

XIV ENCUENTRO FUNDACIÓN SALUD 2000

El gen KRAS y cetuximab, unidos en la lucha por individualizar el tratamiento

REDACCIÓN
EL GLOBAL

La individualización de los tratamientos en el campo de la oncología fue el tema que centró el XIV Encuentro Fundación Salud 2000, organizado en colaboración con Fundamed. En opinión de Luis Valenciano, presidente del Consejo Científico Asesor de la Fundación Salud 2000, se trata de una cuestión muy relevante, especialmente desde el punto de vista de la sensibilización del paciente y su posible reacción ante nuevas posibilidades de tratamiento.

En el reciente Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) se han presentado resultados de dos estudios internacionales que suponen, según Albert Abad, jefe de sección del Servicio de Oncología Médica del Hospital Germans Trias i Pujol de Barcelona, "el primer resultado contundente respecto a la posibilidad de individualizar el tratamiento a una parcela concreta de pacientes". Se trata de CRYSTAL y OPUS, los dos estudios pivotaes de cetuximab (Erbiximab®) en primera línea de cáncer colorrectal metastásico, que han demostrado que el estado mutacional del gen KRAS determina si un paciente se beneficiará o no de este fármaco, que actúa bloqueando la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se ha visto que aproximadamente el 65 por ciento de los pacientes tienen KRAS *Wild Type* o nativo y son candidatos directos a recibir cetuximab como tratamiento de elección de primera línea, combinado con quimioterapia FOLFOX o FOLFORI, en cáncer colorrectal.

Regulación y aprobación

Con estos resultados, Jesús García-Foncillas, director del Dpto. de Oncología y Radioterapia de la Clínica Univ. de Navarra, asegura que "es un hito que algunas agencias reguladoras consideren los biomarcadores como puntos para la decisión terapéutica". La actividad de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se está enfocando en este sentido y "prácticamente el 90 por ciento de los medicamentos y biomarcadores que se están sometiendo para evaluación en relación con respuesta

Al pensar en el reto más próximo de la oncología, todo apunta a estrategias basadas en el terreno de los biomarcadores que permitan ofrecer un tratamiento individualizado para cada paciente. De hecho, como

coinciden en apuntar los expertos, este objetivo se puede considerar desde ya, una realidad que da sus primeros pasos, pero además, supone un horizonte de esperanza para los pacientes en el futuro.



De izquierda a derecha: David Beas (Merck Serono), Luis Valenciano (Fundación Salud 2000), Rocio García (moderadora), Albert Abad (Hospital Germans Trias i Pujol), Angel Carracedo (Instituto Medicina Legal de la Univ. de Santiago) y Jesús García-Foncillas (Clínica Univ. de Navarra).

son quimioterápicos", indica Ángel Carracedo, director del Instituto de Medicina Legal de la Univ. de Santiago de Compostela.

Por tanto, los marcadores biológicos suponen unas vías de actuación muy específicas que no se pueden obviar, en aras de alcanzar la máxima eficacia para una parcela de pacientes y, con ello, la rentabilidad de los tratamientos. En esta línea, García-Foncillas destacó que a partir de ahora será impensable "no dar la opción terapéutica de cetuximab a los pacientes con KRAS nativo, puesto que según el estudio CRYSTAL pueden beneficiarse de hasta un 32 por ciento de reducción del riesgo de progresión".

Elegir biomarcador

Ahora bien, ¿quién decide que un biomarcador es válido y debe ser llevado a la práctica clínica? A su propia pregunta, Ángel Carracedo se responde que, si bien las agencias reguladoras tienen un papel indiscutible y deben ser más activas, cada vez se hace más necesario que "las sociedades científicas tengan también un papel acti-

vo" que complemente la tarea de las agencias en lo referente a las recomendaciones y protocolos. Sin embargo, hubo disparidad de opiniones. "Yo no creo en las agencias reguladoras en ese sentido, pues lo que lo marca es la evidencia científica", matizó García-Foncillas, insistiendo en que la función de la agencia es establecer el nivel de evidencia científica preciso para que un biomarcador sea recomendado oficialmente.

Por otro lado, a ningún experto se le escapa que, más allá de la conocida optimización del tratamiento y la reducción de efectos secundarios —que son la cuarta o quinta causa de muerte en los países occidentales, según Carracedo—, la actual búsqueda de biomarcadores pasa por una razón necesariamente económica, el coste-efectividad de estas investigaciones. Carracedo hizo un llamamiento a la Administración pública, indicando que "debería apoyarlas y además hacer la retrospectiva a fármacos que ya están en el mercado".

En el caso concreto de cetuximab, existe la urgencia de que las

agencias regulen la determinación de la prueba del gen KRAS, como afirmó Albert Abad, puesto que el oncólogo se encuentra en un conflicto a la hora de indicar o no dicho fármaco. Por su parte, David Beas, director de la Unidad de Oncología de Merck Serono, estima que se están dando los pasos adecuados con cetuximab, que ya ha sido aprobado por el CHMP (comité científico de la EMA). Así, "en breve desde Merck haremos todo lo posible para facilitar a los profesionales sanitarios la determinación de KRAS de forma rápida y eficaz", explica.

Una sencilla prueba

Sin embargo, Ángel Carracedo hizo referencia a que protocolizar una prueba para determinar el fármaco más adecuado y hacerla extensiva a nivel general es "una necesidad complicada", debido a que los medicamentos se suelen administrar en combinación. A su juicio, es imprescindible progresar en informes farmacogenéticos globales, en los que el clínico tenga unos datos que le permitan orientar la terapia más adecuada.

Por tanto, las posibilidades que ofrece cetuximab demostradas en los estudios centrados en el gen KRAS sufren el riesgo de quedar como miel en los labios. "En este momento, va a costar mucho plantearse qué hacer en primera línea con un paciente con cáncer de colon metastásico", explica García-Foncillas, sobre todo si no conoces el estatus de KRAS, referente a lo cual añadió "y no hablamos de centros con capacidad de hacerlo, sino de la gran mayoría de los centros de este país". De hecho, el 99 por ciento de la asistencia oncológica en España, es decir, la práctica totalidad, no cuenta con recursos para llevar a cabo esta determinación.

Ante esta situación, sólo cabe esperar "un sobreesfuerzo por parte de los centros médicos, que pondrán los recursos necesarios para que la determinación se ponga en marcha en un tiempo prudencial". Según Carracedo, "hay laboratorios en la mayor parte de las comunidades dotados para hacer este tipo de determinaciones". Por tanto, se trata de una labor de las estructuras públicas hospitalarias, "aunque, en el caso concreto de cetuximab, la industria farmacéutica ayude, poniéndose a disposición de las autoridades sanitarias de cada comunidad".

En cuanto a la determinación de polimorfismos genéticos, Abad matizó que existe ya un chip que facilita la rutina del hospital y, por su parte, Carracedo destacó la importancia de valorar la calidad de estos chips, puesto que "hay errores en muchos laboratorios".

En el caso concreto de la determinación de KRAS, David Beas resaltó que ante la aparición de los recientes datos presentados en ASCO en los estudios CRYSTAL y OPUS, donde en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia estándar en combinación con cetuximab con KRAS nativo se alcanzan respuestas de hasta el 60 por ciento y disminución del riesgo a la progresión de hasta el 43 por ciento, "la determinación del estado del gen KRAS pasa a ser un problema de salud pública donde todos los pacientes susceptibles de tratamiento deberían tener la posibilidad de conocer si el estado de su gen es nativo", concluyó Beas.

Los expertos opinan

Albert Abad, jefe de Sección del Serv. de Oncología Médica del Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)



"El polimorfismo genético se puede determinar en un simple análisis de sangre y también en saliva; ya existe un chip que facilita la rutina en el hospital"

Angel Carracedo, director del Instituto de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela



"Algunas veces la decisión del oncólogo es muy difícil por el simple hecho de que la ficha técnica no está clara; hay que trabajar mucho en la protocolización"

Jesús García-Foncillas, director de Oncología y Radioterapia de la Clínica Universitaria de Navarra



"A partir de ahora, será impensable no dar la opción terapéutica de cetuximab a los pacientes con KRAS nativo"

David Beas, director de la Unidad de Oncología de Merck Serono (división biotecnológica de Merck)



"La determinación de KRAS pasa a ser un problema de salud pública, en estos pacientes debería poder conocerse si el estatus de su gen es nativo o mutado"