuerpo terapéutico no han podido predecir la eficacia del fármaco. Una posible explicación sería que la sensibilidad de la prueba no es suficiente y que la capacidad del fármaco de inhibir su diana es muy alta, de manera que el cetuximab es eficaz incluso cuando EGFR se expresa a niveles por debajo del límite de detección del ensayo de IHC. Otra posible explicación podría estar relacionada con la heterogeneidad de la expresión de EGFR en el tumor, de modo que la muestra sometida a la prueba de IHC no sería representativa del tumor del paciente en el momento del tratamiento, aunque sí es cierto que parece existir una buena concordancia de expresión de EGFR entre los tumores primarios y sus metástasis. Finalmente, la respuesta más plausible es que existirían características moleculares adicionales a la expresión de EGFR en los tumores con una mayor relevancia en la predicción de la respuesta a cetuximab que los propios niveles del receptor en la membrana de las células tumorales. En este sentido, el avance más relevante ha sido la observación de que la presencia de mutaciones en el gen de KRAS en el tumor se correlaciona con una resistencia primaria a cetuximab. Aproximadamente un 40% de los CCR presentan mutaciones en el gen de KRAS que activan de manera persistente la vía RAS-RAF-MEK-ERK, a pesar del bloqueo de EGFR por cetuximab<sup>16</sup>. Recientemente, estos resultados han sido confirmados en 2 grandes ensayos clínicos con pacientes con CCR metastásico en primera línea de tratamiento, que han demostrado que los pacientes con KRAS mutado no se benefician del tratamiento con cetuximab. En base a estos resultados, las recomendaciones actuales de la *American Society of Clinical Oncology* y de la *European Society of Medical Oncology* dictan que debe realizarse la determinación del estado mutacional de KRAS en los pacientes con CCR metastásico, previamente al tratamiento con un anticuerpo anti-EGFR. En la práctica clínica actual, ello se traduce en que la administración de cetuximab está indicada en aquellos pacientes con CCR metastásico con KRAS nativo o *wild-type*<sup>17</sup>, tal y como se recoge en las indicaciones de la EMA para el uso clínico de cetuximab. Otros mecanismos de resistencia primaria a cetuximab en estudio son la presencia de otras mutaciones activadoras de proteínas *downstream* de EGFR, como BRAF, que está presente en el 10% de los CCR, o de PI3K, en el 30% de casos, así como la pérdida de expresión del gen supresor PTEN. Por

otro lado, la sobreexpresión en el tumor de ligandos de EGFR (amfiregulina y epiregulina) también se ha implicado como mecanismo de resistencia al fármaco. Sin embargo, estos marcadores no están validados para usarse en clínica y se requerirán estudios para confirmar su valor.

#### Resistencia adquirida a cetuximab

Los pacientes con CCR KRAS nativo se conoce que inicialmente responden al tratamiento con cetuximab. Sin embargo, invariablemente, los tumores adquieren resistencia<sup>17</sup>. Los mecanismos de resistencia adquirida a cetuximab descritos en modelos preclínicos son escasos<sup>18</sup>. Uno de los estudios con modelos de xenoinjertos demostró un aumento en VEGF en los tumores resistentes a cetuximab, lo que sugirió que la combinación de cetuximab con un fármaco antiangiogénico podría revertir la resistencia adquirida al inhibidor de EGFR. Sin embargo, esta estrategia terapéutica no se ha demostrado eficaz en la práctica clínica, tal como lo demuestra un reciente ensayo clínico con resultados negativos<sup>19</sup>. Recientemente nuestro grupo ha identificado una nueva mutación en el dominio extracelular de EGFR (S492R) como factor de resistencia adquirida a cetuximab en el laboratorio, y que ha sido validado posteriormente en pacientes<sup>20</sup>. El proyecto se diseñó sobre la generación *in vitro* en el laboratorio de un modelo de resistencia adquirida a cetuximab mediante un tratamiento crónico de células sensibles. Tras unos meses de exposición continuada a cetuximab, se obtuvo una línea celular que había adquirido, al igual que los tumores en los pacientes, una resistencia al tratamiento, que se reflejaba en una ausencia de efecto de cetuximab sobre la proliferación celular y la apoptosis, y de las vías intracelulares de señalización de EGFR de las células. Sin embargo, estas células resistentes seguían dependiendo de EGFR para su supervivencia, ya que mantenían la sensibilidad a inhibidores de tirosina-cinasa de EGFR y a panitumumab, el otro anticuerpo terapéutico contra EGFR. Un análisis de las mutaciones clásicas de resistencia a cetuximab no reveló ninguna alteración, aunque el estudio de secuenciación del gen completo de EGFR identificó una mutación en EGFR, la EGFR S492R, en las células resistentes, que no estaba en las sensibles. Mediante diferentes metodologías se demostró que cetuximab, a diferencia de panitumumab, no era capaz de unir al EGFR mutado. Se analizó la presencia de la mutación EGFR S492R en 10 pacientes que inicialmente habían respondido a cetuximab y que habían desarrollado resistencia, y se identificaron 2 casos cuyo tumor había adquirido la mutación EGFR S492R. En uno de ellos, se introdujo un esquema de tratamiento con panitumumab, que mostró respuesta. Esta evidencia es de un potencial impacto clínico, ya que no se recoge la recomendación de tratar a los pacientes con CCR que progresan a cetuximab con un segundo anticuerpo contra EGFR. En otros casos se observó que los tumores habían adquirido otras alteraciones genéticas, como mutaciones en KRAS, confirmando hallazgos reportados por otros estudios<sup>21</sup>. Este ejemplo de adquisición de resistencia por segundos sucesos mutacionales en el tumor justifica la importancia de rebiopsiar a los pacientes que progresan a tratamientos dirigidos.

#### Conclusiones

Para el desarrollo y aprobación del uso de los tratamientos dirigidos es necesario adecuar una metodología de investigación clínica a las necesidades de estos nuevos fármacos. Un aspecto crucial, especialmente en los ensayos fase III, es la forma en que deberían seleccionarse los pacientes y cuáles son de los que se espera que vayan a beneficiarse de un tratamiento dirigido<sup>22</sup>, mediante la caracterización adecuada de la diana molecular por un test específico. Debe tenerse en cuenta la heterogeneidad molecular, que puede determinar que estudios falsamente negativos o que pudieran ser de poca potencia y no detecten un

nuevo tratamiento verdaderamente eficaz, conduzcan al rechazo de un fármaco potencialmente útil<sup>23</sup>. Estos nuevos tratamientos abren nuevos retos científicos, asistenciales y económicos para identificar la población diana y, también, sus vías de resistencia. Trastuzumab, cetuximab y también otros tratamientos dirigidos con eficacia clínica probada poseen mecanismos de resistencia primaria y adquirida propios, y, por tanto, la caracterización de estos mecanismos y de los marcadores que los identifiquen nos permitirá una mejor selección de los pacientes para las distintas opciones terapéuticas emergentes. Recientemente hemos publicado<sup>20</sup> una mutación en EGFR (S492R) como factor de resistencia adquirida a cetuximab, pero que permite la unión de panitumumab al receptor. Ejemplos como este resaltan la importancia de vincular el conocimiento adquirido con modelos de investigación básica a la investigación clínica. Es muy importante insistir en la idea de la necesidad de que los mecanismos de resistencia identificados en estudios preclínicos sean validados en muestras clínicas de pacientes. Asimismo, aquellos biomarcadores y combinaciones terapéuticas que se identifiquen durante el transcurso de los estudios traslacionales y muestren más posibilidades de tener una utilidad clínica real, es determinante que puedan ser estudiados en series de validación obtenidas en el contexto de ensayos clínicos, como las que dispone el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama, o, cuando sea factible, diseñar ensayos clínicos prospectivos para su validación. Por último, solo el conocimiento de la biología molecular y de las características de cada tumor puede llevar al desarrollo de tratamientos más efectivos y combinaciones de ellos para mejorar la supervivencia de los pacientes, pudiendo personalizar estas aproximaciones terapéuticas para cada paciente en la base del mecanismo oncogénico y de resistencia de cada tumor individual.

#### Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España ([www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

#### Financiación

Este trabajo ha sido apoyado en parte por subvenciones del FEDER ISCIII (PI12/00680; PI12/01552; RD12/0036/0051), y DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009SGR321). Damos las gracias a Fundació Cellex (Barcelona) por una generosa donación al Servicio de Oncología Médica del Hospital del Mar. J.A. y F.R. son beneficiarios del programa de intensificación ISCIII/FEDER.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Schreiber SL, Shamji AF, Clemons PA, Hon C, Koehler AN, Munoz B, et al. Towards patient-based cancer therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2010;28:904–6.
2. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell*. 2012;148:409–20.
3. Garnett MJ, Edelman Ej, Heidorn SJ, Greenman CD, Dastur A, Lau KW, et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature*. 2012;483:570–5.

4. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3:75ra26.
5. Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R, et al. ErbB receptors: From oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest.* 2007;117:2051–8.
6. Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 1994;64:127–54.
7. Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM, Mendelsohn J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xeno-grafts. *Cancer Res.* 1998;58:2825–31.
8. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673–84.
9. Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res.* 2011;71:1515–9.
10. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell.* 2004;5:317–28.
11. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008;68:9280–90.
12. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408–17.
13. Gill GN, Kawamoto T, Cochet C, Le A, Sato JD, Masui H, et al. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated tyrosine protein kinase activity. *J Biol Chem.* 1984;259:7755–60.
14. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, Kuniyasu H, Eve BY, Hicklin DJ, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res.* 1999;5:257–65.
15. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2005;23:1803–10.
16. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008;26:374–9.
17. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757–65.
18. Lu Y, Li X, Liang K, Luwor R, Siddik ZH, Mills GB, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) ubiquitination as a mechanism of acquired resistance escaping treatment by the anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab. *Cancer Res.* 2007;67:8240–7.
19. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:563–72.
20. Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, Crespo M, Pairet S, Iglesias M, et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med.* 2012;18:221–3.
21. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012;486:532–6.
22. Morabito A, di Maio M, de Maio E, Normann N, Perrone F. Methodology of clinical trials with new molecular-targeted agents: Where do we stand? *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 7:vii128–31.
23. Betensky RA, Louis DN, Cairncross JG. Influence of unrecognized molecular heterogeneity on randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2002;20:2495–9.

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Reith C, Landray M, Devereux PJ, Bosch J, Granger CB, Baigent C, et al. Randomized clinical trials - removing unnecessary obstacles. *N Engl J Med* 2013 Sept 12;369(11):1061-5. doi: 10.1056/NEJMsb1300760.

Artículo que analiza las limitaciones de la regulación actual de los ensayos clínicos (EC) que en opinión de los autores dificultan la realización de los mismos. Los aspectos analizados incluyen:

- 1) la complejidad y heterogeneidad del proceso de autorización de los EC,
- 2) la utilización de un modelo único de aproximación a los EC que no discrimina los EC según el riesgo,
- 3) la monitorización de los EC muy centrada en la revisión retrospectiva de aspectos formales relacionados con la verificación de datos,
- 4) la monitorización de la seguridad del EC basada más en casos individuales que no en información agregada y en relación al grupo control,
- 5) guías ICH poco flexibles e interpretadas de manera que tiende a la complejidad.

Los autores proponen soluciones para cada una de las limitaciones que en muchas ocasiones pasan por una aproximación reguladora de los EC ajustados a su riesgo.

- Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130-7.

El aumento de las opciones de tratamiento crea la necesidad de una investigación comparativa de la eficacia. Los ensayos clínicos que comparan varios tratamientos por lo general no son factibles, por lo que se necesitan otros enfoques metodológicos. Los metanálisis proporcionan estimaciones de los efectos de los tratamientos mediante la combinación de datos de diferentes estudios. Sin embargo, un inconveniente importante es que los metanálisis de diseño convencional sólo permiten hacer comparaciones por pares, es decir, de dos tratamientos. Los metanálisis en red (o de múltiples tratamientos, o de comparación mixta), permiten la evaluación de la eficacia relativa de varias intervenciones, la síntesis de las pruebas a través de una red de ensayos clínicos. A pesar de la creciente prevalencia y la influencia de éstos en muchos campos de la medicina, hay que abordar varios problemas en su diseño, a fin de evitar conclusiones que son inexactas, no válidas o difícilmente justificables. Este artículo explora el alcance y las limitaciones de los metanálisis en red y ofrece consejos sobre cómo "lidiar" con la heterogeneidad, la incoherencia, y las fuentes potenciales de sesgo en los datos disponibles.

- Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013;347:f6104.

El objetivo de los autores fue describir el número de ensayos clínicos que no se publican. En el conjunto de ensayos no publicados, se describió el número de ensayos que no presentan resultados en el registro de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). La búsqueda de ensayos de >500 participantes registrados antes del 1 de enero de 2009 y con reclutamiento finalizado arrojó un resultado de 585 ensayos clínicos. La búsqueda de artículos publicados se realizó en diversas bases de datos entre abril y noviembre de 2012. De los 585 ensayos, 171 (29%) permanecen sin publicar. De éstos, 133 (78%) no presentan resultados en el registro de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Se ha estimado en 250.000 la cantidad de participantes incluidos en ensayos clínicos de los que no se dispone de resultados publicados en la literatura, ni en el registro de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Los autores concluyen que se ha expuesto a muchos pacientes a los riesgos de un ensayo clínico sin obtener el beneficio social de la diseminación de los resultados del ensayo.

- MacMahon S, Perkovic V, Patel A. Industry-sponsored clinical trials in emerging markets: time to review the terms of engagement. *JAMA* 2013;310:907-8.

Hace una década, los promotores de ensayos clínicos excluían de manera sistemática países en desarrollo, como la India y China. Estas regiones contribuyen con un elevado número de pacientes en ensayos clínicos “pivotales”, en un gran número de patologías. Por ejemplo, en China el número de ensayos patrocinados por compañías farmacéuticas se duplicó entre 2005 y 2010. Actualmente, en China están en marcha más de 3.000 ensayos, una gran proporción de los cuales son patrocinados por compañías farmacéuticas. Los factores clave de este cambio incluyen la reducción de los costes debido a menores tasas por investigador, salarios más reducidos y un mayor número de pacientes. Además, se cree que la mejora del acceso a los participantes sin tratamiento previo puede suponer una ventaja en ciertas circunstancias. Sin embargo, la rápida expansión de la actividad relacionada con ensayos clínicos en estos mercados emergentes, plantea algunas dudas, incluidas cuestiones sobre la calidad de los datos generados y la pertinencia de los productos que se prueban según las prioridades de salud local.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona

**Pilar Hereu.** Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

## noticias

### **Nueva versión de la Declaración de Helsinki.**

La Declaración de Helsinki es la declaración más conocida de la Asociación Médica Mundial (AMM) y trata sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fue adoptada en 1964 y ha sido enmendada siete veces, la última en la Asamblea General de octubre de 2013 en Fortaleza, Brasil. La actual versión (2013) es la única oficial, todas las versiones anteriores han sido reemplazadas y no deben ser utilizadas o citadas, excepto para fines históricos.

La nueva versión en inglés ha sido publicada en The Journal of the American Medical Association (JAMA 2013 Oct 19. doi: 10.1001/jama.2013.281053). En castellano se puede consultar en la propia página web de la AMM: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3>

### **Iniciativa AllTrials a favor de la transparencia en los ensayos clínicos.**

AllTrials es una iniciativa internacional patrocinada por distintas organizaciones (universidades, sociedades científicas, algunas empresas farmacéuticas) con el objetivo de conseguir que se publiquen y se registren todos los ensayos clínicos. La iniciativa AllTrials trata de conseguir firmas que se presentarán a las autoridades competentes en diversos países, entre ellos el nuestro, para que se aprueben medidas que faciliten la publicación y registro de los ensayos clínicos. Para obtener más información sobre dicha iniciativa se puede consultar su página web: <http://www.alltrials.net>

**próximo número**

**nº 87**  
enero-febrero de 2014

---