

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE SUNITINIB Y
KETOCONAZOL: FARMACOCINÉTICA, BÚSQUEDA DE DOSIS,
SEGURIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.**



M^a ÁNGELES GÁLVEZ MÚGICA

DIRECTOR:

Dr. Francisco Abad Santos.

Madrid. Junio, 2017

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA COMBINACIÓN DE SUNITINIB Y
KETOCONAZOL: FARMACOCINÉTICA, BÚSQUEDA DE DOSIS,
SEGURIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.**



M^a ÁNGELES GÁLVEZ MÚGICA

DIRECTOR:

Dr. Francisco Abad Santos.

Madrid. Junio, 2017

*A mis Padres,
a Ismael y Miriam,
a David.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco Abad, mi Director de tesis, excelente investigador y mejor persona, del que he aprendido muchísimo, gracias por todo lo que me has animado, por tu esfuerzo y por tu paciencia.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Ramón y Cajal, porque formamos un gran equipo del que me siento muy orgullosa, compartiendo mucho más que trabajo. Gracias por todo vuestro apoyo y por la ilusión con la que afrontáis cada día. Una mención especial merecen Mónica, Itziar, Marisa y Amaya, porque formáis parte de este trabajo, y sin vosotras, no habría sido posible.

Al Dr. Enrique Grande, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Ramón y Cajal, que dio origen a la idea de este trabajo.

A la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal (FIBIO), por apoyar la realización de los dos ensayos clínicos actuando como promotor, y al Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRyCIS) por apoyar la investigación independiente en el centro.

Al Ministerio de Sanidad y al ISCIII, por promover ayudas a la investigación independiente, gracias a las cuales se han financiado los dos ensayos clínicos.

Por último, me gustaría agradecer a mi familia, a mi padre que es un gran científico apasionado por su trabajo, y que ha sabido transmitirme su entusiasmo, indispensable para la investigación y para la vida en general. A mi madre, que está siempre conmigo, que me enseñó a luchar hasta el final, disfrutando de cada momento y haciéndoselo disfrutar a los demás, gracias por tu alegría y tu generosidad sin límites. A mis hijos Ismael y Miriam, que son maravillosos y me dan muchos motivos para ser feliz cada día. A David, mi apoyo más importante, lo mejor que me ha pasado, gracias por ser como eres y por estar siempre a mi lado.

A todos vosotros, gracias, de corazón.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Identificación del problema: antecedentes y estado actual	3
2.2. Sunitinib como fármaco multidiana	8
2.2.1. Mecanismo de acción	8
2.2.2. Farmacocinética.....	10
2.2.3. Indicaciones terapéuticas.....	12
2.2.4. Interacciones.....	14
2.2.5. Seguridad.....	14
2.3. Valoración del coste económico de los medicamentos en Oncología	16
2.4. Estrategias terapéuticas basadas en el Citocromo P450.....	18
2.4.1. Descripción del complejo enzimático CYP3A4.....	18
2.4.2. El Citocromo P450 como diana terapéutica	20
2.4.3. Interacciones metabólicas de medicamentos y estudios para su evaluación.....	21
2.5. Justificación del estudio	23
3. HIPÓTESIS	27
4. OBJETIVOS	29
4.1. Objetivos generales	29
4.2. Objetivos específicos del primer ensayo, KS-ONCOFARMA-01.....	29
4.3. Objetivos específicos del segundo ensayo, KS-ONCOFARMA-02.....	29
5. DATOS ADMINISTRATIVOS	31
6. METODOLOGÍA	33
6.1. Diseño.....	33
6.2. Sujetos incluidos	34
6.2.1. Criterios de inclusión.....	34
6.2.2. Criterios de exclusión.....	35
6.3. Tratamiento	35
6.3.1. Medicación del estudio.....	35
6.3.2. Periodo de lavado	36

6.3.3. Relación entre la administración del fármaco y la ingesta.....	36
6.3.4. Administración de líquidos	37
6.3.5. Actividad física.....	37
6.3.6. Cumplimiento del tratamiento.....	37
6.3.7. Medicación previa y concomitante.....	37
6.4. Procedimientos del estudio	38
6.4.1. Descripción de las visitas	38
6.4.2. Selección de los participantes.....	39
6.4.3. Asignación del tratamiento.....	40
6.4.4. Control de seguridad.....	42
6.4.5. Fase de tratamiento.....	43
6.4.6. Determinaciones de laboratorio.....	46
6.4.7. Procedimientos de recogida de datos clínicos (PA, FC y ECG)	46
6.5. Enmascaramiento de las determinaciones.....	47
6.6. Recogida e interpretación de acontecimientos adversos	47
6.7. Análisis cinético	49
6.7.1. Tiempos de muestreo.....	49
6.7.2. Preparación de las muestras.....	50
6.7.3. Método analítico.....	50
6.7.4. Análisis farmacocinético	50
6.8. Análisis estadístico	51
6.8.1. Determinación del tamaño de la muestra	51
6.8.2. Evaluación de los datos	52
6.9. Evaluación de la prolongación del QTc	54
6.10. Modificaciones al protocolo.....	54
6.11. Compromisos éticos	55
6.12. Financiación	55
6.13. Sistemas de control de calidad	55
7. RESULTADOS.....	57
7.1. Población del estudio	57
7.1.1. Fechas del estudio	57
7.1.2. Características de los voluntarios incluidos	60
7.1.3. Tratamientos farmacológicos previos y concomitantes	64
7.1.4. Desviaciones del protocolo.....	65

7.2. Análisis farmacocinético	65
7.2.1. KS-ONCOFARMA-01:.....	65
7.2.2. KS-ONCOFARMA-02:.....	76
7.3. Análisis de bioequivalencia.....	84
7.3.1. KS-ONCOFARMA-01:.....	84
7.3.2. KS-ONCOFARMA-02:.....	86
7.4. Tolerabilidad y Seguridad	87
7.4.1. Reacciones adversas	87
7.4.2. Análisis de sangre.....	90
7.4.3. Evaluación de los cambios hemodinámicas	91
7.4.4. Evaluación de la prolongación del QTc	91
8. DISCUSIÓN.....	107
8.1. Farmacocinética	107
8.2. Seguridad.....	111
8.3. Aplicabilidad en el futuro.....	114
8.4. Valoración económica.....	117
9. CONCLUSIONES.....	119
10. BIBLIOGRAFÍA.....	121

- **ANEXO 1. FARMACOCINÉTICA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- **ANEXO 2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO, CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, REGISTROS DE CONSTANTES VITALES Y ECG, RESULTADOS DE PRUEBAS ANALÍTICAS, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS, TRATAMIENTOS CONCOMITANTES**

- **ANEXO 3. CONSENTMIENTOS INFORMADOS**

- **ANEXO 4. AUTORIZACIONES**

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

Tabla 1. Inhibidores de tirosinquinasa.....	7
Tabla 2. Efecto de sunitinib en comparación con otros inhibidores de tirosinquinasa	9
Tabla 3. Reacciones adversas en relación con las dianas terapéuticas	15
Tabla 4. Sustratos del CYP450	22
Tabla 5. KS-ONCOFARMA-01 Formulación, dosis, fecha de caducidad y lote de los fármacos en estudio	36
Tabla 6. KS-ONCOFARMA-02 Formulación, dosis, fecha de caducidad y lote de los fármacos en estudio	36
Tabla 7. Procedimientos del estudio KS-ONCOFARMA-01	38
Tabla 8. Procedimientos del estudio KS-ONCOFARMA-02	39
Tabla 9. Asignación del tratamiento. KS-ONCOFARMA-01	41
Tabla 10. Asignación del tratamiento. KS-ONCOFARMA-02	42
Tabla 11. Plan general de las extracciones de sangre KS-ONCOFARMA-01	44
Tabla 12. Plan general de las extracciones de sangre KS-ONCOFARMA-02	45
Tabla 13. Sujetos excluidos del estudio KS-ONCOFARMA-01	57
Tabla 14. Calendario del estudioKS-ONCOFARMA-01	58
Tabla 15. Sujetos excluidos del estudio KS-ONCOFARMA-02.....	59
Tabla 16. Calendario del estudioKS-ONCOFARMA-02	60
Tabla 17. Características demográficas de los participantes KS-ONCOFARMA-01	61
Tabla 18. Características demográficas de los participantes KS-ONCOFARMA-02	62
Tabla 19. Antecedentes personales KS-ONCOFARMA-01	63
Tabla 20. Antecedentes personales KS-ONCOFARMA-02.....	63
Tabla 21. Tratamientos farmacológicos durante el desarrollo del estudio KS-ONCOFARMA-01	64
Tabla 22. Tratamientos farmacológicos durante el desarrollo del estudio KS-ONCOFARMA-02	65
Tabla 23. Parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 1 KS-ONCOFARMA-01	72

Tabla 24. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 1. KS-ONCOFARMA-01	73
Tabla 25. Parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01	74
Tabla 26. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01	75
Tabla 27. Parámetros cinéticos de sunitinib para el tratamiento A= sunitinib 50 mg. KS-ONCOFARMA-02	81
Tabla 28. Parámetros cinéticos de sunitinib para el tratamiento B= sunitinib 37,5 mg +ketoconazol 200 mg. KS-ONCOFARMA-02.....	82
Tabla 29. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las 2 pautas de tratamiento KS-ONCOFARMA-02.....	83
Tabla 30. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib en el Grupo 1. KS-ONCOFARMA-01	84
Tabla 31. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib en el Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01	84
Tabla 32. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib correspondientes a las pautas de tratamiento que asocian ketoconazol en el Grupo1	85
Tabla 33. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib correspondientes a las pautas de tratamiento que asocian ketoconazol en el Grupo 2	85
Tabla 34. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib KS-ONCOFARMA-02	86
Tabla 35. Reacciones adversas registradas durante el estudio KS-ONCOFARMA-01.....	87
Tabla 36. Reacciones adversas registradas durante el estudio KS-ONCOFARMA-02.....	88
Tabla 37. Resumen de las Reacciones adversas registradas los dos estudios.....	89
Tabla 38. Resumen de las alteraciones de los análisis de función hepática registradas los dos estudios	90
Tabla 39. Diferencia del QTmax respecto al basal correspondiente al Grupo 1.....	96
Tabla 40. Diferencia del QTmax respecto al basal correspondiente al Grupo 2.....	97
Tabla 41. Promedio de la diferencia del QTmax respecto al basal. KS-ONCOFARMA-02	98
Tabla 42. Valores del intervalo QTc superiores a 450 ms. KS-ONCOFARMA-01	99
Tabla 43. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms con sunitinib 50 mg. KS-ONCOFARMA-01	99

Tabla 44. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms con sunitinib 37,5 + Ketoconazol. KS-ONCOFARMA-01	100
Tabla 45. Análisis estadístico del número de sujetos con QTc- QTc basal >30 ms sunitinib + ketoconazol vs sunitib 50 mg. Grupo 1. KS-ONCOFARMA-01	102
Tabla 46. Análisis estadístico del número de sujetos con QTc- QTc basal >30 ms sunitinib + ketoconazol vs sunitib 50 mg. Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01	103
Tabla 47. Valores del intervalo QTc superiores a 450 ms. KS-ONCOFARMA-02.....	103
Tabla 48. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms sunitinib 50 mg. KS-ONCOFARMA-02.....	104
Tabla 49. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms sunitinib 37,5 + ketoconazol. KS-ONCOFARMA-02	104
Tabla 50. Análisis estadístico del número de sujetos con QTc- QTc basal >30 ms Sunitinib + ketoconazol vs sunitib 50 mg. KS-ONCOFARMA-02	105

FIGURAS:

Figura 1. Mecanismo de acción de los inhibidores de tirosinquinasa y los anticuerpos monoclonales	6
Figura 2. Mecanismo de acción del sunitinib.	8
Figura 3. Efecto de sunitinib en comparación con otros inhibidores de tirosinquinasa	9
Figura 4. Citocromo P450.....	19
Figura 5. Diseño Del EC KS-ONCOFARMA-01.....	33
Figura 6. Diseño Del EC KS-ONCOFARMA-02.....	34
Figura 7. Gráficos individuales de los valores de las concentraciones plasmáticas de sunitinib con cada una de las pautas de tratamiento a los diferentes tiempos de extracción. KS-ONCOFARMA-01	69
Figura 8. 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. KS-ONCOFARMA-01	70
Figura 9. Gráficos individuales de los valores de las concentraciones plasmáticas de sunitinib con cada una de las pautas de tratamiento a los diferentes tiempos de extracción. KS-ONCOFARMA-02	79
Figura 10. 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. KS-ONCOFARMA-02	80

Figura 11. Gráficos los valores medios para el QTc a cada tiempo. KS-ONCOFARMA-01	92
Figura 12. Gráficos los valores medios para el QTc a cada tiempo. KS-ONCOFARMA-02	93
Figura 13. Gráficos de las diferencias en los valores de QTc medidos a cada tiempo respecto del valor basal. KS-ONCOFARMA-01.....	94
Figura 14. Gráficos de las diferencias en los valores de QTc medidos a cada tiempo respecto del valor basal. KS-ONCOFARMA-02.....	95
Figura 15. Gráficos de las diferencias en los valores de QTc medidos a cada tiempo respecto del valor basal en un análisis conjunto con sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg en los dos ensayos.....	95
Figura 16. Diferencia entre el QTc max y el basal en el Grupo 1 de tratamiento	96
Figura 17. Diferencia ente el QTc max y el basal en el Grupo 2 de tratamiento.....	97
Figura 18. Promedio de la diferencia ente el QTc max y el basal para cada tratamiento. KS-ONCOFARMA-02	98
Figura 19. Gráficos de las diferencias obtenidas del QTc respecto al basal. KS-ONCOFARMA-01	101
Figura 20. Gráficos de las diferencias obtenidas del QTc respecto al basal. KS-ONCOFARMA-02	105

LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

AEMPS = Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AUC = área bajo la curva concentración-tiempo.

$AUC_{0-\infty}$ = 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_{0-72} = área bajo la curva concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta las 72 h.

$AUC_{t-\infty}$ = AUC desde la última concentración medida a tiempo t hasta infinito.

CEIC = Comité Ético de Investigación Clínica.

Cl = aclaramiento plasmático.

cm = centímetros.

C_{max} = concentración máxima o pico.

C_{min} = concentración mínima.

CRD = Cuaderno de Recogida de Datos.

dl = decilitro.

DS = desviación estándar.

ECG = electrocardiograma.

F = biodisponibilidad.

FC = frecuencia cardíaca.

Formulación test = Sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200mg.

Formulación de referencia = Sunitinib 50mg.

g = gramos.

h = horas.

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.

μg = microgramos (10^{-6} g).

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

N° = número.

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

PK= Farmacocinética.

PD= Farmacodinamia.

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

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.

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

s = segundos.

T^a = temperatura.

TA = tensión arterial.

TA s = tensión arterial sistólica.

TA d = tensión arterial diastólica.

Tmax = tiempo en el que se alcanza la Cmax.

Tmin = tiempo en el que se alcanza la Cmin.

$T_{1/2}$ = vida media de eliminación.

U = unidad.

UEC = unidad de ensayos clínicos.

Vd = volumen de distribución aparente.

Vol = voluntario.

1. RESUMEN

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El sunitinib es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de varios tipos de cáncer, con un precio muy elevado. Al metabolizarse por el citocromo P450 CYP3A4, la administración de los fármacos inhibidores de este enzima da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas. El ketoconazol es un antifúngico que inhibe de forma potente el enzima CYP3A4. La hipótesis consistió en aprovechar esta inhibición metabólica para utilizar dosis más bajas de sunitinib manteniendo la misma eficacia; de esta forma se reduciría el coste del tratamiento, siendo además el ketoconazol un fármaco de muy bajo coste.

METODOLOGÍA

Para establecer la dosis de la combinación sunitinib-ketoconazol bioequivalente a la dosis única de 50 mg (estándar), se realizó el estudio en dos etapas. Primero, fue necesario hacer un ensayo clínico comparando los parámetros farmacocinéticos con diferentes dosis de sunitinib y ketoconazol y, en una segunda etapa, se hizo el ensayo clínico de bioequivalencia con el tratamiento seleccionado. Los dos ensayos se realizaron en voluntarios sanos: 1) fase I, abierto, aleatorizado, paralelo, con tres niveles de dosis de sunitinib v.o. (50 mg, 37.5 mg y 25 mg) y dos niveles de dosis de ketoconazol v.o. (200 mg y 400 mg). 2) fase I de bioequivalencia, abierto, aleatorizado y cruzado, con dosis única de sunitinib asociado o no a ketoconazol. En los dos se incluyeron 12 sujetos y la determinación de las concentraciones plasmáticas fue ciega. Todos los parámetros se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas de sunitinib. El análisis de la bioequivalencia de ambas formulaciones se realizó a partir del AUC₀₋₇₂ y la C_{max}. La seguridad se evaluó mediante la recogida de acontecimientos adversos y la revisión del perfil hepático y del intervalo QTc del ECG.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La pauta de tratamiento que combina sunitinib 37,5 mg con ketoconazol 200 mg fue bioequivalente respecto a sunitinib 50 mg en dosis única en ayunas, de acuerdo a los criterios establecidos por las autoridades reguladoras. El cociente fue de 108,05% para AUC₀₋₇₂ y 99,81% para C_{max}, con un intervalo de confianza de 101,48-115,05% y 93,91-106,08%, respectivamente. La dosis de ketoconazol 200 mg inhibió el citocromo CYP3A4 a un nivel similar a la de 400 mg. La combinación resultó segura y bien tolerada; no produjo ninguna reacción adversa grave, no se observó un aumento en el riesgo de alargamiento del intervalo QTc del electrocardiograma y tampoco causó alteraciones en los análisis de función hepática. Por lo tanto, el tratamiento con sunitinib 37,5 mg asociado a ketoconazol 200 mg, constituye una alternativa de tratamiento menos costosa, que debe continuar evaluándose en estudios posteriores en pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Identificación del problema: antecedentes y estado actual

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo: en el año 2012 se registraron alrededor de 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años¹. En España en 2012 el riesgo estimado de presentar cáncer antes de los 75 años fue de un 25,1% y en ese momento se preveía un crecimiento de nuevos casos sobre todo a costa de la población de más de 65 años. El crecimiento de la población y su envejecimiento explicarían fundamentalmente este incremento. Según los últimos datos publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) el 31 de enero de 2014, los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, siendo responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 296,3 fallecidos por cada 100.000) y la segunda causa en mujeres (con 180,0)¹

Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha observado un aumento en la supervivencia global de los pacientes diagnosticados de cáncer² y este aumento en la supervivencia se debe en parte a la prevención primaria, a la detección precoz de los tumores más frecuentes³, y a la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento.

Las estrategias convencionales en el tratamiento del cáncer se basan en una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. No obstante, la quimioterapia convencional presenta limitaciones tanto por su eficacia como por su toxicidad⁴.

El cáncer es, en realidad, un conjunto de enfermedades muy diversas. Se han definido más de doscientos tipos de cáncer dependiendo de cual sea el órgano donde aparece pero también del tipo de célula que en que se origina a lo que se añade un nuevo criterio diferenciador basado en el genoma (mutaciones) y se conoce que no hay dos tumores con el mismo patrón mutacional, analizando las mutaciones que ocurren en todas las enfermedades tumorales la media es de 3000 mutaciones, apareciendo hasta 30.000 en el cáncer de pulmón⁵. Las plataformas que investigan perfiles genómicos que permitan obtener información acerca tanto de la biología tumoral como de la eficacia de los tratamientos resultan imprescindibles.

En la pasada década, los avances en el conocimiento de la enfermedad y la comprensión de la biología de la señalización celular han llevado al diseño y a la introducción en la terapia contra el cáncer de nuevos

fármacos dirigidos contra dianas específicas implicadas en el crecimiento de los tumores⁶. Esta «investigación traslacional» incluye la interacción entre la investigación clínica, básica y epidemiológica, como medio para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer. El desarrollo de terapias dirigidas y la mejoría en el conocimiento de nuevos factores pronósticos moleculares y genéticos se pueden considerar dos ejemplos en los que la interacción entre clínicos y preclínicos ha obtenido importantes resultados.

Las terapias dirigidas interfieren con moléculas específicas que participan en el crecimiento y en la supervivencia de las células, a diferencia de la quimioterapia tradicional, que actúa contra todas las células que se dividen. Dentro de estas terapias se incluyen los fármacos que impiden la señalización de crecimiento celular, que interfieren con la formación de vasos sanguíneos en tumores, que promueven la muerte de células cancerosas, que estimulan al sistema inmunitario para que destruya las células cancerosas, y que depositan fármacos tóxicos a las células cancerosas. 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 clásica⁷. Estos tratamientos 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 frecuentes⁸.

Podemos considerar que las primeras terapias dirigidas fueron los anticuerpos monoclonales de administración intravenosa que actúan bloqueando la unión del factor de crecimiento/ligando a la porción extracelular del receptor de la tirosinquinasa, pero podrían actuar 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 del complemento, regulando la actuación del sistema inmune sobre el tumor⁹. El primer fármaco que podemos considerar dentro de este tipo es el trastuzumab (Herceptin®), anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) que se une con una alta afinidad y a la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano HER-2 (también denominado ErbB2 o EGFR2). Como resultado Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos in vitro como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2, lo que ocurre en determinados cánceres de mama y cáncer gástrico¹⁰. Hay investigadores que consideran que el tratamiento inmunológico realmente actúa modificando la relación de la célula tumoral con el “huesped” es decir modificando las propiedades del propio paciente y lo diferencian así de las que vamos a denominar a partir de ahora de “terapias dirigidas orales” que realmente actúan modificando las propiedades intrínsecas de la célula tumoral.

En los últimos años hemos asistido a un verdadero impulso con el desarrollo de esta nueva familia de terapias dirigidas orales, llamadas inhibidores de pequeña molécula. Entre ellos, los más comunes son los

inhibidores de tirosinquinasa. La base molecular que subyace en muchos tipos de cáncer es una disfunción de estas proteínas y, por eso, constituyen dianas moleculares de mucho interés para el diseño de inhibidores específicos¹¹. Así, el desarrollo de estos fármacos requiere la identificación de dianas que desempeñen una función clave en el crecimiento y en la supervivencia de las células cancerosas.

Un método de identificar posibles dianas es el de comparar la cantidad de proteínas individuales en las células cancerosas con las normales. Las proteínas que están presentes o que son más abundantes en las células cancerosas serían posibles dianas, especialmente si se sabe que participan en el crecimiento o en la supervivencia de las células. Un ejemplo de este método es el HER-2 como ya ese ha comentado. Otro método para identificar posibles dianas es determinar si las células cancerosas producen proteínas mutadas. Por ejemplo, la proteína BRAF implicada en el crecimiento celular está presente en una forma alterada (BRAF V600E) en muchos melanomas. El vemurafenib (Zelboral®) se dirige a esta proteína BRAF mutada y ha sido aprobado para tratar pacientes con melanoma inoperable o metastático que la contiene¹².

Las proteinquinasas junto a las proteínfosfatasa son enzimas que regulan el estado de fosforilación de proteínas intracelulares. El proyecto del genoma humano ha permitido la identificación de 520 proteinquinasas, de las cuales 90, son tirosinquinasas que se pueden dividir en dos grupos:

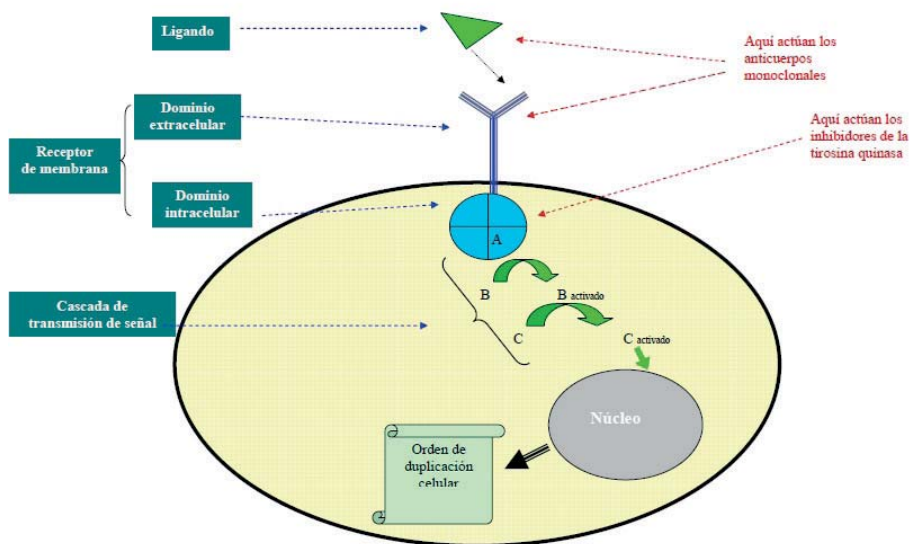
- Tirosinquinasas que funcionan como receptores (RTKs): son proteínas transmembrana que contienen un dominio extracelular por el que se unen a diferentes ligandos, y un dominio intracelular, con actividad tirosina quinasa,
- Tirosinquinasas no-receptores (no-RTKs): son proteínas intracelulares que funcionan por debajo de las RTK en rutas de transducción de señal.

Las tirosinquinasas poseen una amplia variedad de sustratos como proteínas estructurales, enzimas metabólicos, reguladores del ciclo celular, factores de transcripción, etc. Las rutas de transducción de señal juegan un papel crucial en la regulación de procesos celulares fundamentales como el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la supervivencia, la migración y la angiogénesis. La actividad alterada de tirosinquinasas constituye la base de la patogénesis de numerosas neoplasias humanas. En la actualidad se conocen varios mecanismos de desregulación:

- Reordenación genética que genere una proteína híbrida: ej: fusión de la tirosinquinasa c-Abl a la región «breakpoint cluster» (BCR) en la leucemia mieloide crónica.
- Disrupción de la función normal: mutación que hace a una quinasa constitutivamente activa, Ej: oncogen c-Kit en tumores gastrointestinales.

- Expresión aumentada o aberrante de la tirosinquinasa o del ligando para el receptor tirosinquinasa (RTK):
 - amplificación de la RTK, HER-2 en el cáncer de mama.
 - expresión aberrante del factor de crecimiento vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), que aumentan la angiogénesis y el crecimiento tumoral.
- Desregulación de la actividad quinasa por activación de oncogenes o pérdida de genes supresores
 - la mutación de la GTPasa Ras, que conduce a desregulación de Raf.
 - pérdida de función de la proteína fosfatasa PTEN activa la serina/treonina quinasa AKT.

Los inhibidores de tirosinquinasa son moléculas pequeñas, de bajo peso molecular que 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 quinasa que derivan en una conformación inactiva de la proteína. La mayoría de los que se emplean en clínica se unen al dominio tirosinquinasa 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^{13,14}, tal y como se aprecia en la Figura 1.



LA CÉLULA Y LA TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL DE CRECIMIENTO Y DUPLICACIÓN CELULAR

Figura 1. Mecanismo de acción de los inhibidores de tirosinquinasa y los anticuerpos monoclonales

Muchos de los inhibidores de tirosinquinasa, como es el caso de sunitinib, pueden inhibir a múltiples tirosinquinasa, debido a la homología estructural que existe dentro de las mismas familias de proteínquinasa¹⁵.

En la tabla 1 se detallan los fármacos inhibidores de tirosinquinasa disponibles en nuestro país en el momento actual, las dianas principales a las que van dirigidos y las patologías en que están indicados.

Tabla 1. Inhibidores de tirosinquinasa

Farmaco	Dianas principales	Indicación
imatinib	Bcr-Abl, receptor c-kit, PDGFR	Leucemia mieloide crónica (lmc) filadelfia positivo (ph+), tumores del estroma gastrointestinal o gist.
dasatinib	Bcr-Abl	Lmc ph+, leucemia linfoblástica aguda (lla) (ph+).
nilotinib	Bcl-Abr	Lmc ph+.
lapatinib	EGFR; HER2/neu	Cáncer de mama.
sunitinib	PDGFR , c-kit y VEGFR, PDGFR, CSF, RET, FLT3	Carcinoma renal de células claras, tumores del estroma gastrointestinal.
sorafenib	EGFR, PDGFR y c-Kit	Cáncer de riñón, cáncer de tiroides, hepatocarcinomas.
pazopanib	PDGFR , c-kit y VEGFR	Carcinoma renal de células claras metastásico y sarcomas de partes blandas.
lenvatinib	VEGF	Cáncer renal avanzado
gefitinib	EGFR	Carcinoma de pulmón no microcítico.
erlotinib	EGFR	Carcinoma de pulmón no microcítico.
afatinib	ErbB, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4	Carcinoma de pulmón no microcítico.
vandetanib	RET/VEGFR/EGFR	Carcinoma medular de tiroides.
cabozantinib	inhibidor de receptores de MET y VEGF RET, KIT	Carcinoma medular del tiroides, carcinoma renal avanzado
vemurafenib	BRAF (la mutación llamada V600)	Melanoma.
regorafenib	VEGFR1, -2, -3, KIT, RET, RAF-1; BRAF, BRAFV600E y PDGFR, FGFR.	Cáncer de colon metastático.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): factor de crecimiento endotelial vascular. **VEGFR** (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular); **BRAF** (serine/threonine-protein kinase B-Raf; en inglés): gen que codifica a la proteína B-Raf.; **EGFR** (epidermal growth factor receptor): receptor del factor de crecimiento epidérmico. **FGFR** (Fibroblast growth factor receptors): conjunto de receptores que se unen a la familia de proteínas conocidas como factor de crecimiento de fibroblasto. **KIT**: gen "v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog" que codifica a una familia de proteínas tirosina quinasa. **KRAS** (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog): oncogen implicado en la oncogénesis, supervivencia celular y angiogénesis. **PDGFR** (Platelet-derived growth factor receptors): receptor tirosin quinasa de la superficie celular. **RAF**: proto-oncogen serina/treonina-proteína quinasa involucrado en la vía de señalización de la mayoría de los receptores de tirosin quinasa. **RET** (REarranged during Transfection): proto-oncogen que codifica un receptor de tirosin quinasa expresado en tejidos y tumores derivados de la cresta neural.

2.2. Sunitinib como fármaco multidiaria

2.2.1. Mecanismo de acción

El sunitinib, malato de sunitinib (Sutent ®), actúa inhibiendo de forma competitiva la unión del ATP al

dominio catalítico tirosinquinasa de varios receptores de membrana, tales como los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET)¹⁶. Mediante este mecanismo de acción molecular, sunitinib es capaz de impedir la neo-angiogénesis así como la proliferación tumoral. En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib^{17,18}.

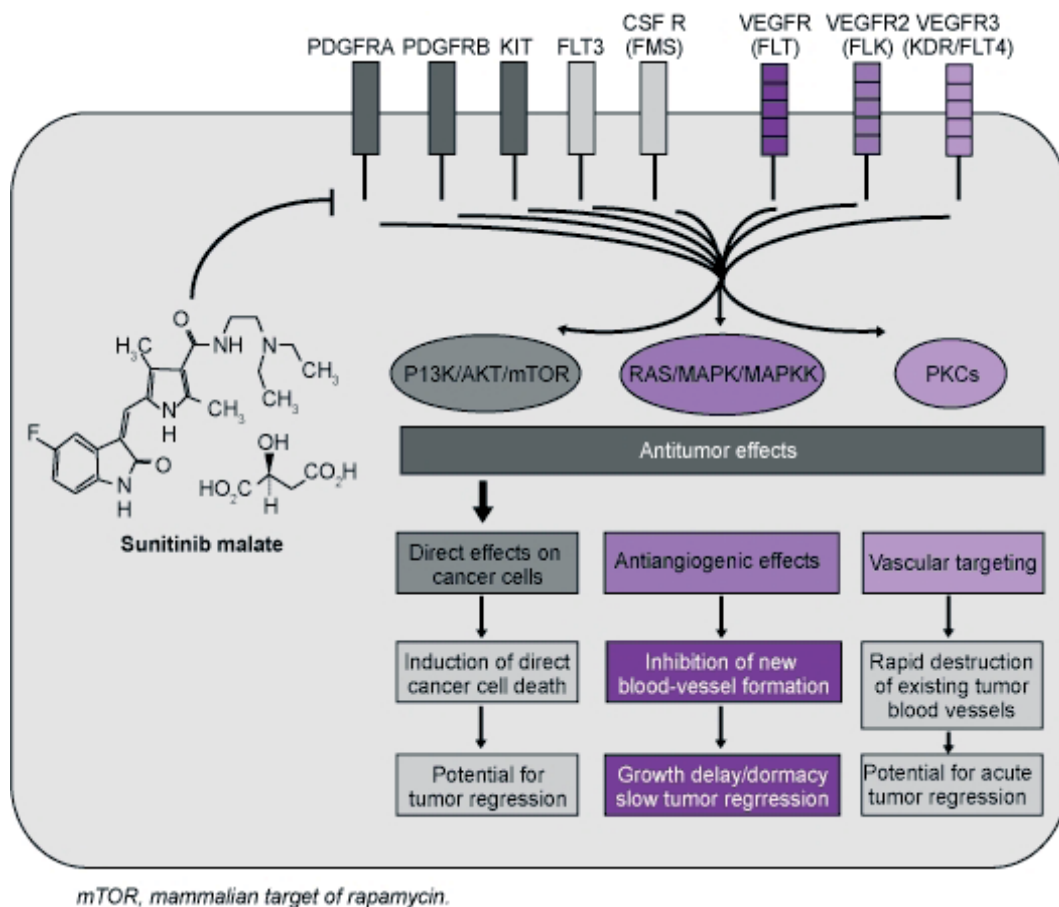


Figura 2. Mecanismo de acción del sunitinib¹⁹.

Cada uno de los receptores de tirosinquinasa que inhibe sunitinib se encuentra implicado en procesos críticos del desarrollo tumoral.

Existen diferencias en cuanto a la potencia del efecto sobre el receptor de los diferentes fármacos, en la tabla 2 y en la figura 3, se hace una comparación con otros dos fármacos de su grupo:

Tabla 2. Efecto de sunitinib en comparación con otros inhibidores de tirosinquinasa

IC ₅₀ (nM)*			
Diana	sunitinib	sorafenib	pazopanib
VEGFR-1	2	-	10
VEGFR-2	10	90	30
VEGFR-3	17	20	47
PDGFR-β	8	80	84
EGFR	880	58	-
c-KIT	10	68	74
FGF-1R	880	58	14
FLT-3	14	-	-
Raf-1	-	6	-
CSF-1R	100	-	-

* IC₅₀ representa la concentración del medicamento requerida para alcanzar un 50% de inhibición de un proceso biológico (enzima, receptor).

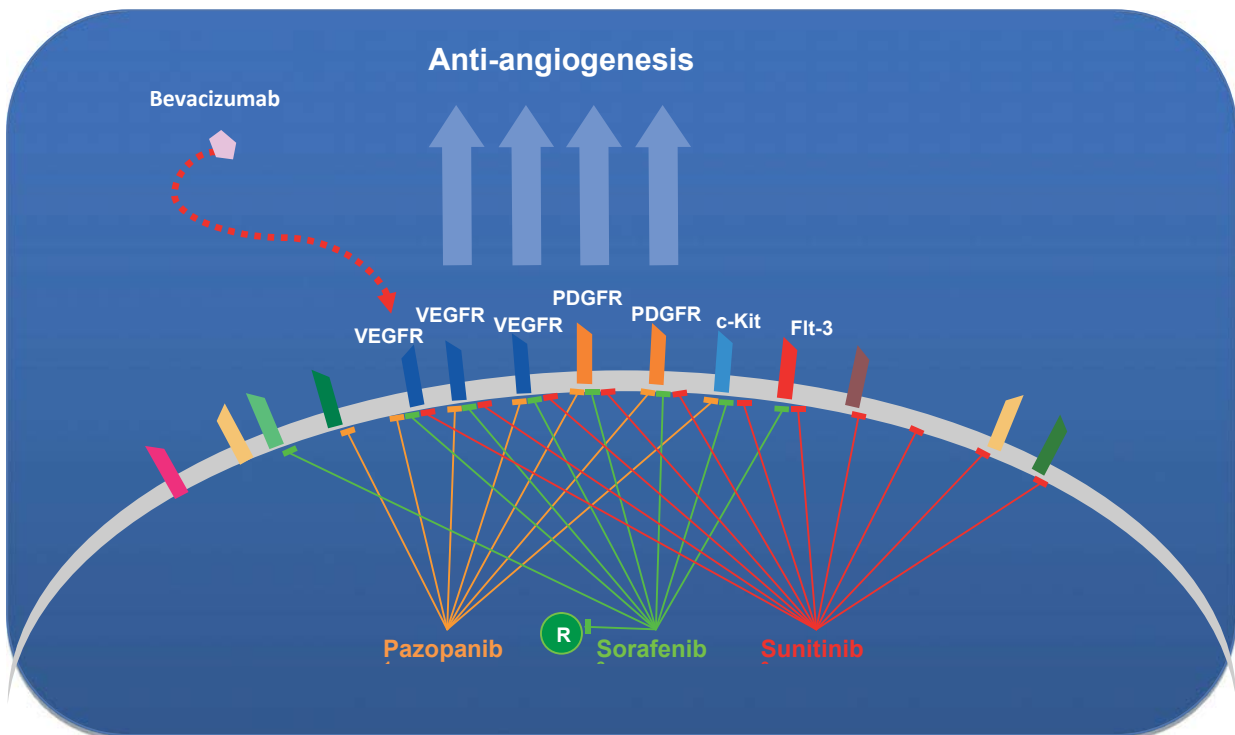


Figura 3. Efecto de sunitinib en comparación con otros inhibidores de tirosinquinasa²⁰

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^{21,22}. La angiogénesis es imprescindible para el crecimiento y la metastatización de la mayoría, si no todos, los tumores sólidos²³. 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 formados²⁴. Otros receptores de tirosinquinasa 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 GIST²⁵. 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 respectivamente²⁶.

Además, 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^{27,28}.

2.2.2. Farmacocinética

- **Absorción y distribución:** los estudios farmacocinéticos realizados tanto en voluntarios sanos como en pacientes con cáncer, han demostrado que tras la administración oral de una dosis (en el rango de dosis de 25 a 100 mg) se alcanza la concentración máxima (C_{max}) plasmática entre las 6 y las 12 horas tras la toma. Así mismo, tanto sunitinib como su metabolito SU12662 muestran una farmacocinética lineal y presentan vidas medias prolongadas de 40-60 h 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 individuales¹⁶.

La unión de sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos in vitro fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (V/F) para sunitinib fue elevado (2230 l), lo que indica que se distribuye a los tejidos²⁹.

La farmacocinética de sunitinib resultó ser similar entre los pacientes con tumores sólidos tratados y los voluntarios sanos que recibieron la medicación. El equilibrio estacionario de sunitinib y de SU12662 se alcanza típicamente a los 10-14 días³⁰.

-**Metabolismo y eliminación:** Los estudios con microsomas hepáticos humanos indican que sunitinib se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP3A4, perteneciente al complejo enzimático del

citocromo P450³¹. 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 actividad³². 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 apenas el 16%. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/h³³.

-Poblaciones especiales¹⁶:

Tanto el sunitinib y su principal metabolito se metabolizan de forma mayoritaria en el hígado. La exposición sistémica tras una dosis única de sunitinib fue similar en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B) en comparación con sujetos con función hepática normal, pero no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). Además, en los ensayos en pacientes oncológicos se excluyeron los pacientes con ALT o AST >2,5 x ULN (Por Encima del Límite Normal) o, si era debido a metástasis hepática, >5,0 x ULN, por lo que en estos casos se debe tener precaución.

El aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) no sufría cambios en el rango de aclaramiento de creatinina evaluado (42 - 347 ml/min.). La exposición sistémica tras la administración de una única dosis de sunitinib fue similar entre sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) y sujetos con función renal normal (CLcr >80 ml/min). Aunque sunitinib y su metabolito principal no se eliminaron mediante hemodiálisis en sujetos con enfermedad renal terminal, las exposiciones sistémicas totales fueron un 47% inferiores para sunitinib, y un 31% para su metabolito principal en comparación con sujetos con una función renal normal.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de los datos demográficos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis relacionado con el peso o a la escala del estado de salud ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), ni en mujeres, aunque los datos disponibles indican que las mujeres podrían tener un aclaramiento aparente de sunitinib (CL/F) alrededor del 30% más bajo que los varones.

La experiencia en el uso de sunitinib en pacientes pediátricos es limitada. Se han realizado análisis de PK poblacional de una serie de datos combinados de pacientes adultos con GIST y tumores sólidos, así como de pacientes pediátricos con tumores sólidos y según los resultados finales del modelo de ensayo simulado de PK, una dosis de sunitinib de 25 mg/m² al día en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad y de 12 a 17 años de edad) con GIST podría proporcionar exposiciones plasmáticas de sunitinib comparables a las de los pacientes adultos con GIST tratados con 50 mg al día en el régimen 4/2.

- Correlación farmacocinética- farmacodinamia (PK-PD):

En estudios preclínicos se ha observado que la eficacia de sunitinib se observa a concentraciones de 50–100 ng/ml³⁴, y los resultados de dos EC demuestran que las concentraciones plasmáticas valle para obtener eficacia se dan en ese mismo rango³⁵.

Se ha observado que pacientes con niveles por encima de 100 ng/ml presentaban mayor riesgo de toxicidades de grado 3 y que con concentraciones por debajo de 50 no se alcanzaba respuesta, por lo que algunos autores han publicado una guía de tratamiento basada en la medición de las concentraciones plasmáticas³⁶. Sin embargo, en los estudios publicados se observa una importante heterogeneidad en los resultados como para poder establecer la utilidad real de la monitorización de los niveles plasmáticos para hacer ajustes de la dosis. En la actualidad, se considera que puede hacerse de acuerdo a la respuesta clínica del paciente y reservar la medición de las concentraciones para determinadas situaciones en las que se prevé una modificación de la farmacocinética³⁷.

En un metaanálisis³⁸ se observó que el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas del sunitinib y de su metabolito activo 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.

2.2.3. Indicaciones terapéuticas

El sunitinib está aprobado por la FDA, la EMA y la AEMPS para el tratamiento de los pacientes con Cáncer de Células Renales metastáticos (CCRM) 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 en los EC realizados para su registro 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. Posteriormente se ha obtenido la indicación para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos, en este caso en el EC realizado para registro, se obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,4 meses¹⁶.

El desarrollo clínico de sunitinib no se detiene aquí, sino que se ya se ha realizado un estudio piloto en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractarios y resistentes a taxanos³⁹, que aporta datos de eficacia y hay un fase 3 de registro en esta indicación, que compara sunitinib frente a placebo, cuyos resultados todavía no se han publicado.

El sunitinib ha sido evaluado en dos estudios en el GIST; el primero es abierto, no controlado (N=65), y el segundo es un ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego (N=903). En ambos se incluyó a pacientes con GIST intolerantes o resistentes al tratamiento con imatinib. El estudio pivotal se detuvo en el análisis intermedio por los buenos resultados. Si bien, la proporción de pacientes con respuesta objetiva al tratamiento fue baja (7% de respuestas parciales), el tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue superior con sunitinib (27 semanas frente a 6) y también lo fue la supervivencia global (14% murió entre los tratados con sunitinib y 25,7% con placebo, HR=0,49, IC95% 0,29-0,83)⁴⁰.

En el CCRM, el sunitinib ha sido evaluado en tres estudios, dos abiertos no controlados (N= 63, N=103) y uno pivotal aleatorizado, controlado con IFN α y a doble ciego. En los no controlados se incluyó a pacientes refractarios al tratamiento con citocinas (IFN [44%], IL-2 [40%] o la combinación [9,5%]) y en el pivotal (N=750) el tratamiento con sunitinib o IFN era en primera línea⁴¹.

En ninguno de los estudios se objetivaron respuestas completas, las respuestas parciales en los estudios no controlados fueron de 25,4% y 25,5%, y el tiempo de supervivencia libre de progresión fue de 9 y 8 meses, respectivamente. En el comparativo, la supervivencia libre de progresión fue de 11 vs 4 meses. En la supervivencia global la tendencia también fue favorable al sunitinib.

En tumores neuroendocrinos pancreáticos se evaluó la eficacia y seguridad de sunitinib 50 mg al día como agente único en un régimen 4/2 (4 semanas de tratamiento, 2 semanas de descanso) en un ensayo fase 2, multicéntrico y abierto. En un subgrupo de 66 pacientes con tumor de células de los islotes pancreático, se obtuvo una tasa de respuesta del 17%. En el EC pivotal fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el objetivo principal fue comparar la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes que recibieron sunitinib versus placebo. La mediana de la PFS fue de 11,4 meses para el grupo de sunitinib en comparación con los 5,5 meses del grupo placebo (riesgo relativo: 0,418 (95% IC: 0,263; 0,662), p-valor = 0,0001)⁴².

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Se deben realizar ajustes de dosis en base a la seguridad y tolerabilidad individual, en el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg, basándose en la seguridad, pero la dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

2.2.4. Interacciones

En cuanto a la administración con inhibidores/inductores del CYP3A4, la administración concomitante con inductores potentes como rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales, conteniendo Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede reducir las concentraciones de sunitinib y, por lo tanto, debe evitarse y, si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del combinado (sunitinib + metabolito principal), respectivamente ¹⁶.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo..., debe evitarse porque puede aumentar la concentración de sunitinib. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad ¹⁶.

En la ficha técnica del sunitinib y, de acuerdo a datos obtenidos en voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del combinado (sunitinib+metabolito principal], respectivamente) y, por ello, se recomienda evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

2.2.5. Seguridad¹⁶

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.

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%) son neutropenia, trombopenia, anemia, hipotiroidismo, tromboembolismo, anorexia, artromialgias, elevaciones de CK, amilasa y lipasa; y otros graves, poco frecuentes, como hemorragia tumoral, prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca, neutropenia febril, pancreatitis, perforación intestinal y leucoencefalopatía reversible posterior^{43,44}. La frecuencia y gravedad de los efectos adversos se asoció con la mayor exposición al fármaco.

No se han descrito reacciones adversas graves tras la administración de dosis únicas

Las reacciones adversas asociadas con los inhibidores de las tirosinquinasa están relacionadas con las vías de señalización o dianas terapéuticas, como se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas en relación con las dianas terapéuticas

Reacción adversa	Vía de señalización	Fisiopatología
Hipertensión	VEGF, VEGFR	Disminución de sustancias vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina, lo cual lleva a un aumento de la resistencia vascular periférica y la hipertensión.
Disfunción cardíaca	VEGFR, PDGFR, RAF-1, C-KIT	Inhibición de los mecanismos de reparación cardíaca, alteraciones en la mitocondrial, apoptosis de los miocitos cardíacos y toxicidad.
Mielosupresión	VEGF, Fit-3, C-KIT	Control del VEGF sobre la supervivencia de las células madre (stem cells) hematopoyéticas, c-KIT, y Fit-3 parecen servir de señalización esenciales para una óptima producción de las células hematopoyéticas maduras a partir de las stem cells.
Hipotiroidismo	VEGFR ₁ , VEGFR ₂ , RET	Apoptosis de las células foliculares, reducción en la absorción de yodo y síntesis de la hormona tiroidea.
Despigmentación de pelo y piel	SCF, c-KIT	Vía de señalización importante tanto en la proliferación de los melanocitos como en su diferenciación.

Los datos de ensayos pre-clínicos (in vivo e in vitro), a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardíaca (induciendo prolongación del intervalo QT). El intervalo QT coincide en el tiempo con la sístole ventricular, tanto del periodo de despolarización como de repolarización. Se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T, de tal manera que refleja la duración del potencial de acción en el miocito cardíaco. La prolongación del intervalo QT puede ser el origen de una taquicardia ventricular polimórfica denominada “torsión de puntas” (TdP o Torsades Pointes) que, clínicamente, puede dar lugar a síncope, mareos o palpitaciones y suele resolverse espontáneamente, pero en algunos casos produce una fibrilación ventricular, que puede llegar a asociarse a una muerte súbita cardíaca. En general, el mecanismo propuesto para su aparición es la alteración de la repolarización ventricular por el bloqueo de los canales de potasio.

Con la administración de sunitinib se han observado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 ms en un 0,5% y cambios desde los niveles basales por encima de 60 ms en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. Además, el sunitinib prolonga el intervalo QTc cuando se aumentan aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, pero se ha producido Torsades Pointes en <0,1% de los pacientes expuestos.

Tal y como se indica en su ficha técnica, el sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, sobre todo, si se administran en dosis altas o infusiones rápidas, en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de sus concentraciones plasmáticas. Además, la prolongación del intervalo QT por parte de un fármaco puede ser aumentada por medicamentos que reducen los niveles séricos de potasio, la administración de dosis altas y de infusiones rápidas de fármacos que prolongan el intervalo QT, así como las alteraciones tiroideas.

2.3. Valoración del coste económico de los medicamentos en Oncología

En una estimación realizada en 2007, el coste asociado al tratamiento del cáncer en Europa fue de 57 billones de euros, que representa un 6,4% del coste total de la salud⁴⁵. Sin embargo, 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.

El gasto sanitario público en el año 2014 en España supuso 61.947 millones de euros, lo que representa el 5,9 por ciento del producto interior bruto (PIB). El gasto per cápita ascendió a 1.332 euros por habitante, siendo el gasto en farmacia de 10.388 millones de euros (16,8%)⁴⁶.

Según datos de Farmaindustria, el gasto farmacéutico en el año 2015 se corresponde con 14.324 €, 304,6 € per capita (1.3% PIB)⁴⁷. En la Comunidad de Madrid 1.057 millones de euros según un informe de la EAE Business School 2015⁴⁸.

La Sociedad Española de Oncología Médica (abril 2013) estimó el coste total del abordaje del cáncer en 4.820 millones de euros, una cifra que representa el 4,9 por ciento del gasto sanitario total de 2011, siendo el coste en fármacos oncológicos alrededor de un 7% del gasto farmacéutico nacional⁴⁹. En el informe Karolinska realizado en 2005 el coste de los fármacos antineoplásicos representaba un 3,5% del total del coste farmacéutico en España⁵⁰.

Revisando las cifras, es evidente que el coste de los tratamientos oncológicos aumenta año tras año, esto se debe al aumento de la incidencia de las enfermedades oncológicas sobre lo que influyen diferentes factores ambientales relacionados con el estilo de vida, la alimentación, contaminantes, tabaquismo, envejecimiento de la población etc, pero también al elevado precio de los nuevos fármacos.

La sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud actual requiere la racionalización de los gastos y todos los

esfuerzos encaminados a ello, 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.

Existen diferentes estrategias para reducir los costes de los medicamentos entre las que se encuentran:

1. Creación de comisiones de posicionamiento terapéutico: en mayo de 2013 la Comisión Permanente de Farmacia del SNS aprobó un documento de Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. El objetivo fue establecer un marco de trabajo conjunto entre DGCBSF, CCAA y la AEMPS para la realización de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos de uso humano, que han de servir como una de las bases para la financiación selectiva. Los informes ofrecen información relevante, basada en la evidencia científica de la posición que el nuevo medicamento ocupa en el mercado en comparación con otros medicamentos o medidas de salud ya existentes. Estos informes son elaborados por cada medicamento por un Grupo de Evaluación que está integrado por la AEMPS y dos Comunidades Autónomas. Cada uno de los componentes del grupo de evaluación cuenta con el apoyo de profesionales que ellos mismos determinen con experiencia clínica en el área terapéutica objeto del informe. En la actualidad ya hay publicados alrededor de 40 informes relacionados con medicamentos oncohematológicos para 16 patologías.
2. Seguimiento de los fármacos aprobados (Ministerio de Sanidad, CCAA, Hospitales).
3. Realización de estudios farmacoeconómicos.
4. Elaboración de guías de práctica clínica sobre el abordaje terapéutico de los procesos más frecuentes.
5. Aplicación de criterios de eficiencia en la financiación pública de nuevos medicamentos.
6. Utilización de medicamentos genéricos y biosimilares.
7. Agilizar el sistema de precios de referencia.
8. Incentivar a los médicos prescriptores en función del uso racional del medicamento y/o del gasto farmacéutico.
9. Regular la relación entre profesionales e industria farmacéutica, estableciendo, entre otros aspectos, unos límites éticos. Regular los gastos en promoción y marketing, establecer normas básicas para la visita médica y delimitar el papel de la industria en la formación médica y en la investigación.
10. Mejorar la formación continua que debería ser financiada por el SNS.

11. Medidas con más controversia como el copago.

Sin embargo, a pesar de todas estas medidas existe una gran preocupación porque los resultados obtenidos hasta ahora no garantizan la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario.

El 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^{51 52}. El coste estimado del tratamiento de sunitinib por paciente es de 4.994 euros / 28 días de tratamiento, aproximadamente 42.949 € al año para el GIST (media de 5 ciclos) y de 58.344 para el CCRM (8-11 ciclos) .

Se estima que el gasto farmacéutico en España durante 2009 dedicado a sunitinib fue en torno a los 40 millones de euros. 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 un agente multidiana con una importante proyección dentro del campo de los tumores sólidos con un coste muy elevado al igual que sucede con otros fármacos similares.

En este trabajo se propone aprovechar una interacción farmacológica para poder reducir la dosis administrada de un fármaco con alto impacto económico como es el sunitinib. Se trataría de llevar a la práctica clínica diaria la aplicación de una estrategia basada en la inhibición del citocromo P450 bloqueando la actividad de la isoforma CYP3A4 que se encarga del metabolismo de los inhibidores de la tirosinquinasa, 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 reducida⁵³. La reducción de la dosis necesaria de los fármacos antineoplásicos supondría una eficacia y toxicidad similares pero asociada a un menor coste, estrategia similar a la utilizada en el tratamiento de la infección por el VIH cuando se utiliza el ritonavir asociado a otros inhibidores de la proteasa con el fin de reducir su dosis y mejorar su seguridad.

2.4. Estrategias terapéuticas basadas en el Citocromo P450

2.4.1. Descripción del complejo enzimático CYP3A4

Al conjunto de procesos enzimáticos a los que se ven sometidos los fármacos en el organismo dirigidos, en general, a su neutralización y eliminación, se les conoce como reacciones de biotransformación o de metabolización de xenobióticos⁵⁴. 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 las que el citocromo P450 es el miembro más destacado de este grupo de enzimas y el que más se ha estudiado. Este citocromo es el principal responsable del metabolismo oxidativo de la mayoría de fármacos, incluyendo a los inhibidores de la tirosinquinasa^{55 56}. Está formado por 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 diferentes⁵⁵, posee una gran 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 metabolizar⁵⁷. 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. El CYP3A4 es el citocromo P450 más abundante en el hígado (constituye un 30-40% del total) y se expresa también en la mucosa intestinal⁵⁸. 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 tirosinquinasa⁵⁹.

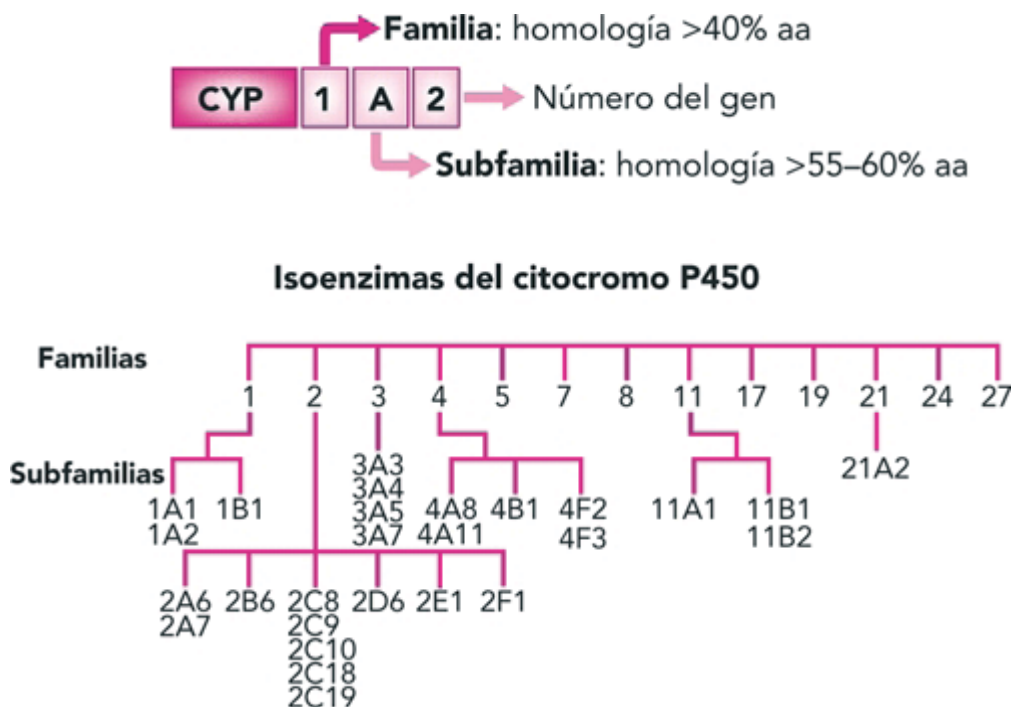


Figura 4. Citocromo P450⁶⁰

La inhibición o inducción del citocromo P450 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^{61 62}. Este efecto es más relevante cuando se trata de fármacos con un rango terapéutico estrecho.

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 interacciones metabólicas debidas a la competencia de dos fármacos por el enzima, que pueden ser beneficiosas o perjudiciales siendo estas últimas las más importantes clínicamente, y en general, la mayoría pueden predecirse, y algunas, evitarse⁶³. Sin embargo, 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 [AUC] de otros inhibidores de la proteasa por inhibición del CYP3A4, lo cual permite disminuir las dosis e incrementar los intervalos de administración⁶⁴.

Los principales fármacos que son capaces de competir por el CYP3A4 y, por tanto, bloquear su actividad son fluconazol, ritonavir, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, aprepitant, amiodarona, cimetidina, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, equinacea, metronidazol, mifepristona, efavirenz, nevirapina, saquinavir, indinavir, fluoxetina y verapamilo, entre otros⁶⁵. Así mismo, existen productos naturales que también pueden actuar como inhibidores de la acción del citocromo P450⁶⁶. De este modo, el pomelo contiene una serie de bioflavonoides que bloquea las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2. Estos bioflavonoides actúan como sustrato de estas enzimas inactivándolas o inhibiéndolas.

2.4.2. El Citocromo P450 como diana terapéutica

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. 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 CYP19A1, que se encarga del metabolismo de las grasas y de la producción a partir de ellas de estrógenos en tejidos periféricos, distintos del ovario. Uno de estos inhibidores de aromatasa es el anastrozol. El

exemestano es otro inhibidor de la aromatasas que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima aromatasas impidiendo su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. Por este motivo se le considera un inhibidor suicida⁶⁷.

El ketoconazol es un imidazol con efectos antifúngicos y antiandrogénicos. Inhibe las enzimas dependientes del sistema del citocromo P-450 que participan en la esteroidogénesis gonadal y adrenal. Los efectos del ketoconazol son dosis dependientes y reversibles. Se administra vía oral pero su uso está limitado debido a la toxicidad que se produce a altas dosis.

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de próstata, en el cual, el tratamiento consistía en dosis intermedias de ketoconazol (300 mg tres veces al día), así como hidrocortisona de reemplazo. El 55,3% de los pacientes mostró una disminución por encima del 50% de PSA, con una duración media de 6 meses. El 34,2%, todos ellos con metástasis, mostraron una disminución mayor del 80% con una media de duración de 9 meses. En ausencia de estudios que demuestren una mejor supervivencia con quimioterapia en el cáncer de próstata, los autores concluyen que el ketoconazol puede ser una buena alternativa en caso de fracaso de la hormonoterapia⁶⁸. Posteriormente, se han desarrollado inhibidores para bloquear el CYP17 implicado en la producción periférica de andrógenos, por ejemplo la abiraterona (Zytiga), que se emplea en el tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente⁶⁹. 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 A⁷⁰.

2.4.3. Interacciones metabólicas de medicamentos y estudios para su evaluación

Los estudios para evaluar las interacciones en el metabolismo de fármacos se realizan en las diferentes fases de la investigación. 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 metabólica que contribuyan a la eliminación de un 25% del fármaco, ya sea a través del citocromo P450 o de las enzimas no-CYP. Los estudios *in vitro* deben investigar si el fármaco en observación inhibe o induce las principales 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, se pueden realizar estudios que evalúen la magnitud del efecto. Si el estudio inicial es negativo para los sustratos más sensibles, con mayor probabilidad para interactuar, se puede asumir que no afectará a los menos sensibles. 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 4:

Tabla 4². Sustratos del CYP450

Citocromo	Inhibidor	Inductor
1A2	fluvoxamina	tabaco
2B6	clopidogrel, ticlopidina	rifampicina
2C8	gemfibrozilo	rifampicina
2C9	fluconazol, amiodarona	rifampicina
2C19	omeprazol, fluvoxamina	rifampicina
2D6	paroxetina, quinidina, fluoxetina	rifampicina
2E1	disulfiran	etanol
3A4	ketoconazol, atazanavir, indinavir, claritromicina,	rifampicina
3A5	ritonavir	carbameceptina

Los fármacos inductores e inhibidores del CYP se clasifican en función de su potencia en potentes, moderados y leves. Si los resultados de los estudios con inhibidores potentes muestran un efecto importante en el fármaco en estudio se deben realizar estudios adicionales con inhibidores enzimáticos moderados.

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 seleccionara ketoconazol como inhibidor y rifampicina como inductor 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 más 5 veces el Área bajo la curva (ABC ó AUC) 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 farmacocinéticos en sujetos metabolizadores lentos frente a metabolizadores rápidos indicaría el grado de la interacción de este fármaco con potentes inhibidores de estas enzimas.

El objetivo fundamental de los ensayos clínicos de interacciones suele ser comparar la farmacocinética 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 eliminación⁷¹. Los estudios de grupos paralelos no están recomendados por los efectos derivados de la variabilidad interindividual. Dado que los parámetros farmacocinéticas están muy poco influidos por factores subjetivos, se consideran aceptables los estudios abiertos. 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 transportadores⁷². En general estos ensayos se realizan con voluntarios sanos de ambos sexos, por tratarse de ensayos clínicos iniciales en el desarrollo del fármaco. La selección del número de individuos depende 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 variabilidad⁷³. El poder estadístico es importante si lo que se pretende demostrar es la ausencia de interacción, ya que un tamaño muestral demasiado pequeño puede no ser suficiente para que se detecte el efecto. En general, para los estudios de diseño sencillo cruzados o paralelos se recomienda una muestra mínima de 12 individuos por grupo⁷⁴.

En cuanto a la dosis a utilizar, debería ser 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 estacionario (o *steady state*)⁷⁵; 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.

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 original (principalmente cambios en el área bajo la curva y la concentración máxima (C_{max}), 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 farmacodinámicos, como por ejemplo el INR en el caso de fármacos anticoagulantes o el intervalo QT.

2.5. Justificación del estudio

El ketoconazol es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4, que es la vía por la que se metaboliza el sunitinib y fue el fármaco elegido en los ensayos clínicos planteados en este trabajo. La administración conjunta de los dos fármacos daría lugar a una interacción con la consecuencia del incremento en los niveles plasmáticos del sunitinib, permitiendo reducir su dosis. Aunque en la ficha técnica del sunitinib se especifica que no debe administrarse junto con ketoconazol ya que en voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado (sunitinib+metabolito principal), respectivamente, estos datos no están publicados por lo que es necesario comprobar los resultados en nuestro entorno. Además se debe garantizar

que los estudios se realizan con un número suficiente de voluntarios sanos y con un diseño correcto que permita demostrar la bioequivalencia de la pauta de tratamiento que seleccionemos, que es lo que se pretende con los dos EC propuestos en este trabajo.

Al revisar la bibliografía se observa que los estudios que evalúan la posible interacción con inhibidores del citocromo p450 utilizan en su diseño dosis únicas de ketoconazol a 400 mg diarios⁷⁶, sin embargo se ha publicado algún estudio que determina que 200 mg diarios son suficientes para inhibir la vía metabólica del citocromo⁷⁷. Teniendo en cuenta que el objetivo a conseguir es administrar los dos fármacos de forma conjunta en tratamientos prolongados, interesa que la dosis de ketoconazol administrada sea la más baja posible para evitar toxicidad.

Es importante vigilar la aparición de reacciones adversas, de hecho, en la ficha técnica de sunitinib se recomienda reducir su dosis cuando se administra junto con fármacos inhibidores del CYP3A4. En los dos ensayos clínicos se planeó una vigilancia estrecha para detectar posibles reacciones adversas, especialmente se monitorizaron las alteraciones del ritmo cardiaco, mediante la realización de ECG frecuentes con mediciones manuales del intervalo QT y de la hepatotoxicidad, mediante análisis repetidos de pruebas de función hepática.

El riesgo de prolongar el intervalo QTc en el electrocardiograma está descrito en la ficha técnica del sunitinib por lo que al administrarse conjuntamente con ketoconazol que reduce su eliminación. Se consideró que era necesario hacer una evaluación minuciosa de este parámetro en los dos ensayos clínicos.

Las Agencias Regulatoras exigen la identificación del posible riesgo de prolongación del intervalo QT durante la investigación preclínica y clínica ya que, la capacidad de prolongar el intervalo QT ha sido motivo de retirada de medicamentos del mercado porque su utilización implicaba mayor riesgo que beneficio. La cisaprida, el astemizol, la terfenadina o el grepafloxacino son ejemplos de productos retirados por este motivo. Además, la Agencia Española del Medicamento ha publicado varias alertas de seguridad relacionadas con el riesgo de prolongación del intervalo QT de algunos medicamentos.

El método de medición habitual es el electrocardiograma de doce derivaciones. El intervalo QT depende de la edad, el sexo y la frecuencia cardiaca. En bradicardia, tiende a ser más largo, mientras que es más corto en presencia de taquicardia. A mayor frecuencia menor es el intervalo. Se han propuesto varias fórmulas para ajustar, corregir y normalizar el intervalo QT con la frecuencia cardiaca (QTc). Las fórmulas más utilizadas son las de Bazett, Fridericia y Framingham. No se han comparado las tres fórmulas para determinar cuál es la más efectiva en predecir qué pacientes tienen más riesgo de padecer TdP⁷⁸.

El valor normal del intervalo QTc es de hasta 440 ms (<450 ms en mujeres). Se considera que el intervalo QT está prolongado cuando el intervalo QTc es superior a 450 ms en el hombre y a 470 ms en la mujer⁷⁹. Sin embargo, las arritmias se asocian con valores superiores a los 500 ms⁸⁰

En el año 2005 la Conferencia Internacional para la armonización (ICH) elaboró una guía⁸¹ para la evaluación de la prolongación del intervalo QT y el potencial proarrítmico para todos los medicamentos no antiarrítmicos, requisito imprescindible para el proceso de autorización de los nuevos medicamentos. Sin embargo, no está bien establecida la correlación de la prolongación del intervalo QT con el riesgo de producir TdP⁸² porque no todos los medicamentos que aumentan el intervalo QT son proarrítmicos y el “no aumento” del intervalo QT no es garantía de ausencia de proarritmia.

En cuanto a la vigilancia de la función hepática, es importante señalar que en la ficha técnica del ketoconazol se especifica lo siguiente acerca de la toxicidad hepática: “muy raramente se han notificado casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo casos con un desenlace fatal o que hayan requerido un trasplante de hígado. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo evidentes de enfermedad hepática. Algunos de estos casos se observaron en el primer mes de tratamiento, incluso durante la primera semana. En todos los pacientes que reciban Fungarest[®] comprimidos se deberá considerar un control de la función hepática”.

Para establecer dosis de la combinación sunitinib-ketoconazol bioequivalente a la dosis única de 50 mg, decidimos hacer un estudio en dos etapas, primero era necesario hacer un EC comparando los parámetros farmacocinéticos con diferentes dosis de sunitinib y ketoconazol y en una segunda etapa otro EC para demostrar la bioequivalencia de la dosis seleccionada.

El sunitinib se administró en los dos estudios por vía oral en dosis única de 50 mg porque es la dosis utilizada en los ensayos clínicos y que figura en su ficha técnica. Se incluyeron las dosis de 37,5 mg y 25 mg en los brazos de comparación porque suponen una reducción de un 25% y un 50% de la dosis que de acuerdo a los datos previos podrían corresponderse con las deseadas en la combinación con el ketoconazol para obtener niveles plasmáticos similares a los de la dosis de 50 mg, y también porque podían administrarse con las formulaciones del sunitinib disponibles en el mercado (cápsulas duras de 12.5, 25 y 50 mg). En cuanto al ketoconazol, se decidió administrarlo en las pautas de 200 mg/día o 400 mg/día durante 6 días, tiempo en el que se alcanza el equilibrio estacionario y tal y como se describe en los artículos revisados. En los dos estudios decidimos incluir solo sujetos varones para reducir lo más posible la variabilidad interindividual ya que además por razones presupuestarias y logísticas no se podían incluir más de 12 sujetos en cada uno de ellos.

Los dos estudios planteados en este trabajo se llevaron a cabo en voluntarios sanos, pero la aplicación futura va orientada a pacientes con Cáncer Renal, GIST metastático y tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET), así como a todos aquellos pacientes oncológicos en los que, por sus características moleculares, pueden ser subsidiarios de tratamiento con sunitinib. Una vez demostrada la bioequivalencia se plantearán estudios aleatorizados comparativos en pacientes oncológicos para estudiar la equivalencia de las dos pautas terapéuticas.

Si los resultados de los dos ensayos clínicos permiten demostrar que la administración concomitante de ketoconazol logra disminuir la dosis diaria requerida de sunitinib con una misma eficacia y con similares efectos adversos, esto supondría 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, ibrutnib, etc.

3. HIPÓTESIS

El sunitinib es un fármaco autorizado desde 2006 para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado o metastático (CCRM) así como para el tratamiento de tumores malignos no resecables o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) que han progresado o son intolerantes a imatinib y posteriormente se ha aprobado para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos de origen pancreático (pNET) bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos.

La dosis de administración aprobada en ficha técnica es la de sunitinib 50 mg cada 24 horas durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso. Este tipo de dosificación se denomina esquema 4 semanas “on” / 2 semanas “off”. En la práctica diaria, basándose en la posible progresión de los síntomas del paciente, es frecuente el empleo de dosis inferiores (37,5 mg/día) administrados de manera continua, sin periodos de descanso. Ambas dosificaciones suponen un elevado impacto para el SNS debido a su elevado coste que se estima en aproximadamente 4.994 euros / 28 días de tratamiento.

El ketoconazol es un potente inhibidor del citocromo P450, CYP 3A4, que es la vía por la que se metaboliza el sunitinib. La administración conjunta de los dos fármacos daría lugar a una interacción con la consecuencia del incremento en los niveles plasmáticos del sunitinib, permitiendo reducir su dosis y su coste. El ketoconazol es un fármaco muy barato y por eso fue seleccionado, pero los resultados podrían replicarse con otros antifúngicos también de muy bajo coste disponibles comercialmente en la actualidad, como el fluconazol o itraconazol o el ritonavir ampliamente utilizado en el tratamiento de los pacientes VIH por su efecto potenciador.

4. OBJETIVOS

4.1. *Objetivos generales*

- Determinar la pauta de la combinación sunitinib-ketoconazol necesaria para obtener concentraciones plasmáticas similares a las que se obtienen con la dosis habitual de sunitinib en voluntarios sanos y posteriormente demostrar su bioequivalencia para poder garantizar similar eficacia y seguridad.
- Estimación de pauta de tratamiento a utilizar y parámetros a evaluar en futuros ensayos clínicos aleatorizados y comparativos en todos aquellos pacientes oncológicos en los que, por sus características moleculares, pueden ser subsidiarios de tratamiento con sunitinib.

4.2. *Objetivos específicos del primer ensayo, KS-ONCOFARMA-01*

Objetivo principal: Seleccionar la pauta de combinación de sunitinib (25 mg o 37,5 mg) y ketoconazol (200 mg o 400 mg), necesaria para obtener parámetros farmacocinéticos similares a los obtenidos con la dosis habitual de sunitinib (50 mg).

Objetivos secundarios:

- Evaluar la farmacocinética de sunitinib cuando se administra con ketoconazol.
- Conocer la variabilidad interindividual e intraindividual 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-concentración de sunitinib en combinación con ketoconazol.
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de sunitinib asociado a ketoconazol.

4.3. *Objetivos específicos del segundo ensayo, KS-ONCOFARMA-02*

Objetivo principal: Conocer la biodisponibilidad relativa de la combinación sunitinib+ketoconazol sometida a ensayo con respecto a la formulación sunitinib 50 mg tomada como control y establecer su bioequivalencia.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la tolerabilidad y seguridad de la combinación sunitinib+ketoconazol, seguridad cardíaca (cambios QTc en los dos brazos de tratamiento) y seguridad hepática.

5. DATOS ADMINISTRATIVOS

- **PROMOTOR:** En los dos ensayos clínicos el promotor fue la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar Viejo Km 9,100 28034 Madrid

- **PRIMER ENSAYO CLÍNICO, CÓDIGO KS-ONCOFARMA-01:**

Título del estudio: 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 del 15 de Octubre de 2010. N° EudraCT: 2010-023739-41.

Fecha de aprobación del estudio por el CEIC del hospital del hospital Ramón y Cajal: 14 de diciembre de 2010

Fecha de aprobación del estudio por la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios: 27 de enero de 2011

Fecha de inicio del estudio: 02 de abril de 2011

Fecha de finalización del estudio: 27 de julio de 2011

- **SEGUNDO ENSAYO CLÍNICO, CÓDIGO KS-ONCOFARMA-02:**

Título del estudio: Ensayo clínico abierto, cruzado y aleatorizado de bioequivalencia de la combinación (sunitinib 37,5 mg-ketoconazol 200 mg) y sunitinib 50 mg en dosis única para reducir la dosis habitual y el impacto de sunitinib en el SNS. Versión 1 de 20 de diciembre de 2011.

Fecha de aprobación del estudio por la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios: 30 de diciembre de 2011

Fecha de aprobación del estudio por la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios: 24 de febrero de 2012

Fecha de inicio del estudio: 20 de marzo de 2012

Fecha de finalización del estudio: 13 de septiembre de 2012

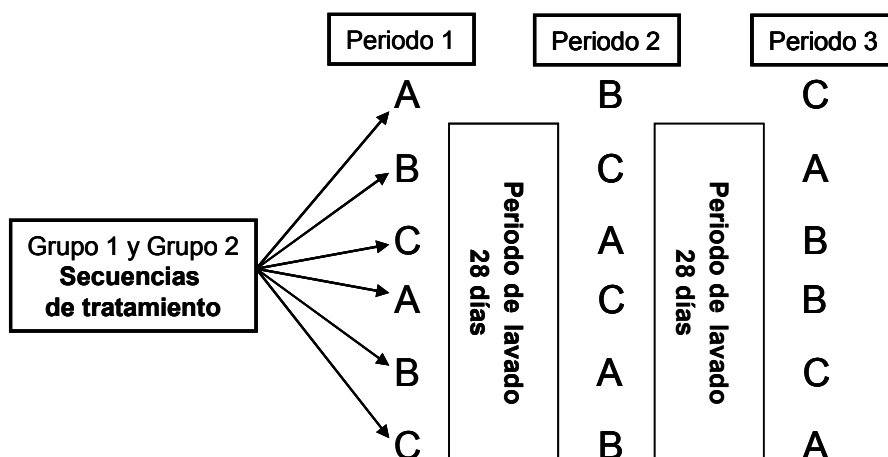
6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Los dos ensayos clínicos son estudios de fase I en voluntarios sanos

-ENSAYO CLÍNICO CÓDIGO: KS-ONCOFARMA-01

Diseño: Ensayo clínico en fase I de interacción, abierto, con dos grupos de tratamiento y posteriormente aleatorizado y cruzado dentro de cada grupo paralelo y cruzado posteriormente, con tres niveles de dosis de sunitinib y dos niveles de dosis de ketoconazol



Siendo para el grupo 1:

A: Sunitinib 50 mg= 2 cápsulas de Sunitinib 25 mg

B: Sunitinib 37,5 mg + 200 mg de Ketoconazol= 1 cápsula de 25 mg+ 1 cápsula de 12.5 mg de sunitinib + 1 cápsula de 200 mg de Ketoconazol

C: Sunitinib 37,5 mg + 400 mg de Ketoconazol= 1 cápsula de 25 mg+ 1 cápsula de 12.5 mg de sunitinib + 2 cápsulas de 200 mg de Ketoconazol

Siendo para el grupo 2 el mismo esquema pero diferentes dosis:

A: Sunitinib 50 mg= 2 cápsulas de Sunitinib 25 mg

B: Sunitinib 25 mg + 200 mg de Ketoconazol= 1 cápsula de 25 mg + 1 cápsula de 200 mg de Ketoconazol

C: Sunitinib 25 mg + 400 mg de Ketoconazol= 1 cápsula de 25 mg + 2 cápsulas de 200 mg de Ketoconazol

Figura 5. Diseño Del EC KS-ONCOFARMA-01

-ENSAYO CLÍNICO CÓDIGO: KS-ONCOFARMA-02

Diseño: Ensayo clínico en fase I, por vía oral con dosis única de sunitinib, abierto, cruzado y aleatorizado.

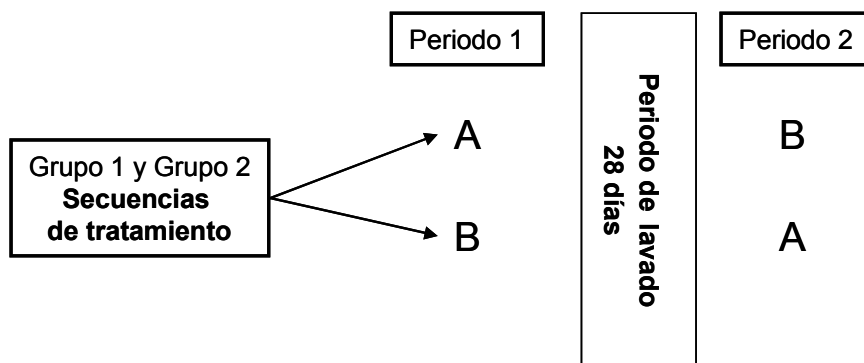


Figura 6. Diseño Del EC KS-ONCOFARMA-02

6.2. Sujetos incluidos:

Criterios de selección de los participantes

A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión para los dos estudios que fueron los mismos salvo que en el segundo se incrementó en 5 años el límite superior de edad, pasó de ser 35 a 40 años y también en el criterio de IMC se incrementó un poco el límite superior, pasando de 28 a 30. Estos cambios se hicieron para facilitar el reclutamiento de los sujetos debido a la dificultad encontrada en el primer estudio, y, teniendo en cuenta que la variación en ambos parámetros a priori, no suponía un riesgo para los sujetos y no tenían porqué verse afectados los resultados.

6.2.1. 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 (entre 18 y 40 años en el segundo estudio).
- Sujetos libres de patología orgánica o psíquica.
- Historia clínica y exploración física dentro de la normalidad.
- No presentar anormalidades clínicamente relevantes en los análisis de hematología, bioquímica, virología y orina.
- Signos vitales y registro electrocardiográfico dentro de la normalidad

6.2.2. Criterios de exclusión:

- Sujetos afectados de patología orgánica o psíquica. 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 (entre 19 y 30 en el segundo estudio).
- 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.

6.3. Tratamiento

6.3.1. Medicación del 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.

Los fármacos se administraron de la siguiente forma:

1) Primer EC, KS-ONCOFARMA-01:

- 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) vía oral, una vez al día durante 6 días. La combinación con sunitinib se realizó en el día 4. En este caso, los sujetos participantes acudieron a la UEC todos los días para que el equipo investigador pudiera garantizar que la toma de la medicación se hacía de forma correcta.

2) Segundo EC, KS-ONCOFARMA-02:

Los fármacos se administraron de la siguiente forma:

- Sunitinib: 50 mg (2 capsula de 25 mg), 37,5 mg (1 cápsulas de 25 mg+ 1 cápsula de 12,5 mg) vía oral, en dosis única.
- Ketoconazol 200 mg vía 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 garantice 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 las tablas 5 y 6 se recogen el número de lote y la fecha de caducidad de los fármacos en estudio para los dos EC.

Tabla 5. KS-ONCOFARMA-01 Formulación, dosis, fecha de caducidad y lote de los fármacos en estudio

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 6. KS-ONCOFARMA-02 Formulación, dosis, fecha de caducidad y lote de los fármacos en estudio

FÁRMACO	FORMULACIÓN	DOSIS	LOTE	CADUCIDAD
Sutent 25 mg®	cápsulas	25 mg	R714M	09/2014
Sutent 12.5 mg®	cápsulas	12.5 mg	R736A	07/2013
Ketoconazol 200mg®	comprimidos	200 mg	111903	08/2016
Ketoconazol 200mg®	comprimidos	200 mg	102004	07/2015

6.3.2. 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.

6.3.3. 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 y zumo de pomelo, 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. 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).

6.3.4. 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).

6.3.5. Actividad física

La actividad física se restringió al mínimo imprescindible durante el ingreso, 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.

6.3.6. Cumplimiento del tratamiento

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

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

6.4. Procedimientos del estudio

6.4.1. Descripción de las visitas:

En las tablas 7 y 8 se recogen las visitas planificadas en los dos estudios así como los procedimientos a realizar en cada una de ellas:

Tabla 7. Procedimientos del estudio KS-ONCOFARMA-01

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 física ¹	X	X	X	X	X
Criterios de inclusión/exclusión	X				
Determinaciones de laboratorio ²	X		X	X	X
Administración de fármacos ³		X	X	X	
Extracción de muestras para PK ⁴		X	X	X	
ECG ⁵	X	X	X	X	
Evaluación efectos adversos	X	X	X	X	X

¹ Incluye frecuencia cardíaca y tensión arterial.

² Incluye la monitorización hematológica y bioquímica. Previo a los días de ingreso 2 y 3 se realizó un análisis del perfil hepático (en un intervalo mínimo de 24 h antes de la administración del fármaco)

³ Los días en que se administró la combinación, el ketoconazol se tomó por vía oral, una vez al día durante 6 días. (la combinación con sunitinib se realizó en el día 4) y el sujeto acudió a la UEC los días correspondientes para que el equipo investigador garantizara la correcta toma de la medicación

⁴ Además de las muestras que obtenidas el día de ingreso, los voluntarios acudieron 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 6 h, 8 h, 10 h, 12 h se realizó un ECG para valoración del intervalo QTc

En el segundo estudio se hicieron algunos cambios respecto del primero ya que se detectaron algunos aspectos mejorables. En cuanto a los electrocardiogramas, se aumentó su número para tener una valoración más precisa de los cambios en el intervalo QTc. Respecto al análisis de la función hepática se realizó coincidiendo con la extracción de las 72 h para reducir el tiempo desde la toma de la medicación y también para ahorrar molestias a los sujetos, evitándoles así una visita adicional a la Unidad de Ensayos

Tabla 8. Procedimientos del estudio KS-ONCOFARMA-02

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

¹ Incluye frecuencia cardíaca y tensión arterial.

² Incluye la monitorización hematológica, bioquímica. Tras el periodo 1 y 2 solo se realizó el perfil hepático

³ Los días en que la medicación administrada fue la combinación, se hizo igual que en el primer estudio

⁴ Además de las muestras obtenidas el día de ingreso, los voluntarios acudieron de nuevo a la UEC a las 24 h, 36 h, 48 h y 72 h para realizar las últimas extracciones de sangre

⁵ Coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas antes y a las 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h y 72 h post dosis se realizará un ECG para valoración del intervalo QTC

6.4.2. Selección de los participantes:

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 cardíaca (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.

KS-ONCOFARMA-01: La fase de reclutamiento se desarrolló durante tres semanas, desde el 14 de marzo de 2011 hasta el 04 de abril de 2011.

KS-ONCOFARMA-02: La fase de reclutamiento se desarrolló durante tres semanas, desde el 20 de marzo hasta el 18 de abril de 2012

6.4.3. Asignación del tratamiento

KS-ONCOFARMA-01:

Tras su inclusión, los pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos del estudio (1 o 2) que recibieron los siguientes tratamientos (A, B y C).

GRUPO 1:

- A: sunitinib 50 mg,
- B: sunitinib 37,5 mg + 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 cuestiones logísticas y de seguridad se consideró necesario que cada día de ingreso (correspondiente a cada periodo) se administraran los tres tratamientos de forma equitativa (es decir, que dos de los voluntarios tomaran el tratamiento A, otros dos el tratamiento B y otros dos el C), de esta forma todos los sujetos incluidos en cada grupo recibieron los tres tratamientos, cada uno en un periodo.

Para la asignación del tratamiento se utilizó el programa informático MAS Ver 2.1 (Glaxo Wellcome). En él se introdujeron las secuencias necesarias para cumplir con dicha condición: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA y se aleatorizó el orden de las secuencias que se asignaron a los voluntarios de cada grupo. Posteriormente, a cada sujeto se le dio un número del estudio en orden riguroso de firma del consentimiento informado (momento en el cual se les asignó el número de screening). En la tabla 9 se refleja el resultado de la aleatorización.

Tabla 9. Asignación del tratamiento. KS-ONCOFARMA-01

N° de Screening	N° de aleatorización	Secuencia asignada GRUPO 1		
		Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
KS-002	01	C	A	B
KS-003	02	A	B	C
KS-016	03	B	C	A
KS-017	04	B	A	C
KS-018	05	C	B	A
KS-020	06	A	C	B

N° de Screening	N° de aleatorización	Secuencia asignada GRUPO 2		
		Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
KS-009	07	B	A	C
KS-012	08	A	B	C
KS-013	09	B	C	A
KS-015	10	C	B	A
KS-021	11	C	A	B
KS-022	12	A	C	B

KS-ONCOFARMA-02:

Todos los sujetos incluidos recibieron los dos tratamientos, cada uno en un periodo:

A) sunitinib 50 mg,

B) sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg

Al igual que en el primer ensayo, por cuestiones logísticas y de seguridad se consideró necesario que cada día de ingreso se administraran los dos tratamientos de forma equitativa (es decir, que tres de los voluntarios tomaran el tratamiento A y otros 3 el tratamiento B). Por ese motivo se hicieron dos grupos cada uno de 6

sujetos y en cada grupo se aleatorizó a cada sujeto a recibir una de las siguientes secuencias que determinaron el orden en que recibieron los tratamientos: AB o BA

La asignación del tratamiento se realizó mediante una aleatorización de las dos posibles secuencias, AB y BA en bloques de 6, utilizando el programa informático MAS Ver 2.1 (Glaxo Wellcome).

Tabla 10. Asignación del tratamiento. KS-ONCOFARMA-02

N° de aleatorización	Secuencia asignada GRUPO 1	
	Periodo 1	Periodo 2
01	B	A
02	A	B
03	A	B
04	B	A
05	A	B
06	B	A

N° de aleatorización	Secuencia asignada GRUPO 2	
	Periodo 1	Periodo 2
07	A	B
08	B	A
09	B	A
10	A	B
11	A	B
12	B	A

6.4.4. Control de seguridad

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. La semana siguiente (± 3 días) tras finalizar el último 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.

Se extrajeron analíticas para evaluar el perfil hepático después de cada periodo. Además, se realizaron análisis de sangre (hematología, bioquímica, serologías de hepatitis B, hepatitis C y VIH) y análisis de orina en la fase de reclutamiento y en la visita de seguridad.

Durante la fase de ingreso se realizaron ECG a las horas indicadas en el apartado 8.4.7. Descripción de las visitas, recogiendo y registrándose en el CRD la duración, en ms, de los intervalos QRS, PR y QTc. El intervalo QTc fue obtenido manualmente con reglas milimetradas, en dos ocasiones, por un observador experimentado independiente.

6.4.5. 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 y 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 horas de la mañana, en ayunas de al menos 10 horas, permaneciendo ingresados durante 24 h aproximadamente en el primer estudio y 12 h en el segundo. Cada día ingresaron 6 voluntarios en la UEC.

El registro de la tensión arterial y frecuencia cardiaca, la exploración física, el ECG y temperatura, 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 6 h, 8 h, 10 h, 12 h y 72 h después de la administración del fármaco en el primer estudio y cada 2h durante el ingreso y a las 24 h, 36 h, 48 h y 72 h en el segundo estudio.

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. Durante su estancia en la UEC se encontraron bajo la supervisión de un miembro del equipo investigador, un médico y una enfermera.

Ante la complejidad de los estudios, 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).

KS-ONCOFARMA-01: 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), 2 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 14 h, 16 h y 24 h tras la administración de la medicación de estudio. 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 36 h, 48 h y 72 h. 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.

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 11 y 12.

Tabla 11. Plan general de las extracciones de sangre KS-ONCOFARMA-01

		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*	
	Extracciones de sangre	24h 36h		24h 36h		24h 36h	
6 ^o día	Adm. Medicación	Keto*		Keto*		Keto*	
	Extracción de sangre	48h		48h		48h	
7 ^o día	Extracción de sangre	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.

KS-ONCOFARMA-02: En el día de ingreso, a cada voluntario se le extrajeron 10 muestras de sangre de unos 8 ml, correspondientes a los siguientes tiempos: basal (antes de recibir el fármaco), 2 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h y 12 h. Tras la extracción correspondiente a las 12h, los voluntarios abandonaron la UEC. Tras el ingreso, acudieron de nuevo a las 24 h, 36 h, 48 h y 72 h para las extracciones de sangre correspondientes a esos tiempos. Estos días además se realizó un registro de la presión arterial y frecuencia cardiaca y se les preguntó acerca de la posible aparición de acontecimientos adversos.

Los mismos procedimientos se repitieron en el periodo 2 de tratamiento (segundo ingreso) transcurridas 4 semanas, después del primer ingreso.

Tras finalizar cada uno de los 2 periodos de tratamiento se realizó a cada participante una bioquímica para evaluar perfil hepático,

Tabla 12. Plan general de las extracciones de sangre KS-ONCOFARMA-02

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

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

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

6.4.6. 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. Además, antes de comenzar el segundo y tercer periodo de ingreso (día -3) se realizó a cada participante una bioquímica para evaluar perfil hepático bilirrubina total (Br) (mg/dl), AST/GOT (U/L), ALT/GPT (U/L), GGT (U/L), LDH (U/L), Fosfatasa alcalina (FA) (U/L).

Estos análisis se realizaron en los laboratorios de Hematología, Bioquímica y Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

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

KS-ONCOFARMA-01:

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, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h 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 6 h, 8 h, 10 h, 12 h y 72 h después de la administración del fármaco) y en la visita de seguimiento.

KS-ONCOFARMA-02:

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 y cada 2 h durante el ingreso y a las 24 h, 36 h, 48 h y 72 h, conforme a los protocolos establecidos en la unidad.

Electrocardiograma: se realizó en la visita de selección y coincidiendo con las extracciones de sangre se realizó a los sujetos un ECG para la medición del QTc cada 2 h durante el ingreso y a las 24 h, 36 h, 48 h y 72 h.

6.5. Enmascaramiento de las determinaciones

En los dos estudios las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de sunitinib se hicieron en un laboratorio externo, “Laboratorios Dr. Echevarne”, que trabaja de acuerdo a las Normas de Buena Práctica de Laboratorio según lo establecido en el documento de la OCDE (Organización de Cooperación para el Desarrollo Económico) sobre principios de buenas prácticas de laboratorio (BPL) y monitorización del cumplimiento y según el Real Decreto 822/1993 de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de Buena Práctica de Laboratorio, modificado por el RD 1369/200.

Las muestras se enviaron a *Laboratorios Echevarne*, 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.

6.6. Recogida e interpretación de acontecimientos adversos

Para los dos ensayos se consideró 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 debía hacer un seguimiento de los 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 que se estableció de comunicación de un acontecimiento adverso comenzaba tras la firma del consentimiento informado y continuaba 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 desde la toma de la medicación?”. 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 Lasagna⁸³ 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.

Se decidió registrar como reacciones adversas los AA cuya relación causal fuera Definitiva, probable o posible.

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 del voluntario.
- amenazara la vida del voluntario.
- 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 una confirmación por escrito del suceso al promotor, siguiendo el modelo “*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)*”.

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 considerados 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.

6.7. Análisis cinético

6.7.1. Tiempos de muestreo

KS-ONCOFARMA-01: 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), 2 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 14 h, 16 h y 24 h tras la administración de la medicación de estudio. 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 36 h, 48 h y 72 h.

En el día de ingreso, a cada voluntario se le extrajeron 10 muestras de sangre de unos 8 ml, correspondientes a los siguientes tiempos: basal (antes de recibir el fármaco), 2 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h y 12 h. Tras la extracción correspondiente a las 12h, los voluntarios abandonaron la UEC. Tras el ingreso, acudieron de nuevo a las 24 h, 36 h, 48 h y 72 h para las extracciones de sangre correspondientes a esos tiempos.

6.7.2. Preparación de las muestras

En los dos ensayos, para cada extracción de sangre se usaron por paciente dos tubos de 5 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 6 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 *Laboratorios 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 en hielo seco al mismo laboratorio.

6.7.3. Método analítico

La determinación en plasma de sunitinib se realizó en un Laboratorio Externo mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tandem con sonda electrospray, el límite inferior de detección fue de 0,2 ng/ml y el límite superior 500 ng/ml.

Sólo se realizó la determinación de las concentraciones plasmáticas de sunitinib, y no de ketoconazol puesto que no se trataba de un EC para evaluar el resultado de la interacción para los dos medicamentos, sino para establecer una estrategia con el fin de garantizar concentraciones plasmáticas similares a las que se obtienen con el sunitinib solo, y así reducir su dosis.

6.7.4. Análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético de los dos estudios 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 (Anexo 1), 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. 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.

Siguiendo las recomendaciones para la realización de estudios de Bioequivalencia de la EMA⁸⁴, 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. Además, en la misma guía se indica que la bioequivalencia se debe basar en el fármaco original si este se puede cuantificar.

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 $\ln 2/k$ 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 $Vd/F = Cl/k$.

6.8. Análisis estadístico

6.8.1. Determinación del tamaño de la muestra

KS-ONCOFARMA-01

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 C_{max} son de un 30% aproximadamente⁸⁵, no obtuvimos datos publicados que nos permitieran hacer el cálculo de la

variabilidad intraindividual. Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que el análisis cinético en 6 sujetos era suficiente para obtener una descripción de la PK de cada una de las pautas estudiadas y 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, útil posteriormente para diseñar el estudio de bioequivalencia.

KS-ONCOFARMA-02

En el estudio KS-ONCOFARMA-01 los coeficientes de variación, que nos indican la variabilidad interindividual para la dosis de sunitinib 50 mg en dosis única, fueron más bajos que los descritos en la literatura: 30,2% y 18,8% para el AUC_{0-72} , y 19,5% y 8,9% para la C_{max} en el grupo 1 y grupo 2 respectivamente. Además, este primer estudio nos permitió hacer el cálculo de la variabilidad intraindividual que realmente es la importante para el cálculo del tamaño de la muestra para el estudio de la bioequivalencia y fueron muy bajas, para el AUC_{0-72} fue de un 6,98% en el grupo 1 y 9,50% en el grupo 2 y para la C_{max} 7,48% y 9,10% respectivamente. Esta baja variabilidad puede explicarse por el hecho de haber seleccionado una población muy homogénea y de haber controlado muy bien la toma de la medicación de los sujetos. De hecho, solo con 6 sujetos se obtuvo un resultado de bioequivalencia, que debía ser confirmado en un estudio con 12 sujetos como mínimo, de acuerdo a las recomendaciones de las Autoridades Sanitarias.

Se realizó el cálculo del tamaño muestral necesario para detectar unas diferencias mínimas entre ambos preparados del 20%, con un poder del 80% y un error alfa de 0,05, de acuerdo a los criterios de bioequivalencia habitualmente aceptados por las Autoridades Reguladoras. Considerando una variabilidad intrasujeto del 10%, el tamaño muestral oscilaría entre 6 sujetos si la ratio entre las dos formulaciones es de 1, 8 sujetos si la ratio es de 0.95 o 1.05, o 12 sujetos si la ratio es de 0.90 o 1.10. Por este motivo, se decidió incluir 12 sujetos en el segundo estudio de bioequivalencia⁸⁶.

6.8.2. Evaluación de los datos

Se planificó de la misma forma en los dos ensayos clínicos:

-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 calcularon sólo para sunitinib para cumplir con los objetivos de los estudios.

-Método estadístico

Se decidió que no se realizaría ningún análisis intermedio y todos los datos se analizarían al final del estudio. El análisis de los datos demográficos y analíticos sería descriptivo. 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 procediera.

La valoración de la hipótesis de bioequivalencia se basa en los datos experimentales, obtenidos para ambos grupos, del AUC₀₋₇₂, y Cmax de sunitinib. También se analizó el AUC_{0-∞} y la Tmax, de sunitinib como variables secundarias.

Para el análisis de los datos farmacocinéticos de sunitinib se utilizó el paquete estadístico integrado en el programa “*Winnonlin Professional Edition*” versión 2.0 (Scientific Consulting, Inc, Cary USA), empleándose el análisis de la varianza (ANOVA) de los parámetros cinéticos AUC₀₋₇₂ y Cmax transformados logarítmicamente y la aplicación de los intervalos de confianza para el 90%. En este ANOVA se tuvieron en cuenta en el primer estudio 3 factores (niveles): los sujetos (6 en cada grupo), tratamiento y el periodo de tratamiento, no se consideró la secuencia ya que el análisis no lo permitía al ser muchas secuencias (6) para un número tan bajo de sujetos (6 en cada grupo), pero esto en todo caso lo que supondría es un aumento de la variabilidad con el consiguiente aumento del intervalo. Para el segundo estudio se tuvieron en cuenta 4 factores (secuencia, sujeto anidado a la secuencia, periodo y el tratamiento. En el caso en el que hubiese aparecido efecto periodo para el AUC o la Cmax se habría realizado un análisis no paramétrico según el método de Hauschke y col⁸⁷, que corrige la existencia de este efecto, con el programa *BIOEQUIVALENCE* versión 6.21.

Siguiendo los criterios de la EMA⁸⁴ y de la FDA⁸⁸, las dos formulaciones serían consideradas bioequivalentes si los intervalos de confianza estándar del 90% de los parámetros farmacocinéticos con transformación logarítmica están comprendidos para el AUC₀₋₇₂ y para la Cmax entre 80 y 125%.

Para el cálculo de la variabilidad intrasujeto se utilizó en error residual (mean square error) del ANOVA con la fórmula recomendada por la guía de la EMA:

$$* CV(\%) = 100\sqrt{e^{\frac{2}{\overline{WR}}} - 1}$$

Aunque este valor no mide exactamente la variabilidad intrasujeto porque los sujetos no recibieron dos veces la misma formulación, puede considerarse un estimador adecuado.

Los parámetros de seguridad fueron analizados de forma descriptiva, indicándose aquellos valores que se salían de los rangos de normalidad y tenían significación clínica. En el caso de la evaluación de los cambios en el intervalo QTc, los resultados se analizaron estadísticamente aplicando un análisis no paramétrico para muestras relacionadas (Prueba de Friedman para 3 grupos) y test de Wilcoxon (cuando se compararon solo 2 grupos). Cuando se comparó el número de sujeto que presentaron incrementos del intervalo QTc superior a 30 ms en cada grupo, el test utilizado fue Chi cuadrado con la corrección McNemar's.

6.9. Evaluación de la prolongación del QTc

Coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas en el ensayo KS-ONCOFARMA-01 de forma basal y a las 6 h, 8 h, 10 h, 12 h y 72 h de la toma del fármaco y en el KS-ONCOFARMA-02 además a las 2 h, 4 h, 24 h y 36 h, 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 recogieron, para cada una de las ramas de tratamiento, en el Anexo 2.

El intervalo QTc fue obtenido manualmente con reglas milimetradas y corregido también de forma manual, de acuerdo a los valores incluidos en la misma regla⁸⁹ por un observador experimentado independiente. Se obtuvo una tira de ECG continua, la derivación II, y cuando el evaluador lo consideró oportuno, porque hubiera una alteración del ritmo, se hizo la medición en 3 complejos QRS anotando el valor medio. La evaluación se hizo conforme a las recomendaciones de la EMA y las guías ICH⁹⁰. En las últimas guías lo que se recomienda es que analice el número de valores del QTc absolutos que estén por encima de 500 ms, 480 ms y 450 ms. También, se recomienda que se analicen los cambios del intervalo respecto del valor basal indicando aquellos valores que superan los 30 ms y los 60 ms.

Para cada rama de tratamiento se agruparon los valores de QTc obtenidos de forma manual (>450 ms, 450-480 ms, 480-500 ms y >500 ms) y se calculó la diferencia entre el QTc obtenido a los diferentes tiempos respecto al QTc basal (<30 ms, 30-60 ms y >60 ms).

Los valores de QTc>450 ms, se compararon con el intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca con la fórmula de Bazget (QTcB) y Friedericia (QTcF) obtenido automáticamente del electrocardiógrafo y el obtenido de forma manual.

6.10. Modificaciones al protocolo

No hubo modificaciones al protocolo.

6.11. Compromisos éticos

Los dos ensayos clínicos se llevaron a cabo de acuerdo con la *Declaración de Helsinki*, sucesivamente modificada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, y la legislación española en materia de Ensayos Clínicos en seres humanos (Real decreto de EC 223/2004). Los dos protocolos de los ensayos fueron revisados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Ramón y Cajal y autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). Los sujetos participantes dieron su consentimiento por escrito antes de comenzar los procedimientos previstos para su inclusión en los estudios. Los sujetos fueron informados de su derecho a abandonar los estudios en cualquier momento.

6.12. Financiación

Los dos estudios obtuvieron financiación pública:

KS-ONCOFARMA-01: EC10-102 de la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente año AES2010: 79.315 €.

KS-ONCOFARMA-02: EC11-138 de la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente año AES2011: 40.000 €.

6.13. Sistemas de control de calidad

Se llevaron a cabo los siguientes controles de calidad:

- Monitorización: Durante el desarrollo de los dos ensayos se realizaron las visitas estipuladas en el protocolo: una visita de inicio con el Equipo Investigador y en el Servicio de Farmacia del centro, 3 visitas de monitorización y finalmente una visita de cierre, 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 en la que se verifica la correcta contabilidad del producto en investigación. 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 es custodiado bajo la responsabilidad del Investigador Principal durante el tiempo establecido por la legislación vigente.
- Registro del personal. Se elaboró un 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.

7. RESULTADOS

7.1. Población del estudio

7.1.1. Fechas del estudio

KS-ONCOFARMA-01:

De los 56 voluntarios que acudieron a la entrevista de selección, 33 no podían comprometerse a cumplir el calendario del estudio. Los 23 restantes firmaron el consentimiento informado y todos ellos acudieron a la visita de reclutamiento. Se excluyeron 7 voluntarios por alteraciones analíticas, 1 por incumplir el criterio de selección del IMC y 3 voluntarios fueron excluidos por alteraciones patológicas (Tabla 13).

Tabla 13. Sujetos excluidos del estudio KS-ONCOFARMA-01

Fecha CI	Número de screening	Motivo de exclusión
15/03/2011	KS-001	Probable Síndrome Gilbert (Br: 2.08).
18/03/2011	KS-004	En estudio por anemia.
22/03/2011	KS-010	No cumple criterios de inclusión (IMC:31,9).
22/03/2011	KS-011	En estudio por síndrome Wolff Parkinson White (WPW).
18/03/2011	KS-005	Test de cannabis en orina positivo.
18/03/2011	KS-006	Test de cannabis en orina positivo.
21/03/2011	KS-007	Test de cannabis en orina positivo.
21/03/2011	KS-008	Test de cannabis en orina positivo.
23/03/2011	KS-014	Soplo sistólico. Pendiente de estudio cardiológico.
25/03/2011	KS-019	Posible Síndrome Gilbert (Br: 2,00).
05/04/2011	KS-023	Test de cannabis en orina positivo.

Finalmente, se incluyeron en el estudio 12 voluntarios (6 en cada grupo de tratamiento), todos varones, 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. 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 dos fechas diferentes a las que le correspondían pero completó el estudio. Ningún voluntario abandonó el estudio.

En la Tabla 14 se indica el calendario seguido por los voluntarios incluidos en el estudio.

Tabla 14. Calendario del estudio KS-ONCOFARMA-01

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

KS-ONCOFARMA-02:

De los 35 voluntarios que acudieron a la entrevista de selección, 23 firmaron el consentimiento informado y todos ellos acudieron a la visita de reclutamiento. Se excluyeron 8 por no cumplir criterios (5 por alteraciones analíticas, 2 por la exploración física, 1 por alteraciones en el ECG,) y 3 voluntarios decidieron abandonar el estudio antes de recibir el tratamiento (Tabla 15).

Tabla 15. Sujetos excluidos del estudio KS-ONCOFARMA-02

Fecha CI	Número de screening	Motivo de exclusión
20/03/2012	KS-001	Análisis de sangre: ALT=91.
20/03/2012	KS-002	Historia clínica: Secuelas neurológicas.
20/03/2012	KS-008	No acude a hacerse análisis.
20/03/2012	KS-009	ECG: Extrasístoles auriculares.
20/03/2012	KS-010	Análisis de sangre: Enzimas hepáticas elevadas.
20/03/2012	KS-007	Decide no participar por fechas.
20/03/2012	KS-011	No responde a las llamadas para informarle sobre fechas de ingreso.
20/03/2012	KS-013	No acude a hacerse análisis.
28/03/2012	KS-015	Análisis de sangre: Bil=2,59 y ligera anemia.
10/04/2012	KS-019	Análisis de orina: Hematuria.
18/04/2012	KS-022	No acude a hacerse análisis

Finalmente, se incluyeron en el estudio 12 voluntarios (6 en cada grupo de tratamiento), todos varones, como estaba previsto, que recibieron las dos 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 16 se indica el calendario seguido por los voluntarios. Ningún voluntario abandonó el estudio.

Tabla 16. Calendario del estudio KS-ONCOFARMA-02

Voluntario	Firma CI	Reclutamiento	Periodo I	Periodo II	Seguimiento
			(Día de ingreso)	(Día de ingreso)	
01	20/03/2012	21/03/2012	17/04/2012	22/05/2012	04/06/2012
02	20/03/2012	21/03/2012	17/04/2012	22/05/2012	04/06/2012
03	17/04/2012	17/04/2012	17/04/2012	22/05/2012	04/06/2012
04	22/03/2012	22/03/2012	17/04/2012	22/05/2012	04/06/2012
05	30/03/2012	30/03/2012	17/04/2012	22/05/2012	04/06/2012
06	10/04/2012	10/04/2012	17/04/2012	22/05/2012	04/06/2012
07	20/03/2012	22/03/2012	23/04/2012	28/05/2012	13/06/2012
08	20/03/2012	21/03/2012	23/04/2012	28/05/2012	05/07/2012
09	10/04/2012	10/04/2012	23/04/2012	28/05/2012	13/06/2012
10	17/04/2012	17/04/2012	23/04/2012	28/05/2012	13/06/2012
11	18/04/2012	18/04/11	23/04/2012	28/05/2012	13/06/2012
12	27/03/2012	27/03/2012	23/04/2012	28/05/2012	13/06/2012

7.1.2. Características de los voluntarios incluidos

En las Tablas 17 y 18 se detallan las características demográficas de todos los voluntarios incluidos y se pueden ver las medias para cada grupo. No se aprecian diferencias en los parámetros demográficos entre los dos grupos de tratamiento.

En las tablas 19 y 20 se indican los antecedentes personales de los voluntarios (aquellos que fueron manifestados por los sujetos).

Tabla 17. Características demográficas de los participantes KS-ONCOFARMA-01

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

Promedio por grupo		Edad	Peso (Kg)	Talla (m)	IQ (peso/talla ²)
Grupo 1 N = 6	Media	24	70.13	173.25	23.43
	Desv est	5.10	8.20	7.30	1.68
Grupo 2 N = 6	Media	22.67	67.82	171.23	23.18
	Desv est	3.14	7.15	6.06	1.38

Tabla 18. Características demográficas de los participantes KS-ONCOFARMA-02

Voluntario	Sexo	Secuencia	Raza	Edad	Peso (Kg)	Talla (m)	IMC (peso/talla ²)
01	Hombre	BA	Caucásica	27	86,2	190,9	23,9
02	Hombre	AB	Caucásica	22	75,9	175,2	24,8
03	Hombre	AB	Caucásica	23	75	180	23,1
04	Hombre	BA	Caucásica	34	70,7	173,8	23
05	Hombre	AB	Caucásica	28	68,4	172,5	23,1
06	Hombre	BA	Caucásica	24	70,8	173,3	23,6
07	Hombre	AB	Caucásica	32	87,7	186,1	25,3
08	Hombre	BA	Caucásica	20	70,6	178	22,3
09	Hombre	BA	Caucásica	20	61,7	169,9	21,6
10	Hombre	AB	Caucásica	20	65,9	171,5	22,5
11	Hombre	AB	Caucásica	34	67,4	166,5	24,5
12	Hombre	BA	Caucásica	24	92,8	175,6	30,3
Media				25,67	74,43	176,11	24,00
Desviación estándar				5,30	9,61	6,85	2,26

Tabla 19. Antecedentes personales KS-ONCOFARMA-01

Voluntario	Antecedentes personales
01	Cirugía: apendicectomía (2006), cirugía tabique nasal (2009), estética facial por quemadura en la infancia (93-03).
02	Cirugía: Apendicectomía (1994).
03	Cirugía: Tabique nasal (2010).
04	Aparato. respiratorio: Bronquitis cuando tenía 1 año.
05	Alergia: Polvo, gramíneas, chocolate.
06	Sin interés.
07	Cirugía: Meniscectomía derecha (2009).
08	Sin interés.
09	Cirugía: Adenoidectomía a los 6 años.
11	Cirugía: Apendicectomía (2008). Ingreso hospitalario por asma (3 episodios) a los 10 años. Episodio depresivo (2010). Episodio convulsivo tras mareo a los 14 años. Migrañas.
12	Cirugía: Circuncisión, amigdalectomía, cornetes nasales. Alergia: Vid, olivo, ácaros, frutos secos (avellana y cacahuete), gatos, gramíneas y pinos.

Tabla 20. Antecedentes personales KS-ONCOFARMA-02

Voluntario	Antecedentes personales
01	Cirugía: Peritonitis secundaria a apendicitis (2001), hidrocele (1997).
02	Sin interés.
03	Cirugía: Menisco derecho (2008), Hombro izquierdo por inestabilidad (enero 2012).
04	Sin interés.
05	Cirugía: Apendicectomía a los 16 años.
06	Cirugía: Quiste benigno en el cuello en 2006.
07	Sin interés.
08	Sin interés.
09	Sin interés.
10	Adenoidectomía a los 4-5 años.
12	Extracción de un diente supernumerario.

7.1.3. Tratamientos farmacológicos previos y concomitantes

En las siguientes tablas se detallan los tratamientos que tomaron los voluntarios durante el desarrollo de los dos ensayos clínicos por la aparición de enfermedades concurrentes. Ninguno de estos fármacos presenta interacciones con la medicación del estudio.

Tabla 21. Tratamientos farmacológicos durante el desarrollo del estudio KS-ONCOFARMA-01

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	enoxaparina	NO	40 mg /12 h	01/05/2011	24/05/2011	Esguince grado 2
04	ibuprofeno	NO	600 mg / 8 h	01/05/2011	24/05/2011	Esguince grado 2
04	aceclofenaco	NO	100 mg 7 12h	01/05/2011	24/05/2011	Esguince grado 2
05	ibuprofeno	SI	400 mg	10/06/2011	10/06/2011	Cefalea
06	Lizipaina® (bacitracina, liozima, papaína)	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® (ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico, clorfenamina y fenilefrina)	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 malestar general
12	Ilvico® (paracetamol, bromfeniramina, cafeína)	SI	1 comp (325mg paracetmol)	09/05/2011	09/05/2011	Malestar general
12	ibuprofeno	SI	600 mg	10/05/2011	10/05/2011	Febrícula e hiperemia faríngea
12	amoxicilina	NO	500 mg/8 h	12/05/2011	19/05/2011	Sinusitis
12	Ebastina	NO	20 mg	21/05/2011	21/05/2011	Síntomas alérgicos

Tabla 22. Tratamientos farmacológicos durante el desarrollo del estudio KS-ONCOFARMA-02

Vol	Tratamiento	Dosis única	Posología	Fecha inicio	Fecha final	Motivo del tratamiento
01	ibuprofeno	NO	600 mg cada 8 horas	14/05/2012	19/05/2012	Dolor e inflamación en primer dedo del pie derecho tras traumatismo
03	Amoxicilina, ácido clavulánico	NO	875/125 mg cada 8 horas	07/05/2012	15/05/2012	Sinusitis
05	ibuprofeno	SI	600 mg	19/05/2012	19/05/12	Dolor de garganta
09	ibuprofeno	SI	650 mg	21/04/2012	21/04/2012	Cansancio y malestar general
11	paracetamol	SI	1 gr	20/04/2012	20/04/2012	Cefalea leve

7.1.4. Desviaciones del protocolo

No se observaron desviaciones al protocolo durante la realización de ninguno de los dos estudios.

7.2. Análisis farmacocinético

7.2.1. KS-ONCOFARMA-01:

En el Anexo 1 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.

A continuación se muestran las 12 curvas obtenidas 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. Es importante incluir los gráficos individuales para poder apreciar la variabilidad interindividual y la intraindividual. Es decir, de esta forma se aprecia la diferencia real en la farmacocinética de las diferentes pautas de tratamiento en cada uno de los sujetos del estudio y en comparación con el resto.

Se puede observar como en el grupo 1 las curvas en todos los casos son muy similares y lo mismo ocurre en el gráfico de las medias, y como en el grupo 2 hay una diferencia importante en las curvas correspondientes a las dos pautas de tratamiento de combinación con ketoconazol respecto del grupo de sunitinib en dosis única.

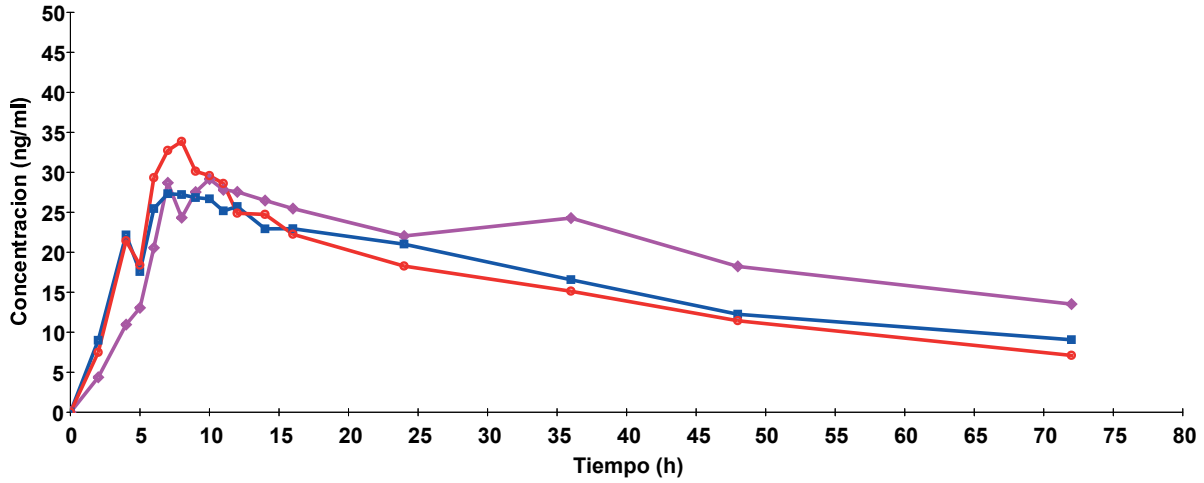
GRUPO 1

Voluntario 1

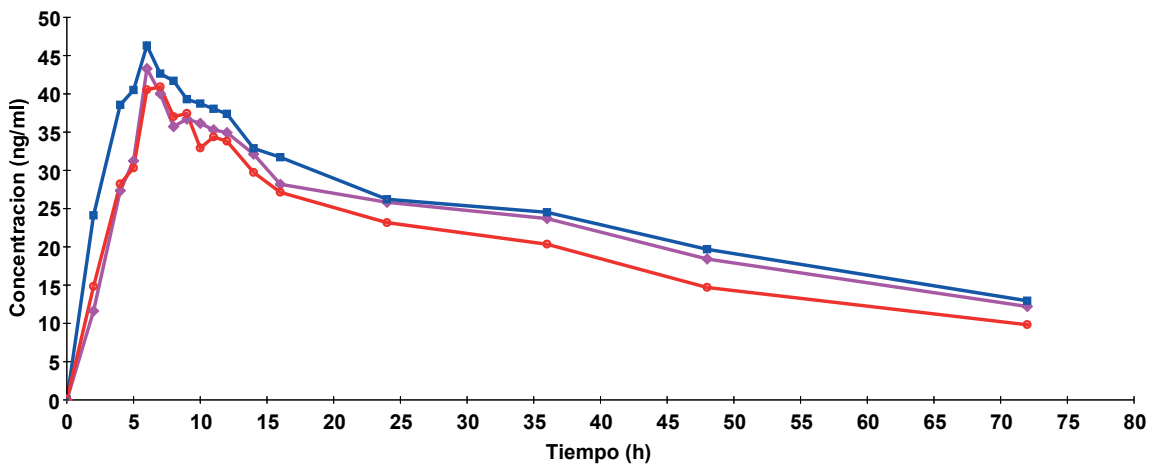
sunitinib 50mg

sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200mg

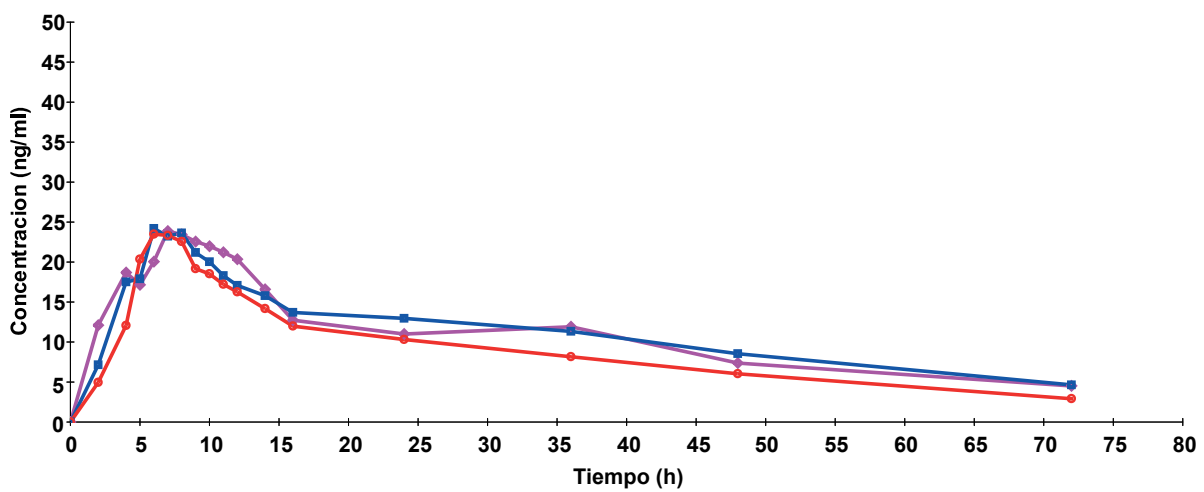
sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400mg



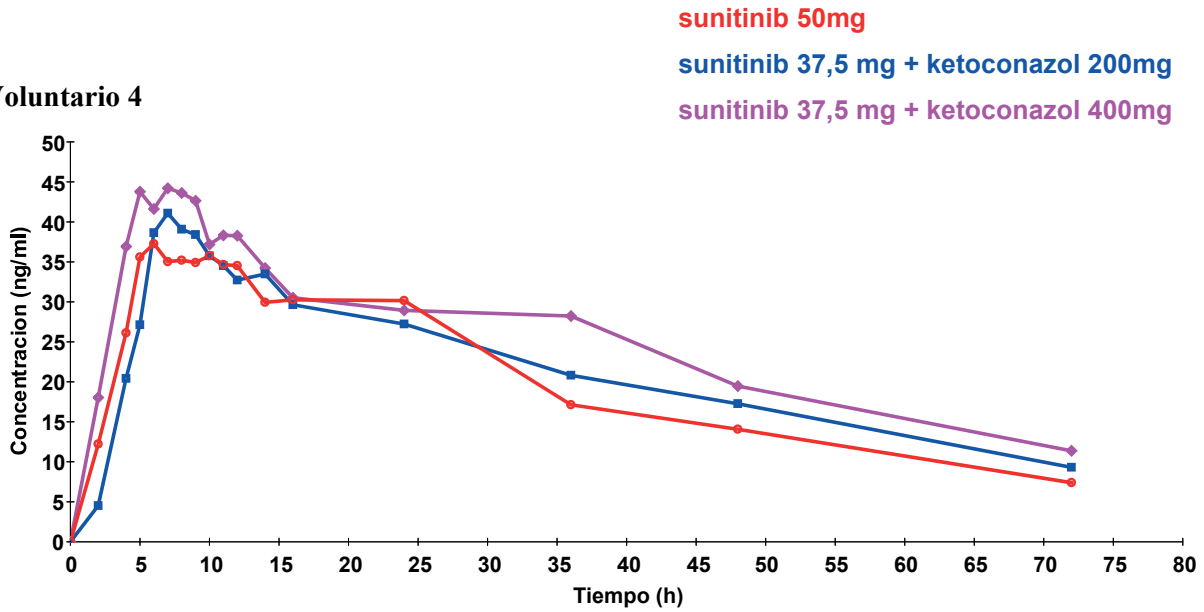
Voluntario 2



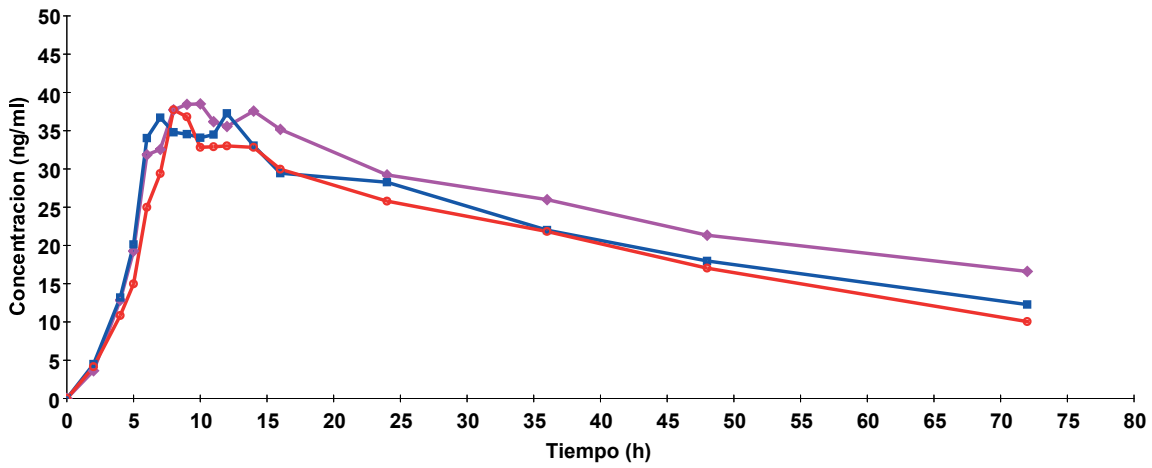
Voluntario 3



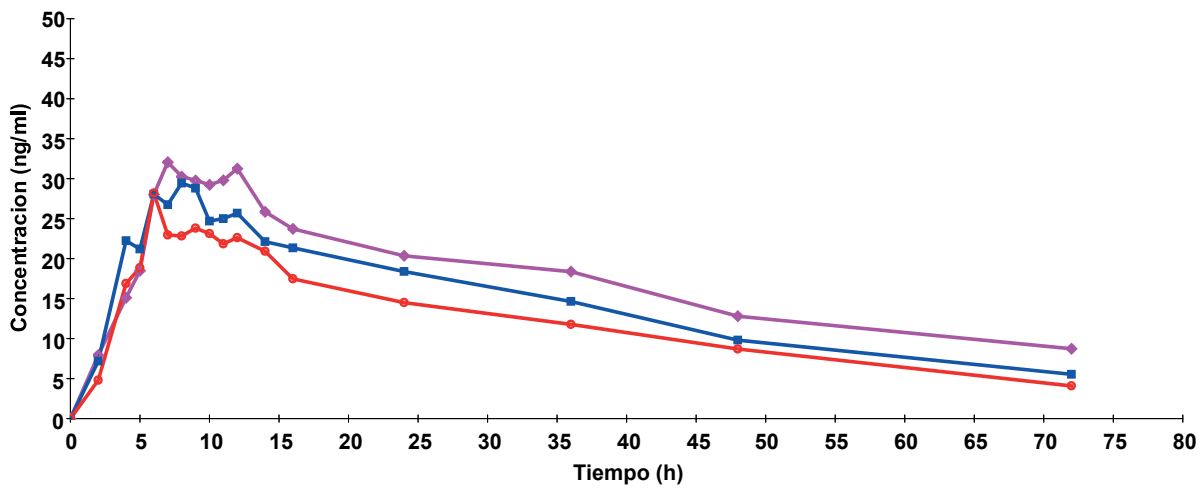
Voluntario 4



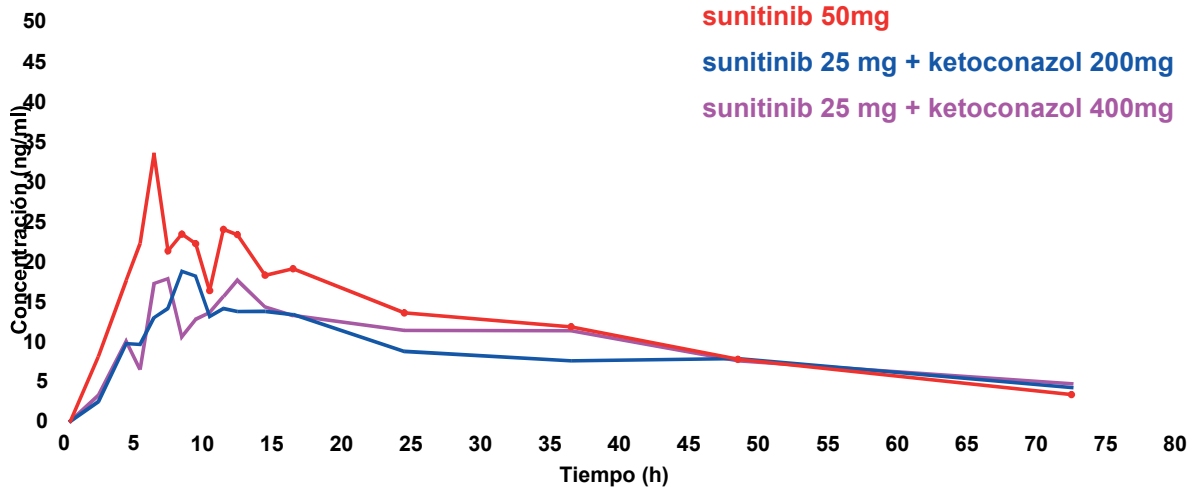
Voluntario 5



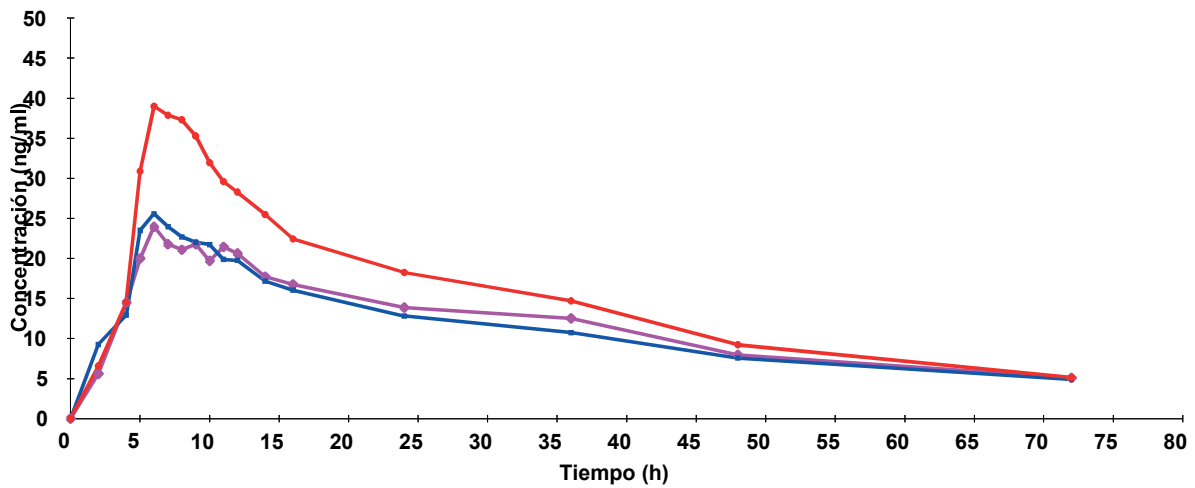
Voluntario 6



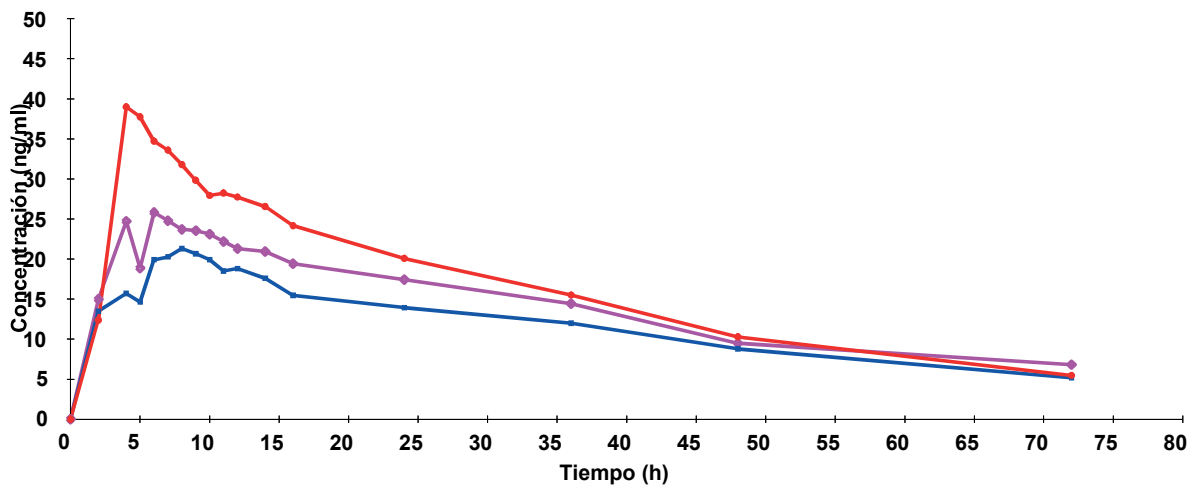
GRUPO 2 Gráficos individuales: Voluntario 7



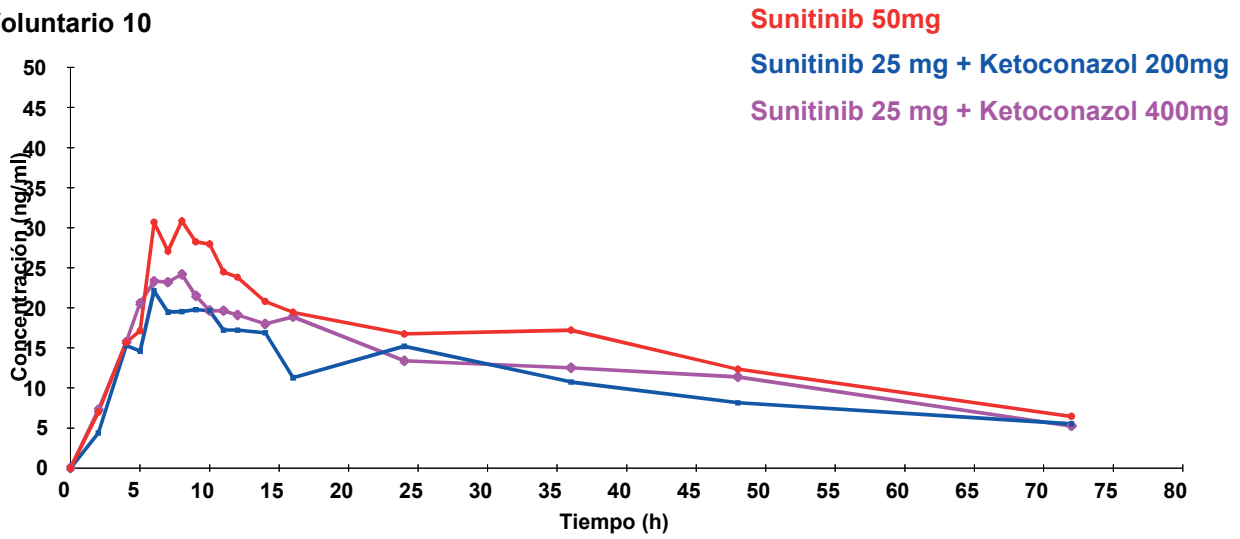
Voluntario 8



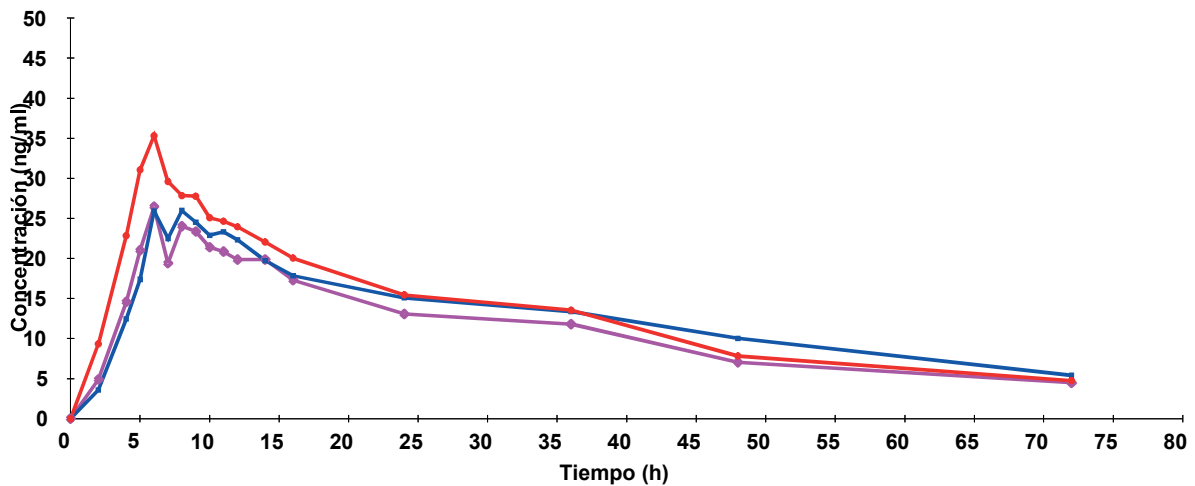
Voluntario 9



Voluntario 10



Voluntario 11



Voluntario 12

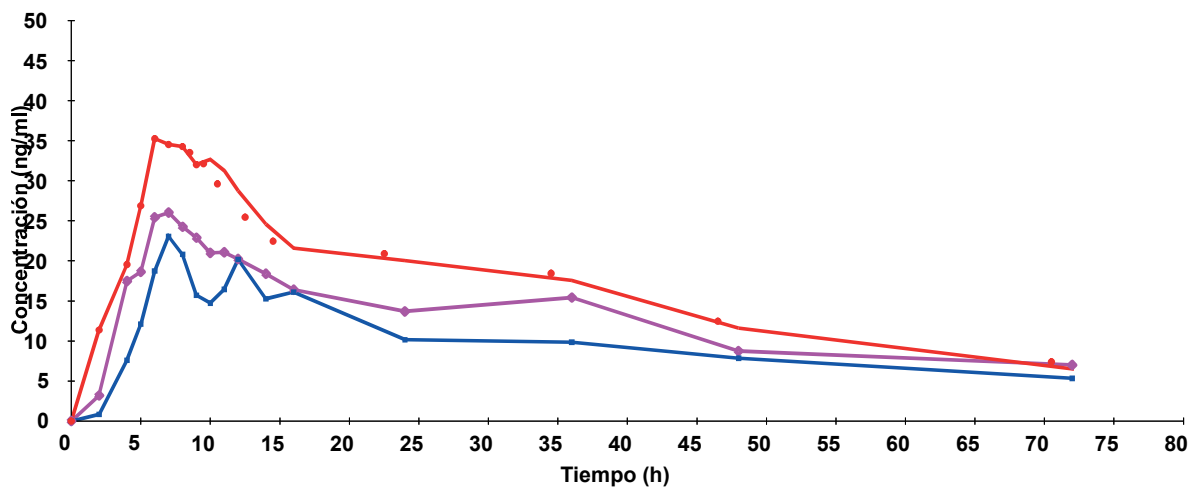
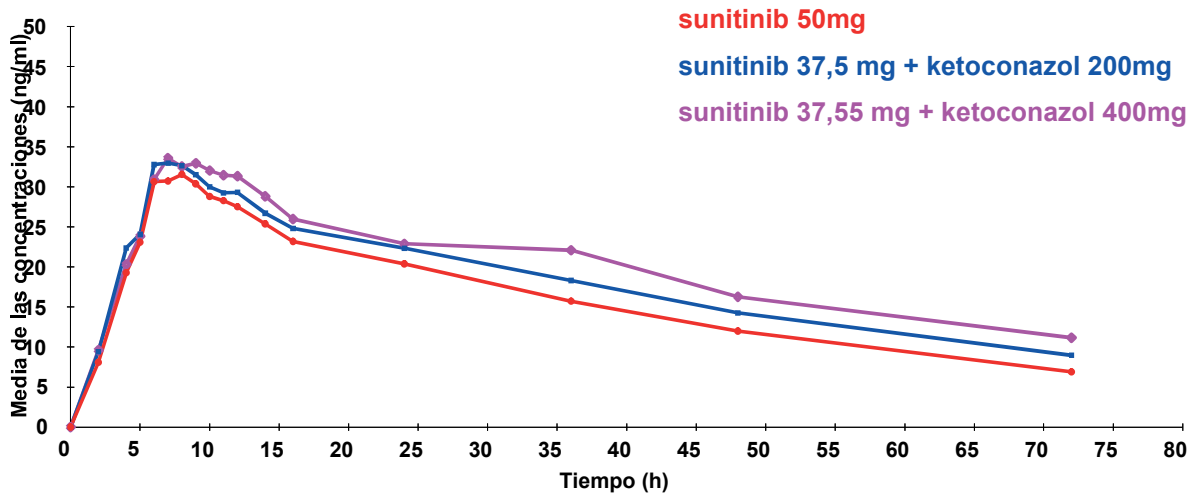


Figura 7. Gráficos individuales de los valores de las concentraciones plasmáticas de sunitinib con cada una de las pautas de tratamiento a los diferentes tiempos de extracción. KS-ONCOFARMA-01

A continuación se muestra una tabla y una figura con los valores medios de las concentraciones medidas, en cada uno de los tiempos de muestreo, en los 6 voluntarios de cada grupo con cada uno de las pautas de tratamiento.

Medias de las concentraciones en el Grupo 1



Medias de las concentraciones en el Grupo 2

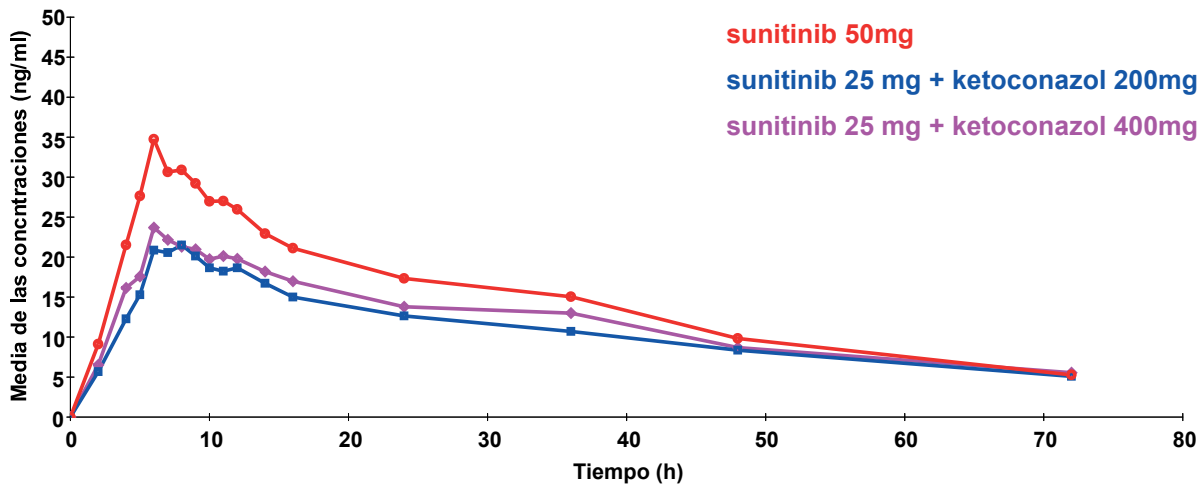


Figura 8. Gráficos de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de sunitinib con cada una de las pautas de tratamiento a los diferentes tiempos de extracción para el grupo 1 y 2 respectivamente. KS-ONCOFARMA-01

En las Tablas 23, 24, 25 y 26 se recoge el cálculo individualizado de los parámetros cinéticos calculados para cada uno de los 6 voluntarios de cada grupo de tratamiento que completaron el estudio y para cada formulación y la estadística descriptiva de estos parámetros.

Al revisar la estadística descriptiva se puede observar que en los dos grupos los parámetros obtenidos para el control que es la dosis única de sunitinib 50 mg son similares. En el grupo 1, con la dosis de 37,5 mg de sunitinib, tanto el AUC_{0-72} como el $AUC_{0-\infty}$ y la $t_{1/2}$ se incrementan al combinar el sunitinib con el ketoconazol y este incremento es mayor al aumentar la dosis administrada de ketoconazol. En el ANOVA las diferencias encontradas para el AUC_{0-72} fueron estadísticamente significativas. Este aumento también se observa en el AUC extrapolada que fue superior al 20% y que justificaría que la $t_{1/2}$ obtenida fuera inferior a la descrita en la literatura para el sunitinib. En cuanto a la C_{max} y la T_{max} este aumento es muy discreto (no se detectaron diferencias significativas para la C_{max}) y en el caso del V_d es menor con la combinación de ketoconazol. Sin embargo, en el grupo 2 con la dosis de 25 mg de sunitinib tanto el AUC_{0-72} como el $AUC_{0-\infty}$ y la $t_{1/2}$ son menores con la combinación de ketoconazol. En el ANOVA se detectaron diferencias estadísticamente significativas tanto para el AUC_{0-72} como para la C_{max} al comparar las pautas de combinación con ketoconazol respecto de sunitinib en dosis única. Los valores son algo mayores con la dosis de 400 mg de ketoconazol que con la de 200 mg pero sigue siendo inferiores a los obtenidos con el sunitinib 50 mg en dosis única.

Tabla 23. Parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 1 KS-ONCOFARMA-01

Número voluntario	Pauta de tto	Periodo de tto	AUC ₀₋₇₂ (ng*h/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC % Extrapolada	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	Cl (l/h)	Vd (l)
01	A	2	1103,12	1454,17	24,14	33,86	8	34,27	28,71	34,4	1699,8
02	A	1	1429,40	1954,42	26,86	40,92	7	37,06	28,95	25,6	1370,2
03	A	3	629,93	730,66	13,79	23,49	6	24,00	26,35	68,3	2366,1
04	A	2	1424,17	1721,61	17,28	37,28	6	27,90	27,56	28,9	1164,1
05	A	3	1446,06	1911,38	24,35	37,73	8	32,09	30,95	26,1	1210,5
06	A	1	851,59	988,72	13,87	28,19	6	23,30	27,50	50,5	1697,1
01	B	3	1164,70	1677,67	30,58	27,32	7	39,25	30,18	22,6	1281,8
02	B	2	1739,72	2471,73	29,62	46,31	6	39,18	29,78	15,2	858
03	B	1	789,71	976,15	19,10	24,2	6	27,85	28,56	38,4	1542,7
04	B	1	1503,09	1951,40	22,97	41,09	7	33,38	29,66	19	914,9
05	B	2	1544,12	2302,78	32,95	37,27	12	42,86	31,30	16,3	1007,4
06	B	3	1023,63	1250,09	18,12	29,45	8	28,39	27,76	29,9	1225,1
01	C	1	1420,09	2280,18	37,72	29,16	10	44,10	33,80	16,6	1054
02	C	3	1601,07	2270,53	29,48	43,3	6	38,00	30,58	16,5	907,3
03	C	2	769,62	942,78	18,37	23,87	7	26,61	27,65	40	1536,5
04	C	3	1776,39	2233,86	20,48	44,21	7	27,89	29,54	16,8	677,4
05	C	1	1752,73	3132,80	44,05	38,51	10	57,63	32,84	12	998,9
06	C	2	1212,49	1686,04	28,09	32,06	7	37,60	29,97	22,3	1208,4

Tabla 24. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 1. KS-ONCOFARMA-01

Variable	Tratamiento	Media	DS	Min	Mediana	Max	Coefficiente variación	Media geométrica
Tmax (h)	A	6,83	0,98	6,00	6,50	8,00	14,39	6,78
Tmax (h)	B	7,67	2,25	6,00	7,00	12,00	29,36	7,44
Tmax (h)	C	7,83	1,72	6,00	7,00	10,00	21,99	7,68
Cmax (ng/ml)	A	33,58	6,57	23,49	35,57	40,92	19,56	33,00
Cmax (ng/ml)	B	34,27	8,64	24,20	33,36	46,31	25,21	33,37
Cmax (ng/ml)	C	35,19	8,15	23,87	35,29	44,21	23,18	34,36
Aclaramiento (l/h)	A	39,00	17,10	25,60	31,70	68,40	43,86	36,40
Aclaramiento (l/h)	B	23,60	9,00	15,20	20,80	38,40	38,22	22,30
Aclaramiento (l/h)	C	20,60	9,90	12,00	16,70	39,80	48,17	19,10
Vd (l)	A	1584,63	447,08	1168,90	1533,70	2368,90	43,86	1538,40
Vd (l)	B	1138,32	259,72	857,60	1117,70	1543,60	38,22	1114,60
Vd (l)	C	1063,75	290,67	675,40	1020,70	1527,20	48,17	1027,00
AUCINF (ng*h/ml)	A	1460,16	504,12	730,66	1587,89	1954,42	34,53	1374,94
AUCINF (ng*h/ml)	B	1771,64	586,21	976,15	1814,54	2471,73	33,09	1683,17
AUCINF (ng*h/ml)	C	2091,03	728,86	942,78	2252,20	3132,80	34,86	1965,14
AUC0-72 (ng*h/ml)	A	1147,38	347,15	629,93	1263,64	1446,06	30,26	1096,92
AUC0-72(ng*h/ml)	B	1294,16	360,30	789,71	1333,89	1739,72	27,84	1249,28
AUC0-72(ng*h/ml)	C	1422,06	383,81	769,62	1510,58	1776,39	26,99	1369,79
MRT0-72 (h)	A	28,34	1,59	26,35	28,13	30,95	5,60	28,30
MRT0-72 (h)	B	29,54	1,24	27,76	29,72	31,30	4,20	29,52
MRT0-72 (h)	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 (h)	A	29,77	5,61	23,30	30,00	37,06	18,86	29,32
t1/2 (h)	B	35,15	6,24	27,85	36,28	42,86	17,75	34,68
t1/2 (h)	C	38,64	11,42	26,61	37,80	57,63	29,55	37,30

Tabla 25. Parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01

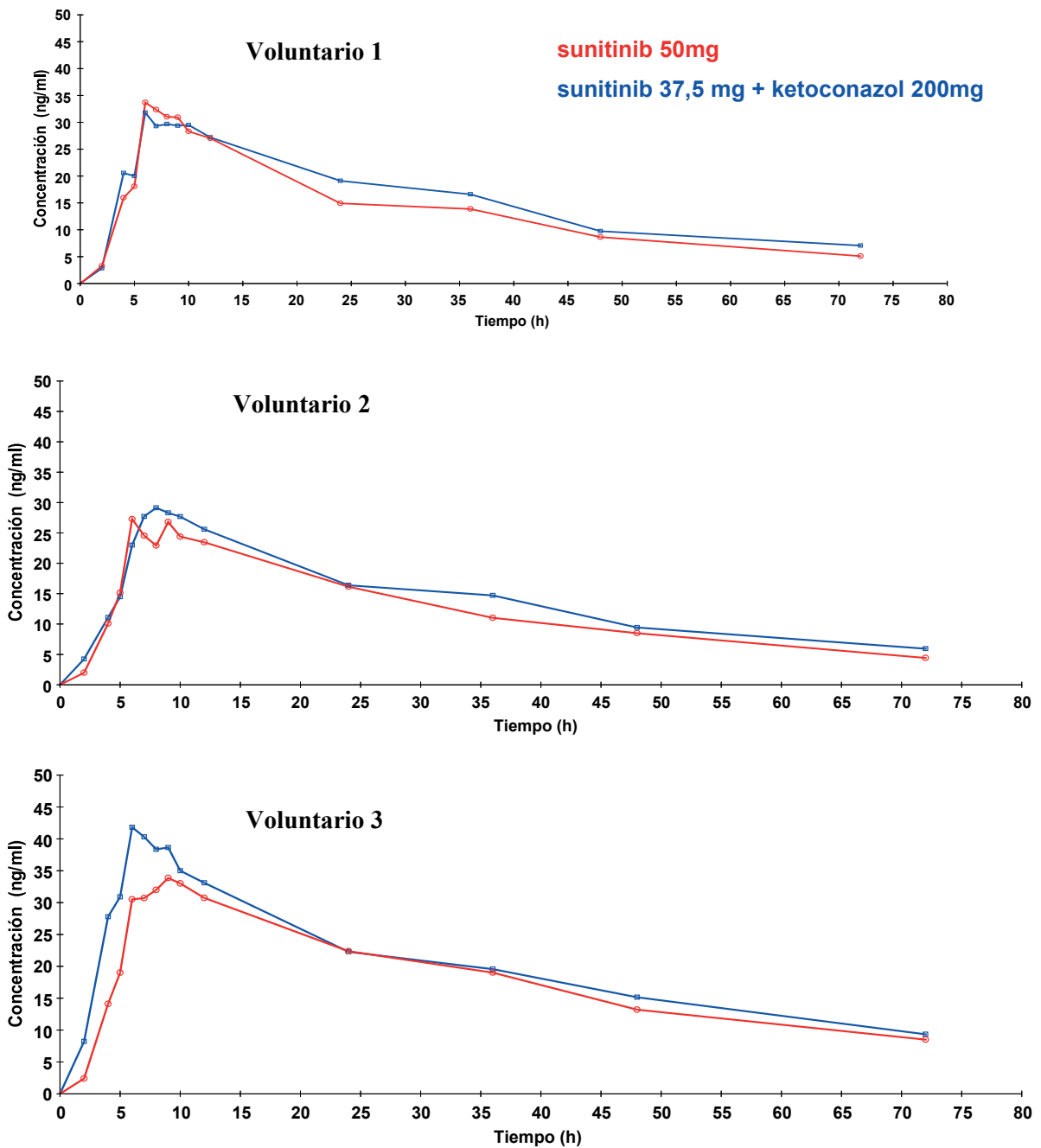
Número voluntario	Pauta de tto	Periodo de tto	AUC ₀₋₇₂ (ng*h/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC % Extrapolada	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	Cl (l/h)	Vd (l)
07	A	2	825,89	918,95	10,13	33,47	6	19,59	26,27	54,4	1537,6
08	A	1	601,34	820,98	26,75	18,70	8	36,51	30,34	39,7	1463,1
09	A	3	675,15	868,84	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

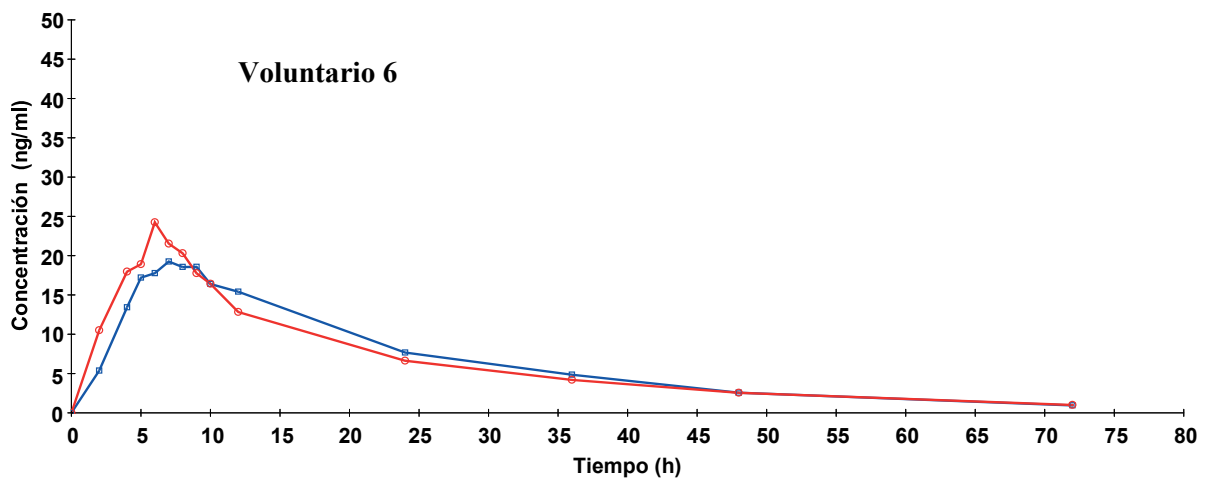
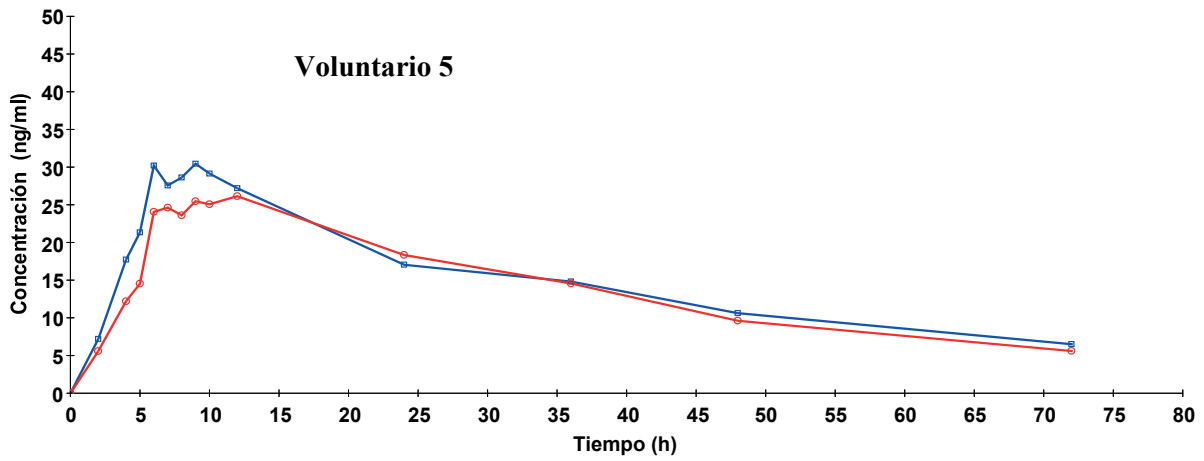
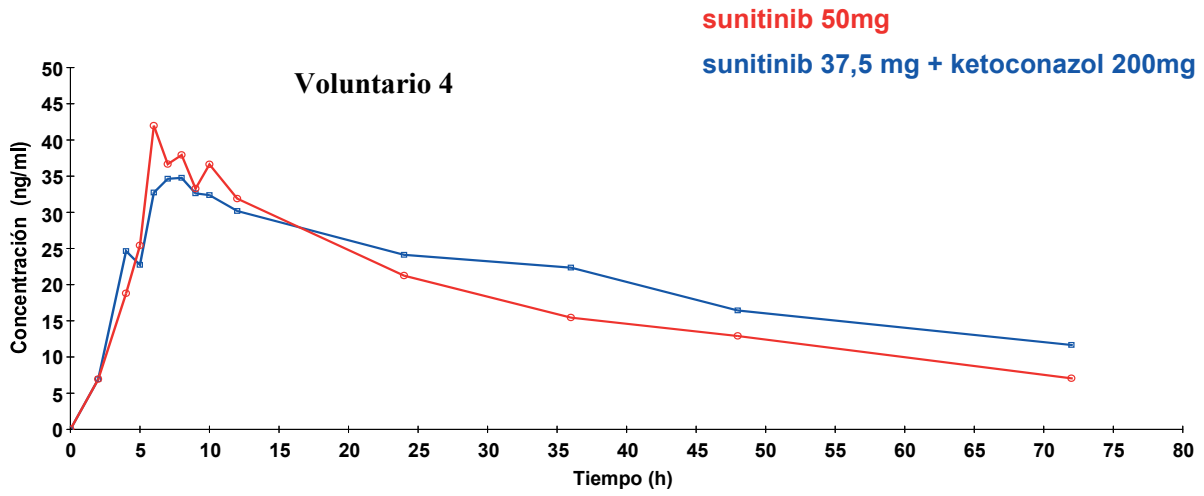
Tabla 26. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las pautas de tratamiento del Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01

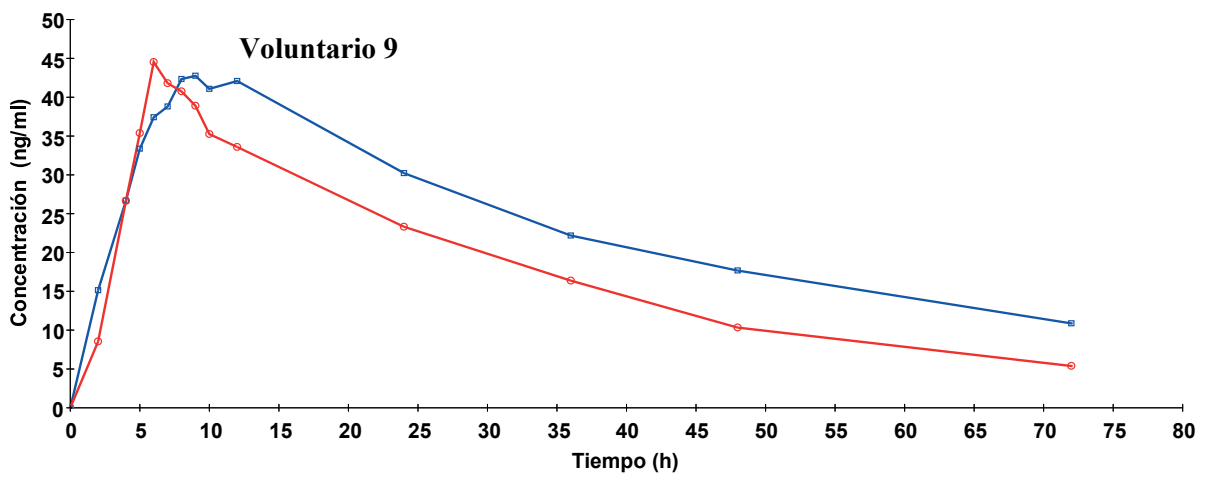
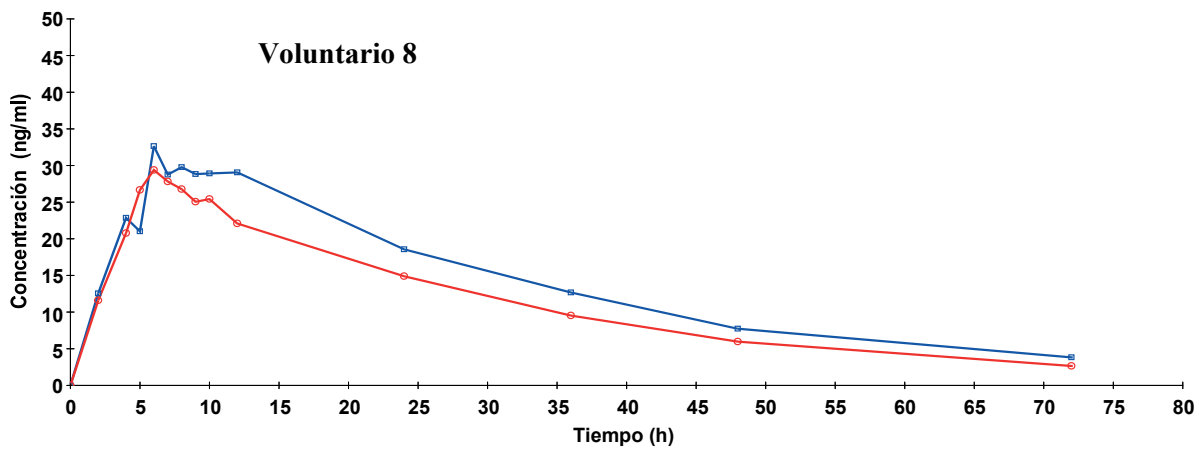
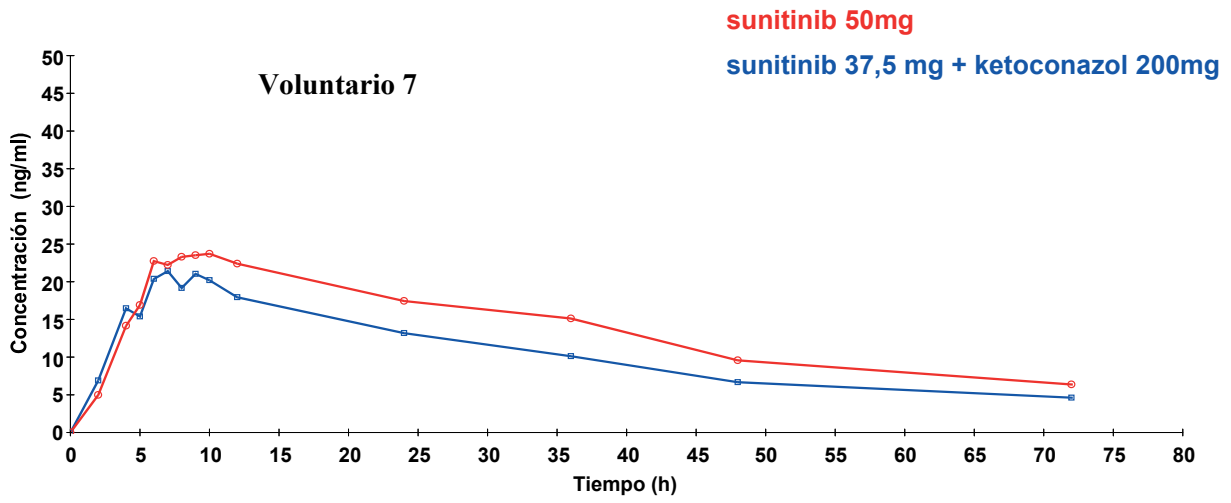
Variable	Tratamiento	Media	DS	Min	Mediana	Max	Coficiente variación	Media geométrica
Tmax (h)	A	6,00	1,26	4,00	6,00	8,00	21,08	5,88
Tmax (h)	B	7,17	0,98	6,00	7,50	8,00	13,72	7,11
Tmax (h)	C	6,67	0,82	6,00	6,50	8,00	12,25	6,63
Cmax (ng/ml)	A	35,48	3,18	30,84	35,29	39,01	8,95	35,36
Cmax (ng/ml)	B	22,79	2,73	18,70	22,59	25,99	11,99	22,65
Cmax (ng/ml)	C	24,04	3,24	17,77	25,00	26,47	13,48	23,83
Aclaramiento (l/h)	A	41,5	7,1	35,3	39	54,4	17,11	41
Aclaramiento (l/h)	B	24,8	2,9	22,3	24,1	30,5	11,70	24,7
Aclaramiento (l/h)	C	23	3,8	18,7	22,7	28,8	16,70	22,8
Vd (l)	A	1451,2	121,3	1303,9	1433,3	1636,1	8,36	1447
Vd (l)	B	1230,7	269,9	883,7	1206,1	1603,9	21,93	1205,8
Vd (l)	C	1047,8	90,9	922,9	1044,5	1199,8	8,68	1044,5
AUCINF (ng*h/ml)	A	1231,49	183,33	918,95	1282,99	1417,86	14,89	1219,05
AUCINF (ng*h/ml)	B	1018,81	104,19	820,98	1038,29	1121,72	10,23	1013,96
AUCINF (ng*h/ml)	C	1111,15	180,52	868,84	1106,50	1336,11	16,25	1098,73
AUC0-72 (ng*h/ml)	A	1041,96	133,54	825,89	1070,08	1177,01	12,82	1034,39
AUC0-72 (ng*h/ml)	B	767,83	106,08	601,34	783,69	907,24	13,82	761,45
AUC0-72 (ng*h/ml)	C	850,60	111,35	675,15	863,58	999,97	13,09	844,29
MRT0-72 (h)	A	27,11	1,47	26,13	26,32	29,74	5,44	27,08
MRT0-72 (h)	B	29,32	0,99	27,70	29,44	30,34	3,36	29,31
MRT0-72 (h)	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 (h)	A	24,57	2,44	19,59	25,50	25,75	9,94	24,45
t1/2 (h)	B	34,23	5,19	27,49	34,37	41,15	15,17	33,90
t1/2 (h)	C	32,01	3,81	27,02	32,32	36,94	11,89	31,82

7.2.2. KS-ONCOFARMA-02:

A continuación, en la figura 6 se representan los valores de las concentraciones, en cada uno de los tiempos de muestreo para los 12 voluntarios con los 2 tratamientos y podemos observar como las curvas son muy similares para los dos tratamientos y a las obtenidas para el grupo 1 del primer ensayo, aunque sí que se aprecian diferencias interindividuales (voluntarios 6, 7 y 8 presentan concentraciones menores que el resto).







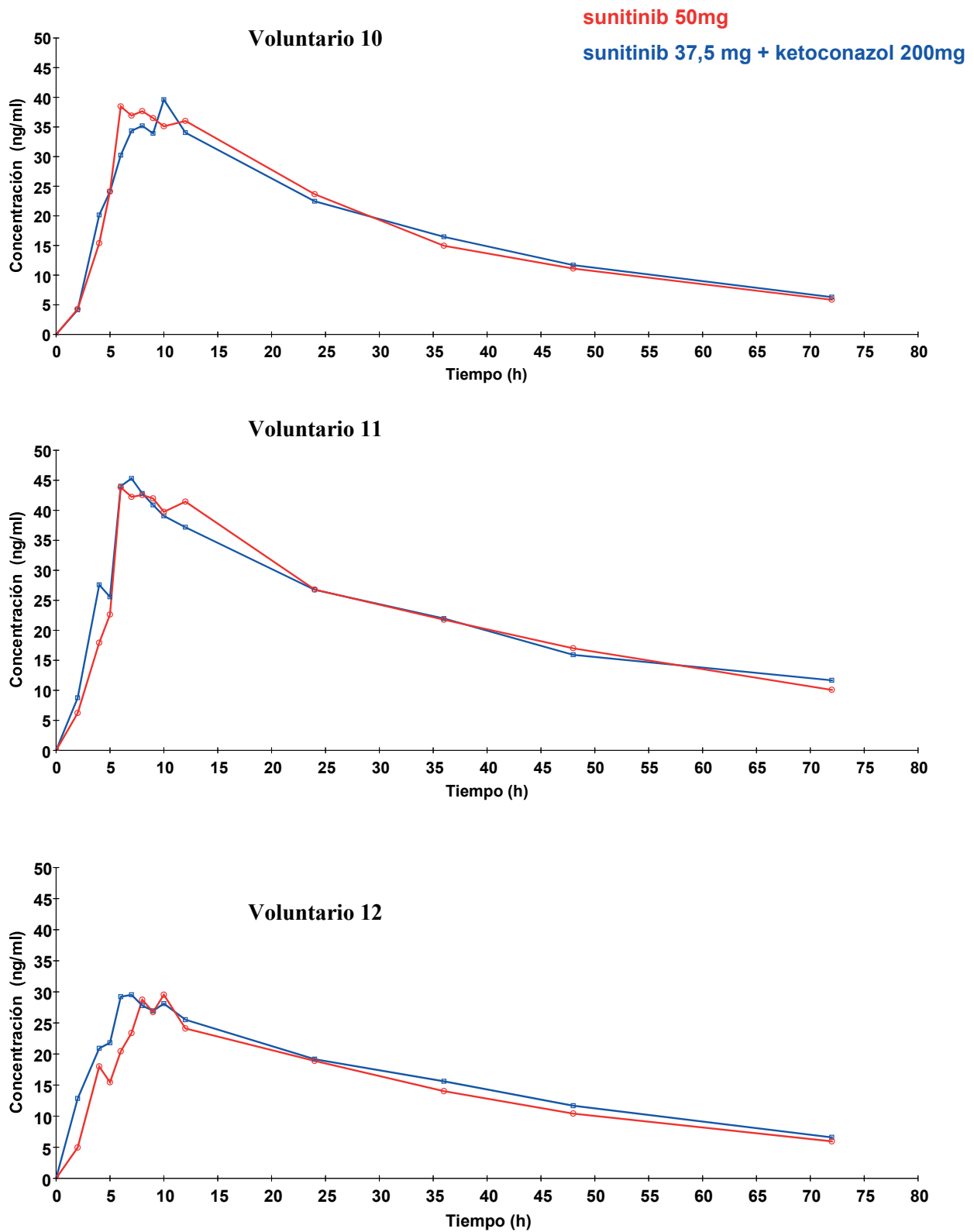


Figura 9. Gráficos individuales de los valores de las concentraciones plasmáticas de sunitinib con cada una de las pautas de tratamiento a los diferentes tiempos de extracción. KS-ONCOFARMA-02

A continuación se muestra una figura con los valores medios y desviación estándar de las concentraciones medidas, en cada uno de los tiempos de muestreo, en los 12 voluntarios las dos pautas de tratamiento.

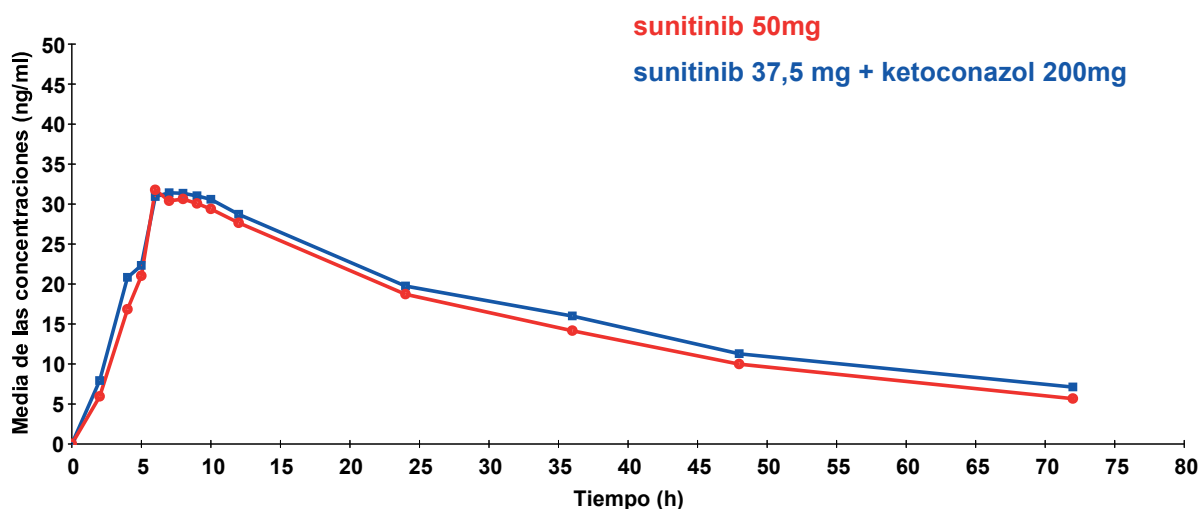


Figura 10. Gráficos de los valores medios de las concentraciones plasmáticas de sunitinib con cada una de las pautas de tratamiento a los diferentes tiempos de extracción. *KS-ONCOFARMA-02*

En las Tablas 27, 28 y 29 se recoge el cálculo individualizado de los diferentes parámetros cinéticos calculados para cada uno de los 12 voluntarios que completaron el estudio y para cada formulación. Además, se incluye la estadística descriptiva de estos parámetros. Para la dosis de sunitinib 50 mg, los resultados son similares a los obtenidos en el primer ensayo aunque las medias son un poco más bajas, sobre todo debido a los resultados de algunos voluntarios que difieren bastante del resto. En el caso del voluntario número 6, las concentraciones plasmáticas son mucho más bajas que en el resto, pero similares con las dos formulaciones. También son inferiores al resto en los voluntarios 7 y 8. Esto también se observaba en el voluntario número 3 del primer ensayo, se debe a las diferencias interindividuales probablemente por variaciones en el metabolismo, pero no afectan al análisis de bioequivalencia porque ocurre con las dos formulaciones.

Se puede observar que tanto el AUC_{0-72} como el $AUC_{0-\infty}$ y la $t_{1/2}$, se incrementan al combinar el sunitinib Para el AUC_{0-72} en el ANOVA se observa que las diferencias son estadísticamente significativas pero están en el límite ($p=0.049$) y para la C_{max} no se encuentran diferencias. con el ketoconazol y este incremento es mayor al aumentar la dosis administrada de ketoconazol pero, a diferencia de lo que ocurría en el primer ensayo en el grupo 1, que recibía la misma dosis, en este caso, el aumento es más discreto, probablemente porque, al

ser el doble de sujetos, los valores medios se acercan más. Este aumento también se observa en el AUC extrapolada pero también menor que en el anterior estudio, siendo para el sunitinib de un 15,3 % ya para la combinación de un 18 %. En cuanto a la Cmax y la Tmax no se observan diferencias y en el caso del Vd se reduce con la combinación de ketoconazol.

Tabla 27. Parámetros cinéticos de sunitinib para el tratamiento A= sunitinib 50 mg. KS-ONCOFARMA-02

Nº Vol	Tratamiento	Periodo de tto	AUC ₀₋₇₂ (ng*h/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC % Extrapolada	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	Cl (l/h)	Vd (l)
01	A	2	970,38	1145,00	15,25	33,69	6,00	23,73	26,80	43,70	1495,20
02	A	1	868,36	1027,99	15,53	27,28	6,00	25,03	27,41	48,60	1756,60
03	A	1	1272,84	1658,72	23,26	33,86	9,00	31,47	29,56	30,10	1368,50
04	A	2	1252,38	1565,13	19,98	41,97	6,00	30,75	27,65	31,90	1417,20
05	A	1	997,27	1214,79	17,91	26,14	12,00	26,92	28,27	41,20	1598,80
06	A	2	452,86	478,16	5,29	24,24	6,00	17,53	19,82	104,60	2645,20
07	A	1	971,65	1268,11	23,38	23,71	10,00	32,26	29,27	39,40	1835,00
08	A	2	814,99	887,96	8,22	29,39	6,00	19,09	23,56	56,30	1550,60
09	A	2	1273,01	1447,57	12,06	44,52	6,00	22,49	25,39	34,50	1120,70
10	A	1	1243,22	1466,05	15,20	38,46	6,00	26,45	26,39	34,10	1301,30
11	A	1	1591,63	2060,82	22,77	43,83	6,00	32,30	28,97	24,30	1130,40
12	A	2	1018,40	1265,86	19,55	29,53	10,00	28,83	28,54	39,50	1642,80

Tabla 28. Parámetros cinéticos de sunitinib para el tratamiento B= sunitinib 37,5 mg +ketoconazol 200 mg. KS-ONCOFARMA-02

Nº Vol	Tratamiento	Periodo	AUC ₀₋₇₂ (ng*h/ml)	AUC _{0-∞} (ng*h/ml)	AUC % Extrapolada	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	Cl (l/h)	Vd (l)
01	B	1	1099,88	1398,42	21,35	31,80	6,00	29,31	28,23	26,80	1134,00
02	B	2	982,52	1217,80	19,32	29,14	8,00	27,46	28,39	30,80	1219,70
03	B	2	1419,17	1875,25	24,32	41,81	6,00	33,85	28,80	20,00	976,50
04	B	1	1461,38	2177,94	32,90	34,76	8,00	42,60	30,92	17,20	1058,10
05	B	2	1064,57	1353,08	21,32	30,45	9,00	30,77	28,12	27,70	1230,20
06	B	1	462,27	482,12	4,12	19,25	7,00	14,64	20,80	77,80	1643,00
07	B	2	746,87	935,74	20,18	21,41	7,00	28,34	27,52	40,10	1638,40
08	B	1	1006,92	1120,53	10,14	32,64	6,00	20,62	24,69	33,50	995,40
09	B	1	1698,42	2245,40	24,36	42,75	9,00	34,88	28,67	16,70	840,40
10	B	2	1246,84	1483,23	15,94	39,60	10,00	26,05	27,14	25,30	950,20
11	B	2	1587,14	2148,99	26,15	45,31	7,00	33,37	29,20	17,50	840,10
12	B	1	1119,69	1394,97	19,73	29,52	7,00	28,95	28,35	26,90	1122,90

Tabla 29. Estadística descriptiva de los parámetros cinéticos de sunitinib calculados para las 2 pautas de tratamiento KS-ONCOFARMA-02

	Tto	Geometric mean	Median	Mean	SD	CV (%)	Min	Max
AUC 0-72 (ng*h/ml)	A	1017,56	1007,84	1060,58	290,89	27,43	452,86	1591,63
AUC 0-72 (ng*h/ml)	B	1099,50	1109,79	1157,97	352,22	30,42	462,27	1698,42
AUC 0-Inf (ng*h/ml)	A	1221,79	1266,99	1290,51	402,12	31,16	478,16	2060,82
AUC 0-Inf (ng*h/ml)	B	1379,51	1396,70	1486,12	539,04	36,27	482,12	2245,40
AUC extrap %	A	15,29	16,72	16,53	5,83	35,26	5,29	23,38
AUC extrap %	B	18,04	20,75	19,99	7,46	37,32	4,12	32,90
Cmax (ng/ml)	A	32,28	31,61	33,05	7,56	22,89	23,71	44,52
Cmax (ng/ml)	B	32,21	32,22	33,20	8,14	24,52	19,25	45,31
Tmax (h)	A	7,16	6,00	7,42	2,19	29,57	6,00	12,00
Tmax (h)	B	7,40	7,00	7,50	1,31	17,52	6,00	10,00
t1/2 (h)	A	25,93	26,69	26,40	5,01	18,98	17,53	32,30
t1/2 (h)	B	28,34	29,13	29,24	7,09	24,24	14,64	42,60
MRT (h)	A	26,65	27,53	26,80	2,80	10,44	19,82	29,56
MRT (h)	B	27,45	28,29	27,57	2,58	9,35	20,80	30,92
CL (l/h)	A	40,92	39,45	44,02	20,91	47,51	24,30	104,60
CL (l/h)	B	27,19	26,85	30,03	16,63	55,40	16,70	77,80
Vd (l)	A	1531,12	1522,90	1571,86	405,02	25,77	1120,70	2645,20
Vd (l)	B	1111,32	1090,50	1137,41	267,35	23,50	840,10	1643,00

7.3. Análisis de bioequivalencia

7.3.1. KS-ONCOFARMA-01:

En las Tablas 30 y 31 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).

Respecto al grupo 1 (tabla 30), aunque en el ANOVA se muestran diferencias significativas para el AUC_{0-72} y el $AUC_{0-\infty}$, el intervalo de confianza para las variables principales AUC_{0-72} y C_{max} , se encuentra dentro del límite recomendado para demostrar bioequivalencia (80-125%), excepto el intervalo del AUC_{0-72} para la pauta de tratamiento que recibe 400 mg de ketoconazol, que excede ligeramente el límite superior. Respecto al grupo 2 (tabla 31), ninguno de los intervalos de confianza para las variables principales AUC_{0-72} y C_{max} , se encuentra dentro del límite recomendado para demostrar bioequivalencia (80-125 %). En este caso el ANOVA muestra diferencias significativas, es decir, la combinación con sunitinib 25 mg asociada al ketoconazol, es menos disponible que el sunitinib 50 mg.

Tabla 30. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib en el Grupo 1. KS-ONCOFARMA-01

Parámetro farmacocinético	Pauta experimental	Ratio (Test/Referencia)	Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)
ln (AUC_{0-72})	sunitinib 37,5 + ketoconazol 200	113,89	105,66-122,76
ln (AUC_{0-72})	sunitinib 37,5 + ketoconazol 400	124,87	115,85-134,60
ln (C_{max})	sunitinib 37,5 + ketoconazol 200	101,13	93,33-109,58
ln (C_{max})	sunitinib 37,5 + ketoconazol 400	104,12	96,09-112,83

Tabla 31. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib en el Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01

Parámetro farmacocinético	Pauta experimental	Ratio (Test/Referencia)	Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)
ln (AUC_{0-72})	sunitinib 25 mg + ketoconazol 200	73,61	66,47-81,52
ln (AUC_{0-72})	sunitinib 25 mg + ketoconazol 400	81,62	73,71-90,39
ln (C_{max})	sunitinib 25 mg + ketoconazol 200	64,07	58,10 -70,65
ln (C_{max})	sunitinib 25 mg + ketoconazol 400	67,39	61,12 -74,32

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

Este análisis sólo se realizó en el primer EC, KS-ONCOFARMA-01, ya que en los dos 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 Anexo 1, 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.

Tomando como referencia en cada grupo la pauta de tratamiento, que asocia una dosis mayor de ketoconazol (400 mg) que la utilizada en la mayoría de los estudios publicados, y como test, aquella que asocia una dosis menor (200 mg), se realizó un análisis estadístico de bioequivalencia para las concentraciones correspondientes de sunitinib. En las Tablas 32 y 33, 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 y C_{max}.

Tabla 32. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib correspondientes a las pautas de tratamiento que asocian ketoconazol en el Grupo 1

Parámetro	Pauta experimental	Pauta referencia	Ratio (Test/Referencia)	Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)
ln (AUC₀₋₇₂)	sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200mg	sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400mg	91,20	84,61-98,30
ln (C_{max})	sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200mg	sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400mg	97,12	89,63-105,24

Tabla 33. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib correspondientes a las pautas de tratamiento que asocian ketoconazol en el Grupo 2

Parámetro	Pauta experimental	Pauta referencia	Ratio (Test/Referencia)	Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)
ln (AUC₀₋₇₂)	sunitinib 25 mg + ketoconazol 200mg	sunitinib 25 mg + ketoconazol 400mg	90,18	81,44-99,87
ln (C_{max})	sunitinib 25 mg + ketoconazol 200mg	sunitinib 25 mg + ketoconazol 400mg	95,05	86,20-104,82

El ANOVA muestra diferencias significativas en el AUC, siendo inferior para ketoconazol 200 mg, pero estas diferencias son menores del 20% y, por eso, las formulaciones son bioequivalentes, el intervalo de confianza para las variables principales AUC_{0-72} 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.

Teniendo en cuenta estos resultados, la pauta de tratamiento con la que se obtuvieron niveles plasmáticos similares a los observados con sunitinib 50 mg, fue la de sunitinib 37,5 mg, combinado con ketoconazol a ambas dosis. Como se demostró bioequivalencia entre las pautas que utilizaban ketoconazol 200 mg y ketoconazol 400 mg, se decidió utilizar en el segundo ensayo la combinación con 200 mg, al tratarse de una dosis inferior y por lo tanto más segura.

7.3.2. KS-ONCOFARMA-02:

En la Tabla 34, 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). Aunque el ANOVA muestra diferencias significativas en el AUC, la combinación es superior al sunitinib solo, pero estas diferencias son menores del 20%, es decir el intervalo de confianza para las variables principales AUC_{0-72} y C_{max} se encuentra dentro del límite recomendado para demostrar bioequivalencia (80-125 %). También se encuentra dentro de este límite el $AUC_{0-\infty}$.

Tabla 34. Análisis de bioequivalencia para las concentraciones de sunitinib KS-ONCOFARMA-02

Parámetro farmacocinético	Ratio (Test/Referencia)	Intervalo de confianza estándar (90%) (Test / Referencia)
ln (C_{max})	99,81	93,91-106,08
ln (AUC_{0-72})	108,05	101,48-115,05
ln ($AUC_{0-\infty}$)	112,91	103,66-122,98

7.4. Tolerabilidad y Seguridad

7.4.1. Reacciones adversas

KS-ONCOFARMA-01:

Durante el estudio KS-ONCOFARMA-01 se produjeron 26 acontecimientos adversos (AA), que se documentaron con arreglo a las normas establecidas en el protocolo del ensayo y que se detallan en el apartado Anexo 2. 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 sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg, 2 después de recibir sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg y 1 después de recibir sunitinib 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 sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200mg, ninguno de ellos relacionados con la medicación de estudio), ninguno se clasificó como grave. No se documentó ninguna reacción adversa grave. En la tabla 35 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 la cefalea.

Tabla 35. Reacciones adversas registradas durante el estudio KS-ONCOFARMA-01

Vol	Tratamiento	Acontecimiento adverso	Fecha de inicio	Fecha fin	Relación causal	Actitud
01	Cefalea	sunitinib 37,5 mg +400 mg de ketoconazol	02/04/2011	02/04/2011	Posible	Ninguna
01	Cefalea	sunitinib 37,5 mg +400 mg de ketoconazol	05/04/2011	05/04/2011	Posible	Ninguna
02	Nauseas	sunitinib 37,5 mg +400 mg de ketoconazol	29/05/2011	29/05/2011	Posible	Ninguna
05	Acidez	sunitinib 37,5 mg +400 mg de ketoconazol	02/04/2011	02/04/2011	Posible	Ninguna
05	Epigastralgia	sunitinib 37,5 mg +400 mg de ketoconazol	05/04/2011	05/04/2011	Posible	Ninguna
05	Pirosis	sunitinib 37,5 mg +400 mg de ketoconazol	05/04/2011	05/04/2011	Posible	Ninguna
08	Cefalea	sunitinib 25 mg + 200 mg de ketoconazol	04/06/2011	04/06/2011	Posible	Ninguna
08	Cefalea	sunitinib 25 mg + 200 mg de ketoconazol	05/06/2011	05/06/2011	Posible	Ninguna
10	Neutropenia	sunitinib 50 mg	12/07/2011	27/07/2011	Posible	Ninguna

Durante el estudio KS-ONCOFARMA-02 se produjeron 15 acontecimientos adversos (AA), que se documentaron con arreglo a las normas establecidas en el protocolo del ensayo y que se detallan en el Anexo 2. De los 15 AA, 6 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): ocho después de recibir el tratamiento con sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg y una después de recibir sunitinib 50mg.

De acuerdo a la intensidad, la mayoría de los AA fueron leves (12), 3 se clasificaron como moderados (1 caso de sinusitis y 2 síncope) ninguno de ellos relacionados con la medicación de estudio), ninguno se clasificó como grave. No se documentó ninguna reacción adversa grave. En la tabla 36 se presentan las reacciones adversas, todas ellas cedieron espontáneamente, fueron de intensidad leve, esperadas según la ficha técnica y ninguna fue clasificada como grave. Las reacciones adversas más frecuentes fueron, en su conjunto, las que afectaron al aparato gastrointestinal.

Tabla 36. Reacciones adversas registradas durante el estudio KS-ONCOFARMA-02

Vol	Tratamiento	Acontecimiento adverso	Fecha de inicio	Fecha fin	Relación causal	Actitud
1	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Flatulencia	15/04/2012	15/04/2012	Probable	Ninguna
4	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Náuseas	14/04/2012	14/04/2012	Probable	Ninguna
4	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Náuseas	15/04/2012	15/04/2012	Probable	Ninguna
5	sunitinib 50 mg	Diarrea	19/04/2012	19/04/2012	Probable	Ninguna
6	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Somnolencia	14/04/2012	14/04/2012	Posible	Ninguna
8	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Cansancio	23/04/2012	23/04/2012	Posible	Ninguna
8	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Cefalea	23/04/2012	23/04/2012	Posible	Ninguna
9	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Malestar General	21/04/2012	21/04/2012	Posible	Tratamiento
9	sunitinib 37,5 mg + 200 mg de ketoconazol	Cansancio	21/04/2012	21/04/2012	Posible	Tratamiento

Teniendo en cuenta el número de sujetos que presentaron RA en los dos ensayos analizados de forma conjunta, las pautas de tratamiento con las que más sujetos presentaron RA fueron sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400, 3 sujetos afectados de 12 tratados (25%) y con sunitinib 37,5 + ketoconazol 200 mg, 6 sujetos de 24 tratados (25%). Sin embargo con sunitinib 50 mg sólo 2 sujetos presentaron RA de 24 tratados

(8,3 %) y con la pautas de sunitinib 25 mg+ ketoconazol 200 mg sólo 1 sujeto de 6 (16,6%) .

Si tenemos en cuenta los resultados de los dos ensayos clínicos analizados de forma conjunta, la reacción adversa más frecuente fue la cefalea que se produjo en 5 ocasiones, cuatro en el primer EC y una en el segundo. Si tenemos en cuenta el órgano o sistema afectado, las reacciones adversas de tipo gastrointestinal serían las mas frecuentes, un total de 8, siendo la segunda reacción adversa más frecuente las náuseas. En la Tabla 37 se resumen las RA de forma conjunta en los dos estudios y se especifica el número de reacciones adversas respecto del número de pacientes expuestos a cada pauta de tratamiento.

Tabla 37. Resumen de las Reacciones adversas registradas los dos estudios

	sunitinib 50 N=24	sunitinib 37,5/ ketoconazol 200 N=18	sunitinib 37,5/ ketoconazol 400 N=6	sunitinib 25/ ketoconazol 200 N=6	sunitinib 25/ ketoconazol 400 N=6
Alteraciones del Sistema Nervioso					
Cefalea		1 (5,5%)	2 (33%)	2 (33%)	
Somnolencia		1 (5,5%)			
Total	0	2 (11%)	2 (33%)	2 (33%)	0
Alteraciones gastrointestinales					
Nauseas		2 (11%)	1 (16,6%)		
Acidez			1 (16,6%)		
Epigastralgia			1 (16,6%)		
Pirosis			1 (16,6%)		
Flatulencia		1 (5,5%)			
Diarrea	1 (4,2%)				
Total	1 (4,2%)	3 (16,6%)	4 (66%)	0	0
Alteraciones hematológicas					
Neutropenia	1 (4,16%)				
Total	1 (4,16%)	0	0	0	0
Alteraciones generales					
Cansancio		2 (11%)			
malestar general		1 (5,5%)			
Total	0	3 (16,6%)	0	0	0

Las RA registradas se observan con mayor frecuencia con las pautas de tratamiento de combinación de sunitinib con ketoconazol a las dosis más altas de ambos, y además coinciden con las descritas en las fichas técnicas de los dos medicamentos. En la tabla se puede comprobar como, con la pauta de tratamiento sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg, no se ha registrado ninguna reacción adversa y con la pauta de sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, sólo dos episodios de cefalea correspondientes al mismo sujeto.

7.4.2. Análisis de sangre

No se detectaron alteraciones analíticas relevantes excepto un descenso del valor de neutrófilos en el voluntario 10 en el estudio KS-ONCOFARMA-01, que se recogió como reacción adversa del sunitinib. Se realizó un análisis de control a las dos semanas y el valor se normalizó. 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.

Además, todas las serologías realizadas para el virus de la Hepatitis B, Hepatitis C y VIH, tanto en la fase de reclutamiento como en el análisis de seguridad, fueron negativas.

Análisis de la función hepática

En los dos estudios a los sujetos participantes se les realizaron una serie de análisis para valorar el perfil hepático entre los diferentes periodos y en la visita de seguridad, los resultados se recogen en el Anexo 2.

En el estudio KS-ONCOFARMA-01 todos los valores registrados se encontraban dentro de los límites de normalidad excepto 2 valores de bilirrubina, correspondientes a los siguientes sujetos: voluntario 2 en el análisis realizado previo al periodo 3 (había recibido sunitinib 50 mg en el periodo 2), voluntario 3 previo al periodo 2 (había recibido sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200mg en el periodo 1), y en el voluntario 4 el valor de AST y ALT en el análisis realizado previo al periodo 3 (había recibido sunitinib 50 mg en el periodo 2).

Respecto a la alteración correspondiente a los voluntarios 3 y 4, a los pocos días de objetivarse se les realizó un análisis de control en el que se observó una normalización de los valores (siempre previo al comienzo del siguiente periodo). En el voluntario 2, no se consideró necesario repetir el análisis porque la elevación era mínima. En la Tabla 20, se resumen las alteraciones del perfil hepático observados durante el estudio.

Tabla 38. Resumen de las alteraciones de los análisis de función hepática registradas los dos estudios

Vol	Tratamiento	Bilirrubina (0.20-1.20) (mg/dl)	AST/GOT (4-50) (U/L)	ALT/GPT (5-40) (U/L)
02	sunitinib 50 mg	1.21		
03	sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200mg	1.49		
04	sunitinib 50 mg		92	41

En el estudio KS-ONCOFARMA-02, se realizaron también análisis de función hepática antes de recibir el

tratamiento de estudio (basal), después de cada periodo coincidiendo con la extracción de las 72 h, y en la visita de seguridad, los resultados se recogen en el Anexo 2. En este estudio todos los valores registrados se encontraban dentro de los límites de normalidad.

7.4.3. Evaluación de los cambios hemodinámicas

Los datos de exploración física, constantes vitales (frecuencia cardiaca y tensión arterial), electrocardiograma y análisis obtenidos en la visita de reclutamiento también se recogen en el Anexo 2, así como su estadística descriptiva. Todos los valores obtenidos se encontraban dentro de la normalidad y no se produjeron cambios relevantes clínicamente a los diferentes tiempos con ninguno de los tratamientos en los dos estudios.

Sin embargo, decidimos hacer un análisis más detallado del intervalo QTc porque tal y como se ha descrito en la justificación de estudio, el sunitinib puede prolongarlo y, en el caso del ketoconazol, no se recomienda su administración con fármacos que lo prolongan y que se metabolizan por la misma vía.

7.4.4. Evaluación de la prolongación del QTc

El intervalo QTc fue obtenido manualmente con reglas milimetradas, por un observador experimentado independiente y evaluado conforme a las recomendaciones de la EMA y las guías ICH, tal y como se ha explicado en el apartado de Metodología.

En las figuras 11 y 12 se muestra el promedio calculado del valor del QTc en ms en cada uno de los tiempos de extracción, para cada rama de tratamiento en los dos estudios (para el grupo 1 y el grupo 2 en el EC KS-ONCOFARMA-01) y también se muestra una gráfica en la que se representan de forma conjunta los valores obtenidos en los dos estudios para las pautas de sunitinib 50 mg en dosis única y sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg.

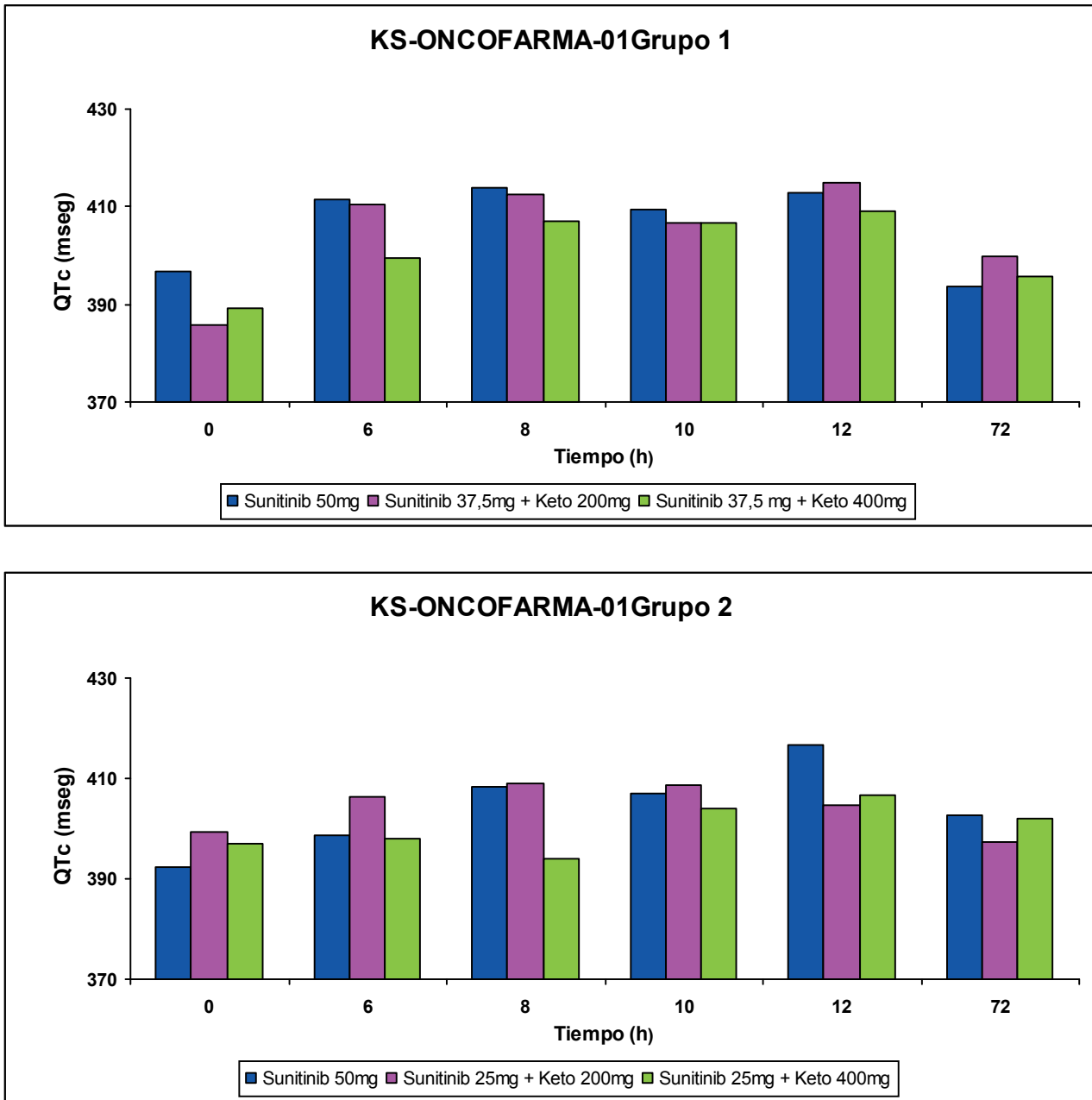


Figura 11. Gráficos los valores medios para el QTc a cada tiempo. KS-ONCOFARMA-01

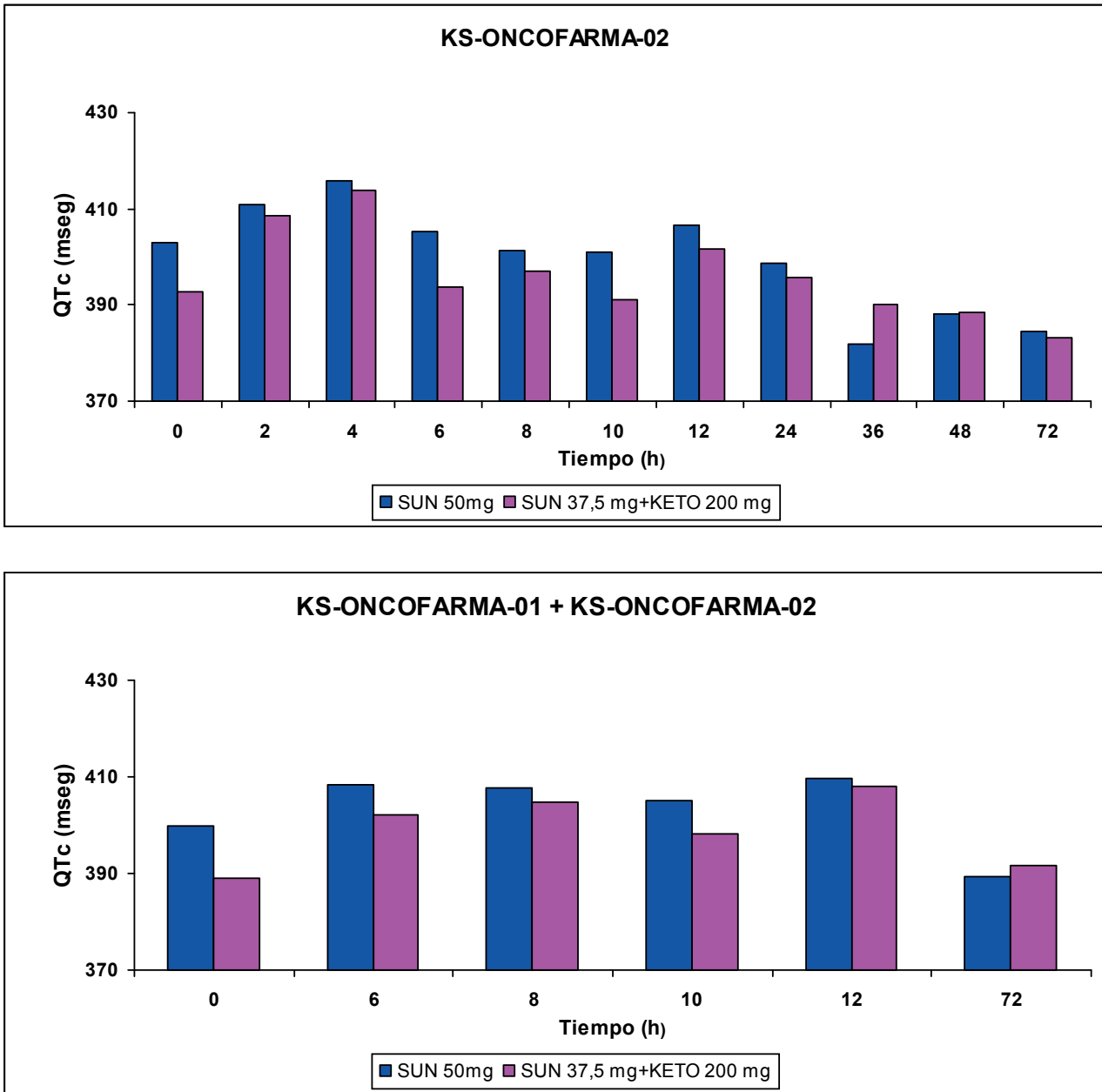


Figura 12. Gráficos los valores medios para el QTc a cada tiempo. KS-ONCOFARMA-02

En estos gráficos, se aprecia que los valores absolutos de las medias obtenidas para el QTc a cada uno de los tiempos para cada rama de tratamiento son similares, pero es importante valorar como se modifica el intervalo QTc tras tomar el medicamento y para ello se calculó la diferencia de los valores medios obtenidos a cada tiempo respecto del valor basal, estas diferencias se representan en los siguientes gráficos (Figuras 13, 14 y 15).

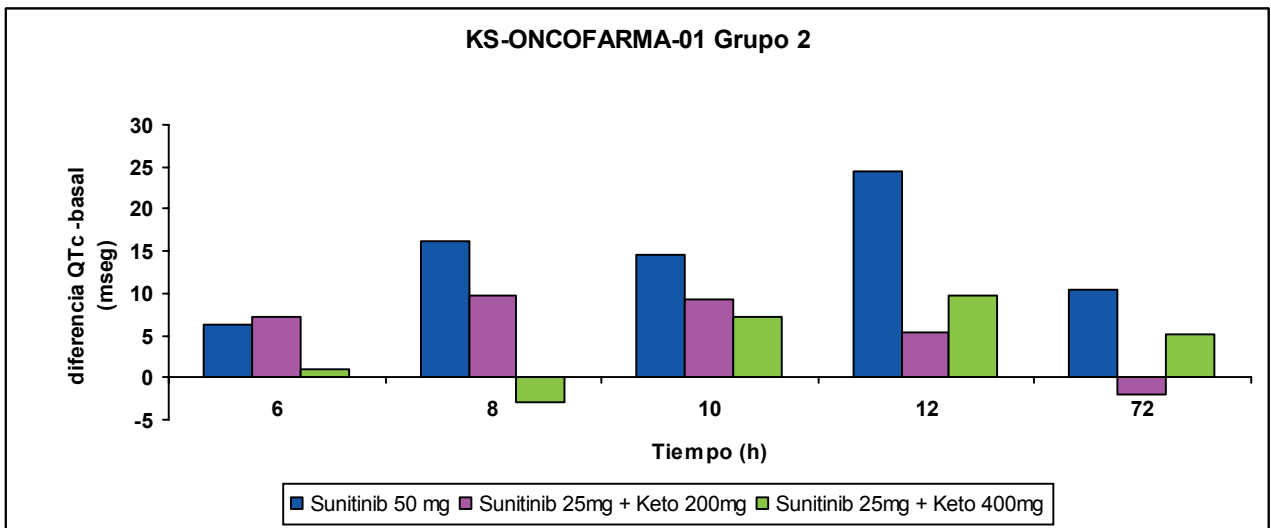
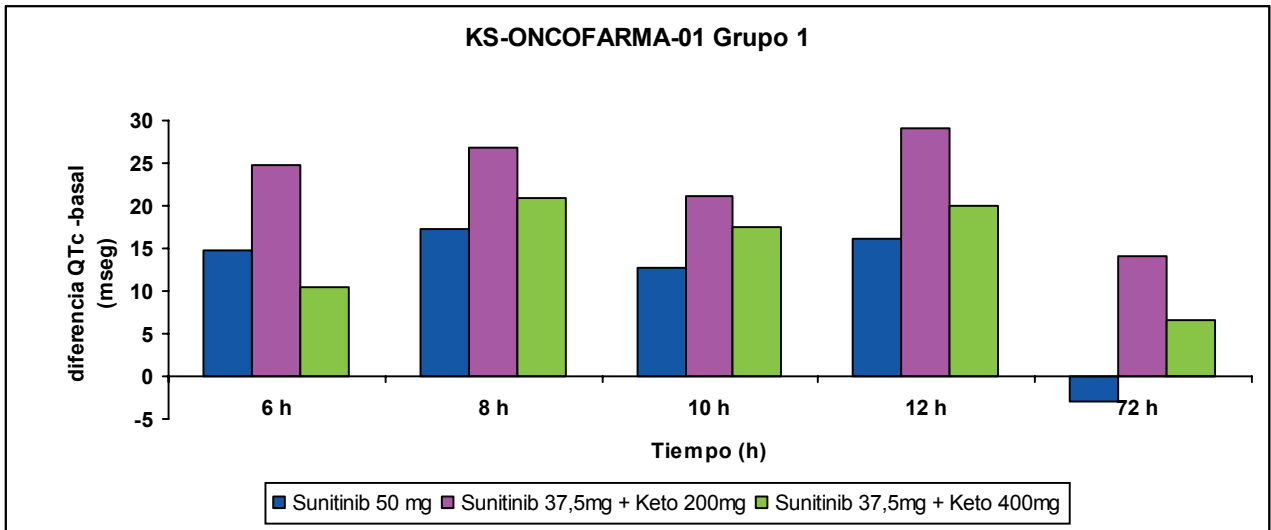


Figura 13. Gráficos de las diferencias en los valores de QTc medidos a cada tiempo respecto del valor basal. KS-ONCOFARMA-01.

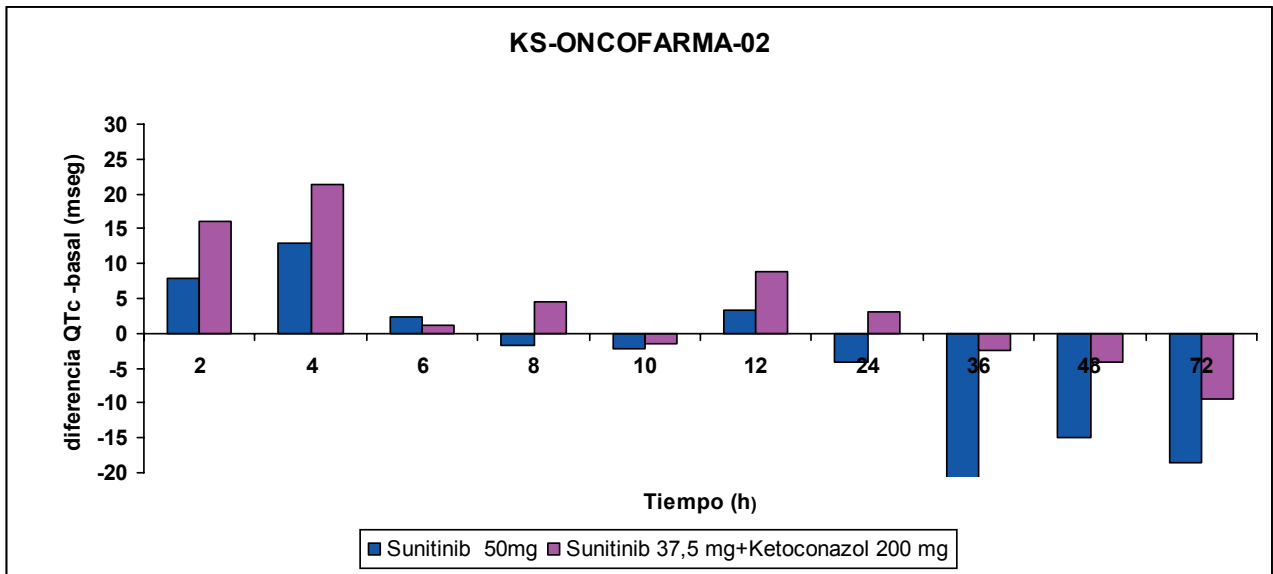


Figura 14. Gráficos de las diferencias en los valores de QTc medidos a cada tiempo respecto del valor basal. KS-ONCOFARMA-02

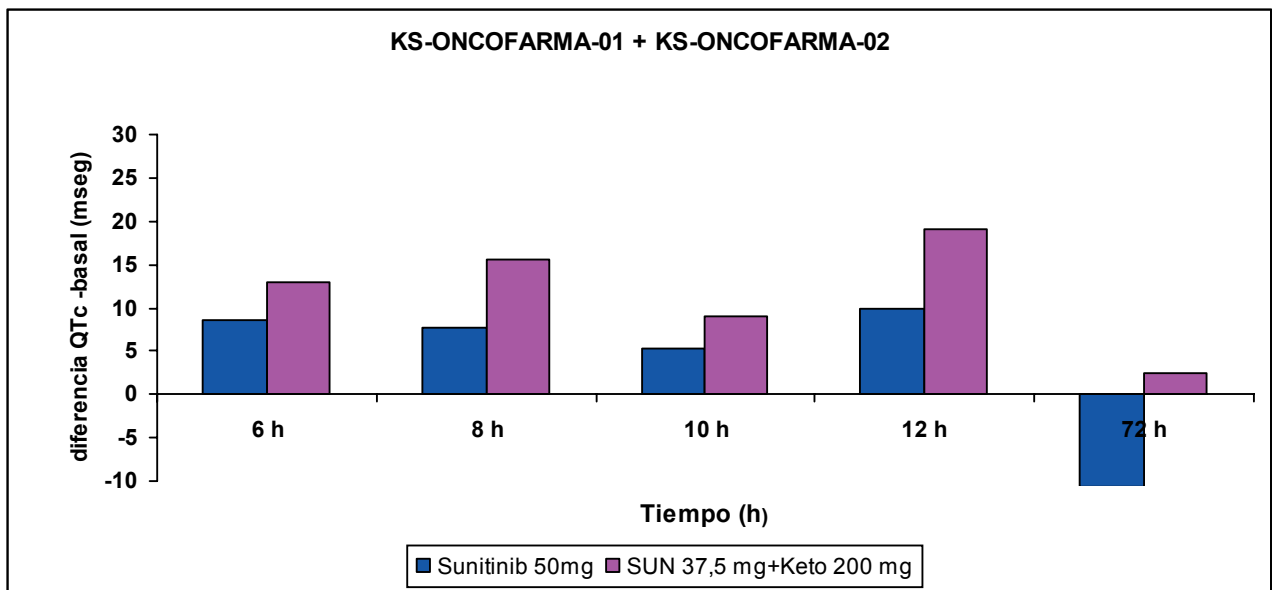


Figura 15. Gráficos de las diferencias en los valores de QTc medidos a cada tiempo respecto del valor basal en un análisis conjunto con sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg en los dos ensayos.

Los gráficos muestran cómo, en el primer ensayo, las diferencias del QTc a cada tiempo respecto del valor basal (indican la prolongación o no del intervalo), son superiores en el grupo que recibió sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg, pero en el segundo ensayo aunque también se obtuvieron diferencias respecto de la dosis única con sunitinib 50 mg, fueron menores y no a todos los tiempos. En último gráfico en el que se representa el análisis conjunto sí que parece que hay diferencias con la pauta de combinación respecto de

sunitinib solo. Otro hallazgo que sorprende es que en el grupo 1 parece que se prolonga más el intervalo con la dosis de ketoconazol 200 que con la de 400 mg. Para analizar si las diferencias observadas eran estadísticamente significativas, se decidió valorar para cada tratamiento la diferencia máxima observada respecto del valor basal y compararlas entre si.

Se calculó la diferencia entre el valor máximo del QTc (QTc max) con respecto al QTc basal para cada sujeto y tratamiento (Tablas 39 y 40) y se obtuvo el promedio de dicha diferencia para cada rama de tratamiento (Figuras 16 y 17). Los resultados se analizaron estadísticamente aplicando un análisis no paramétrico para pruebas relacionadas (*Prueba de Friedman*) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento.

Tabla 39. Diferencia del QTmax respecto al basal correspondiente al Grupo 1

	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
Análisis estadístico: Prueba de Friedman $p=0,311$			

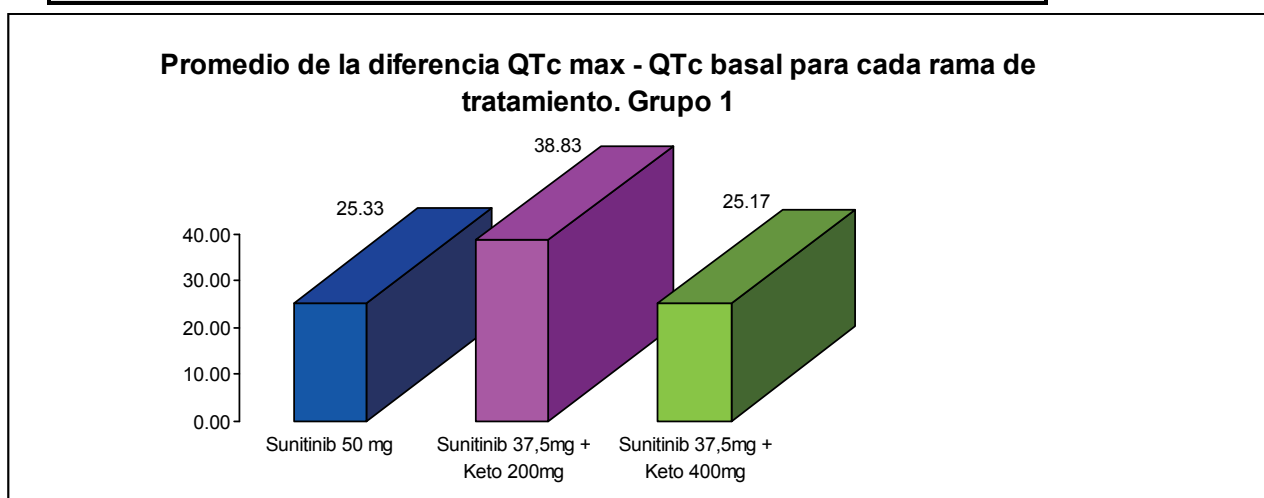


Figura 16. Diferencia entre el QTc max y el basal en el Grupo 1 de tratamiento

Tabla 40. diferencia del QTmax respecto al basal correspondiente al Grupo 2

	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
Análisis estadístico: Prueba de Friedman $p=0,449$			

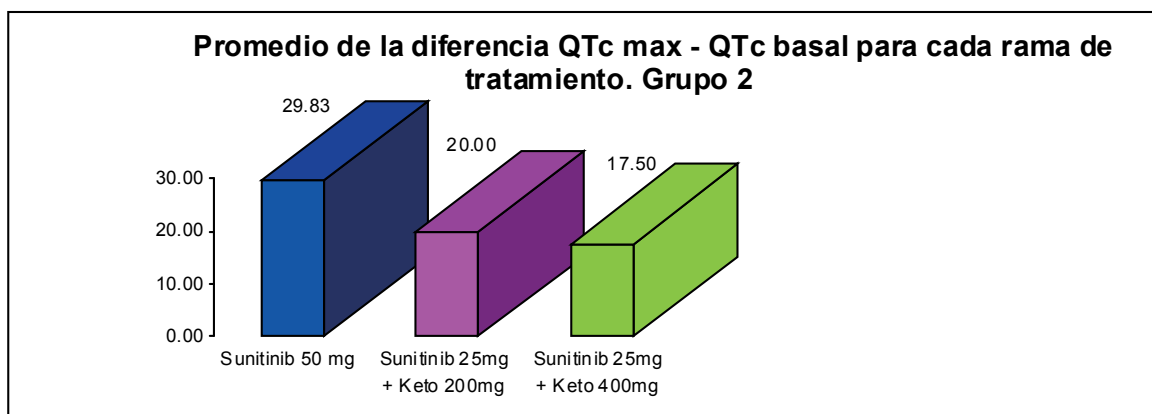


Figura 17. Diferencia ente el QTc max y el basal en el Grupo 2 de tratamiento

En el segundo ensayo, KS-ONCOFARMA-02, también se calculó la diferencia entre el valor máximo del QTc (QTc max) con respecto al QTc basal para cada sujeto y tratamiento (Tabla 41) y se obtuvo el promedio de dicha diferencia para cada rama de tratamiento (Figura 18). Tampoco las diferencias fueron estadísticamente significativas en este caso, aplicando el test de Wilcoxon.

Tabla 41. Promedio de la diferencia del QTmax respecto al basal. KS-ONCOFARMA-02

	sunitinib 50 mg	sunitinib 37,5mg + Keto 200mg
Vol 1	0	0
Vol 2	31	24
Vol 3	45	48
Vol 4	30	45
Vol 5	14	25
Vol 6	18	30
Vol 7	37	30
Vol 8	2	47
Vol 9	12	0
Vol 10	45	42
Vol 11	31	43
Vol 12	0	5
Promedio	22,08	28,25
Desviación estándar	16,67	18,09
Análisis estadístico: Test de Wilcoxon p= 0,196		

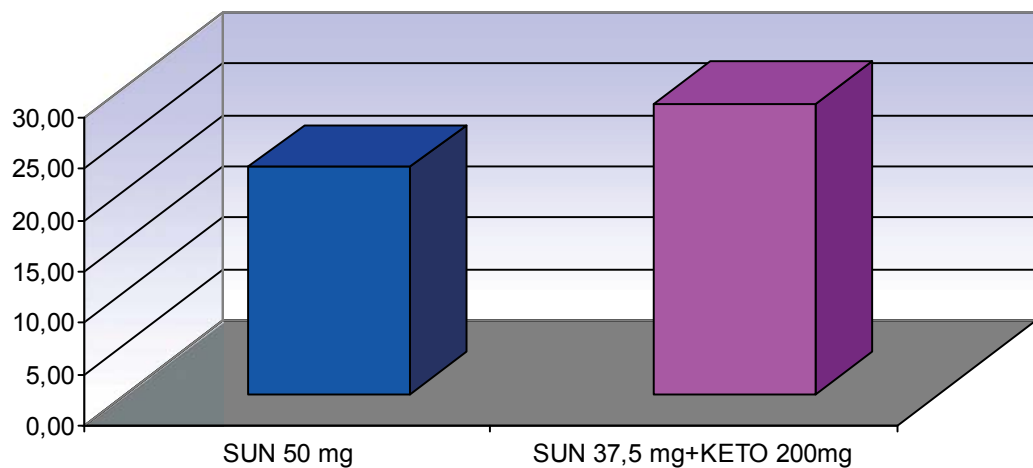


Figura 18. Promedio de la diferencia ente el QTc max y el basal para cada tratamiento. Ks-oncofarma-02

De acuerdo a las últimas recomendaciones de la EMA⁸⁹ para la evaluación del intervalo QTc en ensayos clínicos, se analizaron los valores superiores a 450, 480 y 500 ms, así como los incrementos de 30 y 60 ms. En ninguno de los ensayos se registraron valores de QTc por encima de 480 ms y sólo en dos casos en el primer ensayo se observó un incremento respecto del valor basal superior a 60 ms, correspondientes al voluntario 6, coincidiendo con frecuencias cardíacas bajas. En el estudio KS-ONCOFARMA-01 solo se obtuvieron seis valores por encima de 450 ms, todos ellos correspondiente al mismo voluntario, el número 6, asociados a frecuencias cardíacas bajas. En la tabla 42 se representan estos valores.

Tabla 42. Valores del intervalo QTc superiores a 450 ms. KS-ONCOFARMA-01

vol	tratamiento	Tiempo (h)	FC (lat/min)	QTc (ms)
6	sunitinib 50 mg	6 h	39	455
6	sunitinib 50 mg	10 h	40	455
6	sunitinib 50 mg	12 h	38	455
6	sunitinib 37,5 + ketoconazol 400 mg	6	40	455
6	sunitinib 37,5 + ketoconazol 400 mg	8	42	455
6	sunitinib 37,5 + ketoconazol 400 mg	12	38	460

En las tabla 43 y 44 y en la figura 19, se representan todos los valores o mediciones de las diferencias en el intervalo QTc a cada tiempo respecto del valor basal que fueron superiores a 30 ms.

Tabla 43. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms con sunitinib 50 mg. KS-ONCOFARMA-01

Grupo	vol	Tiempo (h)	FC (lat/min)	QTc (ms)	Diferencia QTc-Basal (ms)
1	2	8	50	418	38
1	2	10	51	412	32
1	5	8	60	385	35
1	5	10	64	385	30
1	5	12	56	395	40
2	7	8	50	428	33
2	7	10	47	438	43
2	7	12	43	450	55
2	7	72	47	432	37
2	8	6	50	417	32
2	8	8	48	425	46
2	8	10	52	410	31
2	8	12	46	430	51
2	8	72	48	425	46
2	10	12	42	450	35

Tabla 44. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms con sunitinib 37,5 + Ketoconazol. KS-ONCOFARMA-01

Grupo	vol	Tratamiento	Tiempo (h)	FC (lat/min)	QTc (ms)	Diferencia QTc-Basal (ms)
1	2	37.5 mg + 200 mg	8	51	418	43
1	2	37.5 mg + 200 mg	10	54	408	33
1	2	37.5 mg + 200 mg	12	53	408	33
1	2	37.5 mg + 400 mg	8	48	427	47
1	2	37.5 mg + 400 mg	10	55	410	30
1	3	37.5 mg + 200 mg	12	46	435	32
1	4	37.5 mg + 400 mg	10	45	436	31
1	4	37.5 mg + 400 mg	72	46	443	38
1	5	37.5 mg + 200 mg	6	65	374	34
1	5	37.5 mg + 200 mg	8	62	386	46
1	5	37.5 mg + 200 mg	10	69	370	30
1	6	37.5 mg + 400 mg	6	44	438	43
1	6	37.5 mg + 400 mg	8	46	442	47
1	6	37.5 mg + 400 mg	10	45	444	49
1	6	37.5 mg + 400 mg	12	43	440	45
1	6	37.5 mg + 200 mg	6	40	455	60
1	6	37.5 mg + 200 mg	8	42	455	60
1	6	37.5 mg + 200 mg	10	45	440	45
1	6	37.5 mg + 200 mg	12	38	460	65
1	6	37.5 mg + 200 mg	72	48	435	40
2	7	25 mg + 400 mg	8	48	425	30
2	7	25 mg + 400 mg	10	46	435	40
2	7	25 mg + 400 mg	12	45	436	41
2	7	25mg + 400 mg	72	49	425	30
2	8	25 mg + 400 mg	6	49	420	30
2	8	25 mg + 400 mg	10	48	425	35
2	8	25 mg + 400 mg	72	49	425	35
2	9	25 mg + 200 mg	10	52	419	53
2	11	25 mg + 200 mg	6	50	420	30

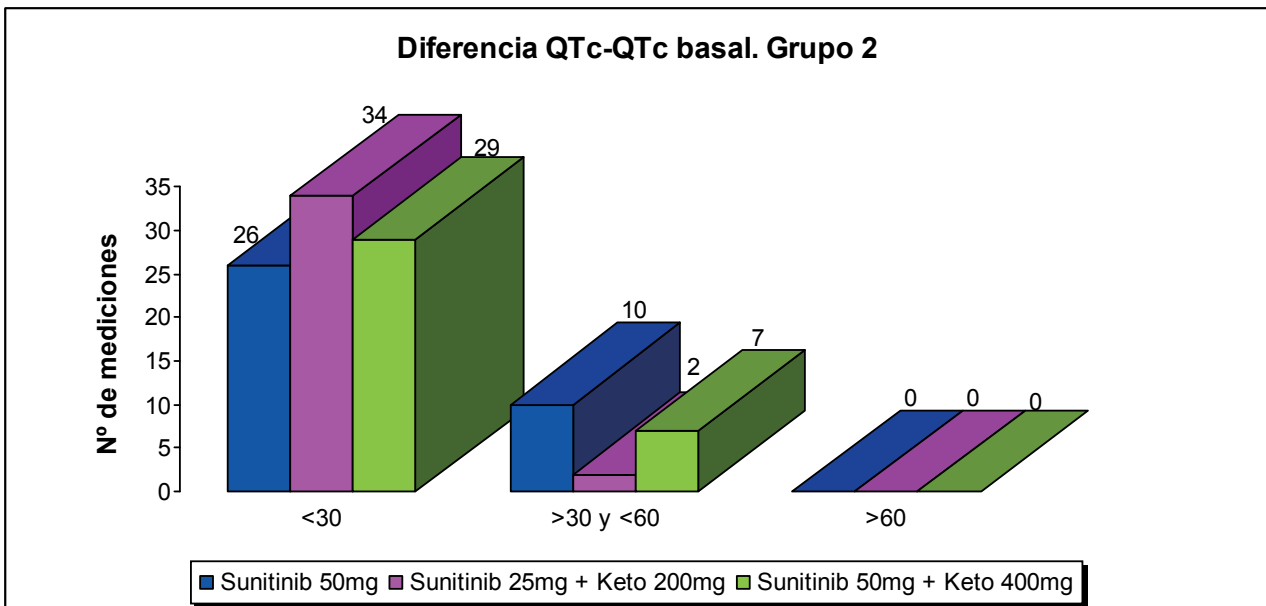
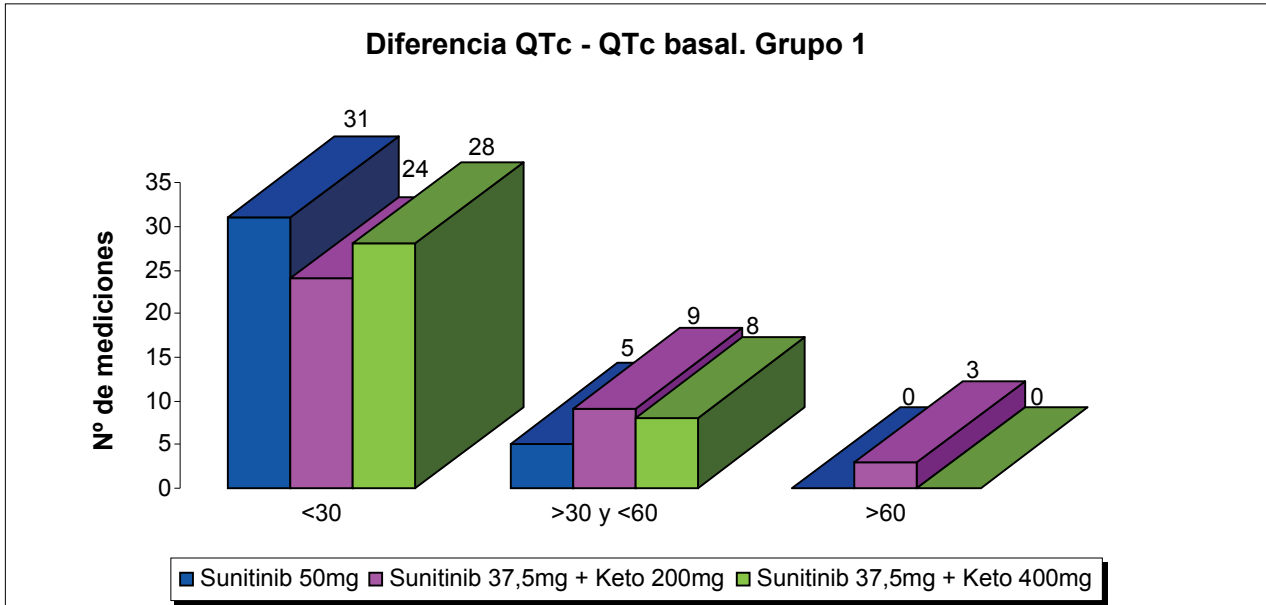


Figura 19. Gráficos de las diferencias obtenidas del QTc respecto al basal. KS-ONCOFARMA-01

Además de analizar el número de valores del intervalo QTc respecto del valor basal que aumentaron más de de 30 ms, interesa conocer el número de sujetos que presentaron estos incrementos. Así pues, con el tratamiento sunitinib 50 mg en dosis única, sumando los dos grupos, presentaron una prolongación del intervalo QTc superior a 30 ms 5 sujetos de un total de 12 tratados (41,6%).

En el grupo 1 con sunitinib 50 mg lo presentaron 2 sujetos (33,3%). Con la dosis de sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg fueron 4 sujetos de de 6 (66,6 %) y con la dosis de sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 fueron 3 sujetos de 6 tratados (50 %).

Se realizó el análisis estadístico aplicando el test Chi cuadrado con la corrección de McNemar para evaluar las diferencias entre tratamientos en cuanto al número de sujetos que presentaron prolongaciones del intervalo QTc superiores a 30. Tal y como se muestra en las tablas 45 y 46, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 45. Análisis estadístico del número de sujetos con QTc- QTc basal >30 ms. sunitinib + ketoconazol vs sunitinib 50 mg. Grupo 1. KS-ONCOFARMA-01

		sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 mg		
		Qtc-QTc basal >30 ms	No Qtc-QTc basal >30 ms	Total
sunitinib 50 mg	Qtc-QTc basal >30 ms	1	2	3
	No Qtc-QTc basal >30 ms	2	1	3
Total		3	3	6
Test de McNemar's chi2 p=1,00				
		sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg		
		Qtc-QTc basal >30 ms	No Qtc-QTc basal >30 ms	Total
sunitinib 50 mg	Qtc-QTc basal >30 ms	2	0	2
	No Qtc-QTc basal >30 ms	2	2	4
Total		4	2	6
Test de McNemar's chi2 p=0,157				

El mismo análisis se hizo en el grupo 2 para los sujetos que habían presentado prolongación del intervalo QTc > 30 ms respecto a la pauta de sunitinib 50 mg (3 sujetos) en dosis única. Con sunitinib 25 + ketoconazol 200 mg 2 sujetos de 6 (33,3%), con sunitinib 25 + ketoconazol 400 también 2 sujetos de 6 (33,3%). Se analizó estadísticamente y el resultado se muestra en las tablas:

Tabla 46. Análisis estadístico del número de sujetos con QTc- QTc basal >30 ms. sunitinib + ketoconazol vs sunitib 50 mg. Grupo 2. KS-ONCOFARMA-01

		sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg		
		Qtc-QTc basal >30 ms	No Qtc-QTc basal >30 ms	Total
sunitinib 50 mg	Qtc-QTc basal >30 ms	0	3	3
	No Qtc-QTc basal >30 ms	2	1	3
Total		2	4	6
Test de McNemar's chi2 p=0,654				
		sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg		
		Qtc-QTc basal >30 ms	No Qtc-QTc basal >30 ms	Total
sunitinib 50 mg	Qtc-QTc basal >30 ms	2	1	3
	No Qtc-QTc basal >30 ms	0	3	
Total		2	4	6
Test de McNemar's chi2 p=0,317				

En el estudio KS-ONCOFARMA-02 sólo se obtuvieron 5 valores por encima de 450 ms, que se representan en la tabla 47 y que, también en todos los casos, se asociaron a frecuencias cardíacas bajas. Sólomente afectó a 2 sujetos, uno con el tratamiento de sunitinib 50 mg en dosis única y el otro con la dosis de sunitinib 37,5 + ketoconazol 200 mg.

Tabla 47. Valores del intervalo QTc superiores a 450 ms. KS-ONCOFARMA-02

Vol	Tratamiento	Tiempo (h)	FC (lat/min)	QTc (ms)
3	Sunitinib 50 mg	2 h	40	455
3	Sunitinib 50 mg	12 h	42	452
1	Sunitinib 37,5 + Ketoconazol 200 mg	Basal	42	450
1	Sunitinib 37,5 + Ketoconazol 200 mg	4 h	40	452
1	Sunitinib 37,5 + Ketoconazol 200 mg	8 h	41	451

En ningún caso se observaron incrementos del intervalo superiores a 60 ms. Sólo se produjeron incrementos entre 30 y 60 ms en 5 sujetos con sunitinib 50 mg (41,6%) y 5 sujetos con sunitinib 37,5 + ketoconazol 200 mg (41,6%) (Tablas 48 y 49) y Figura 20.

Tabla 48. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms sunitinib 50 mg. KS-ONCOFARMA-02

Vol	Tratamiento	Tiempo (h)	FC (lat/min)	QTc (ms)	Diferencia QTc-Basal (ms)
2	sunitinib 50 mg	10	420	52	31
3	sunitinib 50 mg	2	455	40	45
3	sunitinib 50 mg	4	445	43	35
3	sunitinib 50 mg	6	450	41	40
3	sunitinib 50 mg	12	452	42	42
3	sunitinib 50 mg	48	445	42	35
7	sunitinib 50 mg	2	437	48	37
10	sunitinib 50 mg	2	438	44	38
10	sunitinib 50 mg	4	445	43	45
10	sunitinib 50 mg	6	442	43	42
10	sunitinib 50 mg	8	431	48	31
10	sunitinib 50 mg	10	431	46	31
10	sunitinib 50 mg	12	435	45	35
11	sunitinib 50 mg	10	391	65	31

Tabla 49. Valores de los incrementos del QTc respecto del valor basal superiores a 30 ms. sunitinib 37,5 + ketoconazol. KS-ONCOFARMA-02

vol	Tratamiento	Tiempo (h)	FC (lat/min)	QTc (ms)	Diferencia QTc-Basal (ms)
3	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	2	435	45	33
3	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	4	450	41	48
3	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	72	437	45	35
4	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	2	432	47	45
4	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	4	425	47	38
4	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	8	429	48	42
4	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	10	425	48	38
4	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	12	428	49	41
4	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	36	426	46	39
4	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	48	421	49	34
8	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	2	406	55	46
8	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	4	407	53	47
8	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	8	395	59	35
8	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	12	400	56	40
10	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	4	428	47	42
10	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	6	420	47	34
10	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	12	423	50	37
10	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	36	420	48	34
11	sunitinib 37,5+ketoconazol 200	4	405	56	43

En la Figura 20 se muestra la diferencia entre el QTc a cada tiempo respecto del QTc Basal con los dos tratamientos del estudio, se representan todas las determinaciones agrupándolas en los rangos: <30 ms, 30-60 ms y >60ms.

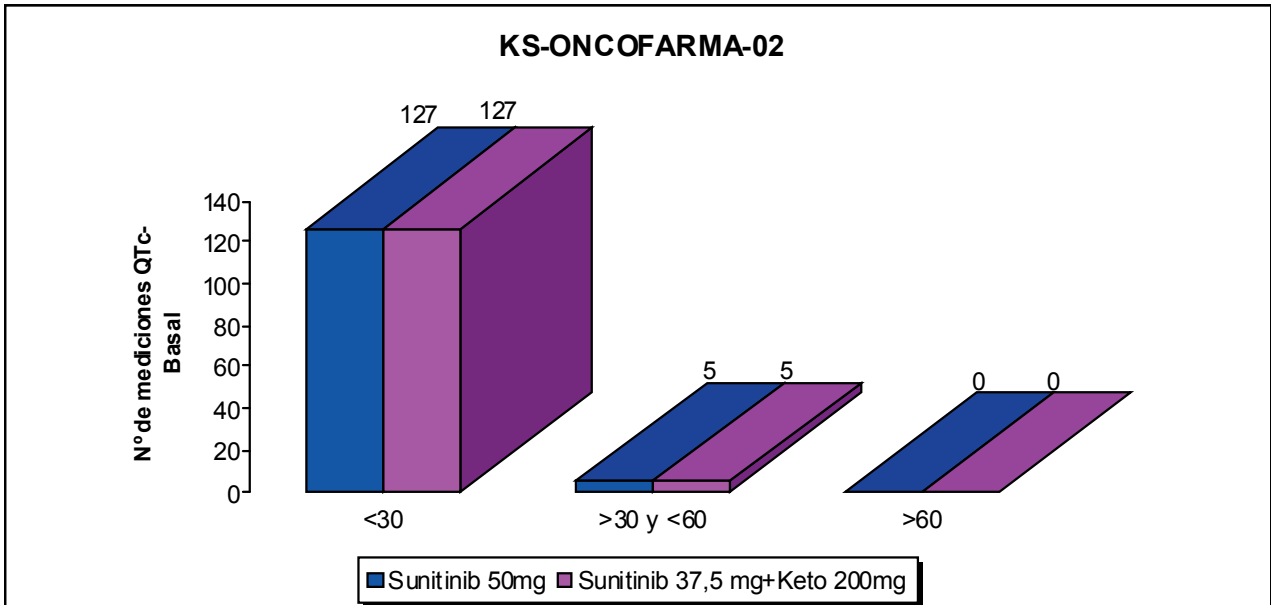


Figura 20. Gráficos de las diferencias obtenidas del QTc respecto al basal. KS-ONCOFARMA-02

Aunque claramente el número de sujetos que presentaron una prolongación del intervalo QTc superior a 30 fue el mismo en cada grupo, también se hizo el análisis estadístico (Tabla 50) y las diferencias no fueron estadísticamente significativas

Tabla 50. Análisis estadístico del número de sujetos con QTc- QTc basal >30 ms. Sunitinib + ketoconazol vs sunitib 50 mg. KS-ONCOFARMA-02

		Sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg		Total
		Qtc-QTc basal >30 ms	No Qtc-QTc basal >30 ms	
Sunitinib 50 mg	Qtc-QTc basal >30 ms	3	2	5
	No Qtc-QTc basal >30 ms	2	5	7
Total		5	7	12
Test de McNemar's chi2 = 1.00				

8. DISCUSIÓN

8.1. Farmacocinética

En cada uno de los ensayos se incluyeron 12 sujetos, que completaron los estudios de acuerdo con el protocolo y sus datos se han incluido en el análisis farmacocinético y de bioequivalencia. En el análisis de seguridad se han incluido también los 24 voluntarios. Tal y como se ha especificado en la justificación, en el segundo ensayo, para demostrar la bioequivalencia, se incluyeron 12 sujetos, que es lo que establecen las Guías Europeas de Bioequivalencia.

En el primer ensayo clínico, KS-ONCOFARMA-01, se investigaron 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 o 400mg día durante 5 días.

En el segundo EC, KS-ONCOFARMA-02, se investigaron las características farmacocinéticas de sunitinib 37,5 mg, asociado a ketoconazol 200 mg, en comparación con sunitinib 50 mg, administrado en dosis única, es decir, una de las pautas correspondientes al grupo 1 del primer ensayo.

El análisis farmacocinético de los datos se realizó con una aproximación independiente de modelo, como recomiendan las autoridades reguladoras europeas y americanas sobre la investigación de biodisponibilidad y bioequivalencia⁸⁴.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos por el método independiente de modelo para la pauta de sunitinib 50 mg, se correlacionan con los publicados en la literatura²⁹. A esta dosis estuvieron expuestos en total 24 sujetos, 12 en el primer estudio (6 en cada grupo) y 12 en el segundo. Los resultados farmacocinéticos en los dos ensayos para la dosis única de 50 mg de sunitinib fueron similares. Tras la administración oral de sunitinib, generalmente se observan las concentraciones máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas (T_{max}) y en nuestro caso ha sido de $6,83 \pm 0,98$ h en el grupo 1, $6,00 \pm 1,26$ h en el grupo 2 y $7,42 \pm 1,26$ h en el segundo ensayo.

El volumen aparente de distribución (V_d) para sunitinib 50 mg fue elevado: $1584,63 \pm 447,08$ l en el primer grupo, $1451,2 \pm 121,3$ en el segundo y $1571,86 \pm 405,2$ para en el segundo ensayo, teniendo en cuenta que los valores en nuestro estudio están ajustados a la biodisponibilidad, que en la literatura, está descrito que es de aproximadamente un 50%⁹¹. El resultado es 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 bien a los tejidos.

La vida media ($T_{1/2}$) es de alrededor de $29,77 \pm 5,61$ h para sunitinib 50 mg en los voluntarios del primer grupo, $24,57 \pm 2,44$ h para el grupo 2 y $26,4 \pm 5,01$ h en el segundo ensayo. La $T_{1/2}$ descrita en la literatura es de 40 - 60 horas, nuestro resultado es razonable ya que se ha administrado una dosis de 50 mg y sólo se han realizado extracciones hasta las 72 h, de hecho el área extrapolada es superior al 20%, aspecto que contribuye a explicar las diferencias encontradas.

En el **grupo 1** con las dos pautas de combinación con ketoconazol, se obtienen concentraciones plasmáticas algo superiores a las que se obtienen con sunitinib 50 mg (A), siendo la **C_{max}** con la pauta que combina Ketoconazol 200mg (B) de $34,27 \pm 8,64$ ng/ml y con ketoconazol 400mg (C) $35,19 \pm 8,15$ ng/ml respecto de $33,58 \pm 6,57$ ng/ml con A. En cuanto al **AUC₀₋₇₂**, también con la pauta B y C se obtienen valores superiores que con sunitinib 50 mg ($1147,38 \pm 347,15$ ng*h/ml), siendo $1294,16 \pm 360,30$ ng*h/ml con B y $1422,06 \pm 383,81$ ng*h/ml con C. En la literatura el **AUC₀₋₇₂** descrito para la dosis de 50 mg en equilibrio estacionario es de 1.113 ng*h/ml²⁹.

Por lo tanto, tanto la **C_{max}** como el **AUC₀₋₇₂**, aumentan al añadir el ketoconazol en relación directa con el aumento de su dosis. También son más prolongados los valores de **T_{máx}** y **T_{1/2}** de las pautas que combinan Ketoconazol respecto a la dosis única de sunitinib 50 mg.

En este grupo, el ANOVA muestra diferencias significativas, las combinaciones con ketoconazol tienen mayor **AUC₀₋₇₂** que el sunitinib solo, pero siguen siendo bioequivalentes porque estas diferencia no superan el 20%, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la pauta de tratamiento sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg y sunitinib 50 mg, para la **C_{max}**. Los intervalos de confianza se encuentran dentro de los límites aceptados (80-125%): el cociente es de 113.89% para **AUC₀₋₇₂** y 101.13% para **C_{max}**, 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.

Para saber cuanto aumentan el **AUC₀₋₇₂** y la **C_{max}** de forma absoluta al combinar el ketoconazol respecto de sunitinib 50 mg en dosis única podemos ajustar estos parámetros por la dosis:

	AUC/Dosis	Incremento AUC vs Sunitinib 50	C_{max}/Dosis	Incremento C_{max} vs Sunitinib 50
Sunitinib 50 Mg	22,94		0,67	
Sunitinib 37.5 + Ketoconazol 200	34,5	56,8 %,	0,91	35,8%
Sunitinib 37.5 + Ketoconazol 400	37,92	65,6%.	0,93	38,8%

En el caso de la combinación sunitinib 37,5 + ketoconazol 200 el aumento porcentual es un 56,8 %, es decir he bajado la dosis un 25% pero he incrementado el AUC un 50,6%. Para la pauta sunitinib 37,5 + ketoconazol 400 es de un 65,6%. En cuanto a la Cmax, la dosis de sunitinib 37,5 +ketoconazol 200 supondría un 35,8% de aumento y para la dosis de sunitinib 37,5 +ketoconazol 400 el aumento proporcional sería de un 38,8%.

En el análisis de bioequivalencia 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 del primer estudio porque había 6 secuencias diferentes de tratamiento en cada uno de los grupos con solo 1 sujeto por secuencia. No obstante, se debe tener en cuenta que en los estudios cruzados cada sujeto se compara consigo mismo y el periodo de lavado es suficiente para que no exista efecto de arrastre del primer tratamiento sobre el segundo, 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 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 Cmax es de $35,48 \pm 3,18$ ng/ml con sunitinib 50 mg, $22,79 \pm 2,73$ ng/ml con B y $24,04 \pm 3,24$ ng/ml con C. En cuanto al AUC₀₋₇₂, el valor es de $1041,96 \pm 133,54$ ng*h/ml con sunitinib 50, con B $767,83 \pm 106,08$ ng*h/ml y con C $850,60 \pm 111,35$ pg*h/ml.

Si ajustamos por la dosis al igual que ocurría con la pauta de sunitinib 37,5 mg, también se observa un aumento en el AUC y Cmax:

	AUC/Dosis	Incremento AUC vs sunitinib 50	Cmax/Dosis	Incremento Cmax vs sunitinib 50
sunitinib 50 mg	20,83		0,70	
sunitinib 25 + ketoconazol 200	30,71	47,4 %,	0,91	30,2%
sunitinib 25 + ketoconazol 400	34	63.2%.	0,96	37,1%

El aumento porcentual que se observa es similar a lo observado con la pauta de 37,5 mg (alrededor de un 50% en el caso de la combinación con 200 mg y de un 60% con 400 mg).

Sin embargo, en el grupo 2 ninguna pauta de combinación con ketoconazol resulta bioequivalente respecto de sunitinib 50 mg, en este caso debemos tener en cuenta que realmente pasar de 25 a 50 mg supone un incremento de la dosis de un 100%.

Al administrar 200 mg de ketoconazol en los dos grupos de tratamiento los resultados obtenidos para el AUC₀₋₇₂ de sunitinib parecían similares a los obtenidos cuando se administró 400 mg en los dos grupos de

tratamiento. De hecho el incremento porcentual cuando se ajusta por la dosis no es muy diferente (aproximadamente un 10%). Aún así, 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% (84,61-98,30%) para AUC_{0-72} y 97,12 % (89,63-105,24%) para la C_{max} para el grupo 1 y de 90,18% (81,44-99,87%) para AUC_{0-72} y 95,05% (86,20-104,82%) para C_{max} , para el grupo 2.

Estos resultados indican que con las dos dosis de ketoconazol utilizadas se inhibe el citocromo de forma similar, motivo por el cual para el segundo ensayo clínico se decidió utilizar la dosis baja, 200 mg, que además se relaciona con un mejor perfil de seguridad.

En resumen en el grupo 1, con la dosis de 37,5 mg de sunitinib, tanto el AUC_{0-72} como el $AUC_{0-\infty}$, la C_{max} y la $t_{1/2}$ se incrementan al combinar el sunitinib con el ketoconazol y este incremento es mayor al aumentar la dosis administrada de ketoconazol, pero los tratamientos son bioequivalentes porque estas diferencias no superan el 20%. Sin embargo, en el grupo 2 con la dosis de 25 mg de sunitinib tanto el AUC_{0-72} como el $AUC_{0-\infty}$ y la $t_{1/2}$ son menores con la combinación de ketoconazol y los tratamientos no resultan bioequivalentes, aunque al ajustar por la dosis los resultados de los parámetros farmacocintéticos que se obtienen son similares a los del grupo 1.

En el segundo EC, KS-ONCOFARMA-02, en el ANOVA también se detectaron diferencias estadísticamente significativas para el AUC_{0-72} , la combinación sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg aumentó el AUC_{0-72} en comparación con el sunitinib 50 mg en dosis única, pero los dos tratamientos son bioequivalentes porque estas diferencias son superan el 20%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la C_{max} . Los intervalos de confianza están dentro de los límites aceptados (80-125%): el cociente es de 108,05% para AUC_{0-72} y 99,81% para C_{max} , con un intervalo de confianza de 101,48-115,05% y 93,91-106,08%, respectivamente. En este análisis no se detectó efecto periodo ni efecto secuencia y el periodo de lavado entre las dos dosis fue suficiente, ya que ningún sujeto presentó concentraciones detectables de sunitinib al inicio del segundo periodo.

Cuando hicimos el ajuste por la dosis:

	AUC/Dosis	Incremento AUC vs sunitinib 50	Cmax/Dosis	Incremento Cmax vs sunitinib 50
sunitinib 50 mg	20,35		0,64	
sunitinib 37,5 + ketoconazol 200	29,30	43,98 %	0,85	24,7 %

En la literatura se describe una variabilidad interindividual para la C_{max} de alrededor de un 30%⁸⁵, y en nuestro estudio el coeficiente de variación es más bajo, de 18,8 % en el grupo 1, 8,5% en el grupo 2 y 22,89% en el segundo ensayo. En cuanto al AUC₀₋₇₂ la variabilidad descrita en la literatura es superior a un 30 %⁸⁵ y ha resultado similar en el grupo 1 del primer estudio (30,2%), pero menor en el grupo 2 (12,8%) y en el segundo ensayo (27,43%). Las diferencias que vemos entre los dos ensayos y en el primer estudio entre el grupo 1 respecto del grupo 2, se explican porque tanto en el grupo 1 como en el segundo ensayo había algún sujeto que se comportaba de manera muy diferente al resto, alcanzándose en sangre concentraciones más bajas del fármaco y con una AUC₀₋₇₂ y C_{max} mucho menores también, probablemente debido a un metabolismo más rápido. El primer estudio, además, nos permitió hacer el cálculo de la variabilidad intraindividual que realmente es importante para el estudio de bioequivalencia y fue muy baja. Para el AUC₀₋₇₂ fue de un 6,98% en el grupo 1 y 9,50% en el grupo 2, y para la C_{max} 7,48% y 9,10%, respectivamente. La variabilidad intraindividual, descrita en el segundo estudio, también fue muy baja, de un 8,48% para el AUC y de un 8,2% para la C_{max}.

Esta baja variabilidad intraindividual, probablemente se relacione, en primer lugar, con el tipo de población, ya que la mayor parte de los datos cinéticos que disponemos del sunitinib, provienen de estudios realizados en pacientes, y en segundo lugar con el control tan estrecho que se hizo en cuanto a la toma de medicación, dieta y otras condiciones ambientales de los sujetos durante los estudios. Además, explica que con sólo 6 sujetos en el primer estudio obtuvieramos un resultado de bioequivalencia, que luego confirmamos en el segundo.

8.2. Seguridad

Analizando de forma conjunta las reacciones adversas (RA) registradas en los dos estudios, observamos que son más frecuentes con las pautas de tratamiento de combinación de sunitinib con ketoconazol y a las dosis más altas de ambos. Teniendo en cuenta el número de sujetos que presentaron RA en los dos ensayos analizados de forma conjunta, las pautas de tratamiento con las que más sujetos presentaron RA fueron sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400, 3 sujetos afectados de 12 tratados (25%) y con sunitinib 37,5 + ketoconazol 200 mg, 6 sujetos de 24 tratados (25%). Sin embargo, con sunitinib 50 mg sólo 2 sujetos presentaron RA de 24 tratados (8,3%) y con la pauta de sunitinib 25 mg+ ketoconazol 200mg, sólo 1 sujeto de 6 (16,6%).

Si tenemos en cuenta la clasificación por órganos y sistemas, el más afectado es el gastrointestinal, con ocho episodios en total y, en segundo lugar, las neurológicas, con seis, cuatro de ellas cefaleas. Estas reacciones adversas fueron leves y esperadas, ya que todas eran conocidas y descritas en las fichas técnicas de los fármacos del estudio.

En el caso del ketoconazol:

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náusea y vómitos, dolor abdominal, Poco frecuentes: diarrea, dispepsia.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: Poco frecuentes: dolor de cabeza, mareos y fotofobia.

- En el caso de sunitinib:

Trastornos hematológicos: Muy Frecuentes: neutropenia.

Trastorno del sistema nervioso: Muy frecuente: cefalea.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: nauseas, flatulencia, diarrea, reflujo gastroesofágico.

Es importante señalar que algunas reacciones adversas como cefalea, cansancio o insomnio, son habituales en los sujetos que ingresan como voluntarios sanos durante tantas horas en una Unidad de Ensayos, ya que es un cambio en sus hábitos, se trastocan las horas de sueño, están muchas horas en un espacio cerrado, hacen un periodo de ayuno prolongado, y están sometidos a cierto grado de estrés, de hecho con la pauta de tratamiento Sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg, no se registró ninguna reacción adversa, y, sin embargo con la pauta de Sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg, dos episodios de cefalea, lo cual podría ser explicado por una sensibilidad individual mayor al fármaco, por los aspectos mencionados y también por tratarse de una muestra pequeña de sujetos.

No se detectaron alteraciones clínicas o analíticas relevantes excepto un descenso del valor de neutrófilos en un voluntario en el primer estudio, que se recogió como reacción adversa, y que se normalizó a las dos semanas al hacer el análisis de control. 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.

Debido al potencial riesgo hepatotóxico de los fármacos del estudio, descritos en sus respectivas fichas técnicas, a los sujetos participantes se les realizaron una serie de análisis para valorar el perfil de seguridad hepático (AST, ALT, FA, GGT, LDH y bilirrubina) antes de recibir el tratamiento de estudio (basal) después de cada periodo de tratamiento y en la visita de seguridad. En el segundo estudio, se registraron 3 parámetros por encima del límite de la normalidad, dos voluntarios presentaron un aumento de Bilirrubina (1,21 y 1,49) y otro voluntario un aumento de los valores de transaminasas hepáticas (AST: 92 y ALT: 41), pero ningún caso fue clínicamente relevante y los valores se normalizaron en un análisis de control realizado a los pocos días. El resto de valores registrados se encontraron dentro de los límites de la normalidad y no se produjeron cambios significativos tras la administración de los tratamientos.

Tanto las cifras de tensión arterial, la frecuencia cardiaca y el electrocardiograma, se mantuvieron dentro de límites fisiológicos durante todo el ensayo, sin que se detectaran alteraciones clínicamente relevantes.

En cuanto a la evaluación de los cambios en el intervalo QTc del ECG, si nos fijamos en el promedio de los datos obtenidos en los diferentes voluntarios en cada uno de los grupos, 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 4 h horas tras la administración del fármaco, que se mantienen coincidiendo con las concentraciones máximas de sunitinib (de 6 a 12 horas), tras las que tienden a volver a los valores basales, es decir, habría 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 cuando se analizó la diferencia entre el QTc máximo obtenido y el QTc basal para cada tratamiento.

De acuerdo a las últimas recomendaciones de la EMA⁹⁰ para la evaluación del intervalo QTc en ensayos clínicos, se analizaron los valores superiores a 550, 480 y 500 ms, así como los incrementos de 30 y 60 ms. En ninguno de los ensayos se registraron valores de QTc por encima de 480 ms. En el estudio KS-ONCOFARMA-01 sólo se obtuvieron seis valores por encima de 450 ms, todos ellos correspondiente al mismo voluntario (nº 6) y asociados a frecuencias cardíacas bajas, y sólo en dos casos se observó un incremento respecto del valor basal superior a 60 ms, también el el voluntario nº 6, coincidiendo con frecuencias cardíacas muy bajas, de 38 y 42 lpm.

Teniendo en cuenta el número de sujetos que presentaron prolongaciones del intervalo superiores a 30 ms, con el tratamiento sunitinib 50 mg en dosis única, sumando los dos grupos fueron 5 sujetos de un total de 12 tratados (41,6%). Con sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg fueron 4 sujetos de de 6 (66,6%) y, con la dosis de sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 400 fueron 3 de 6 tratados (50%). En el grupo 2 se observaron menos casos, con sunitinib 25 mg + ketoconazol 200 mg fueron 2 sujetos de 6 (33,3%) y con sunitinib 25 mg + ketoconazol 400 mg, también 2 sujetos de 6 (33,3%). En este EC, por lo tanto, el tratamiento con sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg fue con el que mayor número de sujetos presentó una prolongación del intervalo QTc mayor de 30 ms. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En el estudio KS-ONCOFARMA-02 sólo se obtuvieron 5 valores por encima de 450 ms y, también en todos los casos, se asociaron a bajas frecuencias cardíacas. Sólomente lo presentaron 2 sujetos, uno con el tratamiento de sunitinib 50 mg en dosis única y el otro con la dosis de sunitinib 37,5 mg+ ketoconazol 200 mg. En ningún caso se observaron incrementos del intervalo superiores a 60 ms. Sólo se produjeron aumentos entre 30 y 60 ms en 5 sujetos con sunitinib 50 mg (41,6%) y 5 sujetos con sunitinib 37,5 mg + Ketoconazol 200 mg (41,6%).

En resumen, en ninguno de los dos ensayos se observa que el riesgo de prolongación del intervalo QTc sea mayor con la combinación de sunitinib + ketoconazol que con la pauta de sunitinib en dosis única de 50 mg.

Para los valores de QTc mayores de 450 ms, medidos de forma repetida manualmente con regla de ECG, se observaron valores menores de 430 ms cuando el QTc se recalculó 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. Esto ya aparece descrito en las guías de la EMA, en las que se especifica que las correcciones mencionadas son las utilizadas habitualmente, pero no son fiables cuando las frecuencias cardiacas son muy bajas ni cuando son muy altas; por eso se debe realizar siempre una evaluación minuciosa de todos los valores altos (tanto absolutos como los incrementos) de forma individual, tal y como se ha hecho en este trabajo.

8.3. Aplicabilidad en el futuro

Los resultados obtenidos en este trabajo podrían ser aplicables en la práctica clínica diaria de los pacientes que necesitan recibir el tratamiento con sunitinib, al igual que ocurre con los estudios de bioequivalencia para comercializar medicamentos genéricos, para los que no se exige la realización de un ensayo clínico de eficacia y seguridad. Sin embargo, en este caso sería aconsejable realizar un ensayo clínico para evaluar la seguridad del tratamiento con sunitinib 37,5 mg + ketoconazol en pacientes, ya que este tratamiento no se ha administrado en dosis múltiples anteriormente a ningún sujeto.

En el caso concreto de la pauta utilizada en este trabajo es importante destacar que se ha producido un hecho significativo ya que el 29 de julio de 2013 la Agencia española del Medicamento (AEMPS) publicó un comunicado del Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CHMP) en el que se notificaba la suspensión de la comercialización del ketoconazol en comprimidos por vía oral por una relación beneficio/riesgo desfavorable. Este Comité realizó una revisión de todos los datos disponibles a partir de estudios preclínicos y clínicos y tomó esta decisión porque aunque la hepatotoxicidad con los imidazoles era bien conocida, se producía con mayor frecuencia con ketoconazol que con otros y en ocasiones muy al inicio del tratamiento, sin conocerse bien la causa desencadenante, y por lo tanto, sin poder tomar medidas para prevenirla. Además, había otros fármacos disponibles de similar eficacia.

En el momento actual se podría utilizar otro fármaco seguro y que inhibiera el citocromo CYP3A4 de forma similar, como por ejemplo el ritonavir. En un artículo publicado en el que se administraba sunitinib a pacientes en tratamiento con ritonavir y, basándose en los resultados obtenidos, se recomienda reducir la dosis de sunitinib a 37,5 mg, ya que el ritonavir aumenta también el AUC en un 50%⁹². En otro estudio publicado se observa que el ritonavir a dosis de 100 mg/día actúa como un potente inhibidor del CYP3A4⁹³

Para continuar con la línea de investigación abierta lo siguiente a realizar sería un EC fase II-III en pacientes, ya que difícilmente se podría justificar administrar dosis múltiples de sunitinib a voluntarios sanos. El objetivo fundamental sería evaluar la seguridad de la combinación ya que la eficacia del sunitinib ha sido evaluada previamente y hemos demostrado que las formulaciones son bioequivalentes, pero, en todo caso, la eficacia se tendría en cuenta como objetivo secundario.

Este EC fase II-III sería fundamental para establecer el balance beneficio/riesgo de la combinación sunitinib + ketoconazol y lo que marcaría su verdadera utilidad en la práctica clínica diaria. En cuanto a su diseño, se trataría de un EC controlado con la dosis habitual de sunitinib y aleatorizado, ya que no se conoce qué ventajas e inconvenientes representa la combinación en relación con el tratamiento estándar; en nuestro caso pretendemos que no suponga más riesgo para el paciente. El estudio debe realizarse intentando reproducir las condiciones de uso habituales lo cual resulta muy difícil cumplir porque por mucho que se intente, la situación en que se encuentra un paciente incluido en un ensayo clínico difiere de las circunstancias normales y corrientes en las que se trata a un paciente habitualmente. La cantidad de controles y la calidad de los mismos suele ser mayor que la que se realiza en la práctica clínica habitual. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este ensayo Fase II-III, sería el que podría establecer directamente la indicación de la combinación, y que, por lo tanto, la población de pacientes que se incluya debe ser lo más parecida posible a la población que va a recibir posteriormente este tratamiento. En cuanto a los sesgos que pueden influir sobre los resultados en esta fase son muy numerosos, por ello la mejor forma de reducirlos es que el ensayo sea además doble ciego.

Para poder llevar a cabo los dos ensayos clínicos objeto de este estudio fue necesario buscar financiación para cumplir con todos los requisitos que establece nuestra legislación, que son entre otros los siguientes: aporte de la medicación, contrato de una póliza de seguros específica, pago de tasas a la AEMPS para su evaluación, pago a los sujetos voluntarios participantes en el estudio, y pago al laboratorio que realizó la determinación de las concentraciones plasmáticas. En este caso, se obtuvieron dos ayudas de la convocatoria de proyectos de investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad y del ISCIII, pero no se hubiera podido llevar a cabo sin contar con una enfermera de investigación, una monitora de ensayos clínicos y una experta en farmacovigilancia, contratadas también con fondos públicos tal y como se explica a continuación.

El Ministerio de Sanidad, ha impulsado iniciativas a nivel nacional para facilitar a los investigadores el proceso de realización de un EC y el Instituto de Salud Carlos III ha venido desarrollando a lo largo de los últimos años diferentes estrategias con una estructura en red para realizar una planificación adecuada de las necesidades y utilización óptima de los recursos. Ha promovido proyectos coordinados y colaborativos, así como diferentes tipos de redes y consorcios (p.e.: Redes de enfermedades oncológicas, o cardiovasculares,

CIBER de patologías respiratorias o mentales, RETICs de Biobancos o de Innovación y el Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER)), bajo la premisa de que, sólomente trabajando en red, y mediante estudios multicéntricos, puede darse la respuesta adecuada a la mayor parte de las preguntas planteadas en el ámbito de la investigación en salud.

El CAIBER se constituyó según la convocatoria de 12 de marzo de 2008, de ayudas de la Acción Estratégica en Salud (en el marco del Plan Nacional I+D+I 2008-2011, BOE de 15 de marzo). De esta manera España se integraba en una Infraestructura Europea, proveedora de servicios integrados para realizar y dar soporte a la investigación clínica multinacional en los países participantes, la red europea (ECRIN). Tanto ECRIN como CAIBER surgen porque el ensayo clínico, precisa habitualmente de una metodología compleja y unos condicionamientos que requieren la disposición de un elevado número de recursos económicos y humanos para que el estudio sea llevado a cabo con la mayor calidad, seguridad y en el tiempo adecuado. Sin el apoyo y conocimiento necesario, las posibilidades de realizar una investigación clínica de calidad son muy bajas, sobre todo, en el ámbito de la investigación independiente como es el caso de los dos ensayos clínicos objetos de este trabajo. Sin ese soporte no habría sido posible su realización. El consorcio se constituyó con una Unidad Central, y cuarenta unidades de los centros asistenciales del SNS, entre las que se encontraba la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal, que recibió fondos para la contratación de personal. CAIBER supuso una gran oportunidad para poder acometer proyectos que, por su complejidad o dimensión, difícilmente se podrían gestar o desarrollar por grupos individuales. Tristemente, el Consorcio se disolvió en el año 2012 por problemas presupuestarios.

Sin embargo, el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 publicó una convocatoria específica para plataformas de apoyo a la Investigación en Ciencias y Tecnologías de la Salud, una de ellas la Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos. Esta plataforma, Spanish Clinical Research Network (SCReN), es una estructura de apoyo con funcionamiento en red, en la que hay un reparto descentralizado de las tareas, aprovechamiento de los recursos y donde el contacto directo con los investigadores es el elemento esencial. La plataforma actual tiene un presupuesto ajustado y se basa en el aprovechamiento de los recursos. Los problemas a los que se intentó dar respuesta con la creación del CAIBER siguen existiendo, por lo que es fundamental esta red, cuyos objetivos son prestar servicios de apoyo a la investigación clínica.

La plataforma está constituida por 29 Centros y el Hospital Ramón y Cajal es uno ellos, en este caso como Instituto de Investigación (IRYCIS). Gracias a los recursos de la plataforma, en este momento hay en marcha 30 ensayos clínicos independientes y ya han finalizado 13, de los cuales dos son los ensayos clínicos objeto de esta tesis doctoral.

Para poder continuar con esta línea de investigación es necesario seguir contando con los recursos que aporta la plataforma SCReN, sobre todo teniendo en cuenta que un ensayo clínico fase II-III es, necesariamente, multicéntrico y requiere la participación de varios centros para poder reclutar el número de pacientes suficientes en un periodo de tiempo razonable. Es necesario concurrir a todas las convocatorias de financiación tanto públicas como privadas que sea posible y para ello contamos con el personal de la plataforma SCReN que nos asesora y se ocupa de realizar los trámites. Además, en el IRYCIS contamos con la Unidad de Innovación. Uno de los objetivos de esta Unidad es trasladar las ideas seleccionadas hacia propuestas de nuevos proyectos de investigación. Contamos con su apoyo en el caso de que se genere una patente y también para buscar socios o servir de contacto con los laboratorios interesados. Incluso nos ayudarían en el caso de concurrir a una convocatoria de ayudas para colaboraciones público-privadas como por ejemplo «Retos-Colaboración», Proyectos Estratégicos CIEN y Proyectos de I+D de CDTI. La Normativa Europea que rige las ayudas de Estado a la I+D impulsa esta colaboración, permitiendo que los límites máximos de las ayudas a los beneficiarios sean más altos en el caso de colaboraciones efectivas entre organismos de investigación y empresas.

Los dos estudios planteados en este trabajo se han realizado en voluntarios sanos, pero la aplicación futura va orientada a pacientes con cáncer renal, GIST metastático y tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET), así como a todos aquellos pacientes oncológicos en los que, por sus características moleculares, pueden ser subsidiarios de tratamiento con sunitinib.

8.4. Valoración económica

La demostración de que la administración concomitante de ketoconazol logra disminuir la dosis diaria requerida de sunitinib con una misma eficacia y con similares efectos adversos, supone un impacto en torno a un 25% en el gasto farmacéutico relacionado con este fármaco, ya que la dosis que ha demostrado bioequivalencia es la de sunitinib 37,5 mg asociado al ketoconazol 200 mg.

El coste estimado del tratamiento de sunitinib por paciente es de 4.994 euros / 28 días de tratamiento, aproximadamente 42.949 € al año para los tumores del estroma gastrointestinal, GIST (media de 5 ciclos) y de 58.344 para el Cáncer de Células Renales metastáticos, CCRM (8-11 ciclos). Teniendo en cuenta estos datos, en el caso del GIST se ahorrarían aproximadamente 10.737 € por paciente y en el caso del CCRM 14.586 € por paciente. Habría que añadir el coste del ketoconazol o en su defecto el de otro inhibidor como el ritonavir que tiene un coste bajo, el envase de 30 comprimidos de 100 mg cuesta 35€, por lo que habría que añadir 175€ en el caso del GIST al tratamiento total y aproximadamente 350 € en el caso del CCRM.

Por otra parte, los resultados obtenidos abren la puerta a estudios con fármacos similares como sorafenib, pazopanib, ibrutinib, etc, que se metabolizan por la misma vía.

9. CONCLUSIONES

- La pauta de tratamiento que combina sunitinib 37,5 mg con ketoconazol 200 mg es bioequivalente respecto a sunitinib 50 mg en dosis única en ayunas, de acuerdo a los criterios establecidos por las autoridades sanitarias.
- La dosis de ketoconazol 200 mg consigue inhibir el citocromo CYP3A4 a un nivel similar a ketoconazol 400 mg, por lo que es preferible para su utilización a largo plazo en los pacientes, por motivos de seguridad.
- La administración conjunta de sunitinib con ketoconazol 200 mg no aumentó el riesgo de alargamiento del intervalo QTc del electrocardiograma y tampoco causó alteraciones en los análisis de función hepática.
- La coadministración de sunitinib y ketoconazol fue bien tolerada en nuestro estudio. No se produjo ninguna reacción adversa grave, todas las reacciones adversas recogidas fueron leves/moderadas y se resolvieron espontáneamente, siendo la más frecuente de ellas la cefalea.
- La administración conjunta de sunitinib 37,5 mg y ketoconazol 200 mg es segura y constituye una alternativa de tratamiento más económica que debe continuar evaluándose en estudios posteriores.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>) v1.0, Cáncer Incidence and Mortality Worldwide: IARC 2014.
- ² Soria JC, Blay JY, Spano JP, et al. Added value of molecular targeted agents in oncology. *Ann Oncol* 2011;22(8):1703-1716.
- ³ Warner E. Clinical practice. Breast-cáncer screening. *N Engl J Med* 2011;365(11):1025-1032.
- ⁴ DeVita VT Jr, Chu E. A history of cáncer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68(21):8643-8653.
- ⁵ Kandath C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cáncer types. *Nature*. 2013 Oct 17;502(7471):333-339.
- ⁶ Hutchinson L, DeVita VT. The era of personalized medicine: back to basics. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(11):623.
- ⁷ Alymani NA, Smith MD, Williams DJ, Petty RD. Predictive biomarkers for personalised anti-cáncer drug use: discovery to clinical implementation. *Eur J Cancer* 2010;46(5):869-879.
- ⁸ Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cáncer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011;108(10): 1556-1563.
- ⁹ Weiner LM. Building better magic bullets--improving unconjugated monoclonal antibody therapy for cáncer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(9):701-706.
- ¹⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf
- ¹¹ Noble, M. E., Endicott, J. A., y Johnson, L. N. (2004) Protein kinase inhibitors: insights into drug design from structure. *Science*. 303, 1800-1805.
- ¹² Klohs WD, Fry DW, Kraker AJ. Inhibitors of tyrosine kinase. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):562-568.
- ¹³ Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138(10):819-830.
- ¹⁴ Zhang Z, Li M, Rayburn ER, et al. Oncogenes as novel targets for cáncer therapy (part I): growth factors and protein tyrosine kinases. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5(3):173-190.
- ¹⁵ Santoro M, Carlomagno F. Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cáncer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(1):42-52.
- ¹⁶ Product Information: SUTENT(R) oral capsules, sunitinib malate oral capsules., 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
- ¹⁷ 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):3597-3605.
- ¹⁸ 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 cáncer. *Mol Cáncer Ther* 2003;2(5):471-478.
- ¹⁹ http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Treatment%20Updates/GIST%202009/Module/Current_and_Future_Therapies/Pages/Page%205.aspx

- ²⁰ Bayer Schering Pharma AG. Nexavar Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/emea-combined-h690en.pdf> (Last accessed February 2010).
- ²¹ Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989;84(5):1470-1478.
- ²² 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):841-844.
- ²³ Ferrara N. VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology* 2005;69 Suppl 3:11-16.
- ²⁴ 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):2906-2917.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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):1089-1096.
- ²⁷ 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):727-740.
- ²⁸ Christensen JG. A preclinical review of sunitinib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor with anti-angiogenic and antitumor activities. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 10: 3-10.
- ²⁹ 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):2497-2506.
- ³⁰ 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):601-608.
- ³¹ 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):757-762.
- ³² 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.
- ³³ Etienne-Grimaldi MC, Renée N, Izzedine H, Milano G. A. Routine feasible HPLC analysis for the antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, and its main metabolite, SU12662, in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877(29):3757-3761.
- ³⁴ Mendel, D. B., Laird, A. D., Xin, X., Louie, S. G., Christensen, J. G., Li, G., 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), 327-337.
- ³⁵ 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).
- ³⁶ Lankheet, N. A., Kloth, J. S., Gadellaa-van Hooijdonk, et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2014; 110(10), 2441-2449.

- ³⁷ Widmer N, Bardin C, Chatelut E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. *Eur J Cáncer* 2014;50(12):2020-2036.
- ³⁸ 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 metaanalysis. *Cáncer Chemother Pharmacol* 2010; 66(2):357-371.
- ³⁹ George D. J., Halabi S., Zurita A. J, et al. Initiated pilot study of sunitinib malate in patients with newly diagnosed prostate cancer prior to prostatectomy: A trial of the DoD/PCF Prostate *Cancer Clinical Trials Consortium*. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4664).
- ⁴⁰ 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; 368:1329-1338.
- ⁴¹ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal- cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
- ⁴² Raymond E, Dahan I, Raoul JL. Et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501-513
- ⁴³ Fiedler W, Serve H, Döhner H, et al. A phase 1 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):986-993.
- ⁴⁴ 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):5465-5476.
- ⁴⁵ Jönsson B, Wilking N. The burden and cost of cancer. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 3):8–22.
- ⁴⁶ <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/gastoSanitario/docs/EstadGastoSanitPublicPrincResult.pdf>.
- ⁴⁷ Análisis-de-la-Evolución-del-Gasto-mes-a-mes. Farmaindustria 2015
file:///C:/Documents%20and%20Settings/02894897W/Mis%20documentos/Downloads/An%C3%A1lisis-de-la-Evoluci%C3%B3n-del-Gasto-mes-a-mes.pdf
- ⁴⁸ http://static.correofarmaceutico.com/docs/2015/07/28/eae_business_school_gasto_2015.pdf
- ⁴⁹ XIV Congreso nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica,
en: <http://www.20minutos.es/noticia/1955826/0/cancer/gasto/sanitario/#xtor=AD-15&xts=467263>.
- ⁵⁰ A pan-European comparison regarding patient access to cancer Drugs. N.Wilking, B.Jönsson. Karolinska Institute 2005.
- ⁵¹ 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):429-438.
- ⁵² 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):831-839.
- ⁵³ Huttunen KM, Mähönen N, Raunio H, Rautio J. Cytochrome P450-activated prodrugs: targeted drug delivery. *Curr Med Chem* 2008;15(23):2346-2365.
- ⁵⁴ Bosch TM. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in chemotherapy. *Methods Mol Biol* 2008; 448:63-76

- ⁵⁵ Roederer MW. Cytochrome P450 enzymes and genotype-guided drug therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11(6):632-640.
- ⁵⁶ Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cáncer. *Oncogene* 2006;25(11):1679-1691.
- ⁵⁷ Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009;41(2):89-295.
- ⁵⁸ Van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cáncer therapy. *Drug Resist Updat* 2008;11(3):77-98.
- ⁵⁹ Purnapatre K, Khattar SK, Saini KS. Cytochrome P450s in the development of target-based anticáncer drugs. *Cancer Lett* 2008;259(1):1-15.
- ⁶⁰ Hernández Chavez A. Farmacología general. En www.accessmedicin.com.
- ⁶¹ 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):243-257.
- ⁶² Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116(3):496-526.
- ⁶³ GOODMAN GILMAN (2001). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México.
- ⁶⁴ Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 275–291.
- ⁶⁵ Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cáncer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006;6(7):546-558.
- ⁶⁶ Arayne MS, Sultana N, Bibi Z. Grape fruit juice-drug interactions. *Pak J Pharm Sci* 2005;18(4):45-57.
- ⁶⁷ Narashimamurthy J, Rao AR, Sastry GN. Aromatase inhibitors: a new paradigm in breast cáncer treatment. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004;4(6):523-534.
- ⁶⁸ Wilkinson S, Chodak G. An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cáncer. *Eur Uro* 2004; 45(5):581-585.
- ⁶⁹ Hartmann RW, Ehmer PB, Haidar S, et al. Inhibition of CYP 17, a new strategy for the treatment of prostate cáncer. *Arch Pharm (Weinheim)* 2002;335(4):119-128.
- ⁷⁰ Murray GI. The role of cytochrome P450 in tumour development and progression and its potential in therapy. *J Pathol* 2000;192(4):419-426.
- ⁷¹ Kuhlmann J, Mück W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug Saf.* 2001;24:715–725.
- ⁷² Sinz M, Wallace G, Sahi J. Current industrial practices in assessing CYP450 enzyme induction: Preclinical and clinical. *AAPS J.* 2008;10:391–400.
- ⁷³ Lewis LD. Drug-drug interactions: Is there an optimal way to study them? *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:781–783).
- ⁷⁴ 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.
- ⁷⁵ Guideline on the investigation of drug interactions, 21 June 2012 CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**, Committee for Human Medicinal Products (CHMP), EMA.

- ⁷⁶ Kwang-Hee Shin; Bo-Hyung Kim, MD; Tae-Eun Kim, MD. The Effects of Ketoconazole and Rifampicin on the Pharmacokinetics of Mirodenafil in Healthy Korean Male Volunteers: An Open-Label, One-Sequence, Three-Period, Three-Treatment Crossover Study. *Clinical Therapeutics* 2009; 31 (12): 3009-3020.
- ⁷⁷ Apurva A. A. Desai F. Innocenti L. Janisch M. DeMario J. Ramirez G. F. A phase I trial of pharmacokinetic modulation of carboxyamidotriazole (CAI) with ketoconazole in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 377–384.
- ⁷⁸ Muñoz-Castellano J. Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes. *Emergencias* 2004;16:85-92.
- ⁷⁹ Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2291-2300.
- ⁸⁰ Vetter VL. Clues or Miscues?. How to make the right interpretation and correctly diagnose Long QT Syndrome. *Circulation* 2007;115:2595-2598.
- ⁸¹ ICH Topic E14. EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for Guidance on the Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Nonantiarrhythmic CHMP/ICH/2/04. London, November 2005.
- ⁸² Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and arrhythmia of acquired Long QT Syndrome: a comprehensive review. *The Scientific World Journal* 2012; 1-8
- ⁸³ Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-254.
- ⁸⁴ EMA (European Medicines Agency). CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London, January 2010
- ⁸⁵ 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):2497-2506.
- ⁸⁶ Hauschke, D., Steinijans, V.W., Diletti, E., Burke, M., Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1992; 20: 559-563.)
- ⁸⁷ Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28 (2): 72-78
- ⁸⁸ FDA (Food and Drugs Administration). US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). BA and BE studies for orally administered drug products: general considerations. Guidance for Industry. Rockville; March 2003.
- ⁸⁹ Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª Edición. Ed. McGraw Hill.
- ⁹⁰ International Conference on Harmonization. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential of nonantiarrhythmic drugs. EMA/ CHMP/ICH/310133/2008. ICH guideline E14, 2012.
- ⁹¹ Di Gion P1, Kanefendt F, Lindauer A, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Sep;50(9):551-603.
- ⁹² Rudek MA, Moore PC, Mitsuyasu RT et al. A phase I/pharmacokinetic study of sunitinib in combination with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-positive patients with cancer: AIDS Malignancy Consortium Trial AMC 061. *Cancer.* 2014 Apr 15; 120(8): 1194–1202.
- ⁹³ Ancrenaz V, Déglon J, Samer C, et al. J Pharmacokinetic interaction between prasugrel and ritonavir in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Feb;112(2):132-137

ANEXO 1. FARMACOCINÉTICA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-O1

INDICE

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-01	1
INDICE	2
1. Concentraciones de Sunitinib administrado a la dosis de 50 mg	3
2. Concentraciones de Sunitinib administrado a la dosis de 37.5 mg + 200 mg de ketoconazol	4
3. Concentraciones de Sunitinib administrado a la dosis de 37.5 mg + 400 mg de ketoconazol	5
4. Concentraciones de Sunitinib administrado a la dosis de 25 mg + 200 mg de ketoconazol	6
5. Concentraciones de Sunitinib administrado a la dosis de 25 mg + 400 mg de ketoconazol	7
6. Medias de concentraciones a cada tiempo	8
6.1. Medias de concentraciones a cada tiempo, Grupo 1	8
6.2. Medias de concentraciones a cada tiempo, Grupo 2	8
7. Análisis estadístico	9
7.1. Grupo 1	9
7.1.1. AUC0-72	9
7.1.2. Cmax	11
7.2. Grupo 2	13
7.2.1. AUC0-72	13
7.2.2. Cmax	15
8. ANALISIS DE LA DOSIS DE KETOCONAZOL NECESARIA PARA INHIBIR CITOCROMO P450	17
8.1. Grupo 1	17
8.1.1. AUC0-72	17
8.1.2. Cmax	18
8.2. Grupo 2	20
8.2.1. AUC0-72	20
8.2.2. Cmax	21

1. CONCENTRACIONES DE SUNITINIB ADMINISTRADO A LA DOSIS DE 50 MG

ng/ml Tiempo de la extracción	Voluntarios											
	Vol 01	Vol 02	Vol 03	Vol 04	Vol 05	Vol 06	Vol 07	Vol 08	Vol 09	Vol 10	Vol 11	Vol 12
Basal	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2h	7.478	14.832	4.946	12.218	4.142	4.802	8.030	6.564	12.396	6.960	9.333	11.363
4h	21.427	28.232	12.058	26.122	10.838	16.881	17.572	14.507	38.990	15.679	22.842	19.549
5h	18.390	30.318	20.360	35.604	14.982	18.846	22.158	30.875	37.753	17.132	31.057	26.876
6h	29.322	40.540	23.493	37.280	24.990	28.189	33.468	39.006	34.713	30.699	35.317	35.260
7h	32.724	40.918	23.331	35.043	29.401	22.956	21.243	37.876	33.592	27.061	29.589	34.527
8h	33.862	37.023	22.566	35.203	37.728	22.834	23.334	37.308	31.788	30.837	27.849	34.263
9h	30.131	37.441	19.172	34.915	36.797	23.813	22.147	35.281	29.824	28.237	27.775	32.016
10h	29.579	32.916	18.516	35.779	32.833	23.126	16.263	31.958	27.937	27.944	25.075	32.649
11h	28.598	34.374	17.216	34.674	32.897	21.856	23.916	29.595	28.225	24.477	24.644	31.275
12h	24.879	33.811	16.268	34.524	33.014	22.622	23.262	28.270	27.745	23.825	23.951	28.742
14h	24.725	29.730	14.166	29.944	32.824	20.919	18.186	25.482	26.555	20.787	22.047	24.594
16h	22.254	27.131	11.990	30.260	29.969	17.466	19.013	22.428	24.174	19.444	20.035	21.581
24h	18.269	23.168	10.320	30.162	25.788	14.503	13.507	18.248	20.072	16.733	15.425	20.027
36h	15.126	20.344	8.156	17.132	21.816	11.782	11.766	14.692	15.508	17.195	13.542	17.562
48h	11.438	14.685	6.034	14.073	17.030	8.703	7.713	9.226	10.274	12.331	7.806	11.595
72h	7.101	9.824	2.912	7.391	10.051	4.077	3.293	5.143	5.466	6.442	4.745	6.514

2. CONCENTRACIONES DE SUNITINIB ADMINISTRADO A LA DOSIS DE 37.5 MG + 200 MG DE KETOCONAZOL

ng/ml Tiempo de la extracción	Voluntarios					
	Vol 01	Vol 02	Vol 03	Vol 04	Vol 05	Vol 06
Basal	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2h	8.983	24.111	7.145	4.516	4.482	7.184
4h	22.165	38.562	17.507	20.416	13.198	22.240
5h	17.577	40.495	17.896	27.131	20.132	21.200
6h	25.455	46.314	24.196	38.651	34.036	28.062
7h	27.322	42.638	23.228	41.094	36.709	26.753
8h	27.211	41.704	23.640	39.079	34.796	29.450
9h	26.834	39.289	21.177	38.404	34.546	28.820
10h	26.678	38.723	20.033	35.756	34.076	24.692
11h	25.172	38.038	18.297	34.531	34.491	25.011
12h	25.717	37.375	17.080	32.720	37.266	25.681
14h	22.933	32.878	15.793	33.482	33.050	22.115
16h	22.950	31.706	13.698	29.642	29.445	21.349
24h	21.010	26.222	12.959	27.228	28.257	18.381
36h	16.555	24.521	11.327	20.824	22.003	14.639
48h	12.245	19.684	8.538	17.256	17.972	9.809
72h	9.056	12.952	4.636	9.312	12.269	5.530

3. CONCENTRACIONES DE SUNTINIB ADMINISTRADO A LA DOSIS DE 37.5 MG + 400 MG DE KETOCONAZOL

ng/ml Tiempo de la extracción	Voluntarios					
	Vol 01	Vol 02	Vol 03	Vol 04	Vol 05	Vol 06
Basal	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2h	4.363	11.634	12.096	18.040	3.624	7.929
4h	10.953	27.351	18.694	36.921	12.847	15.114
5h	13.047	31.242	17.146	43.775	19.264	18.481
6h	20.556	43.302	20.056	41.622	31.847	28.021
7h	28.701	40.033	23.871	44.213	32.553	32.057
8h	24.328	35.726	23.446	43.622	37.729	30.273
9h	27.531	36.709	22.567	42.649	38.440	29.779
10h	29.157	36.143	21.992	37.187	38.510	29.235
11h	27.816	35.303	21.218	38.324	36.183	29.797
12h	27.557	34.933	20.358	38.280	35.545	31.257
14h	26.479	32.126	16.594	34.225	37.560	25.855
16h	25.465	28.184	12.725	30.524	35.170	23.723
24h	22.044	25.833	11.001	28.940	29.216	20.346
36h	24.276	23.703	11.913	28.231	25.993	18.369
48h	18.234	18.422	7.374	19.470	21.338	12.799
72h	13.517	12.209	4.512	11.370	16.603	8.732

4. CONCENTRACIONES DE SUNITINIB ADMINISTRADO A LA DOSIS DE 25 MG + 200 MG DE KETOCONAZOL

ng/ml Tiempo de la extracción	Voluntarios										
	Vol 07	Vol 08	Vol 09	Vol 10	Vol 11	Vol 12					
Basal	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ					
2h	2.428	9.269	13.486	4.385	3.589	0.833					
4h	9.663	12.945	15.712	15.294	12.446	7.586					
5h	9.568	23.505	14.642	14.585	17.386	12.091					
6h	12.911	25.572	19.916	22.134	25.949	18.732					
7h	14.054	23.981	20.282	19.472	22.495	23.055					
8h	18.700	22.692	21.316	19.522	25.988	20.803					
9h	18.087	22.010	20.668	19.774	24.527	15.716					
10h	13.053	21.734	19.918	19.630	22.892	14.728					
11h	14.042	19.877	18.508	17.225	23.321	16.438					
12h	13.685	19.753	18.811	17.226	22.334	20.159					
14h	13.700	17.164	17.589	16.889	19.742	15.246					
16h	13.290	16.037	15.475	11.273	17.843	16.086					
24h	8.683	12.816	13.941	15.188	15.079	10.157					
36h	7.518	10.751	11.996	10.740	13.369	9.838					
48h	7.784	7.563	8.788	8.156	10.028	7.847					
72h	4.170	4.908	5.185	5.509	5.409	5.339					

5. CONCENTRACIONES DE SUNITINIB ADMINISTRADO A LA DOSIS DE 25 MG + 400 MG DE KETOCONAZOL

ng/ml Tiempo de la extracción	Voluntarios										
	Vol 07	Vol 08	Vol 09	Vol 10	Vol 11	Vol 12					
Basal	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ					
2h	3.202	5.605	14.973	7.263	4.900	3.184					
4h	9.950	14.481	24.719	15.732	14.567	17.462					
5h	6.414	19.972	18.859	20.553	21.010	18.619					
6h	17.173	23.950	25.825	23.318	26.468	25.437					
7h	17.768	21.788	24.794	23.213	19.400	26.047					
8h	10.495	21.096	23.716	24.184	24.031	24.259					
9h	12.704	21.789	23.553	21.521	23.359	22.897					
10h	13.542	19.712	23.119	19.654	21.407	20.996					
11h	15.563	21.441	22.203	19.638	20.856	21.059					
12h	17.582	20.611	21.318	19.110	19.864	20.227					
14h	14.225	17.712	20.937	17.996	19.870	18.392					
16h	13.167	16.748	19.424	18.876	17.280	16.390					
24h	11.319	13.861	17.419	13.391	13.064	13.695					
36h	11.277	12.522	14.434	12.507	11.805	15.414					
48h	7.514	7.962	9.485	11.377	7.049	8.744					
72h	4.645	5.097	6.815	5.252	4.475	7.004					

6. MEDIAS DE CONCENTRACIONES A CADA TIEMPO

6.1. Medias de concentraciones a cada tiempo, Grupo 1

Tiempo de Extracción	Sunitinib 50 mg		Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 200mg		Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 400mg	
	Media	Desviación Estandar	Media	Desviación Estandar	Media	Desviación Estandar
Basal	0	0	0	0	0	0
2h	8.07	4.45	9.40	7.41	9.61	5.43
4h	19.26	7.22	22.35	8.65	20.31	9.98
5h	23.08	8.03	24.07	8.75	23.83	11.52
6h	30.64	6.82	32.79	8.59	30.90	10.03
7h	30.73	6.98	32.96	8.23	33.57	7.43
8h	31.54	6.98	32.65	7.06	32.52	7.94
9h	30.38	7.49	31.51	7.12	32.95	7.56
10h	28.79	6.64	29.99	7.27	32.04	6.36
11h	28.27	7.25	29.26	7.58	31.44	6.41
12h	27.52	7.43	29.31	7.95	31.32	6.54
14h	25.38	6.95	26.71	7.47	28.81	7.49
16h	23.18	7.36	24.80	6.80	25.97	7.63
24h	20.37	7.39	22.34	5.99	22.90	6.84
36h	15.73	5.17	18.31	4.98	22.08	5.96
48h	11.99	4.09	14.25	4.66	16.27	5.21
72h	6.89	2.92	8.96	3.39	11.16	4.16

6.2. Medias de concentraciones a cada tiempo, Grupo 2

Tiempo de Extracción	Sunitinib 50 mg		Sunitinib 25mg + Ketoconazol 200mg		Sunitinib 25mg + Ketoconazol 400mg	
	Media	Desviación Estandar	Media	Desviación Estandar	Media	Desviación Estandar
Basal	0	0	0	0	0	0
2h	9.11	2.37	5.67	4.77	6.52	4.42
4h	21.52	9.05	12.27	3.17	16.15	4.88
5h	27.64	7.29	15.30	4.81	17.57	5.54
6h	34.74	2.71	20.87	4.86	23.70	3.41
7h	30.65	5.97	20.56	3.61	22.17	3.17
8h	30.90	4.89	21.50	2.60	21.30	5.43
9h	29.21	4.43	20.13	3.06	20.97	4.13
10h	26.97	5.95	18.66	3.92	19.74	3.29
11h	27.02	3.10	18.24	3.18	20.13	2.39
12h	25.97	2.54	18.66	2.96	19.79	1.31
14h	22.94	3.17	16.72	2.07	18.19	2.30
16h	21.11	1.98	15.00	2.34	16.98	2.22
24h	17.34	2.62	12.64	2.68	13.79	2.00
36h	15.04	2.20	10.70	1.98	12.99	1.60
48h	9.82	1.92	8.36	0.92	8.69	1.58
72h	5.27	1.20	5.09	0.50	5.55	1.09

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

WINNONLIN ANALYSIS OF VARIANCE PROGRAM (V02.0A)
Core Version 16Jun98

7.1. Grupo 1

7.1.1. AUC0-72

Dependent variable: Ln(AUClast)

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares: 1.641827 df 9
Error Sum of Squares: 0.039031 df 8
Mean Square Error: 0.004879

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	1.487301	5	60.97	0.0001
Tratamiento	0.149502	2	15.32	0.0018
Periodo	0.005024	2	0.51	0.6161

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	1.487301	5	60.97	0.0001
Tratamiento	0.149502	2	15.32	0.0018
Periodo	0.005024	2	0.51	0.6161

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs B (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 200mg) Contrast: -1 1 0	0.050752	1	10.40	0.0121

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs C (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 400mg)	0.148060	1	30.35	0.0006

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Contrast: -1 0 1

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A	7.000258	0.028516
B	7.130325	0.028516
C	7.222414	0.028516

Bioavailability Statistics Dependent variable: Ln(AUClast)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Reference : A (Sunitinib 50mg) Least squares mean= 7.000258, s.e.= 0.028516

Test : B (Suni37.5mg + Keto200mg) Least squares mean= 7.130325, s.e.= 0.028516

Difference = 0.1301, s.e.d.= 0.0403, df= 8
Ratio = 113.8904

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (107.6514 , 120.4911)	(81.9526 , 118.0474)
C.L. 90%	= (105.6600 , 122.7619)	(79.5096 , 120.4904)
C.L. 95%	= (103.7741 , 124.9930)	(77.2400 , 122.7600)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0000 Prob(> 125%)=0.1156 Max=0.1156 Total=0.1156
A.H. p-value = 0.1156
Power = 0.9940

Test : C (Suni37.5mg + Keto400mg) Least squares mean= 7.222414, s.e.= 0.028516

Difference = 0.2222, s.e.d.= 0.0403, df= 8
Ratio = 124.8766

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (118.0358 , 132.1140)	(70.5657 , 129.4343)
C.L. 90%	= (115.8523 , 134.6039)	(67.8871 , 132.1129)
C.L. 95%	= (113.7845 , 137.0501)	(65.3986 , 134.6014)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0000 Prob(> 125%)=0.8239 Max=0.8239 Total=0.8239
A.H. p-value = 0.8239
Power = 0.9940

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

7.1.2. Cmax

Dependent variable: Ln(Cmax)

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares: 0.796843 df 9
Error Sum of Squares: 0.044727 df 8
Mean Square Error: 0.005591

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.785503	5	28.10	0.0001
Tratamiento	0.005231	2	0.47	0.6425
Periodo	0.006109	2	0.55	0.5992

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.785503	5	28.10	0.0001
Tratamiento	0.005231	2	0.47	0.6425
Periodo	0.006109	2	0.55	0.5992

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs B (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 200mg) Contrast: -1 1 0	0.000382	1	0.07	0.8005

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs C (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 40mg) Contrast: -1 0 1	0.004910	1	0.88	0.3761

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A	3.496385	0.030526
B	3.507663	0.030526
C	3.536842	0.030526

Bioavailability Statistics **Dependent variable: Ln(Cmax)**

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Reference : A (sunitinib 50mg) Least squares mean= 3.496385, s.e.= 0.030526

Test : B (Suni37.5mg + Keto200mg) Least squares mean= 3.507663, s.e.= 0.030526

Difference = 0.0112, s.e.d.= 0.0431, df= 8
Ratio = 101.1342

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (95.2152 , 107.4212)	(93.7254 , 106.2746)
C.L. 90%	= (93.3309 , 109.5899)	(91.6347 , 108.3653)
C.L. 95%	= (91.5488 , 111.7232)	(89.6058 , 110.3942)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0003 Prob(> 125%)=0.0020 Max=0.0020 Total=0.0023
A.H. p-value = 0.0017
Power = 0.9895

Test : C (Suni37.5mg + Keto400mg) Least squares mean= 3.536842, s.e.= 0.030526

Difference = 0.0404, s.e.d.= 0.0431, df= 8
Ratio = 104.1287

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (98.0344 , 110.6018)	(91.6282 , 108.3718)
C.L. 90%	= (96.0944 , 112.8347)	(89.2760 , 110.7240)
C.L. 95%	= (94.2594 , 115.0312)	(87.0636 , 112.9364)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0001 Prob(> 125%)=0.0055 Max=0.0055 Total=0.0056
A.H. p-value = 0.0053
Power = 0.9895

7.2. Grupo 2

7.2.1. AUC0-72

Dependent variable: Ln(AUClast)

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares: 0.503761 df 9
 Error Sum of Squares: 0.072190 df 8
 Mean Square Error: 0.009024

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Periodo	0.000113	2	0.01	0.9938
Vol	0.212150	5	4.70	0.0267
Tratamiento	0.291499	2	16.15	0.0016

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Periodo	0.000113	2	0.01	0.9938
Vol	0.212150	5	4.70	0.0267
Tratamiento	0.291499	2	16.15	0.0016

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs B (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 25mg + Ketoconazol 200mg) Contrast: 1 -1 0	0.281539	1	31.20	0.0005

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs C (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 25mg + Ketoconazol 400mg) Contrast: 1 0 -1	0.281539	1	31.20	0.0005

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A (Sunitinib 50mg)	6.941567	0.038781
B (Sunitinib 25mg + Keto 200mg)	6.635223	0.038781
C (Sunitinib 25mg + Keto 400mg)	6.738496	0.038781

Bioavailability Statistics Dependent variable: Ln(AUClast)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Reference : A (Sunitinib 50mg) Least squares mean= 6.941567, s.e.= 0.038781

Test : B (Suni25mg + Keto200mg) Least squares mean= 6.635223, s.e.= 0.038781

Difference = -0.3063, s.e.d.= 0.0548, df= 8

Ratio = 73.6134

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (68.1838 , 79.4753)	(70.1107 , 129.8893)
C.L. 90%	= (66.4742 , 81.5192)	(68.1845 , 131.8155)
C.L. 95%	= (64.8658 , 83.5406)	(66.4758 , 133.5242)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.9161 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.9161 Total=0.9161

A.H. p-value = 0.9161

Power = 0.9421

Test : C (Suni25mg + Keto400mg) Least squares mean= 6.738496, s.e.= 0.038781

Difference = -0.2031, s.e.d.= 0.0548, df= 8

Ratio = 81.6220

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (75.6018 , 88.1217)	(77.7377 , 122.2623)
C.L. 90%	= (73.7062 , 90.3880)	(75.6018 , 124.3982)
C.L. 95%	= (71.9228 , 92.6293)	(73.7069 , 126.2931)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.3619 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.3619 Total=0.3620

A.H. p-value = 0.3619

Power = 0.9421

7.2.2. *Cmax*

Dependent variable: Ln(Cmax)

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares: 0.874213 df 9
 Error Sum of Squares: 0.066317 df 8
 Mean Square Error: 0.008290

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Periodo	0.012640	2	0.76	0.4977
Vol	0.148677	5	3.59	0.0535
Tratamiento	0.712895	2	43.00	0.0001

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Periodo	0.012640	2	0.76	0.4977
Vol	0.148677	5	3.59	0.0535
Tratamiento	0.712895	2	43.00	0.0001

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs B (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 25mg + Ketoconazol 200mg) Contrast: 1 -1 0	0.594666	1	71.74	0.0001

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
A vs C (Sunitinib 50mg vs Sunitinib 25mg + Ketoconazol 400mg) Contrast: 1 0 -1	0.594666	1	71.74	0.0001

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A (Sunitinib 50mg)	3.565573	0.037170
B (Sunitinib 25mg + Ketoconazol 200mg)	3.120352	0.037170
C (Sunitinib 25mg + Ketoconazol 400mg)	3.171040	0.037170

Bioavailability Statistics Dependent variable: Ln(Cmax)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Reference : A (Sunitinib 50mg) Least squares mean= 3.565573, s.e.= 0.037170

Test : B (Suni25mg + Keto 200mg) Least squares mean= 3.120352, s.e.= 0.037170

Difference = -0.4452, s.e.d.= 0.0525, df= 8

Ratio = 64.0683

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (59.5319 , 68.9503)	(61.1435 , 138.8565)
C.L. 90%	= (58.1005 , 70.6490)	(59.5326 , 140.4674)
C.L. 95%	= (56.7524 , 72.3272)	(58.1019 , 141.8981)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.9986 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.9986 Total=0.9986

A.H. p-value = 0.9986

Power = 0.9558

Test : C (Suni25mg + Keto400mg) Least squares mean= 3.171040, s.e.= 0.037170

Difference = -0.3945, s.e.d.= 0.0525, df= 8

Ratio = 67.3995

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (62.6272 , 72.5353)	(64.3226 , 135.6774)
C.L. 90%	= (61.1214 , 74.3224)	(62.6279 , 137.3721)
C.L. 95%	= (59.7032 , 76.0878)	(61.1229 , 138.8771)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.9942 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.9942 Total=0.9942

A.H. p-value = 0.9942

Power = 0.9558

8. ANALISIS DE LA DOSIS DE KETOCONAZOL NECESARIA PARA INHIBIR CITOCROMO P450

8.1. Grupo 1

8.1.1. AUC0-72

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares: 1.641827 df 9
 Error Sum of Squares: 0.039031 df 8
 Mean Square Error: 0.004879

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	1.487301	5	60.97	0.0001
Tratamiento	0.149502	2	15.32	0.0018
Periodo	0.005024	2	0.51	0.6161

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	1.487301	5	60.97	0.0001
Tratamiento	0.149502	2	15.32	0.0018
Periodo	0.005024	2	0.51	0.6161

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
--------	----	----	---	------

B vs C	0.025441	1	5.21	0.0518
--------	----------	---	------	--------

(Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 200mg vs Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 400mg)

Contrast: 0 1 -1

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A	7.000258	0.028516
B	7.130325	0.028516
C	7.222414	0.028516

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Bioavailability Statistics Dependent variable: Ln(AUClast)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Ref :C (Suni37.5mg + Keto400mg) Least squares mean= 7.222414, s.e.= 0.028516

Test : B (Suni37.5mg + Keto200mg) Least squares mean= 7.130325, s.e.= 0.028516

Difference = -0.0920, s.e.d.= 0.0403, df= 8

Ratio = 91.2024

	Classical	Westlake
C.L. 80%	=(86.2062 , 96.4881)	(87.9844 , 112.0156)
C.L. 90%	=(84.6115 , 98.3066)	(86.1999 , 113.8001)
C.L. 95%	=(83.1013 , 100.0931)	(84.6045 , 115.3955)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0058 Prob(> 125%)=0.0000 Max=0.0058 Total=0.0059

A.H. p-value = 0.0057

Power = 0.9940

8.1.2. *Cmax*

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares:	0.796843	df	9
Error Sum of Squares:	0.044727	df	8
Mean Square Error:	0.005591		

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.785503	5	28.10	0.0001
Tratamiento	0.005231	2	0.47	0.6425
Periodo	0.006109	2	0.55	0.5992

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.785503	5	28.10	0.0001
Tratamiento	0.005231	2	0.47	0.6425
Periodo	0.006109	2	0.55	0.5992

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
B vs C	0.002554	1	0.46	0.5182

(Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 200mg vs Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 400mg)
Contrast: 0 1 -1

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A	3.496385	0.030526
B	3.507663	0.030526
C	3.536842	0.030526

Bioavailability Statistics

Dependent variable: Ln(Cmax)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Ref : C (Suni37.5mg + Keto400mg) Least squares mean= 3.536842, s.e.= 0.030526

Test : B (Suni37.5mg + Keto200mg) Least squares mean= 3.507663, s.e.= 0.030526

Difference = -0.0291, s.e.d.= 0.0431, df= 8

Ratio = 97.1243

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (91.4399 , 103.1620)	(93.0045 , 106.9955)
C.L. 90%	= (89.6304 , 105.2447)	(91.0263 , 108.9737)
C.L. 95%	= (87.9189 , 107.2934)	(89.2018 , 110.7982)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0010 Prob(> 125%)=0.0005 Max=0.0010 Total=0.0016

A.H. p-value = 0.0004

Power = 0.9895

8.2. Grupo 2

8.2.1. AUC0-72

Dependent variable: Ln(AUClast)

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares: 0.503761 df 9
 Error Sum of Squares: 0.072190 df 8
 Mean Square Error: 0.009024

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.212150	5	4.70	0.0267
Tratamiento	0.291499	2	16.15	0.0016
Periodo	0.000113	2	0.01	0.9938

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.212150	5	4.70	0.0267
Tratamiento	0.291499	2	16.15	0.0016
Periodo	0.000113	2	0.01	0.9938

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
B vs C	0.031996	1	3.55	0.0965

(Sunitinib 25mg + Ketoconazol 200mg vs Sunitinib 25mg + Ketoconazol 400mg)

Contrast: 0 -1 1

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A	6.941567	0.038781
B	6.635223	0.038781
C	6.738496	0.038781

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Bioavailability Statistics Dependent variable: Ln(AUClast)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Ref : C (Suni25mg + Keto400mg) Least squares mean= 6.738496, s.e.= 0.038781

Test : B (Suni25mg + Keto200mg) Least squares mean= 6.635223, s.e.= 0.038781

Difference = -0.1033, s.e.d.= 0.0548, df= 8

Ratio = 90.1881

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (83.5360 , 97.3699)	(85.8721 , 114.1279)
C.L. 90%	= (81.4415 , 99.8740)	(83.5114 , 116.4886)
C.L. 95%	= (79.4709 , 102.3505)	(81.4125 , 118.5875)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0301 Prob(> 125%)=0.0004 Max=0.0301 Total=0.0305

A.H. p-value = 0.0297

Power = 0.9421

8.2.2. *Cmax*

Dependent variable: Ln(Cmax)

Total Observations: 18 Observations Used: 18

Model Sum of Squares: 0.874213 df 9

Error Sum of Squares: 0.066317 df 8

Mean Square Error: 0.008290

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.148677	5	3.59	0.0535
Tratamiento	0.712895	2	43.00	0.0001
Periodo	0.012640	2	0.76	0.4977

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
Voluntario	0.148677	5	3.59	0.0535
Tratamiento	0.712895	2	43.00	0.0001
Periodo	0.012640	2	0.76	0.4977

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-01

Contrasts

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast

Effect	SS	df	F	Prob
B vs C	0.007708	1	0.93	0.3632

(Sunitinib 25mg + Ketoconazol 200mg vs Sunitinib 25mg + Ketoconazol 400mg)
Contrast: 0 -1 1

Least Squares Means

Tratamiento	Value	Std. Error
A	3.565573	0.037170
B	3.120352	0.037170
C	3.171040	0.037170

Bioavailability Statistics Dependent variable: Ln(Cmax)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: Tratamiento

Ref : C (Suni25mg + Keto400mg) Least squares mean= 3.171040, s.e.= 0.037170

Test : B (Suni25mg + Keto200mg) Least squares mean= 3.120352, s.e.= 0.037170

Difference = -0.0506, s.e.d.= 0.0525, df= 8

Ratio = 95.0575

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (88.3270 , 102.3009)	(90.4562 , 109.5438)
C.L. 90%	= (86.2032 , 104.8213)	(88.0873 , 111.9127)
C.L. 95%	= (84.2030 , 107.3112)	(85.9445 , 114.0555)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0055 Prob(> 125%)=0.0010 Max=0.0055 Total=0.0066

A.H. p-value = 0.0044

Power = 0.9558

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-02

INDICE

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-02	1
1. Concentraciones de Sunitinib administrado a la dosis de 50 mg	3
2. Concentraciones de Sunitinib administrado a la dosis de 37.5 mg + 200 mg de ketoconazol4	
2.1. Medias de concentraciones a cada tiempo.	5
3. Análisis estadístico	6
3.1. AUC0-72	6
3.2. C max	7
3.3. AUC 0-inf.....	9

1. CONCENTRACIONES DE SUNTINIB ADMINISTRADO A LA DOSIS DE 50 MG

ng/ml	Voluntarios												
	Vol 01	Vol 02	Vol 03	Vol 04	Vol 05	Vol 06	Vol 07	Vol 08	Vol 09	Vol 10	Vol 11	Vol 12	
Tiempo de la extracción	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Basal	3,25	1,98	2,40	6,92	5,57	10,50	4,97	11,60	8,53	4,27	6,21	4,95	BLQ
2h	15,95	10,07	14,10	18,79	12,19	17,96	14,15	20,77	26,64	15,38	17,92	17,99	BLQ
4h	18,07	15,15	18,99	25,41	14,52	18,91	16,91	26,66	35,37	24,11	22,62	15,45	BLQ
5h	33,69	27,28	30,51	41,97	24,06	24,24	22,74	29,39	44,52	38,46	43,83	20,43	BLQ
6h	32,36	24,55	30,70	36,66	24,62	21,53	22,23	27,82	41,80	36,91	42,23	23,38	BLQ
7h	31,03	22,92	31,99	37,92	23,61	20,30	23,30	26,77	40,74	37,66	42,54	28,73	BLQ
8h	30,93	26,81	33,86	33,27	25,47	17,76	23,52	25,05	38,89	36,49	41,98	26,76	BLQ
9h	28,31	24,39	33,00	36,62	25,07	16,42	23,71	25,42	35,25	35,10	39,74	29,53	BLQ
10h	27,03	23,46	30,74	31,89	26,14	12,83	22,40	22,09	33,59	36,01	41,44	24,11	BLQ
12h	14,92	16,14	22,37	21,24	18,34	6,63	17,44	14,89	23,31	23,65	26,79	18,89	BLQ
24h	13,87	11,02	19,01	15,44	14,56	4,19	15,12	9,52	16,37	14,95	21,76	14,02	BLQ
36h	8,64	8,49	13,20	12,90	9,61	2,55	9,57	5,97	10,33	11,11	17,00	10,41	BLQ
48h	5,10	4,42	8,50	7,05	5,60	1,00	6,37	2,65	5,38	5,84	10,07	5,95	BLQ
72h													

2. CONCENTRACIONES DE SUNTINIB ADMINISTRADO A LA DOSIS DE 37.5 MG + 200 MG DE KETOCONAZOL

ng/ml Tiempo de la extracción	Voluntarios											
	Vol 01	Vol 02	Vol 03	Vol 04	Vol 05	Vol 06	Vol 07	Vol 08	Vol 09	Vol 10	Vol 11	Vol 12
Basal	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2h	2,84	4,23	8,20	6,92	7,18	5,37	6,90	12,54	15,13	4,13	8,74	12,84
4h	20,56	11,07	27,79	24,64	17,71	13,42	16,47	22,85	26,68	20,14	27,58	20,91
5h	20,00	14,48	30,90	22,73	21,34	17,20	15,39	21,02	33,37	24,09	25,57	21,81
6h	31,80	23,00	41,81	32,72	30,20	17,77	20,37	32,64	37,41	30,23	44,01	29,22
7h	29,30	27,71	40,31	34,63	27,56	19,25	21,41	28,76	38,80	34,34	45,31	29,52
8h	29,67	29,14	38,36	34,76	28,62	18,55	19,17	29,77	42,34	35,19	42,80	27,79
9h	29,38	28,30	38,64	32,62	30,45	18,57	21,04	28,83	42,75	33,90	40,88	26,94
10h	29,50	27,68	35,00	32,37	29,14	16,39	20,20	28,92	41,07	39,60	39,06	28,11
12h	27,20	25,60	33,10	30,18	27,20	15,41	17,94	29,06	42,08	34,04	37,17	25,52
24h	19,11	16,38	22,28	24,12	17,04	7,67	13,18	18,56	30,22	22,46	26,75	19,16
36h	16,60	14,71	19,56	22,35	14,81	4,85	10,12	12,67	22,18	16,46	21,96	15,61
48h	9,74	9,43	15,15	16,43	10,62	2,56	6,67	7,73	17,67	11,69	15,91	11,68
72h	7,06	5,94	9,34	11,66	6,50	0,94	4,62	3,82	10,87	6,29	11,67	6,59

2.1. Medias de concentraciones a cada tiempo.

Tiempo de Extracción	Sunitinib 50 mg		Sunitinib 37.5 mg + Ketoconazol 200mg	
	Media	Desviación Estandar	Media	Desviación Estandar
Basal	0,000	0,000	0,000	0,000
2h	5,929	3,028	7,919	3,828
4h	16,826	4,308	20,818	5,446
5h	21,014	6,112	22,323	5,670
6h	31,759	8,603	30,930	7,919
7h	30,398	7,533	31,407	7,613
8h	30,627	7,606	31,345	7,805
9h	30,066	7,061	31,025	7,326
10h	29,380	6,746	30,587	7,481
12h	27,643	7,590	28,708	7,492
24h	18,716	5,342	19,745	6,040
36h	14,151	4,477	15,989	5,226
48h	9,981	3,635	11,273	4,474
72h	5,660	2,387	7,108	3,281

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

WINNONLIN ANALYSIS OF VARIANCE PROGRAM (V02.0A)
Core Version 16Jun98

3.1. AUC0-72

Dependent variable: Ln(AUClast)

Total Observations: 24 Observations Used: 24

Model Sum of Squares: 2.490206 df 13
Error Sum of Squares: 0.071870 df 10
Mean Square Error: 0.007187

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
SECUENCIA	0.124173	1	17.28	0.0020
VOLUNTARIO(SECUENCIA)	2.299215	10	31.99	0.0001
PERIODO	0.030829	1	4.29	0.0652
TRATAMIENTO	0.035989	1	5.01	0.0492

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
SECUENCIA	0.124173	1	17.28	0.0020
VOLUNTARIO(SECUENCIA)	2.299215	10	31.99	0.0001
PERIODO	0.030829	1	4.29	0.0652
TRATAMIENTO	0.035989	1	5.01	0.0492

Contrasts

Dependent variable: Ln(AUClast)

Effect	SS	df	F	Prob
T vs R	0.035989	1	5.01	0.0492
Contrast: 1 -1				

Hypothesis Tests

Dependent variable: Ln(AUClast)

Effect	SS	df	F	Prob
Weighted Squares of Means (Type 3) Test				
SECUENCIA	0.124173	1	0.54	0.4793
Using VOLUNTARIO(SECUENCIA) as error term				

Least Squares Means

Dependent variable: Ln(AUClast)

TRATAMIENTO	Value	Std. Error
A	6.925164	0.024473
B	7.002611	0.024473

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-02

Bioavailability Statistics

Dependent variable: Ln(AUClast)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: TRATAMIENTO

Reference : A Least squares mean= 6.925164, s.e.= 0.024473

Test : B Least squares mean= 7.002611, s.e.= 0.024473

Difference = 0.0774, s.e.d.= 0.0346, df= 10
Ratio = 108.0525

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (103.0402 , 113.3087)	(88.6081 , 111.3919)
C.L. 90%	= (101.4811 , 115.0495)	(86.6910 , 113.3090)
C.L. 95%	= (100.0312 , 116.7172)	(84.9513 , 115.0487)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0000 Prob(> 125%)=0.0063 Max=0.0063 Total=0.0063

A.H. p-value = 0.0063
Power = 0.9991

3.2. C max

Dependent variable: Ln(Cmax)

Total Observations: 24 Observations Used: 24

Model Sum of Squares: 1.265790 df 13
Error Sum of Squares: 0.067700 df 10
Mean Square Error: 0.006770

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
SECUENCIA	0.001199	1	0.18	0.6827
VOLUNTARIO(SECUENCIA	1.237729	10	18.28	0.0001
PERIODO	0.026840	1	3.96	0.0745
TRATAMIENTO	0.000022	1	0.00	0.9559

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
SECUENCIA	0.001199	1	0.18	0.6828
VOLUNTARIO(SECUENCIA	1.237729	10	18.28	0.0001
PERIODO	0.026840	1	3.96	0.0745
TRATAMIENTO	0.000022	1	0.00	0.9557

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-02

Contrasts

Dependent variable: Ln(Cmax)

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast Effect	SS	df	F	Prob
T vs R Contrast: 1 -1	0.000022	1	0.00	0.9559

Hypothesis Tests

Dependent variable: Ln(Cmax)

Effect	SS	df	F	Prob
Weighted Squares of Means (Type 3) Test SECUENCIA Using VOLUNTARIO(SECUENCIA) as error term	0.001199	1	0.01	0.9235

Least Squares Means

Dependent variable: Ln(Cmax)

TRATAMIENTO	Value	Std. Error
A	3.474321	0.023752
B	3.472414	0.023752

Bioavailability Statistics

Dependent variable: Ln(Cmax)

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: TRATAMIENTO

Reference : A Least squares mean= 3.474321, s.e.= 0.023752

Test : B Least squares mean= 3.472414, s.e.= 0.023752

Difference = -0.0019, s.e.d.= 0.0335, df= 10
Ratio = 99.8095

	Classical	Westlake
C.L. 80%	= (95.3128 , 104.5184)	(95.3926 , 104.6074)
C.L. 90%	= (93.9128 , 106.0765)	(93.9193 , 106.0807)
C.L. 95%	= (92.6102 , 107.5685)	(92.5275 , 107.4725)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0000 Prob(> 125%)=0.0001 Max=0.0001 Total=0.0001

A.H. p-value = 0.0001
Power = 0.9993

3.3. AUC 0-inf

Dependent variable: Ln(AUCINF (observed))

Total Observations: 24 Observations Used: 24
 Model Sum of Squares: 3.521086 df 13
 Error Sum of Squares: 0.133275 df 10
 Mean Square Error: 0.013328

Sequential Analysis of Variance (Type 1)

Effect	SS	df	F	Prob
SECUENCIA	0.224327	1	16.83	0.0021
VOLUNTARIO(SECUENCIA)	3.152462	10	23.65	0.0001
PERIODO	0.055856	1	4.19	0.0678
TRATAMIENTO	0.088440	1	6.64	0.0276

Weighted Squares of Means (Type 3)

Effect	SS	df	F	Prob
SECUENCIA	0.224327	1	16.83	0.0021
VOLUNTARIO(SECUENCIA)	3.152462	10	23.65	0.0001
PERIODO	0.055856	1	4.19	0.0678
TRATAMIENTO	0.088440	1	6.64	0.0276

Contrasts

Dependent variable: Ln(AUCINF (observed))

Weighted Squares of Means (Type 3) Contrast Effect	SS	df	F	Prob
T vs R Contrast: 1 -1	0.088440	1	6.64	0.0276

Hypothesis Tests

Dependent variable: Ln(AUCINF (observed))

Effect	SS	df	F	Prob
Weighted Squares of Means (Type 3) Test SECUENCIA Using VOLUNTARIO(SECUENCIA) as error term	0.224327	1	0.71	0.4186

Least Squares Means

Dependent variable: Ln(AUCINF (observed))

TRATAMIENTO	Value	Std. Error
A	7.108072	0.033326
B	7.229480	0.033326

ANEXO 1. KS-ONCOFARMA-02

Bioavailability Statistics

Dependent variable: Ln(AUCINF(observed))

Alpha=0.0500 Bioequivalence Limits: (A.H.)Lower= 0.800 (A.H.)Upper= 1.200
Transformation = LN Percent of Reference to Detect = 0.20

Formulation variable: TRATAMIENTO

Reference : A Least squares mean= 7.108072, s.e.= 0.033326

Test : B Least squares mean= 7.229480, s.e.= 0.033326

Difference = 0.1214, s.e.d.= 0.0471, df= 10

Ratio = 112.9086

Classical

Westlake

C.L. 80% = (105.8368 , 120.4530) (82.3147 , 117.6853)

C.L. 90% = (103.6620 , 122.9800) (79.5477 , 120.4523)

C.L. 95% = (101.6503 , 125.4139) (77.0222 , 122.9778)

Two One Sided T-tests

Prob(< 80%)=0.0000 Prob(> 125%)=0.1126 Max=0.1126 Total=0.1126

A.H. p-value = 0.1126

Power = 0.9845

**ANEXO 2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO,
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, REGISTROS DE
CONSTANTES VITALES Y ECG, RESULTADOS DE PRUEBAS
ANALÍTICAS, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS,
TRATAMIENTOS CONCOMITANTES**

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-01

ÍNDICE

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-01	1
ÍNDICE.....	2
1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	4
1.1. VOLUNTARIOS NO INCLUIDOS	4
2. CARACTERÍSTICAS DE LOS VOLUNTARIOS INCLUIDOS	5
2.1. ANTECEDENTES FAMILIARES	5
3. RESULTADOS ANALÍTICOS.....	6
3.1. BIOQUÍMICA	6
3.1.1. <i>Visita de reclutamiento</i>	6
3.1.2. <i>Visita de seguimiento</i>	8
3.2. HEMATOLOGÍA	10
3.2.1. <i>Visita de reclutamiento</i>	10
3.2.2. <i>Visita de seguimiento</i>	12
3.3. ANÁLISIS DE ORINA	14
3.3.1. <i>Visita de reclutamiento</i>	14
3.3.2. <i>Visita de seguimiento</i>	16
3.4. SEROLOGÍA.....	18
3.5. PERFIL HEPÁTICO	19
3.5.1. <i>Analítica basal</i>	19
3.5.2. <i>Analítica previa al periodo 2</i>	20
3.5.3. <i>Analítica previa al periodo 3</i>	21
3.5.4. <i>Analítica de seguridad</i>	22
4. EXPLORACIÓN FÍSICA, CONSTANTES VITALES Y ECG	23
4.1. VISITA DE RECLUTAMIENTO	23
4.1.1. <i>Exploración física</i>	23
4.1.2. <i>Constantes vitales</i>	24
4.1.3. <i>Electrocardiograma</i>	25
4.2. VISITA DE SEGUIMIENTO	26
4.2.1. <i>Exploración física</i>	26
4.2.2. <i>Constantes vitales</i>	27
4.2.3. <i>Electrocardiograma</i>	28
4.3. SUNITINIB 50MG	29
4.3.1. <i>Constantes vitales y ECG en la situación basal</i>	29
4.3.2. <i>Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis</i>	30
4.3.3. <i>Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis</i>	31
4.3.4. <i>Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis</i>	32
4.3.5. <i>Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis</i>	33
4.3.6. <i>Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis</i>	34

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

4.4. SUNITINIB 37.5MG + KETOCONAZOL 200MG	35
4.4.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal	35
4.4.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis	35
4.4.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis	36
4.4.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis	37
4.4.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis	37
4.4.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis	38
4.5. SUNITINIB 37.5MG + KETOCONAZOL 400MG	39
4.5.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal	39
4.5.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis	39
4.5.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis	40
4.5.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis	41
4.5.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis	41
4.5.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis	42
4.6. SUNITINIB 25MG + KETOCONAZOL 200MG	43
4.6.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal	43
4.6.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis	43
4.6.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis	44
4.6.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis	45
4.6.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis	45
4.6.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis	46
4.7. SUNITINIB 25MG + KETOCONAZOL 400MG	47
4.7.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal	47
4.7.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis	47
4.7.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis	48
4.7.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis	49
4.7.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis	49
4.7.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis	50
5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	51
5.1. AA SIN RELACIÓN CAUSAL CON EL TRATAMIENTO	51
5.2. AA CON RELACIÓN CAUSAL IMPROBABLE CON EL TRATAMIENTO	52
5.3. AA CON RELACIÓN POSIBLE Y PROBLABLE CON EL TTO (REACCIÓN ADVERSA)	53
5.4. TRATAMIENTO CONCOMITANTE	54

1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

1.1. Voluntarios no incluidos

FECHA DE NACIMIENTO	FECHA DE INFORMACIÓN	FECHA CI	NUMERO DE SCREENING	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
26/04/1988	14/03/2011			No puede por las fechas
13/01/1983	14/03/2011			No puede por las fechas
26/10/1987	15/03/2011	15/03/2011	KS-001	decide no participar. probable gilbert (Br: 2.08)
16/03/1984	15/03/2011			No puede por las fechas
27/02/1986	15/03/2011			No puede por las fechas
30/08/1980	15/03/2011			No puede por las fechas
03/05/1984	15/03/2011			No puede por las fechas
11/03/1981	15/03/2011			No puede por las fechas
07/10/1988	15/03/2011	18/03/2011	KS-004	en estudio por anemia
06/02/1985	18/03/2011			No puede por las fechas
31/05/1983	21/03/2011			No puede por las fechas
30/10/1985	22/03/2011	22/03/2011	KS-010	no cumple criterios de inclusión (IMC 31,9)
18/07/1989	21/03/2011			No puede por las fechas
01/01/1982	22/03/2011	22/03/2011	KS-011	en estudio por síndrome WPW
22/11/1986	22/03/2011			No puede por las fechas
15/06/1990	21/03/2011			No puede por las fechas
20/05/1990	21/03/2011			No puede por las fechas
22/10/1991	21/03/2011			No puede por las fechas
14/03/1990	18/03/2011	18/03/2011	KS-005	positivo a cannabis
29/03/1988	18/03/2011	18/03/2011	KS-006	positivo a cannabis
09/01/1992	21/03/2011	21/03/2011	KS-007	positivo a cannabis
18/05/1989	21/03/2011			No puede por las fechas
19/01/1990	21/03/2011			No puede por las fechas
07/07/1989	21/03/2011	21/03/2011	KS-008	positivo a cannabis
05/06/1982	25/03/2011			No puede por las fechas
02/10/1990	23/03/2011			No puede por las fechas
18/04/1990	23/03/2011			No puede por las fechas
08/02/1988	23/03/2011			No puede por las fechas
26/09/1989	23/03/2011			No puede por las fechas
01/05/1989	23/03/2011			No puede por las fechas
27/09/1979	23/03/2011	23/03/2011	KS-014	soplo sistólico. pendiente estudio cardiologico
02/08/1990	24/03/2011			No puede por las fechas
12/05/1990	24/03/2011			No puede por las fechas
	25/03/2011			No puede por las fechas
03/10/1978	25/03/2011	25/03/2011	KS-019	posible gilbert Br: 2.00
31/05/1989	28/03/2011			No puede por las fechas
19/09/1990	28/03/2011			No puede por las fechas
04/08/1985	25/03/2011			No puede por las fechas
10/12/1985	25/03/2011			No puede por las fechas
20/01/1988	29/03/2011			No puede por las fechas
17/11/1985	28/03/2011			No puede por las fechas
01/06/1983	31/03/2011			No puede por las fechas
27/03/1990	04/04/2011			No puede por las fechas
28/10/1989	04/04/2011	05/04/2011	KS-023	positivo a cannabis

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS VOLUNTARIOS INCLUIDOS

2.1. Antecedentes familiares

VOLUNTARIO	ANTECEDENTES FAMILIARES
01	SIN INTERÉS
02	ABUELA FALLECIDA DE LEUCEMIA, MADRE CON HTA.
03	SIN INTERÉS
04	SIN INTERÉS
05	HIPERTENSIÓN OCULAR EN HERMANA, MADRE Y ABUELA MATERNA.
06	PADRE FALLECIDO DE INFARTO DE MIOCARDIO.
07	SIN INTERÉS
08	SIN INTERÉS
09	SIN INTERÉS
10	SIN INTERÉS
11	SIN INTERÉS
12	ABUELO CON VARIOS INFARTOS.

3. RESULTADOS ANALÍTICOS

3.1. Bioquímica

3.1.1. Visita de reclutamiento

VOL	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
01	77	16	4.70	142	4.20	9.20	7.30	0.84	0.84	19	13	17	157	118	133	66
02	84	20	4.50	139	3.60	8.90	7.50	0.72	0.73	21	17	12	154	84	155	124
03	65	34	6.80	136	4.40	9.40	7.00	0.81	1.15	25	17	12	164	84	152	61
04	72	20	6.00	140	4.40	9.70	7.40	0.87	0.82	30	18	31	214	71	136	84
05	78	25	4.40	135	4.20	8.90	7.40	0.75	0.88	18	11	10	151	93	134	94
06	94	44	6.30	139	4.10	9.20	7.40	1.01	0.83	26	16	13	139	79	145	48
07	88	34	4.80	137	4.50	9.60	7.40	0.94	0.34	21	21	20	162	88	165	78
08	72	33	5.90	136	4.30	9.80	7.70	0.92	0.69	21	23	23	163	61	173	48
09	85	24	4.90	138	4.60	9.50	7.10	0.85	0.53	14	13	19	160	81	116	54
10	82	37	5.10	141	4.40	9.30	6.90	0.90	0.64	19	10	13	160	43	157	52
11	72	33	3.20	141	4.00	9.50	7.30	0.85	0.58	18	15	13	177	82	150	83
12	87	30	6.20	141	4.00	9.40	6.70	0.86	0.75	15	20	41	140	63	213	130

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST/ GOT (U/L)	ALT/ GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Media	79.67	29.17	5.23	138.75	4.22	9.37	7.26	0.86	0.73	20.58	16.17	18.67	161.75	78.92	152.42	76.83
Desviación estándar	8.44	8.22	1.02	2.34	0.27	0.28	0.28	0.08	0.20	4.58	4.00	9.22	19.46	18.59	24.59	27.97
Coefficiente variación	10.5%	28.1%	19.5%	1.6%	6.4%	3.0%	3.8%	9.2%	27.7%	22.2%	24.7%	49.3%	12.0%	23.5%	16.1%	36.4%
Media geométrica	79.25	28.04	5.13	138.73	4.22	9.36	7.25	0.86	0.70	20.13	15.70	17.04	160.78	76.78	150.73	72.61
Mediana	80	31.5	5	139	4.25	9.40	7.35	0.86	0.74	20	16.5	15	160	81.5	151	72
Valor máximo	94	44	6.80	142	4.60	9.80	7.70	1.01	1.15	30	23	41	214	118	213	130
Valor mínimo	65	16	3.2	135	3.60	8.90	6.70	0.72	0.34	14	10	10	139	43	116	48
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST/ GOT (U/L)	ALT/ GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
GRUPO 1 N=6																
Media	78.33	26.50	5.45	138.50	4.15	9.22	7.33	0.83	0.87	23.17	15.33	15.83	163.17	88.17	142.50	79.50
Desviación estándar	9.97	10.58	1.04	2.59	0.29	0.31	0.18	0.10	0.14	4.62	2.73	7.78	26.23	16.29	9.57	27.30
GRUPO 2 N=6																
Media	81.00	31.83	5.02	139.00	4.30	9.52	7.18	0.89	0.59	18.00	17.00	21.50	160.33	69.67	162.33	74.17
Desviación estándar	7.27	4.45	1.05	2.28	0.25	0.17	0.36	0.04	0.14	2.97	5.10	10.35	11.84	17.01	31.67	30.96

3.1.2. Visita de seguimiento

VOL	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
01	96	23	4.40	139	3.90	9.90	7.80	0.86	0.72	19	14	16	158	110	154	58
02	66	16	4.30	138	3.70	9.40	7.50	0.65	0.71	20	10	13	156	82	152	97
03	68	30	6.40	140	4.50	10.00	7.20	0.79	1.63	22	8	14	147	82	150	90
04	80	33	5.40	139	3.80	9.60	6.90	0.94	1.10	22	18	26	171	66	122	90
05	88	29	5.20	139	4.10	9.20	7.70	0.73	0.71	23	25	13	150	114	142	66
06	88	37	5.30	141	4.10	9.4	7.1	1.09	0.69	17	10	15	109	81	143	41
07	82	32	5.30	135	4.00	9.50	7.10	0.83	0.73	19	15	21	153	80	167	93
08	79	31	6.30	138	3.80	9.70	6.90	1.01	0.57	18	15	16	160	52	128	55
09	86	23	6.20	139	3.90	9.30	6.90	0.79	0.52	20	23	37	147	75	183	182
10	74	22	3.60	137	3.90	9.20	7.10	0.86	0.69	27	21	13	186	91	141	82
11	80	37	5.50	140	4.20	9.20	6.60	1.02	1.03	20	11	12	141	41	149	56
12	59	26	5.70	139	3.70	9.50	6.90	0.94	0.76	13	12	16	157	71	103	78

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST/ GOT (U/L)	ALT/ GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Media	78.83	28.25	5.30	138.67	3.97	9.49	7.14	0.88	0.82	20.00	15.17	17.67	152.92	78.75	144.50	82.33
Desviación estándar	10.56	6.40	0.85	1.56	0.23	0.27	0.36	0.13	0.30	3.44	5.51	7.27	18.27	20.83	20.69	36.19
Coefficiente variación	13.3%	22.6%	16.0%	1.1%	5.8%	2.8%	5.0%	14.7%	36.8%	17.1%	36.3%	41.1%	11.9%	26.4%	14.3%	43.9%
Media geométrica	78.16	27.52	5.23	138.66	3.96	9.49	7.13	0.87	0.78	19.72	14.29	16.66	151.83	76.02	143.08	76.65
Mediana	80	29.5	5.35	139	3.90	9.45	7.10	0.86	0.72	20	14.5	15.5	154.5	80.5	146	80
Valor máximo	96	37	6.40	141	4.50	10.00	7.80	1.09	1.63	27	25	37	186	114	183	182
Valor mínimo	59	16	3.60	135	3.70	9.20	6.60	0.65	0.52	13	8	12	109	41	103	41
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST/ GOT (U/L)	ALT/ GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
GRUPO 1 N=6																
Media	81.00	28.00	5.17	139.33	4.02	9.58	7.37	0.84	0.93	20.50	14.17	16.17	148.50	89.17	143.83	73.67
Desviación estándar	11.98	7.48	0.77	1.03	0.29	0.31	0.36	0.16	0.38	2.26	6.40	4.96	21.06	18.74	11.74	22.13
GRUPO 2 N=6																
Media	76.67	28.50	5.43	138.00	3.92	9.40	6.92	0.91	0.72	19.50	16.17	19.17	157.33	68.33	145.17	91.00
Desviación estándar	9.50	5.82	0.98	1.79	0.17	0.20	0.18	0.10	0.18	4.51	4.83	9.28	15.63	18.52	28.33	47.02

3.2. Hematología

3.2.1. Visita de reclutamiento

VOL	Hemáties (10 ⁶ /micro)l)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VC/M (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Piaquetas (10 ³ /micro)l)	Leucocitos (10 ³ /micro)l)	Neutrófilos (10 ³ /micro)l)	Linfocitos (10 ³ /micro)l)	Monocitos (10 ³ /micro)l)	Eosinófilos (10 ³ /micro)l)	Basófilos (10 ³ /micro)l)
01	4.8	14.6	44.3	92.4	30.4	32.9	11.6	254.0	4.9	2.5	1.9	0.4	0.1	0.0
02	5.3	15.2	43.1	80.9	28.5	35.3	14.7	230.0	8.9	5.5	2.7	0.5	0.1	0.0
03	4.8	14.4	42.1	88.5	30.2	34.1	11.3	226.0	5.4	3.0	1.8	0.4	0.2	0.0
04	5.3	15.8	48.4	90.8	29.8	32.8	11.6	313.0	8.1	4.9	2.2	0.7	0.2	0.1
05	4.5	13.3	39.9	88.4	29.4	33.2	10.8	155.0	4.5	3.1	0.8	0.3	0.1	0.0
06	4.6	13.7	40.6	88.0	29.8	33.8	13.1	169.0	6.1	3.4	2.0	0.5	0.1	0.0
07	4.8	14.8	42.9	89.4	30.9	34.5	12.8	132.0	5.1	2.4	2.0	0.5	0.1	0.0
08	5.6	14.8	46.1	83.1	26.7	32.2	11.6	233.0	4.6	2.4	1.5	0.5	0.2	0.0
09	5.7	16.2	47.5	83.1	28.4	34.2	11.5	234.0	7.1	4.8	1.5	0.5	0.2	0.0
10	5.1	15.5	46.2	90.6	30.3	33.4	11.0	252.0	6.3	3.7	1.8	0.6	0.2	0.1
11	5.1	15.4	45.6	89.6	30.1	33.7	12.1	252.0	5.4	2.0	2.6	0.6	0.1	0.0
12	4.7	15.5	44.0	93.3	32.8	35.2	12.2	158.0	6.6	3.8	2.0	0.5	0.2	0.0

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	5.0	14.9	44.2	88.2	29.8	33.8	12.0	217.3	6.1	3.4	1.9	0.5	0.1	0.0
Desviación estándar	0.4	0.8	2.6	3.9	1.5	0.9	1.1	52.8	1.4	1.1	0.5	0.1	0.1	0.0
Coefficiente variación	7.7%	5.7%	6.0%	4.4%	5.0%	2.8%	9.0%	24.3%	22.8%	32.4%	25.7%	24.9%	40.4%	112.3%
Media geométrica	5.0	14.9	44.2	88.1	29.7	33.8	12.0	211.1	5.9	3.3	1.8	0.5	0.1	0.0
Mediana	5.0	15.0	44.1	139.0	29.9	33.8	11.6	231.5	5.7	3.3	1.9	0.5	0.1	0.0
Valor máximo	5.7	16.2	48.4	93.3	32.8	35.3	14.7	313.0	8.9	5.5	2.7	0.7	0.2	0.1
Valor mínimo	4.5	13.3	39.9	80.9	26.7	32.2	10.8	132.0	4.5	2.0	0.8	0.3	0.1	0.0
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	4.9	14.5	43.1	88.2	29.7	33.7	12.2	224.5	6.3	3.7	1.9	0.5	0.1	0.0
Desviación estándar	0.4	0.9	3.1	3.9	0.7	0.9	1.5	57.7	1.8	1.2	0.6	0.2	0.1	0.0
GRUPO 2 N=6	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	5.2	15.4	45.4	88.2	29.9	33.9	11.9	210.2	5.8	3.2	1.9	0.5	0.2	0.0
Desviación estándar	0.4	0.5	1.7	4.2	2.1	1.0	0.6	51.8	0.9	1.1	0.4	0.1	0.1	0.0

3.2.2. Visita de seguimiento

VOL	Hematíes (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
01	4.5	14.6	41.1	92.0	32.8	35.7	13.1	243.0	7.6	5.9	1.3	0.3	0.0	0.0
02	4.9	14.3	40.5	82.1	29.0	35.4	14.9	291.0	11.9	8.7	2.3	0.8	0.2	0.0
03	4.5	15.0	41.6	92.8	33.4	36.0	12.9	196.0	5.0	3.1	1.2	0.4	0.3	0.0
04	4.9	14.7	44.0	90.1	30.1	33.4	11.3	310.0	6.8	3.7	2.4	0.6	0.2	0.1
05	4.2	13.3	37.6	90.2	31.8	35.2	13.5	203.0	5.8	3.9	1.2	0.4	0.2	0.0
06	4.5	13.8	39.5	88.0	30.8	35.0	12.9	166.0	5.7	3.2	2.1	0.3	0.0	0.0
07	5.1	14.8	45.1	89.3	29.3	32.8	11.4	182.0	3.9	2.0	1.5	0.3	0.1	0.0
08	4.8	13.8	40.4	84.7	29.0	34.2	11.6	252.0	4.3	2.0	1.6	0.4	0.3	0.0
09	4.7	14.8	43.5	92.5	31.4	34.0	11.6	230.0	6.0	2.9	2.4	0.4	0.2	0.0
10	4.7	14.5	42.5	91.3	31.2	34.1	11.6	255.0	4.4	1.1	2.7	0.5	0.1	0.0
11	4.5	14.8	42.8	95.1	32.8	34.5	13.1	224.0	5.7	3.0	2.0	0.5	0.1	0.0
12	5.3	15.3	45.3	85.6	28.9	33.7	12.1	234.0	5.6	3.4	1.6	0.5	0.1	0.0

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	4.7	14.5	42.0	89.5	30.9	34.5	12.5	232.2	6.1	3.6	1.9	0.5	0.2	0.0
Desviación estándar	0.3	0.6	2.3	3.8	1.6	1.0	1.1	42.3	2.1	2.0	0.5	0.1	0.1	0.0
Coefficiente variación	6.5%	4.0%	5.5%	4.2%	5.3%	2.8%	8.7%	18.2%	34.9%	56.3%	28.0%	30.9%	64.8%	140.8%
Media geométrica	4.7	14.5	41.9	89.4	30.8	34.5	12.5	228.6	5.8	3.1	1.8	0.4	0.1	0.0
Mediana	4.7	14.7	42.0	139.0	31.0	34.4	12.5	232.0	5.7	3.1	1.8	0.4	0.1	0.0
Valor máximo	5.3	15.3	45.3	95.1	33.4	36.0	14.9	310.0	11.9	8.7	2.7	0.8	0.3	0.1
Valor mínimo	4.2	13.3	37.6	82.1	28.9	32.8	11.3	166.0	3.9	1.1	1.2	0.3	0.0	0.0
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	4.6	14.3	40.7	89.2	31.3	35.1	13.1	234.8	7.1	4.7	1.8	0.5	0.1	0.0
Desviación estándar	0.3	0.6	2.1	3.9	1.7	0.9	1.2	56.8	2.5	2.2	0.6	0.2	0.1	0.0
GRUPO 2 N=6	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	4.8	14.7	43.3	89.8	30.4	33.9	11.9	229.5	5.0	2.4	2.0	0.4	0.2	0.0
Desviación estándar	0.3	0.5	1.8	4.0	1.6	0.6	0.6	26.3	0.9	0.9	0.5	0.1	0.1	0.0

3.3. Análisis de orina

3.3.1. Visita de reclutamiento

Vol	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hemafíes	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
01	7	1017	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
02	6,5	1017	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
03	5,5	1020	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
04	6,5	1014	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	SEGÚN COMENTARIO SEDIMENTO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEGÚN COMENTARIO SEDIMENTO	HEMATÍES: 10-25 X CAMPO. LEUCOS 1-5 POR CAMPO.
05	5,5	1014	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEGÚN COMENTARIO SEDIMENTO	LEUCOCITOS: 10-25 POR CAMPO.
06	5,5	1027	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
07	5,5	1024	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	
08	5,5	1019	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
09	5,5	1019	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
10	6	1022	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
11	6	1029	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
12	5,5	1024	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

Vol	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
Media	6.0	1020.5									
Desviación estándar	0.0	4.8									
Coefficiente variación	0.0%	0.5%									
Media geométrica	6.0	1020.5									
Mediana	6.0	1019.5									
Valor máximo	6.0	1029.0									
Valor mínimo	6.0	1014.0									
N	12	12									

GRUPO 1 N=6	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
Media	7	1018.17									
Desviación estándar	0	4.88									
GRUPO 2 N=6	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
Media	6.0	1022.8									
Desviación estándar	0	3.76									

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

3.3.2. Visita de seguimiento

Vol	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hematies	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
01	6	1017	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
02	6	1014	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
03	6	1020	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
04	5,5	1019	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	SEGÚN COMENTARIO SEDIMENTO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	HEMATÍES 1-5 POR CAMPO.
05	5,5	1017	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEGÚN COMENTARIO SEDIMENTO	LEUCOCITOS: 10-25 POR CAMPO.
06	6,5	1022	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	SEGÚN COMENTARIO SEDIMENTO	NEGATIVO	NEGATIVO	COMENTARIO SEDIMENTO	HEM: 1-5 POR CAMPO. LEUC: 10-25 POR CAMPO.
07	5	1013	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
08	5,5	1022	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
09	5,5	1020	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	0,2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
10	6	>=1030	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
11	6	>=1030	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	2	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL
12	5,5	1027	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	1	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEDIMENTO NORMAL

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

Vol	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
Media	5.8	1019.1									
Desviación estándar	0.4	4.1									
Coefficiente variación	7.0%	0.4%									
Media geométrica	5.8	1019.1									
Mediana	6.0	1019.5									
Valor máximo	6.0	1027.0									
Valor mínimo	5.0	1013.0									
N	12	12									

GRUPO 1 N=6	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
Media	6	1018.17									
Desviación estándar	0	2.79									
GRUPO 2 N=6	pH	Densidad	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
Media	5.7	1020.5									
Desviación estándar	0.577350269	3.76									

3.4. Serología

VOL	VHB	VHC	VIH	DROGAS DE ABUSO
01	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
02	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
03	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
04	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
05	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
06	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
07	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
08	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
09	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
10	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
11	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
12	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

3.5. Perfil Hepático

3.5.1. Analítica basal

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	18/03/2011	0.84	19	13	17	157	118
02	17/03/2011	0.73	21	17	12	154	84
03	25/03/2011	1.15	25	17	12	164	84
04	25/03/2011	0.82	30	18	31	214	71
05	25/03/2011	0.88	18	11	10	151	93
06	28/03/2011	0.83	26	16	13	139	79
07	28/03/2011	0.34	21	21	20	162	88
08	23/03/2011	0.69	21	23	23	163	61
09	23/03/2011	0.53	14	13	19	160	81
10	25/03/2011	0.64	19	10	13	160	43
11	29/03/2011	0.58	18	15	13	177	82
12	01/04/2011	0.75	15	20	41	140	63

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	0.73	20.58	16.17	18.67	161.75	78.92
Desviación estándar	0.20	4.58	4.00	9.22	19.46	18.59
Coficiente variación	0.28	0.22	0.25	0.49	0.12	0.24
Media geométrica	0.70	20	16	17	161	77
Mediana	0.74	20	17	15	160	82
Valor máximo	1.15	30	23	41	214	118
Valor mínimo	0.34	14	10	10	139	43
N	12	12	12	12	12	12

3.5.2. Analítica previa al periodo 2

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	29/04/2011	0.92	17	14	15	139	110
02	28/04/2011	0.72	22	17	11	134	87
03	28/04/2011	1.49/1.01*	39	37	16	190	89
04	26/05/2011	0.72	14	16	31	162	65
05	28/04/2011	0.93	22	17	10	136	99
06	28/04/2011	0.46	22	25	14	122	83
07	03/06/2011	0.47	25	20	21	175	89
08	02/06/2011	0.41	17	15	17	152	52
09	02/06/2011	1.16	15	11	15	153	73
10	02/06/2011	1.01	21	12	14	171	50
11	02/06/2011	0.37	32	30	10	194	96
12	03/06/2011	0.57	23	26	45	151	69

*En la analítica realizada el 28/04/2011 se objetiva bilirrubina de 1.49 por lo que se repite la analítica el 02/05/2011 objetivándose un valor de bilirrubina dentro de los límites de la normalidad (1.01)

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	0.70	22.42	20.00	18.25	156.58	80.17
Desviación estándar	0.27	7.14	7.92	10.17	22.56	18.62
Coficiente variación	0.38	0.32	0.40	0.56	0.14	0.23
Media geométrica	0.66	21	19	16	155	78
Mediana	0.72	22	17	15	153	85
Valor máximo	1.16	39	37	45	194	110
Valor mínimo	0.37	14	11	10	122	50
N	12	12	12	12	12	12

3.5.3. Analítica previa al periodo 3

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	25/05/2011	0.53	21	20	19	141	120
02	25/05/2011	1.21**	17	10	10	140	80
03	25/05/2011	0.58	20	11	12	149	71
04	30/06/2011	1.15	92/30*	41/31*	31	270	59
05	26/05/2011	0.81	21	15	10	147	94
06	27/05/2011	0.56	22	15	14	156	83
07	29/06/2011	0.64	24	19	24	174	88
08	29/06/2011	0.67	20	16	18	178	55
09	30/06/2011	1.11	13	12	17	159	78
10	30/06/2011	1.02	18	9	13	139	42
11	30/06/2011	0.60	24	20	12	170	81
12	30/06/2011	0.46	15	14	37	142	73

*En la analítica realizada el 30/06/2011 se objetiva GOT y GPT de 92 y 41 respectivamente, por lo que se repite la analítica el 04/07/2011 objetivándose un valor de GOT y GPT dentro de los límites de la normalidad (30 y 31 respectivamente)

**Valor de bilirrubina por encima del límite superior de normalidad (1.20). No se consideró necesario repetirlo.

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	0.78	19.55	14.64	18.08	163.75	77.00
Desviación estándar	0.27	3.50	3.91	8.58	36.16	20.01
Coefficiente variación	0.35	0.18	0.27	0.47	0.22	0.26
Media geométrica	0.74	19	14	17	161	75
Mediana	0.66	20	15	16	153	79
Valor máximo	1.21	24	20	37	270	120
Valor mínimo	0.46	13	9	10	139	42
N	12	12	12	12	12	12

3.5.4. Analítica de seguridad

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	13/06/2011	0.72	19	14	16	158	110
02	13/06/2011	0.71	20	10	13	156	82
03	13/06/2011	1.63	22	8	14	147	82
04	11/07/2011	1.10	22	18	26	171	66
05	13/06/2011	0.71	23	25	13	150	114
06	13/06/2011	7.10	17	10	15	109	81
07	11/07/2011	0.73	19	15	21	153	80
08	11/07/2011	0.57	18	15	16	160	52
09	11/07/2011	0.52	20	23	37	147	75
10	12/07/2011	0.69	27	21	13	186	91
11	13/07/2011	1.03	20	11	12	141	41
12	11/07/2011	0.76	13	12	16	157	71

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	1.36	20.00	15.17	17.67	152.92	78.75
Desviación estándar	1.83	3.44	5.51	7.27	18.27	20.83
Coficiente variación	1.35	0.17	0.36	0.41	0.12	0.26
Media geométrica	0.95	20	14	17	152	76
Mediana	0.73	20	15	16	155	81
Valor máximo	7.10	27	25	37	186	114
Valor mínimo	0.52	13	8	12	109	41
N	12	12	12	12	12	12

4. EXPLORACIÓN FÍSICA, CONSTANTES VITALES Y ECG

4.1. Visita de reclutamiento

4.1.1. Exploración física

VOL	EXPLORACION FÍSICA EN LA VISITA DE RECLUTAMIENTO
01	PIEL: CICATRIZ QUEMADURA FACIAL.
02	NORMAL
03	NORMAL
04	NORMAL
05	VARIAS CARIES PECTUS EXCAVATUM.
06	ADENOPATÍAS BLANDAS SUBMAXILARES.
07	PULSOS PEDIOS DÉBILES.
08	NORMAL
09	NORMAL
10	PIERCING BOTÓN MAMARIO IZQUIERDO
11	CICATRIZ FID. ECOCARDIOGRAFÍA: SE DESCARTA LA EXISTENCIA DE CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL.
12	LESIONES ECCEMATOSAS EN MMSS.

4.1.2. Constantes vitales

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
01	110	72	61	12	35.7
02	122	84	75	12	36.1
03	105	67	52	16	36.2
04	115	63	67	17	36.5
05	102	65	66	16	36.3
06	116	70	57	17	36.0
07	129	89	54	17	35.9
08	122	58	52	17	36.1
09	121	75	67	16	35.7
10	119	75	89	16	35.9
11	114	67	54	18	35.8
12	112	69	61	18	36.2

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	115.58	71.17	63	16	36.03
Desviación estándar	7.67	8.70	11	2	0.25
Coficiente variación	7%	12%	17%	13%	1%
Media geométrica	115.35	70.70	62.13	15.87	36.03
Mediana	115.50	69.50	61.00	16.50	36.05
Valor máximo	129	89	89	18	36.5
Valor mínimo	102	58	52	12	35.70
N	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	111.67	70.17	63	15	36.13
Desviación estándar	7.45	7.52	8	2	0.27
GRUPO 2 N=6	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	119.50	72.17	63	17	35.93
Desviación estándar	6.09	10.36	14	1	0.19

4.1.3. Electrocardiograma

VOL	ECG EN LA VISITA DE RECLUTAMIENTO
01	Ritmo sinusal a 60 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo. Resto, sin alteraciones significativas.
02	Ritmo sinusal a 66 lpm. Sin alteraciones significativas.
03	Bradicardia sinusal a 45 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas.
04	Ritmo sinusal a 63 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas.
05	Ritmo sinusal a 68 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas.
06	Bradicardia sinusal a 52 lpm. Resto, sin alteraciones significativas
07	Bradicardia sinusal a 48 lpm. Resto, sin alteraciones significativas.
08	Bradicardia sinusal a 51 lpm. Arritmia respiratoria. Resto, sin alteraciones significativas.
09	Ritmo sinusal a 69 lpm. Resto, sin alteraciones significativas
10	Bradicardia sinusal a 51 lpm. Resto, sin alteraciones significativas.
11	Bradicardia sinusal a 52 lpm. Signos de hipertrofia ventricular izquierda. Elevación del punto J en V4 y V5. A descartar patología de base. Una vez descartada podría ser justificada en el contexto de una actividad deportiva intensa. Resto sin alteraciones significativas. ECOCARDIOGRAFÍA: SE DESCARTA LA EXISTENCIA DE CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL.
12	Bradicardia sinusal a 55 lpm. Resto, sin alteraciones significativas.

4.2. Visita de seguimiento

4.2.1. Exploración física

VOL	EXPLORACION FÍSICA EN LA VISITA DE SEGUIMIENTO
01	PIEL: CICATRIZ QUEMADURA FACIAL.
02	NORMAL
03	NORMAL
04	NORMAL
05	VARIAS CARIES PECTUS EXCAVATUM.
06	NORMAL
07	NORMAL
08	NORMAL
09	NORMAL
10	NORMAL
11	CICATRIZ FID.
12	NORMAL

4.2.2. Constantes vitales

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
01	113	68	68	20	36.60
02	104	69	64	19	36.60
03	117	73	58	19	36.30
04	122	66	43	18	35.80
05	102	62	85	19	35.80
06	116	59	55	18	36.40
07	135	93	50	18	36.30
08	110	59	80	19	36.60
09	122	79	74	19	35.90
10	119	71	50	17	36.00
11	122	80	60	18	36.30
12	123	65	62	20	36.10

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	117.08	70.33	62	16	36.22
Desviación estándar	9.04	9.87	13	1	0.30
Coficiente variación	8%	14%	20%	6%	1%
Media geométrica	116.76	69.74	61.26	18.65	36.22
Mediana	118.00	68.50	61.00	19.00	36.30
Valor máximo	135	93	85	20	36.60
Valor mínimo	102	59	43	17	35.80
N	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	112.33	66.17	62	19	36.25
Desviación estándar	7.81	5.04	14	1	0.37
GRUPO 2 N=6	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	121.83	74.50	63	19	36.20
Desviación estándar	8.04	12.13	12	1	0.25

4.2.3. Electrocardiograma

VOL	ECG EN LA VISITA DE SEGUIMIENTO
01	Ritmo sinusal a 70 lpm. Hemibloqueo anterior izquierdo. La no aparición del patrón de bloqueo incompleto de rama derecha de los electrocardiogramas previos bien podría tener relación con la distinta posición de la colocación de los electrodos. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios valorables respecto al electrocardiograma basal.
02	Ritmo sinusal a 64 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto a electrocardiogramas previos.
03	Bradicardia sinusal a 54 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
04	Bradicardia sinusal a 51 lpm. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
05	Ritmo sinusal a 81 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal
06	Bradicardia sinusal a 51 lpm. Resto, sin alteraciones significativas. Sin alteraciones valorables respecto al electrocardiograma basal.
07	Bradicardia sinusal a 51 lpm. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
08	Bradicardia sinusal a 55 lpm. Arritmia respiratoria. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
09	Ritmo sinusal a 68 lpm. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
10	Bradicardia sinusal a 43 lpm. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
11	Ritmo sinusal a 61 lpm. Signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda. Resto, sin hallazgos valorables. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
12	Ritmo sinusal a 60 lpm. Resto, sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.

4.3. Sunitinib 50mg

4.3.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
01	2	180	98	-22	392	380	60	103	60	17	36.2
02	1	148	96	50	368	380	66	115	79	15	35.5
03	3	136	106	56	444	430	47	108	67	17	36.1
04	2	140	112	82	428	406	51	110	69	16	36.2
05	3	128	84	60	340	355	78	86	58	18	36.6
06	1	148	108	75	440	430	52	109	62	17	36.6
07	2	180	100	83	420	395	57	130	80	18	35.8
08	1	164	94	88	400	379	51	121	59	17	36.4
09	3	136	90	86	380	380	63	120	64	20	36.4
10	3	136	88	71	424	415	50	105	67	19	36.3
11	2	132	90	68	432	390	60	121	81	21	36.2
12	1	168	92	96	384	395	55	110	71	17	36.3

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
Media	149.7	96.5	66.1	404.3	394.6	57.5	111.5	68.1	17.7	36.2
Desviación estándar	18.6	8.6	31.0	32.2	22.4	8.6	11.3	8.2	1.7	0.3
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0
Media geométrica	148.6	96.2	ERRO R	403.1	394.0	56.9	111.0	67.6	17.6	36.2
Mediana	144.0	95.0	73.0	410.0	392.5	56.0	110.0	67.0	17.0	36.3
Valor máximo	180.0	112.0	96.0	444.0	430.0	78.0	130.0	81.0	21.0	36.6
Valor mínimo	128.0	84.0	-22.0	340.0	355.0	47.0	86.0	58.0	15.0	35.5
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
Media	146.7	100.7	50.2	402.0	396.8	59.0	105.2	65.8	16.7	36.2
Desviación estándar	18.0	10.2	37.3	42.4	30.3	11.6	10.1	7.7	1.0	0.4
GRUPO 2 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
Media	152.7	92.3	82.0	406.7	392.3	56.0	117.8	70.3	18.7	36.2
Desviación estándar	20.5	4.3	10.6	21.9	13.1	5.1	8.9	8.8	1.6	0.2

4.3.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	2	172	96	-24	408	395	58	120	82
02	1	144	96	57	368	383	64	120	80
03	3	140	108	69	424	427	52	121	70
04	2	132	110	81	444	430	47	110	67
05	3	144	86	54	372	380	63	97	64
06	1	152	100	72	444	455	39	110	69
07	2	172	98	81	432	400	54	123	78
08	1	160	96	90	424	417	50	121	47
09	3	136	84	87	376	387	61	119	72
10	3	132	116	70	436	430	45	110	65
11	2	124	86	63	440	390	58	124	78
12	1	152	88	98	352	368	70	132	79

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	146.7	97.0	66.5	410.0	405.2	55.1	117.3	70.9
Desviación estándar	15.5	10.3	31.5	33.7	26.2	8.9	9.1	9.8
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
Media geométrica	145.9	96.5	ERRO R	408.7	404.4	54.4	116.9	70.2
Mediana	144.0	96.0	71.0	424.0	397.5	56.0	120.0	71.0
Valor máximo	172.0	116.0	98.0	444.0	455.0	70.0	132.0	82.0
Valor mínimo	124.0	84.0	-24.0	352.0	368.0	39.0	97.0	47.0
N	12	12	12	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	147.3	99.3	51.5	410.0	411.7	53.8	113.0	72.0
Desviación estándar	13.7	8.8	38.3	33.8	30.2	9.7	9.3	7.3
GRUPO 2 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	146.0	94.7	81.5	410.0	398.7	56.3	121.5	69.8
Desviación estándar	18.4	11.8	13.0	36.8	22.2	8.8	7.2	12.4

4.3.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	2	172	94	-38	392	390	65	115	69
02	1	130	96	59	396	412	51	121	82
03	3	136	102	66	420	415	61	127	68
04	2	136	110	82	424	400	53	115	72
05	3	140	82	59	368	385	64	95	63
06	1	140	102	73	444	455	40	113	58
07	2	176	102	82	432	438	47	120	79
08	1	156	94	92	396	410	52	129	53
09	3	136	84	89	388	398	57	119	71
10	3	128	84	75	420	420	51	114	73
11	2	116	92	70	420	408	56	130	70
12	1	156	84	100	344	368	69	130	76

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	143.5	93.8	67.4	403.7	408.3	55.5	119.0	69.5
Desviación estándar	18.0	9.0	35.6	28.6	23.2	8.3	9.9	8.3
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	142.5	93.4	ERRO R	402.7	407.6	54.9	118.6	69.0
Mediana	138.0	94.0	74.0	408.0	409.0	54.5	119.5	70.5
Valor máximo	176.0	110.0	100.0	444.0	455.0	69.0	130.0	82.0
Valor mínimo	116.0	82.0	-38.0	344.0	368.0	40.0	95.0	53.0
N	12	12	12	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	142.3	97.7	50.2	407.3	409.5	55.7	114.3	68.7
Desviación estándar	15.0	9.5	44.1	27.2	25.2	9.6	10.8	8.2
GRUPO 2 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	144.7	90.0	84.7	400.0	407.0	55.3	123.7	70.3
Desviación estándar	22.0	7.4	11.2	32.0	23.4	7.6	6.9	9.1

4.3.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	2	172	94	-38	392	390	65	115	69
02	1	130	96	59	396	412	51	121	82
03	3	136	102	66	420	415	61	127	68
04	2	136	110	82	424	400	53	115	72
05	3	140	82	59	368	385	64	95	63
06	1	140	102	73	444	455	40	113	58
07	2	176	102	82	432	438	47	120	79
08	1	156	94	92	396	410	52	129	53
09	3	136	84	89	388	398	57	119	71
10	3	128	84	75	420	420	51	114	73
11	2	116	92	70	420	408	56	130	70
12	1	156	84	100	344	368	69	130	76

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	143.5	93.8	67.4	403.7	408.3	55.5	119.0	69.5
Desviación estándar	18.0	9.0	35.6	28.6	23.2	8.3	9.9	8.3
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	142.5	93.4	ERRO R	402.7	407.6	54.9	118.6	69.0
Mediana	138.0	94.0	74.0	408.0	409.0	54.5	119.5	70.5
Valor máximo	176.0	110.0	100.0	444.0	455.0	69.0	130.0	82.0
Valor mínimo	116.0	82.0	-38.0	344.0	368.0	40.0	95.0	53.0
N	12	12	12	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	142.3	97.7	50.2	407.3	409.5	55.7	114.3	68.7
Desviación estándar	15.0	9.5	44.1	27.2	25.2	9.6	10.8	8.2
GRUPO 2 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	144.7	90.0	84.7	400.0	407.0	55.3	123.7	70.3
Desviación estándar	22.0	7.4	11.2	32.0	23.4	7.6	6.9	9.1

4.3.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	2	176	98	-27	392	378	65	109	68
02	1	136	94	51	396	405	54	127	85
03	3	144	102	59	420	420	52	113	71
04	2	132	114	79	436	425	49	126	74
05	3	136	84	51	376	395	56	104	63
06	1	144	100	74	448	455	38	117	51
07	2	180	100	82	440	450	43	117	75
08	1	160	94	87	420	430	46	124	53
09	3	136	88	89	380	388	62	118	80
10	3	128	90	71	452	450	42	115	66
11	2	124	84	68	428	393	57	117	57
12	1	140	88	95	372	390	63	135	71

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	144.7	94.7	64.9	413.3	414.9	52.3	118.5	67.8
Desviación estándar	18.0	8.7	32.3	28.9	27.1	8.8	8.4	10.4
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2
Media geométrica	143.7	94.3	ERRO R	412.4	414.1	51.5	118.2	67.1
Mediana	138.0	94.0	72.5	420.0	412.5	53.0	117.0	69.5
Valor máximo	180.0	114.0	95.0	452.0	455.0	65.0	135.0	85.0
Valor mínimo	124.0	84.0	-27.0	372.0	378.0	38.0	104.0	51.0
N	12	12	12	12	12	12	12	12

GRUPO 1 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	144.7	98.7	47.8	411.3	413.0	52.3	116.0	68.7
Desviación estándar	16.1	9.9	38.5	27.9	26.7	8.9	9.2	11.4
GRUPO 2 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	144.7	90.7	82.0	415.3	416.8	52.2	121.0	67.0
Desviación estándar	21.4	5.6	10.6	32.4	30.0	9.6	7.5	10.4

4.3.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	2	180	94	-27	396	405	54		
02	1	136	82	60	360	365	70		
03	3	136	96	64	436	430	48		
04	2	144	112	82	424	405	53		
05	3	144	82	49	344	370	67		
06	1	140	106	75	416	388	61		
07	2	176	104	80	440	432	47		
08	1	164	94	88	396	425	48		
09	3	160	86	89	376	378	66		
10	3	136	102	70	444	430	47		
11	2	128	84	64	388	360	72		
12	1	160	92	97	380	392	58		

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	150.3	94.5	65.9	400.0	398.3	57.6		
Desviación estándar	17.1	9.9	32.3	32.4	26.8	9.4		
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.2		
Media geométrica	149.5	94.0	ERRO R	398.8	397.5	56.9		
Mediana	144.0	94.0	72.5	396.0	398.5	56.0		
Valor máximo	180.0	112.0	97.0	444.0	432.0	72.0		
Valor mínimo	128.0	82.0	-27.0	344.0	360.0	47.0		
N	12	12	12	12	12	12		

GRUPO 1 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	146.7	95.3	50.5	396.0	393.8	58.8		
Desviación estándar	16.7	12.2	39.7	36.8	24.5	8.6		
GRUPO 2 N=6	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	154.0	93.7	81.3	404.0	402.8	56.3		
Desviación estándar	18.2	8.1	12.5	30.3	30.5	10.8		

4.4. Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 200mg

4.4.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
01	3	176	92	-44	412	390	59	106	64	16	35.4
02	2	144	82	58	368	375	66	108	71	17	36.6
03	1	136	100	54	444	403	45	106	62	16	35.9
04	1	140	108	85	404	411	63	109	64	18	36.3
05	2	140	82	57	336	340	82	87	45	16	36.3
06	3	156	104	74	420	395	55	117	72	17	36.3

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
Media	148.7	94.7	47.3	397.3	385.7	61.7	105.5	63.0	16.7	36.1
Desviación estándar	15.1	11.1	46.3	38.9	25.5	12.4	9.9	9.7	0.8	0.4
Coefficiente variación	0.1	0.1	1.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.0	0.0
Media geométrica	148.1	94.1	ERRO R	395.7	384.9	60.7	105.1	62.3	16.7	36.1
Mediana	142.0	96.0	57.5	408.0	392.5	61.0	107.0	64.0	16.5	36.3
Valor máximo	176.0	108.0	85.0	444.0	411.0	82.0	117.0	72.0	18.0	36.6
Valor mínimo	136.0	82.0	-44.0	336.0	340.0	45.0	87.0	45.0	16.0	35.4
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

4.4.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	3	184	100	-26	416	410	53	116	72
02	2	144	94	57	400	395	58	105	66
03	1	148	110	57	424	390	60	106	69
04	1	128	108	87	444	438	44	107	67
05	2	144	88	56	384	374	65	98	64
06	3	140	100	77	468	455	40	107	69

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	148.0	100.0	51.3	422.7	410.3	53.3	106.5	67.8
Desviación estándar	18.9	8.3	40.0	30.2	30.8	9.7	5.8	2.8
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.8	0.1	0.1	0.2	0.1	0.0
Media geométrica	147.1	99.7	ERRO R	421.8	409.4	52.6	106.4	67.8
Mediana	144.0	100.0	57.0	420.0	402.5	55.5	106.5	68.0
Valor máximo	184.0	110.0	87.0	468.0	455.0	65.0	116.0	72.0
Valor mínimo	128.0	88.0	-26.0	384.0	374.0	40.0	98.0	64.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.4.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	3	168	100	-29	400	390	60	121	68
02	2	144	90	62	376	418	51	123	82
03	1	140	108	69	424	421	49	111	60
04	1	104	106	83	464	405	53	114	66
05	2	128	86	60	380	386	62	96	64
06	3	152	118	79	468	455	42	113	76

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	139.3	101.3	54.0	418.7	412.5	52.8	113.0	69.3
Desviación estándar	21.8	11.9	41.7	40.5	25.2	7.4	9.6	8.2
Coefficiente variación	0.2	0.1	0.8	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	137.8	100.7	ERRO R	417.1	411.9	52.4	112.6	68.9
Mediana	142.0	103.0	65.5	412.0	411.5	52.0	113.5	67.0
Valor máximo	168.0	118.0	83.0	468.0	455.0	62.0	123.0	82.0
Valor mínimo	104.0	86.0	-29.0	376.0	386.0	42.0	96.0	60.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.4.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	3	176	100	-31	404	405	54	111	68
02	2	144	94	60	388	408	54	124	86
03	1	140	106	58	428	390	57	114	71
04	1	128	92	83	436	428	47	119	62
05	2	140	84	68	376	370	69	102	74
06	3	148	100	75	440	440	45	109	59

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	146.0	96.0	52.2	412.0	406.8	54.3	113.2	70.0
Desviación estándar	16.1	7.7	41.8	26.7	25.3	8.5	7.7	9.6
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.8	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
Media geométrica	145.3	95.7	ERRO R	411.3	406.2	53.8	112.9	69.5
Mediana	142.0	97.0	64.0	416.0	406.5	54.0	112.5	69.5
Valor máximo	176.0	106.0	83.0	440.0	440.0	69.0	124.0	86.0
Valor mínimo	128.0	84.0	-31.0	376.0	370.0	45.0	102.0	59.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.4.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC
01	3	180	92	-24	400	405
02	2	140	96	64	388	408
03	1	144	106	44	432	435
04	1	132	102	79	440	431
05	2	132	84	49	340	350
06	3	144	102	77	456	460

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	145.3	97.0	48.2	409.3	414.8	51.3	115.0	68.3
Desviación estándar	17.8	8.1	38.1	42.4	37.6	12.0	9.0	9.9
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.8	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
Media geométrica	144.5	96.7	ERRO R	407.4	413.3	50.3	114.7	67.8
Mediana	142.0	99.0	56.5	416.0	419.5	49.5	115.5	66.0
Valor máximo	180.0	106.0	79.0	456.0	460.0	73.0	129.0	87.0
Valor mínimo	132.0	84.0	-24.0	340.0	350.0	38.0	101.0	60.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.4.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC
01	3	176	98	-55	388	403
02	2	140	92	47	364	360
03	1	132	102	51	436	420
04	1	148	110	80	432	421
05	2	125	84	50	340	360
06	3	152	104	76	436	435

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC
Media	145.5	98.3	41.5	399.3	399.8	59.7
Desviación estándar	18.0	9.2	49.4	41.6	32.5	14.3
Coefficiente variación	0.1	0.1	1.2	0.1	0.1	0.2
Media geométrica	144.6	98.0	ERRO R	397.5	398.7	58.4
Mediana	144.0	100.0	50.5	410.0	411.5	54.0
Valor máximo	176.0	110.0	80.0	436.0	435.0	85.0
Valor mínimo	125.0	84.0	-55.0	340.0	360.0	48.0
N	6	6	6	6	6	6

4.5. Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 400mg

4.5.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
01	1	172	104	-43	400	400	60	111	67	16	36.7
02	3	140	94	54	388	380	64	119	87	17	36.5
03	2	140	96	54	420	380	62	102	65	17	36.2
04	3	148	110	84	436	405	56	108	67	19	36.6
05	1	140	86	54	360	375	68	86	55	17	36.9
06	2	148	96	72	416	395	54	97	45	17	36.4

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
Media	148.0	97.7	45.8	403.3	389.2	60.7	103.8	64.3	17.2	36.6
Desviación estándar	12.4	8.3	45.2	26.9	12.4	5.2	11.5	14.1	1.0	0.2
Coficiente variación	0.1	0.1	1.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.0
Media geométrica	147.6	97.4	ERRO R	402.6	389.0	60.5	103.3	63.1	17.1	36.5
Mediana	144.0	96.0	54.0	408.0	387.5	61.0	105.0	66.0	17.0	36.5
Valor máximo	172.0	110.0	84.0	436.0	405.0	68.0	119.0	87.0	19.0	36.9
Valor mínimo	140.0	86.0	-43.0	360.0	375.0	54.0	86.0	45.0	16.0	36.2
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

4.5.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	1	180	96	9	432	408	54	117	75
02	3	144	90	55	384	387	57	126	76
03	2	152	106	59	432	385	58	121	71
04	3	132	114	71	476	422	50	111	66
05	1	144	88	61	364	358	70	99	63
06	2	152	100	72	444	438	44	105	66

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	150.7	99.0	54.5	422.0	399.7	55.5	113.2	69.5
Desviación estándar	16.1	9.9	23.3	41.0	28.8	8.8	10.1	5.3
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.4	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
Media geométrica	150.0	98.6	ERRO R	420.3	398.8	54.9	112.8	69.3
Mediana	148.0	98.0	60.0	432.0	397.5	55.5	114.0	68.5
Valor máximo	180.0	114.0	72.0	476.0	438.0	70.0	126.0	76.0
Valor mínimo	132.0	88.0	9.0	364.0	358.0	44.0	99.0	63.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.5.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	1	176	98	-19	398	390	52	110	69
02	3	136	92	60	396	427	48	114	83
03	2	140	102	66	428	388	58	122	67
04	3	132	114	84	460	428	47	112	68
05	1	136	84	62	364	368	67	96	60
06	2	148	102	78	444	442	46	120	70

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	144.7	98.7	55.2	415.0	407.2	53.0	112.3	69.5
Desviación estándar	16.3	10.2	37.5	35.5	29.1	8.1	9.2	7.5
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.7	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
Media geométrica	144.0	98.2	ERRO R	413.7	406.3	52.5	112.0	69.2
Mediana	138.0	100.0	64.0	413.0	408.5	50.0	113.0	68.5
Valor máximo	176.0	114.0	84.0	460.0	442.0	67.0	122.0	83.0
Valor mínimo	132.0	84.0	-19.0	364.0	368.0	46.0	96.0	60.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.5.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	1	172	98	-4	420	408	53	116	59
02	3	136	96	59	384	410	55	126	82
03	2	132	102	62	424	380	59	131	81
04	3	120	112	79	456	436	45	110	67
05	1	120	88	62	376	362	64	97	59
06	2	148	98	74	444	444	45	114	69

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	138.0	99.0	55.3	417.3	406.7	53.5	115.7	69.5
Desviación estándar	19.7	7.9	30.1	31.9	31.5	7.6	12.0	10.2
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	136.9	98.7	ERRO R	416.3	405.6	53.0	115.1	68.9
Mediana	134.0	98.0	62.0	422.0	409.0	54.0	115.0	68.0
Valor máximo	172.0	112.0	79.0	456.0	444.0	64.0	131.0	82.0
Valor mínimo	120.0	88.0	-4.0	376.0	362.0	45.0	97.0	59.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.5.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
01	1	176	96	-8	436	422	47	115	67
02	3	144	92	57	388	405	53	125	84
03	2	148	100	61	416	392	55	132	85
04	3	132	112	76	452	426	51	113	71
05	1	124	84	57	368	370	64	95	62
06	2	152	108	73	436	440	43	116	76

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	146.0	98.7	52.7	416.0	409.2	52.2	116.0	74.2
Desviación estándar	18.0	10.3	30.8	32.2	25.5	7.2	12.6	9.2
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	145.1	98.2	ERRO R	414.9	408.5	51.8	115.4	73.7
Mediana	146.0	98.0	59.0	426.0	413.5	52.0	115.5	73.5
Valor máximo	176.0	112.0	76.0	452.0	440.0	64.0	132.0	85.0
Valor mínimo	124.0	84.0	-8.0	368.0	370.0	43.0	95.0	62.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.5.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC
01	1	176	90	-5	428	395
02	3	152	82	56	392	390
03	2	144	102	60	432	389
04	3	148	110	81	448	443
05	1	148	82	52	352	338
06	2	148	104	74	432	420

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC
Media	152.7	95.0	53.0	414.0	395.8	58.5
Desviación estándar	11.7	12.0	30.5	35.6	35.3	11.2
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.6	0.1	0.1	0.2
Media geométrica	152.3	94.4	ERRO R	412.7	394.5	57.7
Mediana	148.0	96.0	58.0	430.0	392.5	57.5
Valor máximo	176.0	110.0	81.0	448.0	443.0	78.0
Valor mínimo	144.0	82.0	-5.0	352.0	338.0	46.0
N	6	6	6	6	6	6

4.6. Sunitinib 25mg + Ketoconazol 200mg

4.6.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
07	1	152	100	80	436	405	48	125	76	17	36.5
08	2	156	84	88	424	430	48	125	52	18	36.2
09	1	156	84	85	372	366	69	103	70	17	36.2
10	2	148	88	71	436	415	57	113	66	20	35.7
11	3	136	90	64	432	390	61	111	54	20	36.3
12	3	168	92	94	384	390	58	111	68	20	36.6

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
Media	152.7	89.7	80.3	414.0	399.3	56.8	114.7	64.3	18.7	36.3
Desviación estándar	10.6	6.0	11.1	28.5	22.4	8.0	8.7	9.4	1.5	0.3
Coficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
Media geométrica	152.4	89.5	ERRO R	413.2	398.8	56.4	114.4	63.7	18.6	36.2
Mediana	154.0	89.0	82.5	428.0	397.5	57.5	112.0	67.0	19.0	36.3
Valor máximo	168.0	100.0	94.0	436.0	430.0	69.0	125.0	76.0	20.0	36.6
Valor mínimo	136.0	84.0	64.0	372.0	366.0	48.0	103.0	52.0	17.0	35.7
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

4.6.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	1	168	100	81	440	424	48	115	72
08	2	160	94	87	432	423	49	126	75
09	1	164	86	84	376	369	68	116	62
10	2	132	84	65	436	423	48	122	65
11	3	132	82	72	464	420	50	118	70
12	3	156	108	98	384	380	64	118	65

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	152.0	92.3	81.2	422.0	406.5	54.5	119.2	68.2
Desviación estándar	16.0	10.2	11.6	34.5	25.1	9.0	4.1	5.0
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1
Media geométrica	151.3	91.9	ERRO R	420.8	405.8	53.9	119.1	68.0
Mediana	158.0	90.0	82.5	434.0	421.5	49.5	118.0	67.5
Valor máximo	168.0	108.0	98.0	464.0	424.0	68.0	126.0	75.0
Valor mínimo	132.0	82.0	65.0	376.0	369.0	48.0	115.0	62.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.6.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	1	164	102	81	436	432	46	115	69
08	2	156	88	90	404	425	47	117	66
09	1	148	90	86	384	390	60	110	65
10	2	132	80	69	428	425	48	105	68
11	3	132	80	70	436	393	59	117	67
12	3	168	90	97	368	390	61	108	64

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	150.0	88.3	82.2	409.3	409.2	53.5	112.0	66.5
Desviación estándar	15.5	8.1	11.1	28.8	20.1	7.2	5.1	1.9
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
Media geométrica	149.3	88.0	ERRO R	408.5	408.8	53.1	111.9	66.5
Mediana	152.0	89.0	83.5	416.0	409.0	53.5	112.5	66.5
Valor máximo	168.0	102.0	97.0	436.0	432.0	61.0	117.0	69.0
Valor mínimo	132.0	80.0	69.0	368.0	390.0	46.0	105.0	64.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.6.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	1	152	100	82	416	408	53	113	72
08	2	164	90	93	408	410	52	130	65
09	1	156	94	92	396	419	52	103	57
10	2	128	78	74	424	425	49	110	72
11	3	124	90	69	452	415	52	115	69
12	3	160	90	95	368	375	66	100	75

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	147.3	90.3	84.2	410.7	408.7	54.0	111.8	68.3
Desviación estándar	17.0	7.2	10.9	28.1	17.6	6.0	10.6	6.5
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	146.5	90.1	ERRO R	409.9	408.3	53.7	111.4	68.1
Mediana	154.0	90.0	87.0	412.0	412.5	52.0	111.5	70.5
Valor máximo	164.0	100.0	95.0	452.0	425.0	66.0	130.0	75.0
Valor mínimo	124.0	78.0	69.0	368.0	375.0	49.0	100.0	57.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.6.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	1	168	100	79	440	432	47	130	80
08	2	164	90	89	408	430	47	113	50
09	1	164	86	87	380	365	65	117	72
10	2	128	82	75	420	425	47	120	80
11	3	124	86	70	444	408	53	123	67
12	3	144	88	96	368	368	68	108	65

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	148.7	88.7	82.7	410.0	404.7	54.5	118.5	69.0
Desviación estándar	19.5	6.2	9.7	31.1	30.8	9.6	7.7	11.2
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2
Media geométrica	147.6	88.5	ERRO R	409.0	403.7	53.8	118.3	68.2
Mediana	154.0	87.0	83.0	414.0	416.5	50.0	118.5	69.5
Valor máximo	168.0	100.0	96.0	444.0	432.0	68.0	130.0	80.0
Valor mínimo	124.0	82.0	70.0	368.0	365.0	47.0	108.0	50.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.6.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC
07	1	184	104	81	448	422
08	2	152	94	90	424	430
09	1	144	84	85	368	368
10	2	140	94	71	448	410
11	3	128	88	68	416	385
12	3	168	86	95	372	369

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC
Media	152.7	91.7	81.7	412.7	397.3	57.2
Desviación estándar	20.3	7.3	10.6	35.5	27.0	10.8
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
Media geométrica	151.6	91.4	ERRO R	411.4	396.6	56.3
Mediana	148.0	91.0	83.0	420.0	397.5	56.0
Valor máximo	184.0	104.0	95.0	448.0	430.0	69.0
Valor mínimo	128.0	84.0	68.0	368.0	368.0	46.0
N	6	6	6	6	6	6

4.7. Sunitinib 25mg + Ketoconazol 400mg

4.7.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES				
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
07	3	188	96	81	428	395	55	125	74	18	36.4
08	3	156	92	92	396	390	61	130	65	20	36.4
09	2	160	88	88	364	365	71	120	90	17	35.6
10	1	136	96	69	420	420	51	137	87	17	36.2
11	1	128	90	67	452	412	52	92	35	18	36.3
12	2	160	86	96	376	400	55	122	78	20	36.0

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD	FR	TRA
Media	154.7	91.3	82.2	406.0	397.0	57.5	121.0	71.5	18.3	36.2
Desviación estándar	21.1	4.1	12.1	33.3	19.2	7.5	15.5	20.0	1.4	0.3
Coefficiente variación	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.3	0.1	0.0
Media geométrica	153.5	91.3	ERRO R	404.9	396.6	57.1	120.1	68.4	18.3	36.1
Mediana	158.0	91.0	84.5	408.0	397.5	55.0	123.5	76.0	18.0	36.3
Valor máximo	188.0	96.0	96.0	452.0	420.0	71.0	137.0	90.0	20.0	36.4
Valor mínimo	128.0	86.0	67.0	364.0	365.0	51.0	92.0	35.0	17.0	35.6
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

4.7.2. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	3	160	104	81	472	423	48	121	63
08	3	168	91	91	440	420	49	119	52
09	2	148	84	86	380	380	66	112	74
10	1	132	90	67	420	400	55	116	70
11	1	132	80	69	460	385	60	113	59
12	2	156	88	96	388	380	63	107	58

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	149.3	89.5	81.7	426.7	398.0	56.8	114.7	62.7
Desviación estándar	14.9	8.2	11.7	37.6	19.6	7.4	5.1	8.1
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1
Media geométrica	148.7	89.2	ERRO R	425.3	397.6	56.4	114.6	62.2
Mediana	152.0	89.0	83.5	430.0	392.5	57.5	114.5	61.0
Valor máximo	168.0	104.0	96.0	472.0	423.0	66.0	121.0	74.0
Valor mínimo	132.0	80.0	67.0	380.0	380.0	48.0	107.0	52.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.7.3. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	3	164	100	81	444	425	48	132	75
08	3	160	88	94	412	415	51	126	63
09	2	140	84	90	376	375	64	114	64
10	1	132	84	75	400	380	62	110	68
11	1	124	90	68	440	391	59	122	56
12	2	160	82	95	368	378	61	106	67

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	146.7	88.0	83.8	406.7	394.0	57.5	118.3	65.5
Desviación estándar	16.9	6.6	11.0	31.7	21.1	6.5	10.0	6.3
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	145.8	87.8	ERRO R	405.6	393.5	57.2	118.0	65.2
Mediana	150.0	86.0	85.5	406.0	385.5	60.0	118.0	65.5
Valor máximo	164.0	100.0	95.0	444.0	425.0	64.0	132.0	75.0
Valor mínimo	124.0	82.0	68.0	368.0	375.0	48.0	106.0	56.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.7.4. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	3	152	102	80	432	435	46	122	67
08	3	148	92	93	404	425	48	124	61
09	2	140	80	88	372	370	67	122	76
10	1	132	84	76	408	417	59	115	64
11	1	120	78	70	436	388	58	116	69
12	2	156	84	96	372	390	64	109	69

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	141.3	86.7	83.8	404.0	404.2	57.0	118.0	67.7
Desviación estándar	13.5	8.9	10.2	27.8	25.2	8.4	5.7	5.1
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1
Media geométrica	140.8	86.3	ERRO R	403.2	403.5	56.5	117.9	67.5
Mediana	144.0	84.0	84.0	406.0	403.5	58.5	119.0	68.0
Valor máximo	156.0	102.0	96.0	436.0	435.0	67.0	124.0	76.0
Valor mínimo	120.0	78.0	70.0	372.0	370.0	46.0	109.0	61.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.7.5. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	3	160	102	83	440	436	45	123	79
08	3	152	92	91	424	415	51	102	60
09	2	132	84	87	380	385	63	117	70
10	1	128	82	72	424	429	47	111	68
11	1	120	82	69	436	391	56	109	55
12	2	156	82	96	372	385	62	115	64

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-01

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	141.3	87.3	83.0	412.7	406.8	54.0	112.8	66.0
Desviación estándar	16.7	8.2	10.6	29.2	22.9	7.6	7.2	8.4
Coefficiente variación	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Media geométrica	140.5	87.0	ERRO R	411.8	406.3	53.6	112.6	65.6
Mediana	142.0	83.0	85.0	424.0	403.0	53.5	113.0	66.0
Valor máximo	160.0	102.0	96.0	440.0	436.0	63.0	123.0	79.0
Valor mínimo	120.0	82.0	69.0	372.0	385.0	45.0	102.0	55.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6

4.7.6. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
07	3	148	96	79	428	425	49		
08	3	152	92	89	424	425	49		
09	2	164	90	85	376	365	70		
10	1	140	86	71	416	403	54		
11	1	124	90	66	448	395	58		
12	2	168	86	98	392	400	56		

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	149.3	90.0	81.3	414.0	402.2	56.0		
Desviación estándar	16.1	3.8	11.8	26.0	22.3	7.8		
Coefficiente variación	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1		
Media geométrica	148.6	89.9	ERRO R	413.3	401.6	55.6		
Mediana	150.0	90.0	82.0	420.0	401.5	55.0		
Valor máximo	168.0	96.0	98.0	448.0	425.0	70.0		
Valor mínimo	124.0	86.0	66.0	376.0	365.0	49.0		
N	6	6	6	6	6	6		

5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

5.1. AA sin relación causal con el tratamiento

VOL	PERIODO	SECUENCIA	ACONTECIMIENTO ADVERSO	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	INTENSIDAD	GRAVEDAD	CAUSALIDAD	ESPERABILIDAD	ACTITUD
02	2	ABC	ASTENIA	25/05/2011	26/05/2011	MODERADA	NO GRAVE	NO RELACIONADA	SI (Sumitrib); NO (Ketoconazol)	NINGUNA
04	1	BAC	ESGUINCE DE TOBILLO	30/04/2011	24/05/2011	MODERADA	NO GRAVE	NO RELACIONADA	NO	TTO CON CLEXANE, IBUPROFENO Y AIRTAL
06	1	ACB	CATARRO DE VRA	21/04/2011	24/04/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	NO	TTO CON LIZIPAINA
07	1	BAC	CEFALEA TENSIONAL	22/05/2011	23/05/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	SI	TTO CON IBUPROFENO
10	1	CBA	CONGESTION NASAL (POSIBLEMENTE ALERGICA)	13/05/2011	14/05/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	NO	TTO CON IBUPROFENO Y COULDINA
10	1	CBA	CEFALEA	04/06/2011	04/06/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	SI	NINGUNA
10	3	CBA	FOLICULITIS MMIII IZDO	05/07/2011	08/07/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	NO	NINGUNA
11	2	CAB	FIEBRE Y MEG	10/06/2011	13/06/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	SI	TTO IBUPROFENO
12	1	ACB	SINUSITIS	10/05/2011	17/05/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	NO	TTO CON AMOXICILINA, IBUPROFENO E IL VICO
12	1	ACB	SINTOMAS ALÉRGICOS	21/05/2011	21/05/2011	LEVE	NO GRAVE	NO RELACIONADA	NO	TTO CON EBASTEL

5.2. AA con relación causal improbable con el tratamiento

VOL	PERIODO	SECUENCIA	ACONTECIMIENTO ADVERSO	FECHA DE INICIO	FECHA DE FIN	INTENSIDAD	GRAVEDAD	CAUSALIDAD	ESPERABILIDAD	ACTITUD
03	1	BCA	AUMENTO DE BILIRRUBINA	28/04/2011	02/05/2011	LEVE	NO GRAVE	IMPROBABLE	SI	NINGUNA
04	1	BAC	CEFALEA	21/04/2011	21/04/2011	LEVE	NO GRAVE	IMPROBABLE	SI	TTO CON IBUPROFENO
04	2	BAC	AUMENTO DE LAS TRANSAMINASAS	30/06/2011	04/07/2011	LEVE	NO GRAVE	IMPROBABLE	SI	NINGUNA
05	3	CBA	CEFALEA	10/06/2011	10/06/2011	LEVE	NO GRAVE	IMPROBABLE	SI	TTO CON IBUPROFENO
12	2	ACB	NAUSEAS	01/07/2011	01/07/2011	LEVE	NO GRAVE	IMPROBABLE	SI	NINGUNA
12	2	ACB	ACIDEZ	01/07/2011	01/07/2011	LEVE	NO GRAVE	IMPROBABLE	SI	NINGUNA
12	3	ACB	DIARREA	02/07/2011	02/07/2011	LEVE	NO GRAVE	IMPROBABLE	SI	NINGUNA

5.3. AA con relación posible y probable con el tto (reacción adversa)

VOL	PERIODO	SECUENCIA	ACONTECIMIENTO ADVERSO	FECHA DE INICIO	FECHA FIN	INTENSIDAD	GRAVEDAD	RELACIÓN CAUSAL	ESPERABILIDAD	ACTITUD
01	1	CAB	CEFALEA	02/04/2011	02/04/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA
01	1	CAB	CEFALEA	05/04/2011	05/04/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA
02	3	ABC	NAUSEAS	29/05/2011	29/05/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	Si	NINGUNA
05	1	CBA	ACIDEZ	02/04/2011	02/04/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA
05	1	CBA	EPIGASTRALGIA	05/04/2011	05/04/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA
05	1	CBA	PIROSIS	05/04/2011	05/04/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA
08	2	ABC	CEFALEA	04/06/2011	04/06/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA
08	2	ABC	CEFALEA	05/06/2011	05/06/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA
10	3	CBA	NEUTROPENIA	12/07/2011	27/07/2011	LEVE	NO GRAVE	POSIBLE	SI	NINGUNA

5.4. Tratamiento concomitante

VOL	TRATAMIENTO	DOSIS ÚNICA	POSOLÓGÍA	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

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-02

ÍNDICE

ESTUDIO KS-ONCOFARMA-02	1
1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	4
1.1. VOLUNTARIOS NO INCLUIDOS	4
2. CARACTERÍSTICAS DE LOS VOLUNTARIOS INCLUIDOS	5
2.1. ANTECEDENTES FAMILIARES	5
3. RESULTADOS ANALÍTICOS.....	6
3.1. BIOQUÍMICA	6
3.1.1. <i>Visita de reclutamiento</i>	6
3.1.2. <i>Visita de seguimiento</i>	8
3.2. HEMATOLOGÍA	10
3.2.1. <i>Visita de reclutamiento</i>	10
3.2.2. <i>Visita de seguimiento</i>	12
3.3. ANÁLISIS DE ORINA	14
3.3.1. <i>Visita de reclutamiento</i>	14
3.3.2. <i>Visita de seguimiento</i>	15
3.4. SEROLOGÍA.....	16
3.4.1. <i>Visita de reclutamiento</i>	16
3.4.2. <i>Visita de seguimiento</i>	17
3.5. PERFIL HEPÁTICO	18
3.5.1. <i>Analítica basal</i>	18
3.5.2. <i>Analítica post periodo 1</i>	19
3.5.3. <i>Analítica post periodo 2</i>	20
3.5.4. <i>Analítica de seguridad</i>	21
4. EXPLORACIÓN FÍSICA, CONSTANTES VITALES Y ECG	22
4.1. VISITA DE RECLUTAMIENTO.....	22
4.1.1. <i>Exploración física</i>	22
4.1.2. <i>Constantes vitales</i>	23
4.1.3. <i>Electrocardiograma</i>	24
4.2. VISITA DE SEGUIMIENTO	25
4.2.1. <i>Exploración física</i>	25
4.2.2. <i>Constantes vitales</i>	26
4.2.3. <i>Electrocardiograma</i>	27
4.3. SUNITINIB 50MG.....	28
4.3.1. <i>Constantes vitales y ECG en la situación basal</i>	28
4.3.2. <i>Constantes vitales y ECG 2 horas post-dosis</i>	29
4.3.3. <i>Constantes vitales y ECG 4 horas post-dosis</i>	30
4.3.4. <i>Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis</i>	31
4.3.5. <i>Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis</i>	32
4.3.6. <i>Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis</i>	33
4.3.7. <i>Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis</i>	34
4.3.8. <i>Constantes vitales y ECG 24 horas post-dosis</i>	35
4.3.9. <i>Constantes vitales y ECG 36 horas post-dosis</i>	36
4.3.10. <i>Constantes vitales y ECG 48 horas post-dosis</i>	37

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-02

4.3.11. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis	38
4.4. SUNITINIB 37.5MG + KETOCONAZOL 200MG	39
4.4.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal.....	39
4.4.2. Constantes vitales y ECG 2 horas post-dosis.....	40
4.4.3. Constantes vitales y ECG 4 horas post-dosis.....	41
4.4.4. Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis.....	42
4.4.5. Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis.....	43
4.4.6. Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis.....	44
4.4.7. Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis.....	45
4.4.8. Constantes vitales y ECG 24 horas post-dosis.....	46
4.4.9. Constantes vitales y ECG 36 horas post-dosis.....	47
4.4.10. Constantes vitales y ECG 48 horas post-dosis	48
4.4.11. Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis	49
4.5. CÁLCULO DE LOS VALORES MEDIOS DEL QTc A CADA TIEMPO	50
4.6. CÁLCULO DE LA DIFERENCIA DE LOS VALORES MEDIOS DEL QTc A CADA TIEMPO RESPECTO AL VALOR BASAL	50
5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	51
6. TRATAMIENTO CONCOMITANTE	52

1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

1.1. Voluntarios no incluidos

NUMERO DE SCREENING	FECHA CI	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
KS-001	20/03/2012	Análisis de sangre: ALT=91
KS-002	20/03/2012	Historia clínica: secuelas neurológicas
KS-008	20/03/2012	No acude a hacerse análisis
KS-009	20/03/2012	ECG: extrasístoles auriculares
KS-010	20/03/2012	Análisis de sangre: Enzimas hepáticas elevadas
KS-007	20/03/2012	Decide no participar por fechas
KS-011	20/03/2012	No responde a las llamadas para informarle sobre fechas de ingreso
KS-013	20/03/2012	No acude a hacerse análisis
KS-015	28/03/2012	Análisis de sangrer; Bil=2,59 y ligera anemia
KS-019	10/04/2012	Análisi de orina: Hematuria
KS-022	18/04/2012	No acude a hacerse análisis

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS VOLUNTARIOS INCLUIDOS

2.1. Antecedentes familiares

VOLUNTARIO	ANTECEDENTES FAMILIARES
01	ninguno
02	ninguno
03	ninguno
04	madre cáncer colon y abuelos maternos cáncer de hígado y colon
05	ninguno
06	ninguno
07	ninguno
08	ninguno
09	ninguno
10	ninguno
11	abuela, madre y hermana con hipertensión ocular
12	padre con hipertensión e hipercolesterolemia

3. RESULTADOS ANALÍTICOS

3.1. Bioquímica

3.1.1. Visita de reclutamiento

VOL	Glucosa (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Calcio (mg/dl)	Fosforo (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colestero I (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
01	80	0,9	34	5,5	9,2	3,5	6,6	0,58	23	28	43	145	85	185	70
02	76	0,77	26	5,4	9,7	3,9	7,2	0,7	18	25	36	197	59	211	135
03	82	0,86	29	6,5	9,6		7,3	0,67	23	21	22	158	68	169	91
04	69	0,83	31	3,9	9,7	3	7,2	0,79	17	13	13	184	62	165	71
05	83	0,82	42	5,9	9,2	3,1	7,2	0,61	15	22	56	171	56	163	47
06	78	0,77	29	5,2	9,5	3,2	6,9	0,59	25	20	14	179	45	172	48
07	88	0,93	24	6,5	9,2	2,8	6,5	0,59	16	16	19	137	51	204	78
08	78	0,85	23	5,4	10,1	3,3	7,1	1,01	22	23	33	125	80	195	61
09	77	0,76	23	51	9,6	3,3	7,2	0,42	18	31	16	176	72	177	99
10	65	0,84	28	6	9,6	3,4	7,1	0,51	20	16	20	173	47	142	75
11	79	0,7	27	5,4	9,1	3,2	7,1	1,14	20	19	13	153	94	146	108
12	93	0,78	35	4,9	9,3	3,8	7	0,37	22	32	36	176	66	165	87

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-02

	Glucosa (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Calcio (mg/dl)	Fosforo (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Media	79,00	0,82	29,25	9,30	9,48	3,32	7,03	0,67	19,92	22,17	26,75	164,50	65,42	174,50	80,83
Desviación estándar	7,47	0,06	5,59	13,15	0,29	0,33	0,25	0,22	3,15	5,98	13,86	21,10	15,28	21,23	25,25
Coefficient e variación	0,09	0,08	0,19	1,41	0,03	0,10	0,04	0,34	0,16	0,27	0,52	0,13	0,23	0,12	0,31
Media geométrica	78,67	0,82	28,80	6,58	9,48	3,30	7,03	0,63	19,68	21,42	23,77	163,20	63,82	173,32	77,33
Mediana	78,50	0,83	28,50	5,45	9,55	3,30	7,10	0,60	20,00	21,50	21,00	172,00	64,00	170,50	76,50
Valor máximo	93,00	0,93	42,00	51,00	10,10	3,90	7,30	1,14	25,00	32,00	56,00	197,00	94,00	211,00	135,00
Valor mínimo	65,00	0,70	23,00	3,90	9,10	2,80	6,50	0,37	15,00	13,00	13,00	125,00	45,00	142,00	47,00
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

3.1.2. *Visita de seguimiento*

VOL	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Fosforo (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Bilirrubina Total (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
01	84	27	5,6	137	4	9,2	3,5	6,8	0,82	0,66	19	20	30	150	90	168	64
02	84	29	4,8	139	4,1	9,9	4,1	7,9	0,78	0,28	16	22	25	197	64	192	122
03	79	32	6,5	137	4	9,1	3,7	7	0,79	0,59	18	13	20	169	73	151	71
04	92	41	4,5	142	4,4	9,4	3,1	7,4	0,89	1,05	17	8	11	173	63	150	50
05	88	40	5,4	137	4,3	9,1	3,8	7	0,87	0,81	14	13	35	160	58	160	82
06	90	28	5,5	140	4,1	9,6	3,6	7,3	0,81	0,55	29	15	12	187	49	162	86
07	90	31	6,5	141	4,4	8,9	2,8	6,7	0,81	0,54	29	19	21	166	50	182	124
08	83	30	5,2	139	4,3	9,6	4,5	7,1	0,82	0,52	15	14	22	95	83	169	54
09	67	20	5,1	141	4,3	9,3	3,9	7,2	0,79	0,57	16	19	13	193	71	161	60
10	75	36	6	138	4,4	9,6	3,4	7,3	1,09	0,34	16	15	19	166	39	136	40
11	81	28	5,3	140	4	8,9	3,3	7,4	0,75	0,63	22	18	14	178	107	157	83
12	78	26	5,7	141	4	9,7	3,4	7,7	0,81	0,33	24	32	36	198	70	187	113

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-02

	Glucosa (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Ácido Úrico (mg/dl)	Sodio (mM/L)	Potasio (mM/L)	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Br Total (mg/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FA (U/L)	Coolesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Media	82,58	0,84	30,67	5,51	139,33	4,19	105,75	268,42	9,36	3,59	7,23	0,57	19,58	17,33	21,50	169,33	68,08
Desviación estándar	7,19	0,09	5,96	0,61	1,78	0,17	2,34	3,53	0,33	0,45	0,35	0,21	5,25	6,01	8,61	27,89	18,91
Coefficiente variación	0,09	0,11	0,19	0,11	0,01	0,04	0,02	0,01	0,03	0,13	0,05	0,37	0,27	0,35	0,40	0,16	0,28
Media geométrica	82,28	0,83	30,14	5,48	139,32	4,19	105,73	268,40	9,35	3,57	7,23	0,54	19,01	16,44	19,95	166,69	65,71
Mediana	83,50	0,81	29,50	5,45	139,50	4,20	105,00	268,50	9,35	3,55	7,25	0,56	17,50	16,50	20,50	171,00	67,00
Valor máximo	92,00	1,09	41,00	6,50	142,00	4,40	109,00	276,00	9,90	4,50	7,90	1,05	29,00	32,00	36,00	198,00	107,00
Valor mínimo	67,00	0,75	20,00	4,50	137,00	4,00	102,00	263,00	8,90	2,80	6,70	0,28	14,00	8,00	11,00	95,00	39,00
N	82,58	0,84	30,67	5,51	139,33	4,19	105,75	268,42	9,36	3,59	7,23	0,57	19,58	17,33	21,50	169,33	68,08

3.2. Hematología

3.2.1. Visita de reclutamiento

VOL	Hemáties (10 ⁹ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Piaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
01	5,02	14,9	44,4	88,5	29,7	33,5	13,1	161	5,3	2,2	2,2	0,6	0,3	0
02	4,9	15	45,1	91,9	30,5	33,2	13,6	242	6,9	4,3	2	0,4	0,2	0
03	4,82	14,7	43,4	89,9	30,5	33,9	14,1	142	4,5	2,2	1,8	0,4	1,1	0
04	5,79	15,6	48	82,8	26,9	32,5	12,3	347	6,23	3,44	1,96	0,47	0,3	0,04
05	4,9	15,1	43,6	89	30,8	34,6	13,7	211	5,2	2,4	2,2	0,5	0,1	0
06	5,04	15	42,6	84,5	29,8	35,3	12,4	212	5,4	3,1	1,7	0,4	0,1	0
07	5,06	14,9	44,9	88,7	29,4	33,1	12,5	202	4,2	2,15	1,6	0,3	0,11	0,03
08	5,01	14,9	43,9	87,6	29,7	33,9	14	208	4,4	1,9	1,7	0,5	0,1	0
09	4,91	15,3	43,4	88,5	31,1	35,2	13,9	337	6,2	3,4	2,2	0,4	0,2	0
10	4,93	14,8	41,7	84,7	30,1	35,5	11,1	203	8,33	5,35	1,74	0,79	0,37	0,07
11	4,64	14,1	40,8	87,8	30,4	34,6	11,2	171	5,68	3,48	1,45	0,37	0,36	0,01
12	4,78	15,6	44,7	93,7	32,7	34,9	13,6	236	6,6	3,4	2,5	0,5	0,1	0

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-02

	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	4,98	14,99	43,88	88,13	30,13	34,18	12,96	222,67	5,75	0,55	3,11	1,92	0,47	0,28
Desviación estándar	0,28	0,40	1,83	3,07	1,34	0,98	1,05	62,77	1,19	0,18	1,02	0,31	0,13	0,28
Coefficiente variación	0,06	0,03	0,04	0,03	0,04	0,03	0,08	0,28	0,21	0,33	0,33	0,16	0,27	1,00
Media geométrica	4,98	14,99	43,84	88,08	30,11	34,17	12,92	215,37	5,64	0,52	2,97	1,90	0,46	0,21
Mediana	4,92	14,95	43,75	88,50	30,25	34,25	13,35	209,50	5,54	0,60	3,25	1,88	0,44	0,20
Valor máximo	5,79	15,60	48,00	93,70	32,70	35,50	14,10	347,00	8,33	0,87	5,35	2,50	0,79	1,10
Valor mínimo	4,64	14,10	40,80	82,80	26,90	32,50	11,10	142,00	4,20	0,26	1,90	1,45	0,30	0,10
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

3.2.2. *Visita de seguimiento*

VOL	Hematíes (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
01	5,17	15,8	46,5	89,9	30,5	33,9	12,2	192	4,85	1,71	2,2	0,55	0,36	0,02
02	5,17	15,7	47,9	92,7	30,4	32,8	12,2	305	8,2	5,02	2,44	0,57	0,14	0,01
03	4,74	15,1	43,3	91,3	31,9	34,9	12,7	147	5,3	2,8	2	0,4	0,1	0
04	5,19	14,8	43,4	83,6	28,4	34	14,4	216	4,6	2,5	1,5	0,3	0,4	0
05	4,98	14,6	44,3	89	29,3	33	12,6	297	6,9	2,66	3,4	0,63	0,19	0,01
06	5,3	15,2	43,8	82,7	28,6	34,6	12,5	181	5,8	3,5	1,7	0,4	0,2	0
07	4,67	14,4	42,6	91,3	30,9	33,9	14,1	163	4,5	2,1	1,7	0,5	0,2	0
08	5,24	15,7	44,9	85,5	29,9	34,9	12,6	244	5,64	2,4	2,5	0,48	0,24	0,01
09	5,14	15,4	47,3	92,1	30	32,5	12,8	423	8,34	4,52	2,95	0,57	0,25	0,04
10	5,19	14,5	45	86,8	27,9	32,1	12,5	219	4,31	2,11	1,23	0,41	0,51	0,04
11	4,44	12,9	39,5	89	29,1	32,7	11,8	210	4,8	2,76	1,2	0,35	0,47	0,01
12	5,32	15,8	50,7	95,4	29,8	31,2	13	248	6,4	3,31	2,27	0,5	0,29	0,02

ANEXO 2. KS-ONCOFARMA-02

	Hemáties (10 ⁶ /microl)	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Plaquetas (10 ³ /microl)	Leucocitos (10 ³ /microl)	Neutrófilos (10 ³ /microl)	Linfocitos (10 ³ /microl)	Monocitos (10 ³ /microl)	Eosinófilos (10 ³ /microl)	Basófilos (10 ³ /microl)
Media	5,05	14,99	44,93	89,11	29,73	33,38	12,78	237,08	5,80	2,95	2,09	0,47	0,28	0,01
Desviación estándar	0,28	0,84	2,89	3,83	1,14	1,17	0,76	75,81	1,39	0,99	0,67	0,10	0,13	0,01
Coefficiente variación	0,06	0,06	0,06	0,04	0,04	0,04	0,06	0,32	0,24	0,34	0,32	0,21	0,46	1,08
Media geométrica	5,04	14,97	44,85	89,03	29,71	33,36	12,76	227,46	5,66	2,81	1,99	0,46	0,25	# NUM!
Mediana	5,17	15,15	44,60	89,45	29,85	33,45	12,60	217,50	5,47	2,71	2,10	0,49	0,25	0,01
Valor máximo	5,32	15,80	50,70	95,40	31,90	34,90	14,40	423,00	8,34	5,02	3,40	0,63	0,51	0,04
Valor mínimo	4,44	12,90	39,50	82,70	27,90	31,20	11,80	147,00	4,31	1,71	1,20	0,30	0,10	0,00
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

3.3. Análisis de orina

3.3.1. Visita de reclutamiento

Vol	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	pH	Densidad	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
01	0	0	0	0.2	6	1018	0	0	0	0	N
02	0	0	0	0.2	5	1022	0	0	0	0	N
03	0	0	0	0.2	7.5	1017	0	0	0	0	N
04	0	10	0	0.2	6.5	1024	0	0	0	0	N
05	5	0	0	0.2	6	>1030	0	0	0	0	bacteriuria escasa
06	0	0	0	0.2	5.5	1.018	0	0	0	0	N
07	0	0	0	0.2	6	1008	0	0	0	0	N
08	0	0	0	0.2	6.5	1.015	0	0	0	0	N
09	0	0	0	0.2	6.5	1020	0	0	0	0	N
10	0	0	0	0.2	6.5	1014	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0.2	5.5	1013	0	0	0	+	2-3 / c
12	0	0	0	0.2	5.5	1019	0	0	0	0	N

* El valor de 0 equivale a negativo

3.3.2. Visita de seguimiento

Vol	Glucosa	Proteínas	Bilirrubina	Urobilinógeno	pH	Densidad	Hemáticos	Cuerpos cetónicos	Nitritos	Leucocitos	Sedimento
01	0	5	0	0	5,5	1025	0	0	0	0	3
02	0	0	0	1,0	5,5	1023	0	0	0	0	N
03	0	0	0	0,2	5,5	1026	-	0	0	0	0
04	0	0	0	0,2	5,5	1022	0	0	0	0	N
05	0	0	0	0,2	5,5	1030	0	0	0	0	N
06	0	0	0	0,2	6,0	1014	0	0	0	0	N
07	0	0	0	0,2	5,5	1019	0	0	0	0	N
08	0	0	0	0,2	6,0	1017	0	0	0	0	N
09	0	100	0	0,2	6,0	1019	0	0	0	0	2
10	0	0	0	0,2	5,5	1020	0	0	0	0	N
11	0	0	0	0,2	6,5	1017	0	0	0	0	N
12	0	0	0	0,2	5,5	1014	0	0	0	0	N

* El valor de 0 equivale a negativo

3.4. Serología

3.4.1. Visita de reclutamiento

VOL	VHB	VHC	VIH	DROGAS DE ABUSO
01	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
02	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
03	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
04	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
05	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
06	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
07	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
08	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
09	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
11	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
12	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

3.4.2. *Visita de seguimiento*

VOL	VHB	VHC	VIH
01	Negativo	Negativo	Negativo
02	Negativo	Negativo	Negativo
03	Negativo	Negativo	Negativo
04	Negativo	Negativo	Negativo
05	Negativo	Negativo	Negativo
06	Negativo	Negativo	Negativo
07	Negativo	Negativo	Negativo
08	Negativo	Negativo	Negativo
09	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo	Negativo
11	Negativo	Negativo	Negativo
12	Negativo	Negativo	Negativo

3.5. Perfil Hepático

3.5.1. Analítica basal

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	21/03/2012	0,58	23	28	43	145	85
02	21/03/2012	0,70	18	25	36	197	59
03	17/04/2012	0,67	23	21	22	158	68
04	22/03/2012	0,79	17	13	13	184	62
05	30/03/2012	0,61	15	22	56	171	56
06	10/04/2012	0,59	25	20	14	179	45
07	22/03/2012	0,59	16	16	19	137	51
08	21/03/2012	1,01	22	23	33	125	80
09	10/04/2012	0,42	18	31	16	176	72
10	17/04/2012	0,51	20	16	20	173	47
11	18/04/2012	1,14	20	19	13	153	94
12	27/03/2012	0,37	22	32	36	176	66

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	0,66	19,92	22,17	26,75	164,50	65,42
Desviación estándar	0,22	3,15	5,98	13,86	21,10	15,28
Coefficiente variación	0,34	0,16	0,27	0,52	0,13	0,23
Media geométrica	0,63	19,68	21,42	23,77	163,20	63,82
Mediana	0,60	20,00	21,50	21,00	172,00	64,00
Valor máximo	1,14	25,00	32,00	56,00	197,00	94,00
Valor mínimo	0,37	15,00	13,00	13,00	125,00	45,00
N	12	12	12	12	12	12

3.5.2. Analítica post periodo 1

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	20/04/2012	0,77	16	17	30	145	79
02	20/04/2012	0,32	13	15	20	171	67
03	20/04/2012	0,41	19	16	21	147	68
04	20/04/2012	0,58	14	8	12	159	67
05	20/04/2012	1,08	13	15	36	163	55
06	20/04/2012	0,75	17	15	14	166	47
07	26/04/2012	0,57	17	16	20	164	52
08	26/04/2012	0,77	15	12	23	105	74
09	26/04/2012	0,28	16	19	13	177	77
10	26/04/2012	0,26	21	21	23	176	45
11	26/04/2012	0,56	23	19	14	172	98
12	26/04/2012	0,44	20	41	51	173	75

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	0,57	17,00	17,83	23,08	159,83	67,00
Desviación estándar	0,24	3,19	8,04	11,31	20,14	15,29
Coficiente variación	0,43	0,19	0,45	0,49	0,13	0,23
Media geométrica	0,52	16,73	16,60	21,03	158,44	65,39
Mediana	0,56	16,50	16,00	20,50	165,00	67,50
Valor máximo	1,08	23,00	41,00	51,00	177,00	98,00
Valor mínimo	0,26	13,00	8,00	12,00	105,00	45,00
N	12	12	12	12	12	12

3.5.3. Analítica post periodo 2

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	25/05/2012	0,52	17	19	26	144	82
02	25/05/2012	0,58	16	17	29	194	64
03	25/05/2012	0,54	19	22	23	150	67
04	25/05/2012	0,82	17	11	13	181	66
05	25/05/2012	0,50	15	20	45	167	65
06	25/05/2012	0,50	15	9	14	153	48
07	31/05/2012	0,28	15	13	21	173	60
08	31/05/2012	0,54	21	23	24	97	79
09	31/05/2012	0,40	15	17	13	193	73
10	31/05/2012	0,34	17	15	21	166	39
11	31/05/2012	0,89	36	35	19	199	110
12	31/05/2012	0,45	19	25	26	157	59

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	0,53	18,50	18,83	22,83	164,50	67,67
Desviación estándar	0,18	5,84	7,02	8,76	27,96	17,89
Coefficiente variación	0,33	0,32	0,37	0,38	0,17	0,26
Media geométrica	0,50	17,91	17,69	21,48	161,95	65,59
Mediana	0,51	17,00	18,00	22,00	166,50	65,50
Valor máximo	0,89	36,00	35,00	45,00	199,00	110,00
Valor mínimo	0,28	15,00	9,00	13,00	97,00	39,00
N	12	12	12	12	12	12

3.5.4. Analítica de seguridad

VOL	FECHA ANALÍTICA	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
01	06/06/2012	0,66	19	20	30	150	90
02	07/06/2012	0,28	16	22	25	197	64
03	13/07/2012	0,59	18	13	20	169	73
04	05/06/2012	1,05	17	8	11	173	63
05	04/06/2012	0,81	14	13	35	160	58
06	12/06/2012	0,55	29	15	12	187	49
07	13/06/2012	0,54	29	19	21	166	50
08	05/07/2012	0,52	15	14	22	95	83
09	11/06/2012	0,57	16	19	13	193	71
10	11/06/2012	0,34	16	15	19	166	39
11	11/06/2012	0,63	22	18	14	178	107
12	11/06/2012	0,33	24	32	36	198	70

	BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	AST/GOT (U/L)	ALT/GPT (U/L)	GGT (U/L)	LDH (U/L)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)
Media	0,57	19,58	17,33	21,50	169,33	68,08
Desviación estándar	0,21	5,25	6,01	8,61	27,89	18,91
Coficiente variación	0,37	0,27	0,35	0,40	0,16	0,28
Media geométrica	0,54	19,01	16,44	19,95	166,69	65,71
Mediana	0,56	17,50	16,50	20,50	171,00	67,00
Valor máximo	1,05	29,00	32,00	36,00	198,00	107,00
Valor mínimo	0,28	14,00	8,00	11,00	95,00	39,00
N	12	12	12	12	12	12

4. EXPLORACIÓN FÍSICA, CONSTANTES VITALES Y ECG

4.1. Visita de reclutamiento

4.1.1. Exploración física

VOL	EXPLORACION FÍSICA EN LA VISITA DE RECLUTAMIENTO
01	Normal
02	Normal
03	Normal
04	Normal
05	Normal
06	Normal
07	AC: soplo II/IV en foco mitral. Hace un año se le hizo electrocardiograma y estudio Ecocardiográfico que fue normal.
08	Normal
09	Normal
10	Normal
11	Pectus excavatum sin relevancia clínica
12	Eccema leve en cara anterior de 4° y 5° dedo de mano derecha y 5° de mano izquierda. Sin relevancia clínica

4.1.2. *Constantes vitales*

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
01	138	71	48	12	36,4
02	138	87	58	14	36,3
03	123	87	50	12	36,3
04	117	70	60	13	36,4
05	117	85	54	13	35,7
06	113	76	53	13	36,5
07	112	66	56	13	36,3
08	112	66	61	13	36,3
09	114	73	68	14	36,3
10	111	58	66	13	35,7
11	108	66	81	16	36,4
12	128	92	56	13	36,1

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	119,25	74,75	59,25	13,25	36,23
Desviación estándar	10,31	10,68	9,05	1,06	0,26
Coefficiente variación	0,09	0,14	0,15	0,08	0,01
Media geométrica	118,86	74,06	58,67	13,21	36,22
Mediana	115,50	72,00	57,00	13,00	36,30
Valor máximo	138,00	92,00	81,00	16,00	36,50
Valor mínimo	108,00	58,00	48,00	12,00	35,70
N	12	12	12	12	12

4.1.3. Electrocardiograma

VOL	ECG EN LA VISITA DE RECLUTAMIENTO
01	Bradycardia sinusal a 48 lpm. Resto sin alteraciones significativas.
02	Ritmo sinusal a 61 lpm. Arritmia probablemente respiratoria. Resto, sin alteraciones significativas.
03	Bradycardia sinusal a 50 lpm. Sin alteraciones significativas.
04	Ritmo sinusal a 61 lpm. Sin alteraciones significativas.
05	Bradycardia sinusal a 50 lpm. Sin alteraciones significativas.
06	Bradycardia sinusal a 56 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha, resto sin alteraciones significativas.
07	Bradycardia sinusal a 58 lpm. Patrón R-R' en V1. Resto, sin alteraciones significativas.
08	Ritmo sinusal a 70 lpm. Sin alteraciones significativas.
09	Ritmo sinusal a 75 lpm. Signos de hipertrofia ventricular izquierda. Resto, sin alteraciones significativas.
10	Bradycardia sinusal a 54 lpm. Arritmia probablemente respiratoria. Resto, sin alteraciones significativas.
11	Ritmo sinusal a 72 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas.
12	Bradycardia sinusal a 55 lpm. Sin alteraciones significativas.

4.2. Visita de seguimiento

4.2.1. Exploración física

VOL	EXPLORACION FÍSICA EN LA VISITA DE SEGUIMIENTO
01	Normal
02	Normal
03	Normal
04	Normal
05	Normal
06	Normal
07	AC: soplo II/IV en foco mitral. Hace un año se le hizo electrocardiograma y estudio Ecocardiográfico que fue normal.
08	Normal
09	Normal
10	Normal
11	Pectus excavatum sin relevancia clínica
12	Eccema leve en cara anterior de 4° y 5° dedo de mano derecha y 5° de mano izquierda. Sin relevancia clínica

4.2.2. *Constantes vitales*

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
01	121	73	44	13	36,5
02	126	80	80	14	36,8
03	120	76	44	12	36,1
04	112	66	61	14	36,9
05	106	62	57	13	35,9
06	126	77	66	13	36,3
07	107	67	64	15	36,2
08	110	64	63	12	36,4
09	121	74	68	13	36,3
10	109	68	54	12	35,8
11	104	59	65	13	36,3
12	113	72	59	15	36,8

VOL	TAS	TAD	FRECUENCIA CARDIACA	FRECUENCIA RESPIRATORIA	TEMPERATURA
Media	114,58	69,83	60,42	13,25	36,36
Desviación estándar	7,84	6,49	10,03	1,06	0,35
Coficiente variación	0,07	0,09	0,17	0,08	0,01
Media geométrica	114,34	69,55	59,62	13,21	36,36
Mediana	112,50	70,00	62,00	13,00	36,30
Valor máximo	126,00	80,00	80,00	15,00	36,90
Valor mínimo	104,00	59,00	44,00	12,00	35,80
N	12	12	12	12	12

4.2.3. *Electrocardiograma*

VOL	ECG EN LA VISITA DE SEGUIMIENTO
01	Bradicardia sinusal a 48 lpm. Arritmia sinusal de probable origen respiratorio. Resto sin alteraciones significativas.
02	Ritmo sinusal a 74 lpm. Resto, sin alteraciones significativas.
03	Bradicardia sinusal a 46 lpm. Patrón de bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas.
04	Ritmo sinusal a 60 lpm. Sin alteraciones significativas. Sin cambios significativos respecto al electrocardiograma basal.
05	Bradicardia sinusal a 52 lpm. Patrón de bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas.
06	Ritmo sinusal a 67 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha, resto sin alteraciones significativas.
07	Ritmo sinusal a 64 lpm. Patrón R-R' en V1. Resto, sin alteraciones significativas.
08	Bradicardia sinusal a 59 lpm. Resto, sin alteraciones significativas.
09	Ritmo sinusal a 72 lpm. Signos de hipertrofia ventricular izquierda. Patrón R-R' en V3. Resto, sin alteraciones significativas.
10	Ritmo sinusal a 65 lpm. Arritmia probablemente respiratoria. Resto, sin alteraciones significativas.
11	Ritmo sinusal a 68 lpm. Bloqueo incompleto de rama derecha. Resto, sin alteraciones significativas.
12	Ritmo sinusal a 53 lpm. Sin alteraciones significativas.

4.3. Sunitinib 50mg

4.3.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES				
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC	FR	TRA
01	2	42	172	92	440	450	121	70	42	13	35,7
02	1	60	152	46	350	389	122	77	60	16	36,4
03	1	50	156	79	410	410	123	87	50	12	36,3
04	2	54	172	38	380	402	115	71	54	14	36,2
05	1	51	156	42	420	418	122	79	51	12	35,7
06	2	59	188	72	380	390	119	76	59	11	36,4
07	1	54	164	68	410	400	115	75	54	14	36,4
08	2	67	148	72	370	390	103	60	67	14	36,5
09	2	67	144	65	390	390	114	66	67	11	36,6
10	1	55	152	97	380	400	128	63	55	13	36,4
11	1	75	148	27	320	360	101	63	75	12	36,8
12	2	46	152	36	410	438	103	62	46	11	36,4

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC	FR	TRA
Media	57	159	61	388	403	115,50	70,75	56,67	12,75	36,32
Desviación estándar	9	13	23	33	24	8,87	8,27	9,48	1,54	0,32
Coefficiente variación	0,17	0,08	0,37	0,08	0,06	0,08	0,12	0,17	0,12	0,01
Media geométrica	56	158	57	387	402	115,18	70,32	55,95	12,67	36,32
Mediana	55	154	67	385	400	117,00	70,50	54,50	12,50	36,40
Valor máximo	75	188	97	440	450	128	87	75	16	36,8
Valor mínimo	42	144	27	320	360	101	60	42	11	35,7
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.2. *Constantes vitales y ECG 2 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	44	180	93	420	442	121	59	44
02	1	62	156	53	370	380	120	72	62
03	1	40	180	79	440	455	130	85	40
04	2	46	168	31	380	432	113	68	46
05	1	46	164	42	420	430	134	89	46
06	2	61	172	74	370	380	136	69	61
07	1	48	148	70	410	437	115	73	48
08	2	73	148	70	340	350	110	63	73
09	2	54	128	67	390	402	115	69	54
10	1	44	148	98	410	438	119	55	44
11	1	63	148	22	320	363	101	64	63
12	2	51	160	40	420	422	100	56	51

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	53	158	62	391	411	117,83	68,50	52,67
Desviación estándar	10	15	24	36	35	11,51	10,47	10,01
Coefficiente variación	0,19	0,10	0,39	0,09	0,08	0,10	0,15	0,19
Media geométrica	52	158	57	389	410	117,32	67,80	51,84
Mediana	50	158	69	400	426	117,00	68,50	49,50
Valor máximo	73	180	98	440	455	136	89	73
Valor mínimo	40	128	22	320	350	100	55	40
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.3. *Constantes vitales y ECG 4 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	49	180	92	420	450	116	57	49
02	1	55	160	50	390	395	119	73	55
03	1	43	164	79	420	445	126	75	43
04	2	49	168	34	380	426	110	69	49
05	1	49	152	43	420	432	121	72	49
06	2	53	168	71	390	397	119	74	53
07	1	51	148	70	420	415	114	69	51
08	2	69	152	68	340	360	104	63	69
09	2	56	132	66	400	400	117	71	56
10	1	43	160	94	400	445	118	65	43
11	1	58	128	41	320	390	100	62	58
12	2	46	140	37	440	436	100	61	46

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	52	154	62	395	416	113,67	67,58	51,75
Desviación estándar	7	15	21	35	28	8,41	5,84	7,24
Coefficiente variación	0,14	0,10	0,34	0,09	0,07	0,07	0,09	0,14
Media geométrica	51	154	59	393	415	113,37	67,35	51,32
Mediana	50	156	67	400	421	116,50	69,00	50,00
Valor máximo	69	180	94	440	450	126	75	69
Valor mínimo	43	128	34	320	360	100	57	43
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.4. *Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	46	180	91	420	422	122	58	46
02	1	63	168	59	350	390	121	69	63
03	1	41	176	81	410	450	123	79	41
04	2	52	176	37	380	420	120	70	52
05	1	48	160	47	410	430	124	68	48
06	2	65	184	73	390	380	118	68	65
07	1	46	156	72	390	427	119	65	46
08	2	65	148	69	340	392	100	60	65
09	2	64	124	62	350	376	125	74	64
10	1	43	152	94	400	442	120	58	43
11	1	74	136	35	310	356	100	62	74
12	2	63	144	43	400	380	107	61	63

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	56	159	64	379	405	116,58	66,00	55,83
Desviación estándar	11	19	20	34	30	8,99	6,55	10,96
Coefficiente variación	0,20	0,12	0,32	0,09	0,07	0,08	0,10	0,20
Media geométrica	55	158	61	378	404	116,25	65,71	54,84
Mediana	58	158	66	390	406	120,00	66,50	57,50
Valor máximo	74	184	94	420	450	125	79	74
Valor mínimo	41	124	35	310	356	100	58	41
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.5. *Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	48	176	94	410	426	133	58	48
02	1	56	160	59	380	380	121	69	56
03	1	49	148	82	400	433	118	70	49
04	2	58	180	47	390	392	111	67	58
05	1	54	148	56	390	420	121	74	54
06	2	70	160	74	360	379	129	71	70
07	1	51	168	76	390	420	113	65	51
08	2	68	136	67	330	362	98	56	68
09	2	63	128	63	390	380	124	78	63
10	1	48	156	99	390	431	121	54	48
11	1	65	128	35	310	372	100	61	65
12	2	53	148	43	400	420	109	64	53

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	57	153	66	378	401	116,50	65,58	56,92
Desviación estándar	8	17	20	30	26	10,71	7,35	7,86
Coefficiente variación	0,14	0,11	0,30	0,08	0,06	0,09	0,11	0,14
Media geométrica	56	152	63	377	400	116,04	65,20	56,43
Mediana	55	152	65	390	406	119,50	66,00	55,00
Valor máximo	70	180	99	410	433	133	78	70
Valor mínimo	48	128	35	310	362	98	54	48
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.6. *Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	58	176	93	400	390	138	68	58
02	1	52	152	56	370	420	124	64	52
03	1	47	144	82	400	427	117	69	47
04	2	57	176	42	390	408	117	71	57
05	1	53	156	55	390	420	125	67	53
06	2	63	168	72	380	380	116	69	63
07	1	49	156	71	400	421	116	71	49
08	2	72	140	73	340	350	103	58	72
09	2	67	124	68	360	370	132	78	67
10	1	46	148	95	390	431	108	62	46
11	1	65	132	39	320	391	101	60	65
12	2	54	140	46	390	403	108	64	54

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	57	151	66	378	401	117,08	66,75	56,92
Desviación estándar	8	16	19	26	25	11,26	5,51	8,32
Coefficiente variación	0,15	0,11	0,28	0,07	0,06	0,10	0,08	0,15
Media geométrica	56	150	63	377	400	116,59	66,54	56,37
Mediana	56	150	70	390	406	116,50	67,50	55,50
Valor máximo	72	176	95	400	431	138	78	72
Valor mínimo	46	124	39	320	350	101	58	46
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.7. *Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	47	176	93	410	426	132	68	47
02	1	57	152	53	350	370	120	78	57
03	1	42	172	80	400	452	133	82	42
04	2	56	160	38	380	403	127	82	56
05	1	49	156	54	390	430	117	74	49
06	2	59	168	76	380	397	124	87	59
07	1	49	152	71	410	428	124	71	49
08	2	68	144	74	340	382	114	64	68
09	2	71	116	70	350	369	130	60	71
10	1	45	167	100	390	435	124	67	45
11	1	73	136	26	340	350	100	63	73
12	2	46	148	46	400	436	109	71	46

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	55	154	65	378	407	121,17	72,25	55,17
Desviación estándar	11	17	22	27	33	9,81	8,51	10,68
Coficiente variación	0,19	0,11	0,34	0,07	0,08	0,08	0,12	0,19
Media geométrica	54	153	61	377	405	120,78	71,80	54,26
Mediana	53	154	71	385	415	124,00	71,00	52,50
Valor máximo	73	176	100	410	452	133	87	73
Valor mínimo	42	116	26	340	350	100	60	42
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.8. *Constantes vitales y ECG 24 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	43	176	94	430	440	129	76	41
02	1	58	156	49	380	400	127	82	58
03	1	53	136	81	400	410	121	74	53
04	2	77	170	46	380	338	130	87	67
05	1	51	152	47	390	420	114	71	51
06	2	54	184	72	380	408	131	79	50
07	1	50	168	76	400	430	110	67	50
08	2	67	144	72	340	386	115	64	69
09	2	63	128	61	370	380	123	78	64
10	1	55	140	95	390	402	115	60	55
11	1	75	144	35	310	342	105	65	75
12	2	47	156	35	420	430	104	61	46

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	58	155	64	383	399	118,67	72,00	56,58
Desviación estándar	11	17	21	33	33	9,57	8,71	10,21
Coefficiente variación	0,19	0,11	0,33	0,08	0,08	0,08	0,12	0,18
Media geométrica	57	154	60	381	398	118,31	71,52	55,75
Mediana	55	154	67	385	405	118,00	72,50	54,00
Valor máximo	77	184	95	430	440	131	87	75
Valor mínimo	43	128	35	310	338	104	60	41
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.9. *Constantes vitales y ECG 36 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	70	196	92	400	370	126	82	68
02	1	58	148	59	370	401	122	78	58
03	1	51	168	78	400	420	128	79	51
04	2	56	184	37	370	402	132	82	70
05	1	48	148	58	390	421	116	82	48
06	2	63	172	72	380	360	130	85	59
07	1	73	160	77	370	360	118	78	73
08	2	74	144	72	340	371	109	58	71
09	2	98	128	61	310	312	130	80	91
10	1	49	156	92	390	419	113	69	49
11	1	82	132	17	300	348	104	61	82
12	2	59	160	35	400	400	120	74	58

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	65	158	63	368	382	120,67	75,67	64,83
Desviación estándar	15	20	23	34	34	8,99	8,65	13,39
Coefficiente variación	0,23	0,13	0,37	0,09	0,09	0,07	0,11	0,21
Media geométrica	64	157	57	367	381	120,35	75,17	63,60
Mediana	61	158	67	375	386	121,00	78,50	63,50
Valor máximo	98	196	92	400	421	132	85	91
Valor mínimo	48	128	17	300	312	104	58	48
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.10. Constantes vitales y ECG 48 horas post-dosis

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	50	192	94	450	420	121	70	41
02	1	68	150	60	350	375	125	76	68
03	1	42	172	82	410	445	117	68	42
04	2	66	168	50	360	373	131	81	73
05	1	49	152	43	390	430	115	71	49
06	2	63	168	71	380	377	127	73	60
07	1	70	164	72	380	365	109	69	70
08	2	68	140	73	330	368	100	60	64
09	2	71	136	64	340	360	131	85	78
10	1	54	148	96	390	400	115	57	54
11	1	86	148	16	300	331	94	60	86
12	2	49	164	43	420	415	114	68	54

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	61	159	64	375	388	116,58	69,83	61,58
Desviación estándar	13	16	23	42	34	11,56	8,36	14,13
Coefficiente variación	0,21	0,10	0,36	0,11	0,09	0,10	0,12	0,23
Media geométrica	60	158	58	373	387	116,04	69,38	60,06
Mediana	65	158	68	380	376	116,00	69,50	62,00
Valor máximo	86	192	96	450	445	131	85	86
Valor mínimo	42	136	16	300	331	94	57	41
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.3.11. *Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	2	48	172	94	450	427	131	69	48
02	1	57	148	59	380	382	123	75	57
03	1	44	152	78	410	440	125	77	44
04	2	62	180	47	370	382	130	85	80
05	1	48	152	32	380	426	137	77	48
06	2	67	172	72	380	350	129	81	61
07	1	68	160	69	370	366	110	68	68
08	2	67	128	73	340	355	111	59	63
09	2	73	132	65	370	357	125	83	73
10	1	57	152	95	370	408	117	67	57
11	1	83	140	19	300	340	96	65	83
12	2	62	164	38	400	382	105	62	59

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	61	154	62	377	385	119,92	72,33	61,75
Desviación estándar	11	16	24	36	33	12,21	8,51	12,43
Coefficiente variación	0,18	0,10	0,38	0,10	0,09	0,10	0,12	0,20
Media geométrica	60	154	56	375	383	119,32	71,87	60,62
Mediana	62	152	67	375	382	124,00	72,00	60,00
Valor máximo	83	180	95	450	440	137	85	83
Valor mínimo	44	128	19	300	340	96	59	44
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4. Sunitinib 37.5mg + Ketoconazol 200mg

4.4.1. Constantes vitales y ECG en la situación basal

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES				
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC	FR	TRA
01	1	42	176	97	480	455	113	61	42	16	36,2
02	2	73	152	55	350	362	120	78	73	14	36,5
03	2	55	164	80	410	402	126	73	55	12	36,4
04	1	61	192	54	410	387	120	70	61	14	36,0
05	2	59	144	48	390	385	111	59	59	12	36,3
06	1	57	196	73	410	405	110	70	57	12	35,7
07	2	60	148	77	410	390	121	72	60	12	36,2
08	1	67	124	71	350	360	121	74	65	12	36,1
09	1	58	140	66	390	392	119	71	58	12	36,5
10	2	62	152	98	390	386	119	55	62	10	35,8
11	2	75	140	33	350	362	100	60	75	14	36,7
12	1	49	160	32	420	425	120	77	49	11	36,6

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC	FR	TRA
Media	60	157	65	397	393	116,67	68,33	59,67	12,58	36,25
Desviación estándar	9	22	22	37	27	6,98	7,61	9,08	1,62	0,31
Coficiente variación	0,15	0,14	0,33	0,09	0,07	0,06	0,11	0,15	0,13	0,01
Media geométrica	59	156	62	395	392	116,47	67,93	59,01	12,49	36,25
Mediana	60	152	69	400	389	119,50	70,50	59,50	12,00	36,25
Valor máximo	75	196	98	480	455	126	78	75	16	36,7
Valor mínimo	42	124	32	350	360	100	55	42	10	35,7
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.2. *Constantes vitales y ECG 2 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	42	172	94	490	442	128	64	42
02	2	65	152	59	370	379	111	64	65
03	2	45	176	80	400	435	124	75	45
04	1	47	168	46	410	432	114	66	47
05	2	53	156	43	380	405	108	67	53
06	1	54	196	69	410	415	130	80	54
07	2	57	156	75	390	404	114	67	57
08	1	55	148	69	370	406	106	65	60
09	1	65	136	62	380	382	132	75	65
10	2	52	148	95	400	412	109	53	52
11	2	67	132	29	320	368	120	74	67
12	1	49	160	33	430	423	116	68	49

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	54	158	63	396	409	117,67	68,17	54,67
Desviación estándar	8	18	22	41	23	8,99	7,07	8,28
Coefficiente variación	0,15	0,11	0,35	0,10	0,06	0,08	0,10	0,15
Media geométrica	54	157	59	394	408	117,36	67,82	54,09
Mediana	54	156	66	395	409	115,00	67,00	53,50
Valor máximo	67	196	95	490	442	132	80	67
Valor mínimo	42	132	29	320	368	106	53	42
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.3. *Constantes vitales y ECG 4 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	40	180	94	490	452	125	67	40
02	2	69	156	56	370	372	116	76	69
03	2	41	168	77	410	450	122	70	41
04	1	47	148	44	410	425	117	65	47
05	2	58	156	47	370	410	112	67	58
06	1	48	188	66	410	435	125	77	48
07	2	54	148	72	390	395	119	74	54
08	1	53	144	70	380	407	105	63	55
09	1	69	148	67	380	378	120	75	69
10	2	47	136	94	390	428	116	54	47
11	2	56	124	33	340	405	106	63	56
12	1	51	156	32	440	411	100	56	51

	PR	QRS	EJE	QT	QTC	FC	TAS	TAD
Media	53	154	63	398	414	115,25	67,25	52,92
Desviación estándar	9	18	21	39	25	8,04	7,56	9,37
Coefficiente variación	0,18	0,12	0,33	0,10	0,06	0,07	0,11	0,18
Media geométrica	52	153	59	397	413	114,99	66,85	52,18
Mediana	52	152	67	390	411	116,50	67,00	52,50
Valor máximo	69	188	94	490	452	125	77	69
Valor mínimo	40	124	32	340	372	100	54	40
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.4. *Constantes vitales y ECG 6 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	48	184	94	450	422	124	62	48
02	2	67	148	51	350	370	122	75	67
03	2	51	176	83	400	407	119	63	51
04	1	56	160	46	390	402	127	73	56
05	2	61	156	48	390	405	117	64	61
06	1	59	204	74	390	395	120	77	59
07	2	55	156	77	380	405	116	61	55
08	1	60	140	71	370	385	109	59	59
09	1	75	140	61	370	360	133	79	75
10	2	47	156	96	390	420	120	45	47
11	2	62	124	39	350	385	100	60	62
12	1	62	156	39	400	369	116	73	62

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	59	158	65	386	394	118,58	65,92	58,50
Desviación estándar	8	21	20	26	20	8,40	9,77	7,94
Coefficiente variación	0,14	0,14	0,32	0,07	0,05	0,07	0,15	0,14
Media geométrica	58	157	62	385	393	118,30	65,20	58,01
Mediana	60	156	66	390	399	119,50	63,50	59,00
Valor máximo	75	204	96	450	422	133	79	75
Valor mínimo	47	124	39	350	360	100	45	47
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.5. *Constantes vitales y ECG 8 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	41	168	93	470	451	132	67	41
02	2	70	144	53	320	360	106	62	70
03	2	54	168	79	390	400	127	69	54
04	1	48	164	39	400	429	119	73	48
05	2	75	156	45	350	350	122	66	75
06	1	54	184	69	400	408	121	69	54
07	2	50	152	75	390	420	132	67	41
08	1	59	124	74	360	395	108	56	58
09	1	72	132	62	370	365	128	75	72
10	2	62	152	96	390	400	109	55	62
11	2	61	140	27	350	390	104	59	61
12	1	61	152	45	410	396	103	66	61

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	59	153	63	383	397	117,58	65,33	58,08
Desviación estándar	10	17	22	38	29	11,05	6,26	11,17
Coefficiente variación	0,17	0,11	0,34	0,10	0,07	0,09	0,10	0,19
Media geométrica	58	152	59	382	396	117,10	65,05	57,06
Mediana	60	152	66	390	398	120,00	66,50	59,50
Valor máximo	75	184	96	470	451	132	75	75
Valor mínimo	41	124	27	320	350	103	55	41
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.6. *Constantes vitales y ECG 10 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	45	196	93	450	445	127	63	45
02	2	75	152	58	330	350	113	69	75
03	2	52	168	81	390	410	125	73	52
04	1	48	164	37	400	425	119	69	48
05	2	74	144	53	350	350	122	61	74
06	1	52	180	73	390	406	121	72	52
07	2	55	160	78	380	400	106	76	55
08	1	62	124	73	370	380	105	60	61
09	1	70	116	70	350	362	116	70	70
10	2	54	148	94	390	400	117	60	54
11	2	75	128	39	350	365	105	63	75
12	1	56	148	46	420	401	112	64	56

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	60	152	66	381	391	115,67	66,67	59,75
Desviación estándar	11	23	20	34	30	7,62	5,50	10,96
Coefficiente variación	0,18	0,15	0,29	0,09	0,08	0,07	0,08	0,18
Media geométrica	59	151	63	379	390	115,43	66,46	58,85
Mediana	56	150	72	385	400	116,50	66,50	55,50
Valor máximo	75	196	94	450	445	127	76	75
Valor mínimo	45	116	37	330	350	105	60	45
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.7. *Constantes vitales y ECG 12 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	42	188	94	420	450	123	70	42
02	2	67	144	58	330	370	114	70	67
03	2	48	176	78	400	430	121	65	48
04	1	49	152	43	390	428	127	78	49
05	2	72	148	52	340	355	115	74	72
06	1	55	184	70	390	403	120	77	55
07	2	56	152	75	380	402	108	67	56
08	1	56	120	75	370	400	109	63	60
09	1	75	120	64	320	357	128	77	75
10	2	50	152	95	390	423	116	59	50
11	2	62	124	28	350	390	106	64	62
12	1	52	156	39	410	410	108	66	52

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	57	151	64	374	402	116,25	69,17	57,33
Desviación estándar	10	23	21	32	30	7,61	6,22	10,14
Coefficiente variación	0,18	0,15	0,33	0,09	0,07	0,07	0,09	0,18
Media geométrica	56	150	61	373	400	116,02	68,91	56,53
Mediana	56	152	67	385	403	115,50	68,50	55,50
Valor máximo	75	188	95	420	450	128	78	75
Valor mínimo	42	120	28	320	355	106	59	42
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.8. *Constantes vitales y ECG 24 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	43	176	94	440	438	137	65	43
02	2	60	156	60	380	386	128	83	61
03	2	52	148	81	390	408	128	75	48
04	1	55	160	45	400	395	115	68	55
05	2	54	148	47	360	390	118	68	52
06	1	60	180	70	380	388	129	76	60
07	2	59	156	72	390	387	110	69	57
08	1	60	124	74	350	390	111	64	65
09	1	70	140	64	370	362	121	73	70
10	2	64	144	96	380	385	121	67	58
11	2	61	120	14	330	388	102	64	64
12	1	47	160	37	440	430	109	69	47

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	57	151	63	384	396	119,08	70,08	56,67
Desviación estándar	7	18	24	32	21	10,20	5,68	8,05
Coefficiente variación	0,13	0,12	0,38	0,08	0,05	0,09	0,08	0,14
Media geométrica	57	150	57	383	395	118,68	69,88	56,13
Mediana	60	152	67	380	389	119,50	68,50	57,50
Valor máximo	70	180	96	440	438	137	83	70
Valor mínimo	43	120	14	330	362	102	64	43
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.9. *Constantes vitales y ECG 36 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	53	176	93	440	408	118	79	53
02	2	77	144	54	340	355	138	76	73
03	2	53	180	84	410	430	131	76	53
04	1	46	164	42	390	426	118	73	46
05	2	60	164	57	390	393	124	81	52
06	1	54	204	70	390	401	115	71	54
07	2	72	148	81	370	365	115	73	72
08	1	76	124	69	330	350	115	69	78
09	1	67	136	64	370	380	118	73	67
10	2	48	160	94	390	420	119	65	48
11	2	76	140	25	320	360	104	64	65
12	1	58	152	35	420	395	97	69	58

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	62	158	64	380	390	117,67	72,42	59,92
Desviación estándar	11	22	22	36	28	10,74	5,18	10,67
Coefficiente variación	0,19	0,14	0,35	0,10	0,07	0,09	0,07	0,18
Media geométrica	61	156	60	378	389	117,21	72,25	59,07
Mediana	59	156	67	390	394	118,00	73,00	56,00
Valor máximo	77	204	94	440	430	138	81	78
Valor mínimo	46	124	25	320	350	97	64	46
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.10. *Constantes vitales y ECG 48 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	44	180	93	480	447	124	64	44
02	2	94	152	62	340	323	122	76	92
03	2	47	156	82	410	430	123	80	47
04	1	49	156	43	390	421	107	65	49
05	2	57	152	51	360	373	127	73	63
06	1	62	176	72	380	380	114	64	62
07	2	65	160	73	370	380	104	61	60
08	1	69	144	70	350	376	121	77	71
09	1	80	128	65	350	350	122	77	80
10	2	60	148	98	380	400	114	66	57
11	2	64	128	25	330	380	101	62	63
12	1	57	160	36	420	402	105	67	57

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	62	153	64	380	389	115,33	69,33	62,08
Desviación estándar	14	16	22	42	34	9,07	6,77	13,75
Coefficiente variación	0,23	0,10	0,35	0,11	0,09	0,08	0,10	0,22
Media geométrica	61	153	60	378	387	115,00	69,03	60,78
Mediana	61	154	68	375	380	117,50	66,50	61,00
Valor máximo	94	180	98	480	447	127	80	92
Valor mínimo	44	128	25	330	323	101	61	44
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.4.11. *Constantes vitales y ECG 72 horas post-dosis*

VOL	PERIODO	ECG					CONSTANTES VITALES		
		FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
01	1	48	180	93	490	421	124	67	48
02	2	70	148	60	350	361	134	76	76
03	2	45	156	81	420	437	115	69	39
04	1	66	180	47	390	380	118	78	66
05	2	53	144	48	380	390	117	70	54
06	1	59	188	68	380	395	120	78	59
07	2	86	160	79	350	330	132	77	88
08	1	70	124	73	340	368	109	62	68
09	1	75	136	66	350	358	124	77	75
10	2	51	148	97	390	400	111	62	59
11	2	68	128	28	320	367	107	65	70
12	1	60	176	35	410	392	113	69	60

	FC	PR	EJE	QT	QTC	TAS	TAD	FC
Media	63	156	65	381	383	118,67	70,83	63,50
Desviación estándar	12	21	22	45	29	8,57	6,16	13,28
Coefficiente variación	0,19	0,14	0,34	0,12	0,08	0,07	0,09	0,21
Media geométrica	62	154	61	378	382	118,39	70,59	62,16
Mediana	63	152	67	380	385	117,50	69,50	63,00
Valor máximo	86	188	97	490	437	134	78	88
Valor mínimo	45	124	28	320	330	107	62	39
N	12	12	12	12	12	12	12	12

4.5. Cálculo de los valores medios del QTc a cada tiempo

Tiempo	SUN 50mg	SUN 37,5 mg+KETO 200 mg
0	403,08	392,58
2	410,92	408,58
4	415,92	414,00
6	405,42	393,75
8	401,25	397,00
10	400,92	391,17
12	406,50	401,50
24	398,83	395,58
36	382,00	390,25
48	388,25	388,50
72	384,58	383,25

4.6. Cálculo de la diferencia de los valores medios del QTc a cada tiempo respecto al valor basal

Tiempo	SUN 50mg	SUN 37,5 mg+KETO 200 mg
0	0,00	0,00
2	7,83	16,00
4	12,83	21,42
6	2,33	1,17
8	-1,83	4,42
10	-2,17	-1,42
12	3,42	8,92
24	-4,25	3,00
36	-21,08	-2,33
48	-14,83	-4,08
72	-18,50	-9,33

5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

VOL	SECUENCIA	TRATAMIENTO	ACONTECIMIENTO ADVERSO	FECHA DE INICIO	FECHA FIN	INTENSIDAD	GRAVEDAD	RELACIÓN CAUSAL	ESPERABILIDAD	ACTITUD
1	BA	B	flatulencia	15/04/2012	15/04/2012	leve	no grave	probable	si	ninguna
3	AB	B	sinusitis	06/05/2012	15/05/2012	moderada	no grave	improbable	no	tratamiento
4	BA	A	síncope	22/05/2012	22/05/2012	moderada	no grave	no relacionada	si	tratamiento
4	BA	B	nauseas	14/04/2012	14/04/2012	leve	no grave	probable	si	ninguna
4	BA	B	nauseas	15/04/2012	15/04/2012	leve	no grave	probable	si	ninguna
4	BA	B	síncope	17/04/2012	17/04/2012	moderada	no grave	posible	si	tratamiento postural
5	AB	B	dolor de garganta	19/05/2012	19/05/2012	leve	no grave	improbable	no	tratamiento
5	AB	A	diarrea	19/04/2012	19/04/2012	leve	no grave	probable	si	ninguna
6	BA	B	somnolencia	14/04/2012	14/04/2012	leve	no grave	posible	si	ninguna
6	BA	B	contractura cervical	20/04/2012	20/04/2012	leve	no grave	no relacionada	no	ninguna
8	BA	B	cansancio	23/04/2012	23/04/2012	leve	no grave	posible	si	ninguna
8	BA	B	cefalea	23/04/2012	23/04/2012	leve	no grave	posible	si	ninguna
9	BA	B	malestar general	21/04/2012	21/04/2012	leve	no grave	posible	si	tratamiento
9	BA	B	cansancio	21/04/2012	21/04/2012	leve	no grave	posible	si	tratamiento
11	AB	A	cefalea leve	20/04/2012	20/04/2012	leve	no grave	no relacionada	no	tratamiento

6. TRATAMIENTO CONCOMITANTE

VOL	TRATAMIENTO	DOSIS ÚNICA	POSOLOGÍA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	MOTIVO DEL TRATAMIENTO
01	ibuprofeno	NO	600 mg cada 8 horas	14/05/2012	19/05/2012	Dolor e inflamación en primer dedo del pie derecho tras traumatismo
03	amoxicilina, ácido clavulánico	NO	875/125 mg cada 8 horas	07/05/2012	15/05/2012	Sinusitis
05	ibuprofeno	SI	600 mg	19/05/2012	19/05/2012	Dolor de garganta
09	ibuprofeno	SI	650 mg	21/04/2012	21/04/2012	Cansancio y malestar general
11	paracetamol	SI	1 gr	20/04/2012	20/04/2012	Cefalea leve

ANEXO 3. CONSENTMIENTOS INFORMADOS

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**

Investigador principal: Dr Enrique Grande Pulido
Teléfono de contacto:

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 (en estudios posteriores) 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,

Código del protocolo: KS-ONCOFRMA-01
Versión: 1, de 15 de octubre de 2010
Hospital Ramón y Cajal

permitiendo reducir su dosis y por tanto el coste e incluso la toxicidad asociada al tratamiento. El ketoconazol está aprobado por la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios desde el año 1984 y se utiliza para el tratamiento de infecciones por hongos de diferente localización: piel, pelo, uñas, tracto genito-urinario, etc.

Tanto el sunitinib como el ketoconazol serán aportados por el promotor del estudio.

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 tiroides), 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), rhabdomiólisis (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, fobia 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

Código del protocolo: KS-ONCOFRMA-01

Versión: 1, de 15 de octubre de 2010

Hospital Ramón y Cajal

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 (catéter 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 tres 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

Código del protocolo: KS-ONCOFRMA-01

Versión: 1, de 15 de octubre de 2010

Hospital Ramón y Cajal

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 o 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 consumidos 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 Universitario "Ramón y Cajal".

Firma del Voluntario

Por el Equipo Investigador

Nombre

Dr/a.

Fecha:

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 :

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION DE VOLUNTARIOS

Ensayo clínico abierto, cruzado y aleatorizado de bioequivalencia de la combinación (sunitinib 37,5 mg+ketoconazol 200 mg) y sunitinib 50 mg en dosis única para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS

PROMOTOR:

FUNDACION PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMEDICA DEL HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Código de protocolo: _KS-ONCOFARMA-02

Versión _1 de 20 de diciembre de 2011

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 si con la administración de sunitinib 37,5 mg combinado con ketoconazol 200 mg (todos son comprimidos para administración por vía oral) 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.

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 sem consecutivas, seguido de 2 sem de descanso (ciclo de 6 sem) 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 asociado 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: en el estudio previo que realizamos en nuestra unidad con este mismo fármaco, en el que participaron 12 voluntarios sanos, no se detectó ninguna reacción adversa grave, los acontecimientos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron molestias gastrointestinales fundamentalmente epigastralgia y pirosis (dolor de estomago y ardor) y dolor de cabeza, un voluntario presento disminución en el número de glóbulos blancos en la sangre después del tratamiento, pero no tuvo ninguna consecuencia clínica.

Sunitinib en general es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más comunes (observados en más de un 20% de los pacientes) asociados al tratamiento continuado, es decir en pacientes que lo toman de forma crónica, 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 tiroides), 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 (UEC), en la planta 7ª izquierda, 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 una secuencia de tratamiento AB o BA, siendo:

A: sunitinib 50 mg,

B: sunitinib 37,5 mg + ketoconazol 200 mg

Por lo tanto los participantes recibirán los 2 tratamientos pero el orden también será definido al azar, por lo que cada uno de los sujetos participantes deberá ingresar en la Unidad del Hospital Ramón y Cajal en 2 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 que corresponde con el día de ingreso en la UEC). Para ello, deberá acudir a la UEC a las 09:00h en ayunas los 3 días previos y los 2 días posteriores al ingreso para que el equipo investigador le administre la medicación y pueda garantizar la correcta toma de la medicación. Y

La participación en el estudio, cuya duración es de aproximadamente 3 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.

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 dos 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 dos pautas terapéuticas que usted recibirá a lo largo del ensayo, permanecerá ingresado en la UEC durante 12 horas para observación y extracción de muestras de sangre. Antes de la administración de cada uno de los preparados se realizará toma de constantes, exploración física y electrocardiograma y se le colocará una vía intravenosa 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: 2horas, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h y 12h. Tras la extracción correspondiente a las 12h, los voluntarios podrán abandonar la UEC, acudiendo de nuevo a las 24h, 36h, 48h y 72 h para realizar las últimas extracciones de sangre. En total son 14 muestras lo que supone 140 ml, por lo que en el total del ensayo se saca una cantidad de sangre es menor a lo que supone una donación. Durante el ingreso, cada 2 horas (de forma basal y coincidiendo con las extracciones de sangre realizadas a las 2h, 4h, 6h, 8h, 10h y 12h) se realizará también un electrocardiograma así como a las 24h, 36h, 48h y 72h. 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 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.

Al finalizar el primer periodo de ingreso y antes de comenzar el segundo (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 la Dra Gálvez en el teléfono 913368825 o la Dra Aguilar o cualquiera de los médicos del equipo de investigación en el teléfono 917291890

COMPENSACIÓN POR PARTICIPACIÓN

La participación en este estudio tiene una compensación de 605 euros que se abonarán mediante un cheque nominativo una vez finalizado. En todo caso 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 o 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**.

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.

REVISIÓN ÉTICA

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

Por el Equipo Investigador

Nombre

Dr/a.

Fecha:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Ensayo: **Ensayo clínico abierto, cruzado y aleatorizado de bioequivalencia de la combinación (sunitinib 37,5 mg-ketoconazol 200 mg) y sunitinib 50 mg en dosis única para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS.**

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 :

ANEXO 4. AUTORIZACIONES

FECHA: 27/01/2011

REFERENCIA: MUH/CLIN

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

DESTINATARIO:

Fundación Investigación Biomédica H. Ramón y Cajal
Itziar de Pablo
Ctra. Colmenar Viejo km 9.100
21034 Madrid
España

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico 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", N° EudraCT "2010-023739-41".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 4811 / RG 8865
Fecha: 02/02/2011 13:01:50

CORREO ELECTRÓNICO

aecaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 91 8225174 / 5215
FAX: 91 8225076

Referencia: MUH/CLIN

Fecha: 27/01/2011

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2010-023739-41

**DESTINATARIO: Fundación Investigación Biomédica H. Ramón y Cajal
Itziar de Pablo
Ctra. Colmenar Viejo km 9.100
21034 Madrid
España**

Vista la solicitud formulada por **Fundación Investigación Biomédica H. Ramón y Cajal** para la realización del ensayo clínico número 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**", código de protocolo del promotor **KS-ONCOFARMA-01**, cuyo promotor es **Fundación Investigación Biomédica H. Ramón y Cajal** se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 21/01/2011 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2010-023739-41,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad

D^a. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comité Ético de Investigación Clínica



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**, Nº 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.

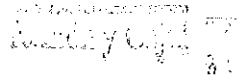
La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

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 12 de Abril de 2011


COMITÉ ÉTICO
DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dra. Sonesoles Sancho Garcia
Presidenta del CEIC



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comité Ético de Investigación Clínica



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).

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

Madrid 12 de Abril de 2011

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

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



REGISTRO DE ENTRADA
Ref:07/192978.9/12 Fecha:07/03/2012 14:36
Registro del Servicio Madrileño de Salud
Registro Servicio Madrileño de Salud
Destino: Sb.Medica Docencia e Invest.H.RyC

DEPARTAMENTO
MEDICAMENTOS
USO HUMANO

DESTINATARIO:

Fundación Investigación Biomédica Hospital
Ramón y Cajal
D^a Itziar de Pablo
Ctra Colmenar Viejo KM 9,100
28034 Madrid
ESPAÑA

REFERENCIA: MUH/CLIN

FECHA: 24/02/2012

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Ensayo clinico abierto, cruzado y aleatorizado de bioequivalencia de la combinación (sunitinib 37,5 mg-ketoconazol 200 mg) y sunitinib 50 mg en dosis única para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS", N° EudraCT "2012-000235-12".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 7469 / RG 13113
Fecha: 02/03/2012 10:22:26

CORREO ELECTRÓNICO

aeceaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 91 8225174 / 5215
FAX: 91 8225076

Referencia: MUH/AEC

Fecha: 24/02/2012

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2012-000235-12

DESTINATARIO: Fundació Invest. Biomédica Hospital Ramón y Cajal
Itziar de Pablo
Ctra Colmenar Viejo KM 9,100
28034 Madrid
España

Vista la solicitud formulada por **Fundació Invest. Biomédica Hospital Ramón y Cajal** para la realización del ensayo clínico número EudraCT **2012-000235-12** titulado "**Ensayo clínico abierto, cruzado y aleatorizado de bioequivalencia de la combinación (sunitinib 37,5 mg-ketoconazol 200 mg) y sunitinib 50 mg en dosis única para reducir la dosis habitual y el impacto del sunitinib en el SNS**", código de protocolo del promotor **KS-ONCOFARMA-02**, cuyo promotor es **Fundació Invest. Biomédica Hospital Ramón y Cajal** se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 23/01/2012 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

A estos antecedentes de hecho les son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables,



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2012-000235-12,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

 SaludMadrid	Hospital Universitario Ramón y Cajal Comité Ético de Investigación Clínica	 Comunidad de Madrid
--	--	--

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 INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL RAMON Y CAJAL** para que sea realizado en este Hospital el ensayo clínico titulado:

Ensayo clínico abierto, cruzado y aleatorizado de bioequivalencia de la combinación (sunitinib 37'5 mg-ketoconazol 200 mg) sunitinib 50 mg en dosis única para reducir la dosis habitual y el impacto de sunitinib en el SNS

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.

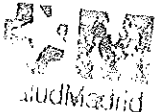
La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

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 la Dra. M. Ángeles Gálvez Múgica como investigadora Principal. (Condicionado a la contratación de la póliza de seguros)

Lo que firmo en Madrid a 30 de Diciembre de 2011


 Hospital Universitario
 Ramón y Cajal
 SaludMadrid
**COMITÉ ÉTICO DE
 INVESTIGACIÓN CLÍNICA**



TÍTULO:

Ensayo clínico abierto, cruzado y aleatorizado de bioequivalencia de la combinación (sunitinib 37'5 mg-ketoconazol 200 mg) sunitinib 50 mg en dosis única para reducir la dosis habitual y el impacto de sunitinib en el SNS

PROMOTOR: FUNDACION INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL RAMON Y CAJAL

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

HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión 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. M^a Jesús Blanchard Rodríguez (Hematología).
- Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco. (Farmacóloga Clínica).
- Dr. Alejandro del Río Busto (Cardiología).
- Dra. María de los Ángeles Gálvez Múgica. (Farmacóloga Clínica).
- Dr. José Manuel Garrido Jiménez (Cirugía Cardiovascular).
- Dra. M^a Luisa García de Paredes (Oncología Médica).
- Dra. Elena Molina Martín (Servicio de Farmacia Área 4 A. Primaria).
- D. Alfonso Muriel García (Bioestadística Clínica).
- Dr. José Antonio Pérez Molina (Enfermedades Infecciosas).
- 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).
- Dr. José Miguel Sánchez Torres (Oncología MD Anderson).
- Dra. Sonsoles Sancho García. (Oncología Radioterápica).
- Dr. José Luis San Millán López (Genética Molecular).
- Dra. Sonia Soto Díaz (Médico de Familia, Atención Primaria).

Según nuestros PNTs, en las evaluaciones de los protocolos en los que algún miembro del CEIC actúa como investigador/colaborador, éste se ausenta de la reunión durante la discusión del mismo.

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

Fdo. Dra. Sonsoles Sancho García
Presidenta del CEIC

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



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

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